

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19791542
 研究課題名（和文）慢性筋性顎関節症のセロトニン機能異常による中枢痛覚過敏化と下行性抑制系不全の関与
 研究課題名（英文） Association with central sensitization and descending inhibition in patients with myogenous type of temporomandibular disorder.
 研究代表者
 村岡 渡（MURAOKA WATARU）
 慶應義塾大学・医学部・共同研究員
 研究者番号：70317254

研究成果の概要（和文）：慢性筋性顎関節症は、中枢神経の痛みに対する過敏化が関与していると考え、「時間的加重調査」、「関連痛の調査」、「セロトニン遺伝子多型解析」を用いて検討した。現段階では、慢性筋性顎関節症は中枢神経が関与しており、痛み過敏で蓄積しやすく、治療期間を長く必要とするということがわかってきた。遺伝子多型については、まだ解析が終了しておらず、さらなる被験者数を必要とするため今後も研究を継続予定である。

研究成果の概要（英文）：I hypothesized that the pathogenesis of myogenous TMD had a relationship to the central sensitization and descending inhibition, and investigated by using temporal summation tests, mapping of referred pain in the masticatory muscle, and the serotonin transporter gene polymorphism.

At the present stage, this study showed that myogenous TMD cases may, in fact, be related to the central sensitization, and require longer duration of treatment in order to show improvement of signs and symptoms.

The analysis of the serotonin transporter gene polymorphism was, so far, inconclusive. I will continue this study for further consideration by increasing the number of subjects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	0	2,100,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学 外科系歯学

キーワード：歯学 遺伝子 疼痛

1. 研究開始当初の背景

顎関節症は、関節性障害（顎関節包炎）と筋性障害（咀嚼筋の筋・筋膜痛）によるものに大別される。日本では、従来から関節性障害

の病態解明が盛んにおこなわれ、治療も関節性顎関節症が中心で、筋性顎関節症に対してのアプローチおよび病態解明はあまり行われてこなかった。われわれは筋性顎関節症の

治療を積極的に行い、その中に治療抵抗性を示す難治性のものが20%近く認められることを確認している。そのような慢性筋性顎関節症(以下CM-TMD)は病態として重度の筋・筋膜痛を認め、臨床的には関連痛(疼痛発生部位と疼痛感受部位が異なる病態)を生じていることが多く、中枢の過敏化や下行性抑制系不全が関与するといわれており治療だけでなく鑑別診断においても苦慮することが多い。このような病態になると、ストレッチ療法などの筋肉に対する末梢へのアプローチだけでは改善に限界があることが多く、2次ニューロンより上位の中枢へのアプローチが必要となる。

以上を踏まえ、難治性のCM-TMD患者に対して、時間的加重による調査と関連痛の調査を行い、双方から病態を評価し中枢痛覚過敏の関与を明らかにしたいと考えるに至った。

また、慢性疼痛には、中枢の痛覚過敏だけでなく下行性抑制系も関与するといわれており、その遺伝的要因のひとつとされるセロトニン関連遺伝子多型解析を行い、CM-TMDとの関連性を併せて検討する。

われわれは日本ではまだ一般的ではないが三環系抗うつ薬のamitriptylineをCM-TMDに応用し、臨床的に有効な治療成績を収めている。そこで本研究の第3ステップとして、amitriptylineの有用性を臨床でのVisual Analog Scale(VAS)による疼痛評価によるものだけでなく時間的加重および関連痛に関する調査を用いて他覚的・多面的に評価しその有用性を証明したいと考えている。

2. 研究の目的

難治性のCM-TMDの原因を、セロトニン機能異常による中枢痛覚過敏化と下行性抑制系不全による影響と考え、その病態解明と臨床における治療法の確立をめざす。

(1) CM-TMDに対し、「時間的加重による調査」と「筋・筋膜痛による関連痛の調査」を行い中枢性痛覚過敏への関与を評価する。

(2) セロトニン関連遺伝子多型を調べ、下行性抑制系への素因的な関与を評価する。

(3) セロトニン再吸収阻害薬である三環系抗うつ薬(amitriptyline)の有効性を、上記の(1)(2)を用いて相関性を評価し治療法としてのエビデンスの確立をめざす。

