**痛みの橋渡し研究：動物から顎顔面痛を含む慢性疼痛患者へ**

Lars Arendt-Nielsen（ラース　アレン−ニールセン）

Prof, Director, Dr Med Sci, Ph D, president-elect IASP, Center for Sensory-Motor Interaction, School of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajersvej 7, D3, DK-9220 Aalborg E, Denmark

LAN@HST.AAU.DK, WWW.SMI.HST.AAU.DK

**緒言**

過去40年にわたり侵害受容や痛みに関する研究論文数は急激に増加し続け、疼痛に関する理解は大きく深まった。動物研究は、１）基礎的な疼痛メカニズムの理解、２）鎮痛物質の新たなターゲットの発見、３）より合目的的であらたな治療法につながる臨床兆候と症状の同定に関して多くの業績をあげてきた。動物研究より得られたいくつかの知見は患者に利益をもたらしたが、慢性疼痛治療は未だ十分とは言えない。

健康被験者や患者を対象とした疼痛研究は、実験的に多様な痛覚伝導路や様々な刺激入力をもちいて系統立てて行われてきた。具体的には、様々な定量化および標準化された熱、機械、化学、電気等の刺激様式を用いることで、異なる部位（例：顎顔面領域）に疼痛を誘発する。さらに、生化学的、精神物理学的、電気生理学的、イメージング方法を駆使し、疼痛に関するバイオマーカーを定量的に評価できるようになった。このようにして得られたマルチモーダルで様々な組織におけるバイオマーカーは、１）健康被験者を対象とした疼痛メカニズムの研究、２）診断とモニタリングを目的とした臨床研究、３）新規または既知化合物の鎮痛作用を探索する薬理研究に応用できる。

さらに健康被験者において、実験的に疼痛機構を阻害し、痛覚過敏、反復刺激に対する閾値低下等の臨床で生じるような疼痛を誘発することが可能である。これにより臨床でみられるアロディニア、痛覚過敏、ヒペルパチーを仮想的に再現することが可能となり、これらの症状の発症メカニズム解明をもたらす可能性がある。このような代用的なヒト疼痛モデルは、従来の疼痛バイオマーカーとともに過去20年で著しく発展した。このような従来のヒト疼痛モデルは研究施行等の観点から主に皮膚上で誘発されてきたが、本モデルは近年顎顔面領域など多くの疼痛モデルができるにつれその様式が変化しつつある。

**橋渡し疼痛バイオマーカー**

定量的疼痛評価法もしくは定量的感覚試験法 （QST）は、侵害受容系および神経系機能の変化と再構築を系統的に表現可能な方法である。これらは動物実験で得られた知見を元に発展し、ある程度まで前臨床段階から臨床研究へと橋渡しされている。これらはヒトにおいて、単一刺激もしくは異なるメカニズムが関与する高度な刺激で構成される。このような疼痛モデルの例として、ワインドアップ現象（テンポラルサメーション）、広範囲侵害抑制性調節 （下行性疼痛調節）、受容野 （反射受容野と関連痛）がある。

テンポラルサメーションは、一定の強度の刺激を連続 (>0.3Hz)して与えることによる増強された疼痛反応である。熱・機械的圧力・電気刺激を、皮膚・筋肉・内臓に与えることにより生じる。

ヒトにおける下行性疼痛調節は、持続性の疼痛刺激による疼痛閾値の上昇として観察される。関連痛は、侵害刺激を与えた部位以外で知覚される疼痛として観察される。

反射受容野は脊髄神経回路を反映しており、この回路（例：潜在的なシナプスの開口）の変化様式を表現している可能性がある。関連痛は、異なる部位、主に筋肉・関節・内臓に与えた実験的刺激により得られる。

**代用モデル**

ヒト代用モデルを用いる目的は、動物感作モデルで得られた知見に基づき、患者でみられる疼痛症状の側面を仮想的に表現することである。疼痛バイオマーカーに関しては、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、慢性筋骨格痛、慢性内臓痛など多種の疼痛に対応するため、様々なアプローチが必要となる。様々な感作モデルは、程度の差はあるが末梢性、中枢性感作を引き起こす。

神経障害性疼痛の臨床症状（例：持続痛、感覚異常、動的機械的アロディニア、鋭利的機械刺激による痛覚過敏、冷刺激に対する痛覚過敏、熱的錯感覚、感覚消失）は、異なる皮膚モデル（火傷、凍傷、紫外線照射、カプサイシン、メントール、電気刺激、虚血刺激、再灌流刺激、局所麻酔）を用いて仮想的に誘発される。

**結論**

ヒトにおける実験的疼痛研究は、動物基礎研究と臨床応用の溝を埋める橋渡しとなり、健康成人における疼痛機構を明らかとし、さらに顎顔面痛などを有する慢性疼痛患者の感覚異常の一面をあらわす。

ヒトの定量的感覚試験法（QST）は以下に応用されている。

1. 研究室における疼痛機構探索のための基礎研究（例　三叉神経領域の末梢性および中枢性過興奮）
2. 臨床における感覚異常や疼痛評価（例　顎関節症の疼痛）
3. 臨床における手術前後の感覚異常のモニタリング（例　顎矯正手術前後）