

## 口腔顔面領域の非器質性疼痛に対する抗うつ薬の作用機序

大久保 恒正<sup>1)</sup>、安藤 寿博<sup>2)</sup>

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：**人間にとっての痛みの認知は自分の体を正常に維持するためのものである。痛みの原因は炎症や術後性疼痛や疾患による神経の圧迫、心理社会的な要因が関与した疼痛など様々な原因がひとつ以上重なり合った反応で成り立っている。特に心理社会的要因が背景に存在する非器質性疼痛に対する治療には難渋することが多い。

最近ではSNRIやSSRIなどの新しい抗うつ薬が臨床応用可能となり選択の幅が広がっている。抗うつ薬鎮痛効果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。しかし抗うつ剤を少量あるいは短期間使用することで慢性疼痛が軽快する症例も数多く経験することから、下降性疼痛抑制系のみならず他の系の関与があるのではないかと推測される。

腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) や腹側淡蒼球 (VP)、扁桃体 (Amyg)、前頭皮質 (PFC) に神経線維束を送る中脳辺縁系経路と疼痛との関係が注目され、生体に痛み刺激が加わると、VTAから大量のドーパミンが放出されNAc から  $\mu$ -opioid が産生されて疼痛が抑制される。非器質性疼痛を訴える症例は、ストレスや不安、抑うつなどが存在するため、VTA からのドーパミン放出が減少し  $\mu$ -opioid が十分に産生されない状態に陥る。SSRI やSNRI の投与により、VTA のドーパミンを充足させ  $\mu$ -opioid を十分に産生させて短時間の疼痛の抑制機構を働かせるのではないかと推測した。エスシタロプラムのドーパミンのトランスポーターに対する親和性は極めて低いが、ドーパミントランスポーターとの親和性以外の何らかの機序によりドーパミンを増加させているものと考えられた。エスシタロプラムは初期用量が持続用量であるため、最初から高用量を使用可能であり、VTA のドーパミンを速やかに補充し  $\mu$ -opioid を産生させる一因となっていると思われる。非器質性の慢性疼痛を訴える症例にエスシタロプラムを投与した場合には、第一段階としてVTAへのドーパミン補完による  $\mu$ -opioid による短時間的な鎮痛作用があり、長時間を費やす症例に対しては  $\mu$ -opioid と下降性疼痛抑制系との相補的作用による第二段階の鎮痛作用があるのではないかと推測された。

**索引用語：**下降性疼痛抑制系、ドーパミン、 $\mu$ -opioid、エスシタロプラム

## The Mechanism of Antidepressant to the Non- Organic-Pain in the Mouth and Face Area

Tsunemasa OHKUBO<sup>1)</sup> and Toshihiro ANDO<sup>2)</sup>

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

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

### 【Summary】

The recognition of the pain for the human being is the one to maintain its form normally. The cause of the pain stands up with the reaction which equal to or more than one piece of a wide range of cause such as the sharp pain which the nervous factor by the inflammation, the sharp pain behind the art and the disease to oppress and for it to be psychosocial participated in fell on. Specifically, it often has difficulty in the treatment to the non- organic-pain that the psychosocial factor exists in the background.

It becomes possible to clinically apply recently the new medicine of SNRI, SSRI and so on to strike and the width of the choice is spreading.

It thinks that the main mechanism of the antidepressant analgesic-effect is the activating effect of

the descending pain modulation system. However, there is supposed whether not to be involvement of the other type in addition to the descending pain modulation system because it experiences the many examples that the chronic sharp pain improve in using antidepressant in a little or the short time, too.

A great deal of dopamine are released from ventral tegmental area(VTA) and Nucleus accumbens (NAc),  $\mu$ -opioid is produced and a sharp pain is restrained when the relation between the mesolimbic course and the sharp pain which sends a nervous fiber-bundle from the VTA and to the NAc, the ventral pallidum (VP), the amygdala (Amyg) the prefrontal cortex (PFC) attracts attention, painful and stimulation is added to the living body.

As for the example which complains of the non-organic-pain, because the stress and the anxiety, the depression and so on exist, dopamine from VTA decreases and  $\mu$ -opioid falls into the condition which isn't sufficiently produced.

