

令和元年6月10日現在

機関番号：34408

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07265

研究課題名(和文)顎堤粘膜疼痛感覚のエントロピー分析

研究課題名(英文) Entropic characteristics of pain sensitivity in alveolar mucosa

研究代表者

島田 明子 (Shimada, Akiko)

大阪歯科大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00452871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：無歯顎患者(EP群)と健常被験者(CTR群)各12名を被験者とし、Von Freyフィラメントで口腔粘膜の圧痛検出閾値(Tactile Detection Threshold; TDT)および圧痛閾値(Pain Threshold; PT)をMethod of Limits法にて測定した。分析項目はTDT, PT, PTとTDTの差(PT-TDT)の3つとし、エントロピー分析を行い2群間で比較した。EP群のPT-TDT値のエントロピーはCTR群よりも有意に低く、無歯顎患者の口腔粘膜の痛みに対する敏感さが示唆された。義歯装着患者が訴える疼痛の原因は痛みの感度の鋭敏化による可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、患者の顎堤の圧痛閾値に着目して、個人差の多い痛みに対する感受性に基づき、治療予見を行うことを狙いとしている。本研究の結果に基づき、歯科医師が義歯作製前にその患者の顎堤圧痛閾値(圧痛過敏性)を知ること、義歯床材料の選択、人工歯配列など義歯設計を患者の圧痛過敏性に基づいて立てること、そして、治療期間の予測ができるようになり、従来のエビデンスに基づいた治療にさらに新たなそして確かなエビデンスを与えるだけでなく、医療費の削減にもつながることになる。また、高齢義歯装着患者にとっても、義歯調整のための来院に費やす身体的・経済的負担の軽減にもつながる。

研究成果の概要(英文)：Twelve edentulous patients (EP, 4 men and 8 women, 80 ± 8 years old), as well as 12 healthy sex-matched controls (30 ± 4 years old) were recruited. Tactile detection threshold (TDT) and pain threshold (PT) were measured in 24 sites of alveolar mucosa (15 sites in the maxilla and 9 sites in the mandibular) with Von Frey filament with 24 different diameters. Entropy scores of TDT, PT and difference between TDT and PT in EP group were compared with those in Control group with Student's t-test. Entropy score of difference between TDT and PT in EP group was significantly lower than Control group. The lower entropy score of difference between TDT and PT in EP group suggests that edentulous patients have more sensitive characteristic of alveolar mucosa to pain. This indicates that pain or soreness denture wearers claim could be caused by not only insufficient denture adjustment, but also the sensitiveness to perceived pain patients have.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：圧痛閾値 エントロピー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した日本では、高齢者の QOL 維持・向上を図り、また、健康長寿をさらに延伸させるために、有床義歯装着患者に毎日快適な食事ができる環境を提供することは、歯科医療従事者にとって重要な責務である。

厚生労働省が 2017 年 3 月に発表した報告によると、2015 年の平均寿命は男女ともに 80 歳を超え、現代の日本はまさに超高齢化社会の先進国といえる。このような社会情勢の中で、歯科医師として、健康長寿の延伸に寄与し、高齢者の QOL 維持・向上に貢献することができる機会は豊富にあると考える。予防歯科の浸透、あるいはインプラントの普及により、義歯治療件数の減少傾向にはあるものの、依然として、総義歯装着者は 2013 年で 10 万人以上 (部分床義歯も含めると約 50 万人) 存在しており、機能的かつ栄養学的に食事を摂ることを意識した義歯の作製が必要とされている。

そのような中、日々の臨床において、全部床義歯装着患者にみられる主要徴候の 1 つに『義歯床下粘膜の疼痛』が挙げられる。これまで、義歯作製過程から床下粘膜の被圧変位性を考慮した選択的加圧印象を用いること、あるいは、豊富なラインアップのある軟性リライン材を適宜応用することで『義歯床下粘膜の疼痛』には十分対応できているように思える。しかし、その一方で、繰り返し包括的な義歯調整を行っても『義歯床下粘膜の疼痛』が消失しない難症例が存在することも事実である。臨床において、『義歯床下粘膜の疼痛』を訴える有床義歯装着患者に対しては、適合試験材を用いた義歯床粘膜面の適合試験や咬合のバランスを保って義歯の安定を目的とした咬合調整を行うのが一般的であるが、行った調整の評価は客観性や標準化という点にかけており、歯科医師の経験年数あるいは熟練度に影響されている可能性もある。さらに、調整前後の患者の主観的な痛みの変化について、客観的に評価することはなされていないにも関わらず、これまでの『義歯床下粘膜の疼痛』に関連する学術的研究においては、咬合力や咬合力の分布など床下粘膜にかかる外力に焦点を当てたものが多く、義歯装着患者の床下粘膜の圧痛閾値については不明な点が多い。

申請者はこれまでグルタミン酸/神経成長因子 (NGF) の筋肉注射により誘発された実験的筋痛 / アロデニアモデルで咀嚼筋の圧痛閾値をアルゴメーターを用いて筋肉注射前後で測定・分析してきた。申請者の前所属の研究室では、Palpeter®を用いて歯肉粘膜の圧痛閾値についての研究は行われており、歯肉に対して圧痛閾値を測定することは実行可能であるという論文発表もある。また、同研究室の最新の研究では、咀嚼筋の圧痛刺激に対する応答を評価する有益な方法として、“エントロピー”というパラメーターを採用している (図 1-1、2: 引用文献)。 “エントロピー”は一般的に、分子の不規則性の程度を表し、熱力学でよく用いられるが、圧痛閾値の分析における“エントロピー”は、標準化された圧痛刺激に対する局所的な圧痛感覚を評価するため、圧痛閾値の測定部位間の相違度を示すパラメーターとして使うことができる。

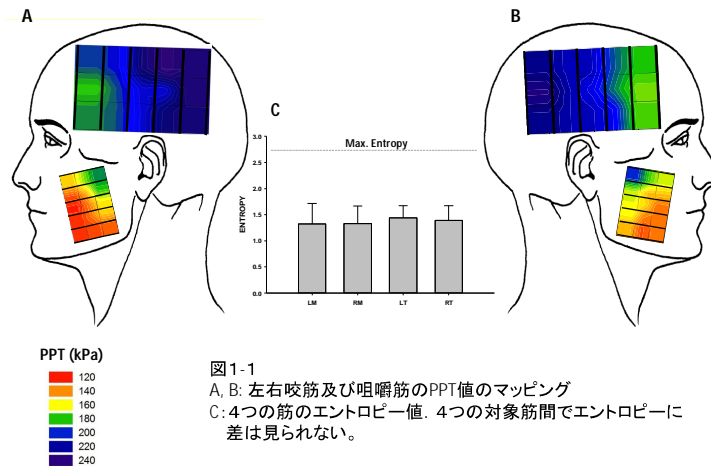


図 1-1
A, B: 左右咬筋及び咀嚼筋の PPT 値のマッピング
C: 4 つの筋のエントロピー値. 4 つの対象筋間でエントロピーに差は見られない。

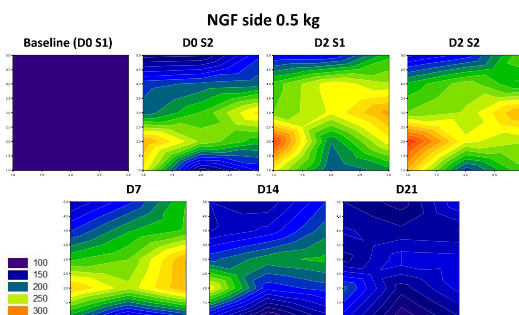


図 1-2
Baseline [D0] から NGF 注射後 21 日後までの圧痛感覚の経時変化。エントロピーを算出することで、この視覚的情報を数値化することが可能である。

2. 研究の目的

本研究では、次の3点について研究期間内に調査・検証することを目的とする。

- 1) 圧痛閾値のエントロピーを理解するため、顎堤粘膜に基準測定点を設け、von Frey 試験を行い、測定結果をもとに上下顎堤粘膜における圧痛閾値のデータを収集する。
- 2) 顎堤粘膜における圧痛閾値の分布と義歯作製時に使われる解剖学指標との関係を検証する。
- 3) 実際臨床の場面において、義歯作製前に患者の圧痛に対する過敏性について予測するためにはより簡易的な診査方法が必要と考えられるため、再テスト信頼性 (test-retest reliability) の高く、手指での加圧と比較してもより正確に目標圧をかけることが可能な簡易型圧痛測定装置 (Palpeter®) を用いた顎堤粘膜における圧痛閾値評価方法の実行可能性についても検証する。

3. 研究の方法

無歯顎者顎堤粘膜圧痛閾値の測定を行い、そのデータをもとにエントロピーの算出を行い、義歯装着患者の粘膜過敏性の特性を調べることを目的として、以下の2つの項目を検討する。

- 1) 顎堤粘膜圧痛閾値のエントロピーを理解するため、von Frey フィラメントを用いた触覚・圧痛検知試験を行い、上下顎堤粘膜における触覚・圧痛閾値のデータを収集し、顎堤粘膜における圧痛閾値のエントロピーの特性を理解する。
- 2) 臨床応用を想定して患者の肉体的・精神的負担がより少なくまた術者にとってもより簡易的な診査方法の開発のため、簡易型圧痛測定装置 (Palpeter®) を用いた顎堤粘膜における圧痛閾値評価方法の実行可能性について、von Frey 試験法と比較して検証する。

研究計画 1) 顎堤粘膜圧痛感受性のエントロピー

目的

無歯顎患者における顎堤粘膜の触覚・圧痛閾値の測定を行い、圧痛感受性のエントロピーの特性を理解すること。

実験方法

被験者: 義歯新製予定のある無歯顎者 16 人および性別において無歯顎者群と有意差を認めないコントロール 16 人。除外基準は次の通りとする：精神疾患、実験参加前 1 カ月以内または実験中に歯科治療の予定があること、鎮痛薬、抗うつ薬あるいは誘眠剤を服用中であること。

触覚圧痛検査: 検査部位はまず左右それぞれ顎堤を正中から頬小帯までを 1 区間、頬小帯から上顎結節/レトロモラーパッドの後縁を 1 区間とし、各区間をさらに 3 分割し、各区域について、頬側、顎堤頂、舌側の 3 点、さらに上顎の硬口蓋の 10 分割した区域の中央点 10 点を加えた上顎 46 点、下顎 36 点、合計 82 点を測定点とする (図 2)。各測定点に対して、ランダムな順序で von Frey 試験を触覚閾値を von Frey フィラメント (0.25~512 mN) での Methods of limits 法を用い、3 回測定する。その平均値を触覚閾値とする。圧痛閾値の測定は各被験者の触覚閾値から測定開始し、0-50-100 Numeric rating scale (NRS) を使用し、0 = 感覚なし、50 = 痛みの開始点、100 = 想像できる最大の痛みとし、各被験者に評価してもらう。

エントロピーの測定: エントロピーとは測定値の差異の程度によって表される。本実験については、触覚閾値は von Frey 試験の測定値を、圧痛閾値は von Frey 試験の測定値および NRS を用いて、分析を行うこととする。

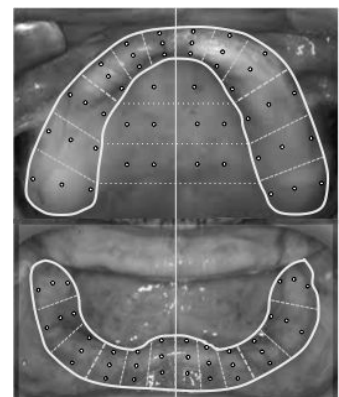


図2 測定点(実験計画1)

研究計画 2) 簡易型圧痛測定装置 (Palpeter®) を用いた圧痛閾値診査法の妥当性の検証

目的 簡易型圧痛測定装置 (Palpeter®) により、無歯顎者における顎堤の圧痛閾値の測定を行い、実験計画 1) で行う von Frey 法との比較することで、妥当性を検証し、Bland-Altman 分析を行うことで術者内信頼性、術者間信頼性を検証する。

実験方法

被験者: 義歯新製予定のある無歯顎者 16 人および性別と年齢において無歯顎者群と有意差を認めないコントロール 16 人。除外基準は実験計画 1) と同様。

顎堤粘膜圧痛検査：検査部位は実験計画1)で示した各測定区域の中央に位置する30点とする(図3)。各測定点において、口腔内用のアダプター(直径3mm、ラウンドタイプ)を装着した簡易型圧痛測定装置(Palpeter®)を用い、0.5kg圧を2秒間の条件で測定を行う。この実験条件は、国際的に標準化された顎関節症の診断基準であるDiagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders(DC/TMD)で定められた口腔内の圧痛の有無の診査方法に基づく。圧痛感覚の評価には、0-50-100 Numeric rating scale(NRS)を使用し、0 = 感覚なし、50 = 痛みの開始点、100 = 想像できる最大の痛みとし、各被験者に圧痛もしくは圧感覚について評価してもらう。

von Frey法とPalpeter法の比較:簡易型圧痛測定装置(Palpeter®)を用いて測定する顎堤粘膜圧痛閾値のエントロピーと、実験計画1)で行うvon Frey試験でのエントロピーを比較し、Palpeter法の標準化された顎堤粘膜圧痛閾値試験としての妥当性を検討する。分析には、Bland-Altman分析を用いる。

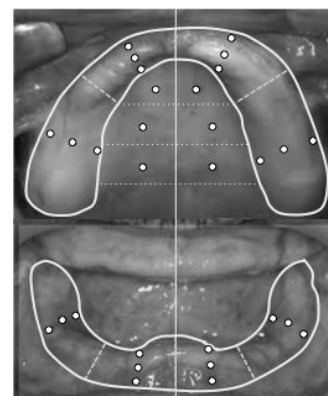


図3 測定点(実験計画2)

引用文献

Castrillon EE, Exposto FG, Sato H, Tanosoto T, Arima T, Baad-Hansen L, Svensson P. Entropy of Masseter Muscle Pain Sensitivity: A New Technique for Pain Assessment. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31:87-94.

Honda M, Baad-Hansen L, Iida T, Dagsdóttir LK, Komiyama O, Kawara M, Svensson P. Perceptual distortion of the tongue by lingual nerve block and topical application of capsaicin in healthy women. *Clin Oral Investig*. 2017;21:2045-2052.

Komiyama O, Gracely RH, Kawara M, Laat AD. Intraoral measurement of tactile and filament-prick pain threshold using shortened Semmes-Weinstein monofilaments. *Clin J Pain*. 2008;24:16-21.

Naganawa T, Iida T, Baad-Hansen L, Ando T, Svensson P. Application of a new palpometer for intraoral mechanical pain sensitivity assessment. *J Orofac Pain*. 2013;27:336-42.

4. 研究成果

無歯顎患者12名(EP群、男性4名、女性8名、平均年齢 80 ± 8 歳)と健常被験者12名(コントロール群、男性4名、女性8名、平均年齢 30 ± 4 歳)を被験者とした。EP群においてVon Freyファイラメント(OptiHair2, MARSTOCK Nervtest, Schriesheim, Germany)を用いて、図4に示す計測点(上顎15点、下顎9点、合計24点)における圧痛検出閾値(Tactile Detection Threshold; TDT)、圧痛閾値(Pain Threshold; PT)を測定した。コントロール群の測定点はEP群における上下顎歯槽頂部6点(上顎、下顎各3点)を除く合計18点において同様の計測を行った。いずれの群においても、Method of Limits法にてランダムな順序で行った。分析のパラメーターは圧痛検出閾値(Tactile Detection Threshold; TDT)、圧痛閾値(Pain Threshold; PT)、およびPTとTDTの差(PT-TDT)の3つとし、エントロピー分析を行い、Student's t-testにて比較した。その結果、EP群のPT-TDT値のエントロピーは、コントロール群よりも有意に低かった(EP: 1.70 ± 0.06 , コントロール: 1.86 ± 0.04 , $P = 0.04$)。

