

口腔異常感症と下降性疼痛抑制系

大久保 恒正¹⁾ 安藤 寿博²⁾

1) 高山赤十字病院 歯科口腔外科

2) 高山赤十字病院 心療内科

抄 録：慢性疼痛に対する薬物療法として、特に神経障害性疼痛に対しては、これまで二環系、三環系、四環系抗うつ薬が鎮痛補助薬として治療に用いられて来たが、最近ではセルトラリン、ミルタザピン、デュロキセチン、エスシタロプラムなどの新しい抗うつ薬が臨床応用可能となっている。抗うつ薬の鎮痛機序に関しては、現時点ではその主たる機序はセロトニンやノルアドレナリンなどの再取込み阻害による下降性疼痛抑制系の賦活作用と考えられている。セロトニンは末梢では血小板に由来し、中枢では吻側延髄腹内側部に由来し、末梢の知覚神経、脊髄後角、下降性疼痛調節系など痛覚伝達系の局所において重要な役割を演じている。神経障害性疼痛に対する治療薬として、主なガイドラインでは三環系抗うつ薬に加え、SNRIのデュロキセチンも第一選択薬として推奨している。またSSRIのエスシタロプラムとパロキセチンは第三選択薬と位置付けられており、他のSSRIやNaSSAなどもそれぞれが有する特徴を把握しながら使用すれば、神経障害性疼痛以外の例えば心因性疼痛などに効果を発揮するかも知れない。歯科心身医学領域で取り扱う疾患は、舌痛症・顎関節症（心因性）・自己臭症の三大疾患を中心として、非定型顔面痛、口腔異常感症、歯科治療恐怖症、口腔内セネストパチーなど心身医学的疾患から精神医学的疾患までを網羅しており、その症例の多くは慢性疼痛の病因のひとつである心因性疼痛が少なくないといわれている。本稿では、神経障害性疼痛の治療薬として報告されている抗うつ薬の特徴と、その鎮痛作用における歴史的理論的背景を解説し、当科におけるエスシタロプラムとデュロキセチンの心因性疼痛症例への使用例を示した。

索引用語：慢性疼痛、抗うつ薬、下降性疼痛抑制系

The Foreign-body Sensation of the Oral Cavity and the Descending Pain Modulatory System

Tsunemasa OHKUBO¹⁾ and Toshihiro ANDO²⁾

1) Department of Dentistry and Oral Surgery, Takayama Red Cross Hospital

2) Department of Psychosomatic Internal Medicine, Takayama Red Cross Hospital

【Summary】

As the drug treatment to the chronic pain, specifically, for neuropathic pain, it was so far used for dicyclic antidepressant, tricyclic antidepressant, tetracyclic antidepressant was used for the treatment as the anodyne adjuvant but it becomes possible to apply new antidepressant of the Sertraline, Mirtazapine, Duloxetine, Escitalopram and so on clinically recently.

As for the anodyne mechanism of antidepressant, currently, it thinks that the main mechanism is the activating effect of the descending pain modulatory system by the re-bustle obstruction by the serotonin and the noradrenalin and so on.

The serotonin derives from the platelet in the end, in the nucleus, it derives from the inner part of the stomach of the bulb of the side of the beak and plays an important role in the limited part of the sense of pain energy transfer systems such as the sensory nerve, the posterior horn of spinal cord, the descend-able sharp pain control type of the end.

As the curative to neuropathic pain, in the main guideline, it is recommending Duloxetine of SNRI in addition to tricyclic antidepressants, too, as the 1st selective drug. Also, Escitalopram and the Paroxetine of SSRI are placed with the 3rd selective drug and if using while grasping the

characteristic that each has other SSRI and NaSSA and so on, too, they may show an effect to neuropathic pain, the psychogenic sharp pain and so on.

It says that the disease to treat in the dental psychosomatic medicine area covers a disease having to do with psychiatry from the disease having to do with a psychosomatic medicine such as the atypical-facial-pain, the mouth extraordinary sense symptom, the dental-care phobia, cenestopathy in the mouth mainly in 3 big diseases of the glossodinia symptom, the arthrosis-of-temporomandibular-joint (the psychogenic) and the bad breath and that there are not few psychogenic sharp pains which are one of the chronic sharp pain causes of a disease in most of the examples.

