様　式　C－19、F－19－1、Z－19　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 29 年　 6 月 14 日現在

機関番号： ３３９０２
研究種目： 若手研究(B)
研究期間： 2014～2016
課題番号： ２６８６１６１３

研究課題名（和文） fNIRSと心電図電位変動を用いた痛みの客観的評価に関する研究

研究課題名（英文） Objective pain evaluation using fNIRS and ECG potential fluctuations

研究代表者
稲本　京子（Kyoko, Inamoto）

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：００４６９００８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：　患者の主観的な感覚である痛みを、術者がより適切に理解することで、的確な診断が可能となる。本研究では、客観的な痛み評価法の構築を目的として、口腔内の「痛み」を「機能的近赤外線分光法（fNIRS）」と「心電図電位変動の周波数解析」から評価した。
fNIRSを用い、口腔内への実験的痛み刺激による前頭前野の血流動態を測定したところ、刺激を負荷することで、前頭前野の血流量の減少が確認された。また、刺激を負荷した際の痛みの程度を、心電計と痛み解析ソフトを用い心電図電位変動をウェーブレット解析する方法では、主観的評価であるVAS値と相関性を有しており、痛みを数値化できることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Pain is generally evaluated based on the patient's subjective expression. It would be useful for dentists to be able to score pain objectively. The purpose of this study was to evaluate intraoral pain objectively using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) and wavelet analysis of the ECG potential fluctuations.
When prefrontal cortical hemodynamics associated with experimental periodontal pain was measured using fNIRS, the decrease in blood flow in all areas of the prefrontal cortex was confirmed. There was a significant positive correlation between objective data obtained from wavelet analysis of the ECG potential fluctuations and subjective pain data from a visual analogue scale (VAS) for periodontal pain intensity.

研究分野：医歯薬学　歯学　保存治療系歯学

キーワード：機能的近赤外分光法　多機能心電計　周波数解析　痛み　客観的評価法

１．研究開始当初の背景

「痛み」は、生体における重要な警告信号であり、危険回避や異常状態の認知に欠かすことのできない感覚であるが、長期にわたる痛みは身体的QOLや精神的QOLを著しく低下させる。歯科領域においても、患者の訴える痛みの種類や程度は、その病態や患者の年齢等によっても異なり多種多様に存在する。痛みは、患者自身が主観的に経験する感覚的情動的体験で、他人と共有できない感覚である。

現在、臨床の場で汎用されている疼痛評価法は、患者の自己申告による数字評価法のvisual analog scale(VAS)や face rating scaleなどであり、痛みの程度とある程度の相関性は確認されているものの、患者によっては客観性に乏しく、治療の参考とならない場合もある。患者の痛みの状態を適切に把握することは的確な診断につながるため、現行の痛みの評価法をサポートする客観的な評価方法の考案が望まれる。

痛みを可視化・定量化する客観的評価法が構築できれば、痛みに関する術者と患者の間の意識のずれの防止、適切な痛み治療法の選択、予後の評価が可能になり、臨床上有用な治療法が確立できる可能性があると推察される。

２．研究の目的

本研究の目的は、「機能的近赤外分光法(fNIRS)」、「心電図電位変動の周波数解析」を用いて、口腔領域の痛みの客観的評価法を構築することである。

(1)fNIRSについて

fNIRSは、近赤外線を頭部表面から照射し、神経活動に伴い変化する脳内の血液中の酸化・還元ヘモグロビンの変化量を測定する脳機能イメージング法の一つである。

痛みの原因は末梢や神経系で発生するが、脳内で情動的要素も関与して最終的に痛みとして認識される。fNIRSを用いることで、口腔領域の痛みの認知に伴う脳活動を、血流の変化として、客観的にとらえることができると考えられる。

(2)心電図電位変動の周波数解析について

脳が痛みを認識した後には、痛みの大きさに応じた交感神経活動が観察される。近年、心電計を用い、がん患者のがん性疼痛自覚前後における心電図電位変動を周波数解析すると、交感神経系の活動を反映するLF（低周波）成分が変動することが報告された。

すなわち、口腔領域の痛み刺激に関連した交感神経反応を、心電図電位変動を周波数解析することで、数値で客観的に評価できると考えられる。

３．研究の方法

fNIRS装置：ETG-4000（日立メディコ社）と付属のチャンネルプローブ、解析機能付き多機能心電計：レーダーサーク・ペイン（医療機器認証番号：224ADBZX00014000、日本光電株式会社)、および全自動循環動態・自律神経系活性解析ソフト：フラクレット（日本光電株式会社）を使用した。

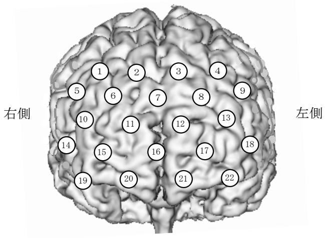
被験者は、研究協力への同意を得られた健常ボランティアとした。「実験的痛み刺激」として、ガッタパーチャポイントを歯肉溝に挿入する１分間のプロービングを行った。

口腔内に「実験的痛み刺激」を負荷し、fNIRSを用いて、その際の脳内の血液中の酸化ヘモグロビン(Oxy-Hb)を測定した。また、心電計を用いて、得られた心電図データを周波数解析（ウェーブレット解析）した。そして、痛みの客観的評価ができるか否かを検討した。

尚、本研究は、愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を受けて行った（承認番号135および163)。

(1)fNIRSについて

測定用プローブを、プローブの下段がT3-Fpz-T4（国際10-20システム基準点）のラインと一致するように設置した。下図のように前頭前野領域の22チャンネルを対象として、分析をおこなった。



（チャンネルに対する脳部位）

上前頭回：Ch2、Ch3、Ch7、Ch12、Ch16、Ch21
中前頭回：Ch1、Ch4、Ch5、Ch6、Ch8、Ch9、Ch10、Ch11、Ch13、Ch15、Ch17、Ch20、Ch22
下前頭回：Ch14、Ch18、Ch19

①痛み刺激と相関性を有し賦活化する脳部位の検索

被験者の上顎右側中切歯を対象とした。測定のタイムスケジュールは、初めに3分間の安静状態（レスト）をとり、1分間のプロービング(タスク)を実施した。そののち1.5分間のレストをとり終了した。

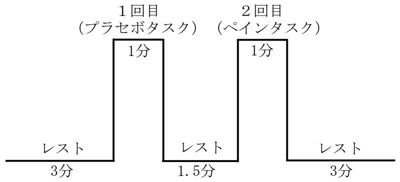
タスク直前のレスト時およびタスク時のそれぞれ1分間から得られたOxy-Hb（サンプリングタイム：0.1秒、サンプル数600）の平均値（Oxy-Hb量）をチャンネルごとに算出した。タスクによる脳血流の変化状況を観察するために、タスク時のOxy-Hb量からレスト時のOxy-Hb量を減じ、Oxy-Hb変化量を算出した。また、タスク時の脳活動を把握するため、レスト時およびタスク時のOxy-Hb量をPaired *t*-test（有意水準5%以下、Bonferroni補正）を用い、比較した。

②歯種の違いによる検討

被験者を無作為に2群（上顎右側中切歯にタスクを行う群、上顎右側側切歯にタスクを行う群）に分け、①と同様の方法で実験を行った。

③プラセボ効果についての検証

被験者に上顎右側中切歯を対象に、タスクが2回加わることを説明した。事前に知らせることなく、1 回目のタスクでは、実験者は被験者の歯肉溝にプロービングをするふりだけをし（プラセボタスク）、実際の痛み刺激は、2 回目のタスク時に与えた（ペインタスク）。



①と同様の方法で、チャンネルごとに、プラセボタスク時とレスト時の Oxy-Hb 平均値との差、およびとペインタスク時とレスト時の Oxy-Hb 平均値との差を、Oxy-Hb の変化量としてそれぞれ求めた。統計学的検討として、プラセボタスク時の Oxy-Hb 変化量とペインタスク時の Oxy-Hb 変化量を Paired *t*-test（有意水準 5%以下、Bonferroni 補正）を用いて、チャンネルごとに比較した。

(2)心電図電位変動の周波数解析について

心電図用電極の装着部位は、左鎖骨、左下肋骨、右下肋骨、右掌の4カ所とした。実験開始の安静状態から実験終了時までの心電図を心電計（レーダーサーク・ペイン）により連続的に記録した。

測定のタイムスケジュールは、初めに5分間のレストをとり、1 分間のタスク（プロービング）を実施した。そののち1.5分間のレストをとり終了した。実験終了後に、VAS を用いた痛みの主観的評価も行った。

①分析方法の検討

被験者の 4 歯種（上顎右側中切歯、犬歯、第一小臼歯、第一大臼歯）を対象とし、レスト時およびタスク時の心電図を連続的に測定した。

分析は、第Ⅲ誘導から得られた心電図原波形のR波を痛み解析ソフト（フラクレット）を用いてウェーブレット解析を行い、低周波（LF）成分（0.04Hz～0.15Hz）を抽出した。レスト時および4歯種のタスク時の1分間における LF 成分のパワースペクトルアンプリチュード（PSA)、およびパワースペクトルアンプリチュードの曲線下面積（AUC)を求め、比較を行った。

②歯種の違いによる検討

被験者の前歯および臼歯にタスクを負荷し、その際の痛みの程度を、心電図電位変動をウェーブレット解析して得られた客観的データ（AUC）と VAS 値を用いた主観的データとで比較し、その相関性および歯種の違いによる相違点を検討した。

③心電図電極装着部位の違いが測定値に及す影響

心電計を 2 台使用し、1 台は従来通りの装着部位、すなわち、左鎖骨、左下肋骨、右下肋骨および右掌に電極を装着した。また、もう 1 台は左手首外側面、左足首内側、右掌、右足首内側の手足に装着した。被験者の上顎右側中切歯を対象にタスクを付与し、実験開始の安静状態から終了までの心電図を、この 2 台の心電計により同時記録し、心電図電極装着部位の違いが測定値に及ぼす影響について検討した。

４．研究成果

(1)fNIRS について

①痛み刺激と相関性を有し賦活化する脳部位の検索

Oxy-Hb 変化量の増減を観察したところ、対象とした22チャンネルすべての Oxy-Hb 量が減少した。また、タスク時の oxy-Hb 量とレスト時の Oxy-Hb 量を比較したところ、22 チャンネルのうち、Ch3、Ch7（左側上前頭回)、Ch4、Ch8、Ch13（左側中前頭回）に、統計学的に有意な Oxy-Hb 量の減少を認めた。

②歯種の違いによる検討

Oxy-Hb 変化量の増減を観察したところ、タスクを、右側中切歯および側切歯のどちらに行った場合にも、22 チャンネルすべての Oxy-Hb 量が減少した。また、タスク時の Oxy-Hb 量とレスト時の Oxy-Hb 量を比較したところ、右側中切歯では、左側の上前頭回（Ch7）、中前頭回（Ch4、Ch8、Ch13）、右側側切歯では左側の上前頭回（Ch3、Ch7、Ch12）に、統計学的に有意な oxy-Hb 量の減少を認めた。すなわち、右側歯肉に与えた実験的痛み刺激は、左側の前頭前野の血流量を有意に減少させる結果となった。

