

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592468

研究課題名(和文) 女性慢性筋性顎関節症患者における中枢性筋収縮抑制不全と下行抑制系機能不全の検証

研究課題名(英文) Exploring dysfunction of centrally inhibiting muscle tone and descending inhibition of pain

研究代表者

和嶋 浩一(WAJIMA KOICHI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70138105

研究成果の概要(和文):慢性筋性顎関節症が治りにくい理由として、中枢神経系が感作されて、筋緊張抑制機能や疼痛下行抑制系が機能しなくなってしまう、通常の治療に反応しなくなっていることが挙げられる。この中枢感作は、刺激への過敏さ、反応の亢進、痛み範囲の拡大等によって臨床的に判断していた。閾値を超えた熱を為害性無く加える方法で、中枢感作を臨床において簡便に客観的に評価する方法を開発した。

研究成果の概要(英文): Central sensitization appears to play an important role in the pathophysiology of persistent orofacial pain. The primary aim of the present study was to compare patients with combined tension-type headache (TTH) and myofascial temporomandibular disorder (TMD) and control subjects on two measures of central processing, i.e., temporal summation (TS) and aftersensations to heat stimulation in the trigeminal nerve territory as well as spinal nerve.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：筋性顎関節症、中枢感作、下行抑制系機能不全、熱刺激、閾値上侵害刺激、残感覚、時間的加算

1. 研究開始当初の背景

顎関節症の研究は円板転位による関節性障害の病態解明と治療法の開発が盛んにおこなわれてきたが、筋性顎関節症の病態解明は行われてこなかった。われわれは以前より慢性筋性顎関節症の筋緊張抑制機能の評価としてES2検査を行い、中枢性素因に関して

研究してきた。最近では米国口腔顔面痛学会の筋痛分類に中枢神経性筋痛が加えられた。中枢神経性筋痛は筋・筋膜疼痛を主病態として、臨床的には関連痛(疼痛発生部位と疼痛感受部位が異なる病態)を生じていることも多く、下行抑制系機能不全による中枢性痛覚過敏化が生じていると考えられる。このよう

な病態には、従来からの咬合治療や筋肉への直接的治療には限界があり、中枢へのアプローチが必要となる。

2. 研究の目的

顎関節症はリウマチなどとともに女性に有病率が高く、特に妊娠可能期間に性差が大きいことが知られている。

慢性筋性顎関節症は中枢性筋障害の可能性が高く、セロトニン神経系の機能障害による下行抑制系機能不全と三叉神経運動核における筋緊張抑制機能障害が素因となり、そこに発症因子として、女性ではエストロゲンホルモン値の月経周期変動、精神的ストレス等による交感神経系の活動亢進および末梢的要因による筋活動亢進が加わり、症状を発現、継続化させていると考えている。

上記二つの中枢性素因を評価、検討し、中枢性の関与を確認すること、臨床応用できる中枢性筋障害の検査法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 予備研究

女性慢性筋性顎関節症患者に対し、下行抑制系機能不全の評価のため以下の予備研究を行い結果を得た。

セロトニン関連遺伝子多型の解析のためプライマーを設定し、電気泳動法等の条件を決め、22年度から測定を行う予定。

痛覚過敏検査のため電氣的痛覚域値測定と冷温刺激痛覚域値測定を行い、標準値を求めた。電氣的痛覚域値測定ではバラツキが大きいこと、冷刺激痛覚閾値も同様にバラツキが大きいこと、温熱刺激痛覚閾値は被験者間のバラツキがほとんどなく、また、三叉神経領域と三叉神経領域外である前腕でもほぼ一定の値を示し、今後の閾値検査および冷温痛覚刺激による時間的加重検査に適当で

あると判断された。

中枢性感作の評価として、冷温痛覚刺激による時間的加重検査を申請の機器を購入し検査手法を完成させた。熱刺激を2秒間隔で11回連続して加えた。2回目、6回目、11回目の疼痛感覚と刺激終了後の不快、残感覚についてVASにて測定を行った。予備研究として、頭頸部筋障害による緊張型頭痛患者と対照群の比較を行ったところ、緊張型頭痛患者群では三叉神経領域および前腕(三叉神経とは直接関連がない領域、三次ニューロンで関連)の温熱刺激痛の反応性が高いこと、また、10回の繰り返し刺激後の残感覚の持続時間が長いこと判った。さらに、三叉神経領域よりも前腕の部分での温熱刺激痛の反応性が高い傾向が認められた。

(2) 予備研究2

女性慢性筋性顎関節症患者に対し、素因と考える下行抑制系機能不全の評価として以下の研究を行い結果を得た。

セロトニン関連遺伝子多型の解析のため、プライマーを設定し、検索法を完成した。当初、血液からの検体採取を考えていたが、唾液、口腔粘膜からDNA採取が可能なが判り、検体採取の具体的方法を検討している。

21年度の研究で、痛覚過敏検査のため電氣的痛覚域値測定と冷温刺激痛覚域値測定を行い、標準値を求め、温熱刺激痛覚閾値は被験者間のバラツキが少なく検査に相当と考えられたが、被験者間で有意差が出ず、閾値検査は有用でないことが判った。

