

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592203

研究課題名（和文）咀嚼筋の分化と痛みに対する交感神経活動の影響

研究課題名（英文）The influence of the sympathetic nerve system on the differentiation and pain of the masticatory muscles

研究代表者

佐藤 淳（SATO JUN）

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：60319069

研究成果の概要（和文）：難治性の慢性口腔顎顔面疼痛の患者は増加傾向にあり、その主体は筋痛であることが多い。本研究は、まだ解明が不十分である咀嚼筋における交感神経活動や soft-diet と筋線維の分化・代謝活性の関連を検索した。家兎の動物実験からは、交感神経は筋線維の分化・代謝活性に関与していることが考えられ、筋線維の壊死や筋原性変化は筋ジストロフィー発症などとの関連が示唆された。成長期の soft-diet は顎顔面の咀嚼筋の分化・成長に関与する可能性が示された。臨床的研究からは交感神経刺激および抑制が咀嚼筋痛の閾値の変化に関連し、さらに顎顔面痛を有する患者ほど、交感神経の影響が強くなる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The number of the patient with recurrent chronic orofacial pain is increasing. The main pathophysiology of the patients with chronic orofacial pain is muscle pain. We studied the relationships between the activities of sympathetic nerve system or influence of soft-diet and the differentiation or metabolic activities of the muscle fibers in the masticatory muscles. The animal experiences of the rabbit indicated that sympathetic nerve system may affect the differentiation or metabolic activities of the muscle fibers in the masticatory muscles. Moreover, necrosis of the muscle fibers of the side of sympathectomy might indicate the correlation with occurrence of the diseases such as muscular dystrophy. Another animal experience with growing rabbit indicated that soft-diet habit may also contribute to the differentiation or metabolic activities of the muscle fibers in the masticatory muscles. Clinical studies indicated that stimulation and inhibition of the sympathetic nerve system may affect the threshold of the pressure pain of the masticatory muscles. The degrees of the change of the threshold of the pressure pain of the muscles may depend on the pain of the orofacial region.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯科

キーワード：咀嚼筋、筋痛、口腔顎顔面痛、交換神経系

1. 研究開始当初の背景

- (1) 歯科口腔外科領域において、口腔顎顔面疼痛を訴える患者は増加している。疫学調査では頭頸部の慢性疼痛は有病率が 7-48%にも認められ、生涯有病率は 78%といわれている (Cephalgia; 1999)。
- (2) 口腔顎顔面の慢性疼痛は摂食機能や QOL 自体を低下させ、仕事効率の低下やうつ状態への移行も指摘されている (Sciences 7th ed. 1994)。
- (3) 以前から筋痛発現は筋収縮の持続により局所の浮腫・循環不全が生じて、乳酸・K⁺ など様々な発痛物質が関連して生じると考えられていた。しかし近年の研究結果からは、交感神経系が痛覚系を興奮させたり、交感神経系の機能障害が血流障害を生じるなど、筋痛に対する交感神経系の強い関与が指摘されるようになってきている (Pain clinic: 2007)。また、疼痛過敏を伴う難治性の口腔顎顔面痛 (アロデニア) は発汗や流涙などの交感神経症状を伴うことが知られている。
- (4) しかし、本研究開始当初までに難治性慢性口腔顎顔面痛と交感神経系の関連を系統的に解析した研究はほとんどみられなかった。
- (5) 加えて、慢性の咀嚼筋の筋障害は小学生～高齢者まで幅広い年齢層で発症するが、その遺伝的・環境的要因の関与についてはほとんどわかっていなかった。
- (6) 最近の食事の欧米化に伴い、成長期のソフトフードの摂取傾向が高くなり、顎顔面の骨格、筋肉などの成長・機能に影響を与えることが危惧されている。
- (7) このような慢性口腔顎顔面疼痛に対する交感神経系や soft food の関与の検索はルーチンの臨床検査や画像検査での評価は困難であり、独自の手法が必要と考えられた。

