

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

口腔顔面痛患者の中樞感作検証に関する研究

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

口腔顔面痛には顎関節症や舌痛症といった、中枢神経感作が背景にあると考えられる疾患が含まれる。本研究では、それらの患者を Central sensitization Inventory を含んだ様々な質問紙評価により臨床的特徴を解析する。さらに同意を得られた患者では、客観的評価につなげるため、functional MRI や聴覚・痛覚関連誘発電位などを用いた感覚情報処理の脳内抑制機能検査を行う。

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。これまで、基礎研究ではパートナーロスによる不安増強、臨床研究では特殊な聴覚刺激に基づく変化関連反応が様々な脳内感覚情報処理の抑制を検出する可能性を見出しており、中枢神経感作を評価するための基盤を作り上げてきた。

一方、慢性疼痛患者の中でも口腔顔面領域の疼痛経路は腕傍核に直接投射することが基礎研究で報告されている。(Rodriguez et al. Nat Neurosci. 20(12):1734-1743.) すなわち、少なくともげっ歯類レベルでの口腔顔面痛は、情動性の要素が他の領域より強いことが示唆される。臨床的な慢性疼痛には、顎関節症や舌痛症など、治療に難渋する疾患も多く、中枢神経感作を伴っているケースが多いと考えられる。当センターの自己記入式質問紙を用い、全患者群と口腔顔面痛患者群を比較した研究では、口腔顔面痛群において、身体機能評価は他の部位より維持されているにも関わらず、精神機能は同程度低下していることが見出された。これらの結果を受け、中枢神経感作のスクリーニングツールである CSI を用いた慢性口腔顔面痛患者における評価を行なったところ、種々の自己記入式質問紙と一定の相関を示すことが明らかとなった。すなわち CSI は、口腔顔面痛患者の中樞神経感作スクリーニングツールとして有用である可能性が示唆される。

そこで本研究では、本事業共通で新たに構築した、CSI を含めた質問紙シリーズを用い、口腔顔面痛患者の病態評価をするとともに、一部の患者において中枢神経機能を、

機能画像ならびに電気生理学的検査により客観的に評価することで、口腔顔面痛を統合的に捉えることを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 質問紙による評価

愛知医科大学痛みセンター受診し、口腔顔面領域の痛みを主訴とする患者を対象とする。個々の患者に対し、愛知医科大学倫理規定に基づき作成した説明文書を用い、同意を得た上で実施する。それらの結果と、当センターで通常実施している質問紙との相関関係を評価する。

B-2. 機能的画像評価

B-1 を実施した患者のうち、同意を得られた者に対し安静時機能的 MRI (resting-state functional MRI: rs-fMRI) を撮影し、脳機能評価を行う。関心領域は、前部帯状回 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) を中心とした Default Mode Network (DMN) とする。

B-3. 電気生理学的評価

B-1・2 を実施した患者のうち、さらに同意を得た患者において、痛覚や聴覚関連誘発電位を実施し、感覚刺激における中枢の抑制レベルを評価する。

(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

今年度は、上記研究を実施するための準備として、測定方法の検討と pre 解析ならびに愛知医科大学倫理委員会の承認申請を行なった。pre データの解析では、CSI と心理社会的指標の質問紙に関連を認め、また、rsfMRI においても一定の傾向があった。倫理

委員会については、現在、申請審議中である。

D. 考察

pre データの結果より、CSI は口腔顔面痛における中枢神経感作のスクリーニングツールとして有用である可能性を持っている。今後は客観的データの裏付けを強化し、その有用度を検討していく。

準備状況としては十分であり、本学倫理委員会の承認を得られたのち、研究を開始する。

E. 結論

口腔顔面痛患者の中枢神経感作を評価する上で CSI は有用である可能性があり、今後、客観的指標とともに評価することで、その科学的根拠を強化する必要があると考える。

