

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11745

研究課題名(和文) 下歯槽神経の神経障害性疼痛における神経虚血の関与 MRAとNIRSでの血流検索

研究課題名(英文) Involvement of inferior alveolar nerve ischemia in neuropathic pain - experimental study by MRA and NIRS -

研究代表者

倉田 行伸 (KURATA, Shigenobu)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：20464018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：下歯槽神経の神経障害性疼痛と神経虚血との関連を明らかにするために、1.5テスラMRI装置を使用した磁気共鳴血管画像(MRA)を用いて検討した。様々なMRAの撮像法を用いて下歯槽神経血管束の描出を行った結果、良好な描出が可能であった撮像法もあったが、描出が困難な撮像法も認められた。下歯槽神経血管束の微細な構造をより良好に描出するために、より高分解能を有するMRI装置やコイルを使用したさらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRAの手法を用いることによってヒトで非侵襲的に下歯槽神経血管束を描出できる可能性が示唆された。そして、下歯槽神経損傷による神経障害性疼痛と神経虚血との関連を検証できる基盤ができつつあると考えられた。今後これらの手法を用いて患者群で神経虚血が検証されたならば、ヒトの三叉神経領域での神経障害性疼痛の新たな病態像を示すものとなり、新たな診断基準や治療戦略の基盤となり得る。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the relationship between neuropathic pain in the inferior alveolar nerve and neural ischemia, we investigated it using magnetic resonance angiography (MRA) by a 1.5 Tesla MRI system. As a result of imaging the inferior alveolar neurovascular bundle using various MRA imaging methods, some imaging methods were able to be visualized well, but some imaging methods were difficult to visualize. In order to better visualize the fine structure of the inferior alveolar neurovascular bundle, further studies using MRI devices and coils with higher resolution are needed.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：神経障害性疼痛 神経虚血 下歯槽神経血管束 MRA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

三叉神経領域の神経障害性疼痛は口腔外科手術、デンタルインプラント、伝達麻酔、歯内療法など種々の歯科処置で起こりうる。その主要症状は「しびれ(paresthesia, dysesthesia)」と「異痛症(allodynia)」である。なぜこれらの感覚障害が生じるのか？そのメカニズムは末梢性感作と中枢性感作の両面から種々の検討がなされているが完全には明らかにされていない。

しびれと疼痛の同様な神経症状を呈する他の末梢神経疾患に肘部管症候群と手根管症候群がある。先行研究では尺骨神経および正中神経が圧迫され、血管の変形が起き、それに伴い局所の血流が低下し虚血状態となって神経障害が生じ、異常感覚の原因となりうることが報告されている(Johnson et al., Clin Anat)。すなわち、しびれや痛みの背景には神経虚血が関与していることが示唆される。

そこで申請者らは三叉神経領域の神経障害性疼痛にも神経虚血が関与している可能性があるかと推測した。

われわれはこれまで、研究用および臨床用 MRI を用いて神経障害を有する三叉神経の評価を行ってきた。口腔顔面領域は MRI にとって極めて条件の悪い部位であるが、新潟大学歯科麻酔学分野は世界有数の核磁気共鳴学の研究機関である新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターと共同で、高磁場(3.0 テスラ)MRI による新たな神経選択的な 3 次元高分解能画像法:3DVR-MRN を開発した(Terumitsu et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod)。さらに、高コントラスト神経軸索走行画像法:3DAC-PROPELLER を用いて、神経線維を選択的に周囲組織から分離して描出することに成功した。

これらの重要所見である、損傷神経周囲の結合組織の異常増生、神経自体が不整形や蛇行などの変形が感覚障害の重症度に関連することを明らかにした(基盤研究(C)、平成 23 年度~25 年度、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、照光真)。また、3DVR-MRN を用いて、ヒト神経障害性疼痛への神経炎症の関与を評価した結果、障害された下歯槽神経(IAN)に浮腫様変性と考えられる神経体積の増大が認められた(若手研究(B)、平成 25 年度~27 年度、ヒト神経障害性疼痛に神経炎症はあるのか?-in vivo 神経イメージングでの検討、倉田行伸)。これらの研究は神経損傷後に神経炎症が生じ、さらに癒痕組織を引き起こすという過程をヒトで実証したこととなる。さらに、IAN 障害患者が大開口を持続すると痛みが誘発されるという興味深い臨床症状を呈することもわかり、神経血管束が圧迫され神経虚血が関与する可能性を示唆している。

