

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462955

研究課題名(和文)難治性顎関節症の客観的病態診断法～中枢性感作の新規バイオマーカー～

研究課題名(英文)Objective pathological diagnosis method of refractory temporomandibular disorders - Novel biomarker for central sensitization -

研究代表者

村岡 渡 (Muraoka, Wataru)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：70317254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：顎関節症における中枢性感作を判別するための熱刺激プロトコルを臨床応用するために、従来の大型熱刺激装置と同等に簡便に中枢感作が判定可能な小型装置を新規開発した。小型中枢感作診断装置と従来の大型熱刺激装置は、intra-class reliability(検者内信頼性)およびinter-class reliability(検者間信頼性)に関して差がないことが示された。新規開発された小型中枢感作診断装置を用いることにより、中枢性感作がチェアサイドにおいても簡便に判別できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to apply the thermal stimulation protocol in a clinical setting for distinguishing the central sensitization in temporomandibular disorders, small device was newly developed which can distinguish central sensitization on equal terms with a conventional large-sized thermal stimulators.

It showed that small device for diagnosing central sensitization, and large-sized device did not have a difference about intra-class reliability and inter-class reliability. By using small device for diagnosing central sensitization, it was suggested that central sensitization could distinguish easily in a chair side.

研究分野：口腔顔面痛

キーワード：口腔顔面痛 顎関節症 中枢性感作 残感覚 時間的加重 熱刺激

1. 研究開始当初の背景

筋性顎関節症に代表される筋・筋膜性疼痛はその中で罹患率の高い疾患であるが、慢性化した病態の客観的な病態診断、治療は確立しておらず、近年開発された種々の慢性疼痛治療薬も漫然と投与されるという新たな問題も生じている。2000年に米国が提唱した「痛み10年」における研究から、これら慢性疼痛の病態を的確に診断・評価するため Quantitative Sensory Testing(定量的感覚検査:以下QST)が報告されてきた。しかし、QSTの実施には大型機器が必要であったり、検査に数時間を要すなどの観点から臨床での応用には至っていないのが現状である。申請者らは、下記に示す熱刺激プロトコルを用いて間欠的な熱刺激を短時間に加えた後の測定部位の残感覚に注目し、慢性筋性顎関節症患者は健康者に比べ有意にその持続時間が延長することを報告した。同様の結果は非三叉神経支配領域の腕部でも観察されるため、これらの患者では中枢神経系も含めた広い範囲での疼痛感受性の変化、すなわち中枢性感作が生じていると考えた(図1)。本プロトコルは、非浸襲的かつ数分で中枢性感作の有無が判定でき、臨床応用が十分可能である。

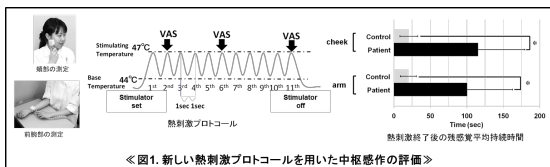


図1: 熱刺激プロトコル

そして、日常臨床において中枢性感作を診断するために、この熱刺激プロトコルを実施できる小型デバイスを中枢性感作診断装置として製作することとした。

中枢性感作診断装置を含めた定量的な感覚の総合評価法を用いて、多施設臨床試験で中枢性感作の高い正診率を示す新規バイオマーカーを開発し、難治性顎関節症の客観的な病態診断法を確立し、中枢性感作および下行疼痛抑制系機能不全の客観的な病態診断が可能になることで、顎関節症をはじめとしたさまざまな慢性疼痛の診断および治療の標準化に寄与できると考えた。

2. 研究の目的

(1)中枢性感作判定のために確立された熱刺激プロトコルを臨床応用するため、小型化した中枢性感作診断装置を開発する。

(2)中枢性感作診断装置を含めた定量的な感覚の総合評価法を用いて、多施設臨床試験で中枢性感作の高い正診率を示す新規バイオマーカーを開発し、難治性顎関節症の客観的な病態診断法を確立する。

3. 研究の方法

(1)中枢性感作判定のために確立された熱刺

激プロトコルを臨床応用するため、中枢性感作診断装置を開発する。熱刺激プロトコルの研究開発に用いたユニークメディカル社製の温冷痛覚計(UDH-300)は大型で高価(約180万円)であり、また、プロトコル実施のための各種設定や判定には機器に精通していなければならない繁雑さがあった。そこで、このプロトコルを簡便に、限られた診療スペースにおいて実施可能な日常診療用の中枢性感作診断装置として開発することとした。臨床応用を目指し、中枢性感作診断装置の intra-class reliability (検者内信頼性) および inter-class reliability(検者間信頼性)を解析し、その妥当性を検証する。

