

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593053

研究課題名(和文) 味覚と嗅覚刺激による口腔顔面痛の変調機構の解明と臨床への応用

研究課題名(英文) Fundamental study on the modulation mechanism of orofacial pain by the taste and olfactory sensations and its application to clinical use.

研究代表者

田中 裕 (Tanaka, Yutaka)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：50323978

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)：味覚・嗅覚刺激が口腔顔面領域における慢性疼痛の疼痛伝導・認識変調を起こし得る可能性とそのメカニズムを明らかにすることを目的に本研究を実施した。調査は本学を初診した口腔顔面痛患者とし、疼痛度測定、精神医学的検索、自律神経活動解析、および前頭葉脳血流測定検査等の検査併用下に味覚・嗅覚検査を実施し、疼痛の変調の有無とそのメカニズムの解析を試みた。その結果、嗅覚検査では疼痛変調は認められなかったものの、舌痛症患者に対する甘味を用いた味覚検査において、一過性に有意な疼痛低下が認められた。本研究結果より口腔顔面痛患者のうち舌痛症患者において、甘味による味覚刺激が疼痛を軽減する可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the possibility of reduction of orofacial pain and to investigate the modulation mechanism of orofacial pain by the taste and olfactory stimulation. The subjects of this study were patients with chronic orofacial pain that treated in our department. All the subjects underwent gustatory test and olfactometric tests, and were evaluated with self-answer type pain score (VAS), various psychological tests, autonomic activity analysis, and near-infrared spectroscopy. As a result, in all the subjects, orofacial pain intensity didn't change by olfactory test. On the other hand, gustatory test by sweet taste decreased pain intensity (VAS) transient in the glossalgia patients. This study suggest that the sweet taste stimulation may have a transient pain reduction mechanism of glossalgia among orofacial pain.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：口腔顔面痛 慢性疼痛 味覚刺激 嗅覚刺激 疼痛変調機構 歯科心身症

1. 研究開始当初の背景

ヒトは痛みを感じているときに「いい匂い」を嗅いでいるときや「おいしいもの」を食べているときには痛みの存在を忘れることがある。しかしこれらのメカニズムの詳細はまだわかっていない。2011年、電位依存性ナトリウムチャンネル $Na_v 1.7$ をコードする遺伝子 $SCN9A$ の機能を喪失させると痛みを感じられない状態となり、同時に匂いも感知できなくなることが報告された (Jan Weiss, et al. Nature 472, 14(April), 2011;186-190)。そこで、ある特定の物質刺激により嗅覚を刺激することは、同時に末梢神経に生じた異常な痛覚伝達に何らかの影響を及ぼす可能性があるのではないかと考えた。一方、味覚による疼痛緩和効果も、少数ではあるが以前より研究がなされており (掛田崇寛他, 臨床看護, 2006;32(12), 1871-1881、等)、味覚刺激による疼痛緩和は、内因性鎮痛物質 エンドルフィンを分泌させ、下行性疼痛抑制系を賦活させることによると推測されているが未だ明らかにされていない。そこで、味覚・嗅覚刺激が慢性痛を抑制できることが判明し、さらに臨床応用も可能であれば、患者は自分自身で疼痛をコントロールしながら生活できる可能性があると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、慢性の口腔顔面痛患者に対して、各種の嗅覚・味覚刺激を与えた際に疼痛変調を生じさせる嗅覚・味覚成分があるかどうかを検索することを第一の研究目的とする。さらに味覚・嗅覚刺激が疼痛変調を生じさせた場合、この疼痛変調機構を解明することを第二の研究目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

対象は、新潟大学医歯学総合病院歯科麻酔科を受診した口腔顔面痛患者のうち、事前に

本研究に書面および口頭にて同意の得られた患者 (以下“疼痛群”) および健常成人ボランティア (以下“対照群”) とした。

(2) 研究1: 検査方法立案と予備実験

味覚・嗅覚検査用試薬の決定

まず疼痛群 (口腔顔面痛患者) に対して問診を実施し、疼痛が変化する匂いや味があるかどうかを調査し、その結果をもとに試薬を検討することとした。なお検査試薬は精度確保、検査上の安全性確保等の観点から、既存の味覚検査試薬、嗅覚検査用基準試薬を応用使用し、もし問診結果より新たな試薬準備の必要性が生じた場合には、試作する方針とした。また試薬濃度・使用量・投与方法は対照群に対して予備実験を実施し、被験者が十分に味や臭いを認識でき、過度の不快感も与えない濃度・投与量による簡便な投与方法を決定することとした。