③プラセボ効果についての検証

Oxy-Hb 変化量の増減を観察したところ、プラセボタスクでもペインタスクでも、22チャンネルすべての Oxy-Hb 量が減少した。また、22チャンネルにおいて、プラセボタスクとペインタスク間で Oxy-Hb 変化量に有意な差は認められなかった。前頭前野の Oxy-Hb 値は、実験的痛み刺激を実際に与えなくても、痛み刺激を与えたときと同じような変化を示す結果となった。

①～③の結果から、実験的痛み刺激を歯肉に負荷した場合、前頭前野の血流量の減少が確認された。 前頭前野は、痛みの認知や情動・動機付け等に関与していると考えられた。

また、プラセボタスクでもペインタスクでも、前頭前野の Oxy-Hb 値は同じような変化を示したことから、痛みの治療には、痛みの「生理的要因」だけでなく、「心理的要因」も重要であり、両面からのアプローチが必要であることが示唆された。

(2)心電図電位変動の周波数解析について

①分析方法の検討

8名の被験者（平均年齢 29±1.5 歳）において、タスク時の PSA は、すべての歯種でレスト時の PSA と比較して有意差が認められなかった。一方、タスク時の AUC は、レスト時の AUC と比較して中切歯、犬歯、第一小臼歯に有意差が認められた。レーダーサーク・ペインの分析方法としては、PSA の値より、AUC を求める方が有効と思われた。

②歯種の違いによる検討

9名の被験者（平均年齢 35 歳）において、VAS 値の平均値は、中切歯タスク時が 4.12±2.55、第一大臼歯タスク時が 3.20±1.67 であった。中切歯および第一大臼歯タスク時における AUC と VAS 値との相関係数は、それぞれ 0.82 および 0.81 であり、どちらも有意な相関（p＜0.01）が認められた。

③心電図電極装着部位の違いが測定値に及ぼす影響

9名の被験者（平均年齢 28.7±3.7 歳）において、左鎖骨－左下肋骨の誘導、左手首外側面－左足首内側のどちらの誘導法においても、レスト時とタスク時の AUC に有意差が認められた。

①～③の結果から、心電図電位変動のウェーブレット解析から得られたパワースペクトル曲線下面積（AUC）は、歯種が異なっていても、主観的評価である VAS 値と相関性を有していた。また、心電図電極を手足に装着した場合でも、胸部と腹部に装着した場合と同様に、痛みを数値化できることが明らかになった。以上より、この痛みモニタは、着衣のまま電極を装着して心電図測定が可能であり、歯科外来でも十分使用できるものと考えられた。

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）

① Shigemitsu Sakuma, Kyoko Inamoto, Naoya Higuchi, Yoshiko Ariji, Miwa Nakayama, Masahiro Izumi: Experimental pain in the gingiva and its impact on prefrontal cortical hemodynamics: A functional near-infrared spectroscopy study. Neuroscience Letters, 575: 74-79, 2014. 査読あり. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.05.040

〔学会発表〕（計３件）

① Kyoko Inamoto, Shigemitsu Sakuma, Naoya Higuchi, Kazuhiko Nakata: Brain measures of experimental periodontal pain using near-infrared spectroscopy. 95th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, 2017.3.24, San Francisco (United States of America)

② 稲本京子, 樋口直也, 佐久間重光, 中田和彦:近赤外分光法を用いた痛み刺激時の前頭前野血流動態の測定. 第 23 回日本歯科医学会総会, 2016.10.22, 福岡国際会議場（福岡県福岡市）

③ Kyoko Inamoto, Naoya Higuchi, Shigemitsu Sakuma, Yoshiko Ariji, Kazuhiko Nakata: Prefrontal cortical hemodynamic response associated with pain in the gingiva. International Association for Dental Research Australia and New Zealand Division Annual Scientific Meeting, 2015.8.25, Dunedin (New Zealand)

６．研究組織

(1)研究代表者

稲本　京子（INAMOTO,Kyoko）
愛知学院大学・歯学部・講師
研究者番号：00469008

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし