

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593009

研究課題名(和文) ストレスは痛みの伝達機構に影響をもたらすか？ 不安による侵害刺激伝達変調の研究

研究課題名(英文) Is psychological stress influence the central pain pathway?- The study of the effect of anxiety on central sensitization

研究代表者

坂本 英治 (Sakamoto, Eiji)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00295859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：慢性の痛みとストレス、特に不安の影響について研究を行った。うつ、不安関連行動が認められるストレス(SARTストレス)を負荷する。SARTモデルの後に座骨神経結紮モデル(CCIモデル)を作成する。その後の疼痛関連行動、うつ、不安行動を観察した。

その結果疼痛関連行動においてはsham群に対して、ストレス負荷群は神経障害側と反対側にも疼痛関連行動を認めた。不安うつ関連行動も増強を認めた。特に高架式十字迷路において強い相乗効果を認めた。今回の研究ではストレスにより痛みは増強することが示され、それは組織障害とは関係ない部位にまで及ぶことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between chronic pain and stress. Rat Chronic cont raction injury (CCI) model, which was observed the neuropathic pain behavior was made after SART stress. From our results, there is the relationship between chronic pain and stress synergistically. especially, we investigated the pain behavior not only ipsilateral but also contralateral. Moreover, anxiety and depre ssion behavior also enhance in pain sensation. From our experience, chronic psychological stress induced n ot only neuropathic pain but also anxiety, depression.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：慢性疼痛 ストレス うつ 不安 口腔顔面痛

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛患者の痛みの発症持続には少なからず心理社会的因子が影響している。動物実験でも、慢性疼痛モデル動物ではうつ、不安関連行動が観察され、強いストレスを負荷した動物では疼痛反応が増強することが報告されている。本研究では慢性疼痛の発症維持に対するストレスの影響を検討した。

2. 研究の目的

慢性疼痛の臨床では痛みの訴えだけでなく、心理社会的要素が強く影響している。この現象を実験的に検討した。8週齢雄性wisterラットに寒冷ストレスを繰り返し曝露させたストレスモデルに対して、疼痛関連行動とうつ、不安関連行動を観察した。

3. 研究の方法

ラットにストレス(SART ストレス)を負荷する。これは7-19:00は4から20を1時間間隔で交互に、19:00-翌7:00は4の温度環境に曝露するモデルで、連続3日間行う。その結果、一過性のうつ、不安関連行動が認められる。慢性疼痛は座骨神経結紮モデル(CCIモデル)を作成する。これは代表的な神経障害性疼痛を惹起させるモデルである。全身麻酔下に座骨神経を4回6-0絹糸で緩く結紮すると術後7日ほどで完成した疼痛関連行動が観察され、約6週間持続する。

SARTモデルの後にこのCCIモデルを作成した。SARTストレス負荷をCCIモデル作成に対して1)4週間前に負荷した群(4wks群)2)8週間前に負荷した群(8wks群)3)作成と同時に負荷した群(0wks群)および4)対照群(sham群)とで以下の行動を観察した。疼痛関連行動として1) thermal hyperalgesia (熱刺激装置による反応潜時)2) allodynia (非侵害刺激に対する反応荷重)不安うつ関連行動として3)うつ関連行動(open field)4)不安関連行動(高架式十字迷路)を観察した。

4. 研究成果

結果)疼痛関連行動においてはsham群に対して、0wks群は神経障害側のみに相加効果的なthermal hyperalgesia、allodyniaの疼痛関連行動の増強を認めた。4wks群、8wks群では神経障害側と反対側にも疼痛関連行動を認めた。これは4wks群に比較して8wks群に強い相乗効果を認めた。不安、うつ関連行動は4wks群、8wks群ともにsham群、0wks群と比較してopen field、高架式十字迷路に行動の増強を認めた。特に高架式十字迷路において4wks群に比較して8wks群に強い相乗効果を認めた。

