

2022年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	口腔顔面痛領域における慢性疼痛持続メカニズムの解明
キーワード	① 口腔顔面痛、② 中枢性感作、③ 三叉神経ニューロパチー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	カワバタ カズネ 河端 和音
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	鶴見大学歯学部歯科麻酔学講座・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	鶴見大学歯学部歯科麻酔学講座・助教
プロフィール	2014年、九州歯科大学歯学部歯学科卒業。大学生の頃より、口腔顔面領域の疼痛治療に興味を持ちました。卒業後より、麻酔分野において全身麻酔や静脈内鎮静法、全身管理の研鑽を積み、2017年九州歯科大学大学院博士課程進学後より口腔顔面痛分野の診療と臨床研究を行っております。2021年博士号（歯学）取得後は鶴見大学にて、日々診療や臨床研究を行っております。 日本歯科麻酔学会認定医・専門医 日本口腔顔面痛学会認定医・専門医 日本いたみ財団いたみ専門医

1. 研究の概要

慢性疼痛はその多くが難治性で治療期間が長期にわたるため、医療費圧迫や経済的損失に繋がる社会問題である。慢性疼痛の持続メカニズムは不明な部分が多いが、近年、片頭痛や線維筋痛症では中枢性感作の影響が大きいことが明らかになっている。本研究では、口腔顔面領域において慢性化しやすい疾患である外傷後三叉神経ニューロパチー (posttraumatic trigeminal neuropathy :PTN) 患者を対象に中枢性感作の影響について検討した。健常者と比較して、PTN患者では有意に中枢性感作の影響が大きかった。また、PTN患者の疼痛の強さと中枢性感作スコア (Central Sensitization Inventory: CSI) には関連はなかった。また、不安や抑うつが強いとCSIスコアも高い傾向にあった。

PTN患者では、疼痛の強さとは無関係に中枢性感作の影響が認められた。また不安や抑うつが強いと中枢性感作の影響も強くなることが判明した。

2. 研究の動機、目的

口腔顔面領域の痛みには、歯や歯周組織、顎骨に原因がない（う蝕や歯周病、炎症がない）のにも関わらず、口腔顔面領域に疼痛を生じる疾患がある。代表例として、三叉神経ニューロパチー、筋・筋膜性疼痛、持続性特発性歯痛・顔面痛、口腔内灼熱症候群などが挙げられる。これらの疾患は近年徐々に、医療従事者や世間に浸透してきているが、未だに認知度は低い。よって、適切な診断が下されるまで長期間を要し、歯科医院を何件も受診し、抜歯や神経処置など不要な歯科治療を受けている場合や、脳神経内科や耳鼻科などを受診し原因不明と診断され疼痛コントロールが行われないまま、何年も経過してしまうことがある。そのため、専門医のもとに患者がたどり着いた際は、すでに慢性疼痛となっている場合が多い。慢性疼痛に陥

ると、疼痛コントロールが上手くいかず治療に難渋することも多い。

慢性疼痛の持続メカニズムは不明な部分が多いが、近年、慢性疾患である片頭痛や線維筋痛症では中枢の機能異常（中枢性感作）の影響が大きいことが明らかになっている。中枢性感作がおこると、脳の痛み関連領域（pain matrix）の機能的結合に変化を生じ、下行性疼痛抑制系を破綻させ、痛みに対し過剰な神経興奮と感受性の亢進を生じると考えられている。よって、口腔顔面領域の慢性化疾患にも中枢性感作の影響を疑った。

本研究では、対象を慢性化した PTN 患者とした。PTN は親知らず抜歯やインプラント埋入、顔面の手術、歯根の神経治療、局所麻酔の刺入時および薬液注入などが原因となり、口腔顔面領域の感覚を支配する三叉神経に損傷を生じ、感覚鈍麻や異常感覚（ビリビリとした不快な感覚；Dysesthesia）や神経障害性疼痛（ジンジン、ヒリヒリとした灼熱痛）を生じる。感覚鈍麻は早期の適切な治療介入によって、寛解することが多いが、Dysesthesia や神経障害性疼痛は慢性化することが多い。食事、会話、睡眠、化粧、髭剃り、歯磨きなど当たり前に行っている社会生活すべてに支障をきたすが、外見上に異常をきたさないため、他者に辛さを理解してもらえない孤独感や苛立ちを抱える患者も多い。本研究の目的は、慢性化した PTN 患者の中枢性感作の影響を評価することである。

3. 研究の結果

対象は、PTN の症状（Dysesthesia および神経障害性疼痛）が 3 ヶ月以上持続している患者 20 人（PTN 群）と三叉神経領域に感覚鈍麻や異常感覚、疼痛を認めない健常ボランティア 12 人（健常群）を対象とした。両群において性別および年齢に有意差は認めなかった。研究途中で脱落した対象者はいなかった。

① 残感覚持続時間

残感覚の亢進は中枢性感作の亢進を意味することがこれまでの研究で判明している。下口唇部に 5Hz の電流刺激を 0.01mA から徐々に漸増させた後の残感覚の持続時間の結果を図 1 に示す。PTN 群は健常群と比較して有意に残感覚持続時間が長くなった。（* $P < 0.05$ ）