2. 研究の目的

- (1) 難治性口腔顎顔面疼痛の患者は増加傾向であるが、その主体は咀嚼筋を初めとした筋痛であることが多い。しかしその筋痛の病態・成因解明は充分になされていない。
- (2) 本研究の目的は顎顔面疼痛患者における交感神経活動が慢性の口腔顎顔面痛を有する患者群および健常者のコントロール群の咀嚼筋の疼痛に相違があるかを検索することである。
- (3) また顎関節および咀嚼筋の形態・機能がヒトに類似している家兎を用いて、交感神経切除や soft-diet 習慣が咀嚼筋の分化・成長に与える影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

- (1) 家兎を用いた咀嚼筋の筋病理学研究
- ①交感神経切除の影響：成長期の家兎 (n=5)

を用いて、片側 (右側) の交感神経切除術を行い、交感神経系活動が咀嚼筋の成長・分化に与える影響を筋病理学的に明らかにする。兎の成長期以降；6 か月時点で右側の交感神経切除術を施行して、6 か月後に左右の咀嚼筋 (咬筋、側頭筋) を摘出して病理標本を作成する。ATPase、NADH-TR 染色に基づき筋線維タイプをタイプ 1、2A、2B、2C に分類して神経切除群 (右側) とコントロール群 (左側) で比較する。

②成長期における soft-diet の影響：離乳した家兎に粉末飼料のみを与える soft-diet 群 (n=5) と、通常の固形飼料を与えるコントロール群 (n=5) に分けて飼育する。6 か月後に咀嚼筋 (咬筋、側頭筋) を摘出して病理標本を作成する。①と同様に筋線維タイプを分類して、それぞれの筋線維タイプの割合、太さを比較する。

③口腔顎顔面疼痛を有さないコントロール群に対する咀嚼筋の研究 (交感神経刺激状態：Cold Pressor 刺激)：顎顔面疼痛を有さない健常ボランティア (5 人) の咀嚼筋 (咬筋、側頭筋) の圧痛閾値を測定する。その後 4℃ の冷水中に下肢を冷却した状態 (Cold Pressor 刺激) での咀嚼筋の圧痛閾値を測定して比較する。

④口腔顎顔面疼痛患者に対する咀嚼筋の研究 (交感神経刺激状態：Cold Pressor 刺激)：慢性の口腔顎顔面疼痛を有する患者 (5 人) に研究へ協力を説明、依頼して③と同様に Cold Pressor 刺激前後の咀嚼筋の圧痛閾値の変化を観察する。

⑤口腔顎顔面疼痛を有さないコントロール群に対する咀嚼筋の研究 (交感神経抑制状態：星状神経節へのソフトレーザー照射)：顎顔面疼痛を有さないボランティア (5 人) に対して頸部の星状神経節にソフトレーザーを 10 分間照射する。照射前後の咀嚼筋 (咬筋、側頭筋) の圧痛閾値を測定する。

⑥口腔顎顔面疼痛患者に対する咀嚼筋の研究 (交感神経抑制状態：星状神経節へのソフトレーザー照射)：慢性の口腔顎顔面疼痛患者 (5 人) に対して⑤と同様に星状神経節にソフトレーザーを 10 分間照射する前後の咀嚼筋 (咬筋、側頭筋) の圧痛閾値を測定する。

4. 研究成果

(1) 家兎を用いた咀嚼筋の筋病理学研究

①交感神経切除の影響：交感神経切除後は家兎は右側での咀嚼が困難となり、それに伴い右側の顎骨の劣成長が認められた。咬筋浅層の筋病理学的検索では、タイプ 1 線維が減少し、タイプ 2 A 線維が増加していた。これは遅筋 (タイプ 1 線維) の萎縮およびタイプ 1 →タイプ 2 への転換と考えられた。また一部の咬筋の筋繊維の壊死や線維の大小異なる

どの筋原性変化も認められた。

②成長期における soft-diet の影響：6 か月間の飼育期間で、soft-diet 群の家兎は基本的になめるような行動で飼料を摂取しており、体重もコントロール群に比較して少ない傾向であった。咬筋の筋病理組織学的検索では、soft-diet 群ではコントロール群に比較してタイプ1線維が減少して、タイプ2 A線維の増加ならびにタイプ2 B線維の減少が認められた。

