

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592984

研究課題名(和文) ヒト口腔顔面の末梢神経障害に対する水分子状態をとらえたMR生体病理イメージング

研究課題名(英文) Magnetic Resonance Pathology Imaging in vivo based on State of Water Molecule for Peripheral Nerve Disorder in Human Orofacial Region.

研究代表者

照光 真(Terumitsu, Makoto)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：60401767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：口腔顔面領域のヒトの神経障害を非侵襲的に可視化するために高い空間分解能とコントラスト分解能をもつ2種類のMR画像法の確立と臨床応用を検討した。実際に三叉神経損傷後に慢性疼痛を呈する患者での探索を行い、病的な再生をした神経線維や増生した癒痕組織に相当する形態を描出することができた。本研究による方法は神経再生異常に伴う神経病理組織を反映した画像法といえ、三叉神経障害の診断や治療方針の策定に有用になるであろう。

研究成果の概要(英文)：In order to visualize human peripheral nerve disorder noninvasively, two high-resolution MRI methods, namely, high spatial- and contrast-resolution imaging were established and applied in a clinical setting in this investigation. The imaging successfully delineated the morphologies associated with abnormally regenerated nerve and overgrown scar tissue in patients with chronic neuropathic pain in the trigeminal nerve. The current imaging is considered to reflect pathological nerve histology, and may contribute a diagnosis and a decision on the course of treatments for trigeminal neuropathy.

研究分野：歯学口腔外科

キーワード：三叉神経 下歯槽神経 舌神経 神経障害性疼痛 MRI 3DAC 神経イメージング 神経MRI

1. 研究開始当初の背景

三叉神経損傷は口腔顔面領域の難治性疼痛へと増悪する場合がある。神経損傷の多くは医原性であり下歯槽神経 (IAN)、舌神経 (LN) に生じやすい。埋伏智歯抜歯、根管治療、下顎孔伝達麻酔、腫瘍切除など口腔外科手術の術後といった広範な要因に加えて、歯科インプラント手術に伴う神経損傷は近年増加傾向にあり社会的にも問題を生じている。

IANとLNでの神経障害の評価は臨床症状や定量的感覚検査 (QST) が主であったが、直接神経の病変を可視化する方法はほとんど用いられていなかった。このためわれわれは非侵襲的な神経イメージングとして MR Neurography (MRN) の応用を試みた。MRN は末梢神経画像法として Filler らが確立し、すでに神経損傷の可視化、各種の神経障害の評価に広く用いられている。しかし従来の方法では三叉神経に臨床応用はできなかったため、Terumitsu らは MRN を高分解能化した 3D volume rendering magnetic resonance neurography (3DVR-MRN) を開発し、口腔顔面領域の三叉神経損傷後の病的再生を描出してきた (引用文献)。3DVR-MRN は 3 次元高分解能 MRI データを任意の平面で断面画像を再構成して、神経の 3 次元走行情報を 2 次元平面に投影して神経特異的な画像法である。実際に臨床応用したところ、損傷した三叉神経が再生する際、病的な所見として再生神経の蛇行や不整形などの変形と周囲の結合組織の増生が重要であることを明らかにした。

そこで疑問となるのがなぜ、再生神経の形態異常が起こるのかある。われわれは一つの仮説として、ヒト三叉神経の損傷後の再生異常を伴う神経は Schwann 細胞のミエリン産生過程に障害を生じた結果、正常な髄消化を伴った神経再生ができず、線維芽細胞に分化した細胞から癒痕などの結合組織の増生を伴っていると想定した。

2. 研究の目的

ヒト三叉神経の損傷後の異常再生神経において髄鞘化を伴った神経を特異的にイメージングして、癒痕組織様の結合組織と分離して可視化を行い、臨床症状との関係性を評価する。

3. 研究の方法

新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センターの超磁場実験施設の 3.0T 研究用 MRI 装置を主に用いた。一部は 1.5T 臨床用 MRI 装置も使用した。

まず、高空間分解能 MRI 画像データを取得するために撮像コイルの改良がおこなわれた。3in. 受信専用表面コイルを 3.0T 用に改造して 3DVR-MRN をさらに高分解能にした。しかし、3DVR-MRN にも Limitation があり神経と結合組織の画像信号強度が近似してい

るため両者の弁別が困難な場合がある。

そこで高コントラスト分解能画像法を三叉神経に応用することにした。髄鞘化した神経はその軸索の走行に従って水分子の拡散が異方性拡散をすることが知られている。この現象を捉えるのが拡散強調画像 (DWI) である。しかし口腔顔面領域に特有な、空気や金属、動きの MRI アーチファクトのため良好な DWI を撮像することは困難である。これらのアーチファクトを低減するパルスシーケンスを DWI に応用した PROPELLER DWI によりデータ取得を行った。

