

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2017

課題番号：24591703

研究課題名(和文) 口腔内灼熱症候群に対するデュロキセチンの疼痛緩和効果に関する包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive research on the pain-relieving effects of duloxetine in BMS patients

研究代表者

木村 宏之 (KIMURA, HIROYUKI)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：50378030

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、口腔領域の非器質性慢性疼痛患者に対し、デュロキセチンの疼痛緩和効果、その血中濃度、そして神経炎症関連物質(サイトカイン、ケモカイン、BDNF、NGF)の関連について検討した。デュロキセチンによる疼痛緩和効果は得られたが、血中濃度との関連は認められなかった。デュロキセチン投与前後の神経炎症関連物質の変化については、現在、検討中である。さらに、口腔内灼熱症候群患者のパーソナリティ傾向について検討したところ、健常人と比較して新奇性追求は低く、損害回避と自己指向性が高かった。

本研究は、名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野と愛知学院大学歯学部口腔外科との共同研究である。

研究成果の概要(英文)：We examine the relationship between the pain-relieving effects of duloxetine, its plasma concentrations and neuroinflammation-related substances (cytokine, chemokine, BDNF, NGF) in patients with chronic nonorganic pain in the orofacial region. Duloxetine significantly relieved pain in patients with chronic nonorganic pain. However, no relationship was observed between its pain-relieving effects and plasma concentrations. Neuroinflammation-related substances is currently under consideration. Additionally we investigated the personality traits of Burning mouth syndrome (BMS) patients. The novelty seeking score was low in BMS patients. They also had high harm avoidance and low self-directedness tendencies.

This research was conducted in collaboration with Department of Psychiatry Nagoya University Graduate School of Medicine and Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Aichi Gakuin University.

研究分野：精神神経学

キーワード：疼痛性障害 口腔内灼熱症候群 リエゾン精神医学 抗うつ剤

1. 研究開始当初の背景

疼痛をもたらす社会的損失は多大で、アメリカ議会は2001年から10年を”Decade of Pain”を宣言した。その結果、神経科学研究が疼痛のメカニズム解明を大きく進めると同時に、臨床的対応も飛躍的に進歩している(Nat Med 2010)。その一環として、疼痛の中枢神経基盤の解明が進み、従来、「心因性」、「神経症性」として十分な対応がなされてこなかった「疼痛性障害」は、「中枢神経因性疼痛」であることが明らかになっている。

一方、我が国における痛みの研究・臨床について言えば、基礎研究と比べて臨床研究は極めて貧困な状態にある。とりわけ、歯科口腔外科領域には、口腔内灼熱症候群(Burning Mouth Syndrome:以下はBMSと示す)と呼ばれる、灼熱感・刺痛・痺れ感などの慢性疼痛を呈するが、口腔内の器質的障害が認められない患者が希ならず存在するが、臨床的研究は極めて乏しいのが本邦の現状であり、その着手が必要であった。

近年、各種の慢性疼痛に対して、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)を用いた治療が試みられつつある。我々は、口腔外科領域における精神カリエゾン活動を通じ、日本で唯一承認されていたSNRIのミルナシプランを用いて、多数症例のBMSに対してSNRIによる治療を施行した。そして、その治療効果を本邦で初めて報告し(Mikiko Ito, Hiroyuki Kimura, Norio Ozaki et al Clinical Neuropharmacology 2010)、さらに研究を継続している。ミルナシプランの限界としては、疼痛性障害等への報告例が乏しく、我々が得た知見との比較検証が困難であった。一方、近年、我が国で上市されたデュロキセチンは世界中で広く用いられている薬剤であり、疼痛性障害に関するエビデンスも豊富である。

2. 研究の目的

神経科学研究による疼痛の中枢神経基盤の解明が進み、疼痛性障害は「中枢神経因性疼痛」であることが明確化されたが、我が国における疼痛性障害の臨床研究は極めて乏しいのが現状である。代表者は、口腔外科領域での精神科リエゾン活動において、疼痛性障害に関する臨床研究を実施し、Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors(SNRI)であるミルナシプランの疼痛改善効果を報告した。本研究は、疼痛性障害に対する新規SNRI、デュロキセチンの疼痛改善効果を確認し、疼痛改善効果に影響を与え得る要因として、生物学的因子である薬物血中濃度、血中サイトカイン、神経成

長因子、心理社会的因子であるBMS患者の養育体験・人格傾向を選択し、関連性を検討する。以上から、疼痛性障害に対するBio-Psycho-Socialな包括的理解を目指す。