検査方法の決定

検査実施前に、被験者の痛みに関与する心身医学的要因を判定することを目的として、自己回答式質問表の各種心理テストを予定した。この心理テストには、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS: 不安・抑うつ傾向を判定)、General Anxiety Disorder test-7 (GAD-7: 病的不安状態の有無・重症度を判定)、PRIME-MD Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9: うつ病・うつ状態の有無・重症度を判定)、Somatosensory Amplification Scale (SSAS: 心気傾向の傾向を判定)、PRIME-MD Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15: 心理的因子の身体症状化の有無・程度を判定)、および SF-8 Health Survey (SF-8: 日常生活における健康関連 QOL 低下を判定) を用いた。さらに各種心理テスト結果より、さらなる心身医学的要因の検索が必要な場合は、精神疾患簡易構造化面接法の The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) を

実施し精神医学的診断の有無を調査した。

疼痛強度の評価は、“全く痛くない(0mm)”、“想像できる最も強い痛み(100mm)”の0~100mmの範囲で疼痛強度を評価する自己解答式疼痛スコア Visual Analogue Scale (VAS)にて検査開始前、検査終了直後、検査終了1分後の3時点で評価することとした。さらに検査中は心拍・血圧・ゆらぎリアルタイム解析システム MemCalc/Tonam2C (株式会社 GMS 社製)を用いた1心拍毎のR-R間隔変動(Heart Rate Variability: HRV)によるリアルタイム自律神経活動測定と光脳機能イメージング装置 N.I.R.S FOIRE3000(島津製作所社製)を用いた前頭葉脳血流測定を併用し、検査前後には採血による内因性の β -エンドルフィン濃度測定を予定した。

予備実験

検査方法確定後、対照群を対象として予備実験を実施し基礎データ構築を予定した。なお対象群のうち事前に同意の得られた被験者に対しては、口腔内に高強生理食塩水を注射した疑似的疼痛病態下での検査も予定した。

(3) 研究2: 本実験

疼痛群を対象に、研究1にて決定した検査試薬・検査方法を用いて本実験を予定した。

(4) 統計処理

2群間検定はMann-Whitney Rank Sum Testを用い、3群以上の検定はKruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on RanksとMann-Whitney Rank Sum Test with Bonferroni correctionを用いた。なおSF-8の結果のみ得られた得点をSF-8日本語版スコアリングプログラム™(認定NPO法人健康医療評価研究機構 iHope International 社製)によって国民標準値(50点)と比較解釈できる数値に変換して検定を実施した。なお危険率5%未満($P < 0.05$)を有意差有りと判定した。

(5) 倫理的配慮

本研究にあたり、研究の一部は新潟大学歯学部倫理委員会の承認を受けた(新潟大学R22-R34-11-03)。さらに研究前に口頭および書面にて同意を得られた被験者のみを対象として検査を開始し、さらに採血や注射等の侵襲的な検査、およびN.I.R.Sなどの比較的長い時間を要する検査に関しては実施前に口頭で改めて説明を行い、同意の得られた被験者のみを対象に検査を実施する方針とした。なお患者が途中で検査中止を希望した場合は、その時点で検査は終了とした。

4. 研究成果

(1) 研究対象

研究対象は、口腔顔面痛患者(以下“疼痛群”)計60名(男性5名、女性55名、平均年齢 51.3 ± 14.3 歳)で、歯科疾患名は大きく4つに分けられ、顎関節症15名(25.0%、以下“TMD群”)、舌痛症15名(25.0%、以下“GD群”)、非定型顔面痛18名(30.0%、以下“AFP群”)、三叉神経障害性疼痛12名(20.0%、以下“PNP群”)であった。年齢は舌痛症が中央値64.0歳(四分位偏差3.5歳)と、他の3疾患に対して有意に高かったが、他の3疾患間には有意差はなかった。疼痛群60名の疼痛スコア(VAS)は中央値46.0mm(四分位偏差23.1mm)で疾患による差はなかった。一方、健常成人ボランティア(以下“対照群”)は計9名(男性4名、女性5名、平均年齢 36.7 ± 5.6 歳)で、疼痛スコア(VAS)は全員0mmであった。

