

# 頭頸部領域の非器質性疼痛に対するエスシタロプラムの早期効果発現作用機序の推測 —第2報— ～非器質性疼痛にはSSRI投薬が望ましい～

大久保 恒正<sup>1) 2) 3)</sup> 安藤 寿博<sup>4)</sup> 大久保 有<sup>3)</sup> 垣内 無一<sup>5)</sup> 四衢 崇<sup>4)</sup> 清島 満<sup>6)</sup>  
加藤 秀明<sup>5)</sup>

1) 岐阜大学大学院医学研究科・非常勤講師

2) 日本心身医学会・代議員

3) 日本歯科心身医学会

4) 高山赤十字病院・心療内科

5) 須田病院

6) 高山赤十字病院・内科

**抄 録**：われわれは、非器質性疼痛である舌痛症50例にエスシタロプラムによる薬物療法を試み、早期鎮痛効果の発現に対して、①5-HT増強による下降性疼痛抑制系の賦活、②下降性疼痛抑制系を介するopioid 受容体活性化、③扁桃体及び海馬支脚腹側部から側坐核への負情動ブロック、④5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激による扁桃体の過活動抑制、⑤DA-phasic activity活性化の可能性の5機序を考察した。今回、早期に非器質性疼痛が軽快・消失した10症例の追跡結果を検討し、一部の再燃例から鎮痛効果が減弱する作用機序を上記①～⑤を基に考察した。その結果、④5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激による扁桃体の過活動抑制と②下降性疼痛抑制系を介するopioid 受容体活性化の2項目を非器質性疼痛の抑制機序の主な作用と考えた。更に、非器質性疼痛の再燃には、ESCを反復投与したことにより、5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体の脱感作による5-HT 神経の活性化が起こり①、②、⑤の機序が効果減弱を来した可能性を推察した。

**索引用語**：非器質性疼痛、舌痛症、エスシタロプラム、再燃、脱感作

## The Supposition of Mechanism of Escitalopram's Early Effect Onset on the Non-Organic-Pain in the Mouth and Face Area. 2nd Report ~A SSRI Application is Desirable for a Non-Organic-pain~

Tsunemasa OHKUBO<sup>1) 2) 3)</sup> Toshihiro ANDO<sup>4)</sup> Yu OHKUBO<sup>3)</sup> Muich KAITO<sup>5)</sup>  
Takashi YOTSUTSUJI<sup>4)</sup> Mitsuru SEISHIMA<sup>6)</sup> and Hideaki KATO<sup>5)</sup>

1) Gifu University Graduate School of Medicine A part-time instructor, Gifu Japan

2) Japanese Soc. of Psychosomatic Medicine A delegate, Tokyo Japan

3) Japanese Soc. of Psychosomatic Dentistry, Tokyo Japan

4) Japanese Red Cross Takayama Hosp., Dept. of psychological medicine, Takayama Japan

5) Suda mental hosp., Takayama Japan

6) Japanese Red Cross Takayama Hosp., Dept. of Internal medicine, Takayama Japan

## Summary

We tried the pharmacotherapy by Escitalopram to 50 cases of a glossalgia that is a non-organic-pain. As for the expression of the early painkilling effect, it seemed with possibility of the restraint, ①5-HT reinforcement of the descending pain modulatory system, ②the opioid receptor activation with the descending pain modulatory system, ③negative emotion block from the amygdala and the hippocampus to the nucleus accumbens, ④5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulation from the activation of the amygdala, ⑤DA-phasic activity activation. In this time ten non-organic-pain cases disappeared early were considered that the chase result of the lightness. It considered the action mechanism that the decrease a little less than an analgesic effect takes from some cases of exacerbation, making above ① to ⑤ the basics. As a result, it thought that ④ and ⑤ two items were an operation with a main restraint mechanism of a non-organic-pain. Because exacerbation of a non-organic-pain prescribed ESC repeatedly, the activation of a 5-HT nerve by the desensitization of a 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor happened. It supposed the possibility a little less than that a ①, ② and ⑤ mechanism brought about the effect decrease.

key words: non-organic-pain, glossalgia, escitalopram, exacerbation, desensitization

## I 目的

われわれは、第23回日本心療内科学会(2018・札幌)で、不安状態或いはうつ状態を伴う舌痛症患者50症例に対するSSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)であるEscitalopram (ESC)の効果を報告し<sup>1)</sup>、ESCによる早期鎮痛効果の発現に対して以下の5機序を考察した。すなわち、