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) Takeuchi N, Fujita K, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Test-retest reliability of paired pulse suppression paradigm using auditory change-related response. *J Neurosci Methods*. 2021; 352: 109087.
- 2) Shiro Y, Nagai S, Hayashi K, Aono S, Nishihara M, Ushida T. Changes in visual attentional behavior in complex regional pain syndrome: A preliminary study. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0247064.
- 3) Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K. Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses. *Hum Brain Mapp*. 2020; 41(17): 4892-4900.
- 4) Arai YC, Nobuhara R, Aono S, Owari K, Saisu H, Ito A, Sakakima Y, Nakagawa M, Yamakawa K, Nishihara M, Ikemoto T, Ushida T. Clipping Hind Paws Under Isoflurane Sedation as a Useful Tool for Evaluation of Chronic Pain in CCI Animals. *Anesth Pain Med*. 2020; 10(2): e97758.
- 5) 寺嶋祐貴, 城由起子, 青野修一, 尾張慶子, 新井健一, 井上真輔, 松原貴子, 西原真理, 牛田享宏. 各世代における慢性疼痛への影響因子の違い. *PAIN RESEARCH*. 2020; 35(2):107-110.
- 6) 牛田享宏, 西原真理, 尾張慶子, 永井修平, 柴田由加, 神谷妙子. 末梢 A β 、A δ 、C 刺激による Somatosensory Evoked Potential の臨床応用に向けての検討. *脊髄機能診断学*. 2020; 40(1):33-38.
- 7) 寺嶋祐貴, 西原真理, 牛田享宏. 【脊椎由来の痛み・しびれの診かた】痛み・しびれにおける心理社会的要因の診かた. *Orthopaedics*. 2020; 33(3): 64-72.
- 8) 牛田享宏, 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 井上真輔, 西須大徳, 永井修平, 新井健一, 西原真理. 慢性疼痛 集学的アセスメントとリハビリテーション治療. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 57(2): 154-159.
- 9) 西原真理. 【精神科医療における病名告知-伝えるか, 伝えるべきでないか? 伝えるなら, いつ, どのように伝えるか?】身体症状症(慢性疼痛)の告知問題 何をいつ, どのように伝えるか?. *精神医学*. 2020; 62(8):1089-1095.
- 10) 井上雅之, 西原真理, 牛田享宏. 【慢性疼痛と理学療法】慢性疼痛に対する認知行動療法の臨床実践と効果検証. *理学療法*. 2020; 37(5): 422-429.
- 11) 西須大徳, 西原真理. 【精神科診療のエビデンス-国内外の重要ガイドライン解説】(第15章)その他 その他

- 慢性疼痛治療ガイドライン. 精神医学. 2020; 62(5):786-792.
- 12) 平田幸一, 鈴木圭輔, 春山康夫, 小橋元, 佐伯吉規, 細井昌子, 福土審, 柳原万理子, 井上雄一, 西原真理, 西須大徳, 森岡周, 西上智彦, 團野大介, 竹島多賀夫, 端詰勝敬, 橋本和明. 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. 神経治療学. 2020; 37(2):166-179.
2. 学会発表
- 1) 寺嶋祐貴, 牛田享宏, 青野修一, 尾張慶子, 新井健一, 井上真輔, 西原真理. 難治性慢性疼痛患者に対する集学的分析治療の成績. 第93回日本整形外科学会学術総会オンライン総会(Web開催). 2020. 6. 11-8. 31(オンデマンド配信).
- 2) 西原真理. 慢性腰痛の生物-心理-社会的観点と抗うつ薬による鎮痛作用を再考する. 第49回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2020. 9. 7-9. 9 (神戸コンベンションセンター).
- 3) 西原真理. 難治性疼痛-身体部位別にみた対応の差と共通点- 慢性腰痛の精神医学的問題. 第116回精神神経学会学術総会(Web開催). 2020. 9. 28-10. 31(オンデマンド配信).
- 4) 西須大徳, 西原真理. 慢性痛に対する集学的診療(ペインセンター)の現場慢性疼痛患者に対する大学病院痛みセンターの集学的治療 歯科・口腔外科医の視点から. 日本ペインクリニック学会第54回学術集会(Web開催). 2020. 11. 16-11. 24(オンデマンド配信).
- 5) 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 西須大徳, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. 移動性の両下肢痛を呈した区域性移動性骨萎縮症の1例. 第13回日本運動器疼痛学会(Web開催). 2020. 11. 25-12. 25 (オンデマンド配信).
- 6) 井上雅之, 井上真輔, 西原真理, 新井健一, 宮川博文, 中楚友一郎, 岡本卓也, 長谷川共美, 若林淑子, 櫻井博紀, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 畠山登, 牛田享宏. 慢性腰痛を有するペインマネジメントプログラム参加者における痛みの自覚的改善度に影響する因子の検討. 第13回日本運動器疼痛学会(Web開催). 2020. 11. 25-12. 25 (オンデマンド配信).
- 7) 西原真理, 絹川友章, 谷口智哉, 柴田由加, 乾幸二, 牛田享宏. 痛みの客観的な評価と臨床活用への挑戦 電気生理学的手法による痛みの評価. 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会(ハイブリット開催). 2020. 12. 1-12. 10(オンデマンド配信).
- 8) 西原真理, 藤田貢平, 竹内伸行, 藤田雄輝, 神谷妙子, 元村英史, 杉山俊介, 乾幸二, 牛田享宏. クリック音間隔の規則性に依存する変化関連皮質応答. 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会(ハイブリット開催). 2020. 12. 1-12. 10(オンデマンド配信).
- 9) 青野修一, 寺嶋祐貴, 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, 牧野泉, 牛田享宏. 当院における疫病及び関連保健問題の国際統計分類第11版(ICD-11)の運用状況とその課題. 第42回日本疼痛学会(Web開催)一般演題. 2020. 12. 04-12. 31(オンデマンド配信).
- 10) 青野修一, 寺嶋祐貴, 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, 牧野泉, 牛田享宏. 当院における疫病及び関連保健問題の国際統計分類第11版(ICD-11)の運用状況とその課題. 第42回日本疼痛学会(Web開催). 2020. 12. 14-31(オンデマンド配信).

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