

平成 30 年 5 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860923

研究課題名(和文) 口腔領域の疼痛性障害を対象とした痛覚閾値の定量的評価および精神医学的評価

研究課題名(英文) Quantitative evaluation of pain threshold and psychiatric assessment targeted at patients of pain disorder in the orofacial region.

研究代表者

徳倉 達也 (TOKURA, Tatsuya)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20378136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：口腔領域の疼痛性障害患者を対象として痛覚閾値(温冷覚閾値)の定量的評価及び精神医学的評価を行った。患者群では冷覚閾値は年齢とともに低下し、女性は男性に比べて冷覚閾値が有意に高いこと、口腔内灼熱症候群患者には特有の人格傾向として慎重になりやすく新しいことに着手しにくい傾向があること、本障害におけるデュロキセチンの疼痛軽減効果と薬物血中濃度との間には明らかな関連がないこと、複数の神経炎症関連物質において患者群と健常者群との差異や治療前後での変化を認めること、などを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：I evaluated the pain threshold (or warm and/or cold threshold) and assessed the psychiatric feature targeted at patients of pain disorder in the orofacial region. As a result, the followings were revealed. The cold threshold of patients descended with the advance of age. The cold threshold of female patients was significantly higher than that of male patients. Burning mouth syndrome patients had a characteristic personality trait that made them more likely to be timidly and be afraid of starting a new thing. No relationship existed between the pain-relieving effects of duloxetine and its plasma concentrations. Some neuroinflammation-related substances levels differed between patients and controls, and also before and after the treatment.

研究分野：精神医学

キーワード：疼痛性障害 口腔領域 口腔内灼熱症候群 温冷覚閾値 人格傾向 デュロキセチン 血中濃度 神経炎症関連物質

1. 研究開始当初の背景

疼痛をもたらす社会的損失は甚大である。海外では、疼痛の中樞神経基盤の解明とともに、疼痛性障害が「中枢神経因性疼痛」であることが明確化され、臨床研究による証左も蓄積されつつあるが、客観的評価による証左は不十分である。とりわけ、口腔領域には、口腔内に疼痛や灼熱感を呈するが器質的異常を認めない、口腔内灼熱症候群(Burning Mouth Syndrome: BMS)や特発性歯痛と呼ばれる慢性疼痛の患者が少なからず存在する。精神医学的には疼痛性障害に分類されるが、うつ病など他の精神疾患を合併することも多く、生活の質に大きな影響を及ぼす。しかし、口腔領域の疼痛性障害に関するわが国の臨床研究は極めて乏しい状況にあり、その着手が急務であると考えられた。

2. 研究の目的

口腔領域の疼痛性障害患者を対象に、痛覚閾値(温冷覚閾値)、人格傾向等の心理社会的特徴、治療薬物の疼痛軽減効果と薬物血中濃度との関連、血中神経炎症関連物質の特徴と経時変化などについて客観的・定量的手法を交えて調査し、多面的に検討を行う。その結果として、口腔領域の疼痛性障害の特徴を明らかにし、本障害の生物学的・心理社会的側面の包括的な理解および治療応用を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

愛知学院大学歯学部附属病院リエゾン歯科医療外来を初診し、歯科医師によって BMS または特発性歯痛と診断され、精神科医によって Diagnostic and statistical manual of mental disorders -IV, text revision: DSM-IV-TR に基づいて疼痛性障害と診断された患者のうち、書面による同意が得られた患者を対象とした。統合失調症あるいは他の精神病性障害の診断を受けた者、初診時に精神病症状を呈する者、臨床的に明らかな認知症を呈する者は対象から除外した。

なお、本研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会および愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を得て、その承認事項に則って施行した。

(2) 方法

初診時に、以下①～⑤の評価を行った。

また、抗うつ薬デュロキセチンを用いて疼痛治療を行った患者に対しては、12 週時点で、②～⑤の評価を行った。

①温冷覚閾値装置 Intercross-231(インタークロス社製)を用いて、口腔と手掌の 2 部位で温覚・冷覚閾値を定量的に測定

② 神経炎症関連物質の血中濃度測定(IL-1

beta, IL-6, IL-10, IL-17, hsCRP, BDNF, NGF, MCP-1, MIP-1 alfa, MIP-1 beta, Eotaxin)

③疼痛の評価(Visual Analog Scale: VAS)

④抑うつの評価(Beck Depression

Inventory: BDI, Hamilton Depression

Rating Scale: HDRS)

⑤人格傾向の評価(Temperament and

Character Inventory: TCI)

略語

IL: Interleukin, hsCRP: high-sensitivity C-Reactive Protein, BDNF: Brain-Derived Neurotropic Factor, NGF: Nerve Growth Factor, MCP: Monocyte Chemotactic Protein, MIP: Macrophage Inflammatory Protein.