- ①5-HT増強による下降性疼痛抑制系の賦活、
  - ②下降性疼痛抑制系を介するopioid 受容体活性化、
  - ③扁桃体及び海馬支脚腹側部から側坐核への負情動ブロック、
  - ④5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激による扁桃体の過活動抑制、
  - ⑤DA-phasic activity活性化の可能性、
- の5機序である。

今回、早期に非器質性疼痛が軽快・消失した10症例の追跡結果を検討し、一部の再燃例からESCの鎮痛効果が減弱する作用機序を、上記①～⑤の5機序を基に推察した。

## II 方法

頭頸部領域の非器質性疼痛症例10例(舌痛症4例、非菌原性歯痛3例、その他3例)に対して、ESCを服用後に概ね2週間前後の早期に症状が軽快或いは消失した症例の経過を後方的に観察した。

更に、一部の再燃例からESCの鎮痛効果が減弱する作用機序を、第23回日本心療内科学会で報告

した上記①～⑤の5機序を基に推察した。

## III 症例提示

症例1: 40代、女性、非定型顔面痛(強迫)著効

当科受診2か月前より顔面の右半側が痛み、『市販の鎮痛剤(ロキソプロフェンNa)を乱用しないと夜間眠れない』との主訴で某歯科医院より紹介にて来科した。X-P精査の結果、器質的原因を認めず、うつ病のきっかけとなるライフイベントも心当たりがなかったことから、疼痛によるうつ状態悪化により、さらに知覚過敏となる悪循環状態と診断した。アコニンサン9錠/日とロキソプロフェンNa180 mg/dayで1週間経過観察したが、改善しなかったためESC 10mgを追加投与し、1週後に疼痛消失した(NRS=0)。その後4週間経過観察するも再燃は認めていない。

症例2: 20代 男性、非菌原性歯痛(不安)著効

1週間前より下顎両側犬歯の辺りの持続的な疼痛を認めた。某歯科医院では異常無いと言われた。X-P精査するも器質的な障害は認めず、大きなライフイベントも認めなかった。ESC 10 mg投与した所、5日目に疼痛消失しNRS=0となる。更に4週間経過観察するもその後再燃は認めていない。

症例3: 60歳代、女性、舌痛症(不安)著効

『ペロが痛くて口が渴き下顎の裏側が腫れている』との主訴にて来科した。下顎の腫瘍は骨瘤であり心配無いことを伝えた。2年前に身内に不幸があり、それ以後ゾルピデム錠 10mg を連日内服しているため、スポレキサント 10mg にスイッチングを試みながら、ESC 10mg を1週間投薬した所、1週後に疼痛は消失(NRS=0)となった。更にスポレキサントのスイッチングを含めて2週間経過観察したが、再燃を認めなかったため、かかり付け某内科へ眠剤を含めて経過観察を依頼し終診とした。

症例4：70代、女性、口腔内異常感症（咽喉頭異常感症・不安）著効

『7カ月前から喉に何かがぶら下がっている感じがずっとしている』との主訴にて某耳鼻咽喉科より紹介にて来科した。耳鼻科的精査にて器質的な異常は認めなかった。ESC 10mg を2週間処方した所、1週間後には喉の違和感は8割方消失し、2週間後には消失した。その後、4週間の経過観察で再燃は認めなかったため、終診とした。

症例5：80代 女性、舌痛症（強迫）著効

『半年以上前から舌が痛くて、満足に食事が出来ていない。近医から高山赤十字病院の内科を紹介され、ビタミン剤を貰ったが良くならない』との主訴で、当院内科より紹介で来科した。大家族での立ち位置の悩みとともに、激しい痛み（NRS=10）を多弁と共に訴えた。舌に器質的原因は認めなかった。ESC 10mg を処方したところ、2週間で舌の疼痛は消失（NRS=0）したため、投薬中止とした。2週後の再診でも舌の疼痛を訴えることなく、更に4週間後経過観察し、再燃傾向を認めなかったため終診とした。

症例6：70代 女性、舌痛症（不安）著効

『入れ歯を作ってから舌がとても痛む』との主訴で、某病院・耳鼻咽喉科受診し、デュロキセチン 20~30mgを4か月間内服するも改善しなかったため、紹介にて来科した。両側変形性股関節症と腰痛症にて、プレガバリンを14週間内服継続中である。舌に器質的原因を認めないため、ESC 10mg 処方し、2週で舌の疼痛は消失

