

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659856

研究課題名(和文)難治性顎関節症診断のための疼痛感覚の歪みを応用した定量的感覚検査方法の確立

研究課題名(英文)Cognitive distortion of pain in patients with chronic temporomandibular disorders

研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI, SHOICHI)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：40212865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：慢性痛は組織損傷の通常の治癒期間を過ぎても持続する生物学的意義のない痛みとされており、局所の傷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。本研究では、このような慢性痛を有する顎関節症患者に対し、温熱刺激を用いた疼痛閾値を複数回測定すること、ならびに異なる温熱刺激強度と認知する痛みの強さの関連性を検討することにより、疼痛認知の歪みを評価した。

口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者においては、下顎神経支配領域のみではなく前腕部においても、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。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the cognitive distortion of pain in patients with chronic temporomandibular disorders (TMD).

Subjects consisted of 20 healthy female volunteers and 20 female TMD patients with chronic orofacial pain. Heat stimuli were applied on the skin surface of right mandibular nerve area (V3) and right forearm (FA) using a thermal sensory stimulator (PATHWAY, Medoc). Each subject underwent the randomly assigned ten heat stimuli (two sets of five levels of heat stimuli at 0.5 degree Celsius intervals) and scored the subjective pain intensity using visual analogue scale after each stimulus.

Healthy subjects showed a stronger correlation between the intensity of heat stimuli and the subjective pain intensities than TMD patients, suggesting that the patients are inferior in recognizing the intensity of nociceptive stimulus. It was suggested that the QST can be used to evaluate the integrity of the pain processing or recognition system.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴系歯学

キーワード：顎口腔機能学 口腔顔面痛 慢性痛

1. 研究開始当初の背景

痛みはきわめて主観的な感覚であり、他者がそれを評価することは非常に困難であるが、痛みを客観的に評価することは、その痛みをもたらす疾患の診断に必要なばかりか、痛みに対する治療効果の判定を行う上でも重要である。さらに、慢性痛は組織損傷の通常の治癒期間を過ぎても持続する生物学的意義のない痛みと定義されており¹⁾、現在、慢性痛に関するまとまった治療指針はなく、医師個人の治療経験に基づいた治療が行われているのが現状である。

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^{2,3)}、情動を伴った脳活動が疼痛の憎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、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として用いることはできないと考えられる。

近年、痛みの研究手法にパラダイムシフトが起き、ヒトを対象として、痛みという主観的な感覚を研究するために機能的画像検査法 (functional brain imaging) を用いて痛みを解明する動きが活発化してきた^{4,5)}。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、とりわけ定量的感覚検査法 (以下 QST: Quantitative Sensory Testing) を用いて痛みを定量化する試みが多くなされている⁶⁻¹⁰⁾。これまでの QST を用いた研究は、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。しかし、痛みの認知は、侵害刺激が心理社会的因子¹¹⁾、情動的因子¹²⁾、過去の体験・記憶¹³⁾、意識レベル¹⁴⁾などの様々な因子により修飾を受けた後に行われているため、ヒトによっては、末梢で受容された侵害刺激が、脳で認知されて生じ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。

2. 研究の目的

本研究では、慢性痛を有する顎関節症患者の疼痛認知に歪みが生じていないかどうかを検討することを目的とし、女性健常成人と口腔顔面部に慢性痛を有する女性顎関節症患者と女性健常成人を対象に、顎と腕において温熱刺激を用いた QST を行い、実験 1 では疼痛閾値測定時における疼痛の認知に関する比較検討を、実験 2 では強度の異なる温熱刺激に対する疼痛の認知に関する比較検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 実験 1 疼痛閾値測定時における疼痛の認知に関する比較検討

被験者は、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女性健常成人 20 名 (42.1 ± 7.3 歳、以下健常者群)、および口腔顔面部に慢性的な疼痛を訴える女性顎関節症患者 20 名 (45.3 ± 15.2 歳、以下 TMD 群) とした。

