

乗り物酔い

神山 潤*

はじめに

人類は自らの足以外の手段で移動をするようになって乗り物酔い (motion sickness: MS) に遭遇した。移動手段に応じて車酔い, 船酔い, 宇宙酔いなどの言葉や動揺病といういい方もされる。MS は人類以外の哺乳類にもみられるが, 嘔吐で把握される。ラットは嘔吐しないが, 異味症 (pica) がラットの MS の症状と考えられている¹⁾。MS を痛み同様, 生体への不利益から身体を守る警告, あるいは恒常性維持目的で進化の過程で生じた症状と捉える立場がある²⁾。MS を長時間放置され脱水に陥り死亡した例も知られているが, この場合, 直接の死因が MS とはいいがたい。

I 臨床的特徴

なじみのない動きを経験した際に悪心・嘔吐, 顔面蒼白, 冷や汗, 流涎, 過呼吸, 頭痛がひき起こされる³⁾。実際に動きはなくとも, 動きを想起させられるような視・聴覚刺激, また重力の低下 (宇宙酔い) でも同様の症状は惹起される。しばしば眠気, あくびを伴う。MS 症状として回転性めまいが出現する際には, 眼振が観察される⁴⁾。誘発要因は換気不良や恐怖や不安, 睡眠不足, 空腹 (低血糖), 疲労, 深酒, 体調不良 (感冒など) である。片頭痛の者に生じやすく, MS と片頭痛の

症状発現に共通する機構も想定されている⁵⁾。問題となる動きに長時間曝されていると慣れる場合があるが, 運動が激しくなったり, 中断後に再開されたりすると症状は再度出現する。脳血管障害が同様の症状を呈する場合がある。女性 (とくに妊娠中, 生理中, ホルモン加療中) に多く, 乳幼児や高齢者には生じにくい。

アメリカ疾病管理予防センター発行の旅行者向けの健康読本 (The Yellow Book)⁶⁾には注意事項として, 普段から自分の不得手な刺激を知っておくこと, 揺れの少ない適切な場所の確保 (車は乗るより運転せよ, 車やバスに乗る際は前の座席に, 飛行機では翼近く, 船なら船室中央), 症状出現前の食事摂取の影響は人さまざま, カフェインを含む飲み物と服薬, 刺激の軽減 (遠くを見る, 目を閉じる, うつ伏せで横になる), アロマ, 指圧, 磁気刺激, があげられている。Yellow book にはないが, 後ろ向きの席は避けるべき, 頭部を固定せよ, 読書は避けよ, 船では船内よりもデッキに出よ, も対策としてよく助言される。

II 病態生理

MS の病態生理はいまだ不明である。MS 発現には前庭系が機能していることが必須だが, 最後野や前庭小脳路は MS 発現に必要な構造ではない⁷⁾。前庭系からの情報は前庭神経核を経て孤束核に入るといふ⁵⁾。前庭過剰刺激説では三半規管と耳石器は過剰な刺激を受け, 前庭眼反射による眼振の出現, 前庭自律神経反射による悪心・嘔吐, 前庭脊髄反射による平衡失調が生じるとされる。しかし, 低重力状態で生じる宇宙酔いや, 視覚誘発性の MS (スクリーンで運動を見た場合な

Kohyama Jun

* 東京ベイ浦安市川医療センター

[〒279-0001 浦安市当代島 3-4-32]

TEL 047-351-3101 FAX 047-352-6237

E-mail: j-kohyama@jadecom.or.jp

ど)を前庭過剰刺激説で説明することはできない。現在、最も支持されている neural mismatch 仮説によると、各自は幼少期に視覚、聴覚、筋腱などの固有受容体知覚、あるいは運動時の知覚について、前庭系からの入力との間に一定のモデルを構築しており、MS に際してはこのモデルにしたがった期待される状態が得られず、期待と実際との間に乖離 (mismatch) が生じることで、① MS 症状をもたらす神経内分泌系が作動し、② 新たなモデルが構築される、という。なお、MS の症状 (顔面蒼白、冷や汗、流涎) にはいわゆる自律神経症状も含まれるが、これらの症状をもたらす迷走神経遠心路の活性化は孤束核を介すると考えられている⁵⁾。

