

## 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：第2報

大久保 恒正<sup>1)</sup> 安藤 寿博<sup>2)</sup> 垣内 無一<sup>3)</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

3) 高山赤十字病院 神経内科

**抄 録**：顎顔面口腔領域の非器質性疼痛の代表的疾患である舌痛症は未だその原因は明確ではない。外来診療に於いては、その診断と治療に最も苦慮する疾患のひとつである。今回、過去3年間に当科外来を受診した非器質性疼痛を訴えた35例の舌痛症（内6例は同時に口腔乾燥も訴えた）と過緊張に起因すると思われた口腔乾燥症の3症例を対象疾患として、SSRIであるエスシタロプラムを投与し加療した。寛解率は67.8%で、半数の症例が2週間以内に寛解した。

従来、非器質性疼痛患者にSSRIやSNRIを投薬した場合、その効果発現は下降性疼痛抑制系の賦活と言われている。然しながら、fMRIやPETでの研究がなされるようになり、中脳辺縁系ドパミンシステムの賦活により内因性オピオイドを分泌するシステムの関与が大きいことが分かって来た。本稿では、SSRIであるエスシタロプラムを投与することにより、どのような作用機序で疼痛抑制がなされるかを推論した。

**索引用語**：舌痛症、エスシタロプラム、内因性オピオイドペプチド

## The Mechanism of Antidepressant to the Non-Organic-Pain in the Mouth and Face Area: 2nd report

Tsunemasa OHKUBO<sup>1)</sup> Toshihiro ANDO<sup>2)</sup> and Muichi KAITO<sup>3)</sup>

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

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

3) Japanese Red Cross Takayama Hospital, Department of Neurology

### 【Summary】

As for the glossodynia which is the typical affection of the non-organic-pain of the maxilla-facial area, the cause isn't clear yet. In the ambulatory-practice, it is one of the affections most anxiously in the diagnosis and at the medical treatment.

In 3 years of the pasts, We treated with Escitalopram of SSRI for 35 examples of the glossodynia ( the internal 6 example complained of the dry-mouth, too, at the same time ) which complained of the non-organic-pain and 3 examples of dry mouth which is caused by over stressing. The half example did a remission rate within two weeks at 67.8 %.

Usually, the effect manifestation is recognized that it does the activation of the descending pain modulation system in SSRI and SNRI by the non-organic-pain patient.

While, the research by fMRI and PET became accomplished and it found the thing that the involvement of the system which secretes an endogenous-opioid peptide by the activation of the endogenic dopamine system is concerned.

It reasoned by what action mechanism a dolor arrest was accomplished by prescribing Escitalopram which is SSRI at this article.

### 【Key Words】

Glossodynia, Escitalopram, Endogenic opioid system

## I はじめに

顎顔面口腔領域の非器質性疼痛の代表的疾患である舌痛症は未だその原因は明確ではない。日本歯科心身医学会によれば、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<sup>1)</sup>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、摂食時には疼痛軽減ないし疼痛消失するのが特徴である。男性よりも女性、特に癌年齢にあた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。舌痛症は、所謂非器質性慢性疼痛疾患としての位置付けであると思われる。そこで近年、慢性疼痛に抗うつ薬が効果的である報告が散見されるため、当科を受診した舌痛症症例とストレス負荷による口腔乾燥症症例に対してSSRIであるエスシタロプラムを投与し、その効果に対する理論的背景を推察したので報告する。

## II 対象症例

今回、過去3年間に当科外来を受診した貧血に伴う舌炎による舌痛、糖尿病、薬物などによる口腔乾燥により二次的に生じる舌痛、歯列不正、咬耗に伴う歯牙および補綴物鋭縁、舌癖による舌痛、カンジダ症による舌痛などを除外した非器質性疼痛を訴えた35例の舌痛症(内6例は同時に口腔乾燥も訴えた)と加齢などの腺因性唾液腺の萎縮やシェーグレン症候群などの慢性的萎縮性唾液腺炎などや、頭頸部領域に対する放射線治療、長期間の服用により唾液分泌を抑制する副作用に起因する薬物性、および熱性疾患・脱水・下痢・糖尿病・尿崩症などの全身性代謝疾患を除いた過緊張に起因すると思われた口腔乾燥症の3症例である(図1)。