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, Medoc 社) を用いた。測定部位は、健常者群では右側の、TMD 群では被験者が疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部 (V3 領域)、および両群とも右側前腕部 (FA 領域) の皮膚表面とした。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 (thermode) 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。温熱疼痛閾値を測定するため、各刺激部位に基準温度を 32 °C として毎秒 1.0 °C の温度上昇刺激を与えた。温熱刺激は 20 秒の間隔を開け、6 回連続して行い (図 1)、その平均値を各被験者の疼痛閾値温度 (X °C) とした。

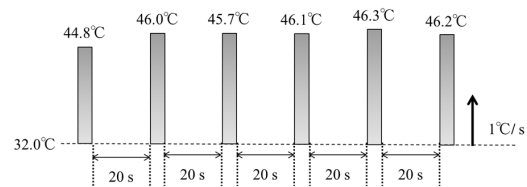


図 1 温熱疼痛閾値測定の一例

統計解析には、疼痛閾値測定の再現性の検討には級内相関係数 (intraclass correlation coefficient; ICC) を、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の比較には二元配置分散分析を行った。いずれの統計処理においても有意水準は $\alpha = .05$ とした。

(2) 実験 2 強度の異なる温熱刺激に対する疼痛認知に関する比較検討

被験者は実験 1 と同じ女性健常成人 20 名、および女性顎関節症患者 20 名である。実験 1 で得られた各被験者の疼痛閾値温度 (X °C) を基準とし、各刺激部位に対し、X - 1.0 から X + 1.0 の範囲で 0.5 間隔の 5 段階の温熱刺激をランダムに 2 回ずつ、計 10 回付与した。温熱刺激は基準温度の 32 °C から設定温度まで毎秒 8 °C の割合で上昇し、その後 5 秒間設定温度に保たれ、毎秒 8 °C の割合で基準温度まで下降するように設定し、刺激と刺激の間は 20 秒の間隔を空けた (図 2)。毎回の刺激終了後に被験者が認知した痛みの強さ

を 100 mm スケールの visual analogue scale を用いて記録させた。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痛みの強さとした。

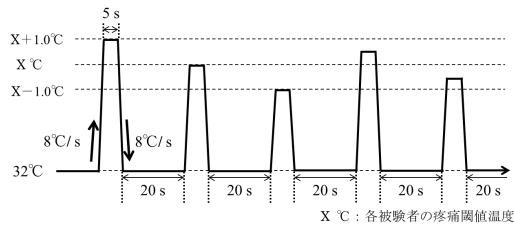


図 2 温熱刺激強度と疼痛認知の関連性を測定するための温熱刺激パターン

温熱刺激の強度と 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 $\alpha = .05$ とした。

4. 研究成果

(1) 実験 1 疼痛閾値測定時における疼痛の認知に関する比較検討

6 回の疼痛閾値測定から求めた ICC は、健常者群では V3 領域、FA 領域それぞれ 0.559, 0.664 であった。TMD 群では V3 領域、FA 領域それぞれ 0.646, 0.602 であった。1 回目以外に測定した疼痛閾値を除いて計算した 2 回目以降の測定による疼痛閾値の再現性は、健常者群では V3 領域、FA 領域それぞれ 0.670, 0.767, TMD 群では V3 領域、FA 領域それぞれ 0.709, 0.685 という値を示し、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、両群とも再現性が高くなる傾向を認めた (表 1)。

表 1 疼痛閾値測定の再現性

V3 領域: 健常者では右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, TMD 群では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

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

また、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、1 回目に測定した疼痛閾値が 2 回目以降に測定した

疼痛閾値と比較して有意に低く ($P = .001\sim.043$), 両群とも同様の傾向を示した (図 3)。ICC および一元配置分散分析の結果から、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。