At this article, the featuring of antidepressant which is reported as the curative of neuropathic pain, a historic theoretical background about the analgesic-action were explained and a use example to the psychogenic sharp pain example of Escitalopram and Duloxetine in our department was shown.

【Key Words】

chronic pain, antidepressant, descending pain modulatory system

I はじめに

抗うつ薬は鎮痛補助薬として神経障害性疼痛の治療に用いられて来た経歴がある。それまでは二環系、三環系、四環系抗うつ薬が主に用いられて来たが、最近ではセルトラリン、ミルタザピン、デュロキセチン、エスシタロプラムなどの新しい抗うつ薬が臨床応用可能となっている。これら抗うつ薬の神経障害性疼痛に対する鎮痛機序に関しては、現時点ではその主たる機序は下降性疼痛抑制系の賦活作用と考えられている¹⁾。抗うつ薬は脊髄レベルでのシナプス間隙におけるセロトニンとノルアドレナリンの量を増加させ、下降性疼痛抑制系を賦活することにより鎮痛効果を発揮するといわれている。

本稿では、抗うつ薬の投与により疼痛を主体とする症状が軽快あるいは軽減した症例を提示し、その理論的背景について考察する。

II 下降性疼痛抑制系とセロトニン

セロトニン(5-HT)は末梢では血小板に由来し、脊髄後角での中枢では吻側延髄腹内側部(RVM)に由来し、5-HT神経は縫線核を起始核として末梢の知覚神経、脊髄後角、下降性疼痛調節系など痛覚伝達系の局所において重要な役割を演じている(図1・図2)。1969年 オンタリオ州のMountain ViewにあるNASA AMES研究センター、ウィンザー大学の

心理学者 Reynolds がラットで中脳中心灰白質(periaqueductal central gray matter: PAG)の背外側縁を電気刺激することによって強い鎮痛が得られ麻酔薬なしで開腹術が実施できたと報告し、これをSPA(stimulation produced analgesia)と呼んだ²⁾。しかし、当時はこの報告は余り注目されなかったという経緯がある。次いでMayerらが、PAGの電気刺激により痛覚以外の感覚や注意力、情動反応や運動を消失させずに侵害受容反応の選択的抑制が得られることを報告した³⁾。この後ヒトでもPAGを電気刺激することにより鎮痛が得られることが報告された^{4,5)}。このSPAにはPAGやRVM、視床下部、扁桃体など多くの領域が関与していると言われている。PAGは大脳辺縁系や視床下部から入力を受けてRVMに投射しているが、最近では逆に疼痛を増強することも分かって来た⁶⁾。中枢の5-HTは鎮痛に働くのか発痛に働くのかあるいはある種のスイッチング回路によってそれが制御されて働いているのか、いずれにせよ今後の基礎的研究を待つことになる。

III 慢性疼痛における向精神薬の使用

慢性疼痛は『治療に要すると期待される時間の枠組みを超えて持続する痛み、あるいは進行性の非がん性疾患に関する痛み』と国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain: IASP)で定義されている⁷⁾。慢性疼痛としての