これらの結果より、以下のような神経損傷に伴う虚血による神経障害性疼痛仮説を立てた。仮説:神経損傷後、急性期には神経炎症が生じ神経血管束の血流が上昇する。慢性期では癒痕組織の形成に従い、神経束や血管を圧迫した結果、神経の変形や血流の低下が生じて神経虚血に至り、神経障害が起こって神経障害性疼痛が生じる。

本研究では口腔顔面領域での神経障害性疼痛に頻発する原因として IAN 損傷があるため、IAN 動静脈の血流検索をターゲットとする。また、IAN 神経血管束は神経束が集合した神経上膜内に走行する血管と神経本幹に伴走する動静脈を含めたものと定義する。

しかし、IAN 神経血管束の血流測定は困難を極める。*in vivo*で血流を測定する方法として以下のものがあげられるが、「*in vivo*で」「ヒト IAN 神経血管束に」「非侵襲的に」応用することはできない。水素クリアランス法(水素ガスの吸入、針電極の刺入)、レーザードップラー流速計(浅部の血管しか測定できない)、インドシアニングリーン蛍光測定法(薬剤の投与、侵襲的に浅部の血管しか測定できない)、造影超音波検査(造影剤の投与、下顎骨より深部の情報が得られない)そこで MRI を使用した磁気共鳴血管画像(MRA)と近赤外分光法(NIRS)を応用した手法を用いることとした。

MRA は脳血管や頸動脈に頻用されているが、口腔顔面領域での研究は極めて少ない。Sakamoto らは下歯槽動脈(IAA)の可視化を試みている(Sakamoto et al., Oral Radiol)。その結果、正常被検者を用いて IAA が描出できる可能性があることを示唆した。しかし、この研究では 2 次元画像が用いられ解像度に限界がある。Kami らは正常被検者を用いて舌動脈(LA)を描出した(Kami et al., Int J Oral Maxillofac Surg)。しかし、LA は舌神経の神経血管束とは異なった走行で、明らかに神経血管束よりも太い血管である。また両研究に共通して、患者での病的な動脈を用いた検索ではなく、描出された血管を解剖学的位置から IAA や LA と識別しているが、真に動脈であるという検証や血流の定量的解析はなされていない。

一方、NIRS を用いて下顎骨を透過して骨内の血流の相対的变化の検出は原理的には可能であるが、計測した類例は渉獵する限り国内外になく、全く新しい知見をもたらすであろう。

本研究では神経障害性疼痛を有する患者の IAN 神経血管束を MRA で高分解能に形態的および血流を半定量的に、さらに NIRS で酸素化ヘモグロビン濃度の変動を検索する。

### 2. 研究の目的

高分解能 MRA を用いて IAN 神経血管束の形態評価を行い、血流速度をスピン位相差として検出、画像化する方法を用いて血流速度を半定量化する。さらに、NIRS 信号の変化パターンにより血流変化を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 3D-TOF MRA による IAN 神経血管束の描出

本研究で使用した MRI 装置は申請者らが三叉神経障害の臨床にルーチンで使用している市中病院の 1.5 テスラ MRI 装置を使用した。また、正常被検者に頭頸部コイルと表面コイルを使用し、神経障害性疼痛を有している患者に頭頸部コイルを使用した。

脳や頸部の MRA で頻用される、血液が撮像野に流入してくる効果(Time of flight: TOF 効果)を基盤として血管の描出を評価した。本研究の対象がかなり細い血管であることから、より空間分解能の高い 3D-TOF MRA を使用した。