By the prescribing of SSRI and SNRI, it supposed whether it wasn't possible to work a short time sharp pain inhibition mechanism by making satisfy the dopamine of VTA and making produce  $\mu$ -opioid sufficiently.

It thought that the compatibility to the transporter of the dopamine of Escitalopram was very low but that it increased a dopamine by some mechanism except the compatibility with the dopamine transporter. Escitalopram seemed to become the cause that it makes produce  $\mu$ -opioid by being usable in the high amount from the beginning because the early stage amount is a lasting amount and replenishing the dopamine of VTA promptly.

Seems the analgesic-action having to do with short time which depends on  $\mu$ -opioid by the dopamine complementing to VTA as the first stage floor whether or not to be and there seemed whether or not to be an analgesic-action of the second-stage by the operation having to do with complementarity of  $\mu$ -opioid and the descend-able sharp pain inhibitory system to the example which spends long when prescribing Escitalopram for the example which complains of the chronic sharp pain of the non-receptacle quality.

#### 【Key Words】

Descending pain modulation system, Dopamine,  $\mu$ -opioid, Escitalopram

## I はじめに

人間は痛みを察知することにより自分の体を正常に維持することに努力し、運動障害や感染の防御に結び付けている。然しながら、痛みの原因としては炎症のみならず、術後性疼痛や疾患による神経の圧迫、心理社会的な要因が関与した疼痛など様々な原因がひとつ以上重なり合った反応で成り立っている(図1)。そのため、NSAIDsを始めとする鎮痛剤の使用のみでは除痛出来ないどころか、鎮痛剤の大量長期服薬による関連代謝臓器への副作用やドクターショッピングを繰り返すことによる医療への不信感にも陥る場合が少なくない。これが所謂痛みの悪循環に結果的に繋がっていくことになり、特に心理社会的要因が背景に存在する非器質性疼痛に対する治療には難渋することが多い。

かつて、うつ状態を呈する疼痛を訴える患者に三環系抗うつ薬を投与したところ、疼痛の軽快あ

るいは消失が認められたため、特に慢性疼痛患者に対して抗うつ薬を用いて治療されて来た経歴がある。当初は三環系あるいは四環系抗うつ薬が主に用いられて来たが、最近ではSNRIのデュロキセチンやSSRIであるセルトラリン、ミルタザピン、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り選択の幅が広がって来ている。これら抗うつ薬は侵害受容性の急性疼痛に対する鎮痛効果の有用性は明確ではないが、神経障害性疼痛や非器質性疼痛に対する鎮痛効果に関しては、次第にその効果的な報告がなされて来ている。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<sup>1)</sup>。その賦活作用とは、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。然しながら、抗うつ薬を少量あるいは短期間使用することで慢性疼痛が軽快する症例も数多く経験することから、

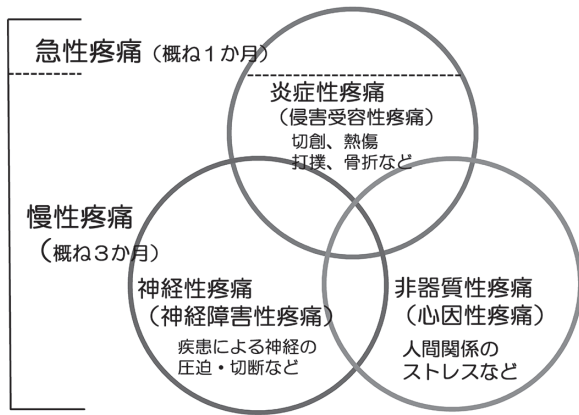


図1 慢性疼痛の種類

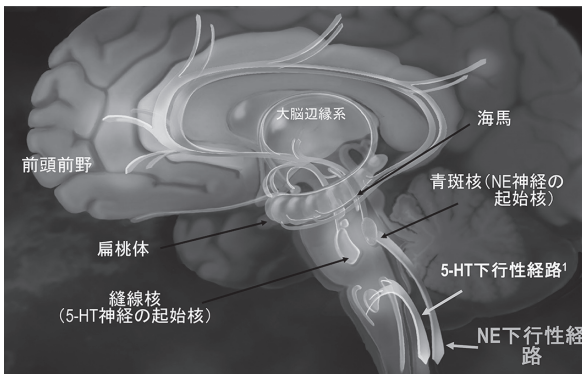


図2 ヒト脳のセロトニン (5-HT) 経路とノルエピネフリン (NE) 経路

Cooper, J. R. et al. : The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 8th ed. New York: Oxford University Press (2003). より改変