3. 研究の方法

愛知学院大学歯学部附属病院外来を初診し、精神科医により構造化診断面接(Structured Clinical Interview for DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-IV: SCID)を施行し、他の精神障害およびパーソナリティ障害を除外。そして疼痛性障害と診断された患者で、かつ「臨床的に正常な口腔粘膜を有するにもかかわらず口腔内に灼熱感や痛みが存在する状態であり、医学的および歯学的に原因が同定されない」という口腔外科領域で広く用いられている基準を満たしBMSと診断された患者を試験の対象とする。研究計画((1)-(2))に従いデータの集積にあたる。

(1)初診時にDSM-IVに基づく精神医学的診断を行う。また、下記の質問紙法や臨床症状評価尺度を用いて、人格傾向、養育環境、抑うつ症状、疼痛の評価を行う。下記の評価については、12週後に再度行う。

- ・精神医学的診断 Structured Clinical Interview for DSM(SCID)
- ・人格傾向(質問紙法): Temperament and Character Inventory(TCI)
- ・養育環境(質問紙法): Parental Bonding Instrument(PBI)
- ・抑うつ症状(質問紙法): Beck Depression Inventory(BDI)
- ・疼痛(質問紙法): Visual Analog Scale(VAS)
- ・QOL(質問紙法): Short-Form 8(SF8)
- ・社会サポート(質問紙法): Social Support Questionnaire(SSQ) [以上は質問紙法]
- ・抑うつ症状(構造化面接による評価): Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: **SIGH-D**

(2)デュロキセチンを投与する。初回投与量20mg/dayから開始し、2週間後に原則として40mg/dayに増量し、12週後まで継続する。

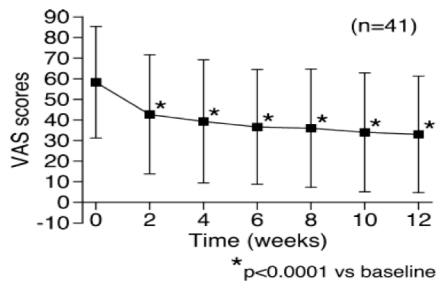
①1,2,4,6,8,10,12週にVAS、BDIを用いて、デュロキセチンの疼痛および抑うつ症状に対する改善効果を評価する。

②採血に関しては、初回投与前および12週後にそれぞれ約10mlの血液を採取する。デュロキセチン投与前後のサイトカイン(Interleukin-6/1B等)、神経成長因子(BDNF(Brain-derived neurotrophic factor)等)を測定して増減をみる。さらに12週後のデュロキ

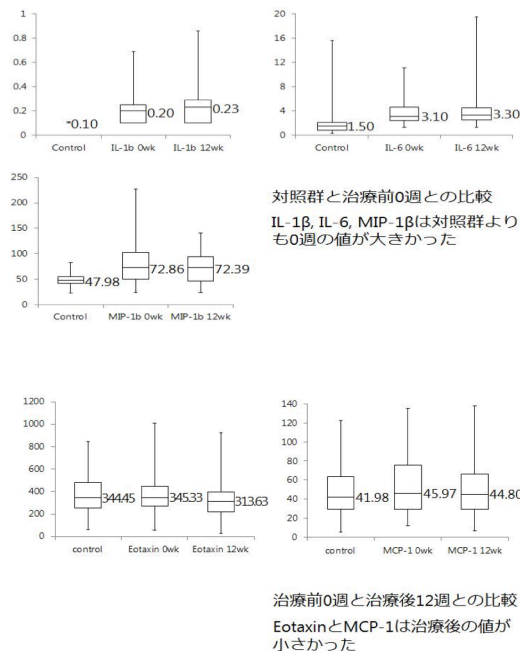
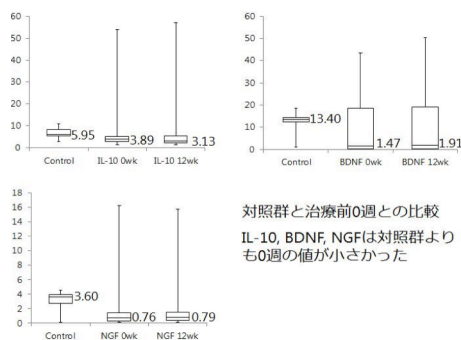
セチン血中濃度を測定し、アドヒアランスを確認するとともに薬物代謝の個人差と治療効果の関連性についても検討する。

