

## 矯正痛モデルの開発と代替療法探索への応用

Development of Orthodontic-pain Model and Application of Exploring Alternative Therapeutics

安達一典

Kazunori ADACHI

キーワード：矯正痛、動物モデル  
開口反射、代替療法



(あだち・かずのり)

ICDフェロー  
明海大学歯学部病態診断  
治療学講座薬理学分野

歯科矯正は審美・機能改善を求めて行われるが、患者の多くは疼痛を経験する<sup>1)</sup>。その1つは、矯正装置装着初期にブラケットに起因する唇頬側粘膜潰瘍に由来するものだが、幸いなことに比較的早期に改善が認められる。もう1つは、歯の移動などを目的とした矯正力を負荷した際に生じる。こちらは、矯正力負荷1日後から発現し、概ね1~2週間をかけて徐々に消退するとされている<sup>2)</sup>。しかしながら、矯正力の再負荷によって再発することから、患者の治療継続モチベーションを低下させる原因と考えられている<sup>2)</sup>。歯科領域では酸性非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs:ジクロフェナクナトリウム)が疼痛管理に頻用されるが、矯正力に由来する疼痛には不向きとされている。その理由が酸性NSAIDsの作用機序にある。酸性NSAIDsは総じてシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することで、炎症部位でのプロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>産生を抑制することで鎮痛効果を発現する。しかしながら、PG E<sub>2</sub>には破骨細胞を分化誘導する機能もあることから、矯正治療中の投与は歯の移動を抑制するとの報告がある<sup>1,3)</sup>。歯科では、麻薬性鎮痛薬も用いられるが、小児も対象となる矯正治療には好ましくない副作用(依存形成など)の存在から処方現実的ではない。また、小児に頻用の解熱性鎮痛薬(アセトアミノフェン)も有るが、矯正痛への効果は疑問視されている<sup>4)</sup>。このような背景から、明海大学歯学部歯科矯正学分野と薬理学分野は、歯の移動を抑制しない効果的な矯正痛制御方法を協力して検討している。

病態の様々な実態を解明し、治療方法を構築するには、その病態を正確に再現したモデル動物を使用することが前臨床段階では求められる。そこで我々は、矯正力をラットの上顎右側第一臼歯と両側門歯にコイルスプリングで負荷する古典的矯正モデルを用いている。矯正力負荷1日後に、本モデルの両側上顎第一臼歯部に電気刺激を与え、開口反射を誘発する電気刺激強度(閾値)を左右で比較すると、左側(非矯正側)に比較して右側(矯正側)の開口反射誘発閾値は有意に低下する(図1A)。これは、炎症などが生じている部位では疼痛感受性が上昇しているためである<sup>5)</sup>。動物モデルには、病因(constructive)、

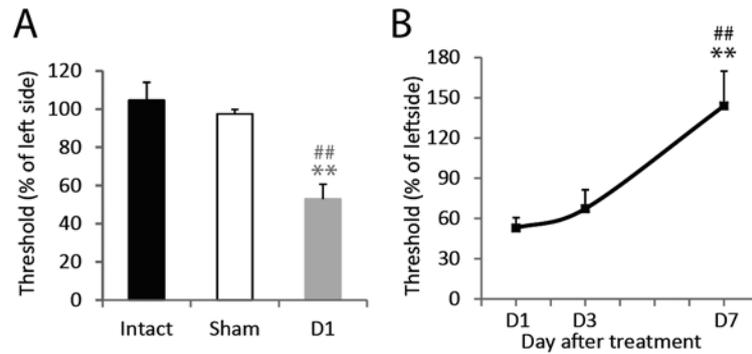


図1 矯正力負荷によって生じる開口反射活性の上昇 (A) と長期間の矯正力負荷による開口反射活性の経時の変化。(A) 矯正装置非装着群 (intact)、装置装着 (矯正力非負荷) 群 (sham)、矯正力負荷群 (D1) の、開口反射誘発閾値 (右側) の比較。(B) 矯正力負荷期間延長による、1日後 (D1)、3日後 (D3)、7日後 (D7) の開口反射誘発閾値の比較

Fig. 1 The orthodontic force induced excitation of the jaw-opening reflex excitability (A) and effects of prolonged application of the orthodontic force on excitability of the jaw-opening reflex (B). (A) Comparison of the threshold for inducing the jaw-opening reflex in the intact, sham and one day (D1) orthodontic force-applied groups. Bonferroni *post hoc* test : \*\* :  $P < 0.01$  vs intact and ## :  $P < 0.01$  vs sham. (B) The threshold for inducing the jaw-opening reflex in the D1, D3 and D7 orthodontic force-applied groups. Bonferroni *post hoc* test : \*\* :  $P < 0.01$  vs D1 and ## :  $P < 0.01$  vs D3

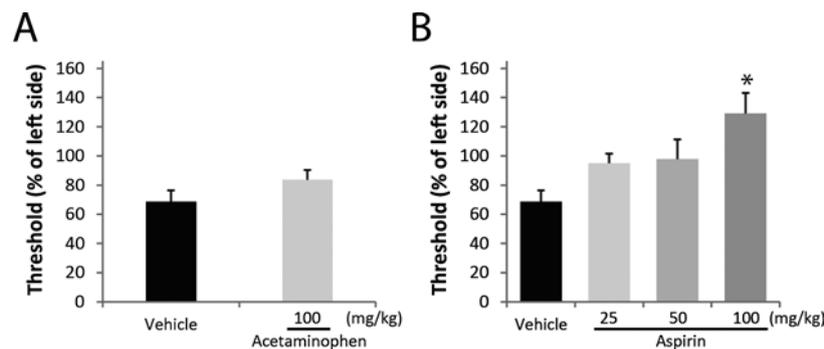


図2 鎮痛薬の1日投与が矯正力誘発開口反射活性興奮に及ぼす効果。(A) アセトアミノフェン (300mg/kg/day) は開口反射活性を改善しなかった。(B) アスピリンは用量依存的かつ、有意 (300mg/kg/day) に開口反射誘発閾値を上昇させた

Fig. 2 Effect of one day treatment with analgesics on the excitability of jaw opening reflex. (A) Acetaminophen (300mg/kg/day) failed to increase the threshold for inducing jaw opening reflex. (B) Aspirin dose dependently and significantly (at 300mg/kg/day) increased the threshold for inducing the jaw-opening reflex. Bonferroni *post hoc* test : \* :  $P < 0.05$  vs vehicle

症状 (face)、既存治療薬の効果 (predictive)、という3つのvalidityを満たすことが求められており<sup>6)</sup>、我々が作成したモデルの妥当性をそれらの観点から評価する。Constructive validityとface validityは、それぞれ矯正力自体を負荷している点と、閾値の低下は1週間掛けて徐々に正常に戻る (図1B) ことから一致していると考えられる。最後の、predictive validityは、既存の鎮痛薬の投与が臨床報告に概ね即していることから一致していると考えられる。つま

り、末梢COX抑制効果を持たないアセトアミノフェン<sup>7)</sup>はほとんど効果を示さなかった (図2A) が、酸性NSAIDsの代表格であるアスピリンは用量依存的に閾値の低下を抑制した (図2B)。本モデルでは、矯正力負荷による成熟破骨細胞の発現数と歯の移動量の経時的な増加が確認されている<sup>8)</sup>。また、アスピリンの1週間投与は、歯の移動量を有意に抑制することは無かったが、成熟破骨細胞の発現数は有意に低下させた<sup>9)</sup>。そのため、より長期に亘る期間を要する

ヒトも矯正治療では、酸性NSAIDsの投与が好ましくないとする過去の報告を裏付けることになった。一方で、代替療法を検討する目的で、本モデルにlow-level laser therapy (LLLT) を適用したところ、歯の移動量に影響を与えずに開口反射誘発閾値を有意に上昇させることができた<sup>9)</sup>。興味深いことにこの現象は、CO<sub>2</sub>レーザー照射による歯肉温度の上昇(45℃程度)を必要としていることから、矯正痛の発現にはその温度帯で活性化と速やかな不活性化が行われるTRPV1の関与が明らかになった。しかしながら、TRPV1拮抗薬は、温覚異常や深部体温上昇などの不具合がヒトで報告されている<sup>10)</sup>ことから、臨床応用に向けて安全な利用方法の検討が行われている。矯正痛は歯根膜炎に起因すると考えられる<sup>11)</sup>が、関与する炎症性サイトカインや侵害受容器の詳細には不明な点が多い。我々のモデルは、それらの解明にも寄与している。事実、新たな矯正痛制御のターゲットとして、前出のTRPV1拮抗薬でのみ有意に産生が抑制されるサイトカインも明らかになっている。

稿を終えるにあたり、本研究の推進に尽力いただいている、明海大学歯学部歯科矯正学分野と薬理学分野の共同研究者各位に、深謝します。

#### 参考文献

- 1) Shibasaki, T., Yozgatian, J.H., Zeredo, J.L., Gonzales, C., Hotokezaka, H., Koga, Y., Yoshida, N.: Effect of celecoxib on emotional stress and pain-related behaviors evoked by experimental tooth movement in the rat. *The Angle orthodontist* 2009, 79, 1169-1174, doi : 10.2319/121108-629R.1.
- 2) Wilson, S., Ngan, P., Kess, B.: Time course of the discomfort in young patients undergoing orthodontic treatment. *Pediatric dentistry* 1989, 11, 107-110.
- 3) Arias, O.R., Marquez-Orozco, M.C.: Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006, 130, 364-370, doi : 10.1016/j.jajodo.2004.12.027.
- 4) Salmassian, R., Oesterle, L.J., Shellhart, W.C., Newman, S.M.: Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009, 135, 516-521, doi : 10.1016/j.jajodo.2007.05.020.
- 5) Clarke, R.W., Matthews, B.: The thresholds of the jaw-opening reflex and trigeminal brainstem neurons to tooth-pulp stimulation in acutely and chronically prepared cats. *Neuroscience* 1990, 36, 105-114.
- 6) Ellenbroek, B.A., Cools, A.R.: Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behav Pharmacol* 1990, 1, 469-490.
- 7) Grosser, T., Smyth, E., FitzGerald, G.A.: Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS*, Twelfth ed.; Brunton, L.L., Ed.; McGraw-Hill: New York, 2011; pp. 959-1004.
- 8) Sasaki, A., Hasegawa, N., Adachi, K., Sakagami, H., Suda, N.: Orthodontic treatment-induced temporal alteration of jaw-opening reflex excitability. *J Neurophysiol* 2017, 118, 2289-2295, doi : 10.1152/jn.00379.2017.
- 9) Tsuchiya, T., Hasegawa, N., Yugawa, M., Sasaki, A., Suda, N., Adachi, K.: Different Therapeutic Effects of CO<sub>2</sub> and Diode Laser Irradiation on Tooth Movement-Related Pain. *Frontiers in Neurology* 2020, 11, doi : 10.3389/fneur.2020.00481.
- 10) Dai, Y.: TRPs and pain. *Seminars in immunopathology* 2016, 38, 277-291, doi : 10.1007/s00281-015-0526-0.
- 11) Proffit, W.R., Fields, H.W., Sarver, D.M., Ackerman, J.L.: The biologic basis of orthodontic therapy. In *Contemporary orthodontics*, 5 ed.; Proffit, W.R., Sarver, D.M., Eds.; Mosby Elsevier: St. Louis Missouri, 2013; pp. 278-311.

●抄録● 矯正痛モデルの開発と代替療法探索への応用  
／安達一典

歯科矯正は審美・機能改善を求めて行われるが、患者の多くは歯の移動などに伴う疼痛を経験する。しかしながら、他の歯科疾患と異なり、その制御に既存の鎮痛薬は不向きである。そこで、明海大学歯学部歯科矯正学分野と薬理学分野では、矯正治療の妨げにならない代替療法を協力して検討している。本稿では、その検討を行うための動物モデルの開発と評価、そして、そのモデルを用いての代替療法探索の現状を報告する。

キーワード：矯正痛、動物モデル、開口反射、代替療法

---

## Development of Orthodontic-pain Model and Application of Exploring Alternative Therapeutics

Kazunori ADACHI

Orthodontic treatment has been applied to dissolve the aesthetic and or functional issues, and most patients suffer from the pain during tooth movement. Unlike other orofacial diseases, common analgesics are not recommended to control orthodontic pain. In Meikai University School of Dentistry, Divisions of Orthodontics and Pharmacology have been investigating alternative therapeutics that do not disturb the outcome of orthodontic treatment. In this report, the development and validation of orthodontic-pain model was declared. In addition, some of current understanding about the alternative therapeutics was also introduced.

**Key words** : Orthodontic Pain, Animal Model, Jaw-Opening Reflex, Alternative Therapy