

Title	中枢性感作の評価法としてのDynamic Quantitative Sensory Testの臨床的有用性の検討
Author(s)	森口, 大輔
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/76283
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

中枢性感作の評価法としての **Dynamic Quantitative Sensory Test** の臨床的有用性の検討

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

森口 大輔

I. 緒言

中枢性感作は、「正常あるいは閾値以下の求心性入力に対して示す中枢性神経系の侵害受容ニューロンの亢進した反応性」と国際疼痛学会により定義されている¹。慢性疼痛患者においてしばしば認める組織損傷に不釣り合いな痛みの訴えなどの神経生物学的に説明することができなかった症状は、中枢性感作の結果であると理解されており、慢性疼痛において重要な概念である^{2,3}。

中枢性感作を評価するためのゴールドスタンダードは未だに確立されていないため²⁻⁶、検査法の確立が求められており^{3,5}、数多くの検査法のうち Dynamic Quantitative Sensory Test（以下、dynamic QST）が最も有用であるとされている⁵。Dynamic QST は、様々な刺激による多面的な評価を行うことで痛みの伝導路や感受性を調べる検査法であり、主観的な感覚である痛みを定量的に捉えることができるため、慢性疼痛による体性感覚変化を評価するために広く用いられている⁷⁻¹¹。Dynamic QST により調べることができる Temporal Summation of Second Pain（以下、TSSP）あるいは after sensation は、中枢性感作の指標の一つとされている³⁻⁵。Dynamic QST のプロトコールとして単一の刺激強度が一般的に用いられているが、患者の疼痛閾値は個人差があるため、患者固有の刺激強度を設定するべきであると報告されており¹²⁻¹⁷、dynamic QST の刺激強度は十分に検討されているとは言えない²。また、刺激強度が疼痛閾値を超えると中枢性感作の有無に関わらず TSSP および after sensation が生じ

る可能性が報告されており^{4,15}、TSSP および after sensation が中枢性感作の評価に確実に有用であるのかどうかはいまだ不明であると言ってよい。

また、中枢性感作が生じているとされる慢性疼痛疾患群（central sensitization syndrome）には、睡眠障害、不安感、うつ傾向、疲労感などの臨床症状や精神心理学的因子が痛みに併存していることが多いことが報告されている¹⁸。しかし、dynamic QST と併せて臨床症状および精神心理学的因子を評価した報告は少なく、dynamic QST と臨床症状および精神心理学的因子との関連は十分に検討されていない¹³。

そこで、本研究の目的は、dynamic QST における刺激強度を検証するとともに、TSSP および after sensation が中枢性感作の評価に有用であるかを検証すること、さらに、臨床症状および精神心理学的因子が dynamic QST に影響を与えるかを検証することとした。

II. 参加者および方法

1. 参加者

調査期間中（2017年11月～2019年10月）に、大阪大学歯学部附属病院の職員および大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科を受診し顎関節症と診断された外来患者103名に研究協力を依頼し、下記の包含基準および除外基準を満たす94名を参加者とし

て選択した(表 1). 顎関節症の診断は Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD)¹⁹ に準拠して日本顎関節学会指導医 2 名が行った. 包含基準は, 1) 研究への文書による同意が得られた者; 2) 年齢が 20 歳以上の者とし, 除外基準は, 1) 意思疎通が困難な者; 2) 測定部位に皮膚疾患の既往がある者; 3) 測定部位に麻痺を有する者; 4) 鎮痛薬 (NSAIDs, 麻薬, 抗うつ薬, 向精神薬を含む) を服用中の者とした. 除外した 9 名の内訳は, 研究への同意が得られない者 2 名, 年齢が 20 歳以上でない者 5 名, 測定部位に皮膚疾患の既往や麻痺を有する者 1 名, 鎮痛薬を服用中の者 1 名であった.

上記 94 名の中から, Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15)²⁰, TMD Pain Screener²¹ および健康質問票にて問診をすることで検査前 4 週間に腰痛, 腹痛, 頭痛, 胸痛, 生理痛, 咀嚼筋痛, 顎関節痛を含む全身に疼痛の既往がない者 30 名を非疼痛群として選択した. 同様に, 検査前 4 週間に咀嚼筋痛や顎関節痛の既往があり, DC/TMD に準拠して疼痛関連顎関節症または顎関節症による頭痛と診断された者 39 名を有痛性顎関節症群として選択した. 残りの 25 名は, 顎関節症でないが全身のいずれかに疼痛の既往がある者, あるいは, 顎関節症患者であるが疼痛の既往のない者であった.

2. Dynamic QST の実施

まず, 熱疼痛閾値温度を後述の調節法にて測定し, 個人の疼痛閾値を決定した. 次に, 決定した個人の疼痛閾値を基準として刺激強度を設定し, TSSP および after

sensation を測定した。測定は、参加者を室温 20～24 °Cの静かな部屋に設置した安楽な椅子に座らせて行った。

1) 使用機器

刺激装置には、コンピュータ制御定量的温度感覚検査機器 (PATHWAY: PATHWAY Pain & Sensory Evolution System, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) (図 1) を用いた。PATHWAY は-10 °Cから+55 °Cまでの範囲における任意にプログラムした温冷刺激を与えることが可能な装置で、従来の電気やレーザーによる刺激装置と異なり、測定の安定性や安全性が高い定量的感覚検査システムである。測定に先立ち、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 °C 以内であることを確認した。温熱刺激部 (Thermode) は、30 mm × 30 mm の ATS モデルを用いた (図 2)。

熱疼痛閾値温度の測定は、Response Unit (Medoc Ltd., Israel) (図 3) を参加者自身に操作させて行った。Response Unit の Y を押し続けると刺激温度は毎秒 1 °Cで上昇し、N を押し続けると刺激温度は毎秒 1 °Cで下降するように設定した。

主観的疼痛強度の記録には CoVAS (Medoc Ltd., Israel) (図 4) を用いた。CoVAS は、参加者に装置のつまみをスライドさせることで主観的疼痛強度の記録が可能なポテンシオメータである。100 mm 幅をスライドさせるが、つまみが最も左に位置するときを 0 で「全く痛みがない」とし、最も右に位置するときを 100 で「想像しうる限りの痛み」とし、主観的疼痛強度をリアルタイムで連続記録した。

2) 熱疼痛閾値温度の測定

(1) オリエンテーションおよび Training session

実験内容の説明を原稿（補足資料）に沿って行った上で，熱疼痛閾値温度を調節法にて測定した．すなわち，利き手側母指球に Thermode を密着させ，非利き手で Response Unit を操作させることで，刺激温度の上昇的調整と下降的調整を参加者自身に数回繰り返させて熱疼痛閾値温度を連続記録させた（具体的な操作内容は補足資料にて後述）．基準温度は 32 °C に設定した．参加者が内容を十分に理解し，再現良く記録できるようになるまで繰り返し練習させた．

(2) Testing session

非利き手側母指球に Thermode を密着させ，利き手で Response Unit を操作させて，training session と同様に，熱疼痛閾値温度を測定した．1 セッションあたり，熱疼痛閾値温度を 6 回連続記録させ，3 回目以降の熱疼痛閾値温度の平均値を個人の疼痛閾値 (PT °C) とした (図 5)．

3) TSSP および after sensation の測定

(1) オリエンテーションおよび Training session

実験内容の説明を原稿（補足資料）に沿って行った．First pain（刺激後すぐに生じる，刺すようなはっきりした痛み）ではなく，second pain（刺激後少し遅れて生じる，鈍く灼熱感がある痛み）をどのように感じるのか，主観的疼痛強度の記録に反映させるように指示した．

利き手側母指球に **Thermode** を密着させ、非利き手で **CoVAS** を操作させた。熱疼痛閾値温度の測定により決定した PT °C の刺激を各々 2 秒間隔で 10 回連続行うように **PATHWAY** のプログラミングを行った。刺激中および刺激後の主観的疼痛強度を **CoVAS** にて参加者にリアルタイムで連続記録させ、10 回目の刺激終了後、主観的疼痛強度が 0 となるまで記録を継続させた^{15,22}。基準温度は $PT - 10$ °C に設定した⁹。参加者が内容を十分に理解し、再現良く記録できるようになるまで繰り返し練習させた。

(2) Testing session

非利き手側母指球に **Thermode** を密着させ、利き手で **CoVAS** を操作させた。刺激温度のピークが PT °C, $PT+1$ °C, $PT+2$ °C の刺激を各々 2 秒間隔で 10 回連続行った^{9,23}

(図 6)。基準温度は各刺激温度のピークから 10 °C 低く設定し、主観的疼痛強度の記録は **training session** と同様に行った。検査間に 5 分程度のインターバルを設けて、刺激部に灼熱感や疼痛などの違和感がないことを確認して測定した。

4) TSSP および after sensation の算出

記録させた主観的疼痛強度から **pain intensity** (PI_n : n 回目刺激時における刺激温度のピークと $n+1$ 回目刺激時における刺激温度のピーク間の主観的疼痛強度の積分値)

(図 7) を算出した。TSSP および **after sensation** を評価するため、この **PI** を用いて以下のパラメータを算出した。

(1) TSSP

- i. TSSP intensity (TS_i) : $PI_n - PI_1$ の最大値 (主観的疼痛強度 × sec)

ii. TSSP frequency (TSf) : $P_{n+1} > P_n$ であった回数 (回)

(2) After sensation

10 回目刺激終了後に刺激温度が基準温度に戻ってから、主観的疼痛強度が 0 となるまでの時間 (sec)

3. 臨床症状および精神心理学的因子の評価

1) 臨床症状の評価

顎の痛みの評価に「検査時の顎の痛みの visual analogue scale」、身体症状の評価に「PHQ-15」²⁰、病悩期間の評価に「検査時まで主訴の痛みが継続した期間」を用いた。

2) 精神心理学的因子の評価

痛みの破局的な思考の評価に「Pain Catastrophizing Scale (PCS)」²⁴⁻²⁶、痛みの自己効力感の評価に「Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ)」^{26,27}、睡眠の質の評価に「Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)」²⁸、身体化スコア、抑うつ傾向、不安感の評価に Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90R) 下位尺度の「Somatization (SOM)」, 「Depression (DEP)」, 「Anxiety (ANX)」をそれぞれ用いた^{29,30}。

4. 解析

統計処理ソフトには SPSS Statistics 19 (IBM Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

