

## 論文要旨等報告書

氏名	鈴木康司
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 乙 第 4 2 3 5 号
学位授与の日付	平成 2 0 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者(学位規則第4条第2項該当)
学位論文題名	Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pain threshold changes in the orofacial region upon cold pressor stimulation in normal volunteers. (健常人における実験的冷刺激時の視床下部—脳下垂体—副腎系の反応動態ならびに口腔顔面部の疼痛閾値の変化)
論文審査委員	教授 杉本 朋貞 准教授 宮脇 卓也 教授 窪木 拓男

### 学位論文内容の要旨

#### I. 目的

頭頸背部の慢性疼痛は、生涯有病者率が70%以上と高く、特に中高齢者の生活の質に大きく関わる疾病である。近年、その慢性疼痛の発症メカニズムのなかで、ストレスが実際に引き起こす身体的な問題がクローズアップされている。代表的な慢性疼痛疾患として、全身の筋痛を特徴とする線維筋痛症がある。本疾患では患者のQOLは著しく低下し、社会的にも大きな問題となっているが、臨床像の複雑さなどから本邦においては、病態解明はもとより診療体制の整備さえ遅れている。

生体にストレスが加わると、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系の活動亢進により内因性鎮痛物質が活発に産生され、ストレス鎮痛と呼ばれる一過性の鎮痛反応が生ずる。ところが慢性疼痛患者ではこの HPA 系の機能が低下し、局所での侵害受容入力を抑制できずに疼痛を長期化、慢性化させている可能性がある。しかしながら、我々が扱う口腔顔面領域の疼痛閾値にストレスがどのような影響を及ぼすのかについては明らかでない。そこで本研究では、健常人において実験的身体ストレスを付加し、血漿中 HPA 系ストレス関連ホルモン、内因性オピオイドおよび三叉神経領域の疼痛閾値を測定し、口腔顔面領域の疼痛閾値にストレスが及ぼす影響について検討した。

#### II. 方法

被験者は、本学学生ならびに当講座教室員より募った無症状成人男性ボランティア 10 名である。被験者の右側前腕を肘まで 4℃冷水に 2 分間浸漬する Cold Pressor (CP) 刺激を行い、刺激前、直後、5、15、30、45、60 分後の末梢血をそれぞれ 3ml ずつ採取した。採取した血液より血漿を分離し、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾールおよびβエンドルフィン濃度の経時的変化を測定した。また、CP 刺激による交感神経系活動評価のため、実験中の血圧、心拍数を連続的にデータレコーダーに記録した。得られたデータはベースライン、CP 刺激中、15 分間ごとのリカバリー4 区間においてそれぞれ平均値を求めた。同時に温熱刺激に

よる疼痛閾値を計測した。計測部位は三叉神経領域の左側外耳道前方 10mm の顔面皮膚とし、CP 刺激前、5 分後、30 分後、60 分後の疼痛閾値を計測した。

なお、CP 刺激実験とは異なる日に同じ被験者に対してモック実験、すなわち、空の容器に腕をつける実験を行った。CP 刺激実験と同様のプロトコルに従い、末梢血の採取、疼痛閾値の計測、血圧、心拍数の記録を行った。

統計処理は、ホルモンの血漿中濃度については実測値を、また血圧、心拍数については各区間における平均値を従属変数とし、実験条件の差および時間経過の影響を対応のある二元配置分散分析で検討した。

### III. 結果

血圧、心拍数ともに CP 刺激により有意に増大した（血圧： $p < 0.01$ ，心拍数： $p = 0.01$ ）。ACTH は CP 刺激 5 分後に、コルチゾルは CP 刺激 30 分後に、また  $\beta$  エンドルフィン は CP 刺激直後にそれぞれピーク濃度に達し、その後徐々に減少した。統計解析の結果、これらはすべて有意に CP 刺激による影響を受けていた（ACTH： $p < 0.01$ ，コルチゾル： $p < 0.01$ ， $\beta$  エンドルフィン： $p = 0.02$ ）。また、CP 刺激により顔面部の疼痛閾値も上昇し、5 分後にピークをむかえ徐々に下降した。統計処理の結果、有意に CP 刺激の影響を受けていた。（ $p = 0.04$ ）。

### IV. 考察

心拍数や血圧の変動から CP 刺激により交感神経系の迅速な反応が引き起こされていることが確認された。また無症状者において、CP 刺激は、明らかな内分泌系の反応を引き起こし、 $\beta$  エンドルフィンや ACTH の濃度上昇に引き続いて、コルチゾルの濃度が上昇した。HPA 系全体としての反応様態は、交感神経系よりも緩やかで、長時間にわたってその影響が持続し、遅延性のストレス応答が生じているものと考えられた。また、 $\beta$  エンドルフィン濃度の上昇とともに、三叉神経領域において疼痛閾値の上昇が認められ、明らかなストレス鎮痛現象を確認できた。

以上より、ストレスにより HPA 系が活性化され、同時に内因性オピオイドの分泌が促進されることで疼痛抑制系を賦活させ、口腔顔面領域の疼痛閾値を上昇させることが示唆された。即ち、本研究結果はストレスそのものが口腔顔面領域における慢性疼痛の多寡を調整するという重要な知見を我々専門医に提供するものと思われた。

## 論文審査結果の要旨

口腔顔面領域においては、慢性疼痛を訴えて来院する患者が少なくない。慢性疼痛の発症メカニズムのなかで、ストレスやストレスに起因する身体的な問題が近年注目され、様々な研究が行われている。通常生体にストレス刺激が加わると、ストレスに適応するための様々な応答が起こるが、慢性疼痛患者では正常なストレス応答が乱れ、疼痛を抑制できずに長期化、慢性化させていると推測される。しかし、口腔顔面領域においては、正常者のストレス応答や、ストレスが疼痛抑制メカニズムに及ぼす影響などは、ほとんど解明されていない。本研究では、健常者に実験的急性ストレス(cold pressor stimulation; CP刺激)を負荷し、視床下部—脳下垂体—副腎系を介したストレス関連ホルモン (ACTH, コルチゾル) ならびに内因性オピオイド ( $\beta$ エンドルフィン) の動態を評価した。また、同時に三叉神経領域における疼痛閾値の測定を行い、疼痛閾値にストレスが及ぼす影響について検討した。その結果、以下のことが明らかになった。

1. CP刺激を負荷することによって、平均血圧、心拍数ともに有意に上昇した。
2. CP刺激により、ACTHの濃度は5分後にピークに達し、その後徐々に減少し、60分後にはベースラインに収束した。コルチゾルの濃度は、30分後にピークに達し、その後徐々に減少したが、60分経過してもベースラインにはもどらなかった。 $\beta$ エンドルフィンの濃度は、CP刺激直後にピークに達し、その後ベースラインに収束した。ともに、CP刺激の影響を有意に受けていた。
3. 三叉神経領域において明らかな疼痛閾値の上昇が認められた。

以上より、ストレスにより明らかな交感神経系ならびに視床下部—脳下垂体—副腎系の反応が引き起こされた。交感神経系は迅速な応答であったのに対して、視床下部—脳下垂体—副腎系では交感神経系より反応が長時間にわたり持続し遅延性のストレス応答が生じていた。また、三叉神経領域において明らかなストレス鎮痛現象が確認できた。

これらの知見は、ストレスそのものが口腔顔面領域の疼痛の多寡を調整するという意味で重要な研究成果であると考えられる。実験計画、手法においても適切であった。したがって、本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判断した。