

主論文の要旨

**Duloxetine Plasma Concentrations and Its  
Effectiveness in the Treatment of Nonorganic  
Chronic Pain in the Orofacial Region**

口腔顔面領域における非器質性慢性疼痛に対する duloxetine の  
疼痛緩和効果と血漿濃度の関連性について

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻  
親と子どもの精神医学講座 親と子どもの心療学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

小林 由佳

## 【緒言】

口腔顔面領域の非器質性慢性疼痛には、burning mouth syndrome (BMS) や、atypical odontalgia (AO) がある。BMS は、臨床的に正常な口腔粘膜に起こる特発性の疼痛あるいは灼熱感を生じる疾患で、医学的・歯学的原因が認められないものと定義され、アメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV-TR) では疼痛性障害に分類される。BMS の有病率は、0.7 から 7%とされているが、閉経後女性では特にその有病率は高く 12 から 18%である。一方、AO は臨床的にもレントゲン検査上においても、病理学的異常のない歯に現れる疼痛と定義されている。AO による痛みは顔面・頸部・肩部に広がることもあり、歯科で根管治療を行った患者の 3 から 6%に出現し、特に 40 歳以上の女性に好発する。BMS と AO は難治性の慢性疼痛であり、不適切な治療が続くことによってその疼痛は遷延し、それに付随して不安や抑うつなどの精神的問題を抱えやすくなるとされている。

BMS と AO の病因・病態は未だ不明であるが、最近では疼痛性障害の一つと考えられ、治療の第一選択薬として抗うつ薬である三環系とともに serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) である duloxetine が推奨されている。これまでに我々も、BMS 及び AO に対する SNRIs (milnacipran, duloxetine) の疼痛緩和効果や、milnacipran については疼痛緩和効果とその血漿濃度の関連性を報告してきた。

一方、duloxetine の BMS 及び AO に対する疼痛緩和効果とその血漿濃度の関連性について示された報告はこれまでに無い。そこで今回、口腔顔面領域の非器質性慢性疼痛である BMS 及び AO に対する duloxetine の疼痛緩和効果とその血漿濃度の関連性を明らかにすることを目的に研究を行った。

## 【方法】

本研究の研究対象は、2010 年 4 月から 2014 年 3 月の期間において、愛知学院大学歯学部附属病院のリエゾン外来を初診し、歯科医師によって BMS または AO と診断され、かつ精神科医師によって DSM-IV-TR に基づき疼痛性障害と診断された者で、書面で研究参加への同意が得られた 77 名である。

Duloxetine の投与量は 20mg/day で開始し、2 週目以降は原則として 40mg/day とした。本研究期間中に併用可能な向精神薬は、duloxetine 投与後に起こりうる不安や不眠に対応する目的で、alprazolam (頓用、最大 1.2mg/day) と brotizolam (頓用、最大 0.5mg/day) のみとした。

疼痛を評価するために、duloxetine 投与前 (0 週) および 2, 4, 6, 8, 10, 12 週時に Visual analog scale (VAS) を測定し、0 週と 12 週時に Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D) を用い、抑うつ症状の評価を行った。また、対象患者の口腔内に急性炎症や器質的疾患が新たに合併していることを除外するために、歯科医師が口腔内の診察を必ず行い、器質的異常がないことを確認した。Duloxetine 投与 12 週時に血液を採取し、duloxetine の血漿濃度を測定した。

なお、本研究は愛知学院大学歯学部倫理委員会、名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理委員会で承認された。

## 【結果】

研究対象者 77 名のうち、12 週時点で血液採取と血漿濃度測定を行うことができた者は 49 名であった。そのうち収集データに欠落があった 5 名を解析対象から除外し最終的な解析対象者を 44 名とした。対象者 44 名の 0 週時点の demographics、歯科診断、duration of illness（罹病期間）、initial HDRS score（初診時の抑うつ症状の評価）、final dose of duloxetine（duloxetine の最終投与量）を Table 1. に示した。

研究参加者 77 名に生じた duloxetine の副作用を Table 2. に示した。Duloxetine の副作用のうち多かったものは、nausea、constipation、somnolence で、それぞれ 12 名（15.6%）、9 名（11.7%）、9 名（11.7%）であった。

Duloxetine 投与前と 12 週時の VAS スコアを Figure 1. に示した。Duloxetine 投与前の平均 VAS スコアは  $60.0 \pm 26.6$ 、12 週時の平均 VAS スコアは  $35.3 \pm 27.8$  で、0 週と 12 週の間で VAS スコアは有意に減少した（paired t-test,  $t=6.65$ ,  $p<0.0001$ , Figure 1.）。