#### ( 2 ) black blood MRA による IAN 神経血管束の描出

本研究で使用した MRI 装置は( 1 )と同じ装置を使用した。また、正常被検者に頭頸部コイルと表面コイルを使用した。

血管から血液の信号を抑制して黒く抜けた状態にする撮像法である black blood MRA を使用する。通常用いられている方法だと IAN では空間分解能不足や磁化率アーチファクト、SNR の低下により困難であった。しかし近年、磁化率アーチファクトに強い新しい高速スピネコー系の 3 次元高分解能画像が開発されたため(Cube T1™)、この方法を用いた。

#### ( 3 ) balanced FFE による IAN 神経血管束の描出

本研究で使用した MRI 装置は( 1 )および( 2 )とは異なる他施設の 1.5 テスラ MRI 装置を使用した。また、下歯槽神経損傷後の神経障害性疼痛を有する患者に頭頸部コイルを使用した。

水や血液が高信号になることから非造影 MRA に用いられ、短時間撮像が可能であるパルスシーケンズ(balanced FFE)を IAN 神経血管束の描出に応用することを試みた。

#### ( 4 ) Phase Contrast MRA(PC MRA)による血管の検索

本研究で使用した MRI 装置は( 1 )および( 2 )と同じ装置を使用した。また、正常被検者に表面コイルを使用した。

PC MRA は血液中のプロトンのスピンの流れで移動することによって位相が変化することを画像化している。本研究では空間分解能が高い 3D-PC MRA を使用する。また、PC MRA は目的とする血管の流速を推定し、速度エンコード(velocity encoding: VENC)を設定する必要がある。これは位相のずれが双極傾斜磁場の強度(=VENC)と血流速に依存するからである。本研究では VENC を 4cm/sec と 8cm/sec に設定してデータを取得した。

### 4 . 研究成果

#### ( 1 ) 3D-TOF MRA による IAN 神経血管束の描出

正常被検者で頭頸部コイルを使用して撮像を行った結果、1.5 テスラ MRI 装置で下歯槽神経に伴走する血管と考えられる高信号領域が認められた( 図 1 )。

次に、正常被検者で表面コイルを使用して撮像を行った結果、図 1 と同様の高信号領域が認められた( 図 2 )。

また、実際に下歯槽神経を損傷し、神経障害性疼痛を有している患者にも頭頸部コイルで撮像した結果、正常被検者と同様に下歯槽神経に伴走する血管と考えられる高信号領域が認められた( 図 3 )。

この結果から、臨床で頻用されている MRI 装置でも 3D-TOF MRA による IAN 神経血管束の微細な画像の描出が可能であることが示唆された。

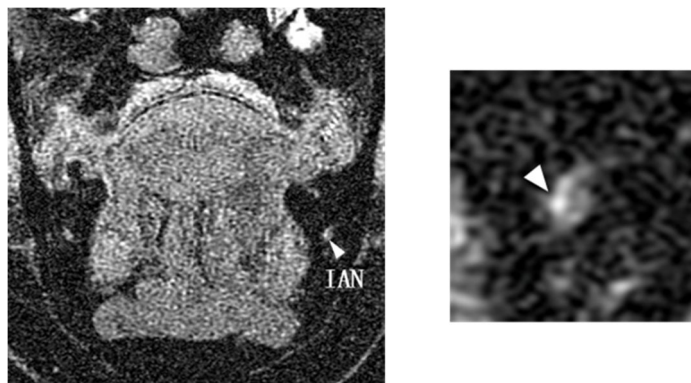


図1 頭頸部コイルによる3D-TOF  
右図 IANに伴走する高信号領域(矢頭)

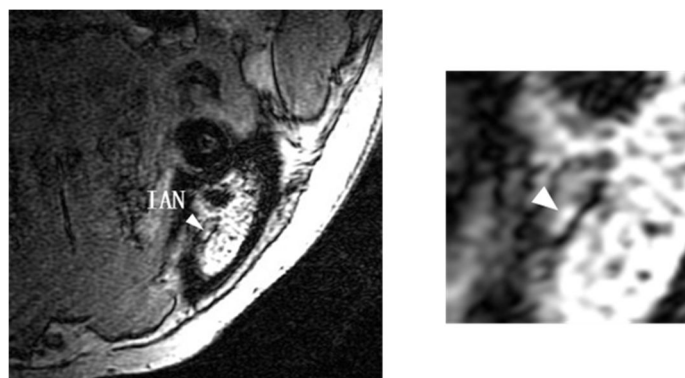


図2 表面コイルによる3D-TOF  
右図 IANに伴走する高信号領域(矢頭)

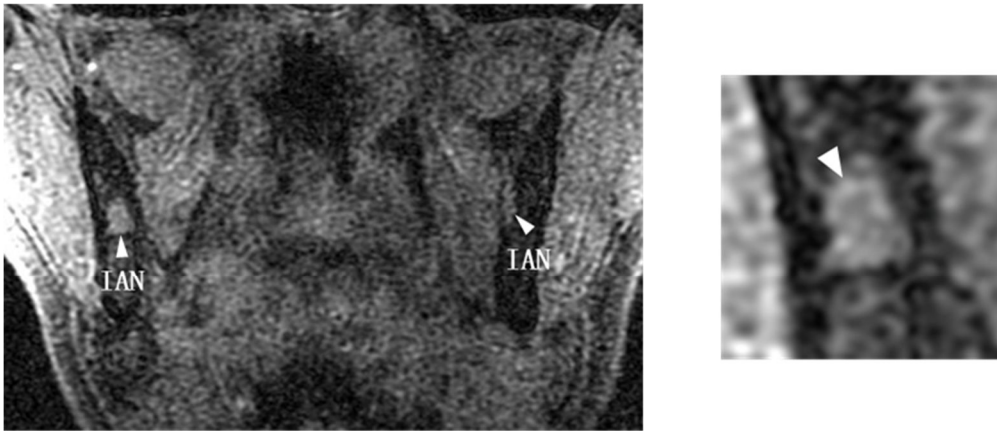


図3 頭頸部コイルによる3D-TOF  
右図 損傷したIANに伴走する高信号領域(矢頭)

(2) black blood MRAによるIAN神経血管束の描出

正常被検者で頭頸部コイルを使用して撮像を行った結果、血管と考えられる低信号領域は認められず(図4) パラメータの最適化を行ってきたが改善はできなかった。次に、正常被検者で表面コイルを使用して撮像を行った結果、下歯槽神経に伴走する血管と考えられる低信号領域が認められたが、明瞭ではなかった(図5)。

この結果から、black blood MRAによるIAN神経血管束の描出は困難であることが示唆された。しかし、分解能が向上する表面コイルやMRI装置を使用すれば画像が描出できる可能性はある。

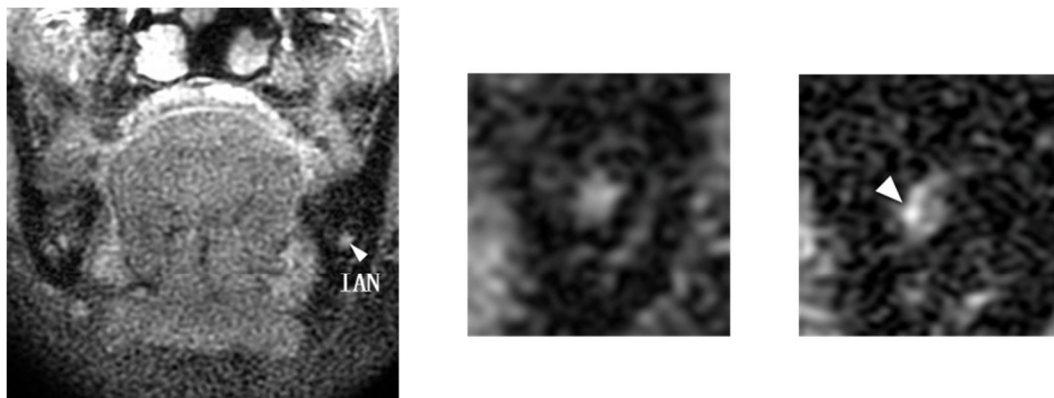


図4 頭頸部コイルによるblack blood MRA  
中央図 低信号領域は認められない  
右図 頭頸部コイルによる3D-TOF IANに伴走する高信号領域(矢頭)

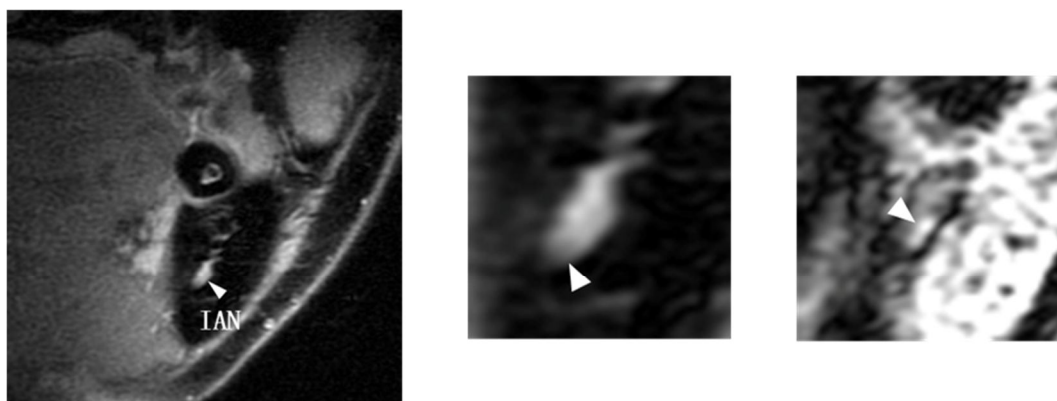


図5 表面コイルによるblack blood MRA  
中央図 IANに伴走する低信号領域(矢頭)  
右図 表面コイルによる3D-TOF IANに伴走する高信号領域(矢頭)

(3) balanced FFEによるIAN神経血管束の描出

下歯槽神経損傷後の神経障害性疼痛を有する患者で頭頸部コイルを使用して撮像を行った結

果、下歯槽神経と考えられる高信号領域の構造物が認められた。また、下歯槽神経が損傷し、構造が変化した部分も明瞭に描出された（図6）。

この結果から、balanced FFE を用いた撮像法によって下歯槽神経損傷後に生じる形態学的変化をとらえることが可能になることが示唆された。しかし、現時点では下歯槽神経と下歯槽神経に伴走する血管の分離は困難である。

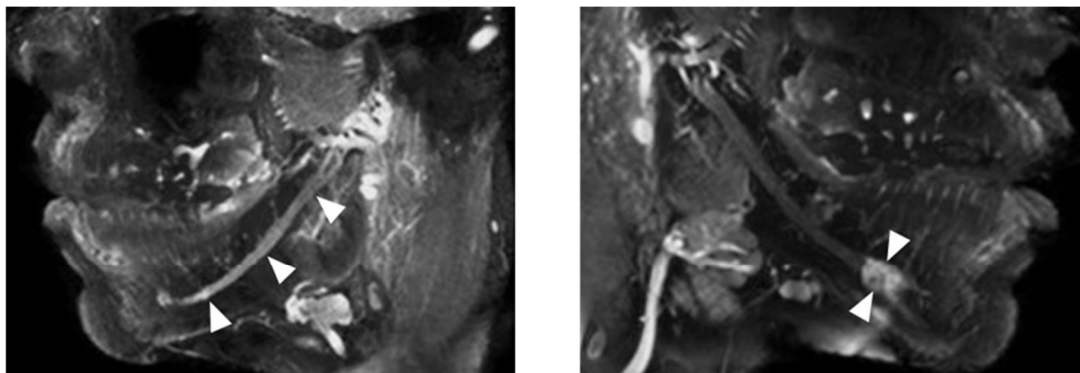


図6 頭頸部コイルによるbalanced FFE  
左図 損傷を受けていないIAN(矢頭)  
右図 損傷を受けたIAN(矢頭)

#### (4) Phase Contrast MRA による血管の検索

正常被検者で表面コイルを使用して撮像を行った結果、血管と考えられる高信号領域を認め、また、VENC が 4cm/sec と 8cm/sec でその信号強度に変化が認められた（図7）。

この結果から、Phase Contrast MRA による IAN 神経血管束の血管検索の可能性が示唆された。今後は VENC の設定をより細かく変化させてデータを取得し、差分画像に信号が出現する VENC の数値を求める。これにより IAN 神経血管束の流速測定を行う。

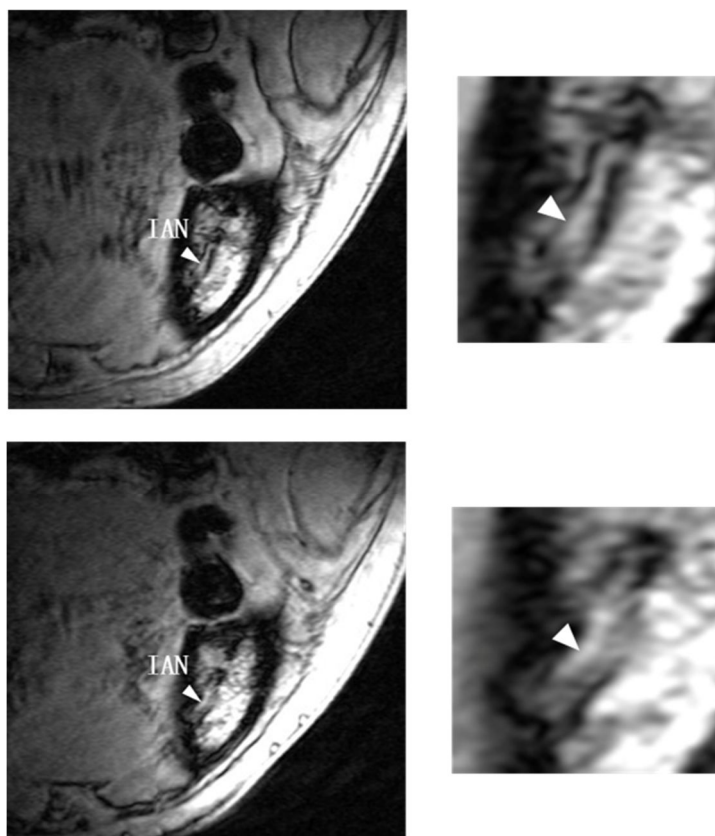


図7 表面コイルによるPhase Contrast MRA  
上段右図 VENC=4cm/sec IANに伴走する高信号領域(矢頭)  
下段右図 VENC=8cm/sec IANに伴走する高信号領域(矢頭)

以上の結果を総合すると、MRA の手法を用いることによってヒトで非侵襲的に IAN 神経血管束を描出できる可能性が示唆された。そして、下歯槽神経損傷による神経障害性疼痛と神経虚血との関連を検証できる基盤ができつつあると考えられた。しかし、描出する対象がとても微細な構造物であるため、撮像法や使用するコイルによってはその描出は困難となる。したがって、より高分解能を有する MRI 装置やコイルを使用したさらなる検討が必要である。

なお、予定していたもう一つの実験系である NIRS を用いた下顎骨内の血流の相対的变化の検出に関しては、システムを新製しないとならず、その費用が計画していた予算をオーバーしたため断念することになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Terumitsu M, Matsuzawa H, Seo K, Watanabe M, Kurata S, Suda A, Nakada T	4. 巻 124
2. 論文標題 High-contrast-resolution Imaging of Posttraumatic Mandibular Nerve by 3DAC-PROPELLER MRI: Correlation with the Severity of Sensory Disturbance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.017">http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.017</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 倉田行伸、照光 真、須田有希子、田中 裕、弦巻 立、金丸博子、吉川博之、佐藤由美子、平原三貴子、山田友里恵、瀬尾憲司
2. 発表標題 頸部郭清術後に生じた舌の慢性疼痛に対して生体内神経再生治療の適応を検討した1症例
3. 学会等名 日本歯科麻酔学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山村 健介 (YAMAMURA Kensuke) (90272822)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	照光 真 (TERUMITSU Makoto) (60401767)	北海道医療大学・歯学部・教授  (30110)	
研究分担者	瀬尾 憲司 (SEO Kenji) (40242440)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	西山 秀昌  (NISHIYAMA Hideyoshi)  (60243250)	新潟大学・医歯学系・准教授       (13101)	