DWI データの可視化には、すでに中枢神経系では軸索走行の評価に用いられている手法である three-dimensional anisotropy contrast (3DAC) を三叉神経末梢に応用した。3DAC は、頭部の左右、前後、上下の各方向に走行する神経線維をそれぞれ赤、緑、青の 3 原色の色スペクトラムで表示することを可能にする。これにより、拡散異方性の低い癒痕様の結合組織や無髄神経と拡散異方性の高い有髄線維をコントラスト差で可視化できる。すなわち 3DVR-MRN は T1 緩和時間に基づいた信号強度を表示する Scalar 画像であるのに対し、本研究の 3DAC-PROPELLER は 3 次元のそれぞれの方向性と大きさを持った DWI の合成による Vector 画像と言える。

このほか、DWI から定量的に計測が可能な神経組織の水分子の平均拡散性 (Mean Diffusivity: MD)、スピンエコー法による T2 緩和時間計測も併せて行った。

正常被験者によるこれらのデータ取得方法を確立した後に、IAN と LN の神経損傷後に感覚異常をもつ患者群での撮像と計測を行った。

4. 研究成果

(1) 3DAC-PROPELLER で捉えられた損傷後三叉神経の異常形態は感覚異常に関連する”

片側の IAN もしくは LN の神経損傷後に口腔顔面領域に異常感覚を生じた 19 人の患者群の神経を評価した。感覚異常は paresthesia (軽度なしびれなどの異常感覚)、dysesthesia (不快感を伴うしびれなどの異常感覚)、allodynia (通常痛みを生じない接触にもかかわらず疼痛が誘発される)、持続する自発痛に分類された。

全例において 3DVR-MRN により増生した癒痕様の結合組織と一体化したとみられる神経、紡錘形や不整形などの変形した神経が検出された。

3DAC-PROPELLER は、患者群において結合組織と有髄神経線維を分離して描出することが可能であった。興味深いことに、結合組織内に走行する軸索は、周囲組織と隔てられて変形せずに正常神経に近い走行をしている群 (isolated 群 9 例) に対して、蛇行や変形をして走行する群に分かれた。また変形には周囲に結合組織の増生を伴わずにほぼ拡散異方性の高い神経組織により構成されてい

る場合があった。何らかの変形をした再生を示したのは8例(deformity群)結合組織と神経が一体化して分離できなかったのが2例(incorporated群)となった。

以上の3群と異常感覚の分類との対応を検定したところ有意に、deformity群はallodyniaもしくは自発痛の頻度が高く、一方isolated群はParesthesiaの頻度が高かった。

これはdeformity群がisolated群よりも重度な再生神経の異常を示している。前者は末梢神経の最外層の神経上膜よりも内側の構造に損傷を受け結合組織が神経線維組織に入り込み変形を生じたと推測される。一方後者は髄消化した神経と神経上膜構造を保持して再生され周囲の増生した結合組織と隔てられ比較的正常神経に近似した形態になったと考えられる。この組織学的背景にはSchwann細胞が正常にミエリン産生性細胞として機能しているか否かが関与していることが示唆される。

MDおよびT2緩和時間と、異常感覚の重症度との相関は本研究では見いだせなかった。

3DAC-PROPELLERは臨床応用が可能な神経評価方法であることが示された。

本研究は現在論文投稿中である。

(2)“生体内神経再生治療後の予後と再生神経形態は関連する”

三叉神経における神経障害性疼痛の投薬によるペインコントロールが困難な場合には外科的な神経修復術が施行されることがある。われわれは、京都大学再生医科学研究所らと共同してポリグルコン酸コラーゲンチューブ(PGA-C)を人工神経管として病変神経切除後に架橋もしくは巻き付け、生体内で正常神経の再生を促す治療を世界に先駆け行っている。動物実験では再生した神経の組織が評価されているが、実際ヒトではどのように神経が再生されているのかイメージングによる検索はきわめて知見が乏しい。

そこで術後評価に本研究手法の神経MRIを用いた。IANもしくはLNにおける9例の生体内再生治療後の症例では3DVR-MRNと3DAC-PROPELLERでPGA-Cチューブ設置部位に何らかの神経構造が確認できた。しかしその形態は多様で、正常神経形態群(2例)、正常な神経よりも細く再生されたひく化群(2例)そして何らかの変形を伴う変形群(4例)に分類された。これに対し研究成果(1)で述べた異常感覚の分類と術後に継続的な疼痛管理のための投薬を必要としたか否かの関連を検索したところ、予後の良好さは、正常群>ひく化群>変形群の順となった。

これはPGA-Cチューブによる周囲結合組織が神経再生中に侵入せずに正常神経が再生される作用の奏功を反映したものと考えられ、何故このように作用に差異が生じるかは今後の研究課題大である。

本研究は現在論文投稿中である。

(3)“下顎骨骨髄炎後の慢性疼痛を有するIANに特有な神経変形について”