1) TSSP の多面的評価の検討

すべての参加者 ($n = 94$) を選択した。TSi および TSf の分布の正規性を検討するため、Shapiro-Wilk 検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。また、それらの関連を検討するため、Spearman の順位相関係数を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。

2) Dynamic QST の刺激強度の検討

すべての参加者 ($n = 94$) を選択した。

(1) 参加者ごとの疼痛閾値の分布の検討

個人の疼痛閾値 (PT °C) の分布の正規性を検討するため、Shapiro-Wilk 検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。

(2) 各刺激強度における TSSP 発現様相の検討

Dynamic QST の各刺激強度における TSSP 発現様相を調べた。繰り返し刺激による主観的疼痛強度への経時的影響を検討するため、一般化線形混合効果モデルを用いた。一般化線形混合効果モデルは、残差を対象とした連続データの解析を行うのに適した統計手法であり、参加者間の変動をモデリングすることで、参加者内の変動に焦点を絞った分析を行うことが可能である。共変量を刺激回数、年齢および性別、従属変数を $\log(\text{PI} + 1)$ とした。PI は歪度が 7.1 であり右に歪んだ分布であったため、 \log にて変数変換を行った。有意水準は $\alpha = .05$ とした。次に、TSSP 診断のカットオフ値を $\text{TSf} \geq 3$ かつ $\text{TSi} \geq 10$ に設定し、TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した。

(3) 性別と TSSP 発現様相との関連

繰り返し刺激による主観的疼痛強度への性別の経時的影響を検討するため、一般化線形混合効果モデルを用いた。共変量は刺激回数および年齢、従属変数を $\log(\text{PI} + 1)$ とした。次に、TSSP 診断のカットオフ値を $\text{TSf} \geq 3$ かつ $\text{TSi} \geq 10$ に設定し、TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断し、男女間で比較した。比較検定はカイ二乗検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。

3) 精神心理学的因子と dynamic QST との関連

臨床症状（顎の痛み、病悩期間、PHQ-15）あるいは精神心理学的因子（PCS, PSEQ, SOM, DEP, ANX）と TSSP あるいは after sensation との間の関連を検討するため、Spearman の順位相関係数を用いた。有意水準を $\alpha = .05$ とした。

4) TSSP の有用性の検討

すべての参加者（ $n = 94$ ）から顎関節症でないが全身のいずれかに疼痛の既往がある者、あるいは、顎関節症患者であるが疼痛の既往のない者を除いた、非疼痛群（ $n = 30$ ）と有痛性顎関節症群（ $n = 39$ ）における繰り返し刺激による主観的疼痛強度への経時的影響を検討するため、一般化線形混合効果モデルを用いた。共変量は刺激回数、年齢および性別、従属変数を $\log(\text{PI} + 1)$ とした。次に、TSSP 診断のカットオフ値を $\text{TSf} \geq 3$ かつ $\text{TSi} \geq 10$ に設定し、TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断し、両群間で比較した。比較検定はカイ二乗検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。

5) After sensation の有用性の検討

After sensation の分布の正規性を検討するため、Shapiro-Wilk 検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。中枢性感作の評価における after sensation の有用性を検討するため、after sensation 発現様相を非疼痛群と有痛性顎関節症群との間で比較した。比較検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。また、TSSP と after sensation との関連を検討するため、after sensation 発現様相を TSSP 発現の有無で比較した。比較検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。有意水準は $\alpha = .05$ とした。次に、after sensation は TSSP の検出に有用であるのか検討するために、ROC 曲線を用いた。説明変数を after sensation、従属変数を TSSP の有無とした。

なお、本研究は、大阪大学大学院歯学研究科および歯学部附属病院倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した (H29-E43)。

III. 結果

1. TSSP の多面的評価の検討

TSi および TSf は正規性分布に従わなかった (ともに $p < .001$)。TSi の中央値と四分位数は、PT °C で 0.00 [0.00, 0.03], PT+1 °C で 0.00 [0.00, 10.6], PT+2 °C で 11.5 [0.00,

36.1]であり，TSfの中央値と四分位数は，PT °Cで0.00 [0.00, 0.00]，PT+1 °Cで0.00 [0.00, 0.00]，PT+2 °Cで0.20 [0.00, 1.40]であった（図8）．いずれの刺激強度においても，TSfとTSiとの間に有意な正の相関を認め，順位相関係数はPT °Cで $r_s = .791$ ，PT+1 °Cで $r_s = .921$ ，PT+2 °Cで $r_s = .815$ であった（いずれも $p < .001$ ）（図9）．

2. Dynamic QST の刺激強度の検討

1) 参加者ごとの疼痛閾値の分布の検討

個人の疼痛閾値（PT °C）は正規性分布に従った（ $p = .296$ ）．個人の疼痛閾値は，男女ともに平均値は47.4 °C，標準偏差は1.2 °Cであった．また，その最大値は50.5 °C，最小値は45.2 °Cであった（図10）．

2) 各刺激強度における TSSP 発現様相の検討

繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響を各刺激強度で検討した（図11）．PT °Cの刺激時には，刺激回数を増やしてもPIは1回目刺激時と比較して有意に変化せず（いずれも $p > .05$ ），9回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり，推定平均値は0.381（95%信頼区間：0.165 – 0.597）であった．PT+1 °Cの刺激時には，6回目以降の刺激回数でPIは1回目刺激時より有意に増加し（いずれも $p < .05$ ），9回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり，推定平均値は0.789（95%信頼区間：0.505 – 1.073）であった．PT+2 °Cでの刺激時には，3回目以降の刺激回数で有意に増加し（いずれも $p < .05$ ），9回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり，推定平均値は2.014（95%信頼区間：1.634 – 2.395）であった．TSSP発現の有無を参加者ごとに診断した結果，PT °Cで7%，

PT+1 °Cで 18 %， PT+2 °Cで 50 %の参加者に TSSP を認めた。

3) 性別と TSSP 発現様相との関連

男性においては， PT °Cと PT+1 °Cのいずれの刺激時にも， 刺激回数を増やしても PI は 1 回目刺激時と比較して有意に変化せず（いずれも $p > .05$ ）， 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり， それぞれの推定平均値は 0.352 (95%信頼区間：0.074–0.631)， 0.626 (95%信頼区間：0.233–1.019) であった。 PT+2 °Cの刺激時には， 4 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し（いずれも $p < .05$ ）， 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり， 推定平均値は 2.071 (95%信頼区間：1.465–2.677) であった（図 12）。 TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果， PT °Cで 5 %， PT+1 °Cで 12 %， PT+2 °Cで 46 %の参加者に TSSP を認めた。

女性においては， PT °Cの刺激時には， 刺激回数を増やしても PI は 1 回目刺激時より有意に変化せず（いずれも $p > .05$ ）， 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり， 推定平均値は 0.439 (95%信頼区間：0.129–0.750) であった。 PT+1 °Cの刺激時には， 7 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し（いずれも $p < .05$ ）， 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり， 推定平均値は 0.953 (95%信頼区間：0.551–1.355) であった。 PT+2 °Cの刺激時には， 3 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し（いずれも $p < .05$ ）， 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり， 推定平均値は 2.000 (95%信頼区間：1.508–2.491) であった（図 13）。 TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果， PT °Cで 9 %， PT+1 °Cで 22 %， PT+2 °Cで 53 %の参加者に TSSP を認めた。

TSSP 発現の有無を男女で比較した結果、いずれの刺激強度においても男女間で有意差を認めなかった (いずれも $p > .05$).

3. 精神心理学的因子と dynamic QST との関連

PT °C の刺激時には、TSi と PHQ-15, TSi と SOM, TSi と PCS との間に有意な相関を認め、順位相関係数はそれぞれ $r_s = .251$, $r_s = .273$, $r_s = .250$ であった (いずれも $p < .05$). PT+2 °C の刺激時には、TSi と PHQ-15, TSi と PCS, TSi と PSEQ, after sensation と PHQ-15, after sensation と PCS との間に有意な相関を認め、順位相関係数はそれぞれ $r_s = .232$, $r_s = .228$, $r_s = -.207$, $r_s = .235$, $r_s = .248$ であった (いずれも $p < .05$) (表 2).

4. TSSP の有用性の検討

非疼痛群と有痛性顎関節症群との間で、疼痛閾値および SOM には有意な差を認めなかった. 有痛性顎関節症群は非疼痛群より、年齢、PHQ-15, DEP, ANX および PCS が有意に大きく (いずれも $p < .05$), PSEQ が有意に小さく ($p = .008$), 男女比に有意差を認めた ($p = .037$) (表 3).

非疼痛群においては、PT °C の刺激時には、3 回目から 8 回目の刺激回数で PI は 1 回目刺激時より有意に減少し (いずれも $p < .05$), 9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.194 (95%信頼区間: -0.023 – 0.410) であった. PT+1 °C の刺

激時には、いずれの刺激回数においても PI は有意に変化せず (いずれも $p > .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.454 (95%信頼区間 : 0.059–0.849) であった。PT+2 °C の刺激時には、5 回目、7 回目、8 回目および 9 回目の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 1.241 (95%信頼区間 : 0.664–1.819) であった (図 14)。TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果、PT °C で 0 %、PT+1 °C で 6.7 %、PT+2 °C で 27 % の参加者に TSSP を認めた。

有痛性顎関節症群においては、PT °C の刺激時には、いずれの刺激回数においても PI は 1 回目刺激時と比較して有意に変化せず (いずれも $p > .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.373 (95%信頼区間 : -0.012–0.758) であった。PT+1 °C の刺激時には、7 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 0.722 (95%信頼区間 : 0.294–1.150) であった。PT+2 °C の刺激時には、4 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し (いずれも $p < .05$)、9 回目刺激時の $\log (PI+1)$ が最大であり、推定平均値は 2.174 (95%信頼区間 : 1.560–2.789) であった (図 15)。TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果、PT °C で 10 %、PT+1 °C で 15 %、PT+2 °C で 56 % の参加者に TSSP を認めた。

TSSP 発現の有無を両群で比較した結果、PT+2 °C の刺激時に有意な差を認めた ($p = .023$)。非疼痛群の TSSP 発現率は PT °C の刺激時において 0 %であったため、カイ

二乗検定を行えなかった。

5. After sensation の有用性の検討

After sensation は正規性分布に従わなかった ($p < .001$)。その中央値と四分位数は、PT °C で 0.00 [0.00, 0.00]、PT+1 °C で 0.00 [0.00, 0.00]、PT+2 °C で 0.20 [0.00, 1.40] であった (図 16)。有痛性顎関節症群の after sensation は、非疼痛群と比較して、PT+2 °C の刺激時に有意に大きかった ($p = .047$) (図 17)。TSSP が発現している参加者の after sensation は、発現していない参加者と比較して、いずれの刺激強度でも有意に大きかった (いずれも $p < .001$) (図 18)。

After sensation は TSSP を検出するのに有用であるのかを検討した結果、ROC 曲線の area under the curve は 0.875 であった。TSSP の発現を検出する感度が最も大きいのは、after sensation 0.05 秒であり、感度は 0.809、特異度は 0.912 であった (図 19)。

IV. 考察

中枢性感作は慢性疼痛を理解する上で重要な概念である。慢性疼痛患者は実際の組織損傷に見合わない痛みをしばしば訴えることがあるが、こういった神経生物学的に説明することができない症状は、最近になって中枢性感作の結果であると理解されるようになってきている^{2,3}。中枢性感作が生じたことで多くの疾患に重なって認める慢性疼

痛状態は Chronic Overlapping Pain Conditions (COPCs) とされており、顎関節症、線維筋痛症、過敏性腸症候群、外陰部痛、慢性疲労症候群、間質性膀胱炎、子宮内膜症、緊張性頭痛、慢性腰痛など多数の慢性疼痛疾患にまたがって報告されている^{18,31}。したがって、中枢性感作を評価する検査法の確立が重要であると考えられる^{3,5}。慢性疼痛を正しく診断、治療するためには、中枢性感作が生じているのか否かを調べる必要がある不可欠であり、慢性疼痛の原因が中枢性感作であれば中枢神経系に対するアプローチが必要となる^{2,4,5}。しかしながら、中枢性感作を評価するためのゴールドスタンダードは未だに確立されておらず²⁻⁶、そのため神経生物学的に説明のつかない痛みを中枢性感作の結果であると安易に診断される場合があることは否めない。これまでに提唱されている中枢性感作の評価法には、QST、ニューロイメージング、電気生理学的評価、自己問診票 (Sensory Hypersensitivity Scale) など多数存在するが、痛みの伝導路や感受性を定量的に調べることができる QST が最も有用であるとされている⁵。

QST には、static QST と dynamic QST があるが^{3,5,10}、static QST は単発刺激に対する反応を調べることで、閾値などの基本的な侵害受容機構の状態を評価するのに有用である。Dynamic QST は複数刺激に対する反応である TSSP や Conditioned Pain Modulation (CPM) を調べることで、動的な侵害刺激に対する感受性を評価するのに有用とされている^{7-11,18,32,33}。TSSP は、繰り返し刺激の時間的荷重 (temporal summation) により経時的に痛みが増強する現象であり、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が

活性化して生じる wind-up による脊髄後角（または延髄後角）の侵害受容ニューロンの過敏化反応とされている²⁶。Wind-up は、Mendell³⁴によって提唱され、末梢の C 侵害受容線維を 3Hz より高頻度で繰り返し電気刺激することにより、脊髄後角（または延髄後角）の侵害受容ニューロンの興奮性シナプス後電位（EPSP）発射頻度が増加する現象としてネコに認めたと報告されている。Wind-up が生じる同頻度の侵害刺激により、ヒトにおいても TSSP が生じたと報告されており³⁵、さらに、NMDA 受容体アンタゴニストを投与することで、実験動物において wind-up は減弱し³⁶、ヒトにおいても TSSP は同様に減弱したため^{37,38}、TSSP を調べることで wind-up を評価することができる³⁻⁵。

Central sensitization syndrome において TSSP の増強を認めたため、TSSP は中枢性感作を評価する指標となりうると長年信じられてきた。しかし、TSSP は刺激強度が疼痛閾値を超えると中枢性感作の有無に関係なく生じる生理現象であるため、中枢性感作の評価に有用であるのかどうかは明確にはわかっていない。一般的に dynamic QST の刺激強度は一様であるが、参加者の疼痛閾値には個人差があり、特に central sensitization syndrome では疼痛閾値が低下している可能性が考えられた。近年、dynamic QST のプロトコールとして参加者固有に設定した刺激強度が用いることで、疼痛閾値より低すぎる刺激強度で生じる floor effect、また、疼痛閾値より高すぎる刺激強度で生じる ceiling effect を避けているが、中枢性感作の有無に関わらず TSSP が生じるまで刺激強度を増強しており、中枢性感作がない場合でも TSSP が生じる可能

性があるため、中枢性感作の評価に有用であるかどうか疑わしいと考えられた。そこで、本研究において、参加者の疼痛閾値を基準として設定した刺激強度での TSSP 発現様相を検討することで中枢性感作の評価に適切な刺激強度を検証するとともに、疼痛の既往の有無による TSSP 発現様相を比較することで中枢性感作の評価に TSSP が有用であるかどうかの妥当性を検証した。

After sensation は、繰り返し刺激の終了後にも痛みが持続する現象であり、様々な慢性疼痛疾患（顎関節症、神経障害性疼痛、筋骨格系慢性疼痛疾患）において延長すると報告されており^{5,15,22}、TSSP と同様に、中枢性感作の指標の一つとされている⁵。また、TSSP が生じていれば after sensation は延長することから、TSSP は after sensation に影響を及ぼしている可能性があり、実際に、TSSP を伴って生じた after sensation は中枢性感作の評価に有用であるとの報告がなされている¹⁵。しかし、その一方で、中枢性感作の有無に関わらず after sensation が生じる可能性が報告されていることから¹⁵、after sensation が中枢性感作の評価に本当に有用であるのかどうかは明確にはわかっていない。そこで、本研究において、after sensation は TSSP を伴ってどのように発現しているのか ROC 曲線を用いて検討し、after sensation は中枢性感作の評価に有用であるのかどうかを検討した。

1. Dynamic QST 測定方法

1) 熱疼痛閾値温度の測定

疼痛閾値を測定する方法は、調節法、極限法、恒常法、単純上下法、変形上下法など多数ある。調節法は参加者自身が刺激温度を調節する測定法であり、参加者が理解しやすく、短時間で測定できる利点があるため、本研究においては調節法を選択した。基準温度は無感温度である 32 °C に設定した³⁹。熱疼痛閾値温度は、連続記録測定値の 3 回目以降であれば十分な再現性があることが先行研究において確認されたため、3 回目以降の熱疼痛閾値温度の平均値を個人の疼痛閾値とした⁴⁰。Training session が testing session の測定結果に影響しないように、training session では利き手側母指球、testing session では非利き手側母指球に温熱刺激を与えた。Response Unit を参加者が利き手で操作できるように、testing session の測定部位を非利き手側母指球とした。刺激温度変化を参加者が予測することで測定結果に影響しないように、コンピュータの刺激温度変化の画面を参加者に見せないようにした。また、温熱刺激後に残存した温熱感覚や痛み感覚が測定結果に影響しないように、熱疼痛閾値温度まで達した後は刺激温度を十分に下降するように参加者に指示した。

2) TSSP の測定

咀嚼筋や顎関節などの三叉神経系では侵害性体性感覚は三叉神経脊髄路核（延髄後角）に投射するが、手指、前腕部などの脊髄神経系では侵害情報は脊髄後角に入力するため、侵害情報の入力や投射の経路が異なる。末梢に侵害受容があれば末梢性感作が生じている可能性も考えられ、末梢性感作による影響の可能性を排除し脊髄や延髄より中枢側に生じる中枢性感作のみを明瞭に評価するため、本研究においては、侵害

情報入力経路の異なる脊髄神経系である手を刺激部位として選択した。The Orofacial Pain : Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA) study を代表とする多くの報告でも同様に、顎関節症患者において脊髄神経系の手指や前腕部などに刺激を与えることで TSSP を調べている。

TSSP は、様々な種類の刺激（電気刺激、機械刺激、温熱刺激）によって生じる可能性が報告されているが^{4,5,13,33}、C 侵害受容線維が刺激されることで生じる TSSP を正確に評価するためには、C 侵害受容線維を優位に刺激することができる温熱刺激が適していると考え、本研究では温熱刺激を選択した^{5,13,41,42}。温熱刺激は C 侵害受容線維だけでなく A δ 侵害受容線維も刺激するため、C 侵害受容線維刺激を選択的に評価するには、A δ 侵害受容線維刺激により生じる first pain ではなく、C 侵害受容線維刺激により生じる second pain を主観的疼痛強度として測定するように参加者に指示することが重要である。また、温熱刺激は刺激強度の調節が容易であり、標準化した測定が可能である³²。繰り返しの侵害刺激間隔が 3 秒以内であれば、wind-up および TSSP が生じると報告されている^{5,35-38}。先行研究において、繰り返しの侵害刺激間隔を検討したが、システム上で繰り返しの侵害刺激間隔を 2 秒に設定しても、Thermode での実測値は 2~3 秒と若干の延長を認めたため、3 秒より長くないように補償するため、システム上で 2 秒に設定した。また、温熱刺激後に残存した温熱感覚や痛み感覚が測定結果に影響しないように、検査間に 5 分程度のインターバルを設けた

9,43。

主観的疼痛強度の記録は numerical rating scale が一般的であるが、主観的疼痛強度の記録を標準化するために、本研究においてはリアルタイムで記録することができる CoVAS を用いた。また、TSSP の発現様相を正確に捉えるため、繰り返し刺激の全回数的主観的疼痛強度を算出して TSSP を評価した。

2. TSSP の多面的評価の検討

TSSP を評価するための明確な基準は存在せず^{2,4,5}、TSSP の評価パラメータは研究報告ごとに異なっているため単純に比較することは困難である^{2,4,5}。TSSP の明確な評価基準がないため、TSSP を多面的に評価する必要性が考えられた。そこで、本研究において、TSSP を多面的に評価するため、TSSP の疼痛増強度だけでなく疼痛増強回数も評価パラメータとして用いた。

TSSP の評価パラメータとしては TSSP により生じた疼痛増強度が一般的であり、1 回目刺激時での主観的疼痛強度と全刺激回数時での主観的疼痛強度の最大値の差が評価されており、本研究においては疼痛増強度を TSi とした。疼痛増強度の評価は有用であるが、疼痛増強度は疼痛増強のプロセスを評価することはできない。繰り返し刺激により段階的に主観的疼痛強度が増強した場合でも、ある単回の刺激により瞬間的に主観的疼痛強度が増強した場合でも、疼痛増強したプロセスが異なるにも関わらず最終的な疼痛増強度が同じであれば、両者を同程度の TSSP であると評価してしまう恐れがある。そこで、本研究においては、疼痛増強のプロセスも評価するため、TSSP

により生じた疼痛増強回数 (TSf) を併せて用いることで多面的に評価した。このように、TSSP により生じた疼痛増強度と疼痛増強回数を用いて TSSP を多面的に評価した報告はこれまで認めない。TSi と TSf はいずれの刺激強度においても有意な強い正の相関関係を認めたため、両者は TSSP を異なる角度から評価してはいるが、同様のベクトルから評価しているパラメータであると考えられた。TSSP の発現の有無を参加者ごとに診断するためには、診断のためのカットオフ値が必要であるが、明確なものは存在しない^{2,4,5}。Janal ら¹⁵は TSSP による疼痛増強度が visual analogue scale で 10/100 以上、Kong や Mackey ら^{9,32}は TSSP による疼痛増強度が visual analogue scale で 30~70/100 であれば TSSP であると定義しているが、いずれも根拠が不明確であると考えられた。また、本研究において用いた TSi および TSf の報告はなされておらず参考になるうる根拠は得られなかった。TSf=1~2 のとき、主観的疼痛強度は十分に増強せず TSSP が生じていないと考えられる場合を一部認めたため、TSf のカットオフ値を 3 と決定した。また、TSf ≥ 3 であったとしても、疼痛増強度が十分でない場合を一部認めたため、TSi のカットオフ値を 10 と決定した。これらより、TSf ≥ 3 かつ TSi ≥ 10 であれば TSSP であるとする定義した。

TSSP を評価するためには、各刺激回数の主観的疼痛強度を算出する必要がある。各刺激回数における主観的疼痛強度の代表値を用いることが一般的であるが、主観的疼痛強度が著しく変動する場合は適当な代表値を選択することが困難であると考えられた。そこで、本研究において、各刺激回数の主観的疼痛強度を正確に算出するた

めに各刺激回数における主観的疼痛強度の積分値を算出した。

TSSP 発現様相の解析も多面的に行った。まず、一般化線形混合効果モデルを用いて各刺激回数の推定平均値を算出することで各刺激強度における TSSP 発現の全体的な傾向を評価し、さらに、上記のように定めたカットオフ値により TSSP 発現の有無を診断することで個々の参加者の TSSP 発現率を評価した。

3. Dynamic QST の刺激強度の検討

1) 参加者ごとの疼痛閾値の分布の検討

ヒトの疼痛閾値には個人差があることが知られており^{11,44-47}、本研究においても、標準偏差が 1.2 °C の正規性分布を認めたため、参加者の疼痛閾値には個人差があることが示唆された。これより、参加者の疼痛閾値を基準として dynamic QST の刺激強度を設定するため、本研究において、参加者の疼痛閾値 (PT °C) を基準として決定し、PT °C、PT+1 °C、PT+2 °C を刺激強度として用いた。

2) 各刺激強度における TSSP 発現様相の検討

繰り返し刺激による主観的疼痛強度への経時的影響を調べることで、各刺激強度の TSSP 発現様相を検討した結果、PT °C の刺激時には、繰り返し刺激により PI は有意に変化せず、PT+1 °C の刺激時には、繰り返し刺激により 6 回目刺激以降の PI は有意に増加し、PT+2 °C の刺激時には、繰り返し刺激により 3 回目刺激以降の PI は有意に増加したことから、刺激強度が大きくなれば疼痛増強回数 (TSf) は大きくなる傾向

であることが示唆された。PT °Cの刺激時における刺激回数ごとの $\log(\text{PI}+1)$ の最大値は 0.381, PT+1 °Cの刺激時における刺激回数ごとの $\log(\text{PI}+1)$ の最大値は 0.789, PT+2 °Cの刺激時における刺激回数ごとの $\log(\text{PI}+1)$ の最大値は 2.014 であったことから、刺激強度が大きくなれば疼痛増強度 (TSi) も同様に大きくなる傾向があることが示唆された。TSSP 発現の有無を参加者ごとに診断した結果, PT °Cで 7%, PT+1 °Cで 17 %, PT+2 °Cで 47 %の参加者に TSSP を認め、刺激強度が 1 °C変化することで TSSP の発現様相に大きな変化が現れた。これらより、中枢性感作の有無に関わらず刺激強度が疼痛閾値より大きいほど TSSP が生じる傾向があることが示唆されたため、dynamic QST の刺激強度は疼痛閾値を基に患者固有に設定することが有用であると考えられた。

3) 性別と TSSP 発現様相との関連

PT+1 °Cの刺激時には、男性において、PI は繰り返し刺激により有意に変化せず、刺激回数ごとの $\log(\text{PI}+1)$ の最大値は 0.626 であった、一方、女性において、繰り返し刺激により 7 回目以降の刺激回数で PI は有意に増加し、刺激回数ごとの $\log(\text{PI}+1)$ の最大値は 0.953 であったため、PT+1 °Cの刺激時における TSSP 発現傾向は若干異なる傾向を示した。しかし、TSSP 発現率はいずれの刺激強度においても男女間で有意な差を認めなかったため、性別は TSSP と大きく関連していない可能性が考えられた。

4. 精神心理学的因子と dynamic QST との関連

痛みは、感覚的側面だけでなく情動的側面も併せもつとされており、「実質的または潜在的な組織損傷に伴う、あるいは組織損傷 を表現する言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験」と、国際疼痛学会により定義されている¹。Central sensitization syndrome の主な臨床症状として、睡眠障害、痛み、不安感、うつ傾向、および疲労感が報告されており^{3,18}、DSM-5 分類の身体症状症および関連症群に一部該当するとされている³。しかし、dynamic QST と併せて臨床症状あるいは精神心理学的因子を評価した報告は少なく、それらの関連は十分に検討されていない¹³。そこで、本研究において、臨床症状あるいは精神心理学的因子と dynamic QST との関連を検証した。その結果、いずれの刺激強度においても、臨床症状のパラメータ（顎の痛み、病悩期間、PHQ-15）あるいは精神心理学的因子のパラメータ（PCS, PSEQ, SOM, DEP, ANX）は、TSSP のパラメータ（TSi, TSf）あるいは after sensation のパラメータと弱い相関関係しか認めなかったため（ $r_s < .300$ ）、TSSP あるいは after sensation は臨床症状あるいは精神心理学的因子と大きく関連していないパラメータであることが示唆された。

5. TSSP の有用性の検討

患者の中枢神経系の電気生理学的な反応を実際に確認することはできないため⁵、中枢性感作を確定診断することは難しいが⁵、全身に疼痛の既往が一定期間にまったくなければ中枢性感作が生じている可能性は低いと考えられた。そこで、本研究において、疼痛の既往により群分けした非疼痛群と有痛性顎関節症群の TSSP 発現様相を

比較することで、TSSP は中枢性感作の評価に有用であるのかを調べた。非疼痛群と有痛性顎関節症群のベースラインデータにおいて有意な差をいくつか認めたが、これらは TSSP と大きく関連しないことが本研究の結果において示されていた。

繰り返し刺激による主観的疼痛強度への経時的影響を検討した結果、いずれの刺激強度においても有痛性顎関節症群は非疼痛群より疼痛増強度 (TSi)、疼痛増強回数 (TSf) が大きい傾向であることが示唆された。

PT+2 °Cの刺激時には、有痛性顎関節症群で 56 %、非疼痛群で 27 %に TSSP が発現しており、有痛性顎関節症群のほうが有意に大きかった。Zhou らも、PT+2 °Cの刺激時には、有痛性顎関節症患者は痛みの既往のない健常人に比べて TSSP が有意に大きかったと報告しており、本研究の結果と一致していた。しかし、中枢性感作が生じている可能性の低い非疼痛群であっても 27 %に TSSP が発現しており、PT+2 °Cは中枢性感作を評価するには強すぎる刺激強度である可能性が考えられた。

PT °Cの刺激時には、有痛性顎関節症群で 10 %に TSSP が発現しているのに対して、非疼痛群では TSSP が全く発現していなかった、また、PT+1 °Cの刺激時には、TSSP 発現率は両群に有意な差を認めなかったことから、中枢性感作を調べるためには刺激強度を疼痛閾値 (PT °C) に設定して dynamic QST を行うことが有用であると考えられた。

本研究のみの結果から、慢性疼痛を診断および治療するための臨床的判断の一助となりうる中枢性感作の検査法を確立することは困難であり、さらなる検証が必要と考

えられた。中枢性感作は様々な因子が影響していると思われるため、複合的な診断をすることが重要であるとされており、dynamic QST 単独で中枢性感作を診断することは難しいと考えられる。しかし、TSSP は精神心理学的因子に左右されず中枢性感作を評価可能なパラメータであるとするならば、TSSP は中枢性感作の複合的な診断のための有力な指標の一つとなりうると考える。TSSP の定義、測定方法および評価方法のゴールドスタンダードは存在しないため、TSSP を多面的に評価する必要がある、本研究で用いた TSSP の評価法は中枢性感作の客観的評価法の一つになりうると考えられた。

6. After sensation の有用性の検討

中枢性感作の評価における after sensation の有用性を検討した結果、非疼痛群と有痛性顎関節症群の間では、after sensation は PT °C の刺激時に有意差を認めなかったため、after sensation は中枢性感作の評価に有用であるのか不明であった。中枢性感作が生じている参加者の after sensation 発現様相をさらに検討するべきであると考えられた。カットオフ値を用いた TSSP の評価で中枢性感作を有すると診断された参加者は、有痛性顎関節症群 39 名のうちわずか 4 名で人数が少なく、検討を断念せざるを得ず、今後もデータの蓄積が必要であると考えられた。

After sensation が TSSP 発現を検出するのかを調べた結果、ROC 曲線の area under the curve は 0.875 であり、after sensation が 0.05 秒のとき TSSP 発現検出の感度は 0.809、

特異度は 0.912 であった。TSSP は after sensation に影響を及ぼしており，after sensation は TSSP に伴って生じる現象である可能性が考えられた。これより，after sensation の存在は，TSSP 発現を検出する有用な指標であると考えられた。すなわち，TSSP intensity, TSSP frequency に加え，after sensation は TSSP 発現を検出する指標になりうると考える。

V. 結論

慢性疼痛の診断および治療をするために，中枢性感作の評価法としての dynamic QST の有用性の検討をした結果，以下の結論を得た。

Dynamic QST の刺激強度は疼痛閾値を基に患者固有に設定し，定量的に算出した TSSP intensity と TSSP frequency により TSSP を多面的に評価することが有用である。このようにして求めた TSSP intensity, TSSP frequency は，臨床症状あるいは精神心理学的因子と関連の少ない中枢性感作のパラメータとなり得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講座の石垣尚一准教授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参加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（KAKENHI JP19K10204）の補助を受けて行った。本研究に関し申告すべき利益相反はない。

文献

1. International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain. *Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage* 1994; Second Edition.
2. Curatolo M, et al. Central sensitization: Nice to know? *European Journal of Pain*. 2018;22(2):214-215.
3. Gatchel RJ, Neblett R, et al. Central Sensitization: A Brief Overview. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2018;23(2):e12137
4. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ, et al. The neurobiology of central sensitization. *Journal*

of Applied Biobehavioral Research. 2018;23(2):e12138.

5. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European Journal of Pain*. 2018;22(2):216-241.
6. Tanaka K, Murata S, Nishigami T, et al. The central sensitization inventory predict pain-related disability for musculoskeletal disorders in the primary care setting. *European Journal of Pain*. 2019;23(9):1640-1648.
7. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-243.
8. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439-450.
9. Mackey IG, Dixon EA, Johnson K, Kong JT, et al. Dynamic Quantitative Sensory Testing to Characterize Central Pain Processing. *Jove-Journal of Visualized Experiments*. 2017(120):e54452.
10. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Adams R, Hush JM, et al. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain*. 2017;158(7):1217-1223.

11. Vollert J, Attal N, Baron R, et al. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: An evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain*. 2016;157(3):750-758.
12. Staud R, Price DD, Fillingim RB, et al. Advanced continuous-contact heat pulse design for efficient temporal summation of second pain (windup). *Journal of Pain*. 2006;7(8):575-582.
13. Riley JL, Cruz-Almeida Y, Staud R, Fillingim RB, et al. Effects of manipulating the interstimulus interval on heat-evoked temporal summation of second pain across the age span. *Pain*. 2019;160(1):95-101.
14. Anderson RJ, Craggs JG, Bialosky JE, et al. Temporal summation of second pain: Variability in responses to a fixed protocol. *European Journal of Pain*. 2013;17(1):67-74.
15. Janal MN, Raphael KG, Cook DB, Sirois DA, Nemelivsky L, Staud R, et al. Thermal temporal summation and decay of after-sensations in temporomandibular myofascial pain patients with and without comorbid fibromyalgia. *Journal of Pain Research*. 2016;9:641-652.
16. Ribeiro-Dasilva MC, Goodin BR, Fillingim RB, et al. Differences in suprathreshold heat pain responses and self-reported sleep quality between patients with temporomandibular joint disorder and healthy controls. *European Journal of Pain*. 2012;16(7):983-993.
17. Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yarnitsky D, et al. Contact heat-evoked temporal summation: Tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain*. 2006;122(3):295-

305.

18. Williams DA, et al. Phenotypic features of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2018;23(2):e12135.
19. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of Oral and Facial Pain and Headache*. 2014;28(1):6-27.
20. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, et al. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2002;64(2):258-266.
21. Gonzalez YM, Schiffman E, Gordon SM, et al. Development of a brief and effective temporomandibular disorder pain screening questionnaire: reliability and validity. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(10):1183-1191.
22. Sato H, Saisu H, Muraoka W, Nakagawa T, Svensson P, Wajima K, et al. Lack of Temporal Summation but Distinct Aftersensations to Thermal Stimulation in Patients with Combined Tension-Type Headache and Myofascial Temporomandibular Disorder. *Journal of Orofacial Pain*. 2012;26(4):288-295.
23. Den Boer C, Dries L, Terluin B, et al. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019;117:32-40.

24. 松岡 紘史, 坂野 雄二ら. 痛みの認知面の評価 Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討. *心身医学*. 2007;47(2):95-102.
25. Sullivan M, Bishop S, Pivik J, et al. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7:524-532.
26. 日本疼痛学会. *痛みの集学的診療：痛みの教育コアカリキュラム*. 2016.
27. Nicholas MK, et al. The pain self-efficacy questionnaire: Taking pain into account. *European Journal of Pain*. 2007;11(2):153-163.
28. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ et al. THE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX - A NEW INSTRUMENT FOR PSYCHIATRIC PRACTICE AND RESEARCH. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213.
29. Derogatis LR, et al. Confirmation of the dimensional structure of the scl-90: A study in construct validation. *Journal of Clinical Psychology*. 1977;33(4):981-989.
30. Hardt J, Gerbershagen HU, Franke P, et al. The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. *European Journal of Pain*. 2000;4(2):137-148.
31. Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, et al. Cutoff Value for Short Form of Central Sensitization Inventory. *Pain Practice*. 2019.
32. Kong JT, Johnson KA, Balise RR, Mackey S, et al. Test-Retest Reliability of Thermal Temporal Summation Using an Individualized Protocol. *Journal of Pain*. 2013;14(1):79-88.
33. Kong JT, Schnyer RN, Johnson KA, Mackey S, et al. Understanding Central Mechanisms

- of Acupuncture Analgesia Using Dynamic Quantitative Sensory Testing: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;187182.
34. Mendell LM, et al. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental Neurology*. 1966;16(3):316-332.
35. Nielsen J, Arendt-Nielsen L, et al. The importance of stimulus configuration for temporal summation of first and second pain to repeated heat stimuli. *European Journal of Pain*. 1998;2(4):329-341.
36. Davies SN, Lodge D, et al. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Research*. 1987;424(2):402-406.
37. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*. 1994;59(2):165-174.
38. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM, et al. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;81(1):63-68.
39. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD, et al. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*.

- 2008;139(2):315-323.
40. 福田 修二ら. 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; 2013.
 41. Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, Staud R, Riley JL, et al. Increased spatial dimensions of repetitive heat and cold stimuli in older women. *Pain*. 2017;158(5):973-979.
 42. Marouf R, Piche M, Rainville P, et al. Is temporal summation of pain and spinal nociception altered during normal aging? *Pain*. 2015;156(10):1945-1953.
 43. Zhou P, Li Y, Zhang JL, Chen YM, Wang KL, Svensson P, et al. Temporal Summation of Painful Heat Stimulation Is Facilitated in Trigeminal and Extratrigeminal Regions in Painful Myofascial Temporomandibular Disorders: Evidence from a Case-Control Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2019;33(2):174-182.
 44. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - Part 1: Are there really differences between women and men? *Pain*. 2012;153(3):602-618.
 45. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012;153(3):619-635.

46. El Tumi H, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA, et al. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain*. 2017;21(6):955-964.
47. Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA, Parry GJG, et al. Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(1):17-22.



☒ 1 PATHWAY



図2 Thermode ATS モデル



☒ 3 Response unit



图 4 CoVAS

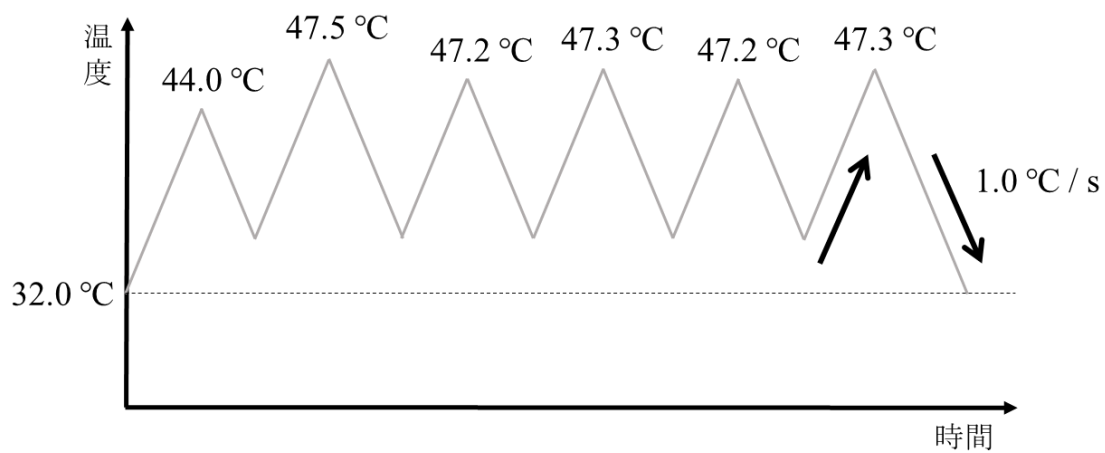


図5 調節法による熱疼痛閾値温度の測定例

この例であれば、 $(47.2 + 47.3 + 47.2 + 47.3) / 4 = 47.25$ °Cを個人の疼痛閾値 (PT °C) と決定した。

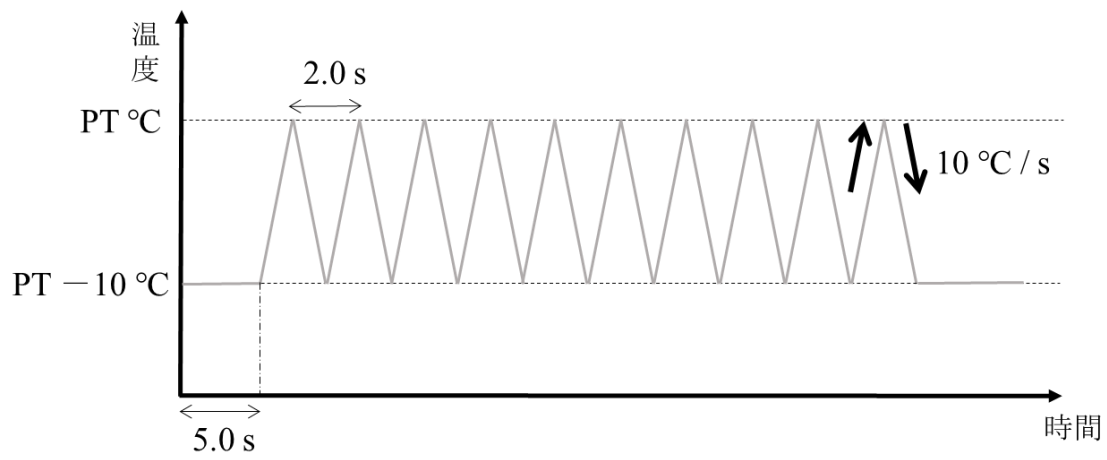


図6 TSSP および after sensation 測定時（刺激強度が $PT\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）の刺激温度変化

