

矯正歯科治療に伴う疼痛に対するアセトアミノフェンの 効果と投与時期の検討

学位論文内容の要旨

緒言

歯科の矯正臨床においては、歯の移動のために矯正力を加えると約9割の患者に疼痛が生じている。矯正歯科治療時の疼痛の対処法として、鎮痛剤の服用があり、一般的に用いられる鎮痛剤には酸性非ステロイド抗炎症剤（以下、酸性NSAIDs）と解熱鎮痛剤がある。これらのうち、酸性NSAIDsは副作用の頻度が高く、加えて破骨細胞の出現を抑制する事から、歯の移動を遅延させる。よって、現在では副作用が少なく矯正治療に対する痛みにも効果的であり、さらに歯の移動も遅延させないアセトアミノフェンが第一選択になりつつある。一方、酸性NSAIDsを用いた効果的な薬剤の投与方法として先取り鎮痛法がある。現時点ではアセトアミノフェンは中枢側に作用するとされており、末梢性感作そのものを抑えることは出来ないと考えられているため、酸性NSAIDsの作用機序と同じ先取り鎮痛法の効果は期待出来ない。しかし、矯正歯科治療に伴って生じる遅発性の疼痛が、即発性の疼痛により誘因される不安や恐れといった情動的な要因も関与して引き起こされているならば、歯の移動による即発性の疼痛をアセトアミノフェンで防ぐことで、遅発性の疼痛をも制御できる可能性があり、概念は異なるものの先取り鎮痛法と同様の効果が期待されるとも考えられる。

このような背景から本研究では、歯の移動による疼痛発現の機序をふまえ、矯正力を加える前にアセトアミノフェンを先行投与する事で即発性の疼痛を抑制し、それが結果的に遅発性の疼痛も抑制するという仮説を立て、検討する事を目的とした。

対象と方法

1. 実験対象

本実験の主旨に賛同した健康な北海道大学学生および北海道大学病院に勤務している歯科医師30名（内訳は男性22名、女性8名、年齢18歳～33歳）を対

象とした。これら対象は矯正治療未経験者で、著しい歯列不正の無いもの、また、左右側どちらか一方の上顎第一大臼歯近遠心と同側第二小臼歯近心の計3カ所における歯間の接触が正常範囲内であり、移動歯およびその隣接歯は齲蝕および歯冠修復のないものとした。実験的歯の移動にはこれら対象の上顎第一大臼歯と同側の第二小臼歯を用いた。

2. 実験方法

(1) 矯正力の付与、および薬剤の投与方法

左右側どちらか一方の上顎第一大臼歯近遠心と同側第二小臼歯近心の計3カ所にエラスティックセパレーターを計3本挿入し矯正力の付与方法とした。エラスティックセパレーターの挿入は3日間とし、途中で脱離のあったものは対象からはずした。

アセトアミノフェンの投薬時期はセパレーター装着 30 分前とセパレーター装着 5 時間後とした。一方、アセトアミノフェン 500 mg に対する対照として小麦粉をプラセボとして用いた。被験者をアセトアミノフェン 500 mg とプラセボの投与方法により、プラセボ／プラセボ (PP 群)、アセトアミノフェン／プラセボ (AP 群)、プラセボ／アセトアミノフェン (PA 群) の 3 群に分けた。それぞれ 10 名ずつ、計 30 名とし二重盲検法にてその有効性を検討した。なお、アセトアミノフェンおよびプラセボはゼラチンで加工されたカプセルに入れ、事前に被験者に渡しておき、指定した時間に服用させた。

(2) 評価方法

1) visual analogue scale (VAS法) による評価

主観的疼痛評価には、VAS法を用い、評価時期をセパレーター装着直後、3 時間後、6 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後とした。

また、評価項目は自発痛およびタッピング時の疼痛とした。

2) 荷重痛覚閾値による評価

客観的疼痛評価として荷重刺激による痛覚閾値（以下、荷重痛覚閾値）の評価を行った。評価時期は、セパレーター装着直後、3 時間後、6 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後とした。

(3) 統計処理および評価

VAS値を評価するに際し、被験者ごとに刺激後3時間までの平均値を全てのVAS値から減じた補正值 (VAS補正值) を求め、その値を用いて評価した。また、評価には、Wilcoxon符号順位検定を用いた。一方、荷重痛覚閾値においては、値の補正は行わず、各時期における群間の値の比較は同様にWilcoxon符号順位検定を用い、有意水準を5%とした。統計学的解析には、解析ソフト Dr. SPSS II for Windowsを用いた。

結果

1. visual analogue scale による評価

(1) 自発痛の経時的変化

24 時間後の各群の比較で AP 群の値は-2.7 であるのに対して PP 群の値は +1.0、PA 群の値は+0.9 であり、AP 群に対し他の 2 群は 5%未満の危険率で有意に高い値を示していた。

(2) タッピング時疼痛の経時的変化

24 時間後の各群の比較で AP 群の値は-0.8 であるのに対して PP 群の値は +9.2 であり、AP 群に対し PP 群は 5%未満の危険率で有意に高い値を示していた。

2. 荷重痛覚閾値による評価

セパレーター装着直後と比較し 3 時間後には PP 群では 29.84 (N) から 27.13 (N) に、PA 群では、30.00 (N) から 28.21 (N) と値が減少し、両群とも 2 時点間で比較すると 5%未満の危険率で有意に低下していた。

考察

山城らは、矯正力による疼痛は歯に矯正力を加えた後から 2 時間前後に現れるもの（即発性）と、しばらく経過した後に現れ、数日間持続するもの（遅発性）に分類され、遅発性の疼痛は情動的な要因が関連している可能性を考察している。

本実験においては、即発性の疼痛およびそれに対するアセトアミノフェンの効果を判定する為に、セパレーター挿入直後と 3 時間後に荷重痛覚閾値による評価法を用いた。その結果、先行投与していない PP 群と PA 群ではセパレーター挿入直後に対して 3 時間後に有意に閾値が減少したが、AP 群では有意な減少は認められなかった。このことから、アセトアミノフェンの先行投与は即発性の疼痛を抑制していると考えられる。

一方、セパレーター挿入 24 時間以降の遅発性疼痛に関して VAS 法で評価すると、24 時間後において、自発痛の AP 群に対し PP 群と PA 群で、タッピング時疼痛の AP 群に対し PP 群で、有意に疼痛が大きいという結果が認められた。これは、AP 群ではセパレーター挿入 30 分前に 1 回アセトアミノフェンを先行投与しているものの、約 2 時間 30 分の $T_{1/2}$ を遥かに過ぎた 24 時間後でも鎮痛効果を認めるという結果である。この要因として、即発性の疼痛と遅発性の疼痛との関連が考えられる。すなわち、AP 群においては、即発性の疼痛をアセトアミノフェンで抑えた事により、不安や恐れなどを減少させ、これに関与する情動的

側面をもつ遅発性の疼痛までを和らげた可能性が考えられる。

結論

1、アセトアミノフェンは矯正力を加える前に服用する事で、即発性の疼痛を抑制した。2、矯正力を加える前にアセトアミノフェンを投与すると、遅発性の疼痛を抑制した。これらより、3、アセトアミノフェンは矯正力を加える前に1回服用することで効果が期待出来ることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 飯 田 順一郎

副 査 教 授 鈴 木 邦 明

副 査 教 授 田 村 正 人

学 位 論 文 題 名

矯正歯科治療に伴う疼痛に対するアセトアミノフェンの 効果と投与時期の検討

〔緒言〕 歯科矯正臨床においては、矯正力による歯の移動の際に疼痛や不快感を生じ、矯正力を加えた後から2時間程度で現れるもの（即発性）と、6時間程度が経過した後に現れ、数日間持続するもの（遅発性）に分類され、遅発性の疼痛には情動的側面が関与しているといわれている。疼痛をコントロールする方法には鎮痛薬の服用があり、現在では非ステロイド抗炎症薬にかわって、副作用の少ない解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンが第一選択となりつつある。本研究では矯正力を加える前にアセトアミノフェンを先行投与する事で即発性の疼痛を抑制し、それが遅発性の疼痛の抑制にもつながることを仮説とし、検討する事を目的とした。

〔対象と方法〕 本実験の主旨に賛同した健康な北海道大学学生および北海道大学病院に勤務している歯科医師 30 名を研究の対象とした。矯正力の付与として、左右側どちらか一方の上顎第一大臼歯近遠心と同側第二小臼歯近心の計 3 カ所にエラスティックセパレーターを計 3 本挿入した。薬の投与方法は、矯正力を付与する 30 分前(T1)と付与後 5 時間(T2)とし、T1、T2 とともにプラセボを投与する群 (PP 群)、T1 にアセトアミノフェンを T2 にプラセボを投与する群 (AP 群)、T1 にプラセボを T2 にアセトアミノフェンを投与する群 (PA 群)、の 3 群に分けて二重盲検法にて検討した。

〔評価方法〕 疼痛の評価は、visual analogue scale法 (VAS法) を応用し、矯正力付与直後から72時間までの自発痛と、上下の歯を咬合させるタッピング時の疼痛の評価を行った。また、客観的評価として上顎第一大臼歯に側方からバネ計りで加圧し、痛みを感じる最少荷重を計測する事で荷重痛覚閾値を得た。

〔結果〕 <VAS 法による評価> 自発痛においては、24 時間後の各群の比較で、AP 群に対し他の 2 群は有意に高い値を示していた。また、タッピング時疼痛の評価では、やはり 24 時間後の各群の比較で、AP 群に対し PP 群は有意に高い値を示していた。

<荷重痛覚閾値による評価> セパレーター装着直後と比較し 3 時間後には PP 群では 29.84 (N) から 27.13 (N) に、PA 群では、30.00 (N) から 28.21 (N) と値が減少し、両群とも

2 時点間で比較すると有意に低下していた。

〔考察と結論〕 荷重痛覚閾値の結果から、先行投与していない PP 群と PA 群ではセパレーター挿入直後に対して 3 時間後に有意に閾値が減少したが、AP 群では有意な減少は認められなかった。このことから、アセトアミノフェンの先行投与は即発性の疼痛を抑制していると考えられる。一方、VAS 法で評価すると、24 時間後において、自発痛の AP 群に対し PP 群と PA 群で、またタッピング時疼痛の AP 群に対し PP 群で、有意に疼痛が大きいという結果が認められた。この薬物の半減期である約 2 時間 30 分を遥かに過ぎた 24 時間後でも鎮痛効果を認める要因として、即発性の疼痛を抑えた事により、不安や恐れなどを減少させ、これに関与する情動的側面をもつ遅発性の疼痛までを和らげた可能性が考えられる。以上の結果および考察から、アセトアミノフェンは矯正力を加える前に 1 回服用することで効果が期待出来ることが示された。

以上の論述に引き続き、以下の項目を中心に口頭試問を行った。

1. アセトアミノフェンの作用機序について
2. 研究の方法、対象歯の選択理由等について
3. 痛みに関する個人差、男女差等について
4. 臨床応用について
5. 今後の研究の展望について

本研究は矯正歯科治療の際に多くの患者が感じている歯の痛みに関して、近年鎮痛薬として多く処方されているアセトアミノフェンの適正な投与時期について検討したものである。人を用いた臨床的な研究であり、アセトアミノフェンを矯正力の付与前に服用する事で即発性の疼痛を抑制すると同時に、24 時間後における遅発性の疼痛をも抑制することを明らかにした。この結果は矯正歯科臨床の今後の発展に大きく寄与するだけでなく、鎮痛効果に情動的側面が関与している可能性を強く示唆したものであり、今後の歯科矯正学の発展のために重要な情報を与えたものと高く評価できる。加えて、試問に対する回答は適切なものであり、申請者は本研究に直接関係する事項のみならず、関連分野における基礎的、臨床的な広い学識を有していると認められた。また研究の将来展望に関しても、本研究を基にして今後益々発展して行く可能性が高いものと評価された。よって審査担当者全員は、申請者は博士（歯学）の学位を授与される資格を有するものと認めた。