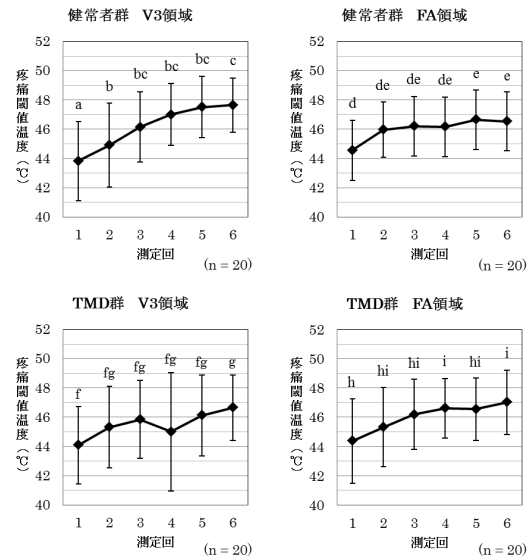


図 3 反復測定した疼痛閾値の比較。V3 領域: 健常者群では右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面 TMD 群では疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, FA 領域: 右側前腕部皮膚表面。a < b, c ($P = .001\sim.028$), b < c ($P = .005$), d < e (5 回目: $P = .016$, 6 回目: $P = .029$), f < g ($P = .036$), h < i (4 回目: $P = .043$, 6 回: $P = .009$)。同一のアルファベットのついた測定値間に有意差なし

さらに各被験者群の測定部位ごとの疼痛閾値温度の比較を二元配置分散分析により行った結果、各被験者群の疼痛閾値には有意差を認めなかった ($P > .05$) (図 4)。

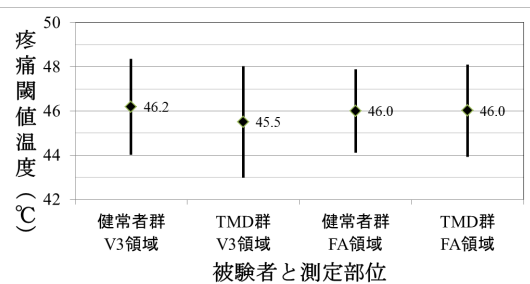


図 4 被験者群間、測定部位間の疼痛閾値の比較。V3 領域: 健常者群では右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, TMD 群では疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, FA 領域: 右側前腕部皮膚表面。

(2) 実験 2 強度の異なる温熱刺激に対する疼痛認知に関する比較検討

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、まず刺激の強度とそれに対応する visual analogue scale の値を箱ひげ図で表した(図5)。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 の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 の値も上昇しているが、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 の値の上昇傾向は弱く、ばらつく傾向を認めた。

刺激温度の強度と visual analogue scale の値の関連性を 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 $r = .673$ ($P < .001$) と有意な強い相関を認めたが、V3領域では $r = .476$ ($P = .001$) と有意ではあるがFA領域と比較すると相関が弱かった。TMD群ではV3領域で $r = .305$ ($P = .001$)、FA領域で $r = .324$ ($P = .001$) と有意ではあるが弱い相関しか認めなかった。

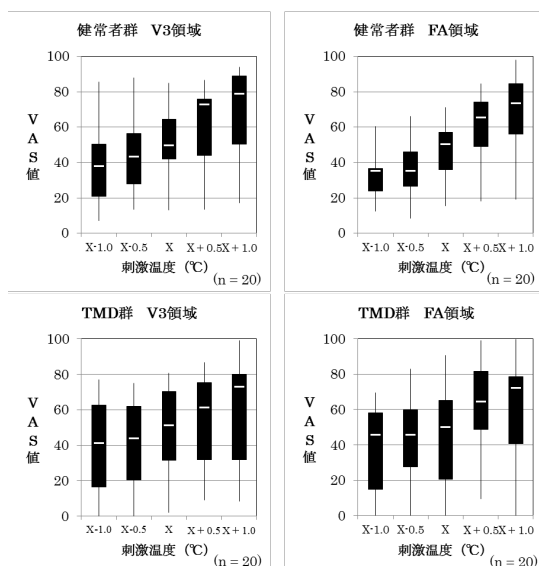


図5 温熱刺激の強度と visual analogue scale の値。VAS: visual analogue scale。V3領域: 健常者群では右側咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, TMD群では疼痛を有する側の咬筋筋腹中央相当部皮膚表面, FA領域: 右側前腕部皮膚表面, X: 各被験者の疼痛閾値温度

(3) 考察

実験1では、これまでも多く行われているQSTを用いた研究と同様に複数回にわたり疼痛閾値の測定を行ったが、本研究では疼痛閾値そのものに焦点をあてるのではなく、複数回測定した疼痛閾値を比較することで、一定の刺激を繰り返し付与された場合の疼痛の認知がどのように行われているかを検討した。その結果、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(15)。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(16)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(15)。両被験者群ともに同様の傾向を示したため、一定の刺激に対しては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。さらに、両被験者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。

実験2では、実験1とは異なり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。その結果、口腔顔面部に慢性痛を有する顎関節症患者では下顎神経支配領域のみならず、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となっていることが示された。健常成人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、これまでの我々の研究結果(17)より平均年齢20歳代の女性健常成人においては下顎神経支配領域および前腕部において、刺激の強弱を痛みの強弱として正確に認知できていたことから、加齢に伴う認知機能の低下(18)や、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(19)。

(4) 結論

以上より、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。今後は、男性データの獲得と被験者数をさらに増やすことが必要であるが、本研究結果は顎関節症患者が有する慢性痛を解明するための基礎となるデータとして用いることができると考える。

(5) 文献

- 1) Merskey H, Bogduk N. IASP Task force on Taxonomy, Classification of Chronic pain, 2nd ed, Seattle: IASP Press; 1994, 209-14.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008; 137: 7-15.
 - 5) 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.
 - 6) Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 393-402.
 - 7) Kumru H, Soler D, Vidal J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Vallis-Sole J. Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 598-604.
 - 8) 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 Neuropsiquiatr* 2011; 69: 943-8.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Vedolin GM, Lobato WV, 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.
 - 13) Apkarian AV. Pain perception in relation to emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 464-8.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Legrain V, Crombez G, Verhoeven K, Mouraux A. The role of working memory in the attentional control of pain. *Pain* 2011; 152: 453-9.
 - 17) 福田修二, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 矢谷博文. 健常者における温熱刺激によって惹起される疼痛反応の特性. *日補綴会誌*; 2012; 4: 121 回特別号; 89.
 - 18) Blyth FM, Waite LM. Pain, cognitive function and ageing. *Pain* 2010; 151: 3-4.
 - 19) 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.
5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)
- 〔雑誌論文〕(計0件)
- 〔学会発表〕(計8件)
- 福田修二, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 矢谷博文. 健常者における温熱刺激によって惹起される疼痛反応の特性. 社団法人日本補綴歯科学会第121回学術大会. 2012年5月25~27日, 横浜.
- 福田修二, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 矢谷博文. 慢性疼痛を有する顎関節症患者における温熱侵害刺激により認知される痛み の特性. 第25回日本顎関節学会学術大会. 2012年7月13~15日, 札幌. Fukuda S, Ishigaki S, Yatani H. Characteristics of nociceptive response to heat stimulus in healthy subjects. The 14th World Congress on Pain. August 27-31, 2012, Milan, Italy.
- 福田修二, 石垣尚一, 矢谷博文. 顎関節症患者における定量的感覚検査を用いた疼痛感覚の検討. 日本顎口腔機能学会第49回学術大会. 2012年10月20, 21日, 福岡.
- 福田修二, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 矢谷博文. 定量的感覚検査を用いた慢性痛を有する顎関節症患者における疼痛認知の歪みの評価. 公益社団法人日本補綴歯科学会創立80周年記念第122回学術大会. 2013年5月17~19日, 福岡.
- 福田修二, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 矢谷博文. 慢性痛患者における疼痛認知の歪

みを測る . 第 18 回日本口腔顔面痛学会
学術大会 2013 年 7 月 12 ~ 13 日 , 埼玉 .
Ishigaki, S., Fukuda, S., Yatani, H.
Assessment of the cognitive
distortion of pain in patients with
chronic temporomandibular disorders
using quantitative sensory testing.
8th Congress of the European
Federation of IASP (International
Association for the Study of Pain)
Chapters, October 9-12, 2013,
Florence, Italy.
Ishigaki, S., Fukuda, S., Yatani, H.
Cognitive distortion of pain in
patients with chronic
temporomandibular disorders. 2nd
Asian Congress on Pain (AAFPS 2014).
March 27-30, 2014, Taipei, Taiwan.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

http://www.dent.osaka-u.ac.jp/social/social_000247.html

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI SHOICHI)
大阪大学・歯学部附属病院・講師
研究者番号 : 40212865

(2) 研究分担者

矢谷 博文 (YATANI HIROFUMI)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号 : 80174530

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :