

機関番号：15401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791524

研究課題名 (和文) 難治性慢性疼痛の症状特異性と心理社会的要因における定量的評価
～MEGとf-MRI研究課題名 (英文) The evaluation of the intractable chronic pain in psychosocial factor
and specificity symptom

研究代表者

土井 充 (MITSURU DOI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30412620

研究成果の概要 (和文)：

歯科治療や手術後に起こる三叉神経ニューロパシーは、長期慢性化し難治性となるものにもしばしば遭遇する。本研究は、初期の症状特異性と電気刺激閾値によりその予後を推測しようとしたものである。

症状特異性としては、知覚低下のみの症例では経過良好だが、*dysesthesia* など異常感覚を有する症例では経過が悪いことが分かった。また、電気刺激認識閾値で2.15mA以上を示すものも経過が悪いことが分かった。これらにより、新鮮例のニューロパシー症例ではある程度の予後を推測することができる可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Trigeminal neuropathy following dental treatment is one of the most difficult conditions to treat. Prolonged abnormal sensation tends to be observed in cases whose nerves were moderately or severely damaged. The purpose of this study was to guess that the severity of nerve injury could be measured with electric and tactile detection thresholds.

Assessing not only intensity of hypoesthesia but also quality of *dysesthesia* is important to evaluate precise patient's sensory damage and complaint. And the electrical detective threshold higher than 2.15 mA showed a tendency of prolongation of abnormal sensation. Using quantitative sensory testing's, we can roughly predict prolonged abnormal sensation in fresh cases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 歯科麻酔学

科研費の分科・細目：歯学、外科系歯学

キーワード：歯学、疼痛治療、神経障害性疼痛

1. 研究開始当初の背景

口腔顔面痛外来を受診する患者において、最も多い疾患のひとつに、外傷性三叉神経ニューロパシーがある。

三叉神経ニューロパシーとは、外傷や手術、薬剤などで三叉神経が損傷された後に局所に遷延する異常感覚や疼痛のことをいう。外見上の所見を伴わないため見落とされがちで、長期経過の末、病態が複雑化した症例にもしばしば遭遇し、早期の的確な病態評価と適切な治療指針の確立が重要であると考えられた。

三叉神経ニューロパシー患者において、初期の症状特異性と電気刺激閾値により、治療別に統計を取り、初期の臨床検査結果により予後診断ができないかを検討し、さらに、慢性化した症例での精神的要因を脳機能画像検査で評価することを考え、研究企画を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、難治性慢性疼痛となりやすい、外傷性三叉神経ニューロパシーの痛みの原因が、遷延する慢性炎症なのか、神経因性疼痛なのか、心理社会的要因なのかを、治療方針、症状特異性、電気刺激閾値検査、脳機能画像評価により再考し、初期の臨床検査にて、予後評価や、治療方針が立てられないかを検討することを目的としたものである。

3. 研究の方法

① 口腔外科手術後に三叉神経ニューロパシーを認めた患者で、術後1カ月以内の新鮮例から早期受診があり、その後12ヵ月以上にわたり定期的に異常感覚や感覚閾値の変化を観察しえた症例を対象とした。

非定量的評価として皮膚への歯ブラシの非侵害刺激および侵害刺激に対する感覚を numerical rating score (NRS) にて評価した。健康側の感覚の強さを10として比較した場合の患側の感覚を整数で自己評価させた。

さらに症状特異性として異常感覚をその表現から hypoesthesia、allodynia、hyperalgesia および dysesthesia に分類した。

歯ブラシあるいは定量針の刺激が10点未満を hypoesthesia、口を動かしたり、歯ブラシなどの非侵害刺激にて誘発される電撃痛を allodynia、定量針の刺激が11点以上を hyperalgesia、そして自発的にあるいは非侵害刺激、侵害刺激に対して誘発される、痛くはないがジンジン、ビリビリする感じを

dysesthesia として評価した。

定量的感覚検査として三叉神経刺激用白金ボール双極電極（ユニークメディカル社）を用いて2Hz、100msec、矩形波の電気刺激認識閾値検査 electric detection threshold (EDT) を用いて行った。

