

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463128

研究課題名(和文) 広範囲侵害性調節機構と慢性痛との関連-カテコールアミン神経機構の役割

研究課題名(英文) The roles of catecholaminergic neuron in relationships Diffuse Noxious Inhibitory Controls and chronic pain

研究代表者

小長谷 光 (KOHASE, Hikaru)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号：20251548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ある部位の侵害刺激による痛み感覚が異所性の侵害刺激によって抑制される現象をDiffuse Noxious Inhibitory Controls(DNIC),ヒトではConditioned Pain Modulation(CPM)という。ヒトでフェニレフリンを全身投与した際にCPM現象がどのように変調されるかを検索した。その結果1)フェニレフリン投与によりCPMは抑制されることを見出した。慢性疼痛患者では内因性疼痛機構に変調をきたしていると予想し検索したところ、顎関節痛患者などでは顎関節患者の多くがCPM効果が低下していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) or Conditioned Pain Modulation (CPM) is a phenomenon that the effects of a noxious stimuli is inhibited by heterotopic noxious stimuli. Descending inhibitory controls, including catecholamine neuron system, are not well investigated. Systemic administration of Phenylephrine (PE, α -1-adrenoceptor agonist) is found to inhibit diffuse noxious inhibitory control (DNIC) in rats. The further study was designed to investigate the effect of intravenous administration of PE on CPM in humans. The study shows that systemic administration of an α -1-adrenoceptor agonist (PE), the lower clinical dose, inhibited CPM in humans. These results may provide some mechanistic insight into why many chronic pain patients show impaired CPM. On the basis of the results, The next study shows that temporomandibular disorders (TMD) patients with temporomandibular joint (TMJ) pain had different conditioned pain modulation (CPM) compared with healthy subjects.

研究分野：歯科麻酔学分野

キーワード：広範囲侵害性抑制性調節 下行性抑制系

1. 研究開始当初の背景

ある部位の侵害刺激による痛み感覚が異所性の侵害刺激によって抑制される現象を Diffuse Noxious Inhibitory Controls(DNIC), ヒトでは Conditioned Pain Modulation(CPM) という。本現象は内因性疼痛調節機構に大きく関与しているが、そのメカニズムについては不明な点が多く、特にカテコールアミン神経系の関与については調べられていなかった。我々は以前にラットの動物実験によりフェニレフリンの全身投与により DNIC 現象が抑制されることを報告した。

2. 研究の目的

1) 痛みの調節機構である CPM はノルアドレナン、セロトニン神経系が関与しているの仮説を立て、それがヒトでも当てはまるのかを検証する目的で、ヒトでフェニレフリンを全身投与した際に CPM 現象がどのように変調されるかを検討すること。

2) またその仮説が正しければ慢性疼痛患者では脳内カテコールアミン神経・セロトニン神経系が変調をきたしている可能性が考えられるため、CPM 機構も阻害あるいは増強されている可能性があることから、顎関節患者での CPM 効果程度や質の違いについて検討を行うこと。

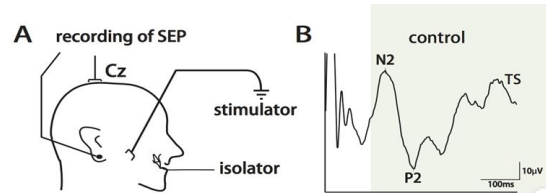
3) CPM をより正確に客観的に評価できれば痛みに関する治療診断に結び付くと考え、CPM 定量評価が行える装置の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究を施行するにあたり東京医科歯科大学歯学部倫理委員会および明海大学歯学部倫理委員会の承認を得た。

実験 1. 健康成人を対象に条件刺激として手背にレーザー刺激を、テスト刺激として歯に電気刺激を与え CPM の効果を判定した。歯に電気刺激を与え、Cz より体性感覚誘発電位を算出し、潜時約初 P2N2 の振幅の電位差を痛みの客観的指標として用いた。またその時の主観的痛みを VAS で評価した。また手背に行う条件刺激の強度は被験者の主観的疼痛が VAS7 となる強度を採用した。フェニレフリン投与下の CPM の影響を評価するため、生食投与セッション、フェニレフリン投与セッションの2つのセッションをランダム化して行った。またフェニレフリンセッションではフェニレフリン投与後、拮抗薬であるフェントラミン投与をおこなった。各薬剤投与中の CPM 効果を上記方法で測定し、算出した。

実験 2 顎関節症患者および健康成人ボランティアを対象とした。圧痛覚閾値(PPT), および圧痛覚限界値(PPTo)をテスト刺激とし、条件刺激として冷水痛を指標として CPM 効果を測定した。また顎関節痛に関する罹患機関を調査しその影響因子について検討を行った。



1. Test Stimuli (TS)

A: Schematic view of tooth stimuli and SEP recording: The 64 times of electrical square wave stimulation were applied to upper right central incisor with intensity $39.3 \pm 18.1 \mu A$ (mean \pm SD), 1ms duration, 2sec interval for averaging SEPs. B: Typical SEP record of Test stimuli with averaging of 64 times. The amplitude of the late component of SEP(N2-P2) was used for this study.