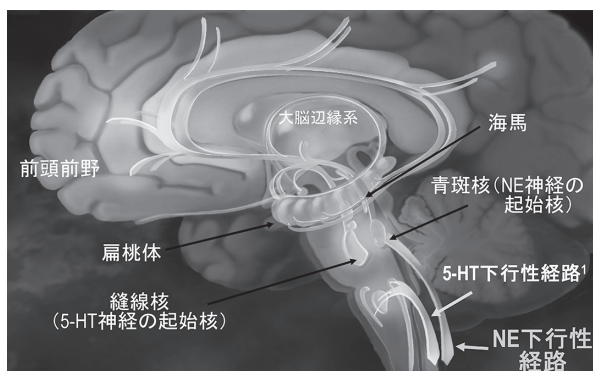


図1 ヒト脳のセロトニン (5-HT) 経路とノルエピネフリン (NE) 経路

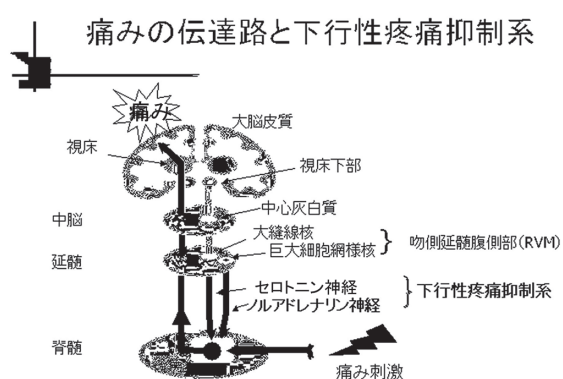


図2 下降性疼痛調節系 (三木健司 尼崎中央病院・整形外科より改変)

病態は、神経障害性疼痛、心因性疼痛、侵害受容性疼痛、自発性疼痛など多岐に渡り、その診断と治療はより複雑なものになっている。これら慢性疼痛の中でも、現在そのエビデンスが蓄積されつつある神経障害性疼痛に対しては、抗うつ薬と抗けいれん薬がガイドライン化されており、本邦では日本ペインクリニック学会 (Japan Society of Pain Clinician :JSPC) がそれに当たる。神経障害性疼痛は『体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛』と定義⁸⁾されており、有痛性糖尿病性ニューロパチー (painful diabetic peripheral neuropathy: DPN) や幻肢痛に代表される末梢性疼痛と脊髄損傷後疼痛や脳卒中後疼痛に代表される中枢性のものがある。これら神経障害性疼痛に対する治療薬として、JSPCのみならず、IASPや欧州神経学会 (European Federation of Neurological Societies: NICE) などでは三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant: TCA) を第一選択薬として推奨している。またJASP では第二級アミンTCA (ノルトリプチ

ン) が忍容性に優れているとして推奨している。然しながら、これらTCA は口渇や便秘あるいは尿閉などの抗コリン作用や起立性低血圧および心毒性などの副作用を併せ持つため慎重な投与が必要とされる。

一方、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (Serotonin noradrenaline reuptake Inhibitor: SNRI) のデュロキセチンもDPN に対する第一選択薬として推奨されており、TCA に比して副作用が少なく専門性の高い精神科医のみならず一般医にとっても使用し易い薬剤ではないかと思われる。また選択的セロトニン再取込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) であるエスシタロプラムとパロキセチンはIASP の第三選択薬と位置付けられており、他のSSRI やNaSSA などの新しい抗うつ剤もそれぞれが有する特徴を把握しながら使用すれば、神経障害性疼痛以外の例えば心因性疼痛などに効果を発揮するかも知れない。

一方、抗てんかん薬であるガバペンチンとプレガバリンも神経障害性疼痛の第一選択薬として推奨されており、ガバペンチンもプレガバリンも末梢性の DPNや帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) に対して優れた鎮痛効果を得ている⁹⁾。

IV 臨床での痛み治療薬としての抗うつ薬

抗うつ薬は神経障害性疼痛に対し、抗うつ作用を発現するよりも少量、短時間で鎮痛作用を示すと言われている。1950年からはTCAや四環系抗うつ剤 (tetracyclic antidepressant: TeCA) およびセロトニン活性化型再取込み阻害薬 (serotonin activated reuptake inhibitor: SARI) が使用されて来たが、1999年以降はSSRI やSNRIが本邦で使用可能となり、うつ病やうつ状態の治療のみならず、慢性疼痛の治療薬として使用されている¹⁰⁾。当然ながら、慢性疼痛治療薬としての抗うつ剤は麻酔科や整形外科領域での臨床使用例が多いと思われるが^{11,12)}、精神科領域¹³⁾ や心療内科領域¹⁴⁾ および歯科領域での報告¹⁵⁾ も散見される。これは、うつ病あるいはうつ状態に陥った症例が慢性疼痛を訴え易くなるのか、慢性疼痛を有している