(2) 研究1: 予備実験と検査方法決定

検査試薬の決定

まず疼痛群全例に対して面接を実施し、味覚や嗅覚刺激による疼痛変動の有無について調査した。その結果、TMD群とPNP群では、味覚・嗅覚刺激による疼痛変化は自覚されていなかった。しかしGD群の15例全例、およ

び AFP 群の半数の 9 例において、食事中に疼痛は消失または軽減することを確認した。しかし疼痛を消失・軽減させる特定の味覚・嗅覚刺激は明らかでなかったことから、試薬は現存する基準検査薬のみを用いることとし、味覚検査試薬は「味覚検査試薬テストディスク™」(株式会社三和化学研究所製) 嗅覚検査試薬は嗅覚測定用基準臭「T&T オルファクトメーター™」(第一薬品産業株式会社製) に決定した。

次に予備実験として対象群に味覚・嗅覚検査を実施し、検査方法の立案・決定を行った。味覚検査方法は、テストディスクの 4 味質(甘味液 S(精製白糖)、塩味液 N(塩化ナトリウム)、酸味液 T(酒石酸)、苦味液 Q(塩酸キニーネ))の正常濃度領域である濃度 1~3(S:0.3~10%、N:0.3~5%、T:0.02~2%、Q:0.001~0.1%)では食事に近い味の認識が出来ないという意見が多くみられたことから、正常濃度より高い濃度 4 または 5 の濃度の試薬を各 1ml ずつ使用して、全口腔法を用いて口腔内に投与し、1 分間口腔内に薬液を維持しながら口腔内全体に広げるように指示し、投与 1 分後試薬を吐き出させる方法を用いたところ、1ml で十分に口腔内に試薬が広がったため使用量は 1ml で決定した。さらに濃度は濃度 5 では不快感が強すぎ、濃度 4 では不快感も少なく味の認識も出来たため、試薬濃度は濃度 4 (S-4 (20%)、N-4 (10%)、T-4 (4%)、Q-4 (0.5%)) に決定した。

一方、嗅覚検査は T&T オルファクトメーターの 5 種基準臭 (A:ローズ様香気 (-フェニルエチルアルコール)、B:キャラメル様香気 (メチルシクロペンテノロン)、C:汗様不快臭 (イソ吉草酸)、D:桃様香気 (-ウンデカラクトン)、E:糞様不快臭 (スカトール)) を用いた。これら各検査試薬の正常濃度である 1 以下 (-2~1)(A:155×10⁻⁴~10⁻²mg、B:1.255×10⁻⁴~10⁻²mg、C:5×10⁻⁴~10⁻²mg、D:3.975×10⁻⁴~10⁻²mg、E:3.975×10⁻⁴~10⁻²

mg) を用い、専用のにおい紙に試薬を塗布して検査を実施したところ、匂いが弱く判定が難しいという意見が多くみられたことから、正常濃度よりも高い濃度 2 以上の濃度の試薬を被験者に 30 秒間嗅がせる方法で検査を実施したところ、濃度 3 以上では被験者の不快感が強く、濃度 2 では不快感も軽減し匂いの判定も十分可能であったため、濃度 2 (A:155×10⁻¹mg、B:1.255×10⁻¹mg、C:5×10⁻¹mg、D:3.975×10⁻¹mg、E:3.975×10⁻¹mg) の試薬に決定した。

予備実験 (対照群)

立案した調査方法の妥当性、および健常成人の基礎データ構築のために、対照群 9 名に対して、予備実験を実施した。検査前の各種心理テスト結果では全例正常の結果であった。また、決定した味覚・嗅覚検査法は安全に実施できることが確認できた。また同時に測定した自律神経活動測定では、検査開始時に、一過性に交感神経活動を表すといわれる LF/HF の指標の若干の増加がみられ、その後速やかに低下して終了後は開始前の水準に回復する傾向が比較的多くの症例でみられたが、症例によるばらつきが大きく、各試薬毎の傾向や相違は明らかには出来なかった。なお、高張生理食塩水注射による疑似的疼痛病態作成、および N.I.R.S. による検査は全例で同意が得られなかったため実施は断念した。

(3) 研究 2 : 本実験 (疼痛群)

心身医学的因子の調査

検査に先立ち各種心理テストを実施した。その結果中央値 (四分位偏差) で HADs 不安 5.0 (2.0) 点、HADs 抑うつ 5.0 (3.0) 点、SSAS25.0 (4.3) 点、PHQ-9 6.0 (4.5) 点、PHQ-15 8.0 (5.0) 点、GAD-7 3.5 (3.3) 点であったが、異常値を示す症例が、HADs 不安 13 例 (8 点以上)、HADs 抑うつ 18 例 (8 点以上)、PHQ-9 32 例 (5 点以上)、PHQ-15 44 例

(5点以上) GAD-7 26例(5点以上)と多くみられた。さらに SF-8 ではほぼ全例が国民標準値である 50 点を下回っていた。そこで、さらなる心身医学的検索のため M.I.N.I.による精神疾患簡易構造化面接を行ったところ、疼痛群 60 例のうち事前検査である M.I.N.I.スクリーン検査で 43 例(71.7%)が陽性反応を示し、続く M.I.N.I.で 38 例(63.3%)に精神医学的診断が確定した。なお確定した精神医学的診断は、DSM-TR 準拠の診断名において、身体表現性障害 22 例(36.7%)、気分障害 9 例(15.0%)、不安障害 7 例(11.7%)で、各歯科疾患による有意な傾向はみられなかった。

味覚・嗅覚検査

次に、疼痛群 60 例全例を調査対象として味覚・嗅覚検査を実施した。その結果、嗅覚試験においては、60 例全例において疼痛の変化はみられず、自律神経活動検査も、対照群の予備実験結果と同様に各試薬による有意な変化や各試薬の傾向はみられなかった。

一方味覚検査では、TMD 群、APF 群、PNP 群では全例で各試薬による疼痛変化はみられなかったが、GD 群は 15 例全例において甘味液(S-4)による疼痛スコア(VAS)の若干の低下がみられ、有意差はなかったが検査中の VAS 値は中央値で 10mm 低下していた。なお検査 1 分後の VAS は検査前の値に戻っていた。しかし GD 群の自律神経活動検査も他の疼痛群と同様に各試薬による有意な変化や各試薬の傾向はみられなかった。

以上の結果より、GD 群のみ短時間ではあるが、VAS の若干の低下がみられたことから、GD 群に対して N.I.R.S.併用下で再度甘味液(S-4)の味覚検査と採血による内因性エンドルフィン測定検査を予定した。しかし再度の検査説明の結果、採血検査は全例で同意が得られず、また味覚試験の再検査に同意が得られた GD 群患者は 3 例のみであったことから、この 3 名に対して N.I.R.S.併用下で再検

査を実施した。その結果、甘味液による VAS の一過性減少は再現されたが、N.I.R.S.による明らかな変化は判定できなかった。

(4) 研究結果のまとめおよび考察

口腔顔面痛患者のうち舌痛症や非定型顔面痛など、口腔内に原因不明の疼痛症状を訴える患者が食事中に疼痛が軽減または消失するという訴えは臨床現場において多く遭遇する。今回の研究結果より、味覚刺激である甘味刺激が舌痛症患者の疼痛を軽減させたことから、味覚刺激である甘味刺激は口腔顔面痛の口腔内症状を変調させる機構がある可能性があると考えられた。しかし、本研究においては、内因性 エンドルフィン検査や疑似的疼痛病態作成による対照群の基礎データ収集が十分に得られなかったこと、