（NRS=0）した。更に2週間追加投与し2週毎に2回経過観察したが、再燃を認めなかったため終診とした。

症例7：70代、男性、口腔内セネストパチー（非菌原性歯痛・不安） 有効

『左下奥歯のブリッジの間が痛む。右下奥のブリッジにセルロイドがくっ付いて取れない』との主訴で、某歯科医院より紹介にて来科した。X-P精査にて特に異常所見は認めなかったため、狭義の口腔内セネストパチーと診断し、TBI(teeth blushing instruction) 実施し、ESC 10mg を2週間処方し経過観察した所、疼痛はNRS=0となった。同時にセルロイドが時々消失し始めているとのことで、ESC 15mg に増量し更に2週間経過観察した所、セルロイドの出現が半分以下になった。疼痛の再燃は認めなかったため、更に15mgで2週間追加投与した所、セルロイドの出現は消失したため、投薬中止とし4週間経過観察したが、再燃傾向を認めなかったため終診とした。

症例8：70代 女性、非菌原性歯痛（強迫）著効

独居老人でDMのコントロール不良で某病院にて入院加療中、実弟の『上の前歯を抜いたら食事でも美味しく、健康になった』との言葉から、自分の食欲低下（7kg体重減少）や異臭・味覚障害も上顎前歯ブリッジの歯牙欠損部位の痛みが原因と思い込んだ。入院先の歯科口腔外科にて拔牙を依頼したが拒否されたため、退院後に当科を拔牙希望にて受診した。X-P精査では軽度の歯槽膿漏症を認めるのみであった。独居およびDMを原因とするうつ状態と診断。面接により認知の是正を図ると同時に、ESC10mg 2週間投与した所、内服5日目に舌痛はNRS=0となり、食欲も増進、異臭も消失した。投薬中止として、2週間毎に2回（4週間）経過観察したが、再燃傾向を認めなかったため、終診とした。

症例9：60代、女性、非菌原性歯痛（不安）一端著効後増悪

左下の歯の無い所が痛むとの主訴で某歯科医院より紹介にて来科した。X-P精査にて異常所見は認めなかった。また、義歯による歯肉の圧迫

や義歯性潰瘍等の器質的病変も認められなかった。そのため、ESC 10mg を2週間投与した所、2週間後に疼痛消失(NRS=0)となったため終診とした。その5か月後に同様の主訴にて来科したため、ESC 10mg を2週間内服した所、疼痛は消失(NRS=0)したため終診とした。更にその7か月後に同様の主訴にて来科した。念のため義歯の適合検査後に義歯調整し、ESC 10mg を2週間投薬した所疼痛はほぼ消失(NRS=1)した。しかし、再燃を繰り返しているため、今後の再燃への強い不安から投薬の継続を強く希望したため、更に2週間×2回を追加投与した。4週後の経過観察時に『御飯が食べられない位痛くなって来た。義歯を外しても痛む』と訴えたため、ESC 20mg/分2に増量として1週間投薬したが疼痛変化は認めなかった。そのため、ESC 10mg とベンラファキシン (VEN)37.5mg を2週間投薬した所、疼痛は消失(NRS=0)となった。その後4週間経過観察したが、再燃は認めなかった。

症例 10：60歳代、男性、舌痛症（不安）一端著効後増悪

口腔乾燥感を伴う舌のピリピリした痛みを主訴に、某歯科医院より紹介にて来科した。サクソントテストは、2.96g/2min. と口腔乾燥状態は否定可能であった。通院までの時間は車で1時間と遠方のため、白虎化人參湯4週間処方し、経過観察するも著変認めなかった。そこでイルソグラジンに変更し4週間後経過観察したが、口腔乾燥感は軽快するも舌痛の変化は認めなかった。そのため、ESC 10mg を1週間処方した所、内服4日目に疼痛は消失(NRS=0)した。遠方と多忙による再燃への不安からESC の継続内服を強く希望されたため、ESC 5mg で4週間処方し経過観察した所、NRS=3と訴えたため、ESC 10mg に増量し4週間後に経過観察とした。4週間には、NRS=5と訴えたため、ESC 15mg に増量し2週間後経過観察するも変化を認め無かったため、ESC 20mg/分2で3週間処方し経過観察したが、舌痛は軽快しなかった。そのため、ESC 10mg とVEN 37.5mg を2週間投薬した所、10日目に疼痛は消失(NRS=0)した。4週間後に経過観察したが、再燃は認めなかったため終診とした。

## IV 結果

10例中8例（症例1～症例8）は、ESCの継続・中止に関係なく再燃は認めていない。症例9および症例10の2症例に関しては、疼痛の軽快・消失後も再燃不安に対する患者の強い希望でESC を継続した結果、約4週間後から疼痛の悪化を認めた。

非器質性疼痛が再燃した症例9および症例10の2症例に対し、VEN 37.5mg を併用投与することにより、非器質性疼痛は消失した。

## V 考察

非器質性疼痛は、器質的な原因を認めないにもかかわらず痛みを訴え、心理的・社会的要因に影響された痛みであり<sup>2)</sup>、心理・社会的疼痛と呼ばれている。舌痛症は、舌に異常感を訴えそれに見合うだけの肉眼的な異常がないもので、DSM IVにおける心気症に近い病態で何らかの精神的要因が背景にあるもの<sup>3)</sup>と定義されている。DSM 5になってからは、DSM IVの心気症に相当する病気不安症や身体症状症に類似の病態に位置付けられると思われる。

病気不安症や身体症状症の病態は、実用的に強迫、不安・恐怖、怒りの3つに分けることが出来<sup>4)</sup>、いずれも扁桃体の過活動に起因する病態と考えられるため、薬物療法としてはSSRIを第一選択薬とすることが望ましいと思われる。

扁桃体は、情動反応と情動記憶の主要な役割を有しており、視覚、聴覚、臭覚、味覚、内臓感覚や体性感覚などの外的な刺激を嗅球や脳幹から直接的に受けている。そのため、生物が感じた感覚刺激の評価によって生じる自律神経系、免疫系、内分泌系の強い生理的な反応を伴う情動に大きく関与している。こうした感覚刺激に対する価値判断を行うのが扁桃体であり、非器質性疼痛に関しても、扁桃体の関与が考えられ、強迫や不安・恐怖、怒りや抑うつ状態下で非器質性疼痛は持続し増悪することとなる<sup>5)</sup>。

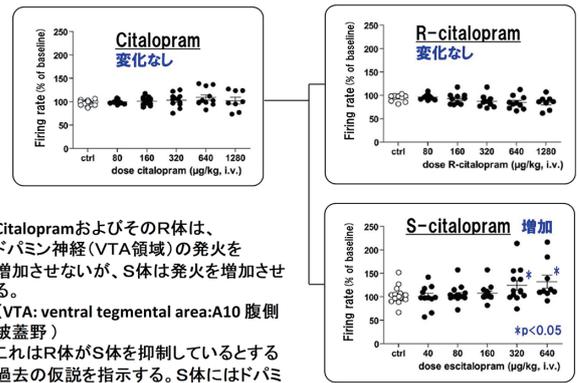
われわれも、SSRIであるESC による薬物療法で、早期効果発現を経験した。非器質性疼痛に対する早期効果発現の理由として、第23回日本

表1 非器質性疼痛の抑制機序

④5-HT <sub>1A</sub> 受容体刺激による扁桃体の過活動抑制 ↑③扁桃体及び海馬支脚腹側部から側坐核への負情動ブロック
②下降性疼痛抑制系を介する opioid 受容体活性化 ↑①5-HT増強による下降性疼痛抑制系の賦活 ↑⑤DA-phasic activity活性化

心療内科学会(2018・札幌)で考察した①~⑤の項目を整理し、今回、④5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激による扁桃体の過活動抑制と②下降性疼痛抑制系を介する opioid 受容体活性化の2項目を非器質性疼痛の抑制機序の主な作用と考えた(表1)。④は、内的・外的刺激により、大脳辺縁系で惹起される情動の中核である扁桃体の過活動抑制により非器質性疼痛が消失したと推測した。④を補完する項目として③扁桃体及び海馬支脚腹側部から側坐核への負情動ブロックが存在し、これはESCによって5-HT伝達を促進することにより情動記憶を減弱させるといわれている<sup>6)</sup>。また、②は慢性的なストレスや不安・うつ状態等で5HT濃度は低下し、シナプス前モノアミン受容体はアップレギュレーションを呈する。