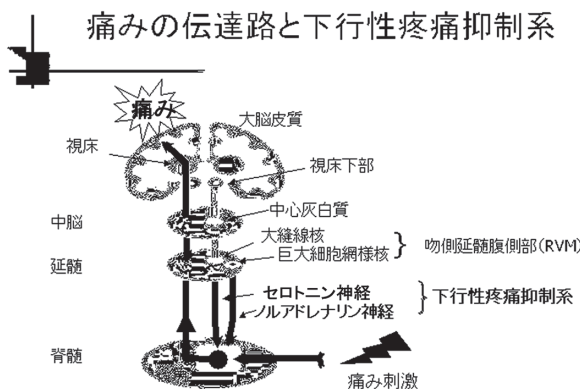


図3 下降性疼痛調節系 (三木健司 尼崎中央病院・整形外科より改変)

下降性疼痛抑制系のみならず他の系の関与があるのではないかと推測される。

本稿では、抗うつ薬の投与により非器質性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、症状軽快に費やすまでの時間が短時間群と長時間群に関して、その理論的背景について推察する。

## II 下降性疼痛抑制系とセロトニンの役割

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) に由来している。また、セロトニン神経は縫線核を起始核として末梢の知覚神経や脊髄後角、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担っている (図2・図3)。1969年に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り強い鎮痛が得られ麻酔薬なしで開腹術が出来たことを報告し、これをSPA (stimulation produced analgesia) と呼んだ<sup>2)</sup>。その後、ネコやサルでも同様の結果が報告された。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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

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とする報告もある<sup>6)</sup>。

## III 慢性疼痛における向精神薬

国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: IASP) では慢性疼痛は『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』と定義されている<sup>7)</sup>。慢性疼痛としての病態は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、非器質性疼痛などが存在し、その診断は複雑なものになっており、治療はより難渋することが多い。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日本ペインクリニック学会 (Japan Society of Pain Clinician :JSPC) でガイドライン化されている。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<sup>8)</sup>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されている。然しながら、これらTCAは口渴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重篤な症状に繋がる心毒性などの副作用を併せ持つため、その使用に際しては専門的な知識の元に慎重な投与が必要とされている。

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いため専門性を有しない一般医にとっても比較的使用し易い薬剤ではないかと思われる。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いる。更に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)に対して鎮痛効果を得ているとする報告がある<sup>9)</sup>。

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で短時間に鎮痛作用を示すと言われている。1950年からはTCAや四環系抗うつ薬(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<sup>10)</sup>。慢性疼痛治療薬としての抗うつ薬の使用は麻酔科や整形外科領域での臨床使用例が多く報告され<sup>11,12)</sup>、非器質性疼痛障害に対しては精神科領域<sup>13)</sup>や心療内科領域<sup>14)</sup>および歯科領域での報告<sup>15)</sup>

なども散見される。

うつ病や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が、慢性疼痛を訴える患者では多くがうつ状態に陥り、またうつ病患者のおよそ70%に慢性疼痛を訴えることから考えると、両症状が共存している可能性が高いのではないかと思われる。

エスシタロプラムとデュロキセチンを中心として、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<sup>10)</sup>。このことから、全ての抗うつ薬は慢性疼痛に対してある程度の鎮痛作用を有するものの、臨床現場ではうつ症状が前面に出ている慢性疼痛か慢性疼痛症状の結果としてのうつ状態に陥っているのかを見極めながら抗うつ薬を選択する必要があると思われる。

#### IV 歯科心身症における非器質性疼痛

歯科心身医学領域で取り扱う疾患は、舌痛症・顎関節症(非器質性)・自己臭症の三大疾患を中心に、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<sup>16,17)</sup>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幅広く対象としている。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、歯科心身医学会では「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<sup>18)</sup>。また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。男性よりも女性に多く特に癌年齢にある中高年期に好発し、実際に臨床の場では癌恐怖として訴える症例も多く経験するところである。更に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非器質性疼痛が少なくないといわれている<sup>19)</sup>。

