

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：12301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2022
課題番号：19K09368
研究課題名(和文)「認知性疼痛」病態/治療における脳の構造/機能ダイナミクス(横断・縦断研究)

研究課題名(英文)"Cognitively perceived pain" - the cerebral structural and functional dynamics on its mechanism and therapy

研究代表者

荻野 祐一 (OGINO, Yuichi)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20420094

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)：非定型歯痛(Atypical Odontalgia, 以下AOと略す)患者さんを対象に頭部の磁気共鳴画像を取得し、画像解析することにより、痛覚変調性疼痛の代表疾患であるAOの病態機序が脳のplasticity(適応性・可塑性)にあると示したことに本研究の成果は尽きる。AO患者群に特異的な脳構造を明らかにし、慢性疼痛と化した神経障害性痛の病態において、第一次体性感覚野上の体部位再構成が生じることはよく知られているが、AOの病態においてもわれわれが見出した研究結果のその病態を表している可能性は高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非定型歯痛(AO)は典型的な非器質的疼痛疾患であり、軽微な歯科治療を契機に長引く痛みや違和感を訴える一方、明らかな器質的原因が見当たらない。臨床におけるAO治療においては、経験的に高容量の抗うつ薬治療が有効であるが、その治療機序までは残念ながら明らかにすることが出来なかったが、痛覚変調性疼痛の代表疾患であるAOの病態機序が脳のplasticity(適応性・可塑性)にあると示したことに本研究の学術的意義がある。なぜならば「痛覚変調性疼痛」という大きな疼痛病態の概念名称は定まったものの、実際に脳内の病態を明確に示唆した研究結果は多くないからである。特にAOでは初めての報告となるであろう。

研究成果の概要(英文)：By acquiring and analyzing magnetic resonance images of the head of patients with atypical odontalgia (hereinafter referred to as AO), we have shown that the pathological mechanism of AO, a typical disease of nociplastic pain, which is due to the plasticity of the brain. It is well known that body part reorganization in the primary somatosensory cortex occurs in the pathology of neuropathic pain that has become chronic pain, and it is possible that the reorganization in the orofacial region of the primary somatosensory cortex that we found in the pathology of AO also represents the pathology of AO. It is highly possible that our findings may represent the pathology of AO.

研究分野：麻酔神経科学

キーワード：痛覚変調性疼痛 非定型疼痛 非定型歯痛

1. 研究開始当初の背景

痛みの要因は、侵害受容性と神経障害性、痛覚変調性疼痛の三つに大分される(図1)。外傷、身体・画像所見等の客観的な器質的原因が明らかな前二者と違い、三つ目の痛覚変調性疼痛は、かつて“心因性疼痛”と長らく呼称され、その病態も原因不明とされてきた。しかし、磁気共鳴画像(MRI: magnetic resonance imaging)を中心とした脳構造・機能解析手法の発達と共に、非器質的疼痛の機序として「脳における何らかの構造・機能ネットワーク変化により、痛みを過剰かつ過敏に認知するようになった病態」とされ(Costigan et al. Annu Rev Neurosci. 2009)、“心因性疼痛”に替わる用語として「痛覚変調性疼痛」と2021年秋に定まった(日本疼痛学会, 2021)。

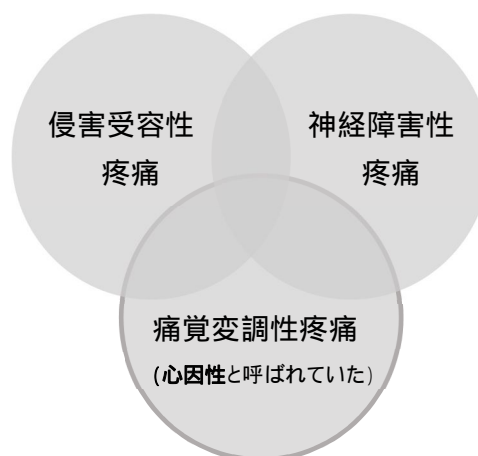


図1 痛みの三要素
侵害受容性と神経障害性と違い、「痛覚変調性疼痛」は器質的原因が明らかではない。

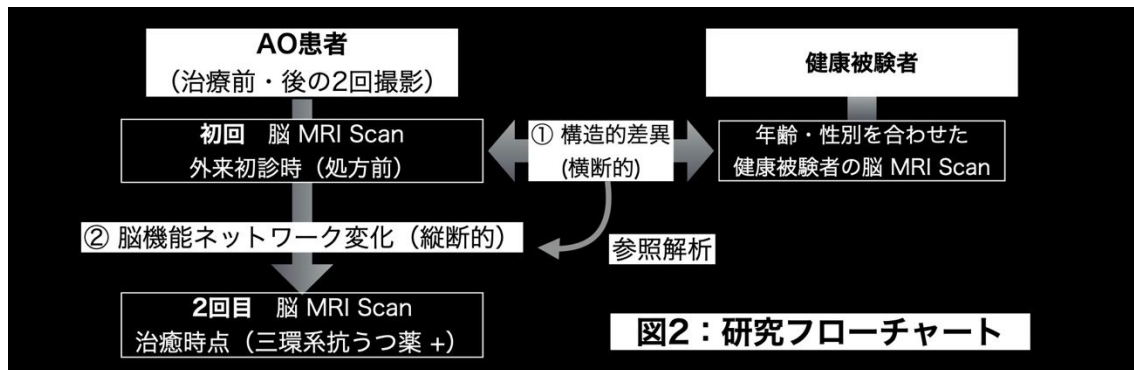
非定型歯痛(Atypical Odontalgia, 以下AOと略す)は、軽微な歯科治療後に生じる持続性疼痛でありながら、通常の歯科的な器質的原因が全く存在せず、典型的な非器質的疼痛疾患である。1947年に最初に報告され、1979年にAOと命名されて以来30年以上“AO”と呼称されている。AOの治療における三環系抗うつ薬投与のrandomized-controlled studyは数えるほどしかなく、AO治療の選択は非盲検研究に基づいている(Guler et al. N Y State Dent J. 2005; Benoliel and Gaul. Cephalalgia. 2017)。一方で、臨床診療ガイドライン上では三環系抗うつ薬の推奨度が1C(使用することを強く推奨する)となっている(非歯原性歯痛の診療ガイドライン. 2019)。以上から「なぜ三環系抗うつ薬投与がAOに有効なのか?」「抗うつ薬の作用部位とされる脳に(構造的・機能的)変化がAOの治療前後であるのではないか?」というのが、研究開始当初の背景であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、痛覚変調性疼痛の典型的疾患であるAOが、臨床経験的に高容量の抗うつ薬治療により比較的寛解しやすい事実をふまえ、治療前後の脳構造・機能ネットワーク変化を観察的に捉えることにより、1)その治癒機序を脳中枢レベルで明らかにしようとするのである。さらに、2)非定型疼痛の病態として帰納し、考察することである。

3. 研究の方法

研究の方法は、図2の研究フローチャートで示す通り、横断研究と縦断研究を組み合わせる研究デザインを組み込み、介入のない観察研究でありながらも横断研究で検出された確証度の高い患者特異的な脳構造から、縦断的に治療前後の機能ネットワーク変化について参照解析(reference analysis)を実施し、疾患特異的な脳構造と機能ネットワーク変化を明らかにすることを目的とした方法を採用した。



4. 研究成果

AO 患者を対象に頭部の磁気共鳴画像を取得し、画像解析することにより、痛覚変調性疼痛の代表疾患である AO の病態機序が脳の plasticity (適応性・可塑性) にあることを示したことに本研究成果は尽きるであろう。AO 患者群に特異的な脳構造を明らかにし、慢性疼痛と化した神経障害性痛の病態において、第一次体性感覚野上の体部位再構成が生じることはよく知られているが、AO の病態においてもわれわれが見出した第一次体性感覚野上の口腔顔面領域における再構成が、その病態を表している可能性は高く、初めての発見と言える。臨床における AO 治療においては、経験的に高容量の抗うつ薬治療が有効であるが、本研究では目的の一つであった治療機序までは残念ながら明らかにすることが出来なかったが、痛覚変調性疼痛の代表疾患である AO の病態機序が脳の plasticity (適応性・可塑性) にあることを示したことに本研究の学術的意義がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ogino Yuichi, Kawamichi Hiroaki, Takizawa Daisuke, Sugawara Sho K., Hamano Yuki H., Fukunaga Masaki, Toyoda Keiko, Watanabe Yusuke, Abe Osamu, Sadato Norihiro, Saito Shigeru, Furui Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced structural connectivity within the motor loop in professional boxers prior to a match	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88368-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Yuichi, Kawamichi Hiroaki, Takizawa Daisuke, Sugawara Sho K., Hamano Yuki H., Fukunaga Masaki, Toyoda Keiko, Watanabe Yusuke, Abe Osamu, Sadato Norihiro, Saito Shigeru, Furui Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced structural connectivity within the motor loop in professional boxers prior to a match	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88368-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 荻野祐一	4. 巻 25
2. 論文標題 慢性痛のメカニズムにおける脳科学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 A-net (Anesthesia Network)	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Yuichi, Kawamichi Hiroaki, Kakeda Takahiro, Saito Shigeru	4. 巻 13
2. 論文標題 Exploring the Neural Correlates in Adopting a Realistic View: A Neural Structural and Functional Connectivity Study With Female Nurses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2019.00197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawamichi Hiroaki, Sugawara Sho K., Hamano Yuki H., Makita Kai, Kochiyama Takanori, Kikuchi Yoshiaki, Ogino Yuichi, Saito Shigeru, Sadato Norihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Prosocial behavior toward estranged persons modulates the interaction between midline cortical structures and the reward system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Social Neuroscience	6. 最初と最後の頁 618 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17470919.2018.1553797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Kakeda, Kei Takani, Kouichi Takaoka, Noriyoshi Tanaka, Yuichi Ogino.	4. 巻 34
2. 論文標題 Change of heat pain sensitivity during the menstrual cycle in Japanese young adults: a randomized trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 304-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荻野祐一 川道拓東 齋藤繁 古井滋	4. 巻 40
2. 論文標題 プロボクサーの試合前後における脳密度変化と脳ネットワーク解析：スポーツ脳科学研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 デサントスポーツ科学	6. 最初と最後の頁 189-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荻野祐一	4. 巻 84
2. 論文標題 痛みとは何か (小特集『痛みの心理学』)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心理学ワールド (日本心理学会)	6. 最初と最後の頁 21-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荻野祐一 廣木忠直 山田真紀子 三枝里江 齋藤繁
2. 発表標題 強オピオイド貼付薬の増量を機に発症したセロトニン症候群
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野祐一
2. 発表標題 教育講演「プロボクサーは何のために試合前に減量するのか 脳の変化から考える」
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 倉田二郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 真興交易 医書出版部	5. 総ページ数 384
3. 書名 痛みのバイオマーカーとしての 機能的脳画像診断法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------