

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22792010

研究課題名(和文) 口腔外科手術による中枢性感作の誘発に対する疼痛関連遺伝子多型の関連について

研究課題名(英文) Association between central sensitization-induced pain and pain-related gene polymorphisms in patients undergoing painful oral surgery

研究代表者

村岡 渡 (Muraoka, Wataru)

慶應義塾大学・医学部・客員講師

研究者番号：70317254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：智歯抜歯による痛みを伴う口腔外科手術を受けた患者に対して、中枢性感作が誘発されるかを反復熱刺激による時間的加重試験を用いて評価した。そして、時間的加重と周術期の痛みの相関関係を検討した。結果は、残感覚を測定することによって、急性痛からの影響を受けずに、中枢性感作を判別することができる可能性を示した。それは手術前に痛みの残感覚試験を行うことによって、手術後の痛みの遅延を予測することができる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：In patients undergoing painful oral surgery of wisdom tooth extraction, whether central sensitization is induced were evaluated using the examination of temporal summation by repetitive thermal stimulation. We investigated the association between temporal summation and perioperative pain. The results showed that the measurement of after sensation may be able to detect central sensitization without interference from acute pain. It suggests that preoperative pain is able to predict protracted postoperative pain by examination of after sensation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯学 口腔外科 疼痛 中枢性感作 COMT遺伝子 抜歯

## 1. 研究開始当初の背景

口腔外科手術により生じる疼痛には同程度の侵襲であってもその程度や期間に個体差が認められる。さらにまれに難治性の慢性疼痛に移行することもある。これに関与する因子や病態が解明されれば疼痛に対する個体差を考慮した新たな口腔外科手術のテーラーメイド疼痛管理医療を行うことが可能となる。

近年、遺伝子多型とさまざまな疾患の関連性が報告されており、疾患の予防や適切な治療の選択が個体差にあわせて行えるテーラーメイド医療として確立されようとしている。疼痛を伴う疾患や疼痛自体に関連する遺伝子多型も多く報告されている。

2000年頃よりカテコールアミン分解酵素である Catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子の遺伝子多型が、統合失調症などの精神疾患と関連性があるとの報告がされてきたが、ここ数年の機能的 MRI 検査などを用いた脳科学の研究発展とともに疼痛とも密接に関連するとの報告が認められるようになってきた。

また、慢性疼痛の病態解明において中枢性感作の役割も大きく取り上げられ、片頭痛や顎関節症などの慢性疼痛を有する疾患に対して時間的加重 (temporal summation) 試験を行い、中枢性の痛覚過敏を確認したとの報告も認められてきている (時間的加重試験とは、反復的な刺激により生じた疼痛の時間的加重と刺激の後に続く残感覚を評価することで中枢侵害ニューロンの興奮性を調べることとする。)

顎関節症は、従来から末梢での疼痛コントロールを主体にした治療がおこなわれてきたが、その病態をセロトニン機能異常による中枢痛覚過敏化と下行性抑制系不全と考え、中枢性感作を調べる目的で手指への機械的刺激による時間的加重試験を行い、また全血検査でのセロトニントランスポーター遺伝子多型の分析を行い、その関連性を検討してきた。そこで難治性慢性疼痛での中枢性感作や疼痛関連遺伝子多型の関与が想定される中、いわゆる口腔外科手術による急性痛においても、同程度の侵襲であっても疼痛の程度や期間に個体差があり、それらの病態にはやはり中枢性感作や疼痛関連遺伝子多型が関与しているのではないかと考えるに至った。

国内においてはわれわれが渉猟し得た範囲では、時間的加重試験を用いた臨床研究はなく、国外の研究を検討したところ、口腔外科領域での外科的侵襲による急性痛においても中枢性感作が生じている可能性があるとの報告が確認された。

また、米国人における慢性筋性顎関節症において COMT 遺伝子の遺伝子多型 (rs4680(Val/Met)) と熱刺激による時間的加重試験を用いた中枢性感作の調査との関連性が報告されている。

そこで、口腔外科領域での代表的かつ標準

的術式である下顎埋伏智歯抜歯術を対象とし、抜歯前後での中枢性感作の発現や回復状態などを調査し、同時に COMT 遺伝子多型を分析し、口腔外科領域での急性痛による中枢性感作と COMT 遺伝子多型との関連性を検討することとした。

現在、国内外問わず、口腔外科領域において時間的加重試験を用いて手術侵襲による中枢性感作と COMT 遺伝子の遺伝子多型との関連性の解明を試みた報告はなく、その関連性が解明されれば日常的に実施されている口腔外科手術における疼痛管理において研究意義は大きいと思われる。さらに口腔外科領域のみならず急性疼痛のメカニズムとして中枢性感作と遺伝子多型との関連性が解明されれば、個体差に対応したテーラーメイド疼痛管理医療の確立を目指す意味で重要な知見となると思われる。

## 2. 研究の目的

(1) 口腔外科手術のなかで最も一般的な下顎埋伏智歯抜歯患者を対象とし、三叉神経領域の外科的侵襲に伴う急性痛により中枢性感作が誘発されるかを反復熱刺激による時間的加重試験を用いて評価する。そして中枢性感作が周術期の臨床的な痛みの程度や期間にどのような影響を与えるか、また、難治性疼痛との関連を検討する。

(2) 中枢性感作の素因として、疼痛関連遺伝子の一つである Catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子の遺伝子多型を分析し、中枢性感作の成立状況との関連を検討する。

(3) 遺伝子多型に対応するテーラーメイド疼痛管理医療の基盤とし臨床応用を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 口腔外科手術の下顎埋伏智歯抜歯患者を対象に、三叉神経領域における外科的侵襲に伴う急性痛により中枢性感作が生じうるかを抜歯前、抜歯翌日、抜歯1週間後に「熱刺激閾値の測定」と反復熱刺激による「時間的加重試験」により評価する。



(2) 被験者の静脈血を採取し匿名化後、DNAを抽出し、COMT 遺伝子の遺伝子多型を分析する。

(3) 「時間的加重試験」の経時変化と「COMT 遺伝子多型」の関連性を分析し、口腔外科手術による中枢性感作の発現や回復、異常な持続等に対する COMT 遺伝子多型による影響を分析する。

## 4. 研究成果

研究期間中の研究協力施設の変更、新たな倫理委員会申請および、それまでの研究実績から、遺伝子多型解析については同意を得ら

れないことが比較的多かったこと、また研究費用の観点からも遺伝子多型解析は行わず、熱刺激プロトコールと疼痛に関連した臨床データおよび疼痛に関する調査票との関連解析を実施した。

口腔外科手術前の連続熱刺激による時間的加重試験で、実際に加重が見られたものは10%程度であった。炎症による急性疼痛を伴う消毒時には、上腕において時間的加重を認める割合が上昇した(図1、2)。また、時間的加重試験後の知覚の残感覚が残存する時間を測定したところ、上腕においては、時間的加重試験で加重を認めた場合には、残感覚時間の延長を認める割合が高かった。

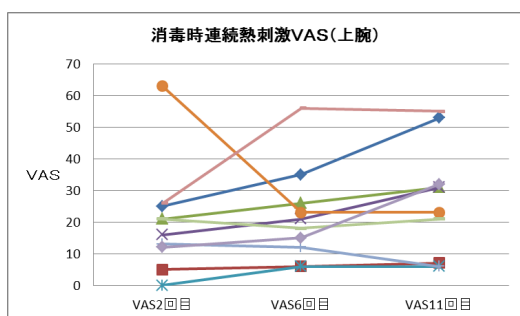


図1：上腕における消毒時連続熱刺激時の疼痛VAS

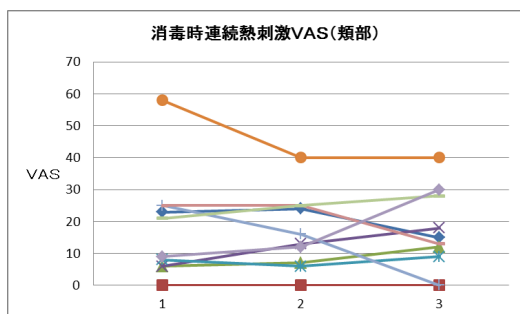


図2：頬部における消毒時連続熱刺激時の疼痛VAS

しかし、1週間後の抜糸時には、時間的加重はほぼ認められず、残感覚の延長のみを認めるものがあり、それらの中で、術後痛が2週間以上延長しているもの比率が高かった。これは、従来報告されていた時間的加重試験による中枢性感作の評価では、急性疼痛にも反応を生じてしまう可能性を示唆していると考えられた。

一方、残感覚による評価では、急性疼痛による影響を受けずに、慢性疼痛による中枢感作を評価できる可能性があることを示唆していると考えられた。

今後、引き続き症例数を蓄積したうえで、これらの関連性について解析を行い、術後痛の遅延のメカニズムや評価について解明を継続する予定である。

## 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1件)

Sato H, Saisu H, Muraoka W, Nakagawa T, Svensson P, Wajima K.

Lack of temporal summation but distinct aftersensations to thermal stimulation in patients with combined tension-type headache and myofascial temporomandibular disorder.

J Orofac Pain. 査読有り 26(4):2012;288-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lack+of+temporal+summation+but+distinct+aftersensations+to+thermal+stimulation+in+patients+with+combined+tension+type+headache+and+myofascial+temporomandibular+disorder>.

〔学会発表〕(計1件)

村岡渡、西須大徳、中川種昭、和嶋浩一：口腔顔面痛疾患における Pain Catastrophizing Scale による臨床的検討.第18回日本口腔顔面痛学会学術大会 2013年7月12日 大宮

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：CENTRAL SENSITIZATION DIAGNOSIS DEVICE AND METHOD FOR OPERATING SAME.

発明者：WAJIMA, Koichi; SATO, Hitoshi;

SAISU, Hironori; MURAOKA, Wataru;

NAKAGAWA, Taneaki; KATO, Yasunori

権利者：KEIO UNIVERSITY

種類：特許

番号：PCT/JP2013/053976

出願年月日：19.02.2013

国内外の別：国外

取得状況(計1件)

名称：中枢感作診断装置及びその動作方法

発明者：和嶋浩一、佐藤仁、西須大徳、村岡渡、中川種昭、加藤康徳

権利者：学校法人慶應義塾

種類：特許

番号：2012-33972

取得年月日：2012年2月20日

国内外の別：国内

〔その他〕

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

村岡 渡 (MURAOKA Wataru)

慶應義塾大学・医学部・客員講師

研究者番号：70317254

(2)研究協力者

和嶋 浩一 (WAJIMA Kouichi)

慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究者番号： 70138015