そこで今回、当科外来を受診した非器質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を中心に治療した症例とその効果の概要を

報告し、疼痛消失までの時間的経過の差異に対する理論的背景について推察した。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、セロトニ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、通常は初期用量の10mg/日がそのまま維持用量として使用可能であるため、他のSSRIやSNRIのように段階的な用量増量や中止時の段階的な用量減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。

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『非器質性疼痛』が多くを占めるのではないかと思われる。慢性疼痛が前面化したうつ病症例は、内科などの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状態が前面に出ておらず、慢性疼痛の経過中に抑うつ気分となってうつ状態からうつ病に移行する症例も少なからず存在するものと思われる。また、慢性疼痛を伴ったうつ病症例では、抗うつ薬を使用したうつ病の治療期間中に慢性疼痛が消失することも容易に予想出来ることである。

## V 症例提示

【症例1】70代 女性、独居老人。

DMコントロール不良にて某病院にて入院加療中、弟の見舞時に『上の前歯を抜いたら食事も美味しいし、健康になった』との言葉を聞いた。自分の食欲低下（7kg体重減少）や舌痛、異臭・味覚障害も上顎前歯のブリッジのせいと決めつけ、入院先の歯科口腔外科を受診し抜歯の希望をするも拒否された。退院後に抜歯希望にて当科受診した。X-P精査するも軽度の歯槽膿漏症に罹患しているのみであったため、可及的認知の是正と共にエスシタロプラム 10mg 投与した所、内服5日目に舌痛はVASで0となり、食欲も増進。異臭も消失した。

【症例2】40代、女性

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（ロキソプロフェンナトリウム）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。大きなライフイベントも無く、X-P精査の結果器質的原因は認められなかったため、アコニンサンとロキソプロフェンナトリウムにて1週間経過観察するも軽快しないため、エスシタロプラム 10mg を処方した所、1週後に疼痛は消失しVAS0となりその後再発は認めていない。

【症例3】20代 男性 銀行員・外回り。

当科来科1週間前より下顎両側犬歯の辺りの激痛を認めた。某歯科医院では異常無しと言われた。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。エスシタロプラム 10mg投与した所、2日目に疼痛消失しVAS0となった。更にエスシタロプラム 10mg 2週間追加投与し、その後再発は認められていない。

【症例4】50歳代 女性。

中学生時代に右側顎関節痛を認め、ストロー1本しか口に入らないことが度々あったが、そのまま放置した。その後成人になっても3回程同様の症状を認め、歯科医院や耳鼻科や接骨院をドクターショッピングするも軽快せず諦めていた。今回、同様の症状出現し当科受診した。X-P精査にて異常所見は認めなかった。初診時に開口度1横指弱を認めたためデュロキセチン20 mg/日を処方した所、1週後に1.5横指に回復した。40 mg/日に増量した所、2週後に2横指まで回復した。その後60 mgに増量し、当科初診5か月後には3横指まで回復し、VASで0となり『お寿司を丸ごと食べるのが夢だったので嬉しいです』とのコメントを頂いた。SNRIを順次減量し終診とした。

【症例5】70歳代 女性。

某歯科医院より紹介にて来科した。主訴は『左側全部が痛む。左目や米神の辺りが痛くなり、頬の辺りが痛くなり最後に下の顎が痛くなる。四六時中痛む。数年前から夏でも冬でも風に当たると

米神が底冷えして痛みが増す』と訴えた。X-P精査にて器質的原因は認めなかった。エシタロプラム10mg 内服7日目で頬部と下顎部の疼痛は消失するも、風に当たると左側の米神が底冷えして痛くなるのは不変であった。エシタロプラム15mgに増量した所、増量後継続28日目で、『冷房の風に当たっても痛みが無くなった』とVAS0となったため、エシタロプラム10mgに減量し4週後の経過観察でも再発認めなかったため終診とした。その後再発は認めていない。

