

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10204

研究課題名(和文) 中枢性感作によるNociplastic painを評価するバイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Biomarker for the evaluation of nociplastic pain due to the central sensitization

研究代表者

石垣 尚一 (Ishigaki, Shoichi)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：40212865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：中枢性感作は、慢性疼痛において重要な概念であり、temporal summation of second pain (以下、TSSP)が有用な指標とされている。しかし、TSSPの刺激条件は十分に検討されていないため、本研究ではその確立を目的とし、健常者におけるTSSP発現様相、および、健常者とprimary myofascial orofacial painを有する患者とのTSSPの差異を検討した。その結果、患者固有の疼痛閾値を基にTSSPの刺激強度を設定し、TSSPのパラメータの多面的な評価をすることが中枢性感作を調べる上で有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性疼痛患者においてしばしば認められる組織損傷に不釣り合いな痛みの訴えなどの神経生物学的に説明することができなかった症状は、中枢性感作の結果であると理解されており、慢性疼痛において重要な概念である。本研究は、患者の疼痛閾値に合わせて刺激強度を個別に調整したtemporal summation of second painの臨床的同定を検討した初めての研究である。本研究結果により、temporal summation of second painを測定するための刺激強度を設定する臨床パラダイムのエビデンスが得られ、慢性疼痛患者の診断に有益な情報を提供できたものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Temporal summation of second pain (TSSP) has been suggested as a psychophysical index for central sensitization. However, there is no gold standard for protocols to measure TSSP. The purpose was to establish the stimulus intensity for measuring TSSP. Female with chronic myofascial TMD pain (n=16) and healthy female volunteers (n=15) participated. Pain thresholds (PT, °C) were measured, and repetitive heat stimuli at three stimulus intensities (PT, PT+1, and PT+2 °C) were applied. TSSP parameters were quantified as TSSP magnitude (T_{Sm}) and TSSP frequency (T_{Sf}). Healthy volunteers and chronic pain patients showed different pain ratings. At PT+2, T_{Sm} and T_{Sf} in chronic pain patients were significantly higher than those in healthy volunteers (p<0.050). It could be helpful to measure TSSP with the stimulus intensity adjusted individually to the patient's pain thresholds plus 2 °C for assessing central sensitization.

研究分野：歯科補綴学，口腔顔面痛学

キーワード：慢性疼痛 中枢性感作 顎関節症

1. 研究開始当初の背景

中枢性感作は、「正常あるいは閾値以下の求心性入力に対して示す中枢性神経系の侵害受容ニューロンの亢進した反応性」と国際疼痛学会により定義されている。慢性疼痛患者においてしばしば認める組織損傷に不釣り合いな痛みの訴えなどの神経生物学的に説明することができなかった症状は、中枢性感作の結果であると理解されており、慢性疼痛において重要な概念である。

中枢性感作を評価するためのゴールドスタンダードは未だに確立されていないため、検査法の確立が求められており、数多くの検査法のうち Dynamic Quantitative Sensory Test (以下、dynamic QST) が最も有用であるとされている。Dynamic QST は、様々な刺激による多面的な評価を行うことで痛みの伝導路や感受性を調べる検査法であり、主観的な感覚である痛みを定量的に捉えることができるため、慢性疼痛による体性感覚変化を評価するために広く用いられている。

Dynamic QST により調べることができる Temporal Summation of Second Pain (以下、TSSP) あるいは after sensation は、中枢性感作の指標の一つとされている。Dynamic QST のプロトコルとして単一の刺激強度が一般的に用いられているが、患者の疼痛閾値は個人差があるため、患者固有の刺激強度を設定するべきであると報告されており、dynamic QST の刺激強度は十分に検討されているとは言えない。また、刺激強度が疼痛閾値を超えると中枢性感作の有無に関わらず TSSP および after sensation が生じる可能性が報告されており、TSSP および after sensation が中枢性感作の評価に確実に有用であるのかどうかはいまだ不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、dynamic QST における刺激強度を検証するとともに、TSSP および after sensation が中枢性感作の評価に有用であるかを検証することである。

3. 研究の方法

(1) 参加者

大阪大学歯学部附属病院の職員および大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科を受診し顎関節症と診断された外来患者 94 名を参加者として選択した。顎関節症の診断は Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC / TMD) 19 に準拠して行った。包含基準は、1) 研究への文書による同意が得られた者；2) 年齢が 20 歳以上の者とし、除外基準は、1) 意思疎通が困難な者；2) 測定部位に皮膚疾患の既往がある者；3) 測定部位に麻痺を有する者；4) 鎮痛薬 (NSAIDs, 麻薬, 抗うつ薬, 向精神薬を含む) を服用中の者とした。除外した 9 名の内訳は、研究への同意が得られない者 2 名、年齢が 20 歳以上でない者 5 名、測定部位に皮膚疾患の既往や麻痺を有する者 1 名、鎮痛薬を服用中の者 1 名であった。94 名の中から Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) 20, TMD Pain Screener²¹ および健康質問票にて問診をすることで検査前 4 週間に腰痛、腹痛、頭痛、胸痛、生理痛、咀嚼筋痛、顎関節痛を含む全身に疼痛の既往がない者 30 名を非疼痛群として選択した。同様に、検査前 4 週間に咀嚼筋痛や顎関節痛の既往があり、DC / TMD に準拠して疼痛関連顎関節症または顎関節症による頭痛と診断された者 39 名を有病性顎関節症群として選択した。残りの 25 名は、顎関節症でないが全身のいずれかに疼痛の既往がある者、あるいは、顎関節症患者であるが疼痛の既往のない者であった。

(2) Dynamic QST の実施

熱疼痛閾値温度を後述の調節法にて測定し、個人の疼痛閾値を決定した。次に、決定した個人の疼痛閾値を基準として刺激強度を設定し、TSSP および after sensation を測定した。測定は、参加者を室温 20~24 の静かな部屋に設置した安楽な椅子に座らせて行った。

刺激装置には、コンピュータ制御定量的温度感覚検査機器 (PATHWAY: PATHWAY Pain & Sensory Evolution System, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) を用いた。主観的疼痛強度の記録には CoVAS (Medoc Ltd., Israel) を用いた。

実験内容の説明を行った上で、熱疼痛閾値温度を調節法にて測定した。基準温度は 32 に設定した。参加者が内容を十分に理解し、再現良く記録できるようになるまで繰り返し練習させた。非利き手側母指球に Thermode を密着させ、利き手で Response Unit を操作させて、training session と同様に、熱疼痛閾値温度を測定した。1 セッションあたり、熱疼痛閾値温度を 6 回連続記録させ、3 回目以降の熱疼痛閾値温度の平均値を個人の疼痛閾値 (PT) とした。

(3) TSSP および after sensation の測定

非利き手側母指球に Thermode を密着させ、利き手で CoVAS を操作させた。刺激温度のピークが PT₁、PT+1、PT+2 の刺激を各々2秒間隔で10回連続行った。基準温度は各刺激温度のピークから10℃低く設定し、主観的疼痛強度の記録は training session と同様に行った。検査間に5分程度のインターバルを設けて、刺激部に灼熱感や疼痛などの違和感がないことを確認して測定した。記録させた主観的疼痛強度から pain intensity (PI_n: n 回目刺激時における刺激温度のピークと n+1 回目刺激時における刺激温度のピーク間の主観的疼痛強度の積分値) を算出した。TSSP および after sensation を評価するため、この PI を用いて以下のパラメータを算出した。

TSSP

・ TSSP intensity (TS_i): PI_n - PI₁ の最大値 (主観的疼痛強度 × sec)

・ TSSP frequency (TS_f): P_{n+1} > P_n であった回数 (回)

After sensation

10 回目刺激終了後に刺激温度が基準温度に戻ってから、主観的疼痛強度が 0 となるまでの時間 (sec)

統計処理ソフトには SPSS Statistics 19 (IBM Inc., Tokyo, Japan) を用い、繰り返し刺激による主観的疼痛強度への経時的影響を検討するため、一般化線形混合効果モデルを用いた。

4. 研究成果

非疼痛群においては、PT₁ の刺激時には、3 回目から 8 回目の刺激回数で PI は 1 回目刺激時より有意に減少し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.194 (95%信頼区間: -0.023 - 0.410) であった。PT+1 の刺激時には、いずれの刺激回数においても PI は有意に変化せず (いずれも $p > .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.454 (95%信頼区間: 0.059 - 0.849) であった。PT+2 の刺激時には、5 回目、7 回目、8 回目および 9 回目の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 1.241 (95%信頼区間: 0.664 - 1.819) であった。TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果、PT₁ で 0%、PT+1 で 6.7%、PT+2 で 27% の参加者に TSSP を認めた。

有痛性顎関節症群においては、PT₁ の刺激時には、いずれの刺激回数においても PI は 1 回目刺激時と比較して有意に変化せず (いずれも $p > .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.373 (95%信頼区間: -0.012 - 0.758) であった。PT+1 の刺激時には、7 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.722 (95%信頼区間: 0.294 - 1.150) であった。PT+2 の刺激時には、4 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 2.174 (95%信頼区間: 1.560 - 2.789) であった。TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果、PT₁ で 10%、PT+1 で 15%、PT+2 で 56% の参加者に TSSP を認めた。TSSP 発現の有無を両群で比較した結果、PT+2 の刺激時に有意な差を認めた ($p = .023$)。

有痛性顎関節症群の after sensation は、非疼痛群と比較して、PT+2 の刺激時に有意に大きかった ($p = .047$)。TSSP が発現している参加者の after sensation は、発現していない参加者と比較して、いずれの刺激強度でも有意に大きかった (いずれも $p < .001$)。After sensation は TSSP を検出するのに有用であるのかを検討した結果、ROC 曲線の area under the curve は 0.875 であった。TSSP の発現を検出する感度が最も大きいのは、after sensation 0.05 秒であり、感度は 0.809、特異度は 0.912 であった。

Dynamic QST の刺激強度は疼痛閾値を基に患者固有に設定し、定量的に算出した TSSP intensity と TSSP frequency により TSSP を多面的に評価することが有用であった。このようにして求めた TSSP intensity、TSSP frequency は、臨床症状あるいは精神心理学的因子と関連の少ない中枢性感作のパラメータとなり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Moriguchi D, Ishigaki S, Lin X, Kuyama K, Koishi Y, Takaoka R, Svensson P, Yatani H	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical identification of the stimulus intensity to measure temporal summation of second pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 12915
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-17171-6	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森口大輔, 石垣尚一, 久山晃太郎, 林暁雨, 高岡亮太, 矢谷博文
2. 発表標題 中枢性感作の評価における wind-upの臨床的有用性
3. 学会等名 第24回 一般社団法人 日本口腔顔面痛学会学術大会
4. 発表年 2019年～2022年

1. 発表者名 Moriguchi Daisuke, Ishigaki Shoichi, Yatani Hirofumi, Lin Xiaoyu, Kuyama Kotaro, Koishi Yukiko, Takaoka Ryota
2. 発表標題 Clinical Evaluation of Dynamic Quantitative Sensory Testing for the Assessment of Central Sensitization
3. 学会等名 19th Asian Academy of Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders (AAOT) Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年～2022年

1. 発表者名 森口大輔, 石垣尚一, 矢谷博文
2. 発表標題 中枢性感作の評価における定量的感覚検査の臨床的有用性
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第63回学術大会
4. 発表年 2019年～2022年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	矢谷 博文 (Yatani Hirofumi) (80174530)	大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員 (14401)	

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			
デンマーク	Dentistry and Oral Health	Orofacial Pain and Jaw Function	Aarhus University	
スウェーデン	Faculty of Odontology	Malmo University		