

前頭前野の活動を指標とした 顎口腔領域における疼痛評価の可能性

佐久間 重光

1. はじめに

International Association for the Study of Pain（国際疼痛学会、1994）では、疼痛の定義を「実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験」としている。このことから疼痛は、痛いという感覚とそれに伴って生じる嫌悪、不安、抑うつ、恐怖などの負の情動という2つの側面、すなわち、感覚的成分と情動的成分からなるため、他者には理解しづらい複雑な体験である。疼痛は本来、生体に対する警告系として機能しているが、過剰で持続的な疼痛はQOLを著しく低下させるだけでなく、精神疾患あるいは情動障害の引き金にもなり、病状をさらに悪化させるため、可能な限り早期に除去する必要がある。歯科領域では、歯痛を含めた顎口腔領域の痛みを主訴として医療機関を受診する 경우가多く¹、この領域からの疼痛関連信号の伝達機構と修飾機構を解明することは、疼痛のメカニズムの理解だけでなく、その緩和法の開発に有益な情報をもたらすと考える。

顎口腔領域の疼痛情報は、末梢から三叉神経を經由し橋へと入力された後、外側系と内側系の2系統で上位中枢へと伝達される。外側系は疼痛の感覚的側面（局在部位、強度、質）を伝える伝導路で、視床を經由し体性感覚野に入る。内側系は疼痛の情動的側面や認知的側面を伝える伝導路で、視床を經由し大脳辺縁系や前頭前野（prefrontal cortex；PFC）に入力する²。疼痛を自覚した際のPFCにおける活動状況については、Apkarianら³が脳機能イメージング研究をベースにメタ分析を行っており、健常者ではPFCの活動は増加すると報告している。しかし、疼痛刺激によりPFCの活動が減少するとの報告⁴もなされており、PFCの活動状況については一定の見解が示されていないのが現状である。そのため著者は、健常ボランティアを対象として口腔内に疼痛刺激を与えた際のPFCの活動を機能的近赤外分光法（functional near-infrared spectroscopy：fNIRS）を用いて検討し、疼痛刺激を与えた対側の酸素化ヘモグロビン（oxygenated hemoglobin：oxy-Hb）が減少、すなわちPFCの活動が低下す

ることを見出した⁵。

疼痛が軽減する現象は、さする、つねるなど身体の外から刺激を与える方法以外に、中枢神経系の働きによっても生じる。その中で、下行性疼痛抑制系は脳幹から脊髄に向かって下行する抑制性ニューロンによって、脊髄後角での一次侵害受容ニューロンと二次侵害受容ニューロンとのシナプス伝達を抑制し、痛み情報が二次侵害受容ニューロンに伝わらないようにして疼痛を緩和する。この下行性疼痛抑制系を介して疼痛を調節しているのがPFCの一部である背外側前頭前野（Dorsolateral prefrontal cortex：DLPFC）であるとの報告がある。三叉神経における疼痛信号の第一中継核は三叉神経脊髄路核であり、その際の疼痛感覚についても下行性疼痛抑制系により制御されると考えられているものの、ヒト前頭前野の活動から解明されるまでには至っていない。そのため著者は、顎口腔領域における疼痛抑制系の関与について前頭前野の活動を中心に検討を進めており、本稿ではその概要を報告する。

2. 研究方法

痛みと鎮痛反応との関係については、性ホルモンの交絡の可能性が指摘されている⁶。そのため、被験者を健常ボランティアの男性（18名、平均年齢：29.5±3.6歳）に限定した。なお、本研究は、愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を得て実施した。

疼痛刺激として、歯肉へのポケットプロービング（probing pain stimulus：PPS）⁷を実施した。なお、PPSを与える際には、通常用いる歯周プローブではなく、安全性を考慮して、根管充填に用いられるアクセサリーポイント（GUTTA PERCHA POINTS Accessory：GC Corporation, Tokyo, Japan）を流用した。PPSは上顎右側中切歯の唇側歯肉溝を対象とし、アクセサリーポイントを60秒間に6回部位を変えながら挿入して行った。PPSによる痛みの程度は、Visual Analogue Scale（VAS, range：0-100mm）を用いて評価したところ、平均値30.5±4.4mmを示したことから、本研究では急性で断続的な軽度の疼痛刺激を与えたことが分かった。

前頭前野における活動状況の測定には、2つの近赤外光の波長（695nmおよび830nm）を用いた多チャンネルfNIRS測定システム（ETG-4000：Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan）および付属の22チャンネルプローブを用いた。プローブはPFCを対象として、プローブ最下列が脳波測定時に利用されているT3-Fpz-T4（国際10-20システム基準点）⁸のラインと一致するように設置した。各チャンネル直下の脳部位は、上前頭回（Ch2、Ch3、Ch7、Ch12、