#### 【症例6】70歳代 女性。

某歯科医院より紹介にて来科した。主訴は『2か月位前より左上の歯肉の1か所が短時間ピリピリする。1日2・3回位で数秒で毎日です』と訴えた。三叉神経痛第Ⅱ枝と診断し、カルバマゼピン200mg/分2で処方した所、7日目には疼痛消失したため終診とした。その後『薬を止めた次の日からまた痛くなった』とのことで来科した。カルバマゼピン 200 mg/分2で2週間継続した所、『口の中の痛みは楽になったが、今度は左目の辺りが痛くなりました』と訴えた。V2⇒V1への移行も考慮し、カルバマゼピン 400 mg/分2に増量したが『美容院で髪を洗って貰う時に痛くて洗えない』状態となったため、カルバマゼピン600 mg/分3に増量した所、『痛みの回数は少なくなったが脚がもつれて転んだ。重い物を持つ時にふら付く』と訴えた。そのため、カルバマゼピンを中止し1週間の経過観察としたが、『薬を止めたならふら付きは無くなったが、痛みの時間が長くなった』と訴えた。そこでエシタロプラム5 mgから内服治療を開始した所、内服7日後にはVASで5となった。エシタロプラム5mgのまま内服継続した所、7週後にVAS0となった。その4週後の経過観察でも『痛みは1回も無いです。髪も洗えます。』とのことで、その後8週間エシタロプラム5mg継続後に中止とした。

#### 【症例7】40歳代 女性。

『1か月位前からベロや口の中が痛む。常に渋柿を食べた感じですよ』との主訴で来科した。現在、自宅のリフォーム中と仕事と小学生の子供二人の子育てでとても多忙とのことであった。イルソグ

ラジン2mgX2錠/日で経過観察した所、3週後には『痛みは大分楽にはなったが、右側の唇の痺れは変わらずとても気になる』と訴えた。そのため、イルソグラジンにエシタロプラム5mgを追加投与した。1週後も同様な訴えであったため、エシタロプラム10mgに増量した所、5週後には『渋柿を食べた感じは無くなりました。右側上唇の内側の痺れは親指位の範囲になりました』と訴えた。更に3週後には右側上唇内側の痺れは小指頭大となったため、エシタロプラムを15mgに増量した。その6週後には、右側上唇内側の痺れは5mm位に縮小し、VASで0.1と評価された。その3週後には、右側上唇内側の痺れは全く認めなくなり、VASで0となり再発傾向も認めていない。

### VI 慢性疼痛に対する抗うつ薬の作用機序

以上の症例を大雑把に分けると、症例1から症例3までは短期間に慢性疼痛が改善している。それに対して症例4から症例7は、抗うつ薬内服後ある程度までの症状改善や疼痛の軽快傾向は認められるものの、VAS0となるまでには長期間を要している。われわれは、現在までに30例程の口腔顔面領域の非器質性慢性疼痛患者に対してSSRIあるいはSNRIの投与を試みたが、寛解までに費やす期間は2週間以内の短時間群と4週間以上の長時間型群の2極に分類された。現時点では慢性疼痛に対する鎮痛作用発現機序として考えられるものは、下降性疼痛調節系以外にNMDA受容体遮断作用、ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルおよびカリウムチャネルに対するイオンチャネル阻害・作動作用、GABA<sub>B</sub>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(表1)。然しながら、現時点ではその中心となる鎮痛作用の発現機序は下降性疼痛抑制系の賦活作用と考えられている<sup>1)</sup>。

脳内におけるドパミン経路は、中脳皮質経路、黒質線条体経路(A9神経)、漏斗下垂体経路、中脳辺縁系経路が存在し(図4)、それぞれの経路で役割が異なっているとされている。中でも最近、腹側被蓋野(VTA)から側坐核(NAc)や

表1 抗うつ薬の鎮痛薬としての作用機序

作用機序	作用点	TCA	SNRI	SSRI
モノアミン再取り込み阻害	セロトニン	+	+	+
	ノルアドレナリン	+	+	-
受容体遮断	$\alpha 1$	+	-	-
	NMDA	+	+ミルナシبران	-
イオンチャネル阻害・作動作用	ナトリウムイオンチャネル阻害	+	+venlafaxine (+ デュロキセチン)	(+)only fluoxetine
	カルシウムイオン阻害	+	-デュロキセチン	fluoxetine
	カリウムチャネル作動作用	+	?	(+) citalopram fluoxetine
	カリウムチャネル阻害		(+ デュロキセチン)	
アデノシン	アデノシンの増加 アデノシンA1受容体刺激	+アミトリプチリン	?	?
GABA <sub>A</sub> 受容体	GABA <sub>A</sub> 受容体機能の増大	+アミトリプチリン desipramine	?	+ fluoxetine
オピオイド関連	$\mu$ , $\delta$ 受容体刺激	+	+venlafaxine	+パロキセチン
炎症	PGE2減少	+	?	+fluoxetine
	TNF $\alpha$ 現弱	+	?	?