4. 研究成果

(1) 痛覚閾値(温冷覚閾値)

口腔領域の疼痛性障害患者 28 名の温冷覚閾値を評価した。冷覚閾値は年齢とともに低下し、手掌・口唇のどちらの測定部位においても直線回帰が成立した(図 1. 図 2.)。また、女性では男性に比べて冷覚閾値が有意に高く(手掌: $p < 0.01$ 、口唇: $p = 0.03$)、抑うつを有する患者($\text{HDRS} \geq 8$)では有しない患者($\text{HDRS} < 8$)と比べて手掌の冷覚閾値が有意に高かった($p = 0.04$)。なお、温覚閾値では上記特徴は認めず、BMS と特発性歯痛との疾患群による比較でも有意な差異を認めなかった。

今後は、健常者群との比較や臨床的意義の検討が課題である。

冷覚(手掌)

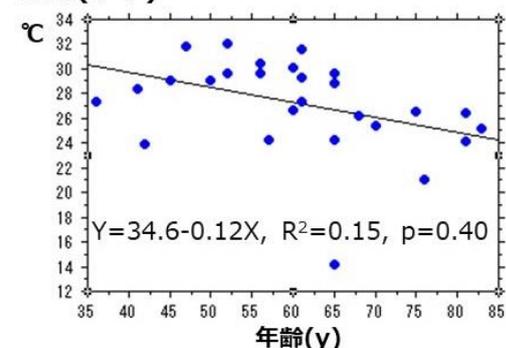


図 1. 冷覚(手掌)と年齢の回帰分析

冷覚(口唇)

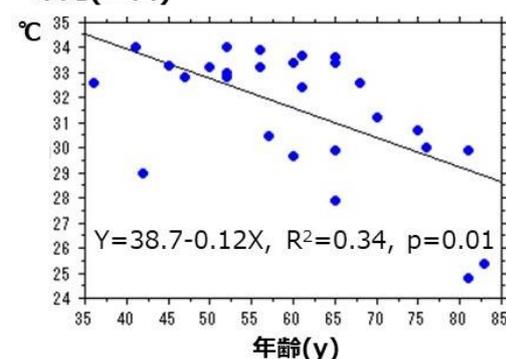


図 2. 冷覚(口唇)と年齢の回帰分析

(2) 心理社会的特徴(人格傾向)

BMS患者65名について人格傾向の評価を行い、年齢・性別をマッチした健常者群116名との比較も行った。BMS群では健常者群と比較して、新規性追求が有意に低く(p=0.009)、損害回避が有意に高く(p<0.001)、自己志向性が有意に低い(p=0.039)という結果が得られた(図3.)。抑うつの影響を除外するためにBDIを共変量として共分散分析を行ったところ、損害回避と自己志向性の有意差は消失し、新規性追求のみ有意差が残る結果となった(p=0.008)。

以上から、BMS患者に特有の人格傾向として、新規性追求の低さ、すなわち新しいことに着手できず慎重になりやすいという傾向が示された。今後、人格傾向と治療経過との関連についての検討が望まれる。

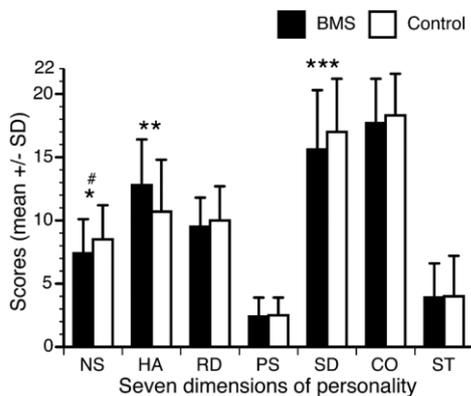


図3. BMS群と健常者群における人格傾向の比較

略語

NS: Novelty Seeking, HA: Harm Avoidance, RD: Reward Dependence, PS: Persistence, SD: Self-Directedness, CO: Cooperativeness, ST: Self-Transcendence.

(3) 治療薬物の疼痛軽減効果と薬物血中濃度との関連

口腔領域の疼痛性障害患者44名において、0週時点とデュロキセチンによる薬物治療12週時点におけるVAS、HDRS、デュロキセチン血漿濃度について評価を行った。治療12週時点でVAS得点は有意に低下しており(p<0.0001)、本障害におけるデュロキセチンの疼痛軽減効果が確認できた。次に、治療開始時の抑うつ症状の有無が薬物の効果に及ぼした影響を検討するため、抑うつを有する患者(HDRS≥8)と有しない患者(HDRS<8)に分けてVAS得点の経時変化を比較したところ、有意な交互作用は認めず(p=0.37)、デュロキセチンは治療開始時の抑うつの有無にかかわらず疼痛軽減効果があることが示された(図4.)。さらに、VAS得点減少率とデュロキセチン血漿濃度との関連性を検討したところ、有意な直線回帰は成立せず(R²=0.001, p=0.88)、二次曲線回帰も成立しなかった

(R²=0.036, p=0.47)(図5.)。VAS得点減少率30%以上群、50%以上群を抽出した解析でも、やはり直線回帰・二次曲線回帰は成立しなかった。

以上から、デュロキセチンの疼痛軽減効果とその血中濃度との間には明らかな関連を認めなかった。

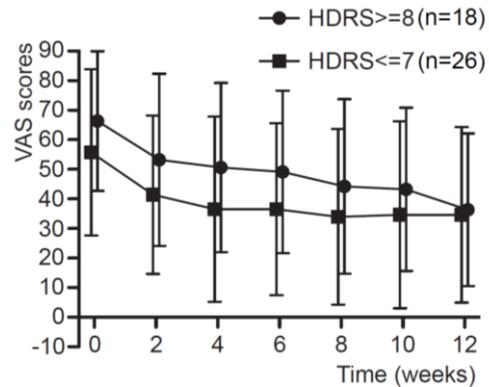


図4. 治療開始時の抑うつの有無とVAS得点の経時変化との関連

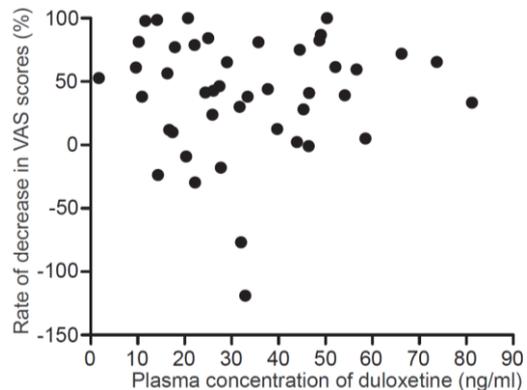


図5. デュロキセチン血漿濃度とVAS得点減少率との関連

(4) 血中神経炎症関連物質の特徴

デュロキセチンによる薬物治療を行った口腔領域の疼痛性障害患者48名について、年齢・性別をマッチした健常者群44名との比較を行った。患者群(0週時点)と健常者群との間で、IL-1 beta、IL-6、IL-10、MIP-1 beta、BDNF、NGFの値に有意差が認められた。また、患者群(0週)と患者群(12週)との比較を行ったところ、Eotaxin、MCP-1の値に有意差が認められた。なお、hsCRPの値はどちらの比較でも有意差を認めなかった。

以上から、口腔領域の疼痛性障害の病態は、古典的炎症の特徴を伴わず神経炎症の一部のカスケードが関与している可能性が示された。また、治療前後でいくつかの神経炎症関連物質の値に変化が認められたことから、これらが治療経過にも関与している可能性が示された。今後は、本患者群と器質性疼痛患者群との比較や、本患者群における疼痛改善群と非改善群との比較が課題である。

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 6 件)