ドパミントランスポーター(DAT)阻害作用を有しないESCが、ラットによる基礎実験でドパミン(DA)を上昇させることが分かっている<sup>7)</sup>(図1、図2)。ESC投与によってDAを上昇させる理由についての詳細は不明とされているが、われわれは以下の様に考察した。すなわち、ESC投与による5HT<sub>1A</sub>自己受容体の活性化は、DA神経細胞の脱抑制を起し、線条体GABA介在神経シナプス後5HT<sub>2A</sub>受容体およびGABAによる抑制が不活化され腹側被蓋野(VTA)でのDA遊離が増強することにより、側坐核や腹側淡蒼球でOpioid peptideが産生され、下降性疼痛抑制系μ-opioid受容体を刺激することで下降性疼痛抑制系が賦活され<sup>8)</sup>、非器質性疼痛が短時間で抑制される経路が複合的に作用していると考えられた(図3)。また、②を補完する項目として①5-HT増強による下降性疼痛抑制系の賦活および⑤DA-phasic activity活性化が存在していると推察した。ただし、DA細胞活性を亢進させるのはESCに特有の作用であり、他のSSRI(floxetine、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、citalpram)などの投与に



CitalopramおよびそのR体は、ドパミン神経(VTA領域)の発火を増加させないが、S体は発火を増加させる。(VTA: ventral tegmental area; A10 腹側被蓋野)これはR体がS体を抑制しているとする過去の仮説を指示する。S体にはドパミン作用を促す可能性があることが近年支持されている。

図1 エスシタロプラム ドパミンへの影響(ラット) Schilstrom, B. et al: Synapse, 65, 357-367, 2011

エスシタロプラムのリスペリドン増強: ドパミンmicrodialysis

(前頭前皮質内側部)

(側坐核)

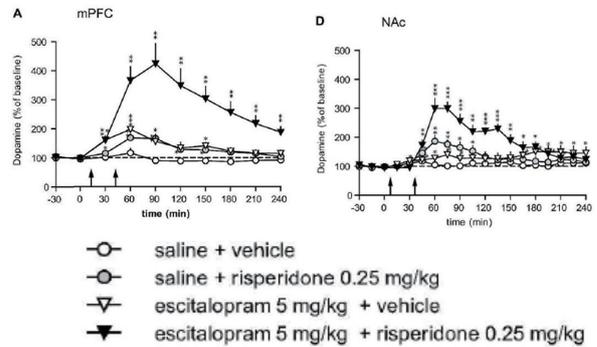


図2 エスシタロプラムのA10神経刺激作用 Marcus, MM. et al: Synapse, 66, 4, 277-290, 2012

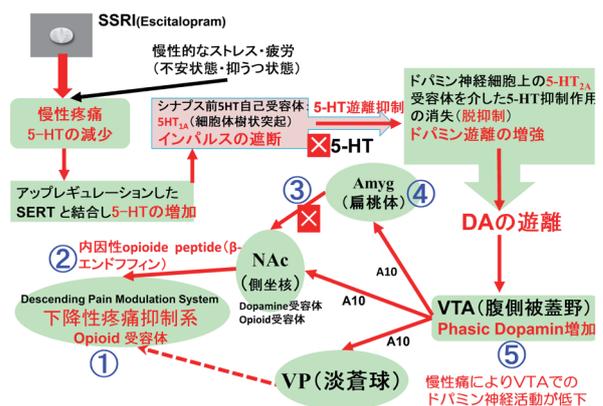


図3 非器質性疼痛の抑制機序

より腹側被蓋野におけるDA細胞活動は抑制されることが報告されており、この理由として、ESCのアロステリック作用が関係している可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。

更に、この考えはあくまでも心理・社会的疼痛

とされる非器質性疼痛に対する作用機序に対して考察したものであり、神経障害性疼痛や侵害受容性疼痛に対する疼痛抑制の作用機序は、強力な慢性疼痛抑制作用を有するルアドレナリン (NA) 神経を主とした下降性疼痛抑制系の賦活が主作用と思われる。このことは、薬物療法として心理・社会的疼痛に用いる抗うつ薬と神経障害性疼痛や侵害受容性疼痛に用いる抗うつ薬は異なることを示唆しており、心理・社会的疼痛に用いる抗うつ薬は ESC をはじめとする扁桃体の過活動抑制に優れる S S R I を主として用いるべきである。一方、神経障害性疼痛に対しては下降性疼痛抑制系での5-HT系よりも強力な鎮痛作用を有するNA神経の賦活作用を期待し S N R I (Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors) を用いるべきである<sup>4)</sup>。