これらの検査に加え、自覚的な治癒度を、感覚障害なし（完治）、感覚障害軽度（軽快）、感覚障害重度（不変）による3段階にて評価した。

検査の時期としては、初診時と12ヵ月経過の時点とし、非定量的感覚検査法と定量的検査法の検査結果、並びに患者の自覚的感覚改善度の関係について検討した。

三叉神経ニューロパシーの治療としては、すべての症例で星状神経節ブロック (SGB) を勧め、同意を得た者には施行し、それ外の症例では、星状神経節近傍近赤外線照射を行った。さらに症状特異性や、患者の希望により抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬などの鎮痛補助薬の投薬を行った。また、ほとんどの症例で、ビタミンB12製剤メコバラミンの投薬を行った。

② さらに同様に、口腔外科手術後に三叉神経ニューロパシーを認めた患者で、術後1カ月以内の新鮮例から早期受診があり、その後12ヵ月以上にわたり定期的に異常感覚や感覚閾値の変化を観察しえた症例のうち、鎮痛補助薬として、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン又は、ノルトリプチリンのみを投与した症例を対象とし、その治療効果を検討した。メキシチレンやガバペンチンなど、その他の鎮痛補助薬を使用した症例は、対象から除外した。

アミトリプチリン、ノルトリプチリンの投与方法は、10mg から開始し副作用による日常生活への支障がない限り、症状の軽減を認めるまで漸増した。また、症状消失した場合も、3ヵ月以上の投薬の維持療法を行った後に投与量を漸減した。治療効果（不変・軽快・完治）、投与量、治療に対する満足度（10単位スケール）、初診時の self-depression-scale (SDS・抑うつ度の自己評価尺度)、副作用について評価した。

治療評価時期として、治療開始から12ヵ月以上経過しているもののみを対象とし、12ヵ月以上経過していても、抗うつ薬の漸増途中であるものは対象から除外した。①の結果をもとに、初診時の症状特異性、電気刺激識別閾値 (EDT 値) により、予後良好群

(hypoesthesia のみの症状で、EDT 値が2.15以下のもの)、予後危険群 (dysesthesia があるが EDT 値は2.15mA 以下のもの) 予後不良群 (allodynia や hyperalgesia があるもの、EDT 値が2.15mA 以上のもの) に分類し、治療

効果を検討した。なお、アミトリプチリンの脱メチル水合物であるノルトリプチリンは、アミトリプチリンに等価換算して評価した。

③ アミトリプチリンなど三環系抗うつ薬は、神経障害性疼痛にも効果が高いが、疼痛性障害やうつ病など、心理社会的要因によって起こる原因のない痛みにも有効性が高いことが知られている。そのため②において三環系抗うつ薬により疼痛が改善した患者においては、神経障害性疼痛が改善した患者と、精神的な要因による痛みが改善した患者が混在している可能性が考えられる。

これらの患者において functionalMRI 撮影における、情動負荷試験をし、その変化に特異性がないかを検討した。

4. 研究成果

① すべてのデータ抽出が可能であったのは 45 症例であった。

ほとんどの症例が原因となった治療は、顎矯正手術や、下顎智歯抜歯、インプラント埋入手術であった。

歯ブラシによる触知による NSR は初診時の中央値 5 から 12 ヶ月後には 9 と有意に改善した。

電気刺激による EDT 値は初診時が $2.87 \pm 3.09\text{mA}$ 、12 カ月後が $1.84 \pm 0.71\text{mA}$ で有意に減少したが、健康側は $1.32 \pm 0.30\text{mA}$ と有意さが認められた。

12 カ月経過時の自覚的感覚治癒度としては、完治 17 例、軽快 15 例、不変 13 例であった。3 群の対象の、年齢、性別等の背景には有意差はなかった。

12 カ月経過時の各感覚検査との比較においては、非定量的な歯ブラシ刺激による NSR 値としては、完治症例では患側の間隔は健側の値に復していたが、軽快、不変の中にも健側の値に復したものもあり、非定量的感覚と治療転帰との間に一定の関係は見出せなかった。

症状特異性については、hypoesthesia のみの患者では、すべてで完治してあり、dysesthesia を伴う症例では、完治と軽快が混在、hyperalgesia、allodynia を伴った症例では、軽快と不変の混在で、hypoesthesia のみの患者では予後が良好な可能性が示唆された。

定量的感覚検査としては完治 $1.67 \pm 0.45\text{mA}$ 、軽快 $2.06 \pm 0.76\text{mA}$ 、不変 $1.92 \pm 0.27\text{mA}$ で群間の有意差は認められなかった。

自覚的感覚治癒度と、初診時の各感覚検査結果値を検討すると、NSR は中央値が完治 7、軽快 3、不変 5 で軽快症例で、ほか 2 群に比べて有意に低い数値であった。

一方、初診時の EDT 値との関係では、完治 $1.96 \pm 0.63\text{mA}$ 、軽快症例では $3.77 \pm 2.62\text{mA}$ 、不変症例では $6.02 \pm 4.91\text{mA}$ で各群間に有意差が認められた。

また、最終的に症状が残存した症例（不変＋軽快）と完治症例との間には統計的に 2.15mA を持って境界線が求められた。

② すべてのデータ抽出が可能であった症例は 38 症例であった。

ほとんどの症例が原因となった治療は、顎矯正手術や、下顎智歯抜歯、インプラント埋入術であったが、比較的 low 侵襲と考えられる、普通抜歯や嚢胞摘出術などの症例もあった。

すべての症例で、鎮痛補助薬以外に 10 回以上の星状神経節ブロックが施行されており、ほとんどの症例で、ビタミン B12 製剤メコバラミンが投与されていた。

予後良好群 6 例、予後危険群 20 例、予後不良群 12 例であり、3 群間の年齢・性別の患者背景には有意差はなかった。

治療効果の自己評価としては、完治は 1 例のみで、後の症例は、軽快 40 例、不変 4 例と何らかの症状が残存していた。完治の 1 例は予後良好群である。

平均のアミトリプチリンの投与量は全体で $37.8 \pm 52.1\text{mg}$ であり、各群でも分散した結果になり、一定の関係性は見出せなかった。ただし 100mg 以上の高容量を投薬したのはすべて予後不良群であった。

10 単位スケールでの治療に対する満足度は、予後良好群で 8.1 ± 1.6 、予後危険群で 7.3 ± 1.6 、予後不良群で 7.1 ± 2.5 で有意な差はなかった。

平均 SDS は 45.3 ± 8.3 で、これも各群でも分散した結果で、群間の比較での一定の関係性はわからなかった。また、実際のうつ病の既往は、予後良好群、予後危険群に 1 例ずつであった。

眠気、倦怠感、口渇、便秘などの副作用が多く認められたが、不変の症例は少なく、満足度も高く、アミトリプチリン、ノルトリプチリンは外傷性ニューロパシーには有用性が高いことが示唆された。

③ 慢性痛を有する患者はもともと functionalMRI による脳血流分布が特異的であり、痛みの種類（神経障害性疼痛、心因性疼痛）により、情動負荷試験で特異的な変化を認めることはなかった。

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 0 件）

〔学会発表〕（計 3 件）

1. 土井充, 谷口省吾, 清水慶隆, 大植香菜, 西中村亮, 福島怜子, 三浦完菜, 入舩正浩, 難治性外傷性ニューロパシーにおけるアミトリプチリンの効果の検討, 23-24. Oct. 2010, 第 49 回広島県歯科医学会・第 94 回広島大学歯学会, 広島

2. 土井充, 広島大学病院歯科麻酔科における口腔顔面痛への取り組み, 1-3. Oct. 2010, 第 13 回アジア頭蓋下顎機能障害学会・第 15 回日本口腔顔面痛学会共催大会, 福岡

3. 土井充, 入舩正浩, 河原道夫, 谷口省吾, 難治性外傷性ニューロパシーにおけるアミトリプチリンの効果の検討, 18-20, Jul, 2008, 日本ペインクリニック学会 42 回大会, 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土井 充 (MITSURU DOI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30412620

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：