

H30年度 厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
種々の症状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割の解明とそれによる患者ケアの向上
分担研究報告書

中枢感作の基本的解明に関する研究

研究分担者 西原 真理 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授
研究協力者 西須 大徳 愛知医科大学医学部運動療育センター 助教

研究要旨

我々は中枢神経感作の病態を表すような動物モデルの社会関係性への影響、また生理学的、客観的指標となりうる方法の開発を行っている。神経障害性疼痛は中枢神経感作を代表する疾患の一つであるが、この疼痛が一旦形成された Pair-Bonding に対してどのような影響を及ぼすかを検討した。また、MEG、EEG を用いて触覚による変化関連反応を調べた。更に変化が連発したときの二回目の反応の抑制率を聴覚とも比較した。また中枢神経感作スクリーニングツールである Central Sensitization Inventory (CSI) が口腔顔面痛の患者に対しても有用かどうかについて調査を開始した。結果として未だ予備的であるが、神経障害性疼痛が社会関係性を障害する可能性があり、また感覚モダリティを越えて個体内の抑制率が存在すること、また CSI が口腔顔面痛患者でも使用可能であることなどが判明した。

A. 研究目的

中枢神経感作は複雑な病態を呈する疾患群において、共通するメカニズムの一つではないかと考えられている。しかし、その生理学的、かつ客観的な指標といえるものは未だ存在していない。

前年度は動物実験の結果より、一夫一婦の性質をもつ高社会性げっ歯類によるパートナーロスによる不安増強が観察されたことを報告した。またヒトにおいては、中枢神経感作における感覚モダリティ評価として、聴覚刺激に基づく変化関連反応に基づくペアードパルス抑制を変化関連反応と組み合わせることで、様々な脳内感覚情報処理の抑制を検出する方法として有効である可能性を報告した。

今回の進捗としては、動物では慢性疼痛が社会関係性に影響を及ぼす可能性について検討した。また、ヒトではこれまで報告した聴覚だけではなく、触覚による変化関連ペアードパルス抑制が見られるかどうかを確認した。

また中枢神経感作のスクリーニングツールである CSI を用いた慢性疼痛性疾患、特に口腔顔面痛における有効性の検討を目的として調査を行った。

B. 研究方法

B-1

これまでと同様に高社会性げっ歯類を用いて一連の研究を行った。坐骨神経損傷(CCI)による神経障害性疼痛モデルを作成し、痛みの持続の確認とパートナーとの Pair-Bonding が変化するかどうかについて検討した。

B-2

中枢神経感作の背景には何らかの感覚情報処理における抑制機能の破綻が存在すると考えられる。我々は EEG や MEG を用いて変化関連反応とペアードパルス刺激を組み合わせ、効率的な抑制を見るための方法を開発している。今回は、触覚刺激と変化関連反応を組み合わせた方法について検討した。触覚刺激は正中神経を知覚閾値の 1.2 倍に、変化は 1.5 倍に設定し、刺激間隔は以前聴覚で行ったのと同じ 600ms とした。MEG で刺激への反応を記録し、BESA にてダイポール推定を行い、信号源を分離した。同時に聴覚刺激も行い、それぞれの抑制率を比較した。

B-3

慢性疼痛疾患患者の中には中枢神経感作による影響強く受ける者も多い。CSI は中枢神経感作を簡便にスクリーニングする質問紙であり、様々な分野において応用されている。本研究では、特に口腔顔面痛領域の慢性疼痛性疾患患者に対する CSI と疼痛強度、心理因子についての関連性を評価し検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は愛知医科大学の倫理規定に基づいて進めている。

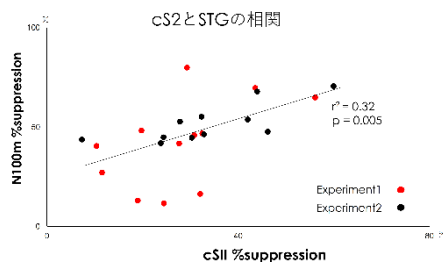
C . 研究結果

B-1

予備的な研究ではあるが、疑似手術群と比較し、神経障害性疼痛群ではアロディニアが術後 3W まで持続していた。またパートナーとの Pair-Bonding が疑似手術群と比較し減少する可能性が認められた。

B-2

触覚変化関連反応も連発刺激によって抑制され、その抑制は S1 よりも cS2 や iS2 において顕著であった。特に早期成分の抑制が乏しいことが明らかであった。また、聴覚刺激による STG の抑制と S2 における抑制は個人内で相関し、皮質内抑制には感覚モダリティを越えて固有値がある可能性が示された。



B-3

口腔顔面痛患者に対し CSI の質問票を用いた調査を開始し、現在 9 例が対象となっている。診断は筋・筋膜性疼痛とバーニングマウス症候群が大半を占め、男女比は 1:8 と女性が多かった。疼痛 NRS、HADS、PCS などの

指標については、過去の当センターの結果とほぼ同様であった。CSI-A は 37.3 ± 8.9 であった。

D . 考察

高社会性げっ歯類において、神経障害性疼痛により社会関係性に強い影響を及ぼす可能性が示唆された。

また、ヒトにおいては中枢神経感作を生理学的に定量化するひとつの方法として聴覚のみならず触覚によるペアードパルス抑制が有用である可能性があった。特筆すべきは別の種類の感覚連発刺激でも抑制率には一定の傾向があることであり、この固有の抑制が多彩な感覚過敏性を示す中枢神経感作の病態をある程度反映することも考えられる。