## III 疼痛の評価について

日本ペインクリニック学会等で最も広く用い

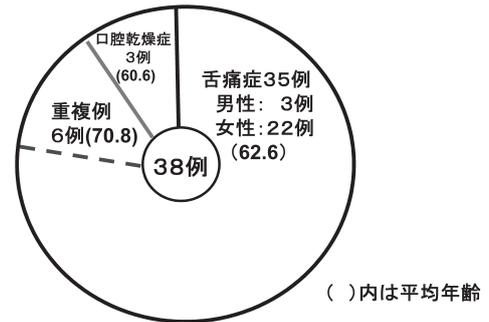


図1 対象疾患症例の内訳

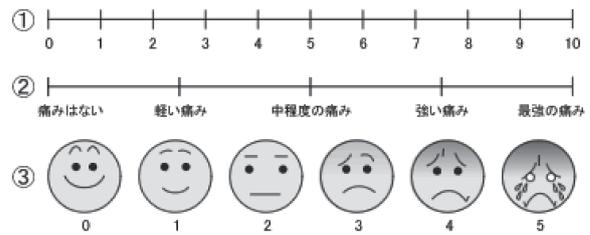


図2 Visual Analogue Scale

られている評価法であるVisual Analogue Scale (VAS)を用いた。長さ10cmの黒い線で、左端が痛みなし、右端が想像出来る最高の痛みとする(図2)。このスケールを症例に見せ、現在の痛みがどの程度であるかを指し示してもらった。また、口腔乾燥症症例に対しては、疼痛に準じて想像出来る最高の口腔乾燥状態を10としてVASと同様に評価を指し示して貰うことにより評価した。

## 使用薬剤

SSRIはエスシタロプラムを原則10mgにて初期より投与した。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、またMANGA研究においても有効性と受容性のバランスから、エスシタロプラムとセルトラリンが第一選択薬に選ばれている<sup>2) 3)</sup>。エスシタロプラムは他の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<sup>4) 5)</sup>、他のSSRIやSNRIのように段階的な用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。

#### IV 症例の抜粋

##### 【症例1】：60歳代 女性

『半年位前からベロが痛む』との主訴にて来科。医療面接にて御主人が胃がんで某大学病院にて治療中に肺転移が発覚し、その頃より舌の疼痛を自覚した。器質的原因は認めなかった。エスシタロプラム10mg 内服14日目でVAS6となり、28日目でVAS0となったため、投薬中止とし以後外来にて経過観察したが、その後再発は認めていない。

##### 【症例2】：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』との主訴で来科。医療面接にて家のリフォーム中と仕事と家事と子育てで、その日のうちに就寝出来ないとても多忙な毎日を過ごしていることが判明した。イルソグラジン（ガスロンN®）2mg×2錠で経過観察した所、3週間には『痛みは多少楽になった様な気がするがまだ痛む。渋柿を食べた感じは変わらない。毎日とても気になり集中出来ない』と訴えた。そこでエスシタロプラム5mg（半錠）を投与した。1週間も同様な訴えであったため、エスシタロプラム10mgに増量した所、5週間には『ベロの痛みも渋柿を食べた感じも無くなりました』と訴え、VAS0となりその後再発は認めていない。

##### 【症例3】：80歳代 女性

『半年以上前からベロが痛くて満腹に食事が出来ていないので、近医を受診した。某内科医院より高山赤十字病院の内科を紹介されて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にて来科した。多弁であり、多人数が同居する大家族の中での立ち位置の悩みがあると訴えVASでは10と主張。舌に器質的原因は認めないため、エスシタロプラム10mg内服2週間で舌の疼痛は消失しVAS0となったため、投薬中止後経過観察とした。その後2週間目での再診でも舌の疼痛は訴えず更に4週間経過観察し終診とした。

##### 【症例4】：40歳代 女性

『10か月前に強いストレスがあり、口がカラカラになったが自然に治った。今回も1か月位前か

ら同様に口が渇く』との主訴で来科。医療面接にて、10か月前は比較的大きな良性腫瘍が発覚し手術にて摘出したことが発覚した。今回は1か月後、大勢の人の前で話す機会があるため緊張と多忙が継続していることが判明した。エスシタロプラム10mg 内服14日目VAS7となり、21日目で『唾が少しずつ出て来て日常生活には支障が無くなりました（VAS4）』となり、28日目には口腔乾燥感も消失した（VAS0）。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。

#### V SSRI投与後の対象症例の推移

エスシタロプラムは、原則10mgの投与とし、1週間毎で外来にて経過観察を行いVASでの評価を行った。その結果、SSRI内服後のめまいや悪心による副作用5例と未来院5例を含めて10例除いた28例に対して評価を行った（図3）。

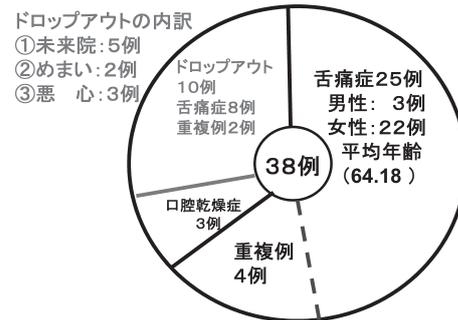


図3 SSRI投与後の対象症例の推移



図4 VAS0となった症例の内訳

## VI 結果

エスシタロプラム投与後、VAS0となった症例は舌痛症17例（男性3例、女性14例、うち重複例4例）、口腔乾燥症2例であり、寛解率は67.8%であった（図4）。またVAS0となるまでの期間を検討した所、図5の如く半数が2週間以内で疼痛が完全消失し、3週間以内での疼痛完全消失が6例で4週間以内での疼痛完全消失が6例、4週間以上での疼痛完全消失が2例であった（図5）。

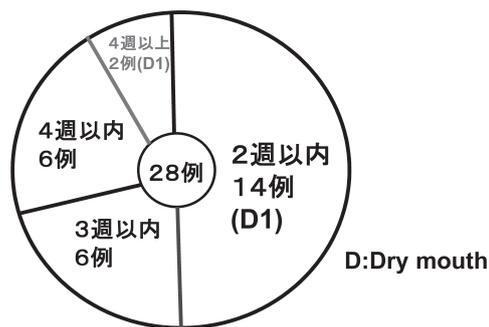


図5 VAS0となるまでの期間

## VII 考察

顎顔面口腔領域の非器質性慢性疼痛の代表的疾患である舌痛症は、心気症類似の疾患と言われている<sup>1)</sup>。DSMIVは2013年にはDSM5と進化し、身体表現性障害が大幅に改編されて、心気症という語句が消失して身体症状関連障害の中の疾病不安障害となった。そのため、以前は心気症類似と言われた舌痛症も疾病不安障害類似の疾患と言い換えることが出来ると思われる。

今回、この疾病不安障害類似の非器質性慢性疼痛である舌痛症に対して、SSRIであるエスシタロプラムを投与することによりVAS0になった割合やVAS0になるまでの期間についての検討を行った。VAS0を目標としたのは、疼痛の完全消失までの期間を比較検討したかったためであり、未来院5例中には電話にて確認可能であったVAS1などの評価も含まれてはいたが、あくまでも外来にて直接評価が可能であった症例のみを対象とした。その結果、評価可能であった28例中50%の14例が2週間以内でVAS0となった。この

結果は、慢性疼痛に対してSSRIやSNRIを使用した際、比較的少量で短期間に効果を発揮するとの通説を裏付けるものではあるが、果たしてその作用機序はセロトニン神経やノルアドレナリン神経が関与する下降性疼痛抑制系によるものであろうか。

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<sup>6)</sup>。ところが、臨床的に鎮痛効果の有用性が認められてはいるものの、その鎮痛作用の作用機序の詳細については明らかにはなっていないのが現状である。現時点での鎮痛効果発現の主たるものは下降性疼痛抑制系の賦活作用と考えられている<sup>7)</sup>。然しながら、その鎮痛作用発現機序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・総合的に絡み合っている可能性もある。本来うつ病に対して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、最初の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が半数に及んでいる。この理由として、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、デュロキセチンはドパミントランスポーターとの強い親和性を持っていることが判明しており、またエスシタロプラムはドパミンの放出を促すことが確認されている<sup>14)</sup>。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、このドパミントランスポーターへのアタックあるいはドパミン放出作用による濃度の上昇が中核をなしている可能性も示唆される。通常、人体に痛み刺激が加わった際、中脳の腹側被蓋野(VTA)からバースト様な一過性の発火を呈する phasic dopamine が大量に放出されることにより、側坐核(NAc)や腹側淡蒼球(VP)でβエンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドが産生されて疼痛が抑制される<sup>8)</sup>。これはVTAからNAcあるいはVPや扁桃体に軸索を伸ばしながら形成されているA10神経の作用であり、中脳

辺縁系ドパミンシステムを介して $\beta$ エンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドが産生分泌されて下降性疼痛抑制系を介して疼痛が抑制される。従来、慢性疼痛症例に対してSSRIやSNRIを投与した場合には、縫線核を起始核とするセロトニン神経あるいは青斑核を起始核とするノルアドレナリン神経のそれぞれの受容体に結合することにより、下降性疼痛抑制系を賦活し疼痛抑制効果を惹起していると言われている。半場は、慢性腰背部痛患者16名と健常者16名に対して腰背部に熱刺激を繰り返し加えfMRI(functional magnetic resonance imaging)で撮影したところ、慢性腰背部痛患者ではNAcの脳活動が健常者に比して低下していることを報告している<sup>9)</sup>。また、被験者に痛み刺激を加えPETを用いた報告では、NAc、扁桃核、前帯状回、前頭皮質、視床などの神経核に $\mu$ -オピオイドが分泌されていることが報告されている<sup>9)</sup>。これらより、従来情動や報酬、学習や運動などの高次脳機能に関連する神経伝達物質であり『報酬回路』の主演として取り上げられて来たドパミンは、実は疼痛抑制にも深くかかわっていることが分かって来た<sup>10)</sup><sup>11)</sup><sup>12)</sup><sup>13)</sup>。身体に疼痛が加わると、前述の如く中脳辺縁系ドパミンシステムにより辺縁系や大脳基底核に存在する神経核でドパミンが放出されることにより、内因性オピオイドペプチドが分泌され鎮痛へと向かうのである。然しながら、この中脳辺縁系ドパミンシステムは従来から研究されている『報酬系』にも深く関わっているため、海馬や扁桃核を通じて不安や恐怖心などの社会・心理的ストレス因子が伝達されるとその機能は当然低下することになる。その結果、持続的な心理・社会的ストレス下において非器質性疼痛（慢性疼痛）は継続して行くこととなる。すなわち、『舌痛症』は舌そのものの器質的な痛みではなく、当然ながら気のせいでも無く、微弱であっても長時間社会・心理的ストレス負荷がかかった状態が継続した結果、中脳辺縁系ドパミンシステムの破綻あるいは機能低下により下降性疼痛抑制系が活性化されない状態ともいえる。エスシタロプラムはドパミン受容体とは直接的には結合しないが、何等かの経路によって特にA10神経系のドパミン活性を上昇させることが分かっている<sup>14)</sup>。非器質性

疼痛患者にエスシタロプラムを投与するとA10神経を中心にドパミン濃度の上昇が得られ、その結果辺縁系や大脳基底核、中脳などを網羅しているドパミン神経回路が賦活化されて $\beta$ エンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドが分泌され、下降性疼痛抑制系を介して非器質性疼痛（慢性疼痛）の制御が図られるのではないかと思われる。実際、この理論の元に推察すると、内因性オピオイドペプチドによる直接的な疼痛制御であるため、今回われわれが経験した症例のうち半数が2週間以内という短時間に非器質性疼痛が消失した。

また、今回提示した口腔乾燥症症例は、加齢などの腺源性唾液腺の萎縮やシェーグレン症候群などの慢性的萎縮性唾液腺炎などや、頭頸部領域に対する放射線治療、長期間の服用により唾液分泌を抑制する副作用に起因する薬物性、および熱性疾患・脱水・下痢・糖尿病・尿崩症などの全身性代謝疾患を除いた過緊張に起因すると思われた3症例であるが、本来口腔乾燥症に抗うつ薬を使用した場合には抗うつ薬の副作用である抗コリン作用で口渇は酷くなるはずである。ところが、心理・社会的ストレスにより交感神経優位となっている症例においては、抗うつ薬が有する抗不安作用により自律神経系の安定が図られることによって、口腔乾燥状態が治癒したと思われる。

## Ⅷ おわりに

顎顔面口腔領域の非器質性疼痛の代表的疾患である舌痛症は未だ臨床の場においてその治療に苦慮する疾患であり、ややもすれば気のせいと済まされてしまう疾患でもある。然しながら、次第にfMRIやPETでの研究成果が報告されるようになり、その発症原因が爬虫類脳といわれる大脳基底核を中心に辺縁系や中脳に網羅されている中脳ドパミンシステムの関与が大きいことが分かって来た。今回われわれは、当科を受診した舌痛症症例とストレス負荷による口腔乾燥症症例に対してSSRIであるエスシタロプラムを投与し、その効果に対する理論的背景を推察したので報告した。その結果、非器質性疼痛患者にエスシタロプラムを投与するとA10神経を中心にドパミン濃度の上

昇が得られ、辺縁系や大脳基底核、中脳などを網羅しているドーパミン神経回路が賦活化されて内因性オピオイドペプチドが分泌され、下降性疼痛抑制系を介して疼痛制御が図られるのではないかと推察した。2週間以内に症状寛解したのは28例中50%の14例であり、寛解率は67.8%であった。

## Ⅸ 参考文献

- 1) 角田博之、永井哲夫：歯科心身医学、都 温彦編、初版、医歯薬出版、東京、2003、247-256
- 2) Cipriani A, Furukawa TA et al: Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373(9665) : 746-758, 2009
- 3) 中川敦夫：MANGA Study 12種の新規抗うつ薬の有効性と許容性の比較：multiple-treatments meta-analysis を日常診療に生かす *クリニックマガジン* 37(2) : 18-21、2010
- 4) Connie Sanchez, Elin HReines et al : A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *International Clinical Psychopharmacology* 29(4) : 185-196, 2014
- 5) 渡邊衡一郎：エスシタロプラムは他の新規抗うつ薬とどこが違っているのでしょうか？ *精神科* 20(2) : 167-177、2012
- 6) 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
- 7) Sidney H.Kennedy, Henning F, Andersen et al: Escitalopram in the treatment of major depressive disorder : A meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 25(1) : 161-175, 2009
- 8) 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
- 9) 半場道子：慢性疼痛と脳 *Practice of Pain Management* 1 : 32-36、2010
- 10) 紺野慎一：脳内機序に基づく慢性痛の治療 *日本臨床麻酔学会誌* 33 : 703-708、2013
- 11) Zubieta JK, Bueller JA et al: Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on  $\mu$ -opioidreception. *J Neurosci* 25 : 7754-7762, 2005
- 12) Wood PB: Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain* 120 : 230-234, 2006
- 13) Leknes S, Tracey I: A common neurobiology for pain and pleasure. *Nature Reviews Neurosci* 9 : 314-320, 2008
- 14) 大久保恒正、安藤寿博：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、 *高山赤十字病院紀要* 38 : 17-25, 2014