

令和元年6月12日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11743

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛患者の脳容積変化について

研究課題名(英文) Altered brain volume in neuropathic pain patients

研究代表者

嶋田 昌彦 (SHIMADA, Masahiko)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40170948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：典型的三叉神経痛(CTN)群と健康成人コントロール(HC)群の比較にてCTN群の右側下側頭回に、有意な灰白質容積の減少を認めた。外傷後痛性三叉神経ニューロパチー(PPTN)群とHC群の比較にてPPTN群の両側下側頭回および右側中側頭回に有意な灰白質容積の減少を認めた。本研究の結果より、三叉神経痛は側頭皮質の容積変化と関係があり、これらの部位が症状と関連する可能性が示唆された。

また、PPTN群にて病脳期間と全灰白質容積の間に負の相関が認められたことから、頭頸部領域への損傷による神経障害性疼痛患者では、長期に渡る痛みへの曝露は灰白質容積に変化を発生させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、口腔顔面領域の神経障害性疼痛では灰白質容積に変化が認められたため、口腔顔面領域局所の組織に変化がなくても、灰白質の容積変化による脳活動の変化が痛みの一因となっている可能性が示唆された。そのため治療には脳活動の変化も考慮した治療法を考案していく必要があると思われる。今後は、どのような治療によって変化した脳容積が回復するのかを研究することにより、効率的に神経障害性疼痛の症状を改善させる治療法を探索することができるとと思われる。

研究成果の概要(英文)： There was a significant decrease in gray matter volume in the right inferior temporal gyrus of CTN group compared with classical trigeminal neuralgia (CTN) group and healthy control (HC) group. In painful post-traumatic trigeminal neuralgia (PPTN) group and HC group, significant decrease in gray matter volume was observed in bilateral inferior temporal gyrus and right medial temporal gyrus in PPTN group. The results of this study suggest that trigeminal neuralgia is associated with changes in gray matter volume of the temporal cortex, and these sites may be associated with symptoms.

In addition, since a negative correlation was observed between the duration of pain and the total gray matter volume in the PPTN group. It has been suggested that prolonged pain exposure may cause changes in gray matter volume in PPTN patients.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：三叉神経痛 三叉神経ニューロパチー MRI 灰白質容積 VBM 側頭皮質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛には幻肢痛や慢性腰痛、線維筋痛症などがある。これらは通常消炎鎮痛薬や麻薬性鎮痛薬への反応が不良な場合があり、医師は治療に難渋する。慢性疼痛の発生機序は不明な部分が多く、治療のターゲットが絞りづらいことも治療を困難にしている要因である。

近年、慢性疼痛を有する患者の脳内を、MRI 画像の解析により観察した結果、脳の形態異常が認められたという報告がなされており、慢性疼痛患者には共通の形態異常があるのではないかとされている。

慢性疼痛は歯科領域でも発生する場合がある。神経障害性疼痛をはじめ、Burning Mouth Syndrome(BMS)や舌痛症、非定型歯痛などである。このうち神経障害性疼痛は抜歯やインプラント処置などの歯科治療後に顎口腔顔面領域に発生することが多い。また、神経障害性疼痛には三叉神経痛も含まれる。

慢性疼痛患者の脳容積の変化は、腰痛や幻肢痛、頭痛、線維筋痛症などの患者を対象に研究が行われており、その結果、脳容積変化を認める報告が数多くなされている。顎口腔顔面領域では、Obermann らの三叉神経痛患者を対象にした研究や、Gustin らの三叉神経痛、顔面外傷による神経障害性疼痛および顎関節症患者を対象にした研究の報告があり、脳容積変化を認める報告がなされている。しかし報告数は少なく、病歴期間や疼痛強度との関わりについては未だ不明である。本研究は歯科の慢性疼痛のなかでも神経障害性疼痛の患者に注目し、MRI を用いた研究手法のひとつである voxel-based morphometry (VBM) にて脳内の各部位の形態上の変化を観察する計画を立案した。

2. 研究の目的

これまでの幻肢痛や腰痛、線維筋痛症などの研究では、帯状回、眼窩前頭皮質、島、橋背側などの形態異常が報告されている。本研究では、歯科の慢性疼痛患者を対象として voxel-based morphometry (VBM) を用いて、MRI 画像から脳内の様々な部位の容積を算出し、健康成人コントロール群との値の比較を行う。また、診療録から病歴期間を抽出し、質問表を用いて疼痛強度や疼痛の性質を明らかにし、脳容積変化との相関性を検討する。