Dharmshaktu, P. et al: Journal of Clinical Pharmacology, 52, 6-17, 2012 (一部改変)  
 \*Wang, SY. et al: Anesthesiology, 113, 655-665, 2010 † Choi, JS. & Hahn, SJ: Brain Res. ahead of print, 2012

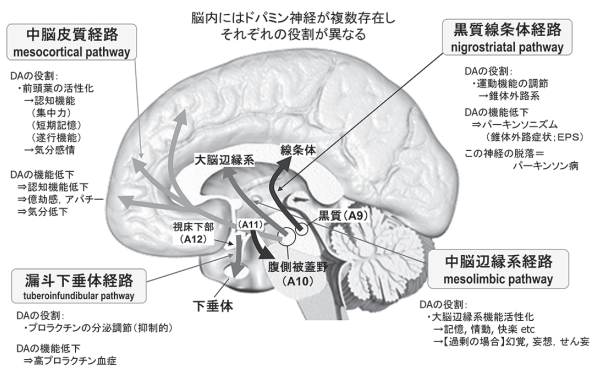


図4 脳内ドパミン神経路 (A9~A12細胞群)

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

表2 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, MJ. et al: Biological Psychiatry, 50, 345-350, 2001より改変

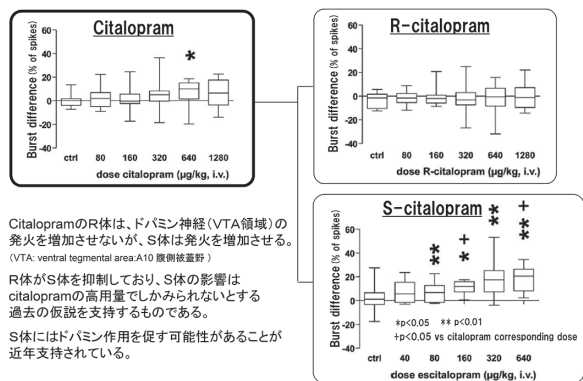


図5 エスシタロプラムのドパミンへの影響 (ラット)

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

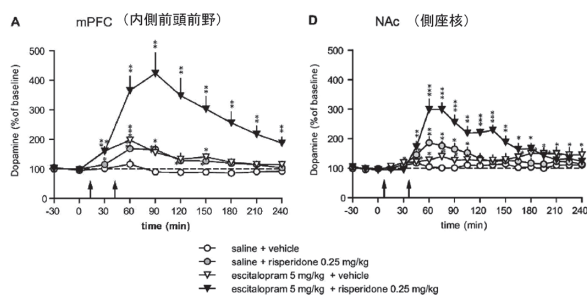


図6 エスシタロプラムのリスペリドン増強: ドパミン microdialysis

Marcus, MM. et al: Synapse, 66, 277-290, 2012より改変

腹側淡蒼球 (VP)、扁桃核 (Amyg)、前頭皮質 (PFC) に神経線維束を送る中脳辺縁系経路と疼痛との関係が注目されている<sup>20)</sup>。生体に痛み刺激が加わると、VTAから大量のドパミンが放出されNAcから $\mu$ -opioidが産生されて疼痛が抑制される<sup>21)</sup>。然しながら、この中脳辺縁系経路のドパミンシステムは心理社会的なストレスや不安状態、あるいはそれに伴う抑うつ傾向などが存在するとドパミンは痛み刺激に十分に反応しないため、 $\mu$ -opioidも十分に産生されず、疼痛の抑制機構が働かなくなり、その結果として疼痛は増幅されていくとされている<sup>22)</sup>。この中脳辺縁系経路のドパミンシステムは $\mu$ -opioidによる直接的な疼痛抑制機構であるため、VTAにドパミンを補完することにより速やかに $\mu$ -opioidの産生を促すことが可能ではないかと考える。すなわち、非器質性疼痛を訴える症例は、心理社会的なストレスや不安状態、あるいはそれに伴う抑うつ傾向などが少なからず存在し、VTAからのドパミン放出が減少しているため $\mu$ -opioidが十分に産生されない状態に陥っている可能性がある。そこにSSRIやSNRIを投与することによって、VTAのドパミンを充足させることにより $\mu$ -opioidを十分に産生させ、短時間のうちに疼痛の抑制機構を働かせるのではないかと推測する。然しながら、エスシタロプラムはSSRIの中でも特にセロトニントランスポーターに対する選択的親和性の強力な薬剤であり、事実ノルアドレナリンやドパミンのトランスポーターに対する親和性は極めて低い(表2)。ところが、図5に示したようにエスシタロプラムは、CitalopramのR体はドパミン神経 (VTA: A10) の発火を増加させないが、S体