4. 研究成果

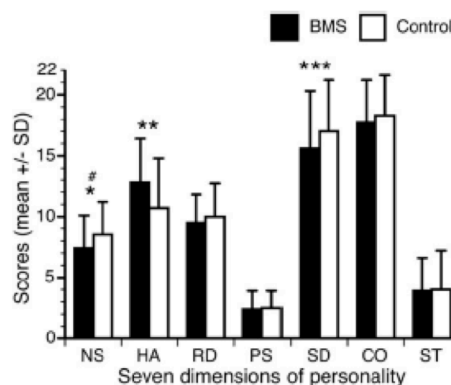
本研究は、疼痛性障害に対する新規 Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors(SNRI)であるデュロキセチンの疼痛改善効果を確認し、疼痛改善効果に影響を与え得る要因として、生物学的因子である薬物血中濃度、血中サイトカイン、神経成長因子、心理社会的因子である患者の人格傾向等について包括的に検討した。疼痛性障害に対するデュロキセチンの疼痛改善効果については、41例について検討しその有効性を発表した(Clinical Neuropharmacology 35(6)p273-7, 2012)。



また、血中サイトカイン、ケモカイン、神経成長因子等について、対照群と比較測定し、かつ治療報告のある抗うつ薬での治療前後においても測定した。その結果、対照群と治療前0週、治療前0週と治療後12週それぞれにおいて測定した神経炎症関連物質のうち、以下に示すように、IL-1β, IL-6, IL-10, MIP-1β, BDNF, NGFは健常群と患者群の治療前0週とで、Eotaxin, MCP-1は治療前0週と治療後12週とで値に有意差が認められた。



さらに、心理社会的因子として BMS 患者の養育体験・人格傾向については、口腔内灼熱症候群と診断された患者 56 名と年齢と性別をマッチさせた健常者 116 名のコントロール群とを比較検討した。その結果、BMS 患者に特有の人格傾向として、Novelty Seeking が低い、つまり慎重になりやすく新しいことに着手しにくいという傾向を見出した(J Psychosomatic Res 78(5): 495-498, 2015)



しかしながら、77例についてはデュロキセチンの疼痛緩和効果と薬物血中濃度との関係について検討したものの、有意な関連を認めなかった(Clin Neuropharmacol40(4)p163-168, 2017)。

血中サイトカイン、ケモカイン、神経成長因子等に関する論文は、未発表であるが、現在、投稿準備段階である。

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 10 件)

① Kazuyoshi Ogasawara, Yukako Nakamura, Hiroyuki Kimura, Branko Aleksic, Norio Ozaki, Issues on the diagnosis and etiopathogenesis of mood disorders - reconsidering DSM-5、Journal of Neural Transmission J Neural Transm (Vienna)、査読有、125 巻 2 号、2018、211-222. 10.1007/s00702-017-1828-2

② Yuka Kobayashi, Wataru Nagashima, Tatsuya Tokura, Keizo Yoshida, Eri Umemura, Tomoya Miyauchi, Munetaka Arao, Mikiko Ito, Hiroyuki Kimura, Kenichi Kurita, Norio Ozaki, Duloxetine Plasma Concentrations and Its Effectiveness in the Treatment of Nonorganic Chronic Pain in the Orofacial Region、Clin Neuropharmacol、査読有、40 巻 4 号、2017、163-168、10.1097/WNF.000000000000225

③ Toshihide Kuroki, Makoto Ishitobi, Yoko Kamio, Genichi Sugihara, Toshiya Murai, Keisuke Motomura, Kazuyoshi Ogasawara, Hiroyuki Kimura, Branko Aleksic, Norio Ozaki, Tomohiro Nakao, Kazuo Yamada, Kazuhiro Yoshiuchi, Nobuo Kiriike, Toshio Ishikawa, Chiharu Kubo, Chiaki Matsunaga, Hisatsugu Miyata, Takashi Asada, Shigenobu Kanba、Current Viewpoints on DSM-5 in Japan、Psychiatry Clin Neurosci、査読有、70 巻 9 号、2016 年、371-93、10.1111/pcn.12421.

④ Tokura T, Kimura H, Ito M, Nagashima W, Sato N, Kimura Y, Arao M, Aleksic B, Yoshida K, Kurita K, Ozaki N, Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome、J Psychosom Res、査読有、78 巻 5 号、2015 年、495-498、10.1016/j.jpsychores.2015.02.006.

⑤ Mikiko Ito, Tatsuya Tokura, Keizo Yoshida, Wataru Nagashima, Hiroyuki Kimura, Eri Umemura, Masako Tachibana, Tomoya Miyauchi, Yuka Kobayashi, Munetaka Arao, Norio Ozaki, Kenichi Kurita、Five patients with burning mouth syndrome in whom an antidepressant (SNRI) was not effective, but pregabalin markedly relieved pain、Clinical Neuropharmacology、査読有、38 巻 4 号、2015 年、10.1097/WNF.0000000000000093.

⑥ 口腔領域の非器質性慢性疼痛の治療戦略と薬物療法 徳倉達也、木村宏之、尾崎紀夫 臨床精神薬理 査読無 18 巻 5 号、2015 年 431-438、DOI なし

⑦ Katsuyuki Ukai, Hiroyuki Kimura, Munetaka Arao, Branko Aleksic, Aya, Yamauchi, Ryoko Ishihara, Shuji Iritani, Kenichi Kurita, Norio Ozaki、Effectiveness of low-dose milnacipran for a patient suffering from pain disorder with delusional disorder (somatic type) in the orofacial region Psychogeriatrics、査読有、13 巻 2 号 (頁: 99-102)、2013 年、10.1111/j.1479-8301.2012.00430.x.

⑧ Tatsuya Tokura, Hiroyuki Kimura, Akira Yoshimi, Mitsuki Ohashi, Mie Masuda, Koji Senzaki, Keizo Yoshida, Branko Aleksic, Yukihiro Noda, Kiyofumi Yamada, Norio Ozaki、Reliability and Validity of the Japanese Version of BEMIB Modified for Patients With Bipolar Disorder: a Self-rating Scale for Medication Adherence、Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics、査読有、3 巻、2012 年、26-32 <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/cnpt>

⑨ Wataru Nagashima, Hiroyuki Kimura, Mikiko Ito, Tatsuya Tokura, Munetaka Arao, Branko Aleksic, Keizo Yoshida, Kenichi Kurita、Effectiveness of Duloxetine for the Treatment of Chronic Nonorganic Orofacial Pain、Clinical Neuropharmacology、査読有、55 巻 1 号、2012 年、42-49 10.1097/WNF.0b013e31827453fa.

⑩ Hiroyuki Kimura, Keizo Yoshida, Mikiko Ito, Tatsuya Tokura, Wataru Nagashima, Kenichi Kurita, Norio Ozaki、Plasma Levels of Milnacipran and Its Effectiveness for the Treatment of Chronic Pain in the Orofacial Region、Hum Psychopharmacol、査読有、27 巻 3 号、2012 年、322-328、10.1002/hup.2230.

[学会発表](計 17 件)

① 18年の歴史をもつ当リエゾン歯科医療グループの現状と課題

伊藤幹子、徳倉達也、梅村恵理、朴曾士、荒尾宗孝、木村宏之、栗田賢一
第 42 回日本口腔外科学会中部支部学術集会 2017 年

② シンポジウム: うつ病治療最適化支持的精神療法の意義

木村宏之
第 14 回日本うつ病学会 / 第 17 回日本認知療法・認知行動療法学会合同大会 2017 年

③ 口腔領域の疼痛性障害患者における温冷覚閾値の測定

徳倉達也、宮内倫也、木村宏之、梅村恵理、伊

藤幹子、佐藤曾士、長島渉、小林由佳、荒尾宗孝、栗田賢一、尾崎紀夫
第30回日本総合病院精神医学会総会 2017年

④ OUR LIAISON CLINIC: COMPARISON OF ORAL PSYCHOSOMATIC DISORDERS AT AN INTERVAL OF 10 YEARS

Eri Umemura, Mikiko Ito, Tatsuya Tokura, Wataru Nagashima, Hiroyuki Kimura, Yuka Kobayashi, Tomoya Miyauchi, Munetaka Arao, Norio Ozaki, Kenichi Kurita

The 23rd International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery Hong Kong 2016年

⑤ 口腔内慢性疼痛を介したうつ病バイオマーカーの探索

宮内倫也、徳倉達也、木村宏之、長島渉、立花昌子、小林由佳、伊藤陽菜、梅村恵理、伊藤幹子、栗田賢一、尾崎紀夫

第12回日本うつ病学会 2015年

⑥ 30年に及ぶ当講座の口腔内灼熱症候群の治療変遷—口腔乾燥症・舌痛症対策を含んで—

伊藤幹子、徳倉達也、梅村恵理、木村宏之、荒尾宗孝、栗田賢一

第60回日本口腔外科学会総会・学術大会 2015年

⑦ The treatment pathway of chronic orofacialpain triggered by dental treatment - relieving effect and concurrent depressive symptoms of duloxetine treatment.

E Umemura, M Ito, T Tokura, W Nagashima, H Kimura, Y Kobayashi, M Tachibana, M Miyauchi, M Arao, N Ozaki, K Kurita

The International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 2015年

⑧ 末梢血におけるセロトニントランスポートの代謝調節と情動性の関連解析

毛利彰宏、横山美里、木村真理、椿井 朋、肥田裕丈、木村宏之、徳倉達也、吉見陽、河野直子、國本正子、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕

次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014年

⑨ Psychiatric profiles of patients with oral psychosomatic disorders - 16 year study in Japan

Umemura E, Ito M, Nagashima W, Tokura T, Kimura H, Arao M, Kobayashi Y, Miyauchi T, Ozaki N, Kurita K.

AAOMS 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition in conjunction with the Japanese Society and Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014年

⑩ A genetic variant in 12q13 associated with depression accounting for stressful life events, personality and candidate genetic variants.

Ayu Shimasaki, Kosei Esaki, Kenji Kondo, Takeo Saito, Hiroyuki Kimura, Kengo Miyahara, Masashi Ikeda, Nakao Iwata

The 3rd Int. Congress on Borderline Personality Disorder & Allied Disorder 2014年

⑪ 口腔顔面領域における疼痛性障害に対する Duloxetine の疼痛軽減効果と血中濃度の関連について

小林由佳、長島渉、徳倉達也、立花昌子、宮内倫也、梅村恵理、伊藤幹子、荒尾宗孝、木村宏之、吉田契造、栗田賢一、尾崎紀夫

日本臨床精神薬理学会 2014年

⑫ 血小板におけるユビキチン化セロトニントランスポーターの発現とパーソナリティとの関連性

横山美里、毛利彰宏、木村真理、椿井朋、肥田裕丈、木村宏之、徳倉達也、吉見陽、河野直子、國本正子、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕

日本臨床精神薬理学会 2014年

⑬ Clinical Research on Adjustment Disorders due to Physical Diseases in Consultation-Liaison Psychiatry

Kimura Tetsuya, Sato Naohiro, Kimura Hiroyuki, Kimura Akiyasu

Korean Psychosomatic Society 2013 2013年

⑭ 合同シンポジウム:疼痛学における口腔顔面痛「口腔顔面領域における慢性疼痛に対するリエゾン治療の実際」

伊藤幹子、木村宏之、尾崎紀夫

第18回日本口腔顔面疼痛学会・第35回日本疼痛学会 2013年

⑮ Psycho-oncology and palliative care: Preoperative Level of Depression Predicts Postoperative Levels of Depression in Patients with Head and Neck Cancer

Kimura Hiroyuki, Adachi Yasunori, Branko Aleksic, Norio Ozaki

International Joint Symposium University of Adelaide, University of Freiburg, Nagoya University 2013年

⑯ Effects of psychotherapy implemented by general psychiatrists using expert consensus guidelines on psychotherapy for borderline personality disorder

Kosei Esaki, Tsuyoshi Kitajima, Hiroyuki Kimura, Shiori Ogawa, Kengo Miyahara, Motoshi Asano, Eiji Kamiya, Yoshihiro Narita, Norio Ozaki, Nakao Iwata

European Society for the Study of Personality

Disorder (ESSPD) 2012 年

⑰ 身体疾患に併存するうつ病の薬物療法
宮内倫也、木村宏之、杉山由佳、佐藤直弘、尾崎紀夫

第 25 回日本総合病院精神医学会 2012 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 宏之 (KIMURA Hiroyuki)
名古屋大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 50378030

(2) 研究分担者

栗田 賢一 (KURITA Kenichi)
愛知学院大学・歯学部・教授
研究者番号: 40133483
伊藤 幹子 (ITO Mikiko)
研究者番号: 50469003
愛知学院大学・歯学部・非常勤講師

(3) 連携研究者

尾崎 紀夫 (OZAKI Norio)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 40281480

(4) 研究協力者

吉田 契造 (YOSHIDA Keizo)
株式会社デンソー・健康推進部・課長格主任

部員

徳倉 達也 (TOKURA Tatsuya)
名古屋大学・医学系研究科・助教
長島 渉 (NAGASHIMA Wataru)
名古屋大学・医学系研究科・助教