考察)臨床現場においても慢性疼痛患者には心理社会的因子の影響が強く存在する印象を受ける。本研究では神経障害性疼痛とストレス負荷の関連を検討した。

1)SART ストレス負荷により神経障害性疼痛は増強することが示された。またストレス負荷を加えた場合には神経障害からさかのぼったストレス曝露は疼痛関連行動の増強に限らず、神経障害とは関係ない反対側にまで及ぶことが明らかになった。本検討での慢性疼痛には中枢側の刺激伝達の変調による stress induced hyperalgesia としての組織損傷に由来しない痛みの成分が存在する。2)また併せて不安うつ行動も増強され、今回の研究では不安が増強されることが示された。3)ストレス負荷の時期は神経障害からさかのぼっても強い影響因子であった。臨床でも強いうつ不安に苛まれている慢性疼痛症例は多い。これら心療内科ではうつの発症の引き金になるイベント(けが、病気、手術)を発症因子と位置づけている。しかしこれと同等かもしくはより重要視しているのが準備因子(それまでのストレス曝露、性格作りの環境)である。慢性疼痛発症ではパーソナリティの強い影響を感じるが、本検討ではまさにその準備因子としての本人も忘れていたような遠い過去のストレス経験が非障害領域にまでおよぶその後の慢性疼痛の原因になり、不安うつ、そしてその結果痛みをも増強する悪循環を形成している可能性を示唆する。

本研究において慢性疼痛の心理社会的因子の影響が明らかになった。慢性疼痛に悩む患者は少なくない。その機序解明、治療法の確立に本研究は寄与するものと思われる。今後はこの現象の病理組織的な解析を脊髄、脳の両面から検索していく予定である。

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)

[雑誌論文](計8件)

坂本英治、痛みと情動、日本歯科麻酔学会雑誌、査読有り、42(2)、2014、165-172。

坂本英治、江崎加奈子、加藤由美子、横山武志、筋・筋膜性歯痛の治療 非歯原性歯痛のメカニズムと診断・治療指針 4、歯界展望 121(4)、2013、750-754

坂本英治、李徳操、インプラント手術の周術期循環管理についての検討、日本口腔インプラント学会誌 26(4)、2013、731-736

坂本英治、江崎加奈子、加藤由美子、横山武志、神経障害性疼痛の治療について(薬剤編)非歯原性歯痛のメカニズムと診断・治療指針 7、歯界展望 122(1)、2013、158-163。

歯科では治らない歯の痛み ~歯科における慢性疼痛~、坂本英治、横山武志 福岡医誌、査読有り、104(3)、2013、47-53

Yukiko Otsubo a, Yasushi Satoh a,†, Mitsuyoshi Kodama a, Yoshiyuki Araki a, Maiko Satomoto b, Eiji Sakamoto a, Gilles Pagès c, Jacques Pouysségur c, Shogo Endo d, Tomiei Kazama Mechanical allodynia but

not thermal hyperalgesia is impaired in mice deficient for ERK2 in the central nervous system.

Pain. 査読有り、2012 Nov;153(11):2241-52. doi: 10.1016/j.pain.2012.07.020. Epub 2012 Aug 16.

坂本英治、風間富栄、三叉神経帯状疱疹後神経痛へのプレガバリンの効果の検討
日本口腔顔面痛学会査読有り、4(1)、2011、29-33、

日本口腔顔面痛学会ガイドライン委員会、非歯原性歯痛の診療ガイドライン、日本口腔顔面痛学会雑誌、2011、4(2)、1-88.

(ガイドライン委員としてその作成に参加)

〔学会発表〕(計 16 件)

坂本英治、江崎加奈子、石井健太郎、横山武志、インシデントに対するリスクファクターとしての頭痛の検討、第 41 回日本頭痛学会総会 2013.11.15-16 盛岡市 岩手

坂本英治、痛みと情動、第 41 回日本歯科麻酔学会学術集会 2013(H24) 10.5 横浜市

江崎加奈子、坂本英治、加藤由美子、全奈穂、佐古沙織、今村佳樹、横山武志、Numb chin syndrome を認めたが診断に苦慮した悪性リンパ腫の 1 症例(口演) 第 41 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会 2013.10.5-6 横浜神奈川

坂本英治、李 徳操、口腔インプラント症例の全身疾患と循環器 合併症についての検討(口演) 第 43 回日本口腔インプラント学会学術大会 2013.9.13-15 福岡市、福岡

Eiji Sakamoto、The correlation between pain and emotion、16th International Symposium on Spinal Cord Sciences 2013 2013(H25) 6.29、Ube Yamaguchi.

