



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 定量的感覚検査を用いた顎関節症患者における疼痛認知の歪みの検討                                                     |
| Author(s)    | 福田, 修二                                                                              |
| Citation     | 大阪大学, 2013, 博士論文                                                                    |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/55535">https://hdl.handle.net/11094/55535</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 定量的感覚検査を用いた顎関節症患者における 疼痛認知の歪みの検討

大阪大学大学院歯学研究科 統合機能口腔科学専攻

顎口腔機能再建学講座 クラウンブリッジ補綴学分野

福田 修二

## 緒 言

痛みは、生体に組織損傷を引き起こすような外的環境・内的環境の変化を敏感に察知し、生存していくために必須の感覚であり、なんらかの異常を自身に伝える警告信号として、進化の過程で獲得されたものであるとされている<sup>1-3)</sup>。

基本的に、病気やけがに伴う組織損傷や炎症反応から痛みは発生し、その治癒に伴い消失していくが、組織損傷の通常の治癒期間を過ぎても持続する明らかな生物学的意義のない痛みとして慢性痛がある<sup>4)</sup>。

痛みは、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の2つに大別され、神経障害性疼痛は体性感覚系の異常に伴う痛みとして定義されている<sup>5)</sup>。この神経傷害性疼痛は慢性痛との関わりが大きいとされており<sup>6)</sup>、局所の障害の程度や画像所見からでは説明が困難な痛みを特徴とする。

近年、神経障害性疼痛のメカニズムは急速に解明されつつあり<sup>7)</sup>、客観的に痛みを評価するため、さまざまな機器を用いた定量的感覚検査法（以下 QST : Quantitative Sensory Testing）が試みられている<sup>8,9)</sup>。なかでも、温熱刺激を用いた QST の臨床応用は多く報告されており<sup>10-14)</sup>、温度感覚は感覚受容器から脳への刺激の伝導路が痛覚と同じ外側脊髄視床路であるため<sup>15)</sup>、温熱刺激を用いた QST が痛みの評価に有用であることがうかがえる。

しかし、痛みの認知は、他の体性感覚と異なり、侵害刺激が心理社会的因子<sup>16)</sup>、



情動的因子<sup>17)</sup>、過去の体験・記憶<sup>18)</sup>、意識レベル<sup>19)</sup>などの様々な因子により修飾を受けた後に行われており、このような複雑な脳活動を経てヒトが侵害刺激を痛みとしてどのように認知しているかに関しては未だ不明な点が多い。さらに、臨床において、慢性痛を訴える患者では、局所の原因が解消されたにもかかわらず症状の緩解が認められないことも多く、疼痛体験は疼痛認知能力に影響を与えるとの報告もある<sup>20)</sup>。

また、顎関節症患者にとって、疼痛は最大の受診動機となる臨床症状であり<sup>21)</sup>、痛みが慢性化する可能性も報告されている<sup>22)</sup>。慢性痛を訴える顎関節症患者では、顎運動時に咀嚼筋または顎関節部に継続する痛みを訴えることが多く、訴える痛みが末梢の障害から推察される疼痛の程度を大きく上回っていることも多い。

このような背景から、慢性痛を訴える顎関節症患者では、脳における疼痛認知に歪みが生じているという仮説を立て、本研究では、口腔顔面部に慢性痛を訴える顎関節症患者に対し、温熱刺激を用いた QST を行い、温熱刺激をどのように痛みとして認知しているかを明らかにすることを目的とした。

QST により疼痛閾値を測定する試みは、神経障害性疼痛の診断を行うために多く行われているが<sup>23~26)</sup>、複数回測定された疼痛閾値に対して、疼痛閾値測定における再現性や、連続した一定の温度上昇刺激に対してどのように痛みを認知しているかを評価する試みは行われていない。そこで実験 1 では、健常成人に対して疼痛閾値を連続して複数回測定し、その測定値から健常成人が一定の温度上昇刺激に対して、どのように疼痛の認知を行うかを検討した。次に実験 2 として、健常成人において強度の

異なる温熱刺激に対して、刺激の強弱を疼痛感覚の強弱として認知できているかどうかを検討した。最後に実験 3 として、慢性痛を有する顎関節症患者に対して、疼痛閾値の測定と、強度の異なる温熱刺激に対する疼痛認知を評価することで、慢性痛を有する顎関節症患者の温熱刺激に対する疼痛認知の歪みを検討した。

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理委員会の承認（H23-E18）を受けた上で行った。

## 被験者および方法

### 実験 1：健常成人における疼痛閾値測定時の疼痛の認知に関する検討

#### 1. 被験者

被験者として本学職員および学生から、健常成人 57 名（男性 35 名；平均年齢  $26.8 \pm 3.8$  歳，女性 22 名；平均年齢  $25.7 \pm 2.3$  歳）を選択した。包含基準は、20 歳以上の健康な成人とし、除外基準は、(1) 自他覚的に顎顔面部に疼痛を認めるもの、(2) 顎顔面領域に麻痺を有するもの、(3) 顎顔面領域に皮膚疾患を有するもの、(4) 経口避妊薬、鎮痛薬、向精神薬を服用中のものとした。被験者にはあらかじめ研究の目的および実験について十分な説明を行った上で、実験参加への文書による承諾を得た。

#### 2. QST

温熱刺激の付与には、コンピュータ制御温熱刺激定量的感覚検査機器 (PATHWAY Pain & Sensory Evolution System, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel 以下 PATHWAY とする) を用いた (図 1). PATHWAY は $-10^{\circ}\text{C}$ から $+55^{\circ}\text{C}$ までの範囲における任意にプログラムした熱刺激を与えることが可能であり、従来の電気やレーザーによる熱刺激装置と異なり、温度の安定性や測定の安全性が高い定量的感覚検査システムである。実験に先立ち、システム上の表示温度と温度刺激部の実測温度のキャリブレーションを行い、両者の誤差が $0.1^{\circ}\text{C}$ 以内であることを確認した。

被験者を室温  $20\sim 24^{\circ}\text{C}$  に調整した静かな部屋に設置した安楽な椅子に座らせ、触診により被験者の右側咬筋筋腹中央部 (以下 V3 領域) を特定し、同部の皮膚表面を選択した。また、比較対照として右側前腕部の皮膚表面 (以下 FA 領域) を温熱刺激部位として選択した。健常者においては疼痛閾値の左右差を認めないとされていることから<sup>27)</sup>、本実験では右側のみを測定した。それぞれの温熱刺激部位に  $16\text{ mm}\times 16\text{ mm}$  の正方形の温度刺激部 (thermode, 図 2) をすべて同一の検者が密着させて保持し、温熱刺激を付与した (図 3, 4)。

温度刺激部表面の疼痛閾値測定開始時の基準温度は被験者が冷たいとも熱いとも感じにくい  $32^{\circ}\text{C}$  とした<sup>26,28-30)</sup>。被験者にはあらかじめパソコンのマウスを保持させ、基準温度からそれぞれの温熱刺激部位に毎秒  $1^{\circ}\text{C}$  の温度上昇刺激を与え、「痛い」と感じたときにマウスをクリックさせて温度を記録し、その温度をもって疼痛閾値とした。記録終了後は毎秒  $8^{\circ}\text{C}$  の割合で基準温度まで速やかに温度を降下させた。連続 6

回、温熱疼痛閾値の測定を行い、temporal summation<sup>31)</sup>による影響を避けるため刺激間隔は 20 秒とした（図 5）。

### 3. 統計処理

痛覚閾値測定の再現性の検討には級内相関係数（intraclass correlation coefficient ; ICC）を用いた。6 回測定した疼痛閾値の比較検討には一元配置分散分析を用い、その後の多重比較検定として Tukey's test を行った。有意水準は  $\alpha=0.05$  とした。統計処理ソフトには SPSS Statistics 19（IBM Inc., Tokyo, Japan）を用いた。

## 実験 2：健常成人における強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討

### 1. 被験者

被験者は実験 1 と同じ健常成人 57 名（男性 35 名；平均年齢  $26.8 \pm 3.8$  歳，女性 22 名；平均年齢  $25.7 \pm 2.3$  歳）とした。

### 2. QST

被験者を室温 20～24℃に調整した静かな部屋に設置した安楽な椅子に座らせ、温熱刺激を与えた。温熱刺激を付与する部位は、実験 1 と同じ右側咬筋筋腹皮膚表面（V3 領域）、右側前腕部皮膚表面（FA 領域）を選択した。

付与する温熱刺激は、実験 1 で測定した 6 回の疼痛閾値の平均値を算出し、これを各被験者の疼痛閾値温度（以下  $t$  °C）とし、 $t-1.0^{\circ}\text{C}$ 、 $t-0.5^{\circ}\text{C}$ 、 $t$  °C、 $t+0.5^{\circ}\text{C}$ 、 $t$

+1.0℃の 5 段階の温熱刺激をランダムに 2 回ずつ、計 10 回付与するように PATHWAY をプログラムした。温熱刺激部表面の基準温度は被験者が冷たいとも熱いとも感じにくい 32℃とし、基準温度から毎秒 8℃の割合で、設定した刺激温度まで速やかに上昇させた。刺激温度に達したのち 5 秒間継続して刺激を与え、刺激終了後は毎秒 8℃の割合で基準温度まで温熱刺激部の表面の温度を降下させた。実験 1 と同じく直前に与えた刺激の影響をなくするため、温熱刺激は 20 秒の間隔をあけて行った (図 6)。

ランダムに与えられる 5 段階の強度の温熱刺激 10 回に対して、被験者が主観的に認知する疼痛の強度を、100 mm スケールの visual analogue scale を用いて記録させた。記録は各刺激の終了直後に行わせた。各刺激強度で visual analogue scale が 2 回記録されるため、その平均値をそれぞれの刺激強度において認知される主観的な疼痛強度とした。