中枢性感作の評価として、43度以上の熱刺激を2秒間隔で11回連続して加え、2回目、6回目、11回目の疼痛感覚と刺激終了後の不快、残感覚についてVASにて測定を行い、時間的加重検査と残感覚を比較した結果、今回の実験系では時間的加重は生じないことが判った。しかし、連続刺激後の残感覚

は筋痛群と非筋痛群で明らかに異なっていることが判明し、温熱痛の閾値である43度を超えた、44度と47度の閾値上温熱刺激を2秒間隔繰り返し11回連続刺激する方法は有用で有ることが判った。

素因の中の筋緊張抑制機能不全の評価として10%MVC30分持続かみしめを行い、筋痛発症の有無により、筋痛群、非筋痛群の二群に分けた。それぞれで上記の閾値上連続温痛刺激後の残感覚を調べた結果、筋痛群に有意に残感覚を示すものが多い結果であった。この傾向は三叉神経領域よりも三叉神経領域外で顕著であり、中枢性感作を示すものと考えている。

(3) 予備研究3

女性慢性筋性顎関節症患者に対し、中枢性感作の評価として以下の研究を行い結果を得た。

[対象] 咀嚼筋に疼痛を有すると診断された10人を以下のように患者群と対照群とに分類し、試験対象とした：患者群：咀嚼筋障害を3ヶ月以上を有する慢性顎関節症患者のうち、筋・筋膜性疼痛と診断されかつ中枢感作を生じていると臨床的に評価されたもの5名 対照群：咀嚼筋に限局性筋痛を有する顎関節症患者のうち、中枢感作を生じているとは臨床的に評価できないもの5名。

[試験方法] 患者群及び対象群の顔面部及び腕部に熱刺激出力手段(熱刺激板の面積0.28cm²)を当て、45 から47 まで1秒間で上昇させ、47 を1秒間持続後45 まで1秒間で降下する熱刺激を11回、合計33秒、繰り返し与えた。熱刺激の終了後、被検部位に残存する感覚(残感覚)の持続時間を測定し、両群間の差を統計的に比較検討した。上記11回の熱刺激後、熱刺激板の温度が45 以下になった時点を残感覚の開始時間とし、残感覚が消えた時点で被験者に合図をしてもらい終了時間とし、当該開始時間と終了時

間との間の時間を持続時間とした。上記のように、被検部位は罹患部位である顔面(三叉神経支配領域)及び三叉神経非支配領域である腕部とする。

[結果：患者群の残感覚の平均時間は顔面部108秒、腕部120秒であった。一方、対照群では顔面部24秒、腕部27秒であった。患者群における残感覚の平均持続時間は、罹患部位である顔面部において対象群よりも有意に長く、これは三叉神経非支配領域である腕部においても同様の結果が得られた。(顔面：t-test P=0.014, 腕：t-test P=0.029)。

(4) 本研究

女性慢性筋性顎関節症患者に対し、中枢性感作の評価として研究を行い、下記の結果を得た。

[対象] 咀嚼筋に疼痛を有すると診断された10人を以下のように患者群と対照群とに分類し、試験対象とした：患者群：咀嚼筋障害を3ヶ月以上を有する慢性顎関節症患者のうち、筋・筋膜性疼痛と診断されかつ中枢感作を生じていると臨床的に評価されたもの5名 対照群：咀嚼筋に限局性筋痛を有する顎関節症患者のうち、中枢感作を生じているとは臨床的に評価できないもの5名。

[試験方法] 患者群及び対象群の顔面部及び腕部に熱刺激出力手段(熱刺激板の面積0.28cm²)を当て、45 から47 まで1秒間で上昇させ、47 を1秒間持続後45 まで1秒間で降下する熱刺激を11回、合計33秒、繰り返し与えた。熱刺激の終了後、被検部位に残存する感覚(残感覚)の持続時間を測定し、両群間の差を統計的に比較検討した。上記11回の熱刺激後、熱刺激板の温度が45 以下になった時点を残感覚の開始時間とし、残感覚が消えた時点で被験者に合図をしてもらい終了時間とし、当該開始時間と終了時間との間の時間を持続時間とした。上記のよ

患者 番号	残感覚の持続時間 (秒)		臨床的な中枢 感作の有無
	顔面	腕	
1	45	15	なし
2	45	15	なし
3	135	90	あり
4	15	30	なし
5	30	30	あり
6	195	90	あり
7	90	90	あり
8	45	30	なし
9	15	15	なし
10	15	15	なし
11	90	90	あり
12	15	60	あり
13	15	15	なし
14	195	225	あり
15	195	90	あり
16	15	30	なし
17	15	15	なし
18	15	45	なし

うに、被検部位は罹患部位である顔面(三叉神経支配領域)及び三叉神経非支配領域である腕部とする。

結果：患者群の残感覚の平均時間は顔面部108秒、腕部120秒であった。一方、対照群では顔面部24秒、腕部27秒であった。患者群における残感覚の平均持続時間は、罹患部位である顔面部において対象群よりも有意に長く、これは三叉神経非支配領域である腕部においても同様の結果が得られた。(顔面：t-test P=0.014, 腕：t-test P=0.029)。