本研究は、歯科の慢性疼痛患者に共通の脳内変化を明らかにし、歯科の慢性疼痛患者に対し、より効率的な治療を施すための学術的根拠を提供することを最終的な目的とした。

3. 研究の方法

対象：

- (1) 東京医科歯科大学歯学部附属病院 ペインクリニックに通院する三叉神経痛患者(CTN 群) (予定人数：女性 30 名、男性 30 名)
- (2) 東京医科歯科大学歯学部附属病院 ペインクリニックに通院する頭頸部領域への損傷による神経障害性疼痛患者(PPTN 群) (予定人数：女性 30 名、男性 30 名)
- (3) 40 歳～80 歳健康成人ボランティア (HC 群) (予定人数：女性 30 名、男性 30 名)

除外基準：

- (1) 4 週間前までに、三叉神経痛もしくは顔面領域の損傷による神経障害性疼痛以外に、顎顔面領域に何らかの疼痛を発生した既往を有する者 (健康成人群の場合は、4 週間前までに、顎顔面領域に何らかの疼痛を発生した既往を有する者とする)
- (2) 他部位の神経痛もしくは精神疾患の既往を有する者
- (3) 現在、急性もしくは慢性的、疼痛を引き起こすような疾患 (多発性硬化症や糖尿病、帯状疱疹など) を有する者
- (4) アルコール依存患者である者
- (5) 心臓ペースメーカーを装着している者
- (6) 体内に、金属 (動脈クリップや、血管内ステント、整復固定用のプレートやボルトなど) を有する者
- (7) 閉所恐怖症である者

< 実験方法 >

- (1) インフォームドコンセントが得られた被験者に、Pain Intensity Evaluate Questionnaires (痛みの質問表 1) および Short-Form McGill Pain Questionnaires-2 (SF MPQ-2) (痛みの質問表 2) を記入していただく。
- (2) 診療録より、Self-rating Depression Scale (SDS) および State-Trait Anxiety Inventory (STAI) の点数を抽出する。ボランティアの患者には SDS および STAI を記入していただく。
- (3) MRI 撮影予定日に頭部 MRI を撮影し、CD-R にデータを移行し、蓄積する。
- (4) なお、三叉神経痛の患者は診断用の撮影も行うため、診断用の撮影が終了した後、研究用のデータを取得する。

< データの解析 >

- (1) データ集積の後、PC に移行したデータを匿名化し、個人を特定できない形式にしてから MATLAB および SPM のソフトを用いて VBM 解析を行い、脳容積および灰白質層の厚さ (grey matter cortical thickness: GMCT) の変化がある脳部位と、変化の程度を観察する。

(2) 記入された質問表およびカルテの内容を解析し、脳容積および灰白質層の厚さの変化と関連する項目があるかを検討する。また、STAI および SDS の点数との相関も検討する。

4. 研究成果

集積した症例は全て右利きであり、CTN 群は女性 30 名、PPTN 群は女性 25 名、HC 群は女性 30 名であった。男性は統計学的検索を行える症例数が集積できなかった。患者背景を Table 1 に、痛みの特徴を Table 2 に示す。

Table 1. Demographics of all participants

Demographics	CTN	PPTN	HC	Statistic value
N	30	25	30	NA
Age	61.43 ± 11.869	57.32 ± 9.632	56.93 ± 9.002	0.18 ^a
SDS score	37.83 ± 11.182	37.24 ± 6.845	36.53 ± 8.788	0.247 ^a
Stai-1 score	47.07 ± 10.913	48.00 ± 14.324	37.63 ± 6.906	0.000 ^b * Chi = 16.115 df = 2
Stai-2 score	43.00 ± 10.346	40.56 ± 9.425	40.97 ± 10.327	0.62 ^a
Nerve conflict (Yes/No)	19/11	NA	NA	NA
Injury cause (Ext/Imp/RCT/Ope/Oth)	NA	7/4/3/8/3	NA	

Ext = extraction; Imp = implantation; RCT = root canal treatment;

Ope = operation; Oth = Other

a: One-way ANOVA at $p < 0.05$

b: Kruskal-Wallis H test at $p < 0.05$

NA = not applied

*: significant result

Table 2. Pain characteristics in patients with classical trigeminal neuralgia (CTN) and painful posttraumatic trigeminal neuropathy (PPTN)