また CSI による口腔顔面痛患者の検討については調査を開始したばかりであり、他の慢性疼痛との比較が課題として残っている。今後は対象者数を増やすとともに、B-2 を応用した客観的指標による評価を検討している。

E . 結論

中枢神経感作の病態メカニズムについての研究を展開した。動物では社会関係性モデル、ヒトでは誘発反応を利用した生理学的指標について臨床応用を含めて今後更に検討を続ける。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugiyama S, Takeuchi N, Inui K, Nishihara M, Shioiri T. Effect of acceleration of auditory inputs on the primary somatosensory cortex in humans. Sci Rep. 2018;27;8(1):12883.
- 2) Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K,

- Kanemoto K, Nishihara M. Long-latency suppression of auditory and somatosensory change-related cortical responses. PLoS One. 2018;2613(6): e0199614.
- 3) Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M. Prepulse Inhibition of the Auditory Off-Response: A Magnetoencephalographic Study. Clin EEG Neurosci. 2018;49(3):152-158.
- 4) 杉山俊介, 青野修一, 西原真理. 【痛みの評価票と痛み診療】 痛み診療における生活の障害度の尺度の使い分け. ペインクリニック. 2018;39(5):600-606.
2. 学会発表
- 1) 牧野泉, 青野修一, 西須大徳, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. 痛みセンター受診患者の歯科的特徴. 第11回日本運動器疼痛学会ポスター. 2018.12.2. 滋賀
- 2) 西原真理, 竹内伸行. 中枢感作につながる生理学的検査とこころの臨床を結びつける. 第36回日本神経治療学会学術集会シンポジウム. 2018.11.24. 東京
- 3) 西須大徳, 尾張慶子, 犬飼洋子, 佐藤麻紀, 岩瀬敏, 牛田享宏, 柴田由加, 神谷妙子, 山羽亜実, 西原真理. 長期経過の急性自律性感覚性ニューロパチーに対し神経生理学的評価を行った1例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会一般演題ポスター. 2018.11.9. 東京
- 4) 尾張慶子, 永井修平, 城由紀子, 西原真理, 牛田享宏. 電気生理学的検査と行動観察が有用であった難治性疼痛有訴患者の一例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会一般演題ポスター. 2018.11.8. 東京
- 5) 元村英史, 乾幸二, 河野修大, 西原真理, 柿木隆介, 岡田元宏. 音圧変化が変化関連脳活動と聴性定常反応に及ぼす影響. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会一般演題ポスター. 2018.11.8. 東京
- 6) 青野修一, 西須大徳, 尾張慶子, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 畠山登, 佐藤純, 出家正隆, 牛田享宏. 痛みのタイプ分類案を用いた集学的治療介入が望ましい慢性痛患者の特徴. 第33回日本整形外科学会基礎学術集会.
- 7) Takeuchi N, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M. Nociceptive stimuli suppress reactions of somatosensory stimuli regardless the location. SFN2018 Poster. 2018.11.5. San Diego
- 8) 西原真理. 腰痛治療における精神科の役割 - 集学的治療のあり方を求めて. 第26回日本腰痛学会ペインコンソーシアム合同シンポジウム. 2018.10.27. 浜松
- 9) 西原真理. 今、痛みの領域では精神科医が必要とされている - 痛みとうつ病との関係も含めて -. 第7回日本精神科医学会学術大会ランチョンセミナー. 2018.10.5. 長野
- 10) 西原真理. 慢性疼痛に対する心理療法や運動療法の適応と限界を知っておこう! : 慢性疼痛に対する精神医学的、心理学的アプローチの適応と限界. 日本ペインクリニック学会第52回大会ジョイント基調講演. 2018.7.20. 東京
- 11) 西須大徳, 牧野泉, 西原真理, 臼田頌,

村岡渡， 筋生田整治， 河奈裕正， 中川種昭， 和嶋浩一， 牛田享宏． 顎関節症関連性頭痛が併発していた慢性頭痛が集学的治療介入により改善した 1 例． 第 23 回日本口腔顔面痛学会ポスター． 2018.7.8. 北九州

12) 西須大徳， 牧野泉， 西原真理， 新井健一， 井上真輔， 尾張慶子， 牛田享宏． 8 年間原因不明であった顎関節症による非歯原性歯痛の 1 例． 東海・北陸ペインクリニック学会第 29 回東海地方会一般演題． 2018.4.28. 名古屋

13) 尾張慶子， 西原真理， 西須大徳， 池本竜則， 井上真輔， 新井健一， 牧野泉， 佐藤純， 畠山登， 牛田享宏． 子どもの痛み 愛知医科大学 痛みセンターにおける症例を通じて ． 東海・北陸ペインクリニック学会第 29 回東海地方会一般演題． 2018.4.28. 名古屋

14) 西原真理， 尾張慶子． 小児の慢性疼痛：思春期の慢性疼痛症例から考えること - 愛知医科大学痛みセンターにおける経験から． 第 47 回日本慢性疼痛学会シンポジウム． 2018.2.17. 大阪

15) 西原真理． 薬物処方にあたっての患者説明と同意取得：薬物処方を中心に：慢性疼痛における説明と同意 - 精神科医の立場から． 第 47 回日本慢性疼痛学会シンポジウム． 2018.2.16. 大阪

3. その他

(市民公開講座)

1) 西原真理． 日常生活を取り戻すために、痛みに負けない脳と気持ちの作り方を紹介します． NPO いたみラボ市民公開講座「痛みに負けない自分を作ろう」． 2018.8.5. 栃木

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

