

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463142

研究課題名(和文)非定型歯痛への大脳辺縁系機能変調の関与

研究課題名(英文)Functional modulation of limbic system is involved in the development of Atypical Odontalgia

研究代表者

椎葉 俊司 (Shiiba, Shunj)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：20285472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部の慢性疼痛として非定型歯痛(Atypical Odontalgia, MPS)があるが、この発現機序は明らかにされていない。AO患者には発症前に負の情動ストレスに暴露していることが少なからずある。従って、AO発症機序には情動ストレスが深く関与する可能性がある。国際疼痛学会では痛みとは不快な情動体験と定義され、情動深く関与、処理するのは大脳辺縁系である。また大脳辺縁系活動は自律神経活動にも影響を与える。そこで、AO患者の情動ストレスに対する交感神経活動を測定し、AO発症機序に大脳辺縁系の機能変調が関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to define a response of sympathetic nervous activity against an emotional stress in Atypical odontalgia (AO) patients. The subjects were ten Japanese with AO who visited our clinic for pain relief (AO group). Ten adult volunteers were also set up as a control group. The emotional stress, visual stress which was produced by international affective picture system was loaded. The changes of sympathetic nervous activity were estimated by spectral analysis of heartbeat fluctuation. The spectral components analyzed were low frequency power, high frequency power and L/H. L/H during emotional stress loading was significantly higher in AO group than in control group. There found an acceleration of sympathetic nervous activity induced by an emotional stress deeply involves in manifestation and maintenance of AO.

研究分野：口腔顔面痛

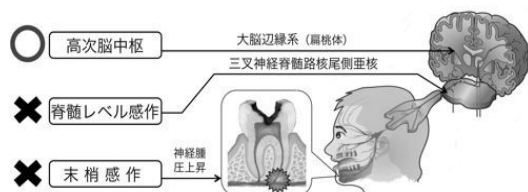
キーワード：非定型歯痛 大脳辺縁系 負の情動ストレス 自律神経活動 前頭前野 心電図RR'間隔 スペクトル解析

1. 研究開始当初の背景

抜髄、抜歯などの歯科治療後に創傷治癒が完了しているにも関わらず原因不明の遷延する痛みを苦しむ患者は決して少なくない。また、歯科治療や外傷等の何らかのイベントが全くないにも関わらず歯痛が起こることもある。この痛みは、原因と考えられるあらゆる疾患が否定された上での除外診断ではあるが、非定型歯痛 (Atypical Odontalgia; AO) と呼ばれる。AO の痛みは持続する鈍痛だが、時として鮮烈な灼ける様な痛みが誘発され日常生活に著しく支障を来す。歯科治療後の AO の発症率は 6 ~ 8% と報告されている。しかし、AO の治療法は元より発症メカニズムは全く明らかになっていないのが現状である。発症機序を明らかにし、治療法を開発することは、AO に苦しむ患者の福音となることは疑う余地がない。

2. 研究の目的

現在、合衆国口腔顔面痛学会では AO を持続性ニューロパシー性疼痛と位置づけており、末梢神経の引き抜き損傷、脊髄後角(三叉神経脊髄路核)における二次ニューロンの広域作動性ニューロンの過敏症状(感作)などの原因が考えられている。しかし、AO は何らかの組織損傷がない場合でも発症することから、これらの発現機序は不合理である。三叉神経脊髄路核よりも、より高次中枢での何らかの機能低下あるいは変調が原因と考えるのが合理的である。

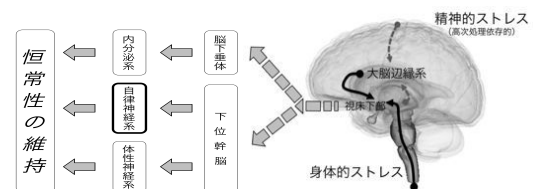


歯科治療後に起こった AO 患者は「自分が望んだ治療ではなかった。」、「治療が非常に痛かった。」などの治療を行った歯科医師への不満・不信感を訴える者が 80% を占める。また、歯科治療に問題はなくとも

