

論文の内容要旨

氏名：小川 貴大

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Diabetes alters the pain threshold of the oral mucosa

（糖尿病は口腔粘膜の疼痛閾値を変化させる）

糖尿病は代表的な生活習慣病の 1 つであり、わが国の高齢化に比例して増加している。糖尿病は末梢の神経障害として感覚の鈍麻を引き起こすことがあり、主に圧力を受けやすい足に褥瘡性潰瘍が形成されやすいことが広く知られている。歯科の領域においても Collin らにより糖尿病を有さない義歯装着者と比較して糖尿病を有する義歯装着者の口腔粘膜には義歯による潰瘍が多いことが報告されている。この報告は日常の臨床において糖尿病を有する義歯装着者の中に著しい潰瘍を形成する患者を経験することから、臨床に携わる歯科医師の臨床的感覚に合致すると考える。以上のことから、我々は糖尿病を有する義歯装着者が糖尿病を有さない義歯装着者よりも潰瘍が多く認められるのは糖尿病性神経障害による知覚の鈍麻により痛みに対する自覚が少なくなり、治療が遅れることが原因の 1 つと考えた。この仮説を証明するためにはまず、基礎的なこととして糖尿病患者 (diabetes mellitus : DM) と糖尿病ではない者 (non diabetes mellitus : NDM) の口腔粘膜の知覚神経機能の変化を比較検討する必要がある。

人の末梢感覚には表在感覚である接触覚・痛覚・冷温覚そして深部感覚である振動覚があり、糖尿病に罹患するとこれらの感覚に異常が生じる。糖尿病患者の知覚検査には温度刺激によるサーマルテスト、セメスワインスタインモノフィラメント (Semmes-Weinstein monofilament) による触覚検査、微小電流刺激を用い電流知覚閾値を検査する方法などがある。これらの方法のうち、我々は微小電流刺激により測定する Neurometer CPT[®] (Neurotron Inc. , Baltimore, MD, USA) を用い糖尿病患者の知覚神経機能の検討を行った。Neurometer CPT[®] は末梢神経の知覚閾値 (current perception threshold : CPT) および疼痛閾値 (pain threshold : PT) を定量的に評価することが可能であり、3 種類 (2000Hz, 250Hz, 5Hz) の周波数により、末梢の知覚神経である A β 線維, A δ 線維, C 線維を特異的に測定することが可能である。また、当講座では本装置を用いて口腔の知覚測定に用いるための刺激電極を製作し、義歯装着者の口腔内における CPT/PT 値を評価するのに有用であることを報告してきた。一方、糖尿病患者の口腔における感覚閾値を検討するためには糖尿病の重症度と感覚を関連づける必要がある。したがって、糖尿病患者の感覚神経の測定には被験者の血糖コントロールの状態を確認することが重要である。そのため、CPT/PT の測定と同時に血糖コントロールを把握するには針穿刺による採血が必要となるが、針刺しの刺激、痛み、および不安はそれ自体が知覚測定に影響を与える可能性を評価する報告はない。そこで本研究では、糖尿病の義歯装着者の口腔内の感覚を調べる将来の研究の基礎を築くために、まず健常者 18 名 (男性 10 名, 女性 8 名, 平均年齢 26.3 \pm 1.7 歳) を対象に口腔、手および足から得られた CPT/PT 値が採血と同時に行われたときに信頼できる数値であるかの検討を行った (研究 I)。続いて、研究 II で得られた信頼性に基づき、DM 21 名 (男性 12 名, 女性 9 名, 平均年齢 : 72.1 \pm 4.7 歳) および NDM 35 名 (男性 17 名, 女性 18 名, 平均年齢 : 51.2 \pm 23.9 歳) を対象に PT 値の影響についての検討を行った (研究 II)。

研究 I の採血と CPT/PT 測定の相互作用の検討では、CPT/PT 測定後に採血 (Sensory measurements followed by blood sampling ; SB), 採血後に CPT/PT 測定 (Blood sampling followed by sensory measurements ; BS) および CPT/PT の測定のみ (sensory measurements only without blood sampling ; CO

)の3つの手順を設定し、各手順を週1回の間隔で測定した。Cronbachの α 係数による解析の結果、周波数(2000Hz, 250Hz, 5Hz)および部位間(口腔, 手, および足)におけるSB, BS, COから得られた数値は最低でも0.78でありほとんどの値は0.8を示したことから、CPT/PT測定は採血を行っても値が変動しないことが示された。これは、採血とCPT/PT値との間の相互作用を示さない最初の報告であり、この研究の最も興味深いところは、すべての測定周波数における3つの測定手順がCPT/PT値において信頼性を示していることである。また、CPT/PT値における測定部位間の周波数をone-way ANOVAにて分析した結果、すべての周波数において有意な差を認めたため、ボンフェローニの多重比較検定を行った。その結果、口腔, 手, および足に有意に差があることが明らかとなり、口腔は最もCPT/PT値の値が低く、次に手, 足の順番で有意に高くなることが明らかとなった。

研究IIの糖尿病が末梢のPT値に与える影響についての検討では、研究Iの結果を考慮し、主たる検討項目を知覚神経機能の測定とするためPT測定後に採血を行った。ANCOVAによる分析の結果、DM群はNDM群よりも低いPT値を示したことから疼痛刺激に過敏になっていることが示唆された。研究開始前、我々は糖尿病患者の疼痛閾値は上昇すると予想していたが、結果は反対の傾向を示した。糖尿病の進行過程において末梢の知覚神経障害は、進行初期に知覚過敏となり、持続する高血糖の末に鈍麻することが報告されている。我々が測定した被験者のHbA1cの平均は $6.9\pm 0.8\%$ であり糖尿病の進行が抑えられていたため痛覚過敏が認められた可能性があると考えられる。測定部位間では研究Iと同様の傾向を認め、口腔<手<足の順で疼痛閾値が異なることが明らかとなった。今回の測定では年齢がPT値に及ぼす影響を証明することはできなかった。そのため、今後の研究では広範囲にわたる糖尿病の状態を測定し、年齢を健常者と一致させることが必要である。

以上の結果より本装置を用いたDMの末梢神経の測定に関して以下の結論を得た。

1. 知覚神経測定は採血を行った場合でも高い信頼性を示しており、糖尿病患者の測定に有用であることが示された。
2. 測定部位によりCPTおよびPT値は異なる閾値を示しており、口腔が最も低い閾値であることが示唆された。
3. DMはNDMよりも低い疼痛閾値を示しており、糖尿病患者は痛みに対して過敏になることが示唆された。