- ① Kobayashi Y, Nagashima W, Tokura T, (他 8 人 3 番目). Duloxetine plasma concentrations and its effectiveness in the treatment of nonorganic chronic pain in the orofacial region. Clin Neuropharmacol. 査読有. 40: 163-168, 2017. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000225.
- ② 徳倉達也. 高齢期のいわゆる心因性口腔症状. 老年精神医学. 査読無 27: 1065-1070, 2016. DOI: なし
- ③ 徳倉達也. 口腔領域の慢性疼痛と抑うつ. Depression Journal. 査読無 4: 20-21, 2016. DOI: なし
- ④ Ito M, Tokura T, Yoshida K, (他 9 人 2 番目). Five patients with burning mouth syndrome in whom an antidepressant (SNRI) was not effective, but pregabalin markedly relieved pain. Clin Neuropharmacol. 査読有 38: 158-161, 2015. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000093.
- ⑤ Tokura T, Kimura H, Ito M, (他 8 人 1 番目). Temperament and character profile of the patients with burning mouth syndrome. J Psychosomatic Res. 査読有 78: 495-498, 2015. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.02.006.
- ⑥ 徳倉達也, 木村宏之, 尾崎紀夫. 口腔領域の非器質性慢性疼痛の治療戦略と薬物療法. 臨床精神薬理. 査読無 18: 431-438, 2015. DOI: なし

[学会発表] (計 16 件)

国際学会

- ① Umemura E, Ito M, Tokura T, (他 7 人 3 番目). Our liaison clinic: comparison of oral psychosomatic disorders at an interval of 10 years. 第 23 回国際顎顔面口腔外科学会議. 2017.
- ② Umemura E, Ito M, Tokura T, (他 8 人 3 番目). The treatment pathway of chronic orofacial pain triggered by dental treatment - relieving effect and concurrent depressive symptoms of duloxetine treatment. 第 22 回国際顎顔面口腔外科学会議. 2015.
- ③ Umemura E, Ito M, Tokura T, (他 7 人 4 番目). Psychiatric profiles of patients with oral psychosomatic disorders - 16-year study in Japan. 第 2 回日米韓合同口腔外科学会. 2014.

国内学会

- ④ 徳倉達也, 宮内倫也, 木村宏之, (他 8 人 1 番目). 口腔領域の疼痛性障害患者における温冷覚閾値の測定. 第 30 回日本総合病院精神医学会総会. 2017.
- ⑤ 宮内倫也, 徳倉達也, 木村宏之, (他 8 人 2 番目). 口腔領域の疼痛性障害における抗うつ薬治療下での神経炎症関連物質の経時変化. 第 113 回日本精神神経学会学術総会. 2017.
- ⑥ 伊藤幹子, 徳倉達也, 梅村理恵, (他 5 人 2 番目). 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. 第 42 回日本口腔外科学会中部支部学術集会. 2017.
- ⑦ 梅村理恵, 伊藤幹子, 徳倉達也, (他 4 人 4 番目). 口腔心身症患者の臨床統計的調査 - 18 年間 1136 例の報告 -. 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2016.
- ⑧ 毛利彰宏, 近藤麻生, 徳倉達也, (他 12 人 12 番目). 口腔内慢性疼痛疾患における末梢血中ユビキチン化セロトニントランスポーターの発現変化. 第 13 回日本うつ病学会総会. 2016.
- ⑨ 伊藤幹子, 徳倉達也, 梅村理恵, (他 3 人 2 番目). 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— . 第 60 回日本口腔外科学会総会. 2015.
- ⑩ 宮内倫也, 徳倉達也, 木村宏之, (他 8 人 2 番目). 口腔内慢性疼痛群における抑うつ状態のバイオマーカー探索. 第 12 回日本うつ病学会総会・第 15 回日本認知療法学会. 2015.
- ⑪ 小林由佳, 長島渉, 徳倉達也, (他 8 人 3 番目). 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. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014.
- ⑫ 横山美里, 毛利彰宏, 徳倉達也, (他 10 人 7 番目). 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. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014.
- ⑬ 毛利彰宏, 横山美里, 徳倉達也, (他 10 人 7 番目). 末梢血におけるセロトニントランスポーターの代謝調節と情動性の関連解析. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム. 2014.

招待講演

- ⑭ 徳倉達也, 伊藤幹子. 歯科医師に求められる神経障害性疼痛に対する知識と診療上の注意点. 神経障害性疼痛関連歯科学会合同シンポジウム. 2016.
- ⑮ 徳倉達也, 伊藤幹子. 神経障害性疼痛の治療上の問題点 ~ 関連医科との連携

における問題点. 神経障害性疼痛関連
歯科学会合同シンポジウム. 2015.

- ⑩ 徳倉達也. 口腔内の慢性疼痛や違和感
を訴える患者の診療のエッセンス ~精
神科医の立場から~. 第28回日本顎関
節学会・第20回日本口腔顔面痛学会.
2015.

[図書] (計0件)

[産業財産権] なし

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳倉 達也 (TOKURA, Tatsuya)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20378136