

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 12 日現在

機関番号：17102
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2011～2012
課題番号：23659904
研究課題名（和文）fMRI を用いた線維筋痛症診療患者における中枢神経系の疼痛過敏関与部位の検索
研究課題名（英文）Evaluation of regions related to pain sensitization in the central nervous system for fibromyalgia patients using fMRI
研究代表者 築山 能大（TSUKIYAMA YOSHIHIRO） 九州大学・大学院歯学研究院・准教授 研究者番号：10236870

研究成果の概要（和文）：

健常者 6 名，線維筋痛症患者 6 名，重度筋筋膜痛患者 7 名を対象に口腔スプリントの装着前後で fMRI 検査を施行した。fMRI データの解析の結果，口腔スプリント装着前の状態では線維筋痛症患者および重症筋筋膜痛患者と健常者との間に著明な差は認められなかった。一方，口腔スプリントの装着によって，線維筋痛症患者群および重度筋筋膜痛患者群の一部において，一次体性感覚野，二次体性感覚野，帯状回，および中脳の領域で脳活動がみられた。

研究成果の概要（英文）：

Six fibromyalgia and seven severe myofascial pain patients, and six healthy volunteers participated in this study. Measurement of functional magnetic resonance imaging (fMRI) for the whole brain was carried out before and after the therapeutic intervention, i.e., insertion of oral splint device. The analysis of fMRI data revealed that some patients exhibited the increased brain activities in primary somatosensory area, secondary somatosensory area, cingulate gyrus, and midbrain regions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴理工系歯学

キーワード：fMRI、線維筋痛症、筋筋膜痛、慢性疼痛、痛覚過敏

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省 線維筋痛症研究班の報告によれば，本邦における線維筋痛症患者数はおよそ 200 万人と推定されている（線維筋痛症診療ガイドライン 2009，日本線維筋痛症学会編）。患者数が多いばかりでなく，激しい慢性痛を伴い著しい QOL の低下をきたすため，この疾患による経済的損失は膨大である（Silverman et al, 2009; White et al, 2008）。また，線維筋痛症は血液生化学的検査，病理

組織学的検査，ならびに画像検査においても異常を認めず，いわゆる難病とみなされている。そのため，多くの患者が適切に診断されおらず，医療機関を転々としている患者も少なくない。したがって，本疾患の発症メカニズムの解明と有効な治療法の開発は緊急の課題である。しかしながら，その病態および発症メカニズム解明の手がかりはほとんど得られていないのが現状である。

申請者らはこれまでに，外側翼突筋への局所的除痛療法が 10 分程度の短時間で線維筋

痛症の全身的疼痛を著明に減少させることを報告している（山田ほか，2009）。この疼痛の著明な減少は現在本疾患の発症メカニズムとして有力視されている中枢神経系の疼痛感受性の機能的変化によると考えられ、機能性の疾患である線維筋痛症の本質に関与する現象と考えられる（Arnold et al, 2010）。

fMRI は比較的高い空間分解能と時間分解能を有し、歯科領域においても咀嚼運動などの機能運動やグライディングなどの非機能運動時の高次脳機能の解析等に応用されている（Bracco et al, 2010; Byrd et al, 2009）。これらの報告では、ある一定数の被験者を対象に頭部を固定した状態で繰り返し動作を行わせ、得られた fMRI データを統計学的に解析し、脳の活動部位（脳血流の増加）を同定している。

本研究では治療介入を行うため、繰り返しの動作等を行うことはできないが、頭部の固定が可能であること、10分程度の短時間で効果がみられることなどから、治療介入前後の fMRI 撮像条件を可及的に一定に保つことが可能である。また、治療介入の効果については、疼痛の改善度を別の方法（Visual Analog Scale 等）でモニターできる。このような点で、線維筋痛症患者を対象に fMRI を用いた研究において、本研究のようなアプローチはこれまでに報告がなく、チャレンジ性は高いと考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、線維筋痛症患者における中枢神経系の疼痛過敏関与部位（疼痛の下行抑制系の障害等）を fMRI を用いて視覚的にとらえ、本疾患の病態および発症メカニズム解明の突破口を開くことを目的とする。

本研究では、fMRI を用いることにより線維筋痛症における中枢神経系の疼痛過敏関与部位を視覚的に特定することが可能である。特に、口腔スプリント（マウスピース）の装着という治療介入による疼痛改善時の中枢神経系の活動変化（疼痛の下行抑制系の賦活等）をとらえることが可能である。これにより、線維筋痛症の病態および発症メカニズム解明の突破口を開くことができ、本疾患のより精度の高い診断法および有効性の高い治療法の開発に寄与できると考えられる。ひいては、治療開始前のインフォームドコンセント、アカウンタビリティの向上に大きく寄与するとともに、当該分野の研究に新たな息吹を与えると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究（被験者の選択～データ収集）
線維筋痛症患者 6 名、重症筋筋膜痛患者 7 名、健常者 6 名を対象とし、以下の臨床研究を行った。