症例がうつ状態に陥るのかが問題ではあるものの、いずれにせよ両方の症状が共存している可能性も高いと思われる。

デュロキセチンとエスシタロプラムを中心として、TCA, SSRI, SNRI, NaSSAに対する実際の臨床例での使用例を示した報告では、患者の精神状態や患者背景に十分に注意を払いながら、それぞれの薬剤の特徴を熟知した上で状況に応じて処方すべきであると結んでいる¹⁰⁾ このことから、抗うつ薬による慢性疼痛に対する鎮痛作用は、大同小異はあるものの臨床現場では症例の症状に応じた抗うつ剤を適正に使用することにより、ある程度の鎮痛作用を発揮するのではないと思われる。

V 歯科心身症と抗うつ薬

歯科心身医学領域で取り扱う疾患は、舌痛症・顎関節症(心因性)・自己臭症の三大疾患を中心として、非定型顔面痛、口腔異常感症、歯科治療恐怖症、口腔内セネストパチー^{16,17)}など多岐に渡り、心身医学的疾患から精神医学的疾患までを網羅している。例えば、舌痛症は心気障害に近似な病態として理解されており、「心理情動因子に起因し、舌に異常感を訴えるがそれに見合うだけの器質的(肉眼的)変化がないもの」と定義されている。舌痛症の訴えは炎症性病変の症状に類似するが、摂食時には疼痛は軽減ないし消失するのが特徴である。男性よりも女性、特に癌年齢にある中高年期に好発し、癌恐怖として訴える症例も多く経験する。また歯科心身医学で扱う症例の多くは、慢性疼痛の病因のひとつである心因性疼痛が少なくないといわれている¹⁹⁾。そこで今回、当科外来を受診した心因性疼痛を訴えた症例に対して、SSRIであるエスシタロプラムとSNRIであるデュロキセチンの有用性に関する使用例を表1と表2に示す。エスシタロプラムは、米国で行われたうつ病治療のアルゴリズムを検証した大規模臨床試験において、第一選択薬として使用されたSSRIであり、他のSSRIに比べて血中半減期が長く、セロトントランスポーターの占有率も長時間におよぶため、中止後症候群も起こり難い特徴を有している。また、通常は初期容量の10 mg/

表1 エスシタロプラムの使用例

症例	疾患	処方	特記事項
40代女性	非定型顔面痛	エスシタロプラム 10 mg/日	服用1週間で疼痛消失
50代女性	口腔異常感症(歯肉痛)	エスシタロプラム 10mg/日	セルトラリンからエスシタロプラムに変更後軽快
30代女性	舌痛症	エスシタロプラム 10mg/日	顎関節症併発うつ状態 服用後3週間で軽快傾向
70代女性	口腔異常感症(硬口蓋痛)	エスシタロプラム 10mg/日⇒エスシタロプラム20mg/日に増量	口腔乾燥症併発うつ状態 増量後4週間で軽快

表2 デュロキセチンの使用例

症例	疾患	処方	特記事項
70代男性	口腔異常感症(歯肉痛)	エスシタロプラム 10 mg/日⇒デュロキセチン20 mg/日に変更	インプラント植立後に疼痛発症うつ状態 エスシタロプラムでやや軽快デュロキセチンで軽快
40代男性	口腔異常感症(歯肉痛)	デュロキセチン20 mg/日 プロガバリン150 mg/日	前医(整形外科)で筋弛緩剤とプロガバリン処方頸部痛はやや軽快 デュロキセチン処方後軽快

日がそのまま維持容量として使用可能であるため、他のSSRIやSNRIのように段階的な容量増量の必要性がないために、容認性にも優れているものと思われる。

一方、デュロキセチンは既存のSNRIに比べて5-HTとNA(noradrenaline)への再取り込み阻害作用が強力であり、他の神経伝達物質受容体への親和性が低いことから、抗コリン作用や α 1遮断作用が少ないのが特徴であるため、大雑把に言えば副作用を抑えたTCAと言われている¹⁰⁾。前述の如く、デュロキセチンの神経障害性疼痛に対する鎮痛効果の報告は多数散見され¹⁰⁾、JASPでも神経障害性疼痛に対する第一選択薬として推奨されている。

WHOの調査結果によると、慢性疼痛はうつ病症例のおよそ7割に認められることから、うつ病症例の訴える慢性疼痛は心理社会的要因が関与する所謂『心因性疼痛』ではないと思われる。慢性疼痛を伴ううつ病症例では、一般科を受診する機会が多く治療に難渋することが多い。然しながら、慢性疼痛の発症当初はうつ病に罹患しておらず、慢性疼痛の経過中に抑うつ気分となり、うつ状態からうつ病を発症する場合も少なからず存在

するものと思われる。当然ながら、慢性疼痛を伴ううつ病事例では、その治療期間中に慢性疼痛が消失することが予想される。

VI おわりに

抗うつ薬は鎮痛補助薬として神経障害性疼痛の治療に用いられて来たが、現在では第一選択薬として推奨されるまでになった。その効果発現の主たるものは現時点では下降性疼痛抑制系の賦活作用と考えられている¹⁾。然しながら、その鎮痛作用発現機序は複雑で、下降性疼痛調節系以外にNMDA 受容体遮断作用、ナトリウムチャンネルやカルシウムチャンネルおよびカリウムチャンネルに対するイオンチャンネル阻害・作動作用、GABA_B受容体機能の増大作用、オピオイド関連などまだまだ未知の因子が複合的・総合的に働いていることが予測される。然しながら、本来抗うつ薬を投与した場合、シナプスの成長にはそれなりの時間を費やすため、効果発現までにはおよそ2週間という時間が必要である。今回の症例中には2週間以内の比較的早期に疼痛が軽快した症例を経験した。この理由として考えられることは、特に最近ではエスシタロプラムやデュロキセチンなどの新しい抗うつ薬の中でドパミンが上昇することが示されている(図3・図4・図5)。然しながら、ドパミントランスポーターとの親和性は低い(表3)、それぞれの薬剤がドパミンを増加させる機序はドパミントランスポーター阻害以外の何らかの作用が存在し、ドパミンを増加させることにより疼痛抑制に関与しているのではないと思われる。抗うつ薬投与により比較的早期に疼痛が緩和されたことは、このドパミン増加へのアタックが中核をなしている可能性も示唆される。

本稿では、神経障害性疼痛の治療薬として報告されている抗うつ薬の特徴と、その鎮痛作用における歴史的理論的背景を解説し、当科におけるエスシタロプラムとデュロキセチンの心因性疼痛症例への応用例を示した。

参考文献

1) 西村勝治：慢性疼痛の薬物療法(向精神薬

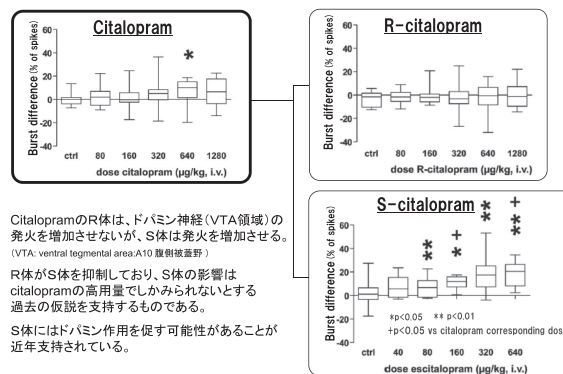


図3 エスシタロプラムのドパミンへの影響(ラット)
Schilstrom, B. et al: Synapse, 65, 357-367, 2011 より改変

エスシタロプラムのA10神経刺激作用

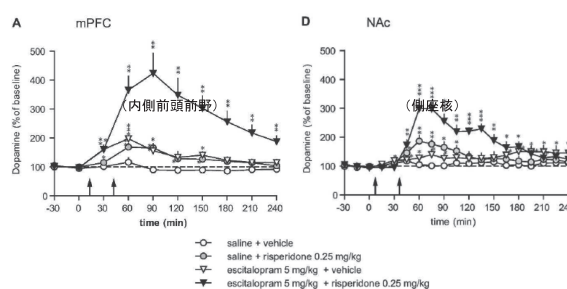


図4 エスシタロプラムのリスペリドン増強：ドパミンmicrodialysis
Marcus, MM. et al: Synapse, 66, 277-290, 2012 より改変

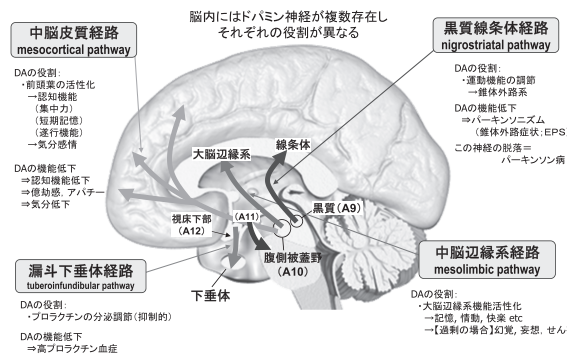


図5 脳内ドパミン神経路(A9~A12細胞群)

Stahl, SM: Stahl's Essential Psychopharmacology 3rd edition, Cambridge, 2009 より改変

表3 モノアミントランスポーター親和性

薬剤	ヒトトランスポーター結合親和性 (Ki, nM)			NE/5-HT
	5-HTT	NET	DAT	
エスシタロプラム	1.1	7841	27410	7128
Citalopram	1.6	6190	16540	3868
セルトラリン	0.3	714	22	2380
フルボキサミン	2.3	1427	16790	620
Fluoxetine	1.1	599	3764	545
パロキセチン	0.1	45	268	450
Venlafaxine	80	2480	7467	30
デュロキセチン	0.8	7.5	240	9

Aronson, S. & Delgado, P.: Drugs of Today, 40, 2, 121-131, 2004 より改変
Owens, M.J. et al: Biological Psychiatry, 50, 345-350, 2001 より改変

- の役割)、臨床精神医学 42 (6) :757-762、2013
- 2) Reynolds DV.: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation, Science, 164 (3878) :444-445, 1969
 - 3) Mayer DJ, Wolfle TL, et al: Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat, Science, 174: 1351-1354, 1971
 - 4) Adams JE: Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human, Pain, 2: 161-166, 1976
 - 5) Richardson DE, Akil H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man: part 1 acute administration in periaqueductal and periventricular sites, J Neuro- surg, 47: 178-183, 1977
 - 6) 井辺弘樹、仙波恵美子：慢性痛における下降性疼痛調節系と5HTの役割、医学のあゆみ 223 (9) :695-699、2007
 - 7) Merskey H, Bogduk N, eds: Classification of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. WA: IASP Press Seattle, 1994
 - 8) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 真興交易医書出版部、東京、2011
 - 9) Dworkin RH, Connor AB et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations, Pain, 132:237-251, 2007
 - 10) 池田知久、濱口眞輔、他：痛み治療薬としての抗うつ薬の使い方、ペインクリニック 34:185-194、2013
 - 11) 渡邊正嗣、橋本智貴、他：非がん性慢性疼痛患者に対するミルナシプランの効果に関する検討、ペインクリニック 29:1147-1149、2008
 - 12) 濱口眞輔、鷹西敏雄、他：慢性疼痛患者に対するマレイン酸フルボキサミンの使用. ペインクリニック 22:1135、-1138、2001
 - 13) 桑原英樹、塩入俊樹：うつを伴う痛みへの薬物療法—プライマリケアを中心に、痛みと臨床 6:211-217、2006
 - 14) 村上正人、武井正美、他：線維筋痛症に対する心身医学的アプローチ、臨床リウマチ 18:81-86、2006
 - 15) 豊福 明、竹之下美穂、他：セルトラリンが奏効した高齢者の舌痛症の2例、日歯心身 22:84-87、2007
 - 16) 大久保恒正、安藤寿博：口腔異常感症と口腔内セネストパシー、高山赤十字病院紀要 35:3-8、2011
 - 17) 大久保恒正、安藤寿博：口腔内セネストパシーの位置付けと診断、高山赤十字病院紀要 36:9-15 2012
 - 18) 永井哲夫：歯科心身症の臨床、歯科心身医学会編、歯科心身医学、医歯薬出版(株)、東京、2003、238-256
 - 19) Perahia DG, Pritchett YL, et al: Efficacy of duloxetine in painful symptoms: An analgesic or antidepressant effect?, Int Clin Psychopharmacol 21:311-317, 2006