一方、症例9および症例10において疼痛が再燃したのは、いずれも非器質性疼痛が軽快・消失した後も、再燃に対する不安から投薬続行を強く希望されたため、ESC投薬を継続した2症例であった。このことから、非器質性疼痛の再燃には、ESCの継続投与が関与した可能性が考えられた。その機序として、ESCを反復投与したことにより、5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体の脱感作による5-HT神経の活性化が起こり(図4)①、②、⑤の機序が効果減弱を来した可能性を推察した。症例9および症例10の再燃例に対して、いずれもVEN 37.5mgの併用投与にて非器質性疼痛に対する鎮痛効果を得ることが出来た。このVENの作用機序として、VENは元々オピオイド受容体作動薬として開発されたシラマドールの基本骨格と類似

する構造を有しており、オピオイド系鎮痛薬であるトラマドールとも構造が非常に類似しているため、VENにはオピオイド刺激作用があるといわれている<sup>10)</sup>。このため、今回VENを併用投与することによって、直接的な鎮痛効果により非器質性疼痛が消退したものと思われた。

## VI まとめ

非器質性疼痛症例に対してESCを投与することにより、非器質性疼痛が軽快・消失した際は、一端速やかに投薬を中止するとともに、可能な限り外来にて経過観察することが望ましいと思われた。

本論文に関して、開示すべき利益相反 (COI) 状態はありません。

本論文は、症例に関して個人の特定につながらないように一部に変更を加え、プライバシーの保護など倫理的規範について十分に配慮しております。

本論文の概要は、第2回心身医学関連学会合同集会(第60回日本心身医学会総会ならびに学術講演会、第24回日本心療内科学会総会・学術大会、第34回日本歯科心身医学会総会・学術大会、第10回日本皮膚科心身医学会 2019、大阪)にて発表した。

## VII 参考文献

- 1) 大久保恒正、笹 征史 他：慢性疼痛に対してエスシタロプラムが効果を示す薬理的機序：舌痛症に対する有効例から推察する、最新精神医学 6: 529-537, 2018
- 2) 富永敏行：身体症状症による疼痛の病態、名越泰秀、西原真理編、精神科医が慢性疼痛を診ると、1版、南山堂、東京、2019、43-61
- 3) 永井哲夫：舌痛症、都 温彦編、歯科心身医学、1版、医歯薬出版、東京、2003、247-256
- 4) 名越泰秀：薬物療法、名越泰秀、西原真理編、精神科医が慢性疼痛を診ると、1版、南山堂、東京、2019、64-76
- 5) Ohkubo T, Ando T et. al.: The shape of the

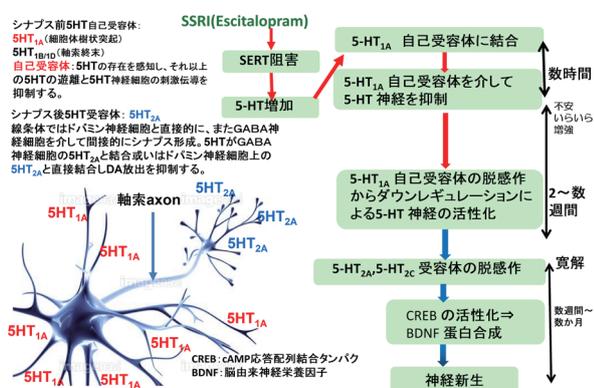


図4 抗うつ薬はどの様にうつ病に効果をもたらすか?--SSRIとNaSSAの比較：蜂須 貢、昭和大学薬学雑誌、2011より改変

emotion JRC Takayama Hosp 42: 10-13,  
2019

- 6) 押淵英弘：不安から抑うつへ、その病態からみた治療のあり方、樋口輝彦、平安良雄編、エスシタロプラムのすべて、1版、先端医学社、東京、2016, 18-20
- 7) 大久保恒正、安藤寿博 他：SSRIによるドパミンへの影響、高山赤十字病院紀要 40: 33-37, 2016
- 8) Ohkubo T, Ando T *et. al.*: The supposition of the Mechanism of SSRI to the glossodynia as Non-Organic-Pain in the Mouth and Face Area JRC Takayama Hosp 40: 11-13, 2018
- 9) 笹 征史：エスシタロプラムのアロステリック薬としての期待、樋口輝彦、平安良雄編、エスシタロプラムのすべて、1版、先端医学社、東京、2016, 204-210
- 10) 名越泰秀：Venlafaxine が奏効した疼痛性障害の1症例へのコメント、最新精神医学 22(6): 533-535, 2017