坂本英治、非歯原性歯痛って? ~非歯原性歯痛の診療ガイドラインとその現状~、長崎市歯科医師会第 1 回学術講演会 2013(H24) 4.15、長崎市 長崎県

坂本英治、非歯原性歯痛ガイドラインにそって歯科医師はどう対応すべきか、長崎県保険医協会北部支部講演会 2013(H24) 3.25、アルカス SASEBO 佐世保市 長崎県

坂本英治、第三部-2 口腔顔面痛診断治療そのほか痛み、歯学部疼痛教育コンテンツ評価セミナー、主催:日本口腔顔面痛学会、共催:厚生労働省 慢性の痛み対策研究事業「痛み」に関する教育と情報提供システムの構築に関する研究 2013(H25).02.24 東京

坂本英治、江崎加奈子、加藤由美子、横山武志、シンポジウム 生きる痛みへの心身医学的アプローチ:慢性疼痛をどう治療するか?

歯科における慢性疼痛 ~非歯原性疼痛と心身医学~ 第 52 回日本心身医学会九州地方会 2013(H25).02.09 福岡

群発頭痛を知っていたので、専門医を紹介できた、坂本英治、セミナー 3 非歯原性歯

痛入門、日本口腔顔面痛学会第 17 回総会 2012(H24).11.03-04 東京

江崎加奈子、坂本英治、加藤由美子、細井昌子、築山能大、古谷野潔、横山武志、破局的思考が慢性疼痛に及ぼす影響;口腔顔面痛患者での検討(示説)、第 17 回日本口腔顔面痛学会総会 P3-5 2012.11.3-4 東京

坂本英治、歯科医では治らない歯の痛み ~歯科における慢性疼痛~(教育講演) 第 9 回九大痛みの研究会、2012(H24) 9.11、福岡

坂本英治、医科と歯科からみた頭痛(シンポジウム)長崎県保険医協会主催、第 21 回日常診療経験交流会シンポジウム、2012(H24) 6.30 長崎市、長崎県

坂本英治、風間富栄、頭頸部慢性疼痛の治療について、所沢ペインフォーラム 2011(H23) 10.13、所沢市 埼玉県

坂本英治、歯科医院で遭遇する非歯原性疼痛について医院におけるトラブルシューティング、第 4 回歯科臨床セミナー(九州大学歯学部主催)2011(H23)7.30 福岡

坂本英治、風間富栄、顎顔面部神経障害性疼痛へのプレガバリンの効果について、日本口腔顔面痛学会セミナー2011(H23).06.05 東京

〔図書〕(計 4 件)

坂本英治、Q44 神経損傷とその回復、IV 章 口腔顔面痛トピックス、歯科の痛みを見極める診断・治療 50 の QA 和嶋浩一編 デンタルダイヤモンド増刊デンタルダイヤモンド、118-121、東京、2014(総頁 154)

坂本英治、6.副鼻腔炎による痛み 第 1 章 顔面・顎部の痛み、痛みのベストプラクティス、牛田享宏、小川節郎監修、メディカルレビュー社、東京、30-31、2013.(総頁 160)

坂本英治、4.非歯原性歯痛治療各論 3 神経障害性歯痛-持続性 170-73 その他の口腔顔面痛 OFP の鑑別診断と治療総論 4 対状疱疹後神経痛の診断と治療 210-213、口腔顔面痛の診断と治療テキストブック 日本口腔顔面痛学会編、医歯薬出版、東京 2013(総頁 240).

坂本英治、第 2 章 症例 2 三叉神経痛 症例 1:上顎洞炎の疑いで治療されていた三叉神経痛 3. 一次性頭痛症例 1:上顎臼歯部の疼痛で歯科受診した片頭痛 症例 2:上顎臼歯部の激痛で歯科受診した群発頭痛 症例 3:上顎臼歯部の激痛で歯科受診した緊張型頭痛・筋・筋膜痛症候群、非歯原性疼痛へのアプローチ “原因のわからない” 痛み悩む患者さんが来院したら、北村知晶、柿木保明、椎葉俊司編 著医歯薬出版、東京 2011.(総頁 124)

〔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
<http://www.dent-anesth.dent.kyushu-u.ac.jp>

6．研究組織
(1)研究代表者
坂本英治 (SAKAMOTO Eiji)
九州大学病院・歯科麻酔科・講師
研究者番号：00295859