

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390423

研究課題名(和文) 歯髄痛覚系に対する交感神経のクロストークと新たな疼痛制御理論の提案

研究課題名(英文) Cross talk between dental pain and sympathetic nerves and propose a new pain control theory

研究代表者

笹野 高嗣 (Sasano, Takashi)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10125560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,700,000円

研究成果の概要(和文)：歯の痛みは、歯痛錯誤や放散痛を引き起こすことがあり、痛みの原因を発見することは必ずしも容易ではないことが知られている。この原因の一つとして、歯髄の痛みが歯肉などの周囲組織の血管反応を引き起こすことが考えられている。

本研究では、歯髄と歯肉の間には神経軸索が存在し、歯髄の電気刺激によって近傍の歯肉には軸索反射性の血管拡張に加えて血漿漏出が引き起こされることを明らかにした。この結果は、歯髄の痛みは、神経軸索を介して近傍の歯肉に神経原性炎症を引き起こし、痛みを惹起する可能性を示唆するもので、歯痛診断における新たな知見として臨床的にも有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Dental pain often evokes referred pain and/or radiating pain, and thus, to find origin of the pain is sometimes difficult. Such complicated pain is considered to be due to the vascular reaction in the surrounding periodontal tissues evoked by the tooth pain. We demonstrated that (1) there are nerve terminals supplying the gingiva originate from parent axons which have collaterals that innervate the tooth pulp, (2) the vasodilation and the extravasation are induced in the gingiva following electrical stimulation of the nearby tooth pulp. These results indicate that tooth pain evokes neurogenic inflammation and presumably pain in the surrounding periodontal tissues.

研究分野：口腔診断学

キーワード：歯痛 歯痛錯誤 歯痛診断 軸索反射 神経原性炎症

## 1. 研究開始当初の背景

歯髄炎による歯痛は日常臨床で最も頻繁に遭遇する症状である。我々は既に、実験的歯髄炎において交感神経が発芽することを見出し、感覚神経と交感神経のクロストークについて示唆した。本研究では、末梢における痛覚系と交感神経の関係に着目し、当初実験を計画した。研究を進める過程で学術的意義の高い2つの現象を見いだした。

すなわち、(1)歯髄と歯周組織の間の神経原性炎症、および(2)副腎皮質ホルモン剤と歯痛に関する現象である。

(1)歯への電気刺激により、刺激側の頬側および舌側歯肉に血流の増加反応がみられ、その反応は局所麻酔注入後には消失した。さらに、刺激側の頬側および舌側歯肉に血症漏出がみられた。一方、反対顎歯肉および局所麻酔注入後では、血流反応や血症漏出はみられなかった。このことから、歯髄と歯肉には神経軸索が存在し、軸索反射性の血管拡張に加えて血漿漏出が引き起こる可能性があると考えた。この結果は、歯髄の痛みは、神経軸索を介して近傍の歯肉に神経原性炎症を引き起こす可能性を示唆するもので、世界でも報告がなく、新たに見いだした知見と考えられる。

(2)ラットにプレドニゾロンを投与すると、三叉神経尾側亜核のマイクログリア活性が増加し、それらの突起が伸長した。マイクログリア細胞の活性化が中枢における痛みの疼痛閾値の低下を引き起こしている可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

### (1)歯髄と歯周組織の間の神経原性炎症について

歯髄の痛みは、歯痛錯誤や放散痛を引き起こすことがあり、痛みの原因を発見することは必ずしも容易ではないことが知られている。この原因の一つとして、歯髄の痛みが歯肉などの周囲組織の血管反応を引き起こすことが考えられている。すなわち、歯髄への痛み刺激は、刺激部と同側同顎および同側反対顎の頬側歯肉に血管拡張を惹起することが報告され、神経原性炎症の関与が示唆されている。しかしながら、組織の発赤や浮腫性変化などの炎症反応に重要な役割を果たす血漿漏出が生じるか否かは不明である。そこで本研究では歯髄の痛みが周囲組織に与える病態生理学的変化について明らかとすることを目的に、歯髄刺激による歯肉の血漿漏

出に着目して研究を行った。

### (2)副腎皮質ホルモン剤と歯痛について

副腎皮質ホルモン剤を服用している患者に象牙質知覚過敏様の痛みを併発することが知られているが、その原因は明らかとされていない。そこで、臨床的研究として、副腎皮質ホルモン剤服用中の患者に対して横断的にアンケート調査を行い、次いで基礎的研究として、ラットを用いて副腎皮質ホルモン剤投与後の中枢神経系の変化について研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1)歯髄と歯周組織の間の神経原性炎症について

実験動物として、ウイスタ - 系雄りタイヤラット79匹を用い、全身麻酔下にて実験を行った。歯髄への痛み刺激として、下顎左側第一臼歯の近遠心小窩部を露髄し、電極を双極的に挿入し電気刺激を行った。歯肉の血管拡張および血漿漏出の観察部位として、下顎左右側頬舌側歯肉および上顎左側頬舌側歯肉を選択した。血流測定にはレーザードブロー血流計を、歯肉血漿漏出については、エバンスブルー法を用いた。また、電気刺激が周囲歯肉に current spread を引き起こしていないことの確認として、エピネフリンを含有していない局所麻酔剤を露髄部より注入後、同様に電気刺激を行い局所麻酔注入前後の変化について比較検討した。