骨内を走行する神経は全身でも少ない。IANはその一つで、下顎骨骨髄炎後に難治性の慢性疼痛を生ずる場合がある。この疼痛はIAN損傷後の神経障害性疼痛とは症状が異なり、発生メカニズムや治療法には不明な部分が多い。その際のIANは変性が生じていることが推測される。このためわれわれは、神経MRIにより9例の患者群で形態的検索を行った。

その結果、3例に興味深い共通した形態的異常を見いだした。IANから分枝状の神経が伸びだし一部は顎堤に達していた。臨床症状ではその顎堤部に圧痛点が一致する症例もあった。IANの機械的な損傷ではこの所見は認められず、何故このような分枝構造が形成され、疼痛との関連の詳細は今後検討する必要がある。

<引用文献>

Terumitsu M, 他5名 Morphologic evaluation of the inferior alveolar nerve in patients with sensory disorders by high-resolution 3D volume rendering magnetic resonance neurography on a 3.0-T system. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011 Jan;111:95-102.

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6件)

照光 真、瀬尾 憲司、松澤 等、(他3名中1番目)人工神経管PGA-C tubeによるヒト三叉神経損傷後の再生に対するMRIを用いた形態学的検討 Peripheral Nerve 2014 25(2),323. 査読無

Nishikawa T, Okamoto K, Matsuzawa H, Terumitsu M,(他2名中4番目)Detectability of Neural Tracts and Nuclei in the Brainstem Utilizing 3DAC-PROPELLER. J Neuroimaging.

2014May;24(3):238-44.doi:10.1111/jon.12027. 査読有

Seo K, Inada Y, Terumitsu M,(他6名中3番目)Protracted delay in taste sensation recovery after surgical lingual nerve repair: a case report. J Med Case Rep. 2013 Mar18;7(1):77.doi:10.1186/1752-1947-7-7. 査読有

Terumitsu M,(他3名中1番目)Evaluating Fine Structure of the Injured Trigeminal Nerve and Tissue Using a 3.0-T System. Journal of the Peripheral Nervous System 18 (supplement): s115, 2013 Jun. 査読無

Seo, Terumitsu (他5名中2番目) Preoperative evaluation of spatial

relationship between inferior alveolar nerve and fibro-osseous lesion by high resolution MR neurography on 3.0T system, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2012 Feb;70(2):e119-23. doi: 10.1016 査読有

照光 真、瀬尾 憲司、松澤 等
損傷末梢神経の異常再生に対する高磁場拡散強調 MRI 解析 Peripheral Nerve 22(2):320-321, 2011 Dec. 査読無

〔学会発表〕(計 16 件)

照光 真、瀬尾 憲司、松澤 等、他 3 名
人工神経管 PGA-C tube によるヒト三叉神経損傷後の再生に対する MRI を用いた形態学的検討 第 25 回日本末梢神経学会学術集会 2014/8/29-30 ホテルルビノ京都堀川、京都市

照光 真、松澤 等、他 8 名
下顎骨髄炎後の下歯槽神経の変性の高磁場 MRI による解析, 第 41 回

日本歯科麻酔学会総会, 2013/10/3-4, 新横浜国際ホテル, 横浜市

Terumitsu M, Matsuzawa H, Seo K, Nakada T
Evaluating Fine Structure of the Injured Trigeminal Nerve and Tissue Using a 3.0-T System. Peripheral Nerve Society Meeting, 29 June-3 July, 2013, Saint-Malo, France

照光 真、松澤 等、倉田行伸、他 5 名
三叉神経の外傷性神経種における 3DAC-PROPELLER を用いた瘢痕様組織の評価 第 18 回日本口腔顔面痛学会学術大会, 2013 /7/12-13 日, 大宮ソニックシティ, 大宮市

照光 真 MRI による口腔顔面痛の神経障害の臨床から研究, 第 16 回日本口腔顔面痛学会, 教育講演 3, 神戸市 2011/10/8 神戸国際会議場, 神戸市

照光 真、瀬尾 憲司、松澤 等
損傷末梢神経の異常再生に対する高磁場拡散強調 MRI 解析第 22 回日本末梢神経学会学術集会 2011/9/2 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾市

〔図書〕(計 1 件)

金子 譲、一戸 達也、福田 謙一、照光 真、瀬尾 憲司 他 21 名、クインテッセンス出版、歯科治療における神経損傷後の感覚神経障害 その対応とメカニズム, 2011, 総ページ数 261(pp113-117)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/anesth/anesth.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

照光 真 (Terumitsu, Makoto)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：60401767

(2) 研究分担者

松澤 等 (Matsuzawa, Hitoshi)
新潟大学・脳研究所・准教授
研究者番号：70303170

(3) 研究分担者

瀬尾 憲司 (Seo, Kenji)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：70303170

(4) 研究分担者

田中 裕 (Tanaka, Yutaka)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：50323978

(5) 研究分担者

弦巻 立 (Tsurumaki, Tatsuru)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：10345522

(5) 研究分担者

倉田 行伸 (Kurata, Shigenobu)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：20464018