Ch16、Ch21)、中前頭回 (Ch1、Ch4-Ch6、Ch8-Ch11、Ch13、Ch15、Ch17、Ch20、Ch22)、下前頭回 (Ch14、Ch18、Ch19) となる。

測定の実験スケジュールは、3分間の安静ののち、1分間のPPSを実施し、最後に1.5分間の安静をとり終了した。また、本研究ではサンプリングタイム0.1秒にて得られたoxy-Hbをデータとした。

データ分析を行う際には、PPS直前の安静時20秒間 (Rest 20s) と、PPS実施時の1分間をPPS負荷直後から20秒 (PPS 0-20s)、PPS負荷開始20秒から40秒 (PPS 20-40s)、PPS負荷開始40秒から60秒 (PPS 40-60s) の20秒間隔で3分割し、4つの分析区間を設定した。次に、分析区間ごとに各被験者データから平均値を算出して代表値 (oxy-Hb値) を得た上で、PPS直前からPPS実施に伴うoxy-Hb値の変化の有無を一元配置分散分析によりチャンネルごとに検討した。

3. 軽度の急性疼痛に伴う前頭前野の活動状況

対象とした22チャンネル全体のoxy-Hb値の平均値および標準偏差は、PPS直前の安静時20秒間： $0.05 \pm 0.20 \text{mM} \cdot \text{mm}$ 、PPS 0-20s： $0.01 \pm 0.19 \text{mM} \cdot \text{mm}$ 、PPS 20-40s： $0.03 \pm 0.19 \text{mM} \cdot \text{mm}$ 、PPS 40-60s： $0.06 \pm 0.19 \text{mM} \cdot \text{mm}$ であった。また、14チャンネル (Ch4、Ch6-Ch8、Ch11-Ch13、Ch15-Ch18、Ch20-Ch22) に疼痛刺激によりoxy-Hb値の有意な減少を認めた。さらに、これらのチャンネルは、PPS 0-20sにおいて最も減少し、そののちPPS負荷前のベースラインに戻る変化様相を示した (図1)。

4. 前頭前野の活動を指標とした顎口腔系の客観的疼痛評価の可能性

PPSによりoxy-Hb値は、刺激開始から20秒の間 (PPS 0-20s) に減少のピークを示し、そののち増加して刺激前のベースライン付近に戻る様相を呈した。脊髄レベルでの疼痛の伝達調整には、中脳中心灰白質、吻側延髄腹内側部および後外側橋中脳被蓋が重要な役割を担っている。特に中脳中心灰白質は、PFC、前帯状皮質、島などの皮質領域ならびに視床下部、扁桃核、脳幹網様体、青斑核などからの入力を受けており、脊髄後角の侵害受容ニューロンに対して下行線維を送り、1次ニューロンからのシグナル伝達を直接または間接的に制御している^{9,10}。三叉神経領域では、中脳中心灰白質、延髄大縫線核および延髄大細胞網様核を出る下行路が脊髄後角および三叉神経脊髄路核尾側亜核とこれに付属する延髄外側網様体に作用して三叉神経一次ニューロンと二次ニューロンとの間の神経伝達を遮断するとの報告がある^{11,12}。したがって、軽度で断続的

な疼痛刺激を歯肉に与えた条件下では、刺激開始後20秒程度で痛みを軽減させる下行性疼痛抑制系の関与が示唆された。

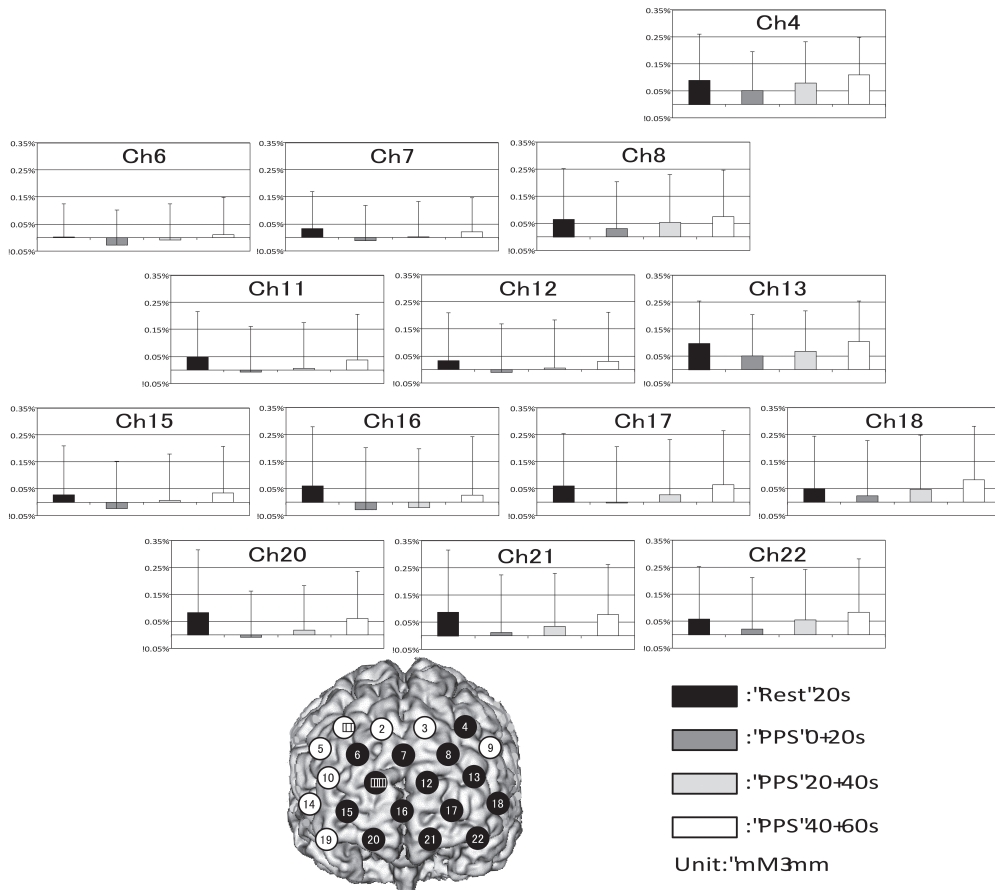


図1 軽度疼痛に伴う前頭前野の活動状況

Apkarian ら¹³は、DLPFC は急性痛に関わり、内側前頭前野は慢性痛に関わると報告している。この報告によれば、DLPFC は急性的な侵害刺激に対して注意を向けるワーキングメモリとしての関与が大きく、疼痛の自覚により同部位が活性化するとしている。本研究で施行した刺激は急性痛に相当する。したがって、疼痛を自覚した直後には前頭前野の活動は抑制を示すが、そののち、疼痛に対して注意を向け、これを軽減しようとした結果、DLPFC が活性化して oxy-Hb が増加し、疼痛刺激直前のベースラインに戻る様相を呈したのではないかと推察する。

本研究により、健常な男性が歯肉に軽度の疼痛を自覚した場合の前頭前野における oxy-Hb の動態が示された。しかし、この結果はあくまでも軽度の痛み

を自覚した場合に限られる。したがって、疼痛レベルを変更した場合や女性を対象とした検討も進める必要がある。また、顎口腔領域での慢性痛モデルも考案し、前頭前野の活動状況についても検討を進めたい。

5. まとめ

本稿では、顎口腔領域における急性痛の抑制メカニズムを理解する上での情報がある程度得ることができた。現時点では情報不足ではあるものの、三叉神経領域における急性疼痛および慢性疼痛に関連した信号の伝達機構とその修飾機構を解明することは、この領域の疼痛に対するニューロリハビリテーションの開発に繋がるものと考えられる。

文 献

- 1) Horst OV, Cunha-Cruz J, Zhou L, Manning W, Mancl L, DeRouen TA. Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the northwest practice-based research collaborative in evidence-based dentistry research network. *J Am Dent Assoc* 2015, 146 : 721-728.
- 2) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999, 79 : 105-11.
- 3) Apkarian V, Bushnell C, Treede D, Zubieta K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005, 9 : 463-484.
- 4) Porro A, Cettolo V, Francescato P, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol* 1998, 80 : 3312-3320.
- 5) Sakuma S, Inamoto K, Higuchi N, Ariji Y, Nakayama M, Izumi M. Experimental pain in the gingiva and its impact on prefrontal cortical hemodynamics : a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett*. 2014, 575 : 74-9.
- 6) Fillingim B, Ness J. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24 : 485-501.
- 7) Arthur H. Periodontal Probing. *Crit Rev Oral Biol Med*, 8 : 336-356, 1997.
- 8) Jasper H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958, 10 : 367-380.
- 9) An X, Bandler R, Ongür D, Price JL. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque

- monkeys. J Comp Neurol 1998, 401 : 455-479.
- 10) Mantyh PW. Forebrain projections to the periaqueductal gray in the monkey, with observations in the cat and rat. J Comp Neurol 1982, 206 : 146-158.
 - 11) Yokota T, Hashimoto S : Periaqueductal gray and tooth pulp afferent interaction on units in caudal medulla oblongata. Brain Res 1976, 117 : 508-512.
 - 12) Mokha S, Goldsmith G, Heilon R, Puri R : Hypothalamic control of nociceptive and other neurons in the marginal layer of the dorsal horn the medulla (trigeminal nucleus caudalis) in the rat. Exp Brain Res 1987, 65 : 427-436.
 - 13) Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY : Towards a theory of chronic pain. Prog Neurobiol 2009, 87 : 81-97.

(愛知学院大学 歯学部 冠・橋義歯学講座 講師)