### (2)副腎皮質ホルモン剤と歯痛について

臨床的研究として、副腎皮質ホルモン剤服用中の患者に対して横断的にアンケート調査を行った。血液免疫科の協力のもとに、歯痛の有無や副腎皮質ホルモン剤の服用状況などについて詳細に調査した。その後、副腎皮質ホルモン剤による痛みを経験した患者に対し臨床検査をおこない詳細に検討した。残存有髄歯が5本以下である患者や、WSD、カリエスを有する患者は対象から除外した

基礎的研究として、オスの9週 Wister 系ラットを使用し、アルゼットポンプを用いプレドニゾロンを持続的に投与した。プレドニゾロンの投与量はヒトのパルス療法の投与量にあたる10mg/kg/dayとし、コントロールとして生食投与群、また、何も行わない非投与群を用意した。薬液を投与した後、セボフルランを用いた全身麻酔下で灌流固定し、脳・三叉神経節を取り出し、その後、各試料

の組織切片を作製し神経細胞の細胞死や変性、また、グリア細胞の活性に関して、副腎皮質ホルモン剤の影響について検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 歯髄と歯周組織の間の神経原性炎症について

歯髄の電気刺激により、刺激側である下顎左側第一臼歯頰側および舌側歯肉に歯肉血流の増加反応がみられ、その反応は局所麻酔注入後には消失した。血漿漏出についても、刺激側である下顎左側第一臼歯頰側および舌側歯肉に反対側と比較して有意なエバンスブルーの組織沈着がみられた。一方、反対側歯肉および局所麻酔注入後では、反対側と比較して有意差はみられなかった。このことから、ラット歯髄と歯肉には神経軸索が存在し、軸索反射性の血管拡張に加えて血漿漏出が引き起こされた可能性があると考えられる。また、周囲歯肉へのエバンスブルーの沈着が広範囲に見られたことは、軸索反射性に漏出した血漿が組織間隙に沿って広く波及した可能性や、三叉神経節内での cross excitation が引き起こされた可能性が考えられる。

以上を要約すると、本研究では、歯髄と歯肉の間には神経軸索が存在し、歯髄の電気刺激によって近傍の歯肉には軸索反射性の血管拡張に加えて血漿漏出が引き起こされることを明らかにした。この結果は、歯髄の痛みは、神経軸索を介して近傍の歯肉に神経原性炎症を引き起こし、痛みを惹起する可能性を示唆するもので、歯痛診断における新たな知見として臨床的にも有用と考えられる

##### (2) 副腎皮質ホルモン剤と歯痛について

臨床的研究として行った、患者横断アンケートの回答人数は220名で、平均年齢は49.9才、男女比は1対4.5であった。副腎皮質ホルモン剤による歯痛を訴えた患者は220名中39名で全体の17.7%であった。また、痛みの有る群と無い群で分けた場合、平均年齢・性別・基礎疾患のそれぞれと痛みとの間に統計学的有意差は認められなかった。副腎皮質ホルモン療法の違いによる歯痛の発生頻度については、副腎皮質ホルモンパルス療法を受けた患者で歯痛を経験した患者は、17名中7名の約41%であったのに対し、錠剤服用のみの患者の歯痛発症は203名中32名の15.8%と統計学的に有意差を認めた。このように、副腎皮質ホルモン剤による歯痛の発症は投

与量に依存する可能性が示唆された。副腎皮質ホルモン剤服用後に歯痛が発症するまでの期間では、最短は服用後7日、最長は服用後360日で平均発症期間は服用後94.8日であった。副腎皮質ホルモン剤による歯痛の痛みの程度では、我慢できる程度が64%と最も多い一方で、我慢しがたい痛みと答えた人も30%であった。殆ど気にならないという人は2.6%と少数であった。歯痛のトリガーおよび痛みの持続時間については、冷水痛が80%以上を示しもっとも多く認められた。興味あることに温熱痛でも24%にみられました。また、冷水などの刺激が加わってから歯痛が数秒以上続く場合が非常に多くみられた。実際に患者に行った問診では全員が「あとを引く痛みである」と答え、特徴のある痛みであった。

ラットにプレドニゾロンを投与すると、三叉神経尾側亜核のマイクログリア活性が増加し、それらの突起が伸長した。マイクログリア細胞の活性化が中枢における痛みの疼痛閾値の低下を引き起こしている可能性が示唆された。

#### 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)

Endo Y, Shoji N, Shimada Y, Kasahara E, Iikubo M, Sato T, Sasano T, Ichikawa H. Prednisolone induces microglial activation in the subnucleus caudalis of the rat trigeminal sensory complex. Cell Mol Neurobiol. 2014 Jan;34(1):95-100. 査読有 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24077857>

[学会発表](計 2件)

Y Endo, M Iikubo, N Shoji, T Ishii, H Harigae, M Sakamoto, T Sasano. Clinical survey of dentin hypersensitivity-like toothache induced by steroid therapy. AADR Annual Meeting (2012年4月15日 Tampa (USA))

飯久保正弘、下里 舞、佐藤しづ子、笹野高嗣. ラット歯髄刺激による歯肉血管拡張および血漿漏出について. 第136回日本歯科保存学会 (2012年6月24日 沖縄)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ddh.tohoku.ac.jp/~shindan/>

## 6 . 研究組織

### (1) 笹野 高嗣 ( Sasano Takashi )

東北大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：10125560

### (2) 研究分担者

庄司 憲明 ( Shoji Noriaki )

東北大学・病院・講師  
研究者番号：70250800

飯久保 正弘 ( Iikubo Masahiro )

東北大学・大学院歯学研究科・講師  
研究者番号：80302157

佐藤 しづ子 ( Satoh Shizuko )

東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：60225274

市川 博之 ( Ichikawa Hiroyuki )

東北大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：20193435