①問診、臨床診察、インフォームドコンセント：

- ・研究参加の可否のためのスクリーニング
- ・主訴、現病歴、既往歴の聴取、口腔内診察、疼痛の程度の把握、
- ・顎機能障害の検査（Clark et al, 1993; de Leeuw, 2008）、外側翼突筋の圧痛の確認、線維筋痛症の診断：米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準（米国リウマチ学会, 1990）による
- ・研究内容の説明、インフォームドコンセント、研究参加同意書等への署名

②口腔スプリント（マウスピース）の作製：
・光重合型アクリルレジンを用いて作製し、口腔内で調整した。

③データ収集：治療介入前

- a. 臨床診察データ
- b. 顎機能障害・疼痛障害の検査
 - ・VAS（Visual Analog Scale）を用いた疼痛の主観評価
 - ・咀嚼筋の圧痛検査 [圧痛スコアの算定]
 - ・OHIP[Oral Health Impact Profile]日本語版による口腔関連 QOL の評価
- c. 心理社会的因子の測定：以下の心理テストを用いて測定した。
 - ・GHQ[General Health Questionnaire]60 健康調査票
 - ・POMS[Profile of Mood States]短縮版
- d. fMRI 検査
 - ・Philips 社製 3.0-Tesla whole-body MRI scanner を用いた。EPI 法のシークエンスパラメーターを TR=3000ms, TE=35ms, the field of view = 200 mm, matrix size= 128×124 pixels, voxel size = 1.56mm × 1.61mm × 3.0 mm, slice thickness = 3 mm とし、全脳をターゲットとした。
 - ・脳機能画像解析には SPM8（Statistical Parametric Mapping 8）を用いた。

④データ収集：治療介入後
治療介入（口腔スプリントの装着）後に上記③の b～d を測定

(2) パーソナルコンピュータにデータを入力（被験者の個人情報に配慮して、デジタル化の際に被験者の氏名等のプライバシーに関わる情報を排除し、非連結匿名化を実施）

(3) データ解析と考察

- ・顎機能障害、疼痛障害の評価、およびそれらの改善度の評価
- ・治療介入による疼痛改善時の中枢神経系の活動変化部位の特定（疼痛の下行抑制系の賦活等）
- ・治療介入による疼痛改善度に影響を及ぼす因子の検索

統計解析には SPSS 17.0J を用い、有意水準は 0.05 とした。

4. 研究成果

(1) 顎機能障害・疼痛障害

①疼痛 VAS

図 1 に疼痛 VAS の結果を示す。疼痛 VAS については、線維筋痛症患者および重症筋筋膜痛患者は健常者よりも有意に高く、線維筋痛症患者は重症筋筋膜痛患者よりも有意に高かった ($p < 0.05$; 一元配置分散分析, Scheffe 法による多重比較)。

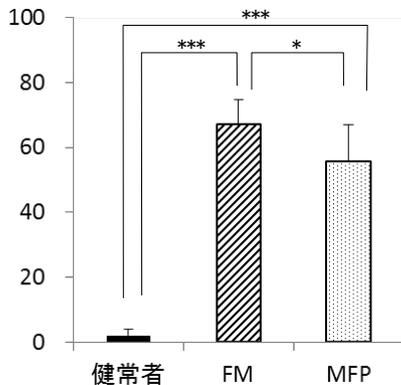


図 1 疼痛 VAS : 誤差線は標準偏差を示す。FM : 線維筋痛症患者, MFP : 重症筋筋膜痛患者, * : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ 。

②圧痛スコア

図 2 に圧痛スコアの結果を示す。圧痛スコアも、線維筋痛症患者および重症筋筋膜痛患者は健常者よりも有意に高く、線維筋痛症患者は重症筋筋膜痛患者よりも有意に高かった ($p < 0.05$; 一元配置分散分析, Scheffe 法による多重比較)。

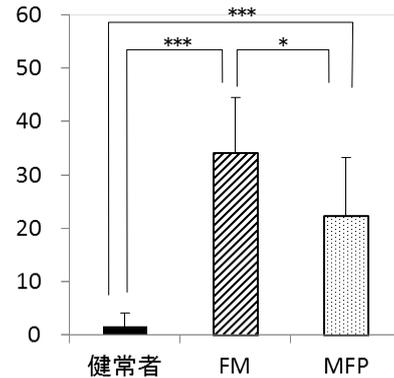


図 2 圧痛スコア : 誤差線は標準偏差を示す。FM : 線維筋痛症患者, MFP : 重症筋筋膜痛患者, * : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ 。

③OHIP 日本語版による口腔関連 QOL

図 3 に OHIP 日本語版による口腔関連 QOL の結果を示す。OHIP 日本語版の総スコアについては、線維筋痛症患者および重症筋筋膜痛患者は健常者よりも有意に高く、線維筋痛症患者は重症筋筋膜痛患者よりも有意に高かった ($p < 0.05$; 一元配置分散分析, Scheffe 法による多重比較)。

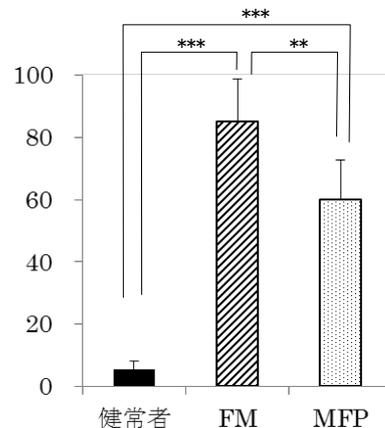


図 3 OHIP 日本語版 : 誤差線は標準偏差を示す。FM : 線維筋痛症患者, MFP : 重症筋筋膜痛患者, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ 。

(2) 心理社会的因子

①心理テスト : GHQ60

図 4 に GHQ60 の総スコアの結果を示す。GHQ60 の総スコアについては、線維筋痛症患者および重症筋筋膜痛患者は健常者よりも有意に高かったが、線維筋痛症患者と重症筋筋膜痛患者との間には有意差は認められなかった ($p < 0.05$; 一元配置分散分析, Scheffe 法による多重比較)。

法による多重比較)。

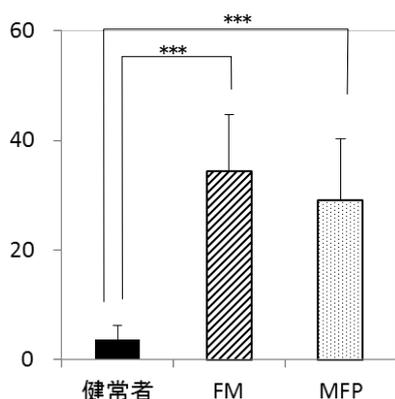


図4 GHQ60の総スコア：誤差線は標準偏差を示す。FM：線維筋痛症患者，MFP：重症筋筋膜炎患者，***： $p < 0.001$ 。

②心理テスト：POMS 短縮版

図4にPOMS短縮版の総スコア [Total Mood Disturbance] の結果を示す。POMS短縮版の総スコアについても、線維筋痛症患者および重症筋筋膜炎患者は健常者よりも有意に高かったが、線維筋痛症患者と重症筋筋膜炎患者との間には有意差は認められなかった ($p < 0.05$ ；一元配置分散分析，Scheffe法による多重比較)。

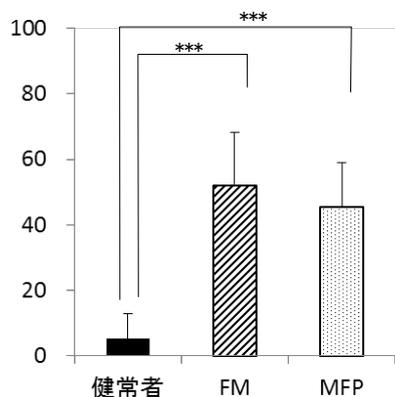


図4 POMS短縮版の総スコア：誤差線は標準偏差を示す。FM：線維筋痛症患者，MFP：重症筋筋膜炎患者，***： $p < 0.001$ 。

(3) 治療介入（口腔スプリントの装着）前後の変化，および治療成績に影響を及ぼす因子の検索

いずれの被験群においても、臨床診察データ、疼痛VAS、圧痛スコア、OHIP日本語版の総スコア、GHQ60の総スコア、およびPOMS短縮版の総スコアは、治療介入前後で統計学的に有意な変化は認められなかった。ただし、被験者によっては、疼痛VAS、圧痛スコアが

著明に改善する者もみられた。

治療介入前後の心理テストで高いスコアを示した被験者において、圧痛スコアは改善しているにもかかわらず、疼痛VASが変化しなかった被験者もみられた。すなわち、このような被験者では、治療介入による主観的な疼痛改善の程度と客観的な評価との間に乖離がみられた。以上より、心理社会的因子が治療介入による疼痛改善に影響を与える可能性が示唆された。