ほぼ全例の口腔顔面痛患者における心身医学的因子の合併により、心理的因子を排除した純粋な疼痛症例に対する検査が困難であったこと、N.I.R.S.併用下の味覚再検査の同意が得られた被験者が非常に少なく、加えてデータ収集時の技術的問題や顎運動・体動等に伴うアーチファクトなどの原因により、安定したデータが収集できなかった可能性があったこと、さらには自律神経活動測定時の筋活動によるノイズ除去を考慮して、特に味覚検査において試薬使用量を 1ml と少なく設定したことが、種々の検査測定結果に影響してしまった可能性があるのではないかと推測された。これらの点が本研究における反省点および今後のさらなる研究課題であると考えられた。しかし本研究の結果より、舌痛症患者では、甘味の味覚刺激が疼痛を一時的ではあるが改善させ、疼痛軽減方法として臨床応用出来る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

田中 裕, 村松公美子, 村松芳幸, 真島一

郎, 藤村健夫, 清水夏恵, 清野 洋, 吉嶺文俊, 櫻井浩治, 瀬尾憲司, 宮岡等: 精神疾患簡易構造化面接法 The M. I. N. I - International Neuropsychiatric Interview を用いた口腔顔面痛患者の初診時の精神医学的診断の試み, 新潟青陵大学大学院臨床心理学研究, 7, 2014, 29-34. (査読有)

[学会発表](計7件)

田中 裕, 村松芳幸, 瀬尾憲司: PHQ-9 を用いた口腔顔面痛患者の心身医学的検証, 第44回日本慢性疼痛学会, 2015年2月27-28日, ローズホテル横浜(神奈川県横浜市).

田中 裕, 村松芳幸, 村松公美子, 真島一郎, 藤村健夫, 清水夏恵, 清野 洋, 吉嶺文俊, 櫻井浩治, 瀬尾憲司: Patient Health Questionnaire(PHQ-9, PHQ-15)を用いた口腔顔面痛患者の心身医学的検証, 2014年11月29-30日, 東京国際交流館(東京都江東区).

田中 裕, 照光 真, 弦巻 立, 倉田行伸, 瀬尾憲司: 口腔顔面領域の病態が健康関連QOLに及ぼす影響の検討, 第42回日本歯科麻酔学会総会, 2014年10月10-12日, 日本歯科大学新潟生命歯学部(新潟県新潟市).

田中 裕, 村松芳幸, 村松公美子, 真島一郎, 藤村健夫, 清水夏恵, 清野 洋, 吉嶺文俊, 櫻井浩治, 瀬尾憲司: 口腔顔面痛における抑うつ傾向の調査, 日本心身医学会総会, 2014年6月6-7日, 幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市).

田中 裕, 村松芳幸, 村松公美子, 真島一郎, 藤村健夫, 清水夏恵, 清野 洋, 櫻井浩治, 瀬尾憲司: SF-8を用いた慢性疼痛を有する歯科心身症患者の健康関連 QOL の検討, 第18回日本心療内科学会総会, 2013年12月7-8日, 愛知県産業労働センター(愛知県名古屋市).

田中 裕, 村松芳幸, 村松公美子, 真島一郎, 清水夏恵, 藤村健夫, 清野 洋, 片桐

敦子, 吉嶺文俊, 櫻井浩治, 瀬尾憲司: 口腔顔面痛患者に対する心身医学的検証, 第54回日本心身医学会総会, 2013年6月26-27日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

田中 裕, 瀬尾憲司, 村松芳幸, 村松公美子: 精神疾患簡易構造化面接法を用いた口腔および顔面領域に対する疼痛患者の心身医学的アプローチ, 第27回日本歯科心身医学会, 2012年9月1-2日, 川越東武ホテル(埼玉県川越市).

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 裕 (TANAKA, Yutaka)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 50323978

(2)研究分担者

瀬尾 憲司 (SEO, Kenji)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 40242440

照光 真 (TERUMITSU, Makoto)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 60401767

山村 健介 (YAMAMURA, Kensuke)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 90272822

倉田 行伸 (KURATA, Shigenobu)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号: 20464018

吉川 博之 (YOSHIKAWA, Hiroyuki)
新潟大学・医歯学総合病院・医員
研究者番号: 20547575