【n回目刺激時PI (PI_n) の算出例】

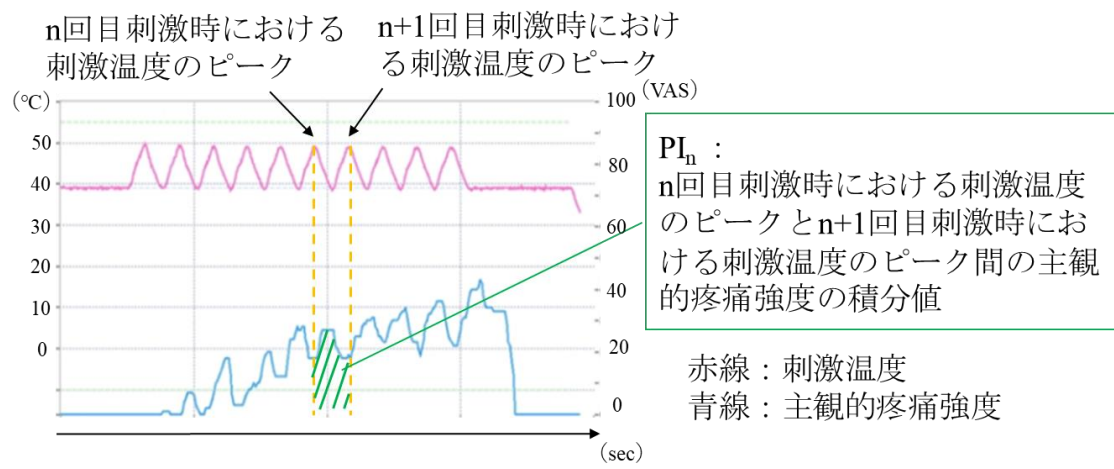
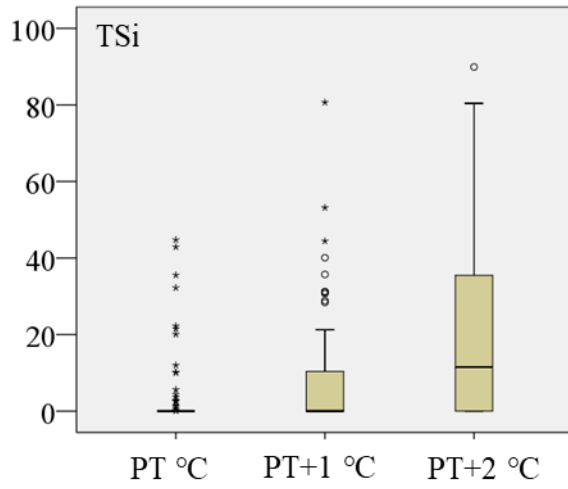


図7 n回目刺激時における pain intensity (PI_n) の算出例

(主観的疼痛強度 × sec)



(回)

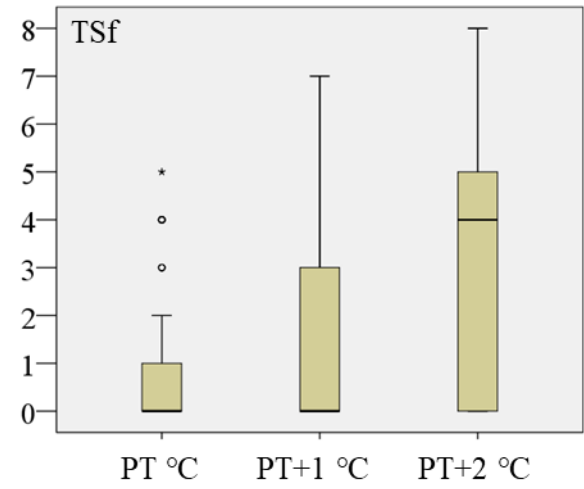


図8 TSSP のパラメータの記述統計量

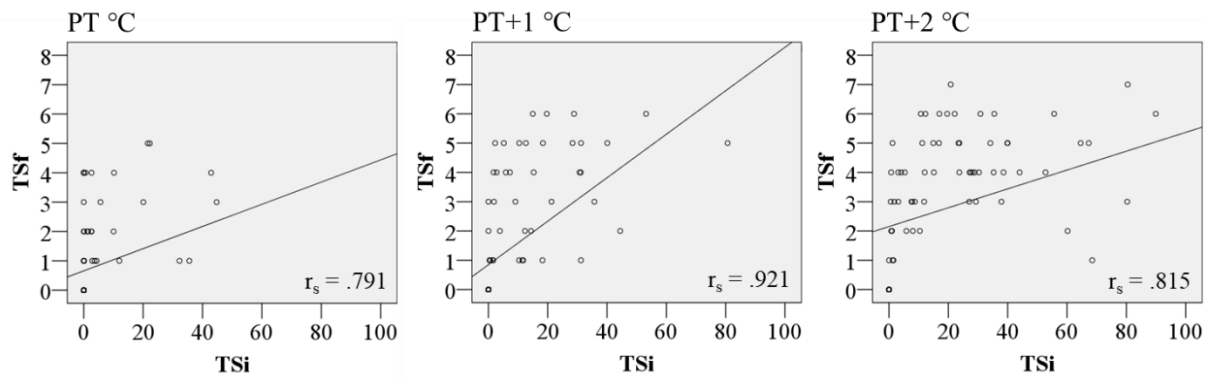


図9 TSi と TSf との関係性

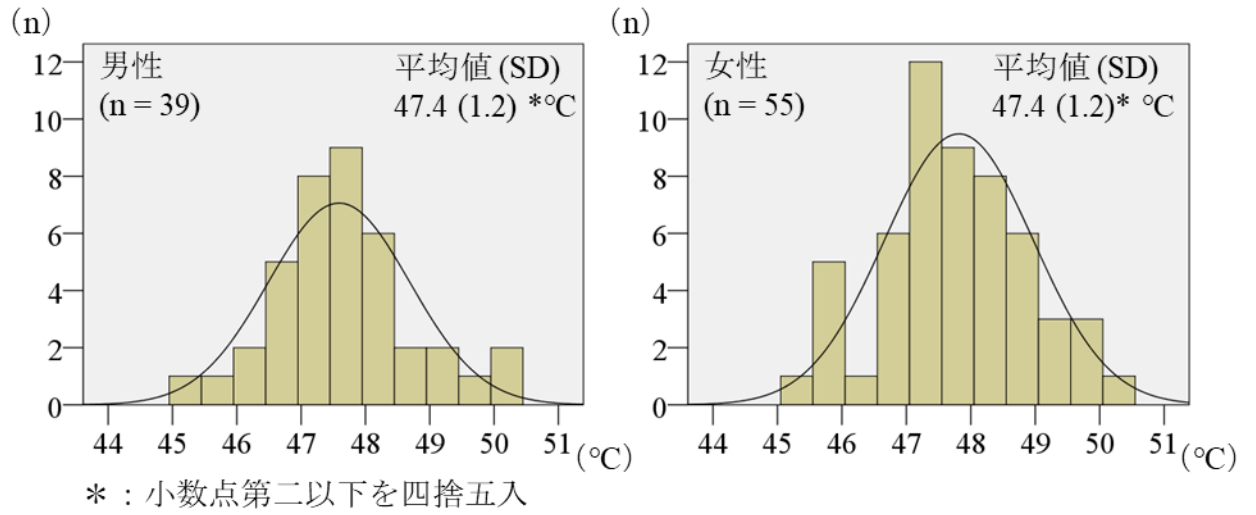
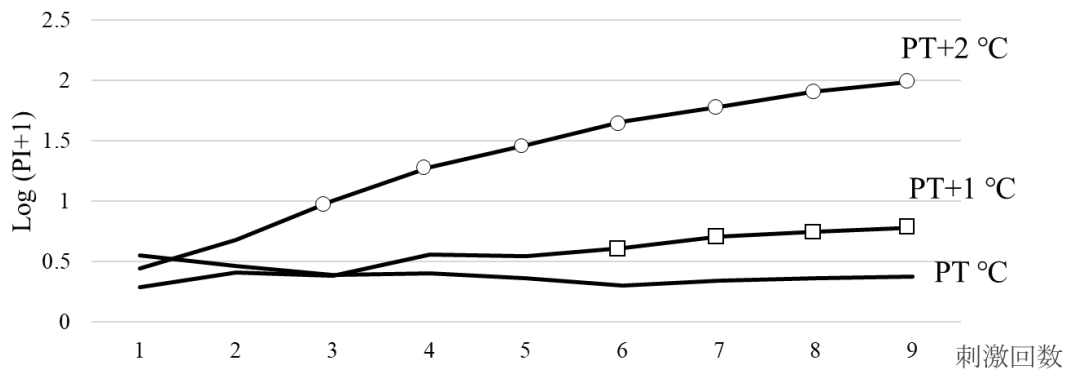


図 10 参加者ごとの疼痛閾値の分布



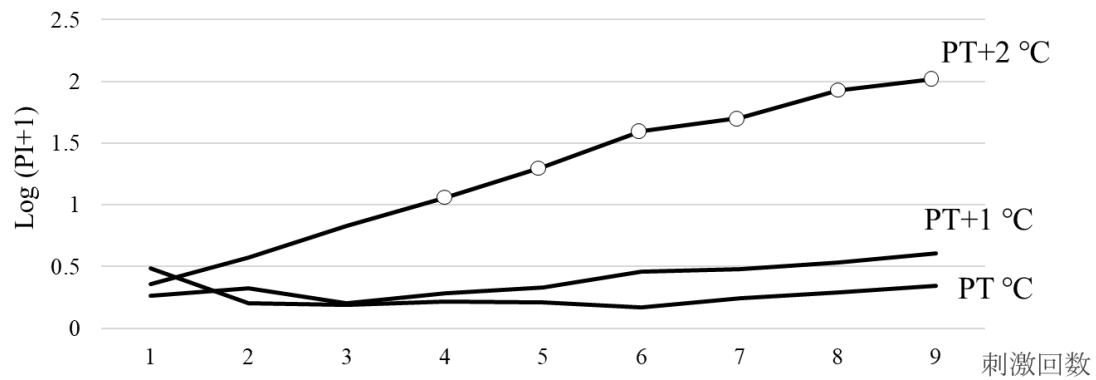
各刺激回数時のlog(PI+1)と1回目刺激時との差の検定

刺激回数	2	3	4	5	6	7	8	9
PT °C	.600	.319	.356	.240	.115	.190	.239	.281
PT+1 °C	.405	.494	.072	.087	.039	.008	.006	.004
PT+2 °C	.165	.002	.000	.000	.000	.000	.000	.000

○ □ : 1回目刺激時のlog(PI+1)と有意差あり

有意確率を示す.

図 11 繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響



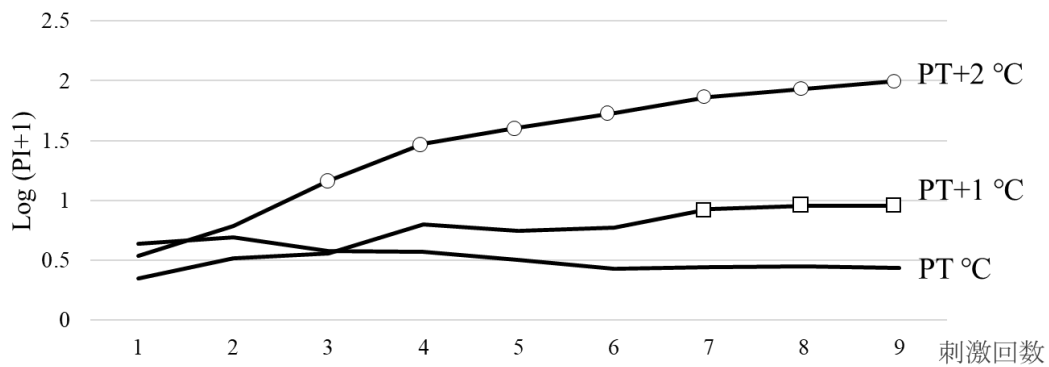
各刺激回数時のlog (PI+1)と1回目刺激時との差の検定

刺激回数	2	3	4	5	6	7	8	9
PT °C	.122	.095	.163	.151	.088	.217	.347	.505
PT+1 °C	.731	.690	.901	.678	.318	.285	.213	.135
PT+2 °C	.311	.050	.006	.001	.000	.000	.000	.000

○ : 1回目刺激時のlog (PI+1)と有意差あり

有意確率を示す.

図 12 男性における繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響



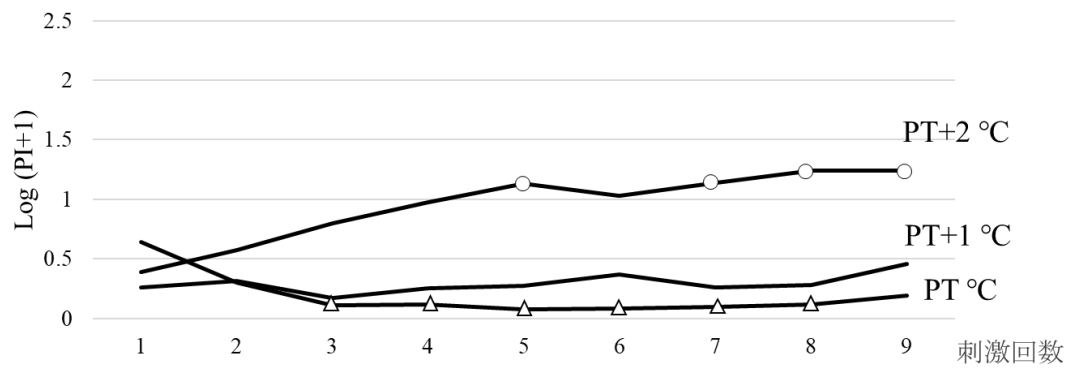
各刺激回数時のlog (PI+1)と1回目刺激時との差の検定

刺激回数	2	3	4	5	6	7	8	9
PT °C	.826	.802	.782	.592	.394	.427	.424	.399
PT+1 °C	.445	.330	.051	.089	.071	.015	.013	.015
PT+2 °C	.319	.020	.001	.000	.000	.000	.000	.000

○ □: 1回目刺激時のlog (PI+1)と有意差あり

有意確率を示す.

図 13 女性における繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響



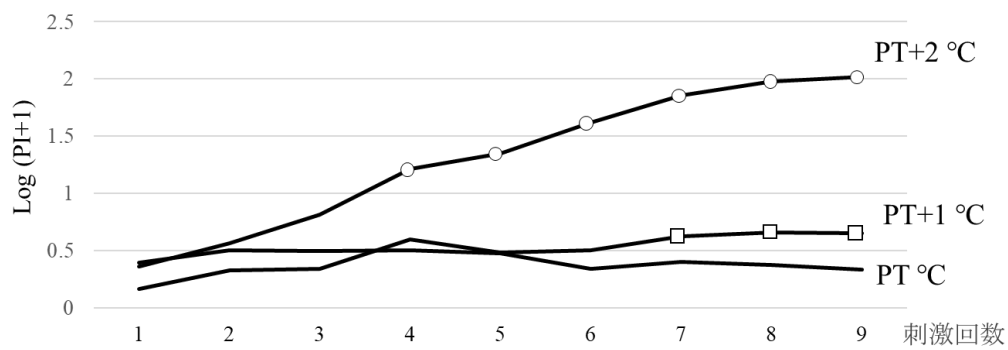
各刺激回数時のlog (PI+1)と1回目刺激時との差の検定

刺激回数	2	3	4	5	6	7	8	9
PT °C	.202	.022	.025	.015	.017	.020	.028	.069
PT+1 °C	.810	.625	.977	.946	.621	.999	.907	.440
PT+2 °C	.544	.196	.078	.028	.052	.032	.015	.016

○△: 1回目刺激時のlog (PI+1)と有意差あり

有意確率を示す.

図 14 非疼痛群における繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響



各刺激回数時のlog (PI+1)と1回目刺激時との差の検定

刺激回数	2	3	4	5	6	7	8	9
PT °C	.665	.688	.665	.748	.827	.748	.929	.796
PT+1 °C	.417	.559	.055	.155	.133	.043	.039	.038
PT+2 °C	.386	.080	.005	.001	.000	.000	.000	.000

○ □: 1回目刺激時のlog (PI+1)と有意差あり

有意確率を示す。

図 15 有痛性顎関節症群における繰り返し刺激の主観的疼痛強度への経時的影響

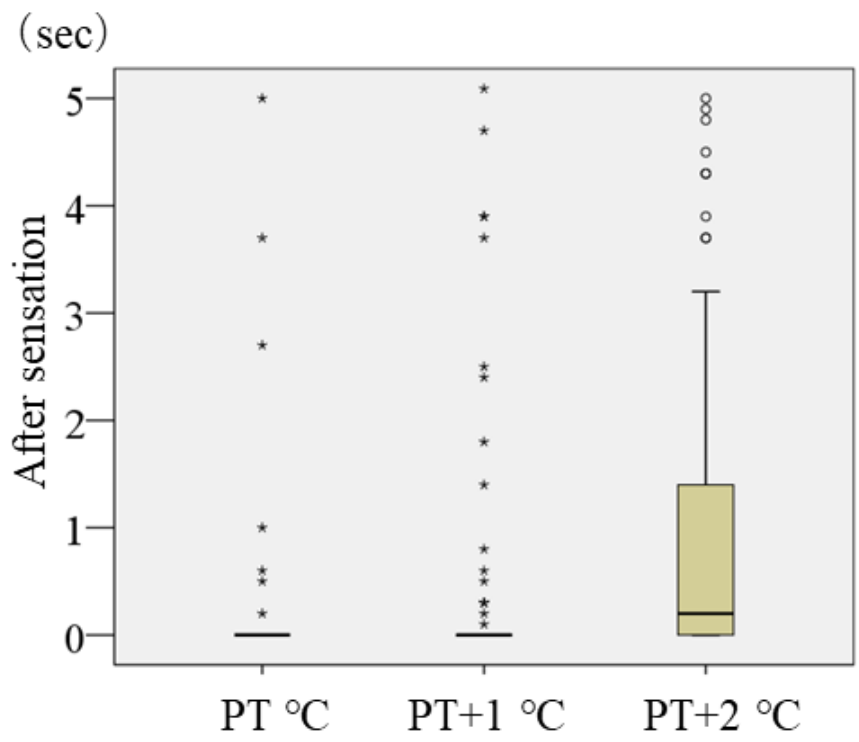


図 16 After sensation の長さ (sec)

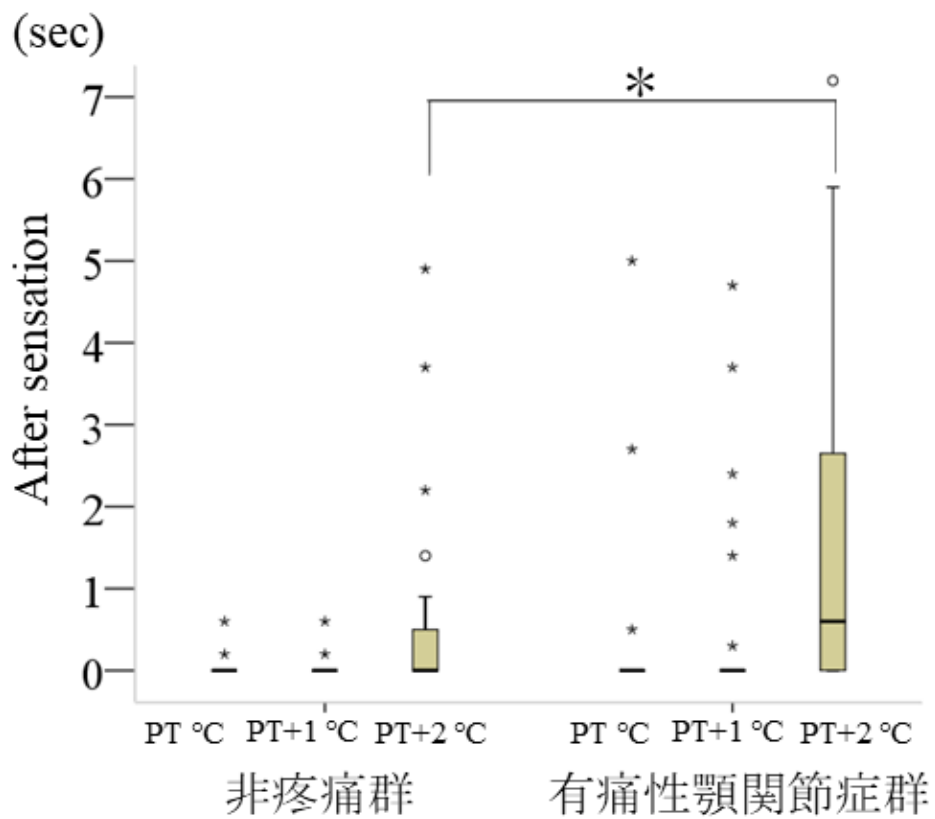


図 17 有痛性顎関節症群および非疼痛群における after sensation の発現様相

* $p < .05$

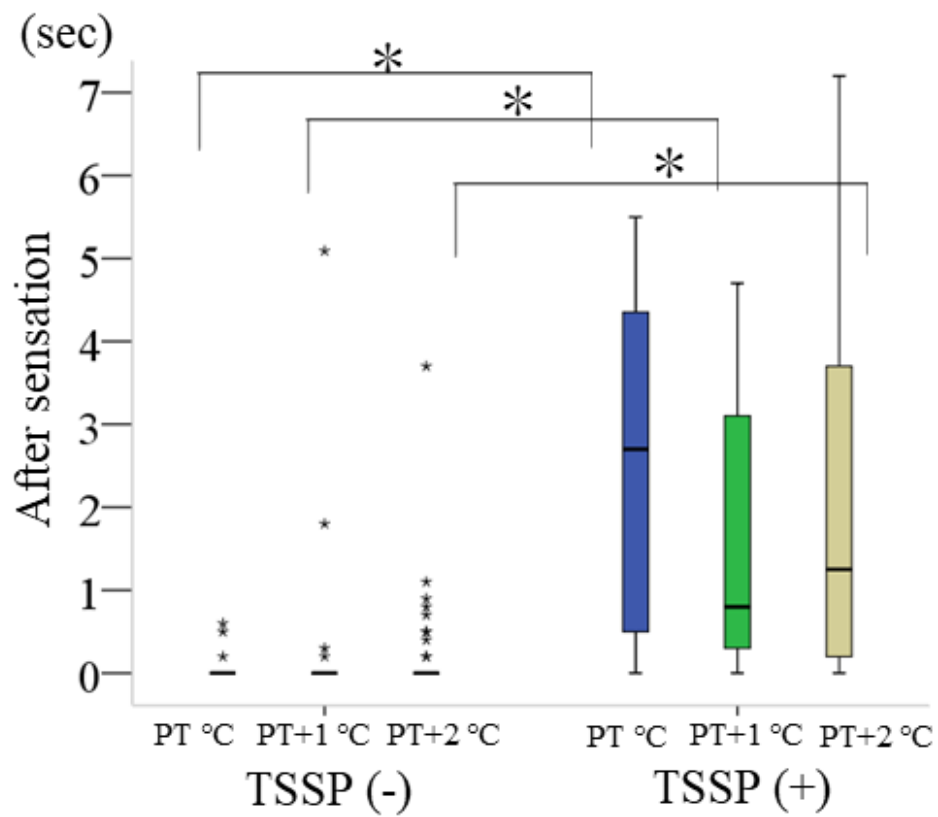


図 18 TSSP 発現の有無による after sensation 発現様相

*p < .05

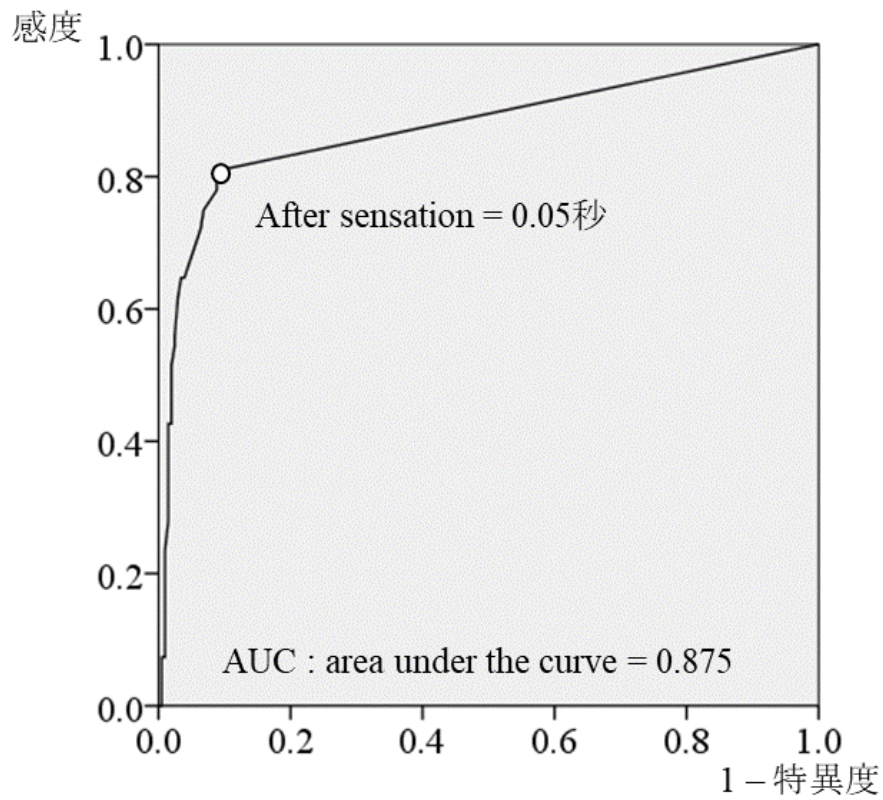


図 19 After sensation の TSSP 発現検出における ROC 曲線

表 1 すべての参加者のベースラインデータ (n = 94)

職員：顎関節症患者（人）	52 : 42
年齢（歳）	52 (17)
男性：女性（人）	39 : 55
疼痛閾値（°C）	48 (1.1)
顎の痛み（0 - 100）	53 (4.3)
PHQ-15（0 - 30）	1.0 [0.0, 5.0]
病悩期間（月）	5.0 [2.0, 21]
SOM（0 - 100）	49 (13)
DEP（0 - 100）	52 [42, 59]
ANX（0 - 100）	46 (9.2)
PCS（0 - 52）	20 (2.2)
PSEQ（0 - 60）	33 (2.9)
PSQI（0 - 21）	5.0 [3.0, 7.0]

平均値（標準偏差），中央値 [四分位数]を示す。

表 2 臨床症状あるいは精神心理学的因子と，TSi，TSf あるいは after sensation との
相関関係

	顎の 痛み	PHQ- 15	病悩 期間	SOM	DEP	ANX	PCS	PSEQ	PSQI
PT °C									
TSi	.034	.251*	-.242	.273*	.169	.200	.250*	-.164	.038
TSf	.003	.197	-.154	.201	.107	.115	.179	-.129	.051
After sensation	-.130	.101	-.311	.134	.134	.126	.158	-.117	.161
PT+1 °C									
TSi	-.194	.076	.027	-.062	-.029	-.034	.093	-.116	.009
TSf	-.205	.044	.054	-.016	-.022	-.031	.080	-.193	.013
After sensation	-.139	.053	-.089	.091	.041	.010	.145	-.194	-.046
PT+2 °C									
TSi	-.039	.232*	-.080	.054	.116	.065	.228*	-.207*	.021
TSf	-.179	.176	.149	.130	.080	.108	.143	-.203	.077
After sensation	.155	.235*	.136	.077	.077	.120	.248*	-.100	.065

順位相関係数を示す.

*p < .05

表3 非疼痛群および有痛性顎関節症群のベースラインデータ

	非疼痛群 n = 30	有痛性顎関節症群 n = 39	p 値
年齢 (歳)	28 (2.8)	53 (17)	< .001
男性 : 女性 (人)	15 : 15	10 : 29	.037
疼痛閾値 (°C)	47 (0.9)	48 (1.1)	.071
PHQ-15 (0 - 30)	0.0 [0.0, 1.0]	4.0 [2.0, 10]	< .001
SOM (0 - 100)	41 (7.8)	58 (8.9)	.293
DEP (0 - 100)	46 [38, 53]	57 [52, 60]	< .001
ANX (0 - 100)	41 (5.2)	50 (10)	.003
PCS (0 - 52)	7.6 (8.3)	20 (12)	.041
PSEQ (0 - 60)	40 (9.6)	33 (16)	.008

平均値 (標準偏差), 中央値 [四分位数]を示す.

補足資料

Dynamic QST 測定の説明要旨

1. オリエンテーション

温熱刺激を与えて、痛みの感じ方を検査します。刺激温度は安全範囲内で上限は 52℃に設定しており、上限を超えれば自動的に停止するようにしています。また、何か異変があればすぐに中断しますので、検査の途中でも構わず伝えてください。

2. 熱疼痛閾値温度の測定

熱刺激部を掌に固定し、逆の手でマウスを操作することで温度をご自身で調節してもらいます。マウスの Y を押すと温度は上昇し、N を押すと温度は下降します。1秒に 1℃の変化でゆっくり温度が変化しますので、ボタンは長押しをして温度を調節してください。はじめの温度は 32℃に設定していますので、Y を押して温度を上昇させてください。温度を上昇させると、熱く感じるようになり、次に痛みを感じます。痛みを感じれば、我慢をしなくても大丈夫ですので、N を押して温度を下げてください。体温と同じくらいまで温度をしっかりと下げて、痛い感じの余韻がなくなれば、Y を押して温度を上昇させてください。この一連の動作を連続で 6 回程度繰り返してもらいます。熱い感覚と痛い感覚は混同しやすいので、区別して操作するように注意してください。

3. TSSP および after sensation の測定

熱刺激部を掌に固定し、逆の手で CoVAS を操作してもらいます。刺激温度は自動的に変化しますので、感じている痛みの程度を CoVAS にて記録してください。「0」は痛みがまったくない、「100」は想像しうる限りの最大の痛みであると仮定し、CoVAS のつまみをスライドさせて、0~100 で感じている痛みの程度を表現してください。1 秒に 10 °C 温度が上昇し、その後すぐに 1 秒で 10 °C 温度が下降する一連の温度変化が、10 回連続であります。温度変化終了後も、痛みが継続して感じているのであれば、CoVAS を操作して痛みの程度を記録してください。

熱刺激に対して、2 段階で痛みを感じます。はじめは、鋭く刺すような痛みを熱刺激とほぼ同時に感じます。次に、最初のとげのある痛みに比べてわずかに遅れて、火傷やズキズキするような痛みを感じます。1 段階目の痛みや、刺激温度変化ではなく、2 段階目の痛みのみに着目して、痛みの程度を記録するように注意してください。