Pain characteristics	CTN	PPTN	Statistic value
Duration of pain (months)	42.87 ± 42.23	27.72 ± 24.604	$p = 0.306$
Side of pain (left/right)	10/20	11/14	Chi = 0.657 df = 1 $p = 0.763$
Affected nerve	0/11/7/12	0/4/20/1	NA
V1/V2/V3/V2+3			
VAS (mm)	64.83 ± 26.077	53.98 ± 21.025	$p = 0.055$
SF-MPQ-2 total	30.4 ± 20.911	36 ± 25.017	$p = 0.403$
Continuous	9.4 ± 7.686	11.2 ± 9.301	$p = 0.525$
Intermittent	14.67 ± 10.905	11.32 ± 12.412	$p = 0.152$
Neuropathic	4.87 ± 5.728	11.96 ± 7.225	$p = 0.000^*$
Affective	1.47 ± 3.655	1.52 ± 4.224	$p = 0.650$

VAS = visual analogue scale

SF-MPQ-2 = Short-form McGill Pain Questionnaires-2

NA = Not Applied

*: significant result Mann-Whitney U test $p < 0.05$

STAI-X1 スコアは、CTN 群および PPTN 群ともに HC 群と比較し、有意に高値だった。また CTN 群と PPTN 群の比較にて、PPTN 群の SF-MPQ-2 における神経障害性の痛みスコアが有意に上昇していた。

CTN 群、PPTN 群、HC 群の脳容積の比較を行った結果、有意な変化が認められた解剖学的位置を Table 3 に示す。

Table 3. Anatomical regions of significant grey matter volume difference between classical trigeminal neuralgia (CTN), painful postraumatic trigeminal neuropathy (PPTN), and healthy controls (HC)

Contrast	Cluster value			T	MNI coordinates (mm)			L/R	Anatomical region (BA)
	p_{FWE}	kE	$p_{uncorrected}$		x	y	z		
CTN < HC	0.013	1939	0.001	6.047	58	-27	-29	R	Inferior temporal gyrus (20, 21)
	0.406	615	0.039	4.343	19	-6	71	R	Superior frontal gyrus (6)
	0.416	606	0.041	4.055	-22	-54	-48	L	Cerebellum VIII
	0.315	708	0.029	4.031	25	-86	-49	R	Cerebellum Crus 2
PPTN < HC	0.002	2811	0.000	4.662	71	-15	-18	R	Middle temporal gyrus (20, 21)
				4.225	56	-28	-28	R	Inferior temporal gyrus (20, 21)
	0.001	2967	0.000	4.367	-53	6	-40	L	Inferior temporal gyrus (20, 21)
	0.126	1040	0.010	3.555	36	-79	-52	R	Cerebellum Crus 2
				3.459	20	-72	-46	R	Cerebellum VIII
PPTN < CTN	0.102	1115	0.008	4.219	-47	-52	11	L	Superior temporal gyrus (39)
	0.11	1087	0.009	4.149	-15	-99	16	L	Cuneus (18, 19)

MNI = Montreal Neurology Institute; kE = number of voxels, FWE = family-wise error. BA = Brodmann area; L = Left; R = Right. T = T value

多重比較補正前 ($p_{uncorrected}$) の結果にて、有意な変化があった脳部位を Fig. 1,2,3 示す。

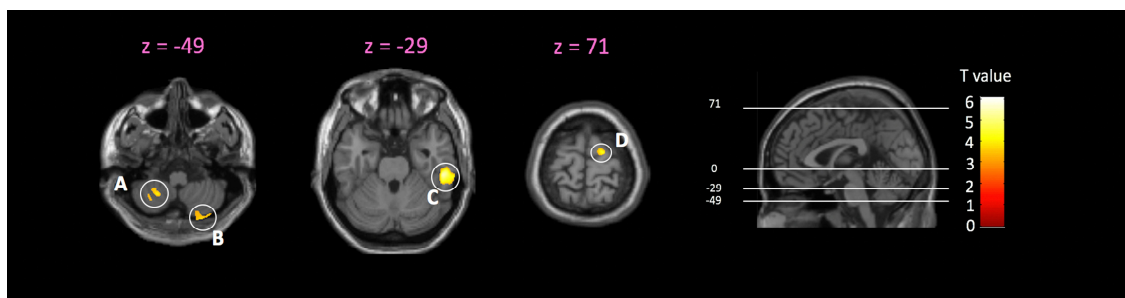


Fig.1 HC 群との比較により CTN 群の有意な減少を認めた解剖学的脳部位
A:左側小脳 領域 B:小脳 crus2 領域 C:右側下側頭回 D:右側上前頭回