(2)中枢性感作診断装置を含めた定量的な感覚の総合評価法を用いて、多施設臨床試験で中枢性感作の高い正診率を示す新規バイオマーカーを開発し、難治性顎関節症の客観的な病態診断法を確立する。中枢性感作診断装置と圧痛閾値、2点弁別閾などを組み合わせた定量的な感覚の総合評価法を用いて、筋性顎関節症の筋・筋膜性疼痛を対象に3つの施設(慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科、川崎市立井田病院歯科口腔外科、日野市立病院歯科口腔外科の各顎関節・口腔顔面痛外来)において比較対照試験として実施する。多施設臨床試験で中枢性感作の高い正診率を検討し、新規バイオマーカーとして難治性顎関節症の客観的な病態診断法を確立する。

4. 研究成果

顎関節症における中枢性感作判定のために確立された熱刺激プロトコルを臨床応用するため、従来の大型機器であった温冷痛覚計を用いた熱刺激プロトコルを、簡便に判定可能な小型化された中枢性感作診断装置として開発した(図2)。



図2: 携帯型熱刺激装置

そして有用性が従来の機器と同等であることを確認するため、intra-class reliability (検者内信頼性) および inter-class reliability (検者間信頼性) を検証した。

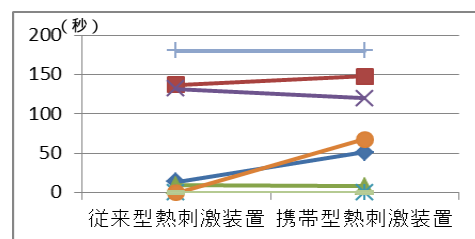


図3: 従来型熱刺激装置と携帯型熱刺激装置の残感覚の比較(上腕)(秒)

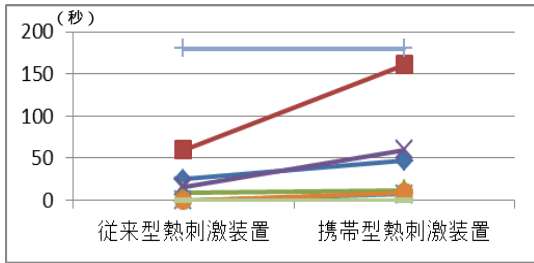


図 4：従来型熱刺激装置と携帯型熱刺激装置の残感覚の比較（頬部）(秒)

従来型熱刺激装置と携帯型熱刺激装置の2群間における残感覚(秒)の有意差は上腕への刺激および頬部への刺激ともに認められなかった(図3、4)。

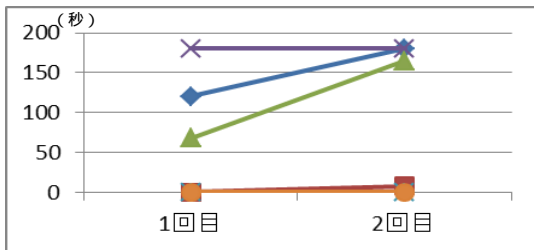


図 5：検者内信頼性についての検討（携帯型熱刺激装置：上腕 1回目および2回目）

携帯型熱刺激装置における検者内信頼性についての検討では、1回目と2回目において有意差は認めなかった。

また今回、従来型熱刺激装置での上腕の刺激2回目、6回目、11回目の疼痛Visual Analog Scale(以下VAS)を測定し、その変化(temporal summation: 時間的加重)についても検討した。

従来型熱刺激装置による上腕の刺激VASの時間的加重(図6)と携帯型熱刺激装置での上腕の疼痛VASの時間的加重(図7)では有意差はなく、時間的加重による評価も同様に行うことが確認できた。

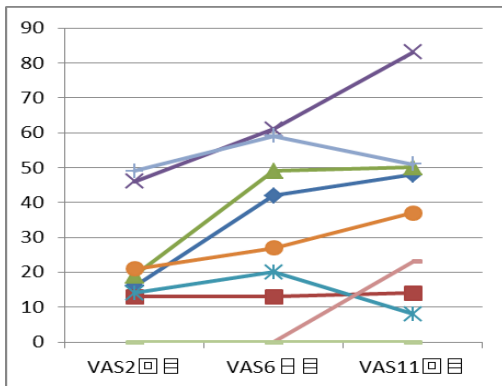


図 6：従来型熱刺激装置での上腕の疼痛VASの変化(temporal summation protocol)

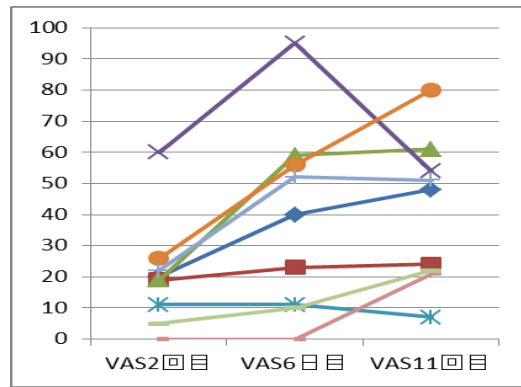


図 7：携帯型熱刺激装置での上腕の疼痛VASの変化(temporal summation protocol)

携帯型熱刺激装置(上腕)における時間的加重における1回目(図8)と2回目(図9)の比較についても有意差がなかったことが確認された。

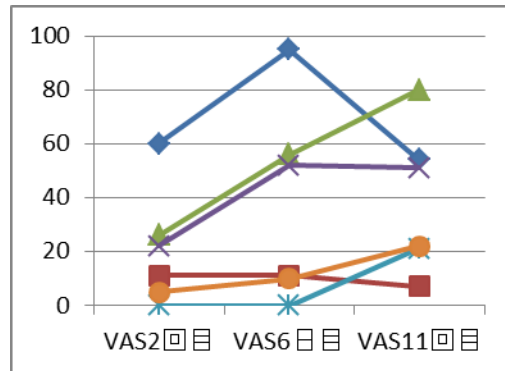


図 8：携帯型熱刺激装置(上腕)による時間的加重プロトコル(検者内1回目)疼痛VAS(temporal summation protocol)

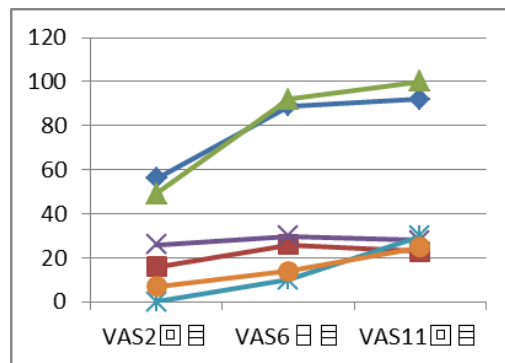


図 9：携帯型熱刺激装置(上腕)による時間的加重プロトコル(検者内2回目)疼痛VAS(temporal summation protocol)

以上より、今回の研究において、従来型の大型で高価な温冷刺激装置と比較し、新規開発した汎用性の高い携帯型熱刺激装置においても従来型と同様の中枢性感作の検出を行える可能性が示唆された。

<引用文献>

Svensson P et al. J Oral Rehabil.
38:366-94, 2011.
Sato H et al. J Orofac Pain. 26:288-295,
2012.

5. 主な発表論文等

[学会発表](計4件)

Wataru Muraoka, AACMD workshop
Demonstration Lesson of Clinical
Reasoning for Diagnosis of Orofacial
Pain. The 17th Asian Academy of
Cranio-mandibular Disorders congress.
2017.

村岡渡, 歯科に適応のない薬剤をどう
するか. 口腔顎顔面領域の痛みと治療
薬. 第27回日本口腔内科学会/第30回
日本口腔診断学会学術大会. 2017.

村岡渡, シンポジウム: 歯科薬物療法の
現状と課題~口腔の痛みに対する薬物
治療~, 第37回日本歯科薬物療法学会
学術大会. 2017.

村岡渡, 臼田頌, 西須大徳, 佐藤仁, 柴崎
竣一, 吉武桃子, 筋生田整治, 河奈裕正,
中川種昭, 和嶋浩二. 国際頭痛分類第3
版 beta版による三叉神経痛(典型的三
叉神経痛と有痛性三叉神経ニューロパ
チー)の臨床統計的検討. 第22回一般
社団法人日本口腔顔面痛学会. 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村岡 渡 (MURAOKA, Wataru)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非
常勤)

研究者番号: 70317254

(2) 研究分担者

和嶋 浩一 (WAJIMA, Kouichi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非
常勤)

研究者番号: 70138105

(3) 研究協力者

臼田 頌 (Usuda, Syou)