② CSI（Central Sensitization Inventory）に影響する因子

CSI のうち中枢性感作の具体的な症状を問う Part A25 項目を 5 件法（0 まったくない-4 いつも）に基づいて採点した。平均 CSI スコアは PTN 群で 22.9 点、健常群で 8.7 点であり、有意に PTN 群で高得点となった。

PTN 患者の CSI に影響与える因子を HADS（Hospital Anxiety and Depression Scale）と疼痛強さ（VAS: visual analogue scale）で検討した。HADS は不安に対する 7 項目、抑うつに対する 7 項目の質問から構成されている。それぞれ 4 件法（0-3 点）に基づいて採点した。VAS は長さ 100mm のルーラー（左端が「0mm：痛みなし」、右端が「100mm：想像できる最大の痛み」）で現在の痛みがどの程度かを指し示す視覚的なスケールである。HADS および VAS を独立変数とし、CSI を従属変数とし線形回帰分析を実施した。CSI と HADS（不安）は $P < 0.001$ 、 $R^2 = 0.472$ （図 2 A）、CSI と抑うつは $P < 0.001$ 、 $R^2 = 0.696$ （図 2 B）で有意な相関関係にあった。しかし、CSI と VAS は $P = 0.313$ 、 $R^2 = 0.004$ （図 2 C）で有意な相関関係はなかった。

以上より、慢性 PTN 患者では健常者と比較して、有意に残感覚持続時間が延長し、CSI スコアが高値であったことから中枢性感作の影響が大きいことがわかった。また、慢性 PTN 患者では、疼痛の強さとは無関係に、不安や抑うつの感情が中枢性感作に影響することが判明した。

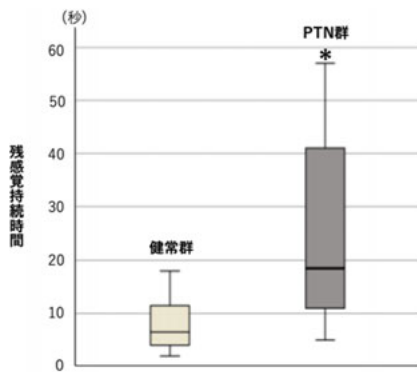


図1 刺激終了後の残感覚持続時間 * $P < 0.05$ 健常群 vs PTN群

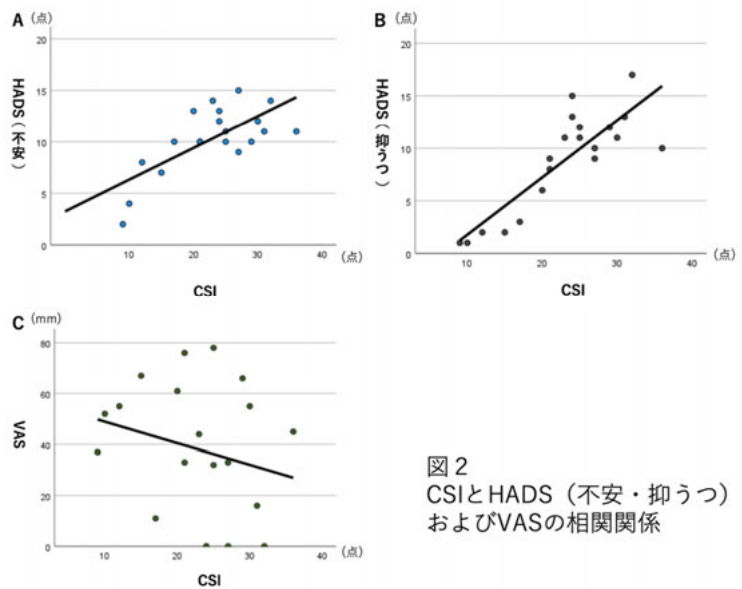


図2
CSIとHADS (不安・抑うつ)
およびVASの相関関係

4. 研究者としてのこれからの展望

三叉神経領域から感覚皮質への入力はその支配領域の狭さに不釣り合いなほどに大きく、情報処理精度は、他領域と比較して格段に高いため、疼痛や異常感覚をより強く感知してしまう傾向にある。本研究から、たとえ症状が軽度でも患者が強く認知し、不安や抑うつ感情により中枢性監査の影響を受けた結果、慢性化してしまうことが判明した。症状が慢性化し、難治性の状態に陥ると、患者の病的状態とは無関係に、労働力低下や医療費の増大などを招いてしまうため、経済社会的問題でもある。今後も、口腔顔面領域の慢性疼痛について、そのメカニズムを明らかにするために臨床研究を継続していきたい。そして、患者のみならず経済社会的問題にも貢献できるような、治療方法を見つけていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、私の研究活動にご理解、ご支援を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。また、日本私立学校振興・共済事業団の関係者の皆様にも心より感謝しております。今回、世間ましてや歯科においても未だマイナーな分野である「口腔顔面痛」に焦点を当てた本研究を採択していただき、大変励みとなりました。痛みは人が生きていく上で切り離せない感覚ですが、痛みを生じる疾患の病態は解明されていない点も多く、定義や診断方法、治療方法も刻々と変化しております。本研究を足がかりに、今後も研究に邁進していく所存です。