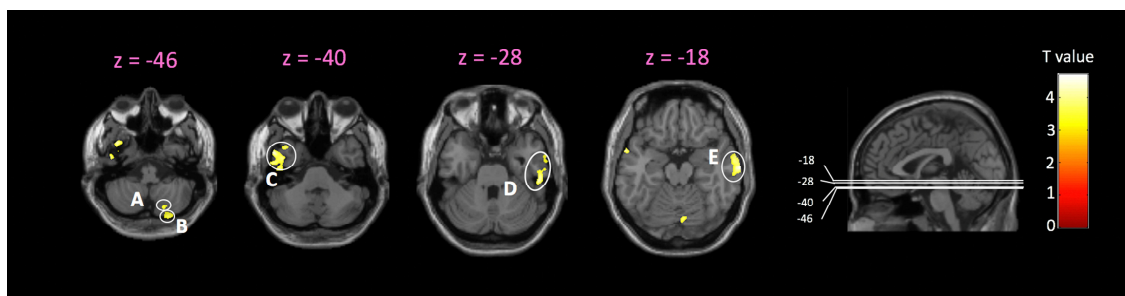


Fig.2 HC 群との比較により PPTN 群の有意な減少を認めた解剖学的脳部位
A:左側小脳 領域 B:小脳 crus2 領域 C:左側下側頭回 D:右側下側頭回 E:右側中側頭回

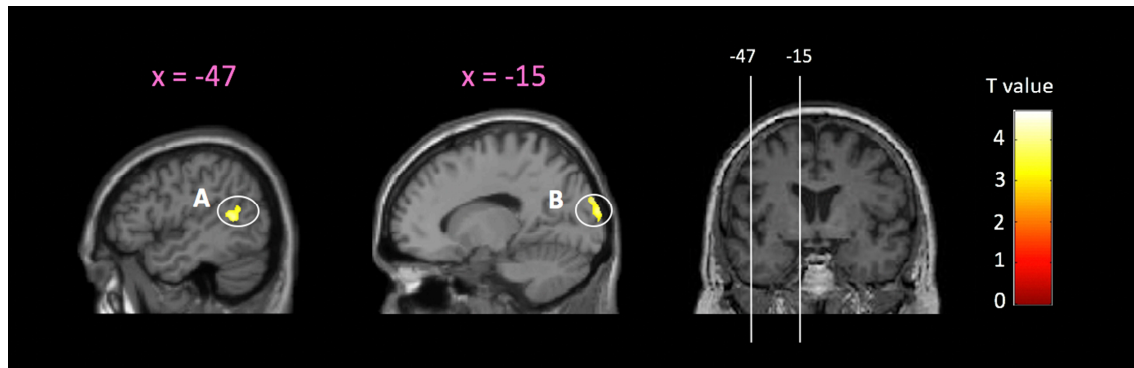


Fig.3 CTN 群との比較により PPTN 群の有意な減少を認めた解剖学的脳部位
A: 左側上側頭回 B: 左側楔部

多重比較補正後 (p_{FWE}) は, CTN 群と HC 群の比較にて CTN 群の右側下側頭回に, PPTN 群と HC 群の比較にて PPTN 群の両側下側頭回および右側中側頭回に有意な灰白質容積の減少を認めた。多重比較補正後に有意差が認められた部位の詳細を Table 4 に示す。

Table 4 Percentage of grey matter volume (GMV) reduction between patients and healthy control in brain region with significant GMV atrophy at $p_{FWE} < 0.05$

Brain regions	Volume in cm^3 (mean \pm SD)			Percentage of reduction (%)	
	CTN	PPTN	HC	CTN	PPTN
ITG left	10.849 \pm 0.27	10.687 \pm 0.272	11.422 \pm 0.26	5.017	6.435
ITG right	11.773 \pm 0.259	11.705 \pm 0.275	12.517 \pm 0.283	5.944	6.487
MTG right	13.749 \pm 0.334	13.57 \pm 0.342	14.137 \pm 0.303	2.745	4.011

CTN = classical trigeminal neuralgia

PPTN = painful post traumatic trigeminal neuropathy

HC = healthy control

SE = Standard error

ITG = inferior temporal gyrus

MTG = middle temporal gyrus

灰白質層の厚さ (GMCT) は CTN 群および HC 群との 2 群間の比較を行ったが, 有意な変化は認められなかった。また, PPTN 群の病脳期間と全灰白質容積変化には, Fig.4 のとおり, 負の相関が認められた。

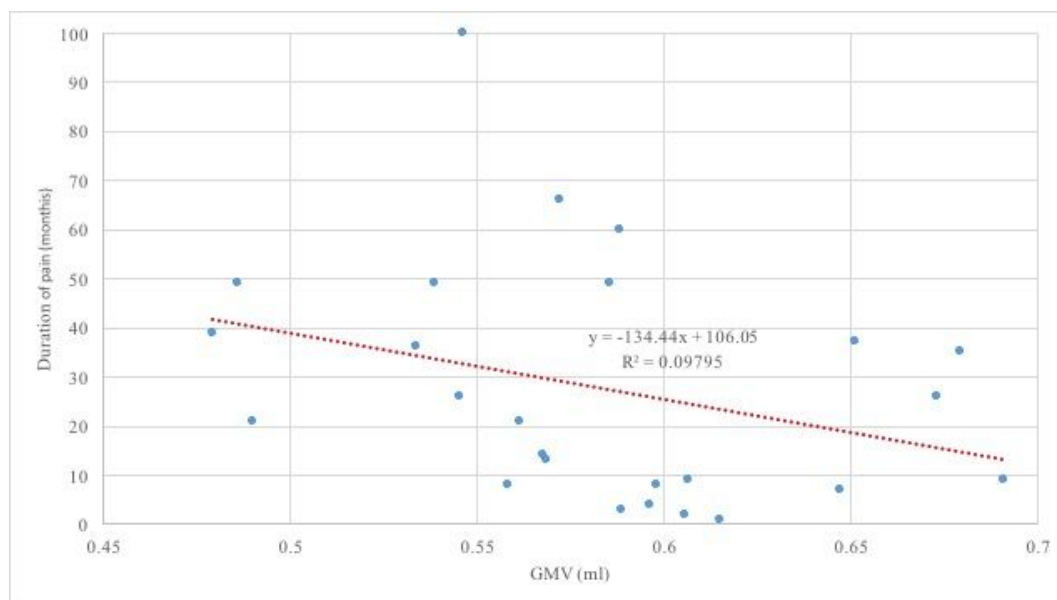


Fig.4 Correlation between grey matter volume and pain duration in painful post-traumatic trigeminal neuropathy patients

< 結論 >

本研究で灰白質容積変化が観察された下側頭回および中側頭回は, 頭頸部領域以外の神経痛

でも変化が認められたという報告はごく僅かである。しかし、CTN 群および PPTN 群どちらにも有意な変化が認められた部位であるため、三叉神経痛は側頭皮質の容積変化と関係があり、これらの部位が症状と関連する可能性が示唆された。

また、PPTN 群にて病脳期間が長いと全灰白質容積が減少する傾向が認められたことから、頭頸部領域への損傷による神経障害性疼痛患者では、長期に渡る痛みへの曝露は灰白質容積に変化を発生させる可能性が示唆された。

<引用文献>

Nguyen Ho Quynh Anh, Yamazaki Yoko, Imura Hiroko, Yoshino Norio, Taira Masato, Kurabayashi Tohru, Shimada Masahiko, Altered Grey Matter Volume in Trigeminal Neuralgia, 口腔病学会雑誌, 84(2), 2017, 73-83.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1) Nguyen Ho Quynh Anh, Yamazaki Yoko, Imura Hiroko, Yoshino Norio, Taira Masato, Kurabayashi Tohru, Shimada Masahiko, Altered Grey Matter Volume in Trigeminal Neuralgia, 口腔病学会雑誌, 査読有り, 84(2), 2017, 73-83.

〔学会発表〕(計 4 件)

1) Q. Nguyen Ho, Y. Yamazaki, M. Shimada, Does grey matter really change in classical trigeminal neuralgia?, The 32nd IADR-SEA, The 29th South East Asia Association for Dental Education (SEAADE), 2018.

2) Quynh Anh Nguyen Ho, Yoko Yamazaki, Hiroko Imura, Norio Yoshino, Masato Taira, Tohru Kurabayashi, Masahiko Shimada, Trigeminal Neuropathy and Brain Plasticity, 2017 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, 2017.

3) Quynh Anh Nguyen Ho, Yoko Yamazaki, Hiroko Imura, Norio Yoshino, Masato Taira, Tohru Kurabayashi, Masahiko Shimada, TRIGEMINAL NEURALGIA AND THE BRAIN PLASTICITY, 第 81 回 口腔病学会学術大会, 2016.

4) Q. Nguyen Ho, Y. Yamazaki, H. Imura, N. Yoshino, T. Kurabayashi, M. Taira, M. Shimada, Peripheral Injuries May Lead to Grey Matter Volume Reduction in Post Traumatic Trigeminal Neuropathic Pain, 16th World Congress on Pain, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山崎 陽子

ローマ字氏名：(YAMAZAKI, Yoko)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：歯学部附属病院

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：90366609

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：グエン ホー クイン アン

ローマ字氏名：(Nguye Ho, Quynh Anh)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。