臨床的中枢性感作評価との対比：

従来の臨床的中枢感作の評価法

下記のすべてが認められ、かつ熟練した医

師による詳細な問診により中枢感作と診断されたものを患者群とした：

Von fry を用いて罹患部の知覚閾値が低下している状態、または通常では痛みを誘発しないような刺激により痛みが誘発される状態が観察される。

Pin Prick を用いた痛み刺激により、通常感じられる痛み感覚よりも強い、痛みが感じられる。

上記2点が罹患部位を支配する神経ではない他の神経支配領域においても観察される。

4 . 研究成果

中枢性感作評価法として、閾値上熱刺激連続刺激として、顔面部及び腕部に熱刺激出力手段(熱刺激板の面積0.28cm²)を当て、45 から47 まで1秒間で上昇させ、47 を1秒間持続後45 まで1秒間で降下する熱刺激を11回、合計33秒、繰り返し与え、熱刺激の終了後、被検部位に残存する感覚(残感覚)の持続時間を、上記11回の熱刺激後、熱刺激板の温度が45 以下になった時点を残感覚の開始時間とし、残感覚が消えた時点を終了時間とし、当該開始時間と終了時間との間の時間を持続時間とした。

臨床的な中枢感作の評価の結果、下記表に示すように、顎関節症患者18人のうち臨床的に中枢感作を生じていると評価された患者は8名であった。このうち7名は腕部での残感覚の持続時間が60秒以上であり、またうち6名は顔面部、腕部ともに残感覚の持続時間が60秒以上であった。一方、臨床的には中枢感作を生じていないと評価された患者は10名であった。この10名全ては45秒以内に顔面部、腕部ともに残感覚が消失した。カットオフ値の検討

ここでカットオフ値を30秒、45秒、60秒、75秒、90秒に設定し、臨床的な中枢感作の評価を基準として、残感覚の持続時間により

中枢感作を評価した場合の感度、特異度を計算した。結果を下記に示す。

カットオフ値 (秒)	顔面		腕	
	感度	特異度	感度	特異度
30	0.75	0.7	0.875	0.9
45	0.75	1.0	0.875	1.0
60	0.75	1.0	0.75	1.0
75	0.75	1.0	0.75	1.0
90	0.5	1.0	0.125	1.0

口腔顔面領域に生ずる慢性疼痛疾患の診断法におけるカットオフ値は、その感度、特異度が少なくとも0.7となる範囲に設定することが一般的とされる(Okeson JP. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management, 2nd edn, Chicago: Quintessence, 1996: 137-141)。よって本検査におけるカットオフ値の範囲は熱刺激の温度、時間、患者の年齢、性別等に応じて適宜設定を検討すべきであるが、好ましくは30秒以上、90秒未満、より好ましくは45秒~60秒の範囲に設定すべきである。

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1件)

(1) Hitoshi Sato, Hironori Saisu, Wataru Muraoka, Taneaki Nakagawa, Peter Svensson, Koichi Wajima, Lack of temporal summation but distinct after-sensations to thermal stimulation in patients with combined tension-type headache and myofascial temporomandibular disorders, The Journal of Orofacial Pain, 査読あり、Accepted, 2012、

〔学会発表〕(計10件)

- (1) Koichi Wajima, Diagnosis and treatment of orofacial pain attributed to muscle disorders, 2011 annual meeting Taiwan academy of craniomandibular disorders, 2011年12月3日、台湾大学医学部、Taipei Taiwan
- (2) 井上裕梨、和嶋浩一、他、三環系抗うつ薬が奏効した中枢性感作による治療抵抗性顎関節症2例 第16回日本口腔顔面痛学会学術大会、2011年10月8日、国際交流会館、神戸市
- (3) 和嶋浩一、アメリカの大規模研究にみる顎関節症の新しい流れ、第24回日本顎関節学会総会学術大会、2011年7月24日、広島県民文化センター(広島県)
- (4) 和嶋浩一、難治性歯痛の病態 非歯原性歯痛、特発性歯痛、第65回日本口腔科学会総会学術大会、2011年4月21日、東京都
- (5) Koichi Wajima, Central sensitization phenomena in orofacial pain patients - assessing after sensation upon application of heat - the Musculoskeletal Disorders and Chronic Pain conference, February 10-12, 2011, Los Angeles, California USA
- (6) 佐藤 仁、和嶋浩一、慢性疼痛における中枢性感作の評価 電気刺激感覚および温冷感覚閾値の標準値設定、第37回日本頭痛学会、2009年11月29日、栃木県宇都宮市

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：中枢感作診断装置及びその動作方法

発明者：和嶋浩一、他

権利者：慶應義塾

種類：特願

番号：2012-33972

出願年月日：平成24年2月20日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和嶋 浩一 (WAJIMA KOICHI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70138105

(2) 研究分担者

村岡 渡 (MURAOKA WATARU)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：70317254

(3) 連携研究者

なし