3. 研究の方法

被験者は、本研究へ参加の同意を得た、疼痛を3か月以上継続して認めたCM-TMD患

者125人以上および全身的に慢性疼痛を有しないボランティア125人以上とする。

(1) 心理テスト

すべての被験者に心因性背景や日常生活支障度の調査の目的でHADS(不安、抑うつを評価するHospital Anxiety and Depression Scale)およびSF-36(MOS Short Form 36-Item Health Survey)を実施する。

(2) 「時間的加重」の調査

機械刺激はダイヤモンド社製機械刺激装置DPS-270により行う。中枢の疼痛過敏化を調査するため三叉神経領域ではなく手指の表面に機械的痛覚刺激を行う。機械刺激はダイヤモンド社製機械刺激装置DPS-270により行う。最初のセッションでは被験者の機械疼痛域値を測定する。中枢の疼痛過敏化を調査するため顔面皮膚ではなく手指の表面に機械的刺激を行う。その後、個々の疼痛閾値の1.25倍の強さで10回の連続刺激を6セット行う。刺激間隔は10秒間隔、5秒間隔、2秒間隔を各2セットずつおこなう。機械的連続刺激の1回目、5回目、10回目の疼痛感覚と、刺激終了15秒後、1分後の疼痛残感覚をコンピューターによるVisual Analog Scale(VAS)にて記録する。

(3) 「筋・筋膜痛による関連痛」の調査

同被験者に筋・筋膜痛による関連痛の調査を行う。咬筋、側頭筋、胸鎖乳突筋を触診し、トリガーポイントによる関連痛を部位、範囲においてマッピングを行う。

(4) 「セロトニン遺伝子多型の解析」の調査

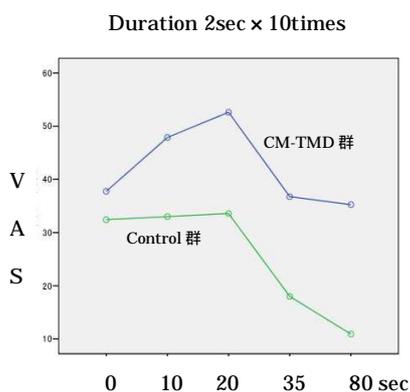
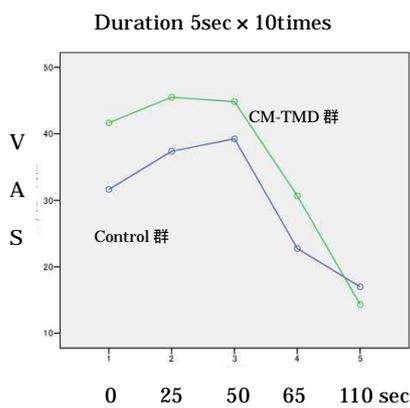
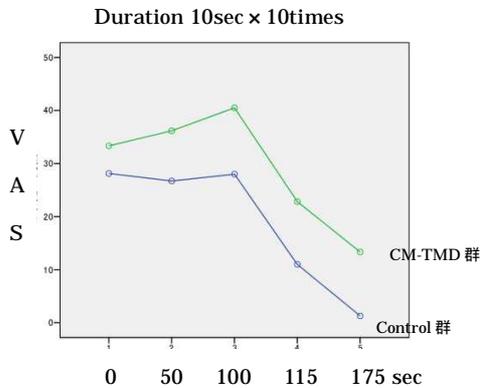
被験者の静脈血を採取し、全血DNAを抽出する。三種類のセロトニン関連遺伝子(aVNTR in intron2 of the human serotonin transporter gene :5HTT intron2VNTR, serotonin transporter gene polymorphism within the promoter region :5HTTLPR, serotonin 2A receptor gene promoter polymorphism :5HT 2A Receptor)のプライマーを用いて、それぞれPCR法を用いて全血DNAを増幅し5HTT intron2VNTRと5HTTLPRは直接増幅産物を電気泳動により多型を観察する。5HT 2A Receptorについては、PCRにより得られた増幅産物をさらに制限酵素Mspを用いて処理を行った上で電気泳動により多型を観察する。

4. 研究成果

本研究は慶應義塾大学病院倫理委員会に申請をおこない承認された。なお目的(3)の三環系抗うつ薬による治療に関しては、今回は検討しないこととなった。

(1) 「時間的加重による調査」

ダイヤモンド社製機械刺激装置 DPS-270 によりボランティアにて個々の疼痛閾値を測定する手技を精通するまで訓練を行った。疼痛 VAS の測定に用いるデジタル VAS は、コンピューターソフトの専門家とともに開発し安定した測定ができるようになった。

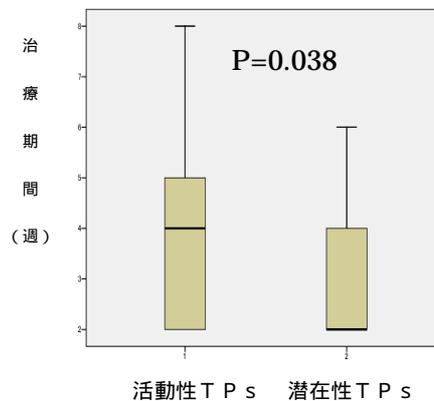


10 秒間隔と 5 秒間隔の時間的加重試験においては 2 群間において VAS の差に有意な傾向はみられなかった。2 秒間隔での 10 回の連続機械刺激による時間的加重試験では、CM-TMD 群とボランティア群において、刺

激時の VAS の上昇と刺激終了後の残感覚に違いがみられる傾向がみられたが、有意な差ではなかった。CM-TMD 群のほうが刺激とともに VAS は上昇し、また刺激終了後の残感覚が強く残ったと考えられた。今後、被験者数を増やすことにより、より有意な差が認められる可能性が示唆された。これは CM-TMD 群において中枢の過敏化を生じている可能性があるためと考えられた。

(2) 筋・筋膜痛による関連痛の調査

咬筋、側頭筋、胸鎖乳突筋を触診し、トリガーポイントによる関連痛を部位、範囲においてマッピングを行った。関連痛が生じるまでの時間や、筋圧痛の程度も 4 段階で評価し再現性の高いデータが採取できるように訓練を行った。関連痛に関しては単独でデータ解析を行った。また、関連痛が自発痛として生じている活動性のトリガーポイントを有しているグループの方が、潜在的なトリガーポイントをもっているグループに比べて、症状の改善が認められるまでの期間が有意に長いということがわかった。これはトリガーポイントの活動性は現病歴や予後に影響することが考えられ、中枢痛覚過敏のひとつの指標となる可能性が示唆された。



(3) セロトニン関連遺伝子多型解析

東京都精神医学総合研究所の分子精神医学研究チームの協力を得ることができ、血液検体から DNA を抽出し、電気泳動によりセロトニン関連遺伝子多型を調べ下行性抑制系への素因的な関与を評価するための実験系を確立した。セロトニントランスポーター (5HTT) 遺伝子の 5HTTLPR (serotonin transporter gene polymorphism within the promoter region) において、S (short)、L (long)、XL (extra long) という 3 種類のアリルを判定した。

今後も被験者登録を継続し、各調査結果と遺伝子多型解析結果との相関性を統計的に

解析してCM - TMDに対する中枢痛覚過敏および下行性抑制系の関与を評価する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計2件)

村岡渡, 小林大輔, 和田知子, 佐藤仁, 大泰司正嗣, 中川種昭, 和嶋浩一: 筋性顎関節症における活動性トリガーポイントと潜在性トリガーポイントにおける経過の違いについて. 第22回日本顎関節学会総会・学術大会、第14回日本口腔顔面痛学会総会・学術大会共催, 東京, 2009, 7, 26.(ポスター)

Wataru Muraoka, Daisuke Kobayashi, Tomoko Wada, Masatsugu Otaishi, Taneaki Nakagawa, Koichi Wajima: The Difference of Treatment Effectiveness between Active and Latent Myofascial Trigger Point Associated with Temporomandibular Disorder. 5th International Conference on Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders, Brazil Bahia, 2009, 8, 28. (Poster)

6. 研究組織

(1)研究代表者

村岡 渡 (MURAOKA WATARU)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号: 70317254

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし