

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390495  
 研究課題名（和文） ヒト口腔・顔面領域における神経因性疼痛発症動向の解明に向けた前向き研究  
 研究課題名（英文） A prospective study regarding the onset of neuropathic pain in the orofacial region in human  
 研究代表者  
 石垣 尚一（ISHIGAKI SHOICHI）  
 大阪大学・歯学部附属病院・講師  
 研究者番号：40212865

研究成果の概要（和文）： 歯科では、治療の過程で末梢神経の損傷を伴う処置が多く、組織の障害とは関係なく痛みを自覚する神経因性疼痛が生じてしまうことがある。本研究では、インプラント手術前後の痛みの変化を詳しく調べ、その結果、手術した部位だけではなく、その近くの神経支配部位や、反対側にまで痛みやすい状態が生じていることを明らかにした。この検査方法は神経因性疼痛の適切な診断に有用であることから、研究結果を、歯が原因の痛みと誤診されることによる患者さんの不利益を少なくするために役立てたい。

研究成果の概要（英文）： A recent increase in dental implant surgeries will increase a risk for post-operative neuropathic pain. The aim of this prospective cohort study is to evaluate the influence of dental implant surgeries on pain thresholds. It was found that the decrease in the pain threshold not only in the nerve area of the implant surgery but also in the adjacent nerve areas after the surgical procedures was a common finding even though patients did not complain of their pain.

#### 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴理工系歯学

キーワード：神経因性疼痛、発生機序、ヒト、インプラント、三叉神経、頸神経

#### 1. 研究開始当初の背景

「痛み」とは、「実際の組織損傷あるいは起こりえる組織損傷と関連した、または、このような組織損傷と関連して述べられる不快な感覚と情動体験である」と定義されている。痛みの中でも、神経因性疼痛は、末梢神

経の損傷ならびに機能異常や中枢神経系の異常による病的な痛みであり、がんや糖尿病の患者、外傷や手術後などに発症することが知られている。近年、多くの基礎的研究により、末梢・中枢におけるメカニズムの解明がなされつつあるが、炎症や神経損傷モデルに

よる動物実験で得られた知見が、すぐさまヒトに適用できないことも多く、病態が複雑であることから、全貌の解明には至っていない。

口腔・顔面領域においても、神経因性疼痛による慢性痛を訴える患者がみられるが、標準的な治療法も確立されていない。歯科においては、抜髄、抜歯、インプラント埋入など、神経損傷を伴うことが避けられない治療術式が多く存在するにもかかわらず、これまでに神経因性疼痛についての調査はほとんど行われていない。また、神経因性疼痛であるとの適切な診断が下されない場合、歯原性の疼痛と誤診することにより、不必要な歯科治療が行われてしまうことも知られている。

これまで、ヒトにおいては主に神経因性疼痛の症例報告や、罹患患者に対する薬物療法等の報告が中心に行われてきたが、その発病率や罹患率については全く報告されていないのが現状である。先に述べたとおり、神経損傷を伴う処置が多い歯科治療において、多くの歯科医師はこれらの処置にどのような危険が伴うのかを理解し、患者に対し適切な情報を提供することが求められている。また、患者のQOLの向上のためにも、臨床的な見地から調査を行い、神経因性疼痛の発症動向を明らかにすることが期待される。

## 2. 研究の目的

神経因性疼痛が歯科においてあまりなじみがないと考えられてきたのは、逆に、末梢や中枢神経の機能異常が発現していたとしても、「痛み」として認識されるほどの病態ではないために見過ごされていた可能性が高いと考える方が妥当だと思われる。

本研究は、前向き研究として、近年症例数が増加しているインプラント埋入手術という明らかに神経を損傷する治療前後における三叉神経各枝ならびに顎神経支配領域の神経選択的刺激に対する知覚閾値ならびに痛覚域値の測定を行い、治療介入後から一定の期間、同領域の知覚閾値ならびに痛覚域値の変動を計測することにより、歯科治療に伴ってヒト三叉神経支配領域に生じる神経因性疼痛の発現につながると考えられる閾値の低下などの発症動向、ならびに、三叉神経第Ⅲ枝への損傷が、どのような範囲に影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした。

本研究では、この神経因性疼痛について、前向き研究のデザインによる介入調査を行うこと、学術的な特色を有する。また、炎症モデルや神経損傷モデルなど、動物実験で行われていることをヒトにおいて検証することはできないが、本研究の独創的な点は、必然的に末梢神経を切断することによる損傷を伴うインプラント埋入手術が必要な患者

を対象としており、研究デザインとしての倫理的な問題が少ない。さらに、神経因性疼痛に対する知見を啓発、鑑別診断を含むリスクマネジメントの質の向上など、歯科医療に対し貴重な知見を提供できると考える。

## 3. 研究の方法

### (1) 被験者

被験者として、大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科外来患者から、以下の包含基準・除外基準を満たす患者で実験参加へ承諾が得られたものを選択した。包含基準はインプラント埋入手術を予定している患者で、同意取得時 20 歳以上であるものとした。インプラントの埋入部位は、上顎埋入が 11 症例、下顎埋入が 25 症例、上下顎埋入は 1 症例であった。除外基準は、顎顔面領域に皮膚疾患を認めるもの、顎顔面部に麻痺を有するもの、上記部位以外の口腔顔面領域に疼痛を認めるもの、本実験に不適切と認めたもの、経口避妊薬を服用しているもの（女性のみ）、月経中であるもの（女性のみ）とした。

### (2) 実験方法

温刺激に対する知覚閾値ならびに疼痛閾値は、三叉神経第二枝 (V2)・第三枝 (V3) および上部頸神経支配領域 (C) の皮膚表面において測定した。測定には、コンピュータ制御温度刺激・閾値測定装置 PATHWAY® (Pain and Sensory Evaluation system, Medoc 社) を用いた (図 1)。PATHWAY は温度刺激範囲が -10 度から 60 度と非常に幅広く、かつ温度変化速度が非常に速いため短時間での測定が可能である。また、温度変化速度を変化させることにより、A $\delta$  線維および C 線維を選択的に刺激し神経線維毎の閾値測定が可能である。刺激の付与は、16×16 mm の大きさの温度刺激部プローブを、同部に緊密に接触させて行



図 1 コンピュータ制御温度刺激・閾値測定装置

った。疼痛閾値の計測の順序として、まず、A $\delta$  線維を刺激するとされる毎秒 2.5°C の温度上昇刺激 FH を 1 回、次に、C 線維を刺激するとされる毎秒 1.0°C の温度上昇刺激 SH を 1 回連続して行った。左右 3 か所を対象として右前腕部を計測し、各部位において、この 2 回の温度刺激による疼痛閾値を測定した。基準温度は 32 度とし、毎秒 2.5 度、1 度の温度上昇刺激後被験者が反応ボタンをおすと、速やかに基準温度に戻るよう設定されている。知覚閾値と疼痛閾値の測定はインプラント手術前オペオリエンテーション来院時、手

術後1週間後、二週間後、一ヶ月後に行った。被検者を静かな部屋に設置した安楽な椅子に座らせ、1名の験者が測定を行った。

人の皮膚は0.5～1℃の弁別ができるといわれており、顔面部ではさらに敏感に弁別可能であるといわれているため、本研究では1.0℃以上の変化で閾値が変化したものとした。

主観的な疼痛の程度は、治療直後・一週間後・一か月後について、100 mmスケールのVisual Analogue Scale (VAS)を用いて記録した。質問内容は「痛みはどの程度ですか」とし、痛みなし(0 mm)から想像できる最大の痛み(100 mm)にわけ、主観的な痛みの程度を評価した。

なお、本研究を開始するに当たっては大阪大学大学院歯学研究所倫理委員会の承認を受けすべての被験者から文書による同意を得た。

#### 4. 研究成果

##### (1) 手術前と術後1週間の結果

- ① 手術部位の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、上顎埋入症例A $\delta$ 線維で26.3%、C線維で21.1%であった。下顎埋入症例A $\delta$ 線維で31.4%、C線維で22.9%であった。
- ② 手術部位に近接する神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では42.9%、C線維では31.4%であった。V3領域A $\delta$ 線維では26.3%、C線維では25%であった。C領域A $\delta$ 線維では21.8%、C線維では21.8%であった。
- ③ 手術反対側の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では33.3%、C線維では22.2%であった。V3領域A $\delta$ 線維では22.2%、C線維では22.2%であった。C領域A $\delta$ 線維では25.9%、C線維では25.9%であった。

##### (2) 術後2週間の結果

- ① 1. 手術部位の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、上顎埋入症例A $\delta$ 線維で16.7%、C線維で33.4%であった。下顎埋入症例A $\delta$ 線維で30%、C線維で10%であった。
- ② 手術部位に近接する神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では10%、C線維では40%であった。V3領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では0%であった。C領域A $\delta$ 線維では18.8%、C線維では25%であった。
- ③ 手術反対側の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$

線維では0%、C線維では25%であった。V3領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では0%であった。C領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では0%であった。

##### (3) 術後4週間の結果

- ① 手術部位の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、上顎埋入症例A $\delta$ 線維で0%、C線維で40%であった。下顎埋入症例A $\delta$ 線維で55.6%、C線維で11.1%であった。
- ② 手術部位に近接する神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では44.4%、C線維では44.4%であった。V3領域A $\delta$ 線維では20%、C線維では40%であった。C領域A $\delta$ 線維では21.4%、C線維では21.4%であった。
- ③ 手術反対側の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では25%であった。V3領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では0%であった。C領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では25%であった。

##### (4) 術後12週間の結果

- ① 手術部位の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、上顎埋入症例A $\delta$ 線維で0%、C線維で66.7%であった。下顎埋入症例A $\delta$ 線維で16.7%、C線維で8%であった。
- ② 手術部位に近接する神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では25%、C線維では8%であった。V3領域A $\delta$ 線維では0%、C線維では0%であった。C領域A $\delta$ 線維では43.8%、C線維では31.3%であった。
- ③ 手術反対側の神経支配領域に疼痛閾値の低下を認めたものは、V2領域A $\delta$ 線維では28.6%、C線維では0%であった。V3領域A $\delta$ 線維では28.6%、C線維では14.3%であった。C領域A $\delta$ 線維では42.9%、C線維では28.6%であった。

##### (5) 経時的変化

経時的変化として、症例数は少ないが以下のことが示された。

- ① 上顎埋入症例中手術部位のV2領域A $\delta$ 線維では術後から3ヶ月後にかけて疼痛閾値の低下する人の割合が減少していた。C線維では、3か月たっても低下し続けている被験者2名が存在し、両者とも手術側と反対側にも閾値の低下が認められた(図2、3)。
- ② 下顎埋入症例中手術部位のV3領域A $\delta$ 線維・C線維では術後から3ヶ月後にかけて疼痛閾値の低下する人の割合が減少していた(図4、5)。

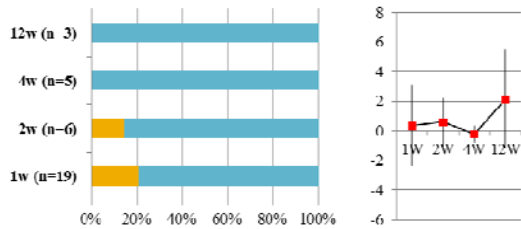


図2 上顎症例・手術部位 (V2 領域)・A $\delta$ 線維

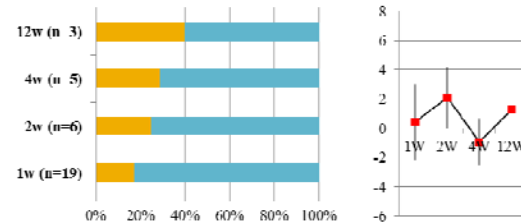


図3 上顎症例・手術部位 (V2 領域)・C線維

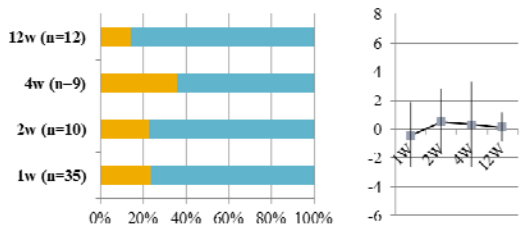


図4 下顎症例・手術部位 (V3 領域)・A $\delta$ 線維

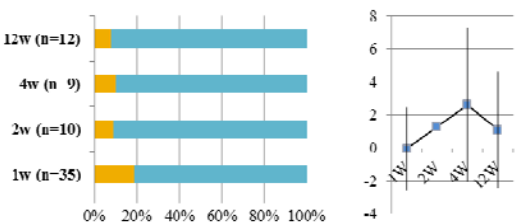


図5 上顎症例・手術隣接部位 (V3 領域)・C線維

- ③ 上下顎埋入症例の近接部位 V2・V3 領域の A $\delta$  線維・C 線維ともに術後から 3 ヶ月後にかけて疼痛閾値の低下する人の割合が減少していた。C 領域の A $\delta$  線維では、術後 3 か月後には疼痛閾値の低下する人の割合が増加していた。C 線維では、術後から 3 か月たってもあまり変化はなかった。
- ④ 手術の反対側では、V2・V3・C 領域 A $\delta$  線維では、術後から 3 か月たっても変化はなかった。V2 領域 C 線維では術後から 3 ヶ月後にかけて疼痛閾値の低下する人の割合が減少していた。V3・C 領域 C 線維では、術後から 3 か月たっても変化はなかった。

患者の痛みの有無や強弱にかかわらず、術直後にはかなりの頻度で疼痛閾値の低下が生じていることが示され、インプラント埋入手術により末梢神経の一時的な過敏化が生

じていることが示唆された。手術部位の神経支配領域の閾値の低下はかなりの頻度で生じており、術後の疼痛について、局所的ではなく一次ニューロンの過敏化による神経因性疼痛の可能性も十分に考慮する必要があると考えられる。

疼痛閾値の低下は、手術部位の神経支配領域のみでなく、近接する神経支配領域にも生じていることが明らかになった。また、症例によっては手術部位の対側においても疼痛閾値の低下が認められ、中枢における痛覚の感受性が変化していることが推測された。痛みを感知する刺激対側の第 1 次感覚野、両側半球の第 2 次感覚野、島、帯状回前部、扁桃体付近に脳活動が認められることが報告されているが、反対側の閾値の低下にはこれらの部位も関与していることが示唆された。

今後さらに研究を進めることにより、歯原性の疼痛とは異なる機序で発生する神経因性疼痛の啓発や、神経損傷を伴う処置を行う際のリスクマネジメントの質の向上につなげたい。

## 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)

[学会発表] (計 6 件)

- ① Ishigaki S, Ono K, Miyauchi T, Yatani H, Pain threshold of the trigeminal nerve after the implant surgery, The 88th General Session of the International Association for Dental Research (IADR), July 14-17, 2010, Barcelona, Spain
- ② 小野清美、石垣尚一、内田昌範、宮内鉄平、福田修二、矢谷博文、インプラント埋入手術が三叉神経領域の疼痛閾値に及ぼす影響に関する予備的検討、日本補綴歯科学会第 119 回学術大会、2010 年 6 月 12、13 日、東京
- ③ Ishigaki S, Ono K, Yatani H, The effect of the implant surgery on the pain threshold of the trigeminal nerve region, The 6th Congress of the European Federation of IASP (International Association for the Study of Pain) Chapters (EFIC), September 9-12, 2009, Lisbon, Portugal
- ④ 小野清美、石垣尚一、矢谷博文、インプラント埋入手術が三叉神経領域の疼痛閾値に及ぼす影響に関する予備的検討；第 2 報、第 22 回日本顎関節学会学術大会・第 14 回日本口腔顔面痛学会学術大会共催集会、2009 年 7 月 25、26 日、東京

- ⑤ Ono K, Ishigaki S, Miyauchi T, Uchida M, Yatani H, The effect of the implant surgery on the pain threshold of the trigeminal nerve region: A preliminary report, The 6th Biennial Meeting of Asian Academy of Prosthodontics (AAP), April 24-26, 2009, Seoul, Korea
- ⑥ 小野清美、石垣尚一、廣川雅之、鈴木英史、内田昌範、宮内鉄平、矢谷博文、インプラント埋入手術が三叉神経領域の疼痛閾値に及ぼす影響の予備的検討、平成 20 年度日本補綴歯科学会関西支部学術大会、2009 年 2 月 8 日、和歌山

[その他]

ホームページ等

<http://www.dent.osaka-u.ac.jp/graduate/course/prost1.html> に掲載予定

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI SHOICHI)  
大阪大学・歯学部附属病院・講師  
研究者番号：4 0 2 1 2 8 6 5

### (2) 研究分担者

矢谷 博文 (YATANI HIROFUMI)  
大阪大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：8 0 1 7 4 5 3 0

### (3) 研究協力者

- ① 内田 昌範 (UCHIDA MASANORI)  
大阪大学・歯学部附属病院・医員  
研究者番号：1 0 5 7 3 4 5 4
- ② 小野 清美 (ONO KIYOMI)  
大阪大学・大学院歯学研究科・大学院生
- ③ 宮内 鉄平 (MIYAUCHI TEPPEI)  
大阪大学・大学院歯学研究科・大学院生