

疼痛治療における抗うつ薬の役割

石田 康, 武田 龍一郎, 船橋 英樹 (宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野)

1. はじめに

従来, 痛み, とりわけ慢性疼痛の治療に抗うつ薬が使用され, 患者に恩恵をもたらしてきたことは, 多くの臨床医が認める事実である. 国際疼痛学会によると, 痛みとは以下のように定義されている. 「組織の実質のないし潜在的な傷害と関連した, あるいは, このような傷害と関連して述べられる不快な感覚的, 情動的体験」(国際疼痛学会 <http://www.iasp-pain.org/>). 以上の定義にもあるように, 程度の差こそあれ, 多くの場合, 痛みには情動的要因が介在する. とりわけ, 痛みが慢性化すると, 二次的に抑うつ状態を呈することがあり, 結果的に抗うつ薬投与の必要性が生じることが少なくない. しかし, 抗うつ薬がどのような機序を介して鎮痛作用をもたらすかについては, 明らかにされていない.

本稿では, 疼痛治療における抗うつ薬の一般的な適応とともに, 主に過去の基礎研究から得られた知見および, 臨床経験に基づいて考えられた, 疼痛治療における抗うつ薬の役割について, 簡単に触れてみたい.

2. 痛みの分類と抗うつ薬適応の現状

一般的に痛みは大きく, 侵害受容性疼痛, 神経因性疼痛, 心因性疼痛の3種類に分類される.

侵害受容性疼痛とは, 末梢組織の強い機械的刺激, 温熱刺激, 化学的刺激, あるいは外傷, 炎症, 血流障害, 代謝障害などによる組織の病変の結果

起こる痛みを指す. 侵害受容性疼痛には, 体性痛, 内臓痛のほか, 癌性疼痛の多くも含まれる.

神経因性疼痛には, 三叉神経痛, 帯状疱疹後疼痛, 幻肢痛などの, 末梢神経あるいは中枢神経の障害や機能不全によって起こる痛みが含まれる.

心因性疼痛は, 器質的に何ら異常がなくても, 恐怖感や劣等感などの心理的葛藤が原因となって起こる痛みを指す. うつ病, 身体表現性障害, 解離性障害などの精神疾患の症状として現れる痛みもこれに含まれる.

以上の3種類の疼痛のなかで, 痛みが長期間にわたって持続するものを慢性疼痛, あるいは慢性痛と呼んでいる. 一般に, 多くの慢性疼痛は, 治療抵抗性である.

抗うつ薬が効果的な疼痛として神経因性疼痛, 心因性疼痛の2つが挙げられる. ただ, 侵害受容性疼痛に分類される疼痛でも, 癌性疼痛や慢性の頭痛など, 慢性疼痛に属するものに関しては, 抗うつ薬が効果的であることも少なくない.

近年実施されたヨーロッパにおける市場調査で, 慢性疼痛の患者に処方された全医薬品のうち, 抗うつ薬の割合はわずか3%で, 片頭痛治療薬のトリプタン製剤と同じ割合であったという. 一方, この調査では, モルヒネその他のオピオイド製剤の割合は約30%, アセトアミノフェンや非ステロイド系消炎鎮痛剤の割合が約60%であった¹⁾. しかし, 同じくヨーロッパで実施された, 神経因性疼痛のみを対象とした処方調査では, 神経因性

疼痛全体の3割の患者に、抗うつ薬が投与されていたと報告されている⁵⁾。つまり、慢性疼痛のなかでも、特に神経因性疼痛に対しては、抗うつ薬が数多く処方されているといえる。

3. 疼痛治療薬としての抗うつ薬の作用機序

多くの臨床医は、抗うつ薬の鎮痛作用は、おおむね、その抗うつ作用や抗不安作用の結果もたらされると理解している傾向がある。この「傾向」には、主に以下に挙げる理由が考えられる。まず、既に述べたように、そもそも痛みには情動的要因が含まれており、臨床医の多くは、主に難治性疼痛患者の治療経験を通して、抗うつ薬の鎮痛作用は、その抗うつ作用や抗不安作用の結果もたらされるものと認識している。さらに、臨床医、とりわけ心療内科医や精神科医の多くは「仮面うつ病」という疾病概念の存在を認識しており、そのことが先に述べた「傾向」につながっているのかもしれない。なお、仮面うつ病とは、抑うつ気分など、一般のうつ病・うつ状態でみられる精神症状が目立たず、疼痛その他の身体症状のみが際立つ非定型的な気分障害であり、抗うつ薬が効果的であることが多い。多くの臨床医が抗うつ薬に抱いている認識を完全に否定するつもりはないが、以下に示すとおり、過去に報告された多くの臨床的事実から、抗うつ薬の鎮痛作用には、抗うつ作用・抗不安作用以外の作用機序の介在が示唆されている。

