

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疼痛医学講座

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、また、東北大学・尚絅学院大学と連携し、化学物質過敏症についても併せて評価した。今後の展望としては、同意を得られた患者で、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予定である。

研究協力者

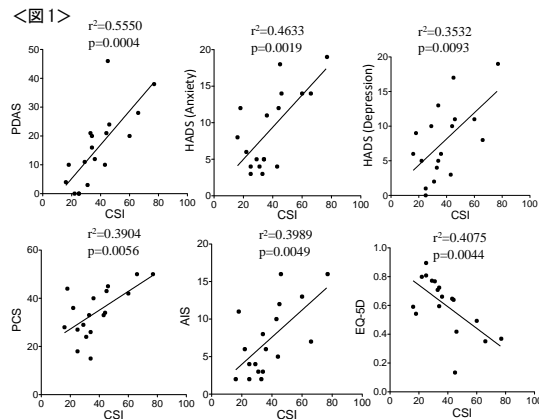
西須大徳 愛知医科大学医学部運動療育センター 助教

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。(図1)

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かかわらず、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



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。これは東北大学歯学部との共同で評価する。

B-2. 電気生理学的評価

プレパルス抑制の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予定で進めている。

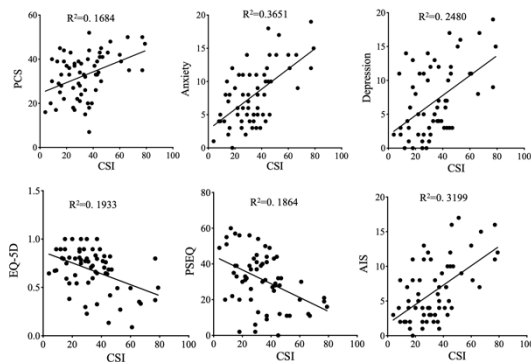
(倫理面への配慮)

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、東北大学・尚絅学院大学と連携し、共通質問紙を取得した。本学ならびに東北大学歯学部の口腔顔面痛患者 63 名から回答を得た。結果は男性 9 名、女性 54 名、平均年齢 58.98 ± 13.51 歳であった。(図 2)

<図 2>



CSI は痛みの破局的思考、不安・抑うつ、不眠のスコアと正の相関、生活の質および自己肯定感とは負の相関を示した。これは昨年までの結果と同様であった。

電気生理検査についてはプロトコルの検討を行ってきた。現在、愛知医科大学倫理委員会の審査資料を作成し、来年度より患者を対象として実施していく予定である。

D. 考察

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。

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る。今後、さらに症例数を増やすとともに、治療経過のデータを取得することで、慢性の口腔顔面痛患者における CSI の有効性を検証していく。さらには、客観的指標とともに多角的に評価することで、その科学的根拠を強化する必要があると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi N, Makino T, Nishihara M. Delirium with visual hallucinations induced by low-dose olanzapine. *Psychogeriatrics*. 2022; 22(3): 415-416.
- 2) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. Suppression of Low-Frequency Gamma Oscillations by Activation of 40-Hz Oscillation. *Cerebr Cortex*. 2022; 32(13): 2785-2796.
- 3) Fujita K, Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Fujita Y, Yamaba A, Kamiya T, Kanemoto K, Nishihara M. Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses. *PLoS One*. 2022; 17(11): e0277153.
- 4) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Richardson M, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Mirogabalin for Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study in Asia. *Neurology*. 2023; 100(11): e1193-e1206.

- 5) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Kida T, Nishiwaki K, Inui K. Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. *Cereb Cortex*. 2023; bhad071. doi: 10.1093/cercor/bhad071.
 - 6) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1127040.
 - 7) Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Mechanisms of short- and long-latency sensory suppression: magnetoencephalography study. *Neuroscience*. 2023; 514: 92-99.
 - 8) 西原真理. 【精神疾患診療】(第1部)精神疾患を理解するための基礎知識 ヒントとなる症状と鑑別診断のポイント 身体の痛みを強く訴えるが、いくら調べても異常が見つからない). *日本医師会雑誌*. 2022; 151(特別 2): S78-S79.
 - 9) 中楚友一朗, 西原真理. 【身体症状症を考える】慢性疼痛への学際的アプローチ. *精神科*. 2022; 40(4): 514-523.
- ンベンションセンター) オンデマンド (2022.6.8-7.7).
- 2) 井上雅之, 井上真輔, 西原真理, 新井健一, 中楚友一朗, 長谷川共美, 若林淑子, 木島望美, 櫻井博紀, 長谷川義修, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 牛田享宏. 脊椎術後疼痛症候群患者に対するペインマネジメントプログラムによる痛み関連指標、運動機能、自覚的改善度への影響. 第26回ペインリハビリテーション学会. 2022.6.11-12(ハイブリット開催 現地 (神戸学院大学ポートアイランドキャンパス) オンデマンド)
 - 3) 西原真理. 慢性疼痛 慢性疼痛の精神生理学的評価. 第118回日本精神神経学会学術総会. 2022.6.16-18(ハイブリット開催 現地 (福岡国際会議場) オンデマンド 2022.7.1-2022.9.30).
 - 4) 西須大徳, 西原真理. 理解されない痛みや症状に寄り添うために～私達に何が出来るのか?～慢性口腔顔面痛患者さんにおける中枢神経感作の実態. 第63回日本社会医学会総会. 2022.08.27-28 (名古屋大学鶴舞キャンパス).
 - 5) 牛田享宏, 尾張慶子, 丹羽英美, 西原真理. これからの子宮頸がん対策～HPVワクチン接種勧奨再開～HPVワクチン接種とその後の対応. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022.10.7-9.(YCC 県民文化ホール).

2. 学会発表

- 1) 牛田享宏, 片山容一, 日浅陽一, 西原真理, 田島文博, 加藤真介, 田中宏太佳, 前田健, 古澤一成, 黒羽正範, 菊森久仁佳. 脊髄損傷後神経痛を有する患者を対象とした第3相試験におけるミロガバリンの有効性と安全性の結果. 第95回日本整形外科学会学術総会. 2022.5.19-22(神戸コ
- 6) 井上雅之, 新井健一, 中楚友一朗, 西原真理, 牛田享宏. 交通事故による脛骨高原骨折後の著明な膝関節痛・歩行障害に対し教育と運動療法を組み合わせた2年間のアプローチにより症状の改善を認めた一症例. 第15回日本運動器疼痛学会. 2022.11.19-20. (ハイブリット開催 現地 (足利ニューミヤコホテル本館)・オンデマンド

- 2022.12.6-2023.1.10.).
- 7) 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 青野修一, 永井修平, 丹羽英美, 西須大徳, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. いたみセンターを受診した小児慢性運動器疼痛患者の背景と K-S 分類による評価. 第 15 回日本運動器疼痛学会. 2022.11.19-20. (ハイブリット開催 現地 (足利ニューミヤコホテル本館)・オンデマンド 2022.12.6-2023.1.10.).
- 8) 竹内伸行, 藤田貢平, 藤田雄輝, 山羽亜実, 乾幸二, 西原真理. 聴覚ペアパルスの抑制メカニズムについて. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 9) 藤田貢平, 竹内伸行, 藤田雄輝, 山羽亜実, 神谷妙子, 兼本浩祐, 乾幸二, 西原真理. LDAEP; Loudness dependence auditory evoked potentials と聴覚変化関連反応の関連性. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 10) 藤田雄輝, 神谷妙子, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 同一の表皮内刺激電極を用いた A β , A δ 及び C 線維選択的誘発電位. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 11) 藤田雄輝, 神谷妙子, 柴田由加, 乾幸二, 西原真理, 牛田享宏. 同一の表皮内刺激電極を用いた A β , A δ 及び C 線維選択的誘発電位. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.2-3. (ハイブリット開催 現地 (長良川国際会議場)・オンデマンド 2022.12.13-2023.1.13.) .
- 12) 牛田享宏, 西原真理, 中楚友一朗, 青野修一. 慢性疼痛における神経機能異常の分析電気生理, 温痛覚 QST, Thermal Grill Illusion などの試み. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.2-3. (ハイブリット開催 現地 (長良川国際会議場)・オンデマンド 2022.12.13-2023.1.13.) .
- G. 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