

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 教授
 研究協力者 西須大徳 愛知医科大学医学部 助教

研究要旨

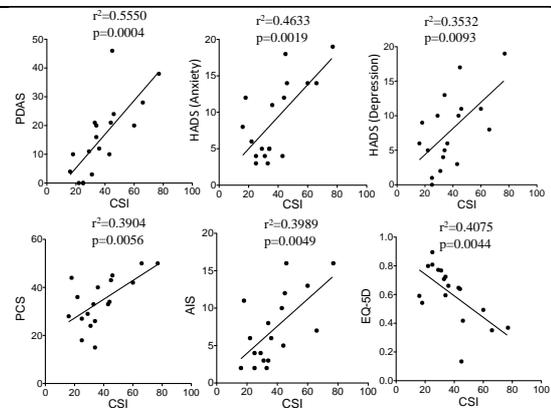
口腔顔面痛には顎関節症や舌痛症といった、中枢神経感作が背景にあると考えられる疾患が含まれる。本研究では、それらの患者を Central sensitization Inventory : CSI を含んだ様々な質問紙評価により臨床的特徴、また、東北大学・尚絅学院大学と連携し、化学物質過敏症についても併せて評価した。今後の展望としては、同意を得られた患者で、聴覚・痛覚関連誘発電位などを用いた感覚情報処理の脳内抑制機能検査を行う予定である。

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は、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）



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

中枢神経感作では感覚過敏が見られることが多い

ため、痛覚以外の感覚刺激による誘発電位を測定し客観的評価につなげることを検討している。また瞬目反射に対するプレパルス抑制を観察することが抑制性神経機能の新しい評価法になりうると考えており、その方法を開発している。

(倫理面への配慮)

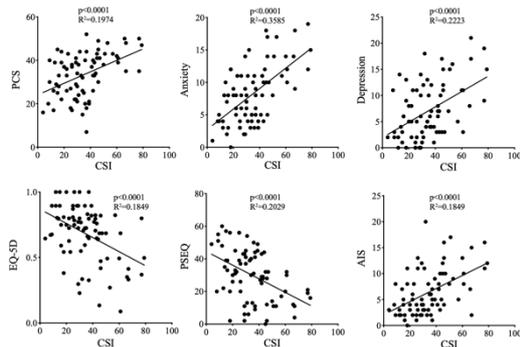
本研究は愛知医科大学の倫理規定に基づいて進めている。

C. 研究結果

今年度も引き続き東北大学と連携し、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 77 名から回答を得た。結果は男性 11 名、女性 66 名、平均年齢 58.39 ± 13.70 歳であった。年齢における CSI との有意な相関は認めなかった。

一方 CSI と各種質問紙との関連では、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。

<図 2>



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結果待ちとなっている。

D. 考察

結果より、口腔顔面領域での患者において、経年的にも複数施設での調査でも、CSI と心理状態や QOL には、一定の傾向があることが示された。

これらの結果より、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。

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。また現在、中枢神経感作を呈する神経障害性疼痛モデル動物の研究についても検討中である。

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) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, Inui K. A Minimally Invasive Method for Observing Wind-Up of Flexion Reflex in Humans: Comparison of Electrical and Magnetic Stimulation. *Front Neurosci.* 2022; 16: 837340.
- 2) 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.
- 3) 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; 33(12): 7678-7687.
- 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) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Long-Term Safety and Efficacy of Mirogabalin for Central Neuropathic Pain: A Multinational, Phase 3, 52-Week, Open-Label Study in Asia. *Pain Ther.* 2023; 12(4): 963-978.
- 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) Fujita K, Mori Y, Kakumae Y, Takeuchi N, Kanemoto K, Nishihara M. Pre-emptive ice pack cryotherapy for reducing pain caused by long-acting deltoid injectable antipsychotic treatment: A single-center open-label study. *Schizophr Res.* 2024; 266: 19-23.
- 8) 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できるか? 慢性口腔顔面痛患者における中枢神経感作の実態. *社会医学研究.* 2023; 40(1): 90-94.
2. 学会発表
- 1) 西原真理. 慢性疼痛 慢性疼痛とパーソナリティ、そして認知機能. 第119回日本精神神経学会学術総会. 2023.06.22-24.
- 2) 西原真理. HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について 精神医学的な診方も含めて. 第129回日本小児精神神経学会. 2023.6.10-11.
- 3) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第16回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
- 4) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第16回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
- 5) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 表皮内刺激電極による瞬目反射のプレパルス抑制と身体近傍空間の影響. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 6) 城由起子, 西原真理, 牛田享宏. 医療者が考える"イタミ"への寄り添い方 慢性疼痛患者の運動機能障害をどう捉えるか. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 7) 牛田享宏, 西原真理, 柴田由加, 神谷妙子. 客観的疼痛評価法 電気生理学的手法を用いた疼痛病態の評価. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 8) 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 of auditory evoked potentials と心理指標の関連性. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 9) 西原真理. 医療者が考える"イタミ"への寄り添い方 慢性疼痛に対する精神医学的、電気生理学的な寄り添い方. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 10) 青野修一, 西須大徳, 西原真理, 牛田享宏. 客観的疼痛評価法 温度刺激装置とサーマルグリレイリュージョンを用いた疼痛評価. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会第60回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
- 11) 西原真理. HPV ワクチン接種後副反応に対する診療の実際 HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について~精神医学的な診方も含めて. 第45回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.

- 12) 西須大徳, 日原大貴, 小川徹, 青野修一, 牛田享宏, 西原真理. 口腔顔面痛患者における中枢神経感作の特徴. 第 45 回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.
- 13) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 侵害受容性刺激による瞬目反射の抑制. 第 45 回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.

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