肉親の死、家庭内のトラブル等のストレスにさらされているものも少なくない。つまり、AO 発症前には負の心理的ストレス、換言すれば負の情動経験をした者が多いこととなる。国際疼痛学会によれば「痛みとは、実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験である。」と定義されている。情動の中枢を担うのは、まさしく大脳辺縁系であり、AO 発症の機序に深く関与していると予測した。本研究は AO 発症機序に大脳辺縁系の機能変調が関与することを明らか位することを目的とした。

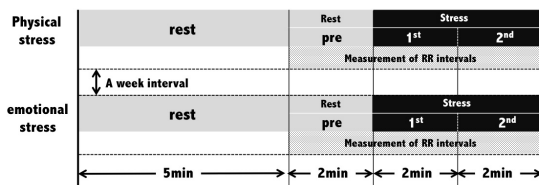
3. 研究の方法

AO 患者の大脳辺縁系活動をストレスに対する自律神経活動変化によって把握し AO 発症機序への大脳辺縁系が関与するとの仮説の裏付けとする。



生体は外界からの刺激を受けると、自律神経系、内分泌系、体制神経系を介して生体の恒常性を保つようとする。その命令系の中枢は視床下部に存在する。特に自律神経系は head ganglion として重要な役目を果たしている。外界からの刺激には身体的ストレスと心理的ストレスがある。身体的なストレスは短時間で生体の恒常性を乱すことより、早急な反応が必要となる。従って、身体ストレスは体性神経を介して直接視床下部へ入力される。しかし、心理ストレスは視床および大脳皮質で修飾を受けた後に大脳辺縁系に伝えられ、更に修飾を受けて視床下部へ入力される。AO 患者の大脳辺縁系に何からの機能変調が存在するのであれば、自律神経活動にも影響があると予測する。AO 患者に身体と心理ストレスが負荷されたときの自律神経活動の変調を測定する。本研究は九州歯科大学倫理委員会

の承認を得た研究プロトコールに沿って行われた。当科で治療継続中の AO 患者のうち病悩期間が 3 ヶ月を超える AO 患者は 32 名であった。AO 以外の疼痛性疾患の併発、循環器疾患、糖尿病、呼吸器疾患、精神疾患と診断され治療を受けている 19 名を除いた 13 名に研究の目的、危険性を説明し、同意を得られた 11 名を AO 群とした。AO 群は最終的に患者の都合でプロトコールを終了できなかった 1 名を除外した 10 名となった。また、対照群として (Control 群) 健常成人ボランティア 10 名を設定した。自律神経活動の評価は心電図 RR 間隔を解析して行った。被験者は心電図測定電極を装着された状態で 5 分間の座位での安静後、さらに 2 分間の安静が与えられ、続いて 4 分間のストレスが負荷された。(Fig.1) 心電図 RR 間隔のスペクトル解析はコンピュータソフト Reflex 名人(クロスウェル社製、東京)を用いた。パラメーターは周波数範囲 0.04~0.15 Hz の低周波成分パワースペクトル密度 (Low Frequency, L), 周波数範囲 0.15~0.4Hz の高周波成分パワースペクトル密度 (High Frequency, H) および L を H で除した L/H を計算した。Reflex 名人はリアルタイム解析を特徴とし、新しい心拍が加わるたびに直前 30 秒間の RR 間隔について解析する。1 心拍が加わるごとに算出される各パラメーターの平均をもって測定値とした。



安静時は 2 分間、ストレス負荷は 4 分間を前後半の 2 分間に分割し、それぞれの L/H について比較検討した。統計学的処理は AO 群, control 群の群内および 2 群間の同一時点での有意差の検定を行った。群内検

定は対応のある T 検定, 同時点での群間の比較は対応のない T 検定を統計解析ソフト IBM SPSS Statistics 20 (IBM 社製, ニューヨーク) 用いて行い, 危険率 5%未満をもって有意差とした。ストレスは身体ストレス, 情動ストレスの順で 1 週の間隔を置いて負荷された。身体ストレスは座位からの立位への能動的起立負荷とし, 情動ストレスは international affective picture system (IAPS)<sup>5)</sup> の情動価の異なる画像を中性, 快, 不快の順序で 1 画像 4 秒間提示した。

#### 4. 研究成果

2 群間に年齢, 性別, BMI に有意差は認められなかった。安静時の L/H は 2 群間に有意差はなかった。身体ストレス負荷時の L/H は Control 群 AO 群ともに安静時に比較して有意に増加したが, ストレス負荷時のいずれの時点でも 2 群間に有意差は認められなかった。情動ストレス負荷時の L/H は Control 群 AO 群ともに安静時に比較して有意に増加した。さらに AO 群では Control 群に比較してストレス負荷前後半共に有意に増加していた。ストレス負荷後半の L/H は Control 群では前半と比較して有意に低下したのに対して AO 群では変化は認められなかった。

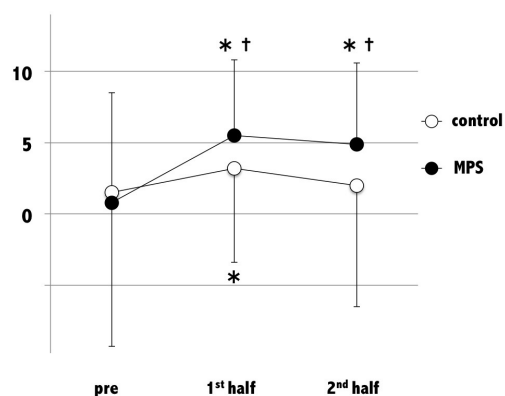
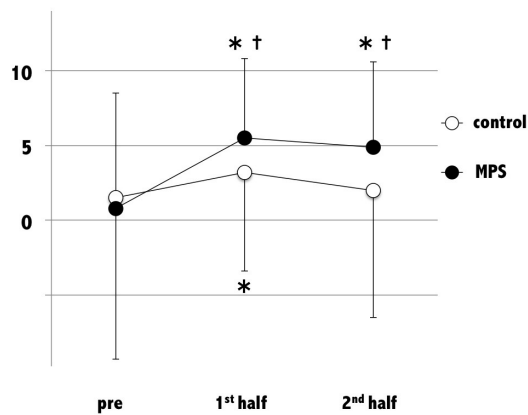


Fig.3 changes of L/H ratio against emotional stress

生体は恒常性を維持する機構を持ち, その一つに自律神経による調節がある。AO 発症機序に交感神経活動が関与する。交感神経活動の亢進は身体および情動ストレスによって起



**Fig.3 changes of L/H ratio against emotional stress**

こる．そこで，AO 患者のストレス負荷時の交感神経活動変化を検討した．自律神経活動の評価法として心電図 RR 間隔変動のスペクトル解析がある．自律神経活動によって周期的に変動する RR 間隔は心拍ゆらぎと呼ばれ，呼吸と血圧変動により起こる．従って，心拍ゆらぎは変動周期が異なる呼吸と血圧変動のそれぞれに同期した 2 つの心拍ゆらぎが統合されたものである．スペクトル解析とは時系列データを各周波数成分に分解し構成比率を計算することである．本研究ではフーリエ変換を用いてスペクトル解析を行い，さらにパワースペクトル密度を算出した．呼吸では肺の膨張が気管支平滑筋の伸展受容器を刺激し，その刺激が延髄の呼吸中枢に伝えられると同時に心血管系の中枢にも伝えられる．呼吸周期は 3~4 秒と短い．交感神経活動はノルアドレナリンと  $\beta$  受容体，副交感神経活動はアセチルコリンとムスカリン受容体を介して行われる．ノルアドレナリンは分泌から再取り込みまでの時間が長いため変動周期の短い呼吸には交感神経は呼応できず，一連の反応が短い副交感神経のみが関与する．一方，血圧変動によるものは動脈圧受容体を介して行われるが，変動周期は 10 秒程度と長いため交感神経活動と副交感神経活動の両方が呼応できる．従って，血圧変動による L を呼吸による H で除した L/H は交

感神経活動を反影する．また，ストレスは交感神経活動の亢進を招くことより L/H はストレス反応の指標である<sup>6)</sup>．安静時の L/H は AO 群と control 群で有意差は認めなかった．つまり，ストレス負荷がない状況では両群の交感神経活動に差はない．同様に身体ストレス後の交感神経活動亢進も両群に差はなかった．しかし，情動ストレスに対しては AO 群でより大きな交感神経活動亢進を認めた．また，情動ストレス負荷時の前後半の L/H を比較した結果，control 群では後半で有意に低下したのに対して AO 群では低下は認めなかった．本研究では 3 種類のストレス画像の異なる映像を中性，快，不快の順で被験者に提示した．被験者はある程度の時間，ストレス画像の提示を経験すれば不快なストレス画像が提示されるタイミングの予測が可能である．自律神経活動の調節は視床下部室傍核を介して行われる．視床下部室傍核は大脳辺縁系，前頭前野の上位脳と中脳，橋，延髄孤束核までの延髄の下位脳幹の双方とネットワークを持ち，中枢自律神経線維網を構成する．視床下部室傍核に伝えられる情報は身体ストレスと情動ストレスでは異なった経路をとる<sup>7)</sup>．身体ストレスは生命危機回避のため，迅速な対応が必要であり，迷走神経を介して孤束核に伝えられた身体情報は，直接視床下部室傍核に到達する．情動ストレスには即時の生命危機はないが，より高度な情報処理が上位脳でなされる．情動ストレスは大脳皮質で処理され大脳辺縁系である扁桃体や分界条床核に伝えられ，さらに視床下部室傍核を賦活させる<sup>7)</sup>．不安，恐怖などの情動の中枢は大脳辺縁系にある．AO は慢性疼痛であるが，慢性疼痛患者は STAI の特性不安が健常成人と比較して高く，不安に陥りやすい性格傾向を持つ<sup>8)</sup>．また，慢性疼痛患者の 38% にうつ傾向が認められるが<sup>9)</sup>，うつ病発症にも大脳辺縁系における NMDA 受容体を介したメカニズムが存在する<sup>10)</sup>．情動ストレスに対する

AO 群の交感神経活動の亢進に大脳辺縁系の機能変調が考えられる。情動ストレスの予測は情動ストレスの認知情報処理過程に大きな影響を与える。通常、生体は情動ストレスによる心身への影響を軽減するために、情動的な防御態勢を作ることができる。その中心的な役割を果たすのが前頭前野である<sup>11)</sup>。前頭前野は大脳辺縁系が情動ストレスに対し警戒を発したのを受けて、視覚および体性感覚野における入力を減弱させることで情動ストレスに適応しようとする<sup>12)</sup>。従って、AO は前頭前野による情動ストレスへの適応機能障害が推察される。AO にとって最も大きな問題は持続性の憂鬱な痛みである。今回の研究では、情動ストレスに対する交感神経活動の特徴的な変化への大脳辺縁系、前頭前野の機能変調の可能性を示唆した。痛みは不快な情動体験と定義される。交感神経活動の亢進の原因として大脳辺縁系、前頭前野の機能変調の可能性を示唆した。情動処理を担う上位脳の機能変調があれば、機能変調そのものが痛みの原因となり得る。AO は筋の侵害受容性疼痛でなく、中枢神経が関与する痛みの側面も有する可能性がある。今後、上位脳活動について機能的磁気共鳴画像法を用いた研究が必要である。

情動ストレスに対する特徴的な交感神経活動の亢進が AO の先天的な特性である否かは不明である。繰り返す情動ストレスは前頭前野に関連する認知過程に負の影響をもたらす<sup>13)</sup>ことより AO の過去 1 年間のストレス尺度は control と比較して強いことが予測されたが有意差は認められなかった。また、AO 患者は不安に陥りやすい傾向がある。以上より AO 患者は情動ストレスに対する上位脳の脆弱性を先天的に有する可能性がある。本研究は AO を対象としたが、その他の慢性疼痛疾患にも情動ストレスが少なからず関与することより、その発現機

序に大脳辺縁系、前頭前野の機能変調が推察できる。その他の慢性疼痛疾患の情動ストレスに対する自律神経反応および機能的磁気共鳴画像法を用いた検討が必要である。

**謝辞** 本研究は文部科学省科学研究費補助金（基盤 C，課題番号 25463142）の助成を受けて行われた。本研究に関して開示すべき利益相反はない。

#### 参考文献

- 1) Travell JG, Simons DG, Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual - Upper Half of Body. Baltimore: Md: Williams & Wilkins, 1999.
- 2) Woda A, L'heveder G, Ouchchane L, Bodéré C. Effect of experimental stress in 2 different pain conditions affecting the facial muscles. *J Pain* 14(5):455-466, 2013.
- 3) 小林義典, 顎関節症. 日本歯科医学会編, 歯科心身症, 東京: 医歯薬出版 273-283, 2003
- 4) Tsai CM, Chou SL, Gale EN, McCall WD Jr. Human masticatory muscle activity and jaw position under experimental stress. *J Oral Rehabil* 29(1):44-51. 2002.
- 5) Bradley MM, Lang PJ. The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. In J. A. Coan, J. J. B. Allen (Eds.), *Handbook of Emotion Elicitation and Assessment* (pp. 29-46). Oxford University Press, 2007
- 6) Morino M, Masaki C, Seo Y, Mukai C, Mukaibo T, Kondo Y, Shiiba S, Nakamoto T, Hosokawa R. Non-randomized controlled prospective study on perioperative levels of stress and dysautonomia during dental implant surgery. *J Prosthodont Res* 58(3):177-183, 2014.
- 7) Herman JP, Cullinan WE. Trends Neurosci. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis.

Trends Neurosci 20(2):78-84. 1997.

8)椎葉俊司,坂本英治,坂本和美,有留ひふみ,大宅永里子,小林亜由美,城野嘉子,松本吉洋,吉田充広,仲西 修.筋筋膜痛症患者 121 名の検討,日歯麻誌 33:416-421, 2005.

9)Kwak J, Kim HK, Kim T, Jang SH, Lee KH, Kim MJ, Park SB, Han SH. The Prevalence and Characteristics of Depression in Work-related Musculoskeletal Disease. Ann Rehabil Med 36(6): 836-840, 2012.

10)Antony LJ, Paruchuri VN, Ramanan R. Antidepressant Effect of Ketamine in Sub Anaesthetic Doses in Male Albino Mice. J Clin Diagn Res 8(6): HC05-07. 2014.

11)岡本泰昌. ストレスを感じる前頭前野. ストレスと脳-ストレス適応破綻の脳内機構- : 日薬理誌 126(3): 194-198, 2005.

12)Onoda K, Okamoto Y, Toki S, Ueda K, Shishida K, Kinoshita A, Yoshimura S, Yamashita H, Yamawaki S. Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture, Neuropsychologia 46(1):102-110, 2008.

13)Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhong P, Li X, Yan Z. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex, Neuron 73(5):962-977, 2011.

#### 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 1 件 )

椎葉俊司、布巻昌仁、左合徹平、原野 望、吉田充広、坂本和美、小野堅太郎、北村知昭、鱒見進一、情動ストレスが慢性化した頭頸部筋・筋膜痛患者の交感神経活動に与える影響、日本口腔顔面痛学会雑誌、査読有

Vol.8,2016,pp.7-11,https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjop/8/1/8\_7/\_article/-char/ja/

[ 学会発表 ] ( 計 1 件 )

長谷川円、椎葉俊司、左合徹平、多田幸代、中津由博、山口喜一郎、長行事由貴、原野望、布巻昌仁、渡邊誠之、第 42 回日本歯科麻酔学会学術大会、2015、新潟。

[ 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

椎葉俊司 ( SHIIBA, Shunji )

九州歯科大学・歯科侵襲制御学分野・准教授

研究者番号 : 20285472

##### (2) 研究分担者

布巻昌仁 ( NUNOMAKI, Masahito )

九州歯科大学・歯科侵襲制御学分野・助教

研究者番号 : 10341489