個人差については未だその神経化学的背景を説明するにはいたっていないが、MS を呈する人は、化学療法に際して悪心・嘔吐を生じやすい。乳幼児に生じにくい点については、mismatch 仮説にしたがえば、乖離の対象となる内的モデルを確立できていない、と解釈することは可能だ。

III 治療とその背景

α -fluoromethylhistidine (FMH) によって脳内ヒスタミンが枯渇したラットでは MS (pica 症状) は生じないことから脳内の H_1 受容体が MS に関与しているとされる。また、ラットに pica をもたらす刺激をくり返すと、慣れが生じ pica の頻度は次第に減る。この慣れに対し、FMH は影響を与えない。Takeda ら¹⁾はこのことから H_1 受容体は MS の症状発現には関わるが、慣れの形成には関わらない、と結論している。抗ヒスタミン薬は悪心・嘔吐発現後であっても MS 症状を軽減させる。嘔吐中枢 (延髄の小細胞性網様体、孤束核、迷走神経背側核、疑核を含む領域) に確認されている H_1 受容体を介しての効果が想定されている。

片側の外耳道に冷水あるいは温水 (あるいは暖かい空気あるいは冷たい空気) を送り込んで眼振を生じさせる前庭機能検査であるカロリックテストに際してしばしば悪心が生ずる。この悪心は、MS の際の mismatch と同じ機序で生ずるとの仮説がある¹⁾。そして、カロリックテストに際して

海馬では acetylcholine (Ach) の放出が増し、noradrenaline (NA) 作動性神経細胞の集団である青斑核の神経活動が抑制される。そこで Takeda らは MS に関わる mismatch が生じると海馬での Ach の放出が増し、青斑核の活動が抑制される、と想定している¹⁾。

Ach のムスカリン受容体拮抗薬である scopolamine (Scop) は MS 予防に有効だが、脳血管閉門を通過しないムスカリン受容体拮抗薬である scopolamine butylbromide は MS に効果を呈さない。脳内のムスカリン受容体の MS への関与が想定される。また、Scop は MS 症状の慣れを促進するが、症状発現後の投与は効果的でない。作用点は海馬で放出された Ach の受容体¹⁾あるいは前庭系からの中枢への入力点³⁾が想定されている。

amphetamine (Amph) も MS の予防に効果的だ。Amph は NA と dopamine (DA) 放出を促すので、これら神経伝達物質の MS への関与が想定される。そして Amph の MS に対する予防効果については、mismatch で生じた青斑核の NA 作動性ニューロンの活動抑制を補填し、覚醒をもたらすことで生ずる、との想定がある¹⁾。また、青斑核の活動は覚醒にも関わるので、この説明によって MS でしばしば認める「眠気」を説明することにもなると、Takeda らは指摘する¹⁾。なお、カロリックテストによる青斑核の神経活動の抑制は、bicuculline ($GABA_A$ 受容体阻害薬) によって阻害される。そして延髄腹外側部の破壊はカロリックテストによる青斑核の神経活動の抑制を減弱させる。そこで Takeda ら¹⁾は mismatch が延髄腹外側部を刺激し、その結果、青斑核の神経活動が $GABA_A$ 受容体を介して抑制される、と想定している。DA に関しては、最後野の化学受容器誘発領域の D_2 受容体も悪心・嘔吐に関わる。 D_2 拮抗阻害薬 (domperidone, metoclopramide) はここを作用点として悪心・嘔吐に効果を示すが、これらは MS には無効である。なお、最後野から両側の孤束核に嘔吐を誘発するシグナルが伝わるが、両側の孤束核では glutamate がこの情報伝達に関わる⁸⁾。

8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OHDPAT) はセロトニン $1A$ 受容体アゴニスト

で、MS の嘔吐を嘔吐中枢を介して抑制すると考えられているが、その作用はセロトニン 1A 受容体を介していない⁹⁾。なお、セロトニン 3 受容体拮抗薬は化学療法により生ずる嘔吐には効果的だが、MS の嘔吐に対する効果はない¹⁰⁾。

IV 治療のまとめと新たな展開

Scop と精神刺激薬は MS に予防効果を示し、H₁受容体阻害薬と 8-OHDPAT は MS の嘔吐に効果がある。プラセボとの比較で Scop の MS への有効性は確認されている³⁾。しかし、他の薬剤 (抗ヒスタミン薬、カルシウムチャンネル拮抗薬¹¹⁾) との比較での効果は明確でない。スコポラミンパッチはわが国では入手できないが、欧米では広く使用されている。乳幼児に使用すると興奮することがある。実際、スコポラミンパッチを使用し譫妄状態に陥った 4 歳男児が報告された¹²⁾。また、Yellow Book⁶⁾には、2 歳未満には抗ヒスタミン薬は使用禁とある。

指圧の圧痛点については米国 Maryland 大学医療センターの HP にエビデンスはないとの注釈入りだが「内関」(P6 acupuncture point, Inner Gate [Neiguan], 手首付け根から指の爪の長さ 2 つ分ほど肘寄りの真ん中にある少し窪んだ部分) が MS に効果的な部位として紹介されている¹³⁾。

大麻の幻覚をもたらす成分である Δ9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) と合成カンナビノイドは化学療法時の制吐剤として米国と英国では使用が認められている。ジャコウネズミの水平運動誘発性嘔吐 (MS 症状?) に対し、Δ9-THC はカンナビノイド 1 受容体を介して効果を示す⁷⁾。Δ9-THC の制吐薬としての広い応用が期待されている。

おわりに

MS について neural mismatch 仮説に基づいた病態生理を中心に解説した。

文献

- 1) Takeda N, Morita M, Horii A, et al: Neural mechanisms of motion sickness. *J Med Invest* **48**: 44-59, 2001

Key Points

- ① MS の病態生理は未だ不明だが、neural mismatch 仮説が有力である。
- ② MS は女性と片頭痛の者に生じやすいが、乳幼児や高齢者には生じにくい。
- ③ スコポラミンと精神刺激薬は MS に予防効果を示し、H₁受容体阻害薬と 8-OHDPAT は MS の嘔吐に効果がある。

- 2) Bowins B: Motion sickness: a negative reinforcement model. *Brain Res Bull* **81**: 7-11, 2010
- 3) Spinks A, Wasiak J, Bernath V, et al: Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002851, 2007
- 4) Gupta VK: Motion sickness is linked to nystagmus-related trigeminal brain stem input: a new hypothesis. *Med Hypotheses* **64**: 1177-1181, 2005
- 5) Cuomo-Granston A, Drummond PD: Migraine and motion sickness: What is the link? *Prog Neurobiol* **91**: 300-312, 2010
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Yellow Book, Chapter 2: The Pre-Travel Consultation, Self-Treatable Conditions <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/motion-sickness.htm>
- 7) Cluny NL, Naylor RJ, Whittle BA, et al: The effects of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on motion-induced emesis in *Suncus murinus*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **103**: 150-156, 2008
- 8) Darmani NA: Mechanisms of broad-spectrum antiemetic efficacy of cannabinoids against chemotherapy-induced acute and delayed vomiting. *Pharmaceuticals* **3**: 2930-2955, 2010
- 9) Javid FA, Naylor RJ: The effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, on motion-induced emesis in *Suncus murinus*. *Pharmacol Biochem Behav* **85**: 820-826, 2006
- 10) Hershkovitz D, Asna N, Shupak A, et al: Ondansetron for the prevention of seasickness in susceptible sailors: an evaluation at sea. *Aviat Space Environ Med* **80**: 643-646, 2009
- 11) Lee JA, Watson LA, Boothby G: Calcium antagonists in the prevention of motion sickness. *Aviat Space Environ Med* **57**: 45-48, 1986
- 12) Lin YG, Chen PH, Chang FY, et al: Delirium due to scopolamine patch in a 4-year-old boy. *J Formos Med Assoc* **110**: 208-211, 2011
- 13) University of Maryland Medical Center: Motion sickness <http://www.umm.edu/altmed/articles/motion-sickness-000110.htm>