まず、複数の疫学調査において、うつ症状を伴わない慢性疼痛患者に対する抗うつ薬の鎮痛作用が確認されている。また、うつ症状を伴う慢性疼痛患者のなかで、抗うつ薬投与により疼痛自体は軽減するものの、うつ症状は不変である患者群が存在することも報告されている⁷⁾。鎮痛作用を目的として投与した場合の抗うつ薬の至適用量および効果発現までの期間が、抗うつ効果を目的として投与した場合よりも、それぞれ、低く短い傾向があることも報告されている^{2,3)}。

一般的な見解と同様、中枢神経系のノルアドレナリンとセロトニン活性が高まり、その結果、下

行性疼痛抑制系という疼痛緩和システムが賦活されることが、抗うつ薬の鎮痛作用の重要な作用機序の一つである⁴⁾。しかし、それが唯一のものではないことを、多くの研究結果が示している^{6,9)}。

疼痛治療における抗うつ薬の作用部位に関しても、脳、脊髄のみならず、末梢組織においても、様々な疼痛関連物質を介した作用機序が存在することが報告されている^{6,8)}。

疼痛治療において、どの抗うつ薬を選択するかという問題に関しては、その効果と安全性の両方を勘案すべきである。この領域で頻繁に使用されてきた三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは、ノルアドレナリンやセロトニン再取り込み阻害作用以外に、様々な薬理学的特性を持つ薬剤である。その種々雑多な薬理学的特性が、疼痛緩和作用に貢献している可能性は十分考えられる。たとえば、ノルアドレナリンやセロトニン以外のモノアミンであるドーパミンをはじめ、オピオイド、種々のイオンチャンネル、アデノシン、グルタミン酸やGABAなどのアミノ酸受容体、サブスタンスP、ATP（アデノシン3リン酸）受容体、プロスタグランジン、一酸化窒素、その他、様々な疼痛関連物質が、抗うつ薬の疼痛緩和作用に関与している可能性がある。

ただ、高齢者や重篤な身体合併症を有する患者をはじめ、三環系抗うつ薬に対する忍容性の低い患者への投与に関しては、慎重になるべきである。安全性や忍容性を考慮すると、欧米を中心に線維筋痛症などの神経因性疼痛に数多く処方されている、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、さらには選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの新しい世代の抗うつ薬が、今後ますます疼痛治療に利用されることが予測される。

4. おわりに

本稿の締めくくりとして、過去に抗うつ薬による疼痛治療を行い、その経験を通じて感じた、私見を述べたい。

まず、精神疾患や心因の有無にかかわらず、帯

状疱疹後疼痛, 糖尿病性ニューロパチー, 線維筋痛症などの神経因性疼痛は, しばしば抗うつ薬が効果的であることから, 積極的に抗うつ薬を投与する意義があると考えられる。慢性疼痛, 特に心因性疼痛の患者において, 心因の痛みへの関与を患者本人が否定する場合には, むしろ治療抵抗性である傾向が高いと考えられる。最後に, 疼痛に伴って, うつ症状, 不安症状が明らかな場合には, うつ病や不安障害の存在も視野に入れて, 抗うつ薬の適応を考慮する必要があると考える。

慢性疼痛治療における各抗うつ薬の選択に関しては, 以下のように考えている。

- 1) SSRI: うつ状態・身体表現性障害などに伴う心因性疼痛, 特に心気症状としての痛みには効果が期待できる。高齢者, とりわけうつ病のニュアンスの希薄な患者が訴える痛みに対しては, フルボキサミンが有用な印象がある。
- 2) SNRI (ミルナシプラン): 前記 SSRI の対象疾患に加え, 神経因性疼痛, その他, 整形外科領域で扱う痛み, 顎関節症・舌痛症など口周囲の痛みにも効果的な印象がある。
- 3) 三環系抗うつ薬 (特に Amitriptyline): 未だに gold standard であるが, 副作用には注意して選択すべきである。

文 献

- 1) Brevik, H., Collett, B., Ventafridda, V., et al.: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10; 287-333, 2006
- 2) Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., et al.: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116; 109-118, 2005
- 3) Hirschfeld, R.M., Mallinckrodt, C., Lee, T.C., et al.: Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*, 21; 170-177, 2005
- 4) Ikeda, T., Ishida, Y., Naono, R., et al.: Effects of intrathecal administration of newer antidepressants on mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neurosci Res*, 63; 42-46, 2009
- 5) McDermott, A.M., Toelle, T.R., Rowbotham, D.J., et al.: The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*, 10; 127-135, 2006
- 6) Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., et al.: Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci*, 27; 348-354, 2006
- 7) Saarto, T., Wiffen, P.J.: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005454, 2005
- 8) Sawynok, J.: Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev*, 55; 1-20, 2003
- 9) Takeda, R., Watanabe, Y., Ikeda, T., et al.: Analgesic effect of milnacipran is associated with c-Fos expression in the anterior cingulate cortex in the rat neuropathic pain model. *Neurosci Res*, 64; 380-384, 2009