Fig.1-1 痛みの評価法 体性感覚誘発電位の導出



2. Conditioning Stimuli (CS)

Sequential noxious CO₂ laser stimuli with intensity of 16-20mJ/mm², 200ms duration, 3 sec interval for about 150 sec were applied to the dorsum of right hand during tooth electrical stimulation.

Fig.1-1 手背レーザー刺激による条件刺激

実験 3 テスト刺激ならびに条件刺激を行うには国際標準基準に合致し、刺激の条件の再現性を高くする必要がある。そのため正確な圧痛覚刺激装置の開発と条件刺激として定量化を図るため、ペルチエ素子を利用した熱または冷刺激装置の開発を試みた。また本装置を健康成人ボランティアに対して適用し、CPM の効果が再現されるかどうかを検討した。

1) 圧痛覚閾値測定器の開発

圧痛覚閾値測定に必要な 30kPa/s の刺激が確実に与えられているかを担保するため、圧力測定装置からの情報をシリアル通信で PC でモニターし、一定の条件で刺激していることが担保されるようにプログラムを改変した。またこの装置と国際的に使用されている圧痛覚閾値測定器との性能比較の為、本装置を用いて健康成人ボランティアに対して圧痛覚刺激を測定した。

2) 定量的冷温刺激装置(主に条件刺激用)

30mm x 40 mm 程度の Peltier 素子を利用してマイクロコンピューター制御することで冷(およそ摂氏 0 度)温(およそ摂氏 47 度)状態を作り出せる装置を開発した。冷状態、温状態だけでなく冷・温状態を繰り返し再現できるように開発した。

本装置を用いて健康成人に対して今までの研究と同様に CPM 効果が正確に与えられるかどうかを検討した。

4. 研究成果

1) α_1 刺激薬フェニレフリン投与中はコントロール (CPM 効果中央値 40%) と比較して体性感覚誘発電位評価による CPM 効果が減弱した (CPM 効果中央値 18%)。さらに α_1 拮抗薬であるフェントラミンを投与することにより CPM 効果は回復した (CPM 効果中央値 38%)。また痛みの主観的評価 (VAS) でも同様な結果が得られた。したがって CPM 抑制効果は α_1 レセプターが関与していることが示された。我々の以前の動物実験の成果と同様な結果がヒトでもえられたこととなる。これらの一連の研究により DNIC/CPM を修飾する神経系は以前より提唱されていた下部脳幹が関与しているのではなく、青班核や大縫線核を含む脳幹に存在していることが強く示唆され、ノルアドレナリン神経系やセロトニン神経系の下行性抑制系が DNIC/CPM に関与していることが示唆された。またフェニレフリンによって CPM が抑制されるのであればフェニレフリンあるいはフェントラミンは血液脳関門を通過する可能性が高いことが示唆された (Fig2.A,B)

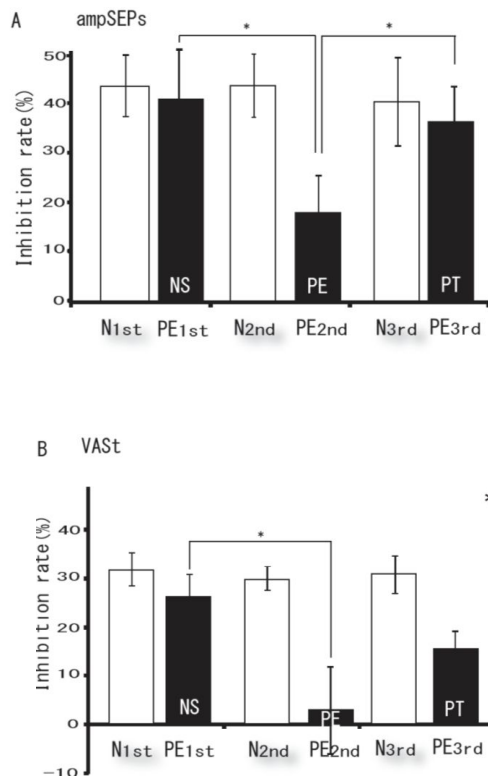


Fig. 2 A,B CPM に対するフェニレフリンの効果
 A: 体性感覚誘発電位の振幅による CPM 効果の比較
 B: 痛みの主観的評価 (VAS) による CPM 効果の比較

2) 顎関節痛患者に関する CPM 効果

健康成人に対して圧痛覚閾値 (PPT), および圧痛覚限界値 (PPT₀) をテスト刺激が条件刺激中には上昇するが、顎関節痛患者では PPT, PPT₀ はともに上昇がみられなかった。すなわち CPM が減弱していることが明らかになった。CPM の減弱量には疼痛罹患歴が関与していることが明らかとなった。(Fig.3) これらの事から特に CPM に関する新たな知見を示唆する。すなわち CPM 測定は痛み程度ではなく、痛みの質を識別できる可能性がある。慢性痛の有無で CPM が変化し、また痛みの罹患期間によっても異なることを考えると、CPM 評価は術後急性疼痛発症予測、疼痛治療における薬剤選択の指標および治療効果判定への応用が期待される。

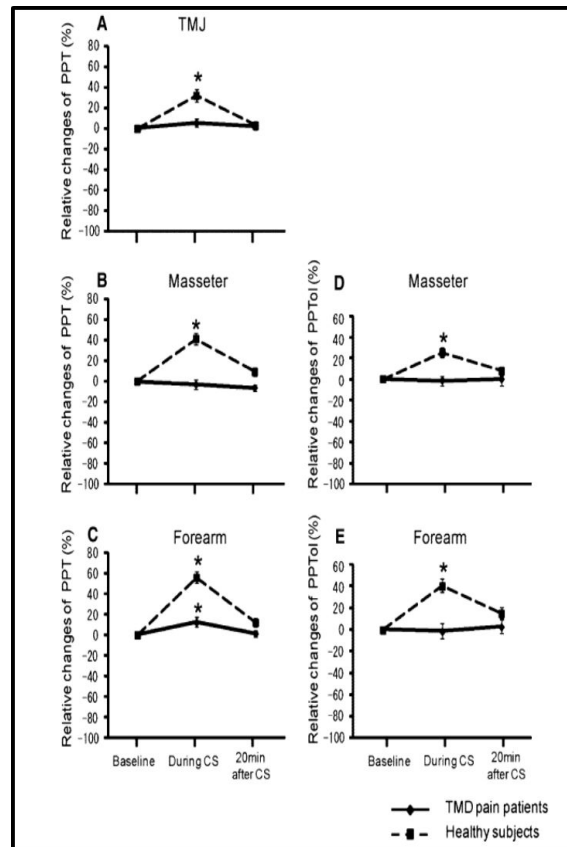


Fig.3 慢性痛患者では CPM は抑制されている

3) 圧痛覚測定器 (Fig4)

現在世界的に流通している圧痛覚閾値刺激装置実験装置 (Somedic, Hörby, Sweden) と比較し同等な刺激効果を発現させることが出来るうえに記録の堅牢性について上回ることが明らかとなった (Fig.5)。

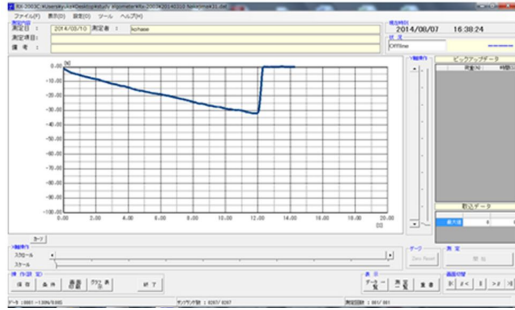


Fig. 4 新開発の圧痛覚測定器
30kPa/s で一定の圧力を加えた記録が保持される。

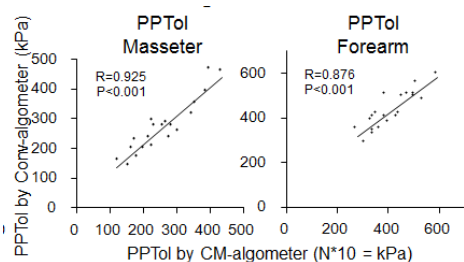
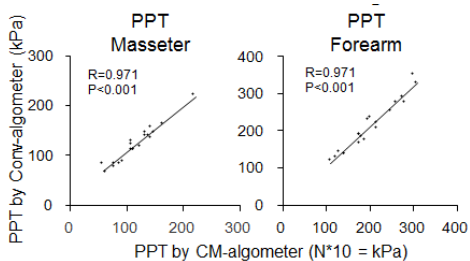


Fig.5 従来型と新しく開発した圧痛覚閾値測定装置の妥当性の検証
従来型と比較して測定値の妥当性が示された。

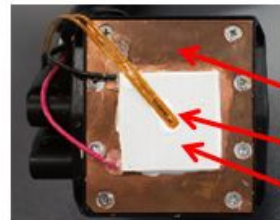
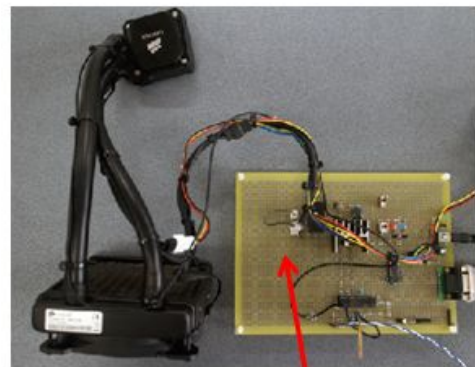
4) 定量的冷温刺激装置 (Fig6)

新しく開発した定量的冷温刺激装置は一定温度を規定通りに保持することが可能であった (Fig.7)。

また一定温度の保持についてのデータの検証を行ったところ連続 72 時間の耐久テストにも合格した。

冷・温刺激では確実に CPM を惹起できた (Fig.8)。

持続時間あるいは新しい刺激法である冷・温パルス刺激を行うことが出来た。これにより新しい現象である冷温感覚が逆転する錯感覚現象が発現することを見出した。



制御基板
ヒートシンク
サーミスタ
ペルチェ素子

Fig.6 冷温刺激装置

冷・温刺激単独でも刺激可能、冷温パルス刺激も可能

An example of monitored temperature cooled by QCPS

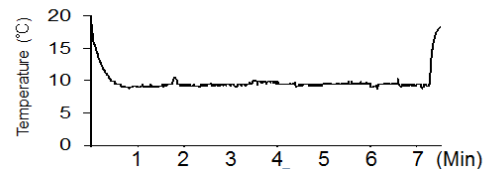


Fig.7 定量的冷温刺激装置の性能試験の 1 例

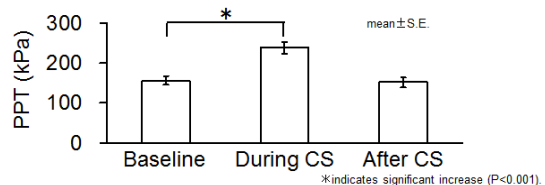


Fig.8 定量的冷温刺激によって惹起された CPM

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3件)

The effectiveness of a mouth guard to protect against strong occlusion caused by modified electroconvulsive therapy.

Ogami S, Yamada M, Kanazawa M, Takeda K, Kimura N, Mizutani H, Kohase H, Fukayama H.

Dent Traumatol. 2014 Oct;30(5):368-73.

Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients.

Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, Futarmal S, Kohase H, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Exp Brain Res. 2014 Oct;232(10):3111-9.

Risk factors with intravenous sedation for patients with disabilities.

Yoshikawa F, Tamaki Y, Okumura H, Miwa Z, Ishikawa M, Shimoyama K, Nakamura Z, Kunimori H, Jinno S, Kohase H, Fukayama H. Anesth Prog. 2013 Winter;60(4):153-61.

[学会発表](計5件)

Yuka Oono, Toshikatsu I, amura, Saori Pgami, Akihiko Hasegawa, Hiroshi Nagasaka, Lelun Wang Arendt-Nielsen Hikaru Kohase, Conditioned pain modulation in healthy volunteers evaluated with a new custom-made quantitative cold stimulator, EFIC 2015, Vienna Austria.

今村敏克、上杉典子、竹内菊子、星島宏、西澤秀哉、内田茂則、山西優一郎、小林克江、鈴木佐知子、黒田翔太、大野由夏、大上沙央理、長坂浩、長谷川彰彦、小長谷光、新たに開発した定量的熱刺激装置、日本歯科麻酔学会、2015年、東京

今村敏克、大野由夏、大上沙央理、長坂浩、小長谷光、新たに開発した定量的熱刺激装置を用いたCPM評価、日本麻酔科学会、2015年、神戸

Oono Y, Kohase H, Matsumoto K, Wang K, Arendt-Nielsen L, The reliability of new pressure algometer in measuring pressure pain threshold in human studies. World congress of Pain IASP,2014, Buenos Aires, Argentina.

Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, Futarmal S, Ogami S, Matsumoto K, Kohase H, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Conditioned Pain modulation in temporomandibular disorders patients. 8th Congress of the European Federation of IASP Chapters,2013,

Florance Italy.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

小長谷光 (KOHASE, Hikaru)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号: 20251548

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: