

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09751

研究課題名(和文) 智歯抜歯時に生じた重篤な舌神経障害を早期回復させる細胞生物学的研究

研究課題名(英文) Cell biological research for to severe injured lingual nerves due to mandibular third molar extraction.

研究代表者

藤田 茂之(Fujita, Shigeyuki)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：50228996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：下顎智歯の抜歯後、舌神経損傷が稀に発症する。損傷した舌神経の機能回復は不可能で変性した神経を切除し健全な舌神経断端間を修復する外科手術が行われて来た。単純に神経断端間を復位縫合しても神経再生が促されないため他部位の神経組織の移植術、人工神経置換術が行われて来たが、予後解析は不十分であった。我々はこの修復手術が遅延した症例でも術後2年目には、早期手術症例と同じく知覚、味覚回復をも込めるが、術後1年目の時点ではシュワン細胞数が減少するので味覚回復が遅延する事実を確認した。切除標本にcDNAマイクロアレイ解析を施行し、予後良好症例と不良症例の間に出現率に有為差がある5種類の遺伝子発現を同定した

研究成果の学術的意義や社会的意義

下顎智歯の抜歯後、舌神経損傷が稀に発症する。損傷した部位の機能回復は不可能で変性した部位を切除し、健全な神経断端間を修復する外科手術が行われて来た。その予後解析は不十分であったが、我々は修復手術が遅延した症例でも術後2年目には、早期手術症例と同じく知覚、味覚回復をも込めるが、術後1年目の時点ではシュワン細胞数が減少し味覚回復が遅延する事実を確認した。手術時期が遅れても積極的に修復手術をするべきという意義を見出した。また切除標本にcDNAマイクロアレイ解析を行い、予後良好群と不良群間に有為な出現率の差がある5種類の遺伝子発現を同定し、今後はその欠乏因子を補填すれば予後が改善しうる事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Lingual nerve injury rarely occurred on the extraction of mandibular wisdom teeth. Since it is impossible to recover the function of the injured lingual nerve, we must perform to remove the degenerated nerve and reconstruct the healthy gap between the lingual nerve stumps. Since simple suturing between the nerve stumps does not promote nerve regeneration, transplantation of nerve tissue from other sites or artificial nerve replacement have been operated, but prognostic analysis has been inadequate. We found that even in cases where this repair surgery was delayed, the sensory perception and taste could be restored two years after the surgery, just as in the case of the early surgery. We confirmed the recovery of taste in the case of the delayed operation was slow. We carried out cDNA microarray analysis on resected specimens and identified 5 types of gene expression with significant differences in the incidence between good and poor prognosis cases.

研究分野：Oral and Maxillofacial Surgery

キーワード：lower third molar lingual nerve injury microsurgery neuroma cDNA microarray S-100 protein pathway analysis Tinel's reaction

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

下顎智歯の抜歯後、重篤な舌神経の疼痛を主訴とする神経損傷が稀に発症する。損傷を受けた舌神経は、損傷の程度であれば、自然治癒する場合は稀にある。大半の重篤な舌神経損傷を受けた症例では、舌神経修復術を行わないと治癒は見込めない。損傷を受けてからこの神経修復術に着手すべき時期、どのような診断基準を用いて判断され舌神経修復手術を施行すべきなのか等は、依然として未解明であった。更に重篤な舌神経損傷症例では、神経断端腫が生じており、現状維持のままでは、正常な機能回復は見込めず、神経断端腫を必ず切除した後に、何らかの方法で舌神経修復術を施行しなければならないのが、現状であった。変性した神経断端腫などを切除し健全な舌神経断端同士を処理する外科手術や、切除した神経断端間に豚の皮膚由来のコラーゲンチューブ等の人工材料を神経断端間に介在させる術式等が施行されてきたが、それらの手術術式を施行した場合の予後を左右する因子解明は未だに不十分で、勿論、最良の術式も確定していないのが現状であった。

2. 研究の目的

下顎埋伏智歯の抜歯後、稀に重篤な舌神経の疼痛を主訴とする神経損傷が発症する。重篤な舌神経損傷を受けた症例は正常な舌神経の知覚または味覚回復が見込めない。変性した舌神経部分を切除し機能回復を目的とする各種神経修復術が施行されて来たが、手術すべきか否かを鑑別する診断法、機能回復を誘導する因子、そして最善術式等は、未だに解明されていないのが現状であり、これを解明することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 重篤な舌神経障害を受け変性したので舌神経修復術施行中に切除した舌神経の病理組織を用いた研究を実施する。先ず、神経修復術の施行時期が早期であったり遅い時期であったりする症例間の回復程度と病理組織を構成する各種の細胞との関係性を解析する。更には、重篤な舌神経障害を受け変性し切除した舌神経の一部から抽出したRNAをマイクロアレイ解析し、舌神経損傷部に高発現する遺伝子を確認する。その後、各症例の術後予後を追跡し、予後良好な症例のみに高発現するタンパク質を確定する。最後に、切除した舌神経断端の標本組織を用いて免疫組織学的に解析し、予後良好な症例に特異的分布するタンパク質等を同定し、更に同定したタンパク質等を家兎の坐骨神経を切断・再神経吻合した部位に添加して、神経再生に有為な差が生じるか否かを確認する。

(2) 重篤な舌神経障害を受けた症例をより良い状態に機能回復させる為に世界中で様々な舌神経修復術が行われている。その術式の中で、損傷受け変性した舌神経の部分を切除し神経断端同士を吻合する術式と、異種動物由来のコラーゲン等から作成された人工神経を切断された舌神経の間に介在させて神経修復する術式との予後の比較検討は全く行われていない。そこで、この異なった2種類の術式で舌神経修復術を施行した症例の後ろ向きコホート研究を行い、術後1年目の術後予後の比較検討を実施する。その判定には、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が認証する診断基準を用い、最良の術式とは何かを解析する。

(3) 下顎智歯の抜歯術後に重篤な舌神経障害を受けた患者自身は勿論、抜歯術を施行した歯科医師も受傷後の患者の予後はどうなるのかとの不安感を持つ場合が多い。そこで、我々が加療した重篤な舌神経損傷患者の術前、術後の臨床経過を、術前の抜歯を受けた智歯部位のレントゲン写真、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が認証する診断基準を用い、患者自身の主観的回復程度と客観的な診断

結果との術後改善評価の差異を検索する。また、舌神経損傷を受けた後の経過観察中に自然治癒した症例と、経過観察を充分に行ったが症状が悪化し治癒を見込めずに神経修復術を施行した症例間の差異を、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が推奨する診断法(Clinical Neurosensory Testing: CNT)と整形外科にて古くから利用されている四肢末梢神経の神経損傷の程度を判定するのに用いられて来たチネル反応を組み合わせて使用し、患者の予後の検索を行う。

4. 研究成果

(1) 舌神経修復時に切除した損傷を受けた舌神経切除部位を、神経修復術を施行した時期が受傷後6か月以内の群と、それより遅い群に分けて、術後の臨床経過を加味して解析した。その結果、手術を受けて2年経過した時点での2群間の舌の知覚、味覚の回復程度に大きな差異はなかった。しかし、手術を受けて1年経過した時点で、味覚の回復程度は、早期手術群の方が優れた結果を提示していた。これは早期手術症例において、組織内を構成するシュワン細胞の含有比率が高いという事実に起因していると考えられた。更に、舌神経修復時に切除した損傷を受けた舌神経切除部位をマイクロアレイ解析した結果、損傷のない舌神経(対照群として舌癌にて切除した組織内の舌神経を用いた)の4倍以上の高発現を認めた遺伝子を20種同定した。この内の特に高発現した5種の遺伝子によって翻訳される蛋白に対する抗体を用いて、切除した断端神経腫の標本組織を免疫組織学的に解析した。予後良好な症例において特異的に高発現した5種類の遺伝子により翻訳されるタンパク質とは、(Reelin, v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3, neural cell adhesion molecule 1, nidogen 1, semaphoring 3B)であった。残念ながら、同定できたタンパク質等を家兎の坐骨神経の切断・再神経吻合を行った部位に添加して、これら物質を添加していない実験対照群との神経再生に有為な差が生じるか否かを確認する実験は、コロナ禍の影響(材料の潤滑な供給不能による研究継続不可能、研究を遂行する人材の人事異動・退職等)により残念ながら、遂行できず止む無く中断した。

(2) 最善の舌神経修復術式を検索する目的で、今まで我々が100症例以上施行し、しかも、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が認証する診断基準を軽く満たしている舌神経断端部同士の直接吻合後に更に神経再生の場を確実に保持する為に神経吻合の周囲に静脈血管壁を巻きつける手技(図A1～A5)と、人工材料コラーゲンチューブを舌神経断端間に挿入した術式(図B1～B3)との術後1年後の後ろ向きコホート研究として予後比較を検討した。その結果、両群共に、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が認証する診断基準を十分に満足する好成績であった。しかも2群間に有為差が無い事実を統計学的に明確にできた。但し、この2種類の手術術式間の所要する手術時間は、圧倒的に、人工神経を用いた術式の方が短く、人工神経を用いた術式の方が患者への負担は軽減されると考えられた。

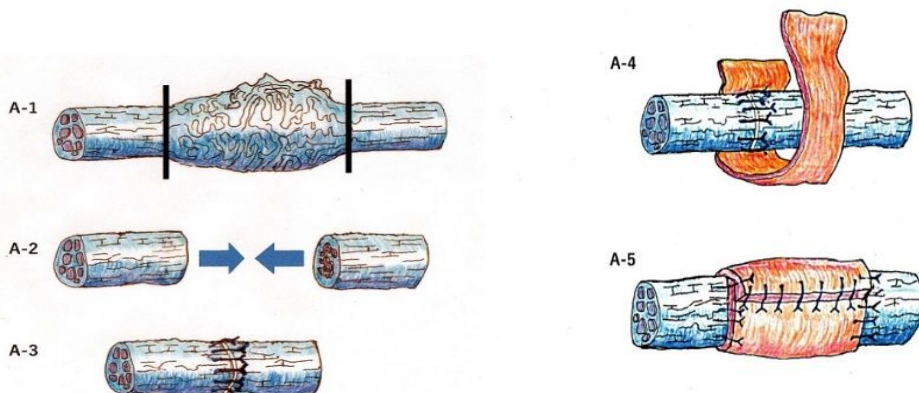


図 A1～A5： 損傷を受けた舌神経を切除し、健全な断端同士を直接吻合し、更に吻合した周囲に頸部から採取した静脈血管壁を巻きつける手技

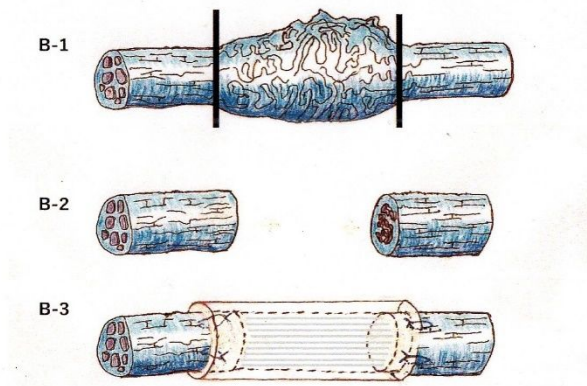


図 B1～B3： 損傷を受けた舌神経を切除しコラーゲンチューブを舌神経断端間に挿入した術式

(3) 下顎智歯の抜歯術後に、重篤な舌神経障害を受けた患者で、受傷後の抜歯創部が治癒した時期に診断を開始し、最低数週間の間隔を空けて繰り返して、アメリカ合衆国口腔顎顔面学会が推奨する診断法(Clinical Neurosensory Testing: CNT)と、チネル反応を少なくとも2回繰り返し診断した。具体的には、臨床的に神経障害の症状が自然回復傾向を示した10症例と、2回の術前診断にて全く回復傾向を示さなかった23例間で、後ろ向きコホート研究として比較検討を施行した。その結果、術前の最低2回にわたる検査の際にチネル反応が陰性を示した症例では、最初の精密検査においてCNTの結果が重篤な症例でも、後に精密検査を重ねる毎に検査結果が改善する傾向を認めた。逆に、術前の最低2回にわたる精密検査時にチネル反応が常に陽性であった症例は、精密検査の回数を重ねてもCNTの検査結果は改善傾向を示さないか又は悪化する傾向を認めた。つまり、最初はCNTの精密検査の結果が悪くとも、チネル反応が陰性である舌神経損傷の症例は予後が良い可能性が高い、自然治癒する可能性を秘めていると判断できるという統計学的な結果を得た。また、重篤な舌神経障害を受けて舌神経修復術を受けた患者が術後に主観的見解として症状が回復したと思う程度とCNT等の客観的な診断法を用いた解析結果では大きな遊離が生じている事が統計学的分析によって解明できた。つまり、客観的分析を用いて回復傾向が客観的に明確に提示できても、必ずしも患者自身は手術後の現状に満足していない事実があきらかになった。その背景には、複雑な社会的、経済的な因子(裁判や訴訟等)が関与していると考えられた。更に、舌神経損傷を受けた患者の術前レントゲン写真を解析したところ、下顎智歯の萌出形態の分類:Winter分類のDisto-angular(後方傾斜型)が他のタイプを大きく引き離し、最も舌神経損傷を受けている事実を把握できた。この種のタイプの下顎埋伏智歯の抜歯術施行において、舌神経損傷を十分に警戒すべきであるという指標を提示できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Fujita S, Tojyo I, Suzuki S, Tajima F.	4. 巻 45
2. 論文標題 Application of Tinell's test combed with clinical neurosensory test distinguishes spontaneous healing of lingual nerve neuropathy after mandibular third molar extraction.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg.	6. 最初と最後の頁 21-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-023-00389-3.PMID: 37332047	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 -
1. 著者名 Fujita S, Tojyo I, Nakanishi T, Suzuki S	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparison of prognosis in two methods for the lingual nerve repair: direct suture with vein graft cuff and collagen allograft method.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg	6. 最初と最後の頁 (1):6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-022-00335-9.PMID: 35229188	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 -
1. 著者名 Shigeyuki Fujita , Itaru Tojyo , Takashi Nakanishi , Shigeru Suzuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparison of prognosis in two methods for the lingual nerve repair: direct suture with vein graft cuff and collagen allograft method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-022-00335-9	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 -
1. 著者名 Nakanishi T, Yamamoto Y, Tanioka K, Shintani Y, Tojyo I, Fujita S.	4. 巻 41
2. 論文標題 duration from lingual nerve injury to undergoing microneurosurgery on improving sensory and taste functions: retrospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg.	6. 最初と最後の頁 61-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-019-0244-y. eCollection 2019 Dec.	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 -

1. 著者名 Fujita S, Mizobata N, Nakanishi T, Tojyo I.	4. 巻 41
2. 論文標題 A case report of a long-term abandoned torn lingual nerve injury repaired by collagen nerve graft induced by lower third molar extraction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg.	6. 最初と最後の頁 60-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-019-0243-z. eCollection 2019 Dec.	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 -

1. 著者名 Shintani Y, Ueda M, Tojyo I, Fujita S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Change in allodynia of patients with post-lingual nerve repair iatrogenic lingual nerve disorder.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Maxillofac Surg.	6. 最初と最後の頁 25-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10006-019-00803-z. Epub 2019 Nov 15. PMID:	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 -

1. 著者名 Tojyo I, Nakanishi T, Shintani Y, Okamoto K, Hiraishi Y, Fujita S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Risk of lingual nerve injuries in removal of mandibular third molars: a retrospective case-control study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maxillofac Plast Reconstr Surg.	6. 最初と最後の頁 40-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40902-019-0222-4. eCollection 2019 Dec.	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 -

1. 著者名 Shintani Y, Nakanishi T, Ueda M, Mizobata N, Tojyo I, Fujita S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparison of Subjective and Objective Assessments of Neurosensory Function after Lingual Nerve Repair.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Princ Pract.	6. 最初と最後の頁 231-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497610. Epub 2019 Feb 6. PMID:	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11件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 藤田茂之
2. 発表標題 診療室での確に三叉神経障害の予後を診断・判定する方法とは？
3. 学会等名 千葉大学 医学部 口腔科学講座 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤田茂之
2. 発表標題 開業歯科医師が三叉神経障害の予後を診断・判定する方法とは？
3. 学会等名 大阪府 八尾歯科医師会 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤田茂之
2. 発表標題 突然発症する三叉神経障害に対する確に予後を鑑別できる診断法とは？
3. 学会等名 北海道大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面外科学教室 学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田茂之
2. 発表標題 開業歯科医師が避けるべき智歯抜歯症例とは？
3. 学会等名 大阪府 泉佐野 歯科医師勉強会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田茂之
2. 発表標題 開業歯科医師が避けるべき智歯抜歯症例とは？
3. 学会等名 九州歯科大学 同窓会 関東支部連合会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujita shigeyuki
2. 発表標題 The orognostic comparision of torn lingual nerve repaies between direct suturing method and collagen nerve graft for the reconstruction of lingual nerve discontinuiites.
3. 学会等名 69 KONGRESS & PRAXIFURUNGSSEMINAR der Deutschen Gesellschaft fur MKG (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeyuki Fujita
2. 発表標題 Sensory Outcome after Reconstruction of Lingual Nerve Discontinuities
3. 学会等名 The 59th congress of korean association of oral and maxillofacial surgeons (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Nakanishi
2. 発表標題 Clinical course of lingual nerve injury and factors promoted nerve regeneration in the traumatic neuroma
3. 学会等名 The 59th congress of korean association of oral and maxillofacial surgeons (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeyuki Fujita
2. 発表標題 The Prognostic Comparison Of Torn Lingual Nerve Repairs Between Direct Suturing Method And A Processed Nerve Allograft Rerve® for The Reconstruction Of Lingual Nerve Discontinuities.
3. 学会等名 24th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery 18-21 September 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukari Shintani
2. 発表標題 Subjective and objective assessments of neurosensory function after lingual nerve repair
3. 学会等名 24th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery 18-21 September 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Nakanishi
2. 発表標題 Clinical Course of Lingual Nerve Injury and Factors Promoted Nerve Regeneration in the Traumatic Neuromas
3. 学会等名 24th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery 18-21 September 2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Naoki Mizobata, Takashi Nakanishi, Shinsuke Ieda, Shigeru Suzuki, Yuya Takeda, Masamichi Ueda, Tomoji Fukutani, Itaru Tojyo, Shigeyuki Fujita.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 The Japanese Stomatological Society	5. 総ページ数 45
3. 書名 Oral Science in Japan 2018	

〔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	東條 格 (Tojyo Itaru) (70405439)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	

	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 協力者	中西 隆 (Nakanishi Takashi)		
研究 協力者	溝端 直樹 (Mizobata Naoki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関