### 3. 統計処理

温熱刺激強度と visual analogue scale の値との関連性を検討するため、Spearman の相関係数を用いて統計解析を行い、有意水準は  $\alpha=0.05$  とした。統計処理ソフトには SPSS Statistics 19 (IBM Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

## 実験 3：慢性痛を有する顎関節症患者における温熱刺激に対する痛みの強さの検討

### 1. 被験者



顎関節症患者は圧倒的に女性が多いこと<sup>21,32,33)</sup>や疼痛の感受性に性差を認めるとする報告<sup>34)</sup>などもあることから、性別による交絡の影響を排除するため、顎関節症群（以下 TMD 群）として、口腔顔面部に顎運動時に生じる慢性的な疼痛を訴えて大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科に初めて来院した女性顎関節症患者 20 名（平均年齢  $45.3 \pm 15.2$  歳）を選択した。また、TMD 群と年齢分布を適合させた対照群（以下 健常者群）として大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科を受診している口腔顔面部に疼痛を認めない患者および職員 20 名（平均年齢  $42.1 \pm 7.3$  歳）を選択した。

TMD 群の包含基準としては、当科で作成したアンケートを用いて、(1) 年齢が 20 歳以上のもの、(2) 初診来院時における口腔顔面部の疼痛が visual analogue scale (0-100 mm) で 40 mm 以上のもの、(3) 3 か月以上痛みが継続しているものとした。除外基準としては (1) 精神疾患を治療中のもの、(2) 口腔顔面部に麻痺を有するもの、(3) 口腔顔面部に皮膚疾患を認めるもの、(4) 来院時に経口避妊薬、鎮痛薬、向精神薬を服用中のものとした。TMD 群においては、両側顎関節 MRI 検査を行った後、経験年数 20 年以上の日本顎関節学会の専門医資格を有する 2 名が同学会の診断基準<sup>35)</sup>に従って顎関節症と確定診断した。症型の内訳は、Ⅰ型が 7 名、Ⅱ型が 3 名、Ⅲa 型が 6 名、Ⅲb 型が 4 名であり、本研究における女性顎関節症患者の中にはⅣ型の患者は含まれなかった。

また健常者群の包含基準は、30 歳以上 60 歳未満である女性とし、除外基準は、(1) 口腔顔面部に疼痛を有するもの、(2) 口腔顔面部に麻痺を有するもの、(3) 口腔顔面

部に皮膚疾患を認めるもの、(4) 経口避妊薬、鎮痛薬、向精神薬を服用中の者とした。

いずれの被験者に対しても、研究の目的、および実験について十分な説明を行った上で実験参加への文書による承諾を得た。

## 2. QST

温熱刺激の付与には PATHWAY を用い、実験 1, 2 と同じく室温 20~24℃に調整した静かな部屋に設置した安楽な椅子に被験者を座らせて実験を行った。温熱刺激部位は、TMD 群は被験者が疼痛を訴える側の咬筋筋腹中央相当部、健常者群は右側咬筋筋腹中央相当部（以下 V3 領域）を触診により特定し、同部の皮膚表面を、また比較部位としていずれの被験者群とも右側前腕部の皮膚表面（以下 FA 領域）を温熱刺激部位として選択した。それぞれの温熱刺激部位に 16 mm×16 mm の正方形の温度刺激部をすべて同一の検者が密着させて保持し、実験 1, 2 と同じプロトコールで温熱刺激を与えた。まず、各被験者における V3 領域、FA 領域の疼痛閾値の測定を行った。基準温度を 32℃とし、毎秒 1℃の温度上昇刺激を与え、被験者が「痛い」と感じた温度を記録した。連続 6 回測定を行い、それぞれの刺激の間は 20 秒の間隔をあけた（図 5）。続いて、6 回測定した疼痛閾値の平均値を算出し、これを各被験者の疼痛閾値温度（ $t$  °C）と設定し、 $t-1.0^{\circ}\text{C}$ 、 $t-0.5^{\circ}\text{C}$ 、 $t$  °C、 $t+0.5^{\circ}\text{C}$ 、 $t+1.0^{\circ}\text{C}$  の 5 段階の温熱刺激をランダムに 2 回ずつ、計 10 回与えた。基準温度を 32℃とし、毎秒 8℃の割合で設定した刺激温度まで速やかに上昇させた。刺激温度に達したら 5 秒間継続して刺激を与え、刺激終了後は毎秒 8℃の割合で基準温度まで温熱刺激部の表面

の温度を降下させた。温熱刺激は 20 秒の間隔をあけて行った (図 6)。ランダムに与えられる 5 段階の強度の温熱刺激 10 回に対して、被験者が主観的に認知する疼痛の強度を、100 mm スケールの visual analogue scale を用いて記録させた。記録は各刺激の終了直後に行わせた。各刺激強度で visual analogue scale が 2 回記録されるため、その平均値をそれぞれの刺激強度において認知される主観的な疼痛強度とした。

### 3. 統計処理

痛覚閾値測定の実験の再現性の検討には級内相関係数 (ICC) を用い、6 回測定した疼痛閾値の比較検討には一元配置分散分析を用い、その後の多重比較検定として Tukey's test を行った。また、各被験者群の測定部位ごとの疼痛閾値温度 ( $t$  °C) の比較には二元配置分散分析を、温熱刺激強度と visual analogue scale の値との関連性の検討には、Spearman の相関係数を用いて統計解析を行った。いずれの統計処理においても有意水準は  $\alpha=0.05$  とした。統計処理ソフトには SPSS Statistics 19 (IBM Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

## 結 果

### 実験 1：健常成人における疼痛閾値定時の疼痛の認知に関する検討

6 回測定した疼痛閾値の再現性を示す ICC は、男性において V3 領域、FA 領域の

順に 0.441, 0.593 であった。女性においては V3 領域, FA 領域の順に 0.601, 0.582 であった。1 回目に測定した疼痛閾値を除いて 2 回目以降に測定した疼痛閾値を用いて再現性を検討したところ, 男性の V3 領域, FA 領域, 女性の V3 領域, FA 領域の順に, 0.665, 0.731, 0.737, 0.804 となり, 男女ともに, いずれの測定部位においても再現性の増加を認め, さらに測定回数を重ねるごとに, 再現性が高まる傾向を認めた (表 1)。

次に, 6 回測定した疼痛閾値を一元配置分散分析, その後の多重比較として Tukey's test により比較した結果, 男性では V3 領域, FA 領域, どちらも 1 回目に測定した疼痛閾値が 2 回目以降に測定した疼痛閾値よりも有意に低かった (V3 領域:  $P = .000 \sim .001$ , FA 領域:  $P = .000 \sim .010$ )。女性では, V3 領域において 1 回目に測定した疼痛閾値が 6 回目に測定した疼痛閾値と比較して有意に低かった ( $P = .045$ )。FA 領域においては, 1 回目に測定した疼痛閾値が 2 回目以降に測定した疼痛閾値よりも有意に低かった ( $P = .000 \sim .023$ ) (図 7)。

ICC および一元配置分散分析の結果から, 健常成人において, 疼痛閾値の測定では 1 回目の測定時に低い値を示し, 2 回目以降の測定において再現性が増す傾向を認めた。

## 実験 2 : 健常成人における強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討

$t-1.0^{\circ}\text{C}$  から  $t+1.0^{\circ}\text{C}$  の  $0.5^{\circ}\text{C}$  間隔の 5 段階の温熱刺激と与えられた強度の異なる

温熱刺激に対する疼痛認知との関係について、まず、温熱刺激の強度とそれに対応する visual analogue scale 値を箱ひげ図で表した (図 8)。男性においては V3 領域、FA 領域ともに刺激温度が高いと visual analogue scale 値もそれに伴い大きくなる傾向を認めた。女性においては、FA 領域では男性と同様に刺激温度が高くなれば visual analogue scale 値も大きくなる傾向を認めたが、V3 領域では同様の傾向を認めるものの、男性ほどの強い傾向は認めなかった。

刺激温度の強度と visual analogue scale 値との関連性を Spearman の相関係数により検討した結果、男性においては相関係数が V3 領域で  $r = .713$  ( $P < .001$ )、FA 領域で  $r = .751$  ( $P < .001$ ) と、有意に非常に高い正の相関関係を示した。女性においては V3 領域で  $r = .600$  ( $P < .001$ )、FA 領域で  $r = .630$  ( $P < .001$ ) 有意に高い相関関係を示したが、相関係数は男性と比較するとやや低い値を示した。

実験 2 の結果より、健常成人においては、男女ともに与えられた温熱刺激の強度と認知する痛み強さとの間に正の相関関係があることが示された。

### 実験 3：慢性痛を有する顎関節症患者における温熱刺激に対する痛みの強さの検討

まず、6 回の疼痛閾値測定の実現性を示す ICC は、健常者群においては V3 領域、FA 領域の順に 0.559、0.664 であった。TMD 群においては V3 領域、FA 領域の順に 0.646、0.602 であった。1 回目に測定した疼痛閾値を除いて計算した 2 回目以降に測定した疼痛閾値の実現性は、健常者群の V3 領域、FA 領域、TMD 群の V3 領域、FA

領域の順に、0.670, 0.767, 0.709, 0.685 であり、いずれの部位においても再現性の増加を認め、さらに測定回数を重ねるごとに、再現性が高まる傾向を認めた (表 2, 図 9).

次に、6 回測定した疼痛閾値を一元配置分散分析およびその後の多重比較として Tukey's test により比較した結果、健常者群においては、V3 領域において、1 回目に測定した疼痛閾値が 2 回目以降の疼痛閾値に対して有意に低く ( $P = .001 \sim .028$ ), 2 回目に測定した疼痛閾値が 6 回目に測定した疼痛閾値と比較して有意に低かった ( $P = .005$ ). FA 領域においては、1 回目に測定した疼痛閾値が 5 回目と 6 回目に測定した疼痛閾値よりも有意に低かった (5 回目:  $P = .016$ , 6 回目:  $P = .029$ ). TMD 群においては、V3 領域は 1 回目に測定した疼痛閾値が 6 回目に測定した疼痛閾値と比較して有意に低かった ( $P = .036$ ). FA 領域は 1 回目に測定した疼痛閾値が 4 回目と 6 回目に測定した疼痛閾値よりも有意に低かった (4 回目:  $P = .043$ , 6 回目:  $P = .009$ ) (図 9).

ICC および一元配置分散分析の結果から、実験 1 と同様に疼痛閾値の測定では 1 回目の測定値が有意に低い傾向を示し、2 回目以降の測定において再現性が増す傾向を認めた (表 2).

各被験者群の疼痛閾値は、健常者群の V3 領域が  $46.2 \pm 2.2^{\circ}\text{C}$ , FA 領域が  $46.0 \pm 1.9^{\circ}\text{C}$  であり、TMD 群の V3 領域が  $45.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , FA 領域が  $46.0 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$  であった (図 10). 二元配置分散分析を用いて、各被験者群の測定部位による疼痛閾値の比較を行



った結果、被験者群間、また測定部位間に有意差を認めなかった。

$t-1.0^{\circ}\text{C}$ から  $t+1.0^{\circ}\text{C}$  の 5 段階の温熱刺激と、与えられた強度の異なる温熱刺激に対する疼痛認知の関係について、まず実験 2 と同様に刺激の強度とそれに対応する visual analogue scale 値を箱ひげ図で表した (図 11)。健常者群においては FA 領域では刺激温度が高くなれば visual analogue scale 値もそれに伴い大きい値となる傾向を認めた。V3 領域に関しては、刺激温度の上昇に伴い visual analogue scale 値も上昇しているが、FA 領域と比較すると、visual analogue scale 値のばらつきが多く、FA 領域ほどの強い傾向は認めなかった。TMD 群においては V3 領域、FA 領域ともに、刺激温度の上昇に伴う visual analogue scale 値の上昇の傾向は弱く、また visual analogue scale 値のばらつきも大きい傾向を認めた。

次に、刺激温度の強度と visual analogue scale 値の関連性を Spearman の相関係数により検討した結果、健常者群においては、FA 領域では  $r = .673$  ( $P < .001$ ) と有意な高い正の相関を認めたが、V3 領域では  $r = .476$  ( $P < .001$ ) と有意ではあるが、FA 領域と比較すると低い正の相関を認めた。TMD 群においては、相関係数が V3 領域で  $r = .305$  ( $P = .002$ )、FA 領域で  $r = .324$  ( $P = .001$ ) と有意ではあるが、相関係数は低く弱い正の相関関係を認めた。

この結果より、TMD 群においては痛みを訴える V3 領域のみではなく、FA 領域においても与えられた温熱刺激の強度と認知する痛みの強さとの間の相関関係は弱く、刺激強度の大小に応じた正確な疼痛認知が行われていないことが明らかとなった。ま

た，健常者群においても V3 領域では FA 領域と比較し，与えられた温熱刺激の強度と認知する痛みの強さにそれほど強い相関関係を認めず，刺激強度の大小に応じた正確な疼痛認知が行われていないことが示唆された。

## 考 察

### 1. 本研究の背景

顎関節症患者の主な疼痛発生部位はいずれも三叉神経支配領域の顎関節と咀嚼筋である。これらの末梢部位で侵害受容が起こり，生じた侵害受容インパルスが大脳皮質に到達してはじめて疼痛として認知される<sup>36)</sup>。疼痛はきわめて主観的な感覚であるため，定量的な評価がきわめて難しく，顎関節症患者の疼痛の程度は基本的に患者の申告に基づいて判断されているのが現状である。さらに顎関節症は多因子性の疾患であり<sup>37)</sup>，痛みが慢性痛に移行することも報告されており<sup>22)</sup>，慢性痛を有する患者では末梢の臨床所見や画像所見に異常を認めないにもかかわらず，継続する痛みを訴えることも少なくなく，治療に苦慮することも多い。これまで，痛みの発生機序の解明には動物実験が多く用いられていたが<sup>38,39)</sup>，情動を伴った脳活動が疼痛の増悪にどのように影響するかを明らかにするには動物実験では限界があり，動物実験は社会生活を送る精神的ストレス，自己が認められない苦痛，貧しさから脱出できない絶望感

などを包含する，ヒト特有の社会的疼痛認知モデルにはなりえない。

近年，痛みの研究手法にパラダイムシフトが起き，機能的画像法（functional brain imaging）を用いて痛みを解明する動きが活発化してきた．ヒトを対象として，痛みという主観的感觉を研究する動きである<sup>40,41)</sup>．これらの痛みの発生機序を解明する動きと同じく，臨床の場においても痛みを客観的に捉えて診断につなげていく動きがあり，その中でも QST を用いて痛みを定量化し，これまで診断が困難であった神経障害性疼痛を鑑別する試みがなされている<sup>23~27)</sup>．

これまでの QST を用いた研究では，疼痛閾値を測定し，その値をもとに感覚の状態を評価し，感覚神経系の病態を分析しようとするものであった<sup>27,45,46)</sup>．しかし，痛みの認知は，侵害刺激の情報がそのままの形で到達することはなく，大脳皮質に到達して疼痛として感じられるまでに中枢においてさまざまな修飾を受けることが知られている<sup>47,48)</sup>．このため，ヒトによっては末梢で受容する侵害刺激に対し，脳で認知する疼痛感覚に歪みが生じているのではないかと考えられるが，QST を用いて疼痛の認知が適正に行われているかどうかを評価する試みはこれまでに行われていない．本研究では，疼痛閾値を測定する際の一定の温度上昇刺激を与えたときの反応と，強度の異なる温度上昇刺激をランダムに与えたときの疼痛の認知を調べ，健常成人，ならびに口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者に対して行い，両者の疼痛感覚に違いがあるかどうかを検討した．

## 2. 研究方法

### 1) 被験者

実験 1 および 2 では健常成人の男女を被験者として選択し、実験 3 では女性のみを被験者として選択した。実験 1 と 2 においては、本研究で行う温熱刺激に対して健常成人がどのような反応を示すかを確認することを目的として行ったが、疼痛の感受性には性差があることが知られているため<sup>49~51)</sup>、男性、女性ともに被験者として選択し、結果の比較を行った。すべての実験において未成年者を避けるため、20 歳以上の被験者を選択した。今回用いた温熱刺激装置である PATHWAY は、温度刺激部を皮膚に密着させて温熱刺激を与えるため、皮膚疾患や麻痺を有していると測定値の信頼性が低下する。このため、皮膚疾患や麻痺を有している被験者は除外した。また、経口避妊薬<sup>52)</sup>、鎮痛薬、および向精神薬は疼痛感受性に影響を及ぼす可能性があるため、来院時にこれらの薬物を服用しているものを除外した。

実験 1 および 2 では被験者として男性および女性を選択したが、実験 3 においては女性のみを被験者として選択した。これは、当病院において慢性痛を有する男性の顎関節症患者の来院が女性と比較してきわめて少なく、顎関節症の有病率に明らかな性差があること<sup>34)</sup>や、慢性痛の発生頻度は 30 歳までは男女差がなく 30 歳以上で女性が高い<sup>53)</sup>ことから、外的妥当性が低下しても性差により結果が交絡されるのを防ぐことを優先して、女性のみを被験者とした。女性においては性周期やホルモンバランスの影響が、中枢での認知過程や痛みの感受性に影響を与える<sup>54)</sup>との報告もある

が、診察を受ける前の患者の状態を把握するため、実験 3 の TMD 群においては初診来院時に研究の同意を得た上で実験を行ったため、被験者の性周期を揃えることは出来なかった。また、TMD 群は、口腔顔面部の慢性的な疼痛を主訴とし、疼痛の除去を治療目標としている患者であるため、初診来院時における口腔顔面部の疼痛が visual analogue scale で 40 mm 以上であることを包含基準とした。さらに、痛みの持続期間については、一般的に 3 か月以上持続するものを慢性痛とすることが適当とされている<sup>55)</sup>ことと、慢性痛ではない痛みを有する被験者をなるべく除外する目的から、3 か月以上痛みが継続するものを包含基準として設けた。症型診断は臨床経験が 20 年以上の歯科医師 2 名が臨床所見と顎関節 MRI 検査に基づいて行っており、正確なものであると考えられる。各症型別（Ⅰ型：7 名、Ⅱ型：3 名、Ⅲa 型：6 名、Ⅲb 型：4 名）に結果の検討を行うべきであると考えるが、それぞれの症型における被験者数が十分ではないため、本研究では TMD 群としてまとめて分析を行った。

対照群は TMD 群の年齢分布と合わせるため、健常者群の包含基準を 30 歳以上 60 歳未満である女性とした。また、一般的に年齢以外に交絡因子となりやすい因子についてもできるだけマッチさせるため、顎関節症患者以外の当科外来患者の中から選択した。

## 2) 疼痛閾値の測定ならびに強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討

実験 1, 2, および実験 3 における実験のプロトコールはすべて同一である。近年、ドイツ神経障害性疼痛研究ネットワーク（DFNS）による大規模な調査が行われてお

り、さまざまな測定機器を用いて痛覚閾値や認知閾値を測定することで、神経障害性疼痛の鑑別診断をする試みがなされている<sup>27,45,46)</sup>。QSTには本研究で用いた温熱刺激以外にも、機械刺激を用いるもの<sup>42)</sup>、電気刺激を用いるもの<sup>9,43)</sup>などがある。機械刺激は検者間の再現性に乏しく、判定至適基準が存在しないため、客観的評価が困難とされている<sup>44)</sup>。また、疼痛には主に関係しない太い知覚神経をも刺激してしまうため、本研究では採用しなかった。また、電気刺激とは異なり、温熱刺激は痛覚と神経の伝導路が同じである<sup>15)</sup>ことから、本研究では温熱刺激を採用した。DFNSでも温熱刺激は用いられており、本研究の実験1, 3で付与した刺激と同じ毎秒1℃の温度上昇刺激を3回反復して与え、その平均値を求めることで閾値の測定を行っている。しかし、本研究においては、疼痛閾値を測定すること自体は目的ではなく、閾値の測定を行う中で、健常成人や慢性痛を有する患者がどのような反応を示し、どのように刺激を認知しているかを検討することを目的とした。そこで、測定の反復回数を6回に増やし、ICCによる再現性と、一元配置分散分析による測定回数ごとの疼痛閾値を比較検討した。また、反復刺激では刺激と刺激の間隔を短くすると、直前の温熱刺激が次にくる刺激への認知に影響を与え、痛みを感じやすくする効果 (temporal summation) があることが知られている<sup>31)</sup>。この影響を排除するため、本研究ではすべての実験で用いた温熱刺激を20秒という十分な間隔をあけて与えた<sup>56)</sup>。基準温度に設定した32℃は、無感温度とされ、被験者が冷たいとも熱いとも感じにくい温度である。DFNSによる疼痛閾値の測定においても基準温度を32℃と設定しており、

温熱刺激を与える際の基準温度として一般的な値として用いられている<sup>27,45,46)</sup>。

実験 2, 3 で用いた強度の異なる温熱刺激に関しては、先に行う 6 回の疼痛閾値測定により得られた値をもとに、 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ の範囲で  $0.5^{\circ}\text{C}$  間隔の 5 段階の強度の刺激付与した。この 5 段階の刺激をランダムに与えることで、付与される温熱刺激が予測できない実験環境を構築した。強度の異なる温熱刺激を付与し、痛みの認知を評価する試みはこれまで行われていないため、本研究で用いた 5 秒間の刺激付与が適正であるかどうかは明らかでない。今回は、事前に検者が自らいくつかの温熱刺激のパターンを試し、皮膚に対して為害性がなく、刺激強度の大小を認知可能であったことから 5 秒間の温熱刺激を与えた。

強度の異なる温熱刺激に対して、主観的に認知する疼痛の強度を本研究では visual analogue scale により評価した。visual analogue scale は痛みの強さを評価する際に広く普及している<sup>57)</sup>。得られた数値はあくまで個人のものであるため、患者間の痛みの強さを比較することはできないが、短期間の痛みの推移を評価するには非常に有用であるため<sup>58)</sup>、本研究においても利用した。

### 3. 研究結果

#### 1) 疼痛閾値測定時の疼痛の認知の評価

実験 1 では、平均年齢が 20 歳代の健常者を被験者として、6 回測定した疼痛閾値を、一元配置分散分析、その後の多重比較として Tukey's test を用いて統計解析した

結果、V3 領域、FA 領域のどちらの部位においても男女問わず 1 回目に測定した値が 2 回目以降の測定値に対して低い値を示す傾向があった。さらに疼痛閾値測定の再現性の検討では、測定回数を重ねるごとに ICC の値が増加し、再現性が増加する傾向を示した。とくに測定が 4 回目以降にもなると級内相関係数が 0.7 以上となり、非常に安定した値をとることが確認できた。

実験 3 においては、平均年齢が 40 歳代の女性の TMD 群と健常者群を被験者として、6 回の反復した疼痛閾値の測定を行ったが、こちらも実験 1 の結果ときわめて同様の傾向を示し、1 回目の測定値が、2 回目以降の測定値に対して低い値を示す傾向を認め、疼痛閾値測定の再現性の検討でも測定回数を重ねるごとに ICC の値が増加し、再現性が増加する傾向を示した。

疼痛閾値測定時の温熱刺激は、6 回すべて毎秒 1℃の温度上昇刺激が与えられることから、1 回目の刺激に対しては、未経験の刺激であるためヒト本来の防御機構が働き、ボトムアップ型の情報処理が行われることで、本来よりも早い反応を示し、それにより疼痛閾値が低く記録されたと考えられる<sup>59)</sup>。しかし、2 回目以降の刺激に対しては、1 回目の刺激情報を学習して作業記憶として脳内に記憶する<sup>60)</sup>ことでトップダウン型の情報処理が行われたため、疼痛閾値が安定して記録され、再現性が増したと考えられる<sup>59)</sup>。すなわち、口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者においても健常成人と同様の疼痛の認知機構が働いていることが結果より明らかとなった。

これまでの QST を用いて閾値そのものを求める研究においては、刺激を繰り返し



行った場合には「慣れ」という問題が生じ<sup>61)</sup>、それにより閾値が上昇するため、閾値を調べる際には「慣れ」を排除する必要があった。そのため、初回の測定値を除外することや、閾値の測定前にどのような刺激がくるかをあらかじめ経験させることが薦められてきた。しかし、実生活ではさまざまな外来刺激を経験、学習、さらに記憶し、その情報をもとに行動を起こしている。本研究では閾値そのものに焦点をあてるのではなく、繰り返される刺激に対してどのような認知をヒトが行っているのかを QST を利用して調べた点において、興味深い結果が得られたと考える。

さらに、実験 3 では TMD 群と健常者群で疼痛閾値温度を 2 元配置分散分析を用いて検討したが、健常者群、TMD 群とも、いずれの測定部位においても有意差を認めなかった。身体の各部位における温熱疼痛閾値を測定した研究は、これまで行われていないが、温覚認識閾値に関しては身体の多くの部位を測定している研究があり<sup>62)</sup>、頬と前腕部における温覚認識閾値に、ほとんど差を認めないという結果が示されており、本研究結果と一致している。また、健常者群と TMD 群における疼痛閾値の比較においても有意差を認めなかったことから、本研究の口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者において、末梢神経や中枢神経が感作され、刺激に対して痛覚過敏の状態になっている可能性はきわめて低いと考えられた。

## 2) 強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討

疼痛閾値の測定では 6 回すべての温熱刺激が同じであり、一定の刺激を反復して付与された場合における疼痛の認知に注目した。実験 2 ならびに、実験 3 では強度の異

なる刺激をランダムに与えることで、被験者に温熱刺激に対する慣れや学習効果が生じないようにし、その状況下で疼痛の認知が適正に行われているかどうかを検討した。実験 2 において、図 8 に示したとおり、男女とも V3 領域、FA 領域のどちらにおいても、刺激温度の上昇に伴って visual analogue scale 値も大きくなる傾向が確認できた。男女間で比較すると、男性の方がその傾向がより強く、箱ひげ図から女性の方が visual analogue scale 値の分布のばらつきが男性と比較して大きい傾向を認めた。温熱刺激の強度と visual analogue scale 値の関連性を Spearman の相関係数により検討した結果、男性では V3 領域、FA 領域ともに相関係数が 0.7 以上 ( $P < .001$ ) という有意な非常に強い正の相関関係を認め、女性においても V3 領域、FA 領域ともに相関係数が 0.6 以上 ( $P < .001$ ) の有意な強い正の相関関係を認めた。この結果は箱ひげ図による視覚的な印象を裏付けるものであり、平均年齢が 20 歳代の健常成人においては、男女とも温熱刺激の強度の差を、痛みの感覚の大きさの差として認知できていることが示された。

女性は男性と比較し、どちらの測定部位においても相関係数が低い値を示したが、男性と女性で疼痛感受性が異なるとする報告がある<sup>49~51)</sup>ことから、本研究結果からも、男性と女性で痛みの認知に差がある可能性は考えられる。健常者では、主として脊髓視床路を上行してきた痛覚のシグナルは視床を介して 1 次・2 次体性感覚野 (S1, S2)、島皮質、前帯状回、前頭前野内側部などの Pain Matrix とよばれる痛みに関連する大脳皮質部位に投射されることとなる。主に体性感覚野はどの部位がどのように痛

いというような感覚・識別的な側面に関与し、帯状回などは不快な情動経験としての痛みに関与するとされている<sup>63)</sup>。痛み反応と状況不安は関係が強いとの報告もある<sup>64)</sup>。実験 1 の疼痛閾値の測定では、反復される温熱刺激はすべて同じであり、結果は男女とも同様の傾向を示したが、実験 2 では毎回の強度の異なる刺激を付与される状況に対し、女性において不安感や恐怖心が男性と比較して強く生じ、痛みの認知過程で情動系による修飾を強く受けたことが、与えられた温熱刺激の情報を適正に判断することを困難にさせたのではないかと想像した。しかし、結果の示す相関係数の差が、男女の疼痛認知に差があると現段階では断定には至らない。今後さらに被験者を増やし、幅広い年齢層で実験を行い検討する必要があると思われる。

実験 3 の TMD 群と健常者群における刺激温度の強度と visual analogue scale 値を箱ひげ図により示した結果（図 11）を見ると、TMD 群は健常者群と比較して、V3 領域、FA 領域ともに刺激温度ごとに示される visual analogue scale 値のばらつきが大きく、刺激温度の上昇に伴って visual analogue scale 値が上昇する傾向が非常に弱かった。Spearman の相関係数についても、TMD 群は V3 領域、FA 領域ともに有意ではあるが相関係数が 0.3 ( $P < .002$ ) 程度のほとんど相関関係を認めない結果となっていた。この結果から、口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者では、三叉神経領域のみならず、前腕部においても、温熱刺激の強弱の判断認知過程が不正確であると考えられる。

また、健常者群においては FA 領域では相関係数が 0.673 ( $P < .001$ ) と有意な強

い正の相関関係を認めたが、V3 領域では相関係数が 0.476 ( $P < .001$ ) と FA 領域と比較して低い相関を示した。この結果から、健常者群においても下顎神経支配領域では刺激の強弱を痛みの強弱として正しく認識することが困難であった。これに関しては検討の余地が残るが、実験 3 の女性健常成人は平均年齢 40 歳代であったことに対し、実験 2 の女性健常成人は平均年齢 20 歳代であり、実験 2 の女性健常成人においては下顎神経支配領域においても、刺激の強度を痛みの強弱として正確に認知できていたことから、加齢に伴い認知機能が低下することや<sup>65)</sup>、女性のホルモンバランスの変化が痛みの認知に影響を与えている可能性が考えられる<sup>66)</sup>。しかし、前腕部においては実験 3 の女性健常成人も刺激の強弱を痛みの強弱として正しく認知できていたことから、口腔顔面部における慢性痛の発症が中年女性において多く認められる<sup>67)</sup> 原因の一つとして、女性の加齢に伴う口腔顔面部の疼痛認知の歪みがあるのではないかと考える。

実験 3 の被験者を TMD 群、健常者群ともに女性に限定したことに関しては、本研究の **limitation** であり、そのことにより外的妥当性が低くなることは否定できない。今後は本研究を男性にも広げて外的妥当性を担保することが求められる。さらに、本研究結果より、慢性痛を有する顎関節症患者では、刺激強度の大小に応じた正確な疼痛認知が行われていないことが明らかとなったが、慢性痛と疼痛感覚の歪みの因果関係を示すことはまだできない。さらなる前向き調査を行うことで、慢性痛を有する顎関節症患者の症状が寛解した場合に疼痛認知の歪みがなくなるのかどうか、また疼痛

認知の歪みに影響を与える要因は何であるのかを検討すべきであると考え.

慢性痛を正確に診断し, 治療に移る流れは未だ確立されていないが, 本研究のような QST を利用した比較的簡便な方法で, 慢性痛の状態を把握することが可能となれば, 慢性痛をその症状別にスクリーニングすることができ, 個々の患者の正確な診断, 治療を行う上で大きな手助けになると考える.

## 結 論

慢性痛を有する顎関節症患者における疼痛感覚について健常成人と比較検討した結果, 以下の結論を得た.

1. 平均年齢 20 歳代の健常成人では, 反復した一定の温度上昇刺激を付与して疼痛閾値の測定を行った場合, 下顎神経支配領域, 前腕部ともに, 1 回目の測定時に低い値を示し, 2 回目以降の測定において再現性が増す傾向を認めた.
2. 平均年齢 20 歳代の健常成人では, 強度の異なる温熱刺激をランダムに付与した場合, 下顎神経支配領域, 前腕部ともに, 刺激強度の大小に応じて正確な疼痛認知が行われていた.
3. 慢性痛を有する女性の顎関節症患者では, 反復した一定の温度上昇刺激を付与し疼痛閾値の測定を行った場合, 下顎神経支配領域, 前腕部ともに 1 回目の測定時に低

い値を示し、2回目以降の測定において再現性が増すという健常成人と同様の傾向を認めた。しかし、強度の異なる温熱刺激をランダムに付与した場合には、疼痛を訴える口腔顔面部のみではなく前腕部においても、刺激強度の大小に応じた正確な疼痛認知ができていなかった。

以上の結果より、口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者では、温熱刺激の強度を痛みの感覚として正確に認知することが困難な状態にあり、中枢における包括的な痛みの認知過程に歪みが生じている可能性が示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご高閲を賜りました、大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座（クラウンブリッジ補綴学分野）の矢谷博文教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究課題を遂行するにあたり、終始懇切なるご指導を賜りました同教室の石垣尚一講師に深く感謝いたします。

最後に、本研究に際し、終始ご理解とご協力を頂きました同教室の教員をはじめ教室員各位ならびに被験者としてご協力頂きました方々に深くお礼申し上げます。

本研究は、科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究・課題番号 24659856）の補助を受けて行った。本研究結果に関し申告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain res Bull* 1988; 21: 923-31.
- 2) Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 123-30.
- 3) Tobin DM, Bargmann CI. Invertebrate nociception: behaviors, neurons and molecules. *J Neurobiol* 2004; 61: 161-74
- 4) Merskey H, Bogduk N. IASP Task force on Taxonomy, Classification of Chronic pain, 2nd ed, Seattle: IASP Press; 1994, 209-14.
- 5) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
- 6) Haraguchi K, Kawamoto A, Isami K, Maeda S, Kusano A, Asakura K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice. *J Neurosci* 2012; 32: 3931-41.
- 7) Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment

of pain. *Pain* 2011; 152: S2-15.

- 8) Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27.
- 9) Menks DL, Swenson MR, Sander HW. Current perception threshold: an adjunctive test for detection of acquired demyelinating polyneuropathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40: 205-10.
- 10) Chien A, Eliav E, Sterling M. Hypoesthesia occurs in acute whiplash irrespective of pain and disability levels and the presence of sensory hypersensitivity. *Clin J Pain* 2008; 24: 759-66.
- 11) Chien A, Eliav E, Sterling M. Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing. *Clin J Pain* 2008; 24: 595-603.
- 12) Chien A, Eliav E, Sterling M. Hypoaesthesia occurs with sensory hypersensitivity in chronic whiplash--further evidence of a neuropathic condition. *Man Ther* 2009; 14: 138-46.
- 13) Freynhagen R, Rolke R, Baron R, Tölle TR, Rutjes AK, Schu S, Treede RD.



Pseudoradicular and radicular low-back pain--a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135: 65-74.

14) Greening J, Lynn B, Leary R. Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain (NSAP) and asymptomatic office workers. *Pain* 2003; 104: 275-81.

15) 三井良之, 松村譲児. 感覚. 尾上尚志, 松村譲児, 糸山泰人ほか編, 病気がみえる vol.7 脳・神経 第1版, 東京: メディックメディア出版 ; 2011, 188-90.

16) Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, Hirai M, Yoshimura N, Coggon D. Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 191-6.

17) Vedolin GM, Lobato VV, Conti PC, Lauris JR. The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *J Oral Rehabil* 2009; 36: 313-21.

18) Apkarian AV. Pain perception in relation to emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 464-8.

19) Van Damme S, Legrain V, Vogt J, Crombez G. Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34, 204-13.

- 20) Babiloni C, Brancucci A, Arendt-Nielsen L, Babiloni F, Capotosto P, Carducci F, Cincotti F, Del Percio C, Petrini L, Rossini PM, Chen AC. Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: a high-resolution EEG study. *Behav Brain Res* 2004; 152: 137-47.
- 21) Morishige E, Ishigaki S, Hirokawa M, Yatani H. Clinical effectiveness of cognitive behavior therapy in the management of TMD. *Int J Prosthodont* 2006; 19: 31-3.
- 22) Dworkin SF. Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders: current status & future relevance. *J Oral Rehabil.* 2010; 37: 734-43.
- 23) Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 393-402.
- 24) Kumru H, Soler D, Vidal J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 598-604.
- 25) Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Júnior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, Balbinot LF, Caumo W. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq*

Neuropsychiatr 2011; 69: 943-8.

- 26) Felix ER, Widerström-Noga EG. Reliability and validity of quantitative sensory testing in persons with spinal cord injury and neuropathic pain. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46: 69-83.
- 27) Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 77-88.
- 28) Lowenstein L, Jesse K, Kenton K. Comparison of perception threshold testing and thermal-vibratory testing. *Muscle Nerve* 2008; 37: 514-7.
- 29) Wasner GL, Brock JA. Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2389-95.
- 30) Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Sensory determinants of thermal pain. *Brain* 2002; 125: 501-10.
- 31) Uhl I, Krumova EK, Regeniter S, Bär KJ, Norra C, Richter H, Assion HJ, Westermann A, Juckel G, Maier C. Association between wind-up ratio and central serotonergic function in healthy subjects and depressed patients. *Neurosci Lett* 2011; 504: 176-80.
- 32) Conti PC, Ferreira PM, Pegoraro LF, Conti JV, Salvador MC. A cross-sectional study of prevalence and etiology of signs and symptoms of

temporomandibular disorders in high school and university students. J

Orofac Pain 1996; 10: 254-62.

33) Levitt SR, McKinney MW. Validating the TMJ scale in a national sample of 10,000 patients: demographic and epidemiologic characteristics. J Orofac Pain 1994; 8: 25-35.

34) Kunz M, Gruber A, Lautenbacher S. Sex differences in facial encoding of pain. J Pain 2006; 7: 915-28.

35) 日本顎関節学会編. 顎関節症における各症型の診断基準. 日顎歯 1999 ; 11 : 120-25.

36) Pfau DB, Geber C, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. Curr Pain Headache Rep 2012; 16: 199-206.

37) Dworkin SF. Perspectives on the interaction of biological, psychological and social factors in TMD. J Am Dent Assoc 1994; 125: 856-63.

38) 倉石泰, 佐々木淳. 実験動物モデルからみた神経障害性疼痛. Anesthesia 21 Century 2010 ; 12 : 2239-45.

39) Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M, Thomas DA. Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. J Neurophysiol 2000; 84: 719-29.

- 40) May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008; 137: 7-15.
- 41) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-84.
- 42) Brennum J, Kjeldsen M, Jensen K, Jensen TS. Measurements of human pressure-pain thresholds on fingers and toes. *Pain* 1989; 38: 211-7.
- 43) Koga K, Furue H, Rashid MH, Takaki A, Katafuchi T, Yoshimura M. Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Mol Pain* 2005; 25: 1-13.
- 44) Walk D, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Edwards RR, Wasan A, Wallace M, Irving G, Argoff C, Backonja MM. Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain* 2009; 25: 632-40.
- 45) Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötterfich IC, Braune S, Flor H, Häge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized

protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231-43.

- 46) Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 15: 598-605.
- 47) Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 314-20.
- 48) DeLeo JA. Basic science of pain. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 58-62.
- 49) Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 371-80.
- 50) Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; 10: 447-85.
- 51) Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996; 65: 123-67.
- 52) Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain* 2005; 116: 359-65.
- 53) 服部政治, 竹島直純, 木村信康ほか. 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. *ペインクリニック* 2004 ; 25 : 1541-51.

- 54) Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. Clin J Pain. 2003; 19: 168-74.
- 55) Bonica JJ. General consideration of chronic pain. The Management of Pain, 2nd ed. Philadelphia: Bonica JJ, Lea & Febiger; 1990, 180-96.
- 56) Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD. Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. Pain 2004; 109: 115-23.
- 57) Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain 1983; 17: 45-56.
- 58) 湊口将幸, 国分敏樹, 鶴岡正吉, 松井洋一郎. 視覚的スケールを用いたヒトにおける実験痛の感覚量測定. 昭和歯学会雑誌 1996 ; 16 : 209-215.
- 59) Legrain V, Mancini F, Sambo CF, Torta DM, Ronga I, Valentini E. Cognitive aspects of nociception and pain: bridging neurophysiology with cognitive psychology. Neurophysiol Clin 2012; 42: 325-36.
- 60) Legrain V, Crombez G, Verhoeven K, Mouraux A. The role of working memory in the attentional control of pain. Pain 2011; 152: 453-9.
- 61) Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. Pain 2007; 131: 21-30.

- 62) Stevens JC, Choo KK. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res* 1998; 15: 13-28.
- 63) Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-72.
- 64) 二渡玉江, 新井治子, 椎原康史, 伊藤善一, 清水千代子, 内海滉. 痛み刺激の反応に関する基礎的研究－皮膚電位水準の変化と性格・不安との関連－. *日本看護研究学会雑誌* 1993 ; 16 : 97-98.
- 65) Blyth FM, Waite LM. Pain, cognitive function and ageing. *Pain* 2010; 151: 3-4.
- 66) LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003; 106: 253-61.
- 67) Sanders AE, Slade GD. Gender modifies effect of perceived stress on orofacial pain symptoms: National Survey of Adult Oral Health. *J Orofac Pain* 2011; 25: 317-26.





☒ 1 PATHWAY

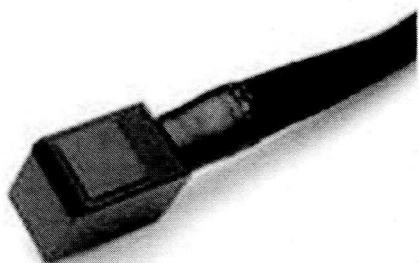


図 2 PATHWAY の温度刺激部 (thermode)

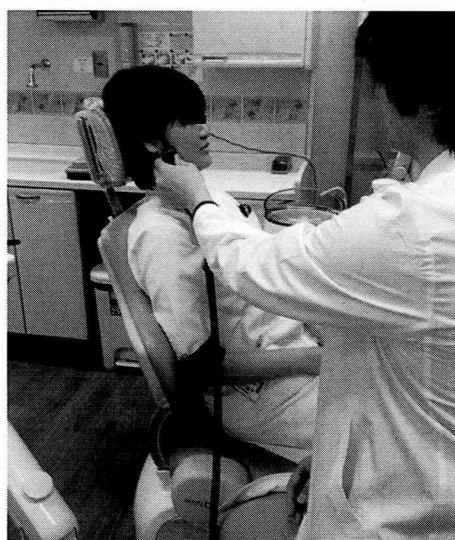


図3 咬筋筋腹中央相当部皮膚表面への温熱刺激付与

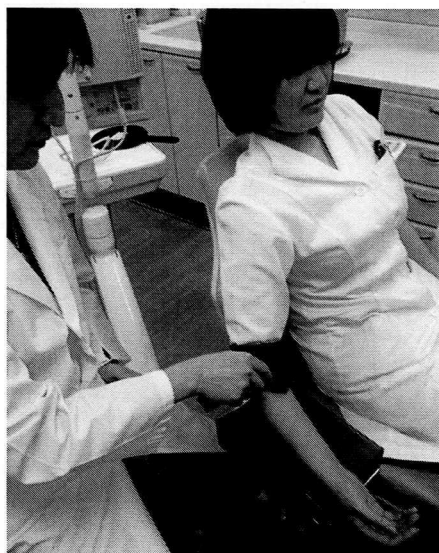


図 4 前腕部皮膚表面への温熱刺激付与

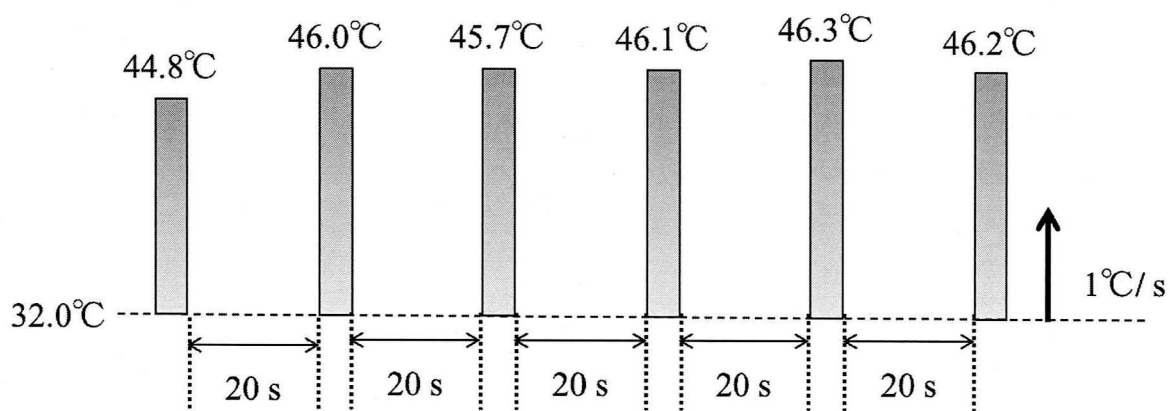


図 5 温熱疼痛閾値測定の一例

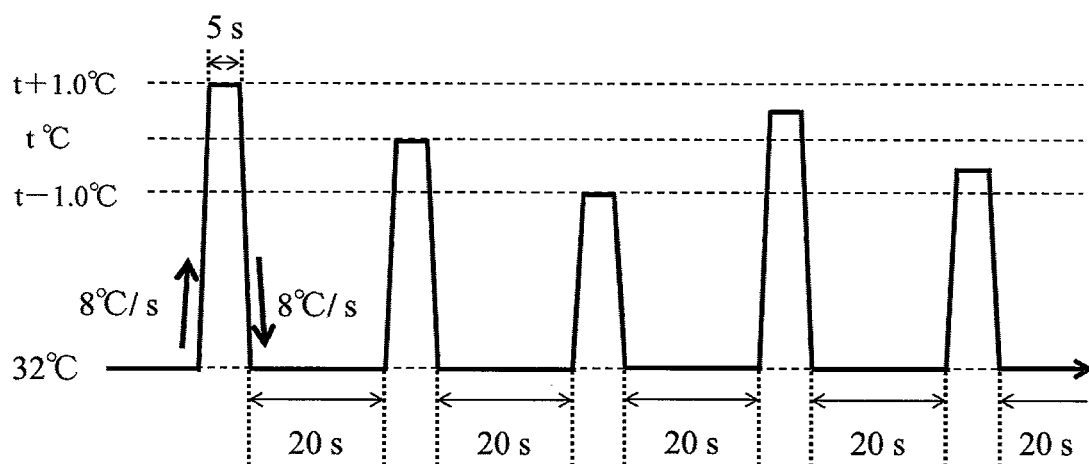


図6 温熱刺激強度と疼痛認知の関連性を測定するための温熱刺激パターン

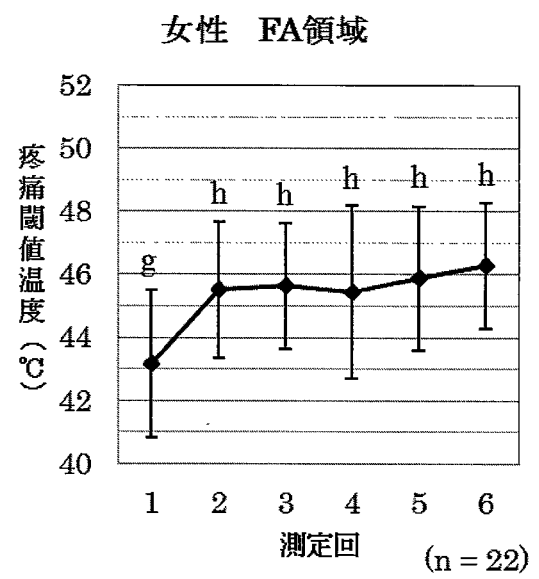
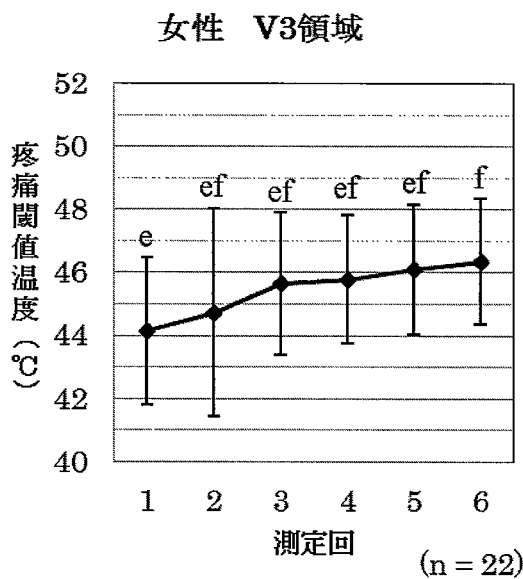
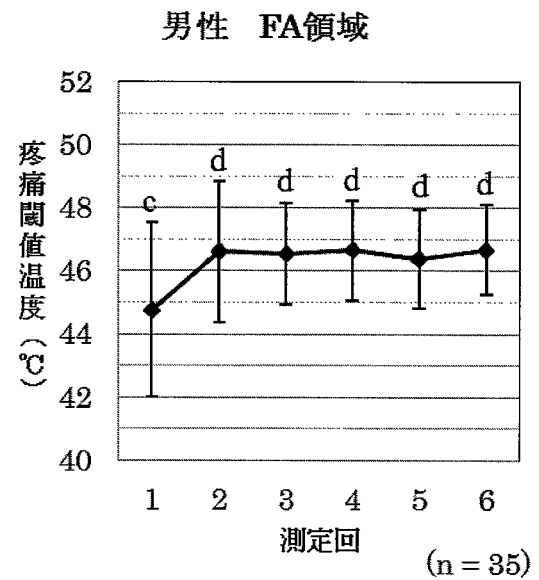
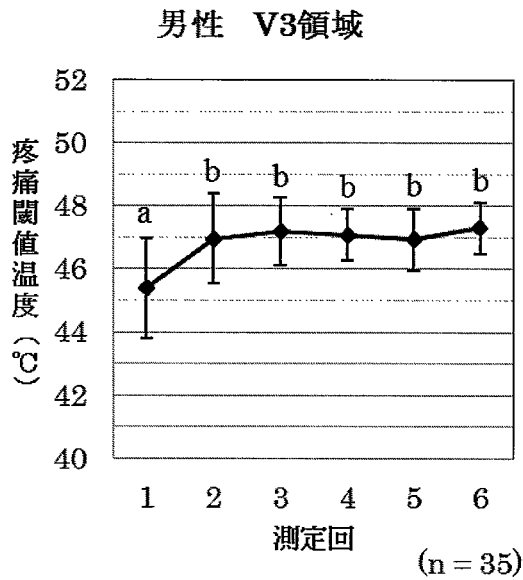


図 7 反復測定した疼痛閾値の比較

※ 一元配置分散分析, post hoc test : Tukey's test

※ V3 領域 : 右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面  
FA 領域 : 右側前腕部皮膚表面

※ 同一のアルファベットをついた測定値間に有意差なし

※  $a < b$  ( $P = .000 \sim .001$ ),  $c < d$  ( $P = .000 \sim .010$ ),  $e < f$  ( $P = .045$ ),  $g < h$  ( $P = .000 \sim .023$ )

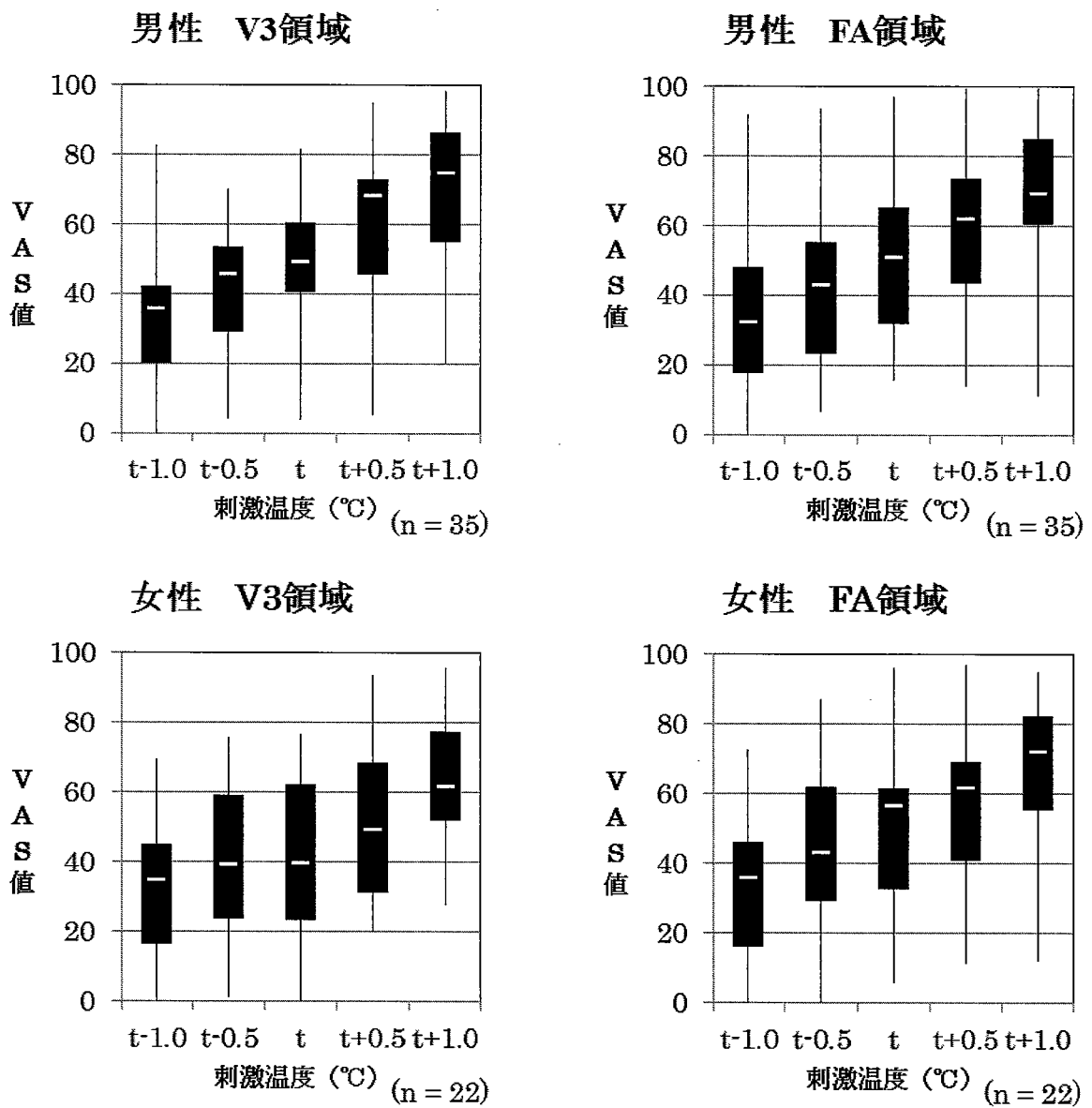


図 8 温熱刺激の強度と visual analogue scale 値

※ VAS : visual analogue scale

※ V3 領域 : 右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面  
FA 領域 : 右側前腕部皮膚表面



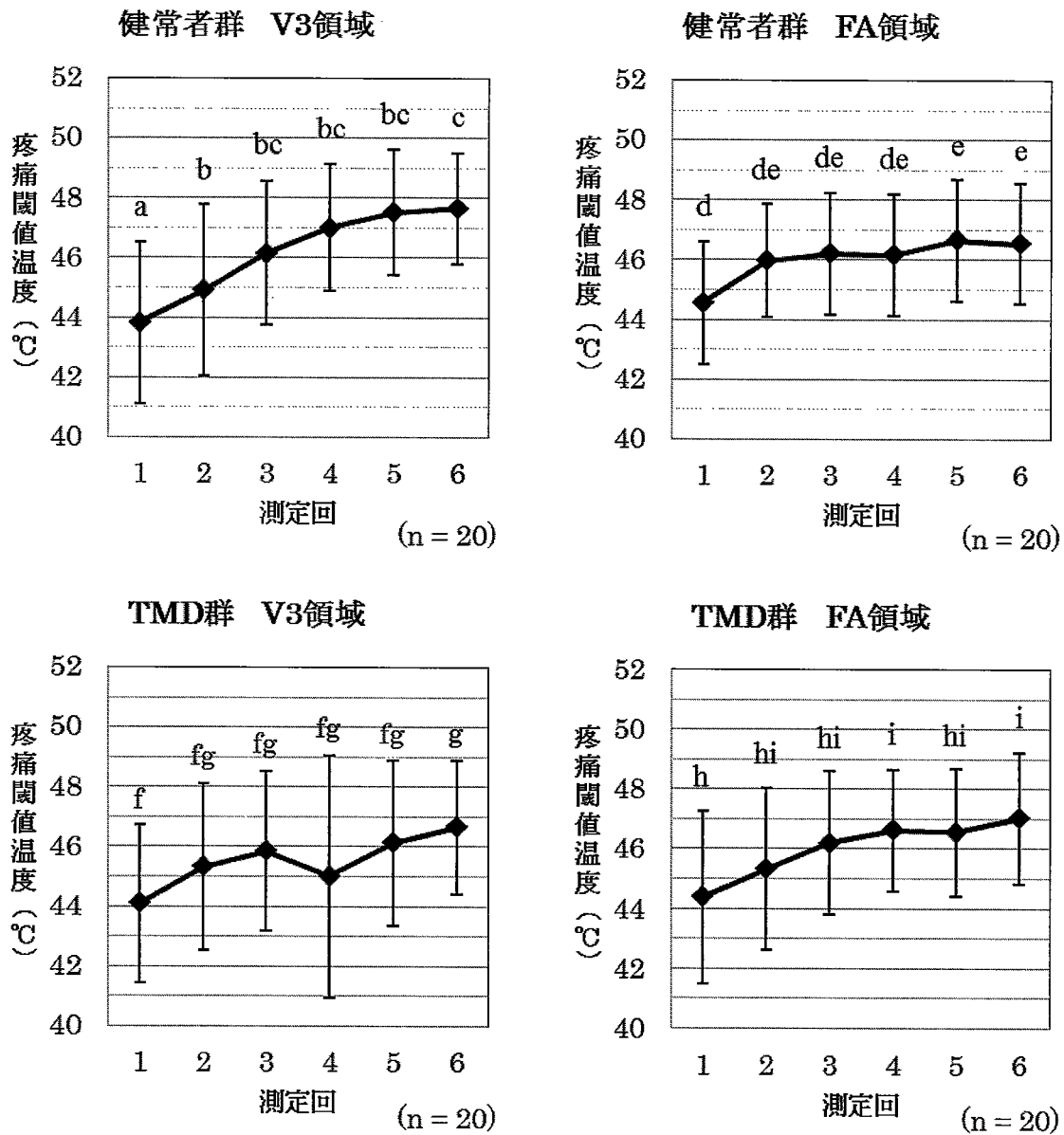


図9 反復測定した疼痛閾値の比較

※ 一元配置分散分析, post hoc test : Tukey's test

※ V3 領域 : 健常者群—右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

TMD 群—疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

FA 領域 : 右側前腕部皮膚表面

※ 同一のアルファベットのついた測定値間に有意差なし

※  $a < b, c$  ( $P = .001 \sim .028$ ),  $b < c$  ( $P = .005$ ),  $d < e$  (5 回目:  $P = .016$ , 6 回目:  $P = .029$ )

$f < g$  ( $P = .036$ ),  $h < i$  (4 回目:  $P = .043$ , 6 回目:  $P = .009$ )

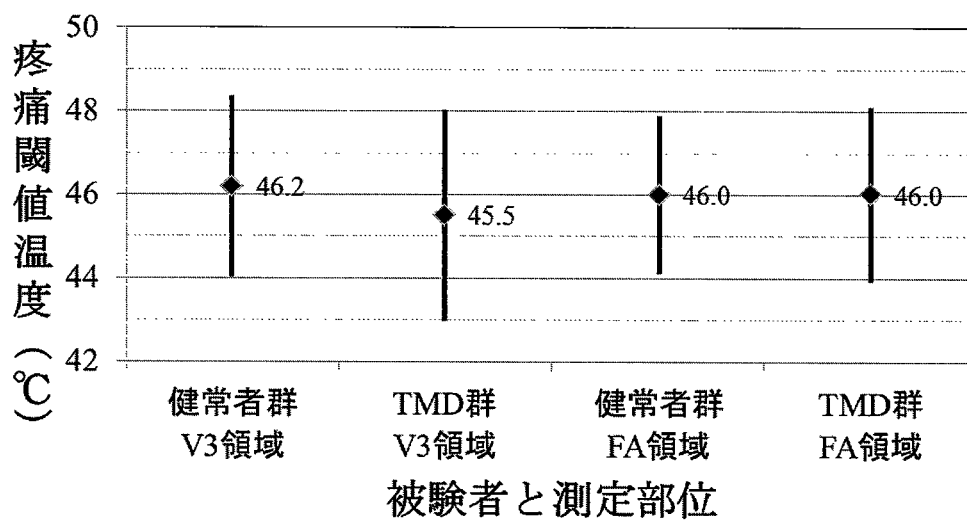


図 10 被験者群間，測定部位間の疼痛閾値の比較

※ 二元配置分散分析

※ V3 領域：健常者群－右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

TMD 群－疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

FA 領域：右側前腕部皮膚表面

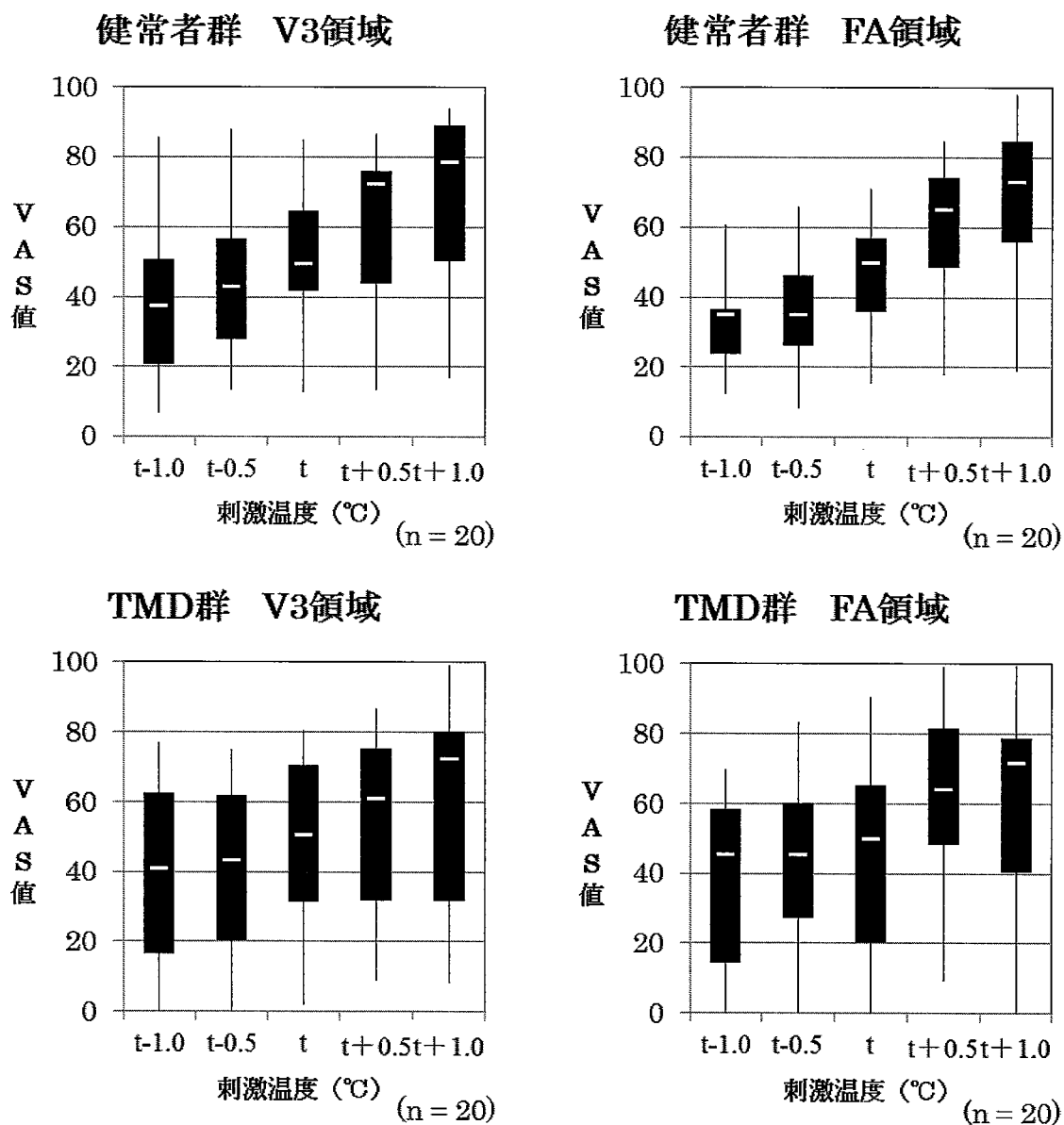


図 11 温熱刺激の強度と visual analogue scale 値

※ VAS : visual analogue scale

※ V3 領域 : 健常者群－右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

TMD 群－疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面

FA 領域 : 右側前腕部皮膚表面

表 1 疼痛閾値測定再現性

| A. 男性 (n=35) |              |       |       |       |       |
|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| 測定部位         | 級内相関係数 (ICC) |       |       |       |       |
|              | 1~6回         | 2~6回  | 3~6回  | 4~6回  | 5~6回  |
| V3領域         | 0.441        | 0.665 | 0.664 | 0.748 | 0.756 |
| FA領域         | 0.593        | 0.731 | 0.761 | 0.752 | 0.819 |

| B. 女性 (n=22) |              |       |       |       |       |
|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| 測定部位         | 級内相関係数 (ICC) |       |       |       |       |
|              | 1~6回         | 2~6回  | 3~6回  | 4~6回  | 5~6回  |
| V3領域         | 0.601        | 0.737 | 0.869 | 0.870 | 0.953 |
| FA領域         | 0.582        | 0.804 | 0.851 | 0.866 | 0.897 |

※ V3 領域：右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面  
FA 領域：右側前腕部皮膚表面

表 2 疼痛閾値測定の変現性

A. 健常者群 (n=20)

| 測定部位 | 級内相関係数 (ICC) |       |       |       |       |
|------|--------------|-------|-------|-------|-------|
|      | 1~6回         | 2~6回  | 3~6回  | 4~6回  | 5~6回  |
| V3領域 | 0.559        | 0.670 | 0.816 | 0.916 | 0.954 |
| FA領域 | 0.664        | 0.767 | 0.793 | 0.855 | 0.895 |

B. TMD群 (n=20)

| 測定部位 | 級内相関係数 (ICC) |       |       |       |       |
|------|--------------|-------|-------|-------|-------|
|      | 1~6回         | 2~6回  | 3~6回  | 4~6回  | 5~6回  |
| V3領域 | 0.646        | 0.709 | 0.722 | 0.744 | 0.894 |
| FA領域 | 0.602        | 0.685 | 0.782 | 0.873 | 0.925 |

※ V3 領域：健常者群－右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面  
TMD 群－疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面  
FA 領域：右側前腕部皮膚表面

