

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20975

研究課題名(和文) QST・CPMを用いたあたらしい慢性疼痛患者の病態評価法の開発

研究課題名(英文) The development of new evaluation system for chronic pain with QST and CPM

研究代表者

大野 由夏 (Oono, Yuka)

明海大学・歯学部・准教授

研究者番号：70451961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：健常者および手術患者を対象とした研究から、Conditioned Pain Modulation (CPM) と Quantitative Sensory Testing (QST) の一種である冷刺激・温刺激をもちいた冷温交互刺激で誘発される逆説的温感覚(冷温錯感覚)の有無に関連があり、CPM効果の大きさと逆説的温感覚(冷温錯感覚)の有無は術後痛罹患期間と関連を認めることが示唆された。
以上より、QSTの一種である冷温刺激テストで評価する逆説的温感覚(冷温錯感覚)とCPM評価による応答のパターン分類をすることで、QSTとCPMを用いたあたらしい慢性疼痛患者の病態評価法の開発につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：The simultaneous cold-heat pulse stimulation (combination of cold stimulus and heat stimulus; modified from quantitative sensory testing; QST) evoked the paradoxical thermal sensations and provoked CPM in healthy volunteers. There was a relationship between CPM effect and the paradoxical thermal sensations to cold-heat pulse stimulation. In addition, in patients scheduled for dental surgery, there was a relationship between postoperative pain, CPM and the paradoxical thermal sensations to cold-heat pulse stimulation. The differences in sensations triggered by cold-heat pulse stimulation and CPM could be used for the discrimination of the pain pattern, and it leads to the development of new evaluation system for chronic pain with QST and CPM.

研究分野：歯科麻酔学分野、疼痛管理学分野

キーワード：QST CPM 冷温パルス刺激 逆説的温感覚(冷温錯感覚) 慢性疼痛患者 病態評価法

1. 研究開始当初の背景

- (1) 慢性疼痛には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、非定型顔面痛など、さまざまな疼痛があるが、その診断・管理にはいまだ難渋する。慢性・急性疼痛、感覚異常を定量的に評価することを目的とした定量的感覚試験法 (Quantitative Sensory Testing: QST) は、13種の温冷覚、触覚、痛覚、振動覚、圧痛覚検査からなるテストである。

しかしながら、QST だけでは疼痛・感覚異常の病態を把握しきれないことがある。

- (2) 一方、ヒトには中枢における修飾を介して内因性に痛みを抑制する仕組みが備わっており、そのひとつが「痛みがあらゆる感覚を抑える現象」、すなわち条件刺激性疼痛調節 (Conditioned Pain Modulation: CPM) またの名は広範囲侵害抑制性調節 (Diffuse Noxious Inhibitory Controls: DNIC) である。

これは、離れた部位の刺激により上脊髄性の修飾を介し痛みを含むあらゆる感覚が抑制される現象であり、セロトニンやノルアドレナリンなどのカテコラミンが関与する。

- (3) 報告者らはこれまで、圧痛覚閾値 (Pressure Pain Threshold: PPT) などを指標に CPM が評価できること、健康なヒトに比べ慢性疼痛患者では CPM が減弱することを示してきた。以上より、QST の各検査項目について CPM を評価することにより、あらゆる側面から客観的な体性感覚および主観的疼痛が評価可能となり、あたらしい慢性疼痛の病態評価法が確立できる可能性がある。

2. 研究の目的

- (1) 三叉神経領域の患者および健康成人を対象として、QST の各検査項目について CPM を評価する。その結果を比較・検討し、それぞれの疼痛下における反応パターンを分析する。QST 各項目の CPM の反応パターンを分類し、QST と CPM を用いたあたらしい慢性疼痛患者の病態評価法の開発を行うことを目指す。

3. 研究の方法

- (1) 慢性・急性疼痛、感覚異常を定量的に評価することを目的とした定量的感覚試験法 (Quantitative Sensory Testing: QST) のうち、冷知覚、温知覚、温冷覚弁別閾値、逆説的温感覚、冷痛覚、温痛覚を測定するため、また CPM 評価を定量的に行う目的で条件刺激 CS の定量化を目指し、ペルチエ素子を利用した定量的熱刺激装置を開発した。ペルチエ素

子はパーソナルコンピュータおよびマイクロコントローラで温度制御した。定量的熱刺激装置の冷刺激および温刺激の信頼性は100時間耐久試験を行い検証した。その結果、定量的熱刺激装置のプローブは100時間以上にわたり一定の温度を維持することができた。開発した定量的熱刺激装置は冷温パルス刺激 (cold-heat pulse stimulation: CHPS) 投与が可能となるよう改善した。開発した定量的熱刺激装置をもちいて以下の研究を行った。

健康被験者を対象に、開発した定量的熱刺激装置を用いて冷知覚、温知覚、温冷覚弁別閾値、逆説的温感覚、冷痛覚、温痛覚を測定した。

健康被験者を対象に圧痛覚閾値を指標として CPM を評価した。その際、CPM 誘発のための条件刺激として、定量的熱刺激装置を用いて VAS=70/100 の冷温パルス刺激を前腕皮膚に与えた。テスト刺激として、反対側前腕の圧痛覚閾値を実験開始時、CS 中、CS 終了10分後、同20分後に測定し、実験開始時に対する各時点の圧痛覚閾値の比より CPM を評価した。

さらに、冷温パルス刺激の主観的評価 (冷覚、温覚、痛覚) と CPM 効果の関連を検討した。

- (2) 逆説的温感覚 (冷温錯感覚) や冷温弁別不能 (異常感覚) のメカニズムの解明はあたらしい慢性疼痛患者の病態評価法の開発につながると考えられるが、その発生メカニズムは不明であった。

そこで、逆説的温感覚 (冷温錯感覚) や冷温弁別不能 (異常感覚) の発症メカニズムの解明を目指し、健康成人を対象にさまざまな刺激条件 (温度: 冷、温、常温) で異なる部位 (利き手前腕、反対側前腕、大腿) にわれわれが開発した定量的熱刺激装置をもちいて温度パルス刺激を与えたときの逆説的温感覚 (冷温錯感覚) や冷温弁別不能 (異常感覚) の有無を確認し、その発症メカニズムを検討した。

- (3) ここまでの研究から、CPM と QST の一種である冷刺激・温刺激をもちいた冷温交互刺激で誘発される逆説的温感覚 (冷温錯感覚) の有無に関連があり、QST と CPM を評価することであたらしい慢性疼痛患者の病態評価法が開発できる可能性があることが示唆された。

そこで、同意の得られた口腔外科領域の成人予定手術患者を対象に CPM と逆説

的温感覚（冷温錯感覚）および術後痛罹患期間の関連を検討することとした。

CPM 評価法は、定量的熱刺激装置を用いて冷温交互刺激温度を設定した後、利き手反対側前腕に条件刺激として冷温交互刺激を与えながら、利き手前腕でテスト刺激として圧痛覚閾値を測定した。CPM 効果は条件刺激中と条件刺激前の圧痛覚閾値の比から算出した。冷温交互刺激に対する逆説的温感覚（冷温錯感覚）の有無はインタビューで評価した。術後痛罹患期間は手術日から術後痛の Visual Analogue Scale (VAS) が 0/100 になるまでの日数をカウントした。

4. 研究成果

(1)

健康被験者を対象に、開発した定量的熱刺激装置を用いて冷知覚、温知覚、温冷覚弁別閾値、逆説的温感覚、冷痛覚、温痛覚を測定したところ、測定が可能であった。

定量的熱刺激装置を用いた冷温パルス刺激により、条件刺激中に CPM 効果を認めた。

一部の被験者で冷温パルス刺激に対する逆説的温感覚（冷温錯感覚）や冷温弁別不能（異常感覚）を認めた。

CPM の大きさと QST 評価の結果を分析したところ、逆説的温感覚（冷温錯感覚）や冷温弁別不能（異常感覚）の有無と CPM 効果に負の相関があることを見いだした。

(2) 各刺激条件における逆説的温感覚（冷温錯感覚）や冷温弁別不能（異常感覚）の発症パターンより、本研究条件において冷温パルス刺激で誘発される逆説的温感覚や冷温弁別不能は、上行性の伝達を介した中枢性の修飾より末梢性の修飾の影響が大きいことが示唆された。

(3) CPM 効果の大きさと逆説的温感覚（冷温錯感覚）の有無は術後痛罹患期間と関連を認めた。

以上より、健常者および手術患者を対象とした研究から、Conditioned Pain Modulation (CPM) と Quantitative Sensory Testing (QST) の一種である冷刺激・温刺激をもちいた冷温交互刺激で誘発される逆説的温感覚（冷温錯感覚）の有無に関連があり、CPM 効果の大きさと逆説的温感覚（冷温錯感覚）の有無は術後痛罹患期間と関連を認めることが示唆された。

したがって、QST の一種である冷温刺

激テストで評価する逆説的温感覚（冷温錯感覚）と CPM 評価による応答のパターン分類をすることで慢性疼痛患者の病態評価法として応用可能であり、QST と CPM を用いたあたらしい慢性疼痛患者の病態評価法の開発につながる可能性が示唆された。

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 3 件)

大野 由夏、久保 英範、松本 勝洋、高島 恵子、今村 敏克、内田 茂則、高木 沙央理、小長谷 光. 非侵害性温度条件刺激による conditioned pain modulation 効果. 明海歯科医学 (査読あり) 46 巻 1 号 Page34-39、2017.

今村 敏克、久保 英範、松本 勝洋、高島 恵子、内田 茂則、高木 沙央理、大野 由夏、小長谷 光. 新たに開発した定量的熱刺激装置. 明海歯科医学 (査読あり) 46 巻 1 号 Page40-46、2017.

Kothari SF, Baad-Hansen L, Oono Y, Svensson P. Somatosensory assessment and conditioned pain modulation in temporomandibular disorders pain patients. Pain (査読あり). 2015;156(12):2545-55. doi:10.1097/j.pain.0000000000000325.

〔学会発表〕(計 20 件)

Oono Y, Kubo H, Imamura T, Matsumoto K, Takashima K, Uchida S, Takagi S, Kobayashi K, Makino K, Nagasaka H, Gazerani P, Wang K, Arendt-Nielsen L, Kohase H. The relationship between paradoxical thermal sensations and conditioned pain modulation by cold-heat pulse conditioning stimulation in healthy volunteers. The 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC, Copenhagen, Denmark, September 6 to 9, 2017.

Matsumoto K, Oyake H, Poulsen J, Oono Y, Amano O, Gazerani P, Arendt-Nielsen L, Kohase H. Nocifensive responses in ovariectomized rats following injection of nerve growth factor into tongue tissue: a new model towards understanding potential mechanisms of burning mouth syndrome. The 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC, Copenhagen, Denmark, September 6 to 9, 2017.

Mieda T, Nagasaka H, Nakamura T, Horikoshi Y, Nogi T, Hoshijima H, Nishizawa S, Ide Y, Oono Y, Kohase H. The effects of the remifentanyl on bispectral index values and 95% sepectral edge frequency under nitrous oxide- sevoflurane anesthesia. The 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC, Copenhagen, Denmark, September 6 to 9, 2017.

Oono Y, Kubo H, Imamura T, Matsumoto K, Uchida S, Takagi S, Gazerani P, Wang K, Arendt-Nielsen L, Kohase H. The subjective sensation induced by various thermal pulse stimulation in healthy volunteers. The Scandinavian Association for the Study of Pain (SASP) ANNUAL MEETING, Aalborg, Denmark, 27 - 28 APRIL 2017.

大野 由夏, 小長谷 光、遷延性術後痛 Conditioned pain modulation を応用した痛みの識別と痛みのリスクファクター、日本ペインクリニック学会 第 51 回大会 2017 年 7 月 20 日 ~ 22 日「長良川国際会議場・岐阜都ホテル(岐阜県、岐阜市)」

大野 由夏, 久保 英範, 松本 勝洋, 高島 恵子, 早川 華穂, 内田 茂則, 高木 沙央理, 長坂 浩, 小長谷 光、健康成人における様々な温度パルス刺激による主観的感覚評価、日本ペインクリニック学会 第 51 回大会 2017 年 7 月 20 日 ~ 22 日「長良川国際会議場・岐阜都ホテル(岐阜県、岐阜市)」

大野 由夏, 内田 茂則, 高木 沙央理, 小長谷 光、慢性疼痛患者のあらたな病態評価法の開発、明海歯科医学会第 32 回学術大会 2017 年 6 月 1 日、明海大学歯学部、坂戸、埼玉

高島 恵子, 大野 由夏, 今村 敏克, 久保 英範, 松本 勝洋, 松村 真由美, 小宅 宏史, 内田 茂則, 高木 沙央理, 小林 克江, 牧野 兼三, 西澤 秀哉, 星島 宏, 長坂 浩, 小長谷 光、Conditioned pain modulation と thermal pain illusion は術後痛発症予測のバイオマーカーとなるか、第 45 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会 2017 年 10 月 13 日 ~ 10 月 15 日、まつもと市民芸術館、松本、長野

大野 由夏, 今村 敏克、内田 茂則、高木 沙央理、長坂 浩、小長谷 光、健康成人における Thermal Pain Illusion とその発生メカニズム、日本麻酔科学会 第 64 回学術集会、2017 年 6 月 8 - 10 日、

神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、神戸国際会議場、神戸、兵庫

Oono Y, Imamura T, Kubo H, Matsumoto K, Uchida S, Takagi S, Makino K, Nagasaka H, Gazerani P, Wang K, Arendt-Nielsen L, Kohase H. The relationship between paradoxical sensation and conditioned pain modulation by cold-warm pulse conditioning stimulation in healthy volunteers. The 16th World Congress on Pain. September 26-30, 2016, Yokohama, Japan

Matsumoto K, Poulsen J, Oono Y, Kohase H, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. P2X3 Positive Nerve Fibers outside the Gustatory Papillae in Rat. The 16th World Congress on Pain. September 26-30, 2016, Yokohama, Japan

大野 由夏, 今村 敏克、内田 茂則、高木 沙央理、長坂 浩、小長谷 光、健康成人における冷温パルス刺激可能な定量的熱刺激装置を用いた Conditioned Pain Modulation 評価、日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 2016 年 5 月 26 日 ~ 28 日「福岡国際会議場 マリンメッセ福岡福岡サンパレス ホテル&ホール ホテル日航福岡(福岡県、博多市)」

久保 英範 今村 敏克, 松本 勝洋, 高島 恵子, 小宅 宏史, 牧野 兼三, 小林 克江, 西澤 秀哉, 星島 宏, 内田 茂則, 高木 沙央理, 大野 由夏, 長坂 浩, 長谷川 彰彦, 小長谷 光, 冷温交互刺激で生じる錯感覚と条件刺激性疼痛調節との関連, 第 44 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2016 年 10 月 29 日 ~ 30 日、札幌、北海道。

久保 英範、松本 勝洋、大野 由夏、小長谷 光、冷温交互刺激で生じる錯感覚と Conditioned Pain Modulation (CPM) の関連、第 21 回日本口腔顔面痛学会学術大会、2016 年 9 月 24 日 ~ 25 日、横浜市、神奈川県

大野 由夏, 久保 英範, 松本 勝洋, 黒田 翔太, 早川 華穂, 内田 茂則, 高木 沙央理, 牧野 兼三, 長坂 浩, 小長谷 光、非侵害温刺激と非侵害冷温同時刺激は conditioned pain modulation を誘発した、日本ペインクリニック学会 第 50 回大会、2016 年 7 月 7 日 ~ 7 月 9 日、横浜市、神奈川県

Arendt-Nielsen L, Oono Y. Endogenous Pain Modulation: Test methodology, 9th Congress of the European Federation of

IASP Chapters (EFIC). Vienna (Austria),
2-5 September, 2015.

Oono Y, Imamura T, Ogami S, Hasegawa A,
Nagasaka H, Wang K, Arendt-Nielsen L,
Kohase H. Conditioned pain modulation
in healthy volunteers evaluated with a
new custom-made quantitative cold pain
stimulator. 9th Congress of the
European Federation of IASP Chapters
(EFIC). Vienna (Austria), 2-5
September, 2015.

内田 茂則、鈴木 佐知子、大野 由夏、
大上 沙央理、小長谷 光 新しく開発
した圧痛覚閾値測定用アルゴメーターの
信頼性 日本麻酔科学会 第 62 回学術集
会 2015 年 5 月 28 日～30 日「神戸ポート
ピアホテル(兵庫県、神戸市)」

今村 敏克、大野 由夏、大上 沙央理、
長坂 浩、小長谷 光、あらたに開発し
た定量的熱刺激装置を用いた CPM 評価
日本麻酔科学会 第 62 回学術集会 2015
年 5 月 28 日～30 日「神戸ポートピアホ
テル(兵庫県、神戸市)」

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 第 43
回日本歯科麻酔学会 2015 年 10 月 31 日
～11 月 1 日「学術総合センター(東京都、
千代田区)」

〔図書〕(計 1 件)

Arendt-Nielsen L, Oono Y. 9th Congress of
the EFIC REFRESHER course book p20-24,
Endogenous Pain Modulation: Test
methodology, IASP Press, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 由夏 (OONO, Yuka)
明海大学・歯学部・准教授
研究者番号：70451961

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()