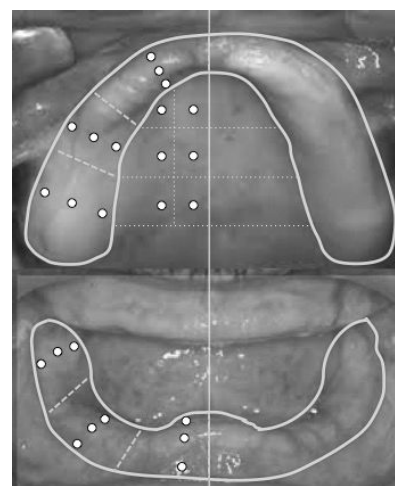


図4 測定点(EP群)

EP群の有意に低いPT-TDT値のエントロピーにより、無歯顎患者の口腔粘膜は痛みに対してより敏感であるという特徴が示唆された。このことから、義歯装着患者が訴える疼痛の原因は不十分な義歯調整だけではなく、痛みの感度の鋭敏化にもよる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Shimada A, Ishigaki S, Matsuka Y, Komiyama O, Torisu T, Oono Y, Sato H, Naganawa T, Mine A, Yamazaki Y, Okura K, Sakuma Y, Sasaki K. Effects of exercise therapy on painful temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2019;46:475-481. doi: 10.1111/joor.12770. (査読有り)

Ikuta M, Iida T, Kothari M, Shimada A, Komiyama O, Svensson P. Impact of sleep bruxism on training-induced cortical plasticity. *J Prosthodont Res*. 2019 Jan 28. doi:

10.1016/j.jpors.2018.12.008. (査読有り)

ペインリハビリテーションの新潮流・新戦略 II. ペインリハビリテーションの実践 B. 慢性疼痛の原因となる各種疾患について: ペインリハビリテーション各論 1. 顎関節症の原因・治療・リハビリテーション, 松香芳三, 小見山道, 石垣尚一, 鳥巢哲朗, 佐藤 仁, 大倉一夫, 大野由夏, 島田明子, 山崎陽子, 峯 篤史, 長縄拓哉, 佐久間泰司, 佐々木啓一, 今村佳樹, ペインクリニック, 39(別冊春) 95-108, 2018年07月, 解説・総説. (査読無し)

〔学会発表〕(計5件)

Abdelrahman Al-Hilou, Akiko Shimada, Brian Cairns, Malin Ernberg, Nikolaos Christidis. Glutamate has no effect on experimental mechanical allodynia after injections of nerve growth factor into the human masseter muscle. The 17th International Association for the Study of Pain (IASP) World Congress on Pain, 15th September 2018, Boston USA.

Mai Ikuta, Takashi Iida, Mohit Kothari, Akiko Shimada, Osamu Komiyama, Peter Svensson. Impact of sleep bruxism on training-induced cortical plasticity. The 96th International Association for Dental Research (IADR) General Session & Exhibition, 27th July 2018, London UK.

飯田崇、島田明子、増田学、本田実加、山本奏、若見昌信、小見山道. 睡眠時ブラキシズムが中枢へ及ぼす影響. 第31回日本顎関節学会総会・学術大会, 2018年7月7日、北九州国際会議場(福岡県北九州市).

生田真衣、飯田 崇、島田明子、本田実加、増田 学、神山裕名、西森秀太、小見山 道. 睡眠時ブラキシズムが運動野へ及ぼす影響. 社団法人日本補綴歯科学会第127回学術大会 2018年6月16日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市).

生田真衣、飯田 崇、島田明子、増田 学、川良美佐雄、小見山 道. 睡眠時ブラキシズムは運動野の神経可塑性変化を引き起こす. 第59回日本顎口腔機能学会, 2017年11月25日、長崎大学医学部良順会館(長崎県長崎市).

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。