(4) fMRI データの解析結果

fMRIデータの解析の結果、治療介入前の状態では線維筋痛症患者および重症筋筋膜炎患者と健常者との間に著明な差は認められなかった。一方、口腔スプリントの装着によって、線維筋痛症患者群および重症筋筋膜炎患者群の一部において、一次体性感覚野、二次体性感覚野、帯状回、および中脳の領域で脳活動がみられた。これらの脳活動の変化には口腔スプリントの装着による感覚情報の影響も含まれるが、中脳水道周囲灰白質に代表される下行性疼痛調節系（抑制系）の活動に違いがある可能性も示唆された。

以上より、線維筋痛症患者および重症筋筋膜炎患者は中枢における疼痛調節機構の働きが健常者とは異なる可能性があると考えられた。

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5件)

- ①Svensson P, Baad-Hansen L, Pigg M, List T, Eliav E, Ettlin D, Michelotti A, Tsukiyama Y, et al : Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in orofacial pain conditions - a taskforce report. J Oral Rehabil, 38:366-394, 2011, 査読あり
- ②Ogura E, Matsuyama M, Goto KT, Nakamura Y, Koyano K: Brain activation during oral exercises used for dysphagia rehabilitation in healthy human subjects: A functional magnetic resonance imaging study. Dysphagia, 27: 353-360, 2012, 査読あり
- ③Arimura T, Hosoi M, Tsukiyama Y, et al : Pain questionnaire development focusing on cross-cultural equivalence to the original questionnaire: The Japanese

version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. Pain Med, 13: 541-551, 2012, 査読あり

- ④ Koyano K, Tsukiyama Y, Kuwatsuru R : Rehabilitation of occlusion - science or art? J Oral Rehabil, 39:513-521, 2012, 査読あり
- ⑤ Tsukiyama Y, Yamada A, Kuwatsuru R, Koyano K : Bio-psycho-social assessment of occlusal dysaesthesia patients. J Oral Rehabil, 39:623-629, 2012, 査読あり

[学会発表] (計6件)

- ① Ogura E, Matsuyama M, Shimada T, Tsukiyama Y, Koyano K : Comparison of brain activity during gum and paraffin- chewing. 14th Meeting of the International College of Prosthodontists, 2011年9月10日, Hawaii (Poster presentation)
- ② 築山能大 : 咬合感覚異常症の特徴と補綴学的対応. 平成 23 年度日本補綴歯科学会九州支部学術大会, 2011年11月6日, 長崎市 (招待講演)
- ③ 松香芳三, 築山能大 : DFNS-QST の口腔領域への応用. 2011年度日本口腔顔面痛学会第2回セミナー神経傷害時の定量感覚検査 (QST) に関する研究会 (第1報), 2011年11月6日, 吹田市 (シンポジウム)
- ④ 築山能大 : 顎関節症の症状を呈する他の疼痛性疾患との鑑別. 第25回日本顎関節学会学術大会, 2012年7月15日, 札幌市 (教育講演)
- ⑤ 築山能大 : 顎関節症に関する最先端の臨床研究. 日本線維筋痛症学会第4回学術集会, 2012年9月15日, 長崎市 (シンポジウム)
- ⑥ 築山能大 : 顎関節症の原因, 結果, それとも併存症 (comorbidity) ? 日本顎関節学会第32回学術講演会, 2012年9月30日, 横浜市 (招待講演)

[図書] (計2件)

- ① 古谷野潔, 桑鶴利香, 築山能大 : TMD とその周辺にある疾病を理解する. In TMD YEAR BOOK 2011 アゴの痛みに対処する その原因, 検査・鑑別診断, 歴史と患者説明, pp 11-17, クインテッセンス出版, 2011.
- ② 古谷野潔, 築山能大, 桑鶴利香 : AADR の TMD Policy Statement (TMD に関する基本声明) から TMD の基本を読み解く. In TMD YEAR BOOK 2012 アゴの痛みに対処する AADR の基本声明から現代の TMD 臨床を読み解く, pp 11-16, クインテッセンス出版,

2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

築山能大 (TSUKIYAMA YOSHIHIRO)
九州大学・大学院歯学研究院・准教授
研究者番号 : 10236870

(2) 研究分担者

吉浦 敬 (YOSHUIUA TAKASHI)
九州大学・大学院歯学研究院・准教授
研究者番号 : 40322747

中村泰彦 (NAKAMURA YASUHIKO)
九州大学・大学病院・診療放射線技師長
研究者番号 : 00380494

古谷野 潔 (KOYANO KIYOSHI)
九州大学・大学院歯学研究院・教授
研究者番号 : 50195872