我々は、投与開始時における抑うつ症状の有無が duloxetine の疼痛緩和効果に及ぼす影響を検討するため、開始時の HDRS スコアに基づき「抑うつ症状有り（HDRS  $\geq 8$ ）」と「抑うつ症状無し（HDRS  $\leq 7$ ）」の 2 群に分け、各群における VAS スコアの経時変化を比較した。その結果、試験開始時における抑うつ症状の有無と VAS スコアの経時変化の間に有意な交互作用は認めなかった（two-way repeated measures of ANOVA,  $df=6$ ,  $F=1.093$ ,  $p=0.37$ , Figure 2.）。すなわち、試験開始時点の抑うつ症状の有無に関わらず、疼痛は同様の経過で改善することが示された。

次いで、疼痛緩和効果を VAS スコア減少率で評価し、VAS スコア減少率と duloxetine 血漿濃度の関連性を検討した。2 つの間に有意な直線回帰は成立せず（ $R^2=0.001$ ,  $p=0.88$ ）、二次曲線回帰（ $R^2=0.036$ ,  $p=0.47$ ）も成立しなかった（Figure 3.）。また、duloxetine 投与量と血漿濃度に、有意な直線回帰（ $R^2=0.048$ ,  $p=0.15$ ）は成立しなかった（Figure 4.）。

さらに疼痛緩和効果とその血漿濃度の関連性を検討するために、臨床的に疼痛緩和効果があると定義される VAS スコア改善率 30% 以上の 30 名を抽出して解析を行った。その結果、VAS スコア減少率と duloxetine 血漿濃度の間に有意な直線回帰は成立せず（ $R^2=0.023$ ,  $p=0.42$ ）、二次曲線回帰も成立しなかった（ $R^2=0.027$ ,  $p=0.69$ ）。また、疼痛緩和効果があると判断される VAS スコア改善率 50% 以上の 20 名を抽出し同様に検討したが、有意な直線回帰は成立せず（ $R^2=0.007$ ,  $p=0.72$ ）、また二次曲線回帰も成立しなかった（ $R^2=0.14$ ,  $p=0.28$ ）。

## 【考察】

本研究においては、duloxetine の疼痛緩和効果とその血漿濃度の間に関連性を認め

なかった。その要因として、duloxetine が有する SNRIs としての特性が考えられる。同じ SNRIs である venlafaxine は、疼痛緩和効果とその血漿濃度に正の相関が報告されているが、本剤はセロトニン再取り込み阻害作用がノルアドレナリン再取り込み阻害作用に比べて強く、低用量ではセロトニン再取り込み作用が優勢であるため SSRI のように作用し、高用量になるとノルアドレナリン再取り込み作用も加わって SNRIs 本来の薬理作用を発揮するとも言われている。一般的に、SSRI に比べて SNRIs は疼痛緩和効果が高いと言われており、venlafaxine のこのような薬理学的特性が、本剤の疼痛緩和における正の用量反応性に関与している可能性がある。Duloxetine のノルアドレナリン/セロトニントランスポーター選択性比率は、venlafaxine に比して小さく、低用量ならびに低濃度から SNRIs として作用しやすいため、本研究では、venlafaxine でみられたような用量反応性がみられなかったのかもしれない。

他の要因として、プラセボレスポonderの問題がある。プラセボ効果のメカニズムは解明されていないが、近年、疼痛性障害におけるランダム化試験においてプラセボレスポonderが多いという指摘がある。しかし、ほとんどの研究においてプラセボ効果はコントロールされていないのが現状である。本研究においても、研究対象者にプラセボレスポonderが存在し、結果、用量反応性が不明瞭になった可能性は否定できない。

## 【結論】

抗うつ薬による疼痛緩和効果の機序は、再取り込み阻害作用によって増加したセロトニンおよびノルアドレナリンが作用し、下降性疼痛抑制経路を介して内在性疼痛コントロールシステムが増強することにより効果発現につながるとされている。

本研究では、duloxetine の疼痛緩和効果とその血漿濃度の関連性は認めなかったが、一方で、疼痛の病態は、中枢性や末梢性のメカニズムが混在する複雑なメカニズムとされており、そのメカニズムには様々な神経伝達物質やその受容体、イオンチャネル、炎症性メディエーターなどが関与している。今後、口腔顔面領域の疼痛性障害の病因・病態を解明するために、抗うつ薬の薬物動態のみならず、疼痛緩和効果に関与する別のパラメーターとして炎症性サイトカインなどの動態も調査し、それらを組み合わせて検討することにより、治療効果予測因子の同定、そしてさらには口腔領域の疼痛性障害の病態解明に寄与したいと考えている。