は発火を増加させることが判明した。

これはR体がS体を抑制しており、S体の影響はcitalopramの高用量でしかみられないとする過去の仮説を支持するものであり、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る様になって来た。またエスシタロプラムとリスペリドンとを併用した場合には、リスペリドン単体に比べて優位にA10神経(VTA)を刺激することも判明し(図6)、ドパミントランスポーターとの親和性以外の何らかの機序によりドパミンを増加させているものと考えられる。例えばそれはドパミン神経の直接的な活性化を促すものかもしれないし、あるいはグルタミン酸の活動に関係する作用によるものかもしれない。エスシタロプラムは初期用量が持続用量でもあるため、他のSSRIやSNRIに比べて最初から高用量を使用することが可能であり、そのことがVTAのドパミンを速やかに補充し $\mu$ -opioidを産生させる一因となっていることが推測可能ではあるが、詳細についての確信は今後の研究を待たなければならない。以上が非器質性慢性疼痛に対してエスシタロプラムを投与した場合の2週間以内に寛解する疼痛の抑制機構における推察である。一方、疼痛寛解までに4週間以上の期間を費やす場合は、エスシタロプラムの投与によりVTAのドパミンシステムを補完することによりVASで5程度までは一旦は軽快するものの、連続する心理社会的ストレスによるうつ状態や不安状態などが長期化したりすることで、VTAにおけるドパミン産生による $\mu$ -opioid産生と下降性疼痛抑制系の賦活作用とが共同的に働くことによって疼痛の抑制作用が発揮されるのではないかと推測出来る。即ち、非器質性の慢性疼痛を訴える症例にエスシタロプラムを投与した場合には、症例1から症例3の如く早期に寛解する理由として、第一段階としてVTAへのドパミン補完による $\mu$ -opioidによる短時間的な鎮痛作用があり、症例5から症例7のように長時間を費やす症例に対しては $\mu$ -opioidと下降性疼痛抑制系との相補的作用による第二段階の鎮痛作用があるのではないかとと思われる。

## Ⅶ おわりに

抗うつ薬は鎮痛補薬として神経障害性疼痛の治療に用いられて来たが、それまでの三環系抗うつ薬に対し、近年使用可能となったSSRIやSNRIなどは比較的副作用が軽減され、最近では非器質性疼痛に対しても使用例が報告されるようになって来ている。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<sup>1)</sup>。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<sub>B</sub>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も予測される。また最近ではVTAのドパミンシステムの関与も示唆され、エスシタロプラムの投与により $\mu$ -opioidによる短時間での疼痛抑制に関係しているのではないかと推察された。それを第一段階の短時間的な疼痛抑制と捉えたと、第二段階での疼痛抑制はVTAのドパミンシステムによる $\mu$ -opioidの産生に加えて下降性疼痛抑制系が相補的に疼痛抑制するのではないかと推察出来た。

本稿では、当科における非器質性疼痛症例へのエスシタロプラムを中心とした投与による症状の概要を報告し、短時間に疼痛が消失した群と長時間を費やした群とでの理論的背景について考察した。

## 参考文献

- 1) 西村勝治：慢性疼痛の薬物療法（向精神薬の役割）、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 Neurosurg*, 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
- 20) 紺野慎一：脳内機序に基づく慢性痛の治療、*日臨麻会誌* 33:703-708、2013
- 21) Wood PB: Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control, *Pain* 120: 230-234, 2006
- 22) Schultz W: Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 30: 259-288, 2007