③健常者ならびに口腔顎顔面疼痛患者の交感神経刺激・抑制状態における咀嚼筋痛閾値変化の研究：咬筋ならびに側頭筋の圧痛閾値はコントロール群よりも口腔顎顔面痛患者群の方で低い傾向にあった。Cold Pressor 刺激下では両群とも閾値の低下が認められ、患者群の方でより閾値が下がる傾向がみられた。星状神経節へのソフトレーザー照射前後の咬筋の圧痛閾値を比較すると、患者群ではやや閾値が上昇する傾向もみられたが、コントロール群での変化はほとんど認められなかった。

④まとめ：家兎を用いての動物実験からは、交感神経は筋線維の分化・代謝活性に関与していることが考えられた。また、筋線維の壊死や筋原性変化は筋ジストロフィー発症などとの関連が示唆され、非常に興味深い結果が得られた。また、成長期の soft-diet は顎顔面の咀嚼筋の分化、成長に関連する可能性が示された。臨床的な研究からは交感神経刺激および抑制が咀嚼筋痛の閾値に関連すること、さらに顎顔面疼痛を有する環境下ほど、交感神経の影響が強くなる可能性が示された。

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7件)

1. Takehiko Satoh, Jun Sato, Takahiro Abe, Akira Satoh, Kenji Imamachi, Yoshimasa Kitagawa. The trend of difficult diagnosis of tetanus in Japan: report of a case and review of the literature. Journal of Oral and Maxillofacial surgery, Medicine, and Pathology, 2013, 25:55-60, 査読有
2. Takahiro Abe, Hideaki Kitada, Jun Sato, Yutaka Yamazaki, Ken-ichi Notani, Taihiko Yamaguchi, Yoshimasa Kitagawa. Successful total mandibular reconstruction using fibular graft with long-term follow-up: a case report. Asian J Oral Maxillofac Surg, 2012: 23: 196-200, 査読有
3. Jun Sato, Yutaka Yamazaki, Akira Satoh,

Makiko Onodera-Kyan, Takahiro Abe, Takehiko Satoh, Ken-ichi Notani, Yoshimasa Kitagawa. Should pain be used as predictor of prognosis in oral squamous cell carcinomas? : In reply. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2012:113, 423-4, 佐藤 淳, 査読有

4. Yoshimasa Kitagawa, Jun Sato, Masaru Kuriyama, Kazuo Sano, Kenji Hashimoto, Ring fibers visualized by electron microscopy in a Japanese patient with malignant hyperthermia, Odontology, 2011; 99: 101-4, 査読有
5. Jun Sato, Yutaka Yamazaki, Akira Satoh, Makiko Onodera, DDS, PhD, Takahiro Abe, Takehiko Satoh, Ken-ichi Notani, Yoshimasa Kitagawa, Pain may predict poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011: 111; 587-92, 査読有.
6. Jun Sato, Yutaka Yamazaki, Akira Satoh, Makiko Onodera, DDS, PhD, Takahiro Abe, Takehiko Satoh, Ken-ichi Notani, Yoshimasa Kitagawa. Pain may predict poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011: 111; 587-92, 査読有
7. Jun Sato, Yutaka Yamazaki, Akira Satoh, Ken-ichi Notani, Yoshimasa Kitagawa, Pain is associated with Endophytic Growth Pattern of Cancer in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma before Treatment.. Odontology, 2010; 98; 60-4, 査読有.

[学会発表] (計5件)

1. Yoshimasa Kitagawa, Jun Sato, Unique characteristics of the masseter muscle in patient with jaw deformity, Sustainability Weeks 2012, 2012年9月15日, 北海道大学歯学部講堂(札幌市).
2. 佐藤 淳. A case of tetanus appropriately managed by early diagnosis in oral medical clinic, 第二回アジア顎関節学会, 2011年7月23日, 広島大学(広島市).
3. 佐藤 淳, 成長期の soft diet がウサギの咬筋および内・外側翼突筋におよぼす影響について, 第12回日本顎関節学会学術大会, 2010年7月24日, タワーホール船堀(東京都).
4. 佐藤 淳, 口腔扁平上皮癌患者の治療

- 前の疼痛に関連する因子の研究，第 48 回日本口腔科学会学術集会，2010 年 6 月 24 日，札幌プリンスホテル(札幌市).
5. 阿部貴洋，佐藤 淳，開口障害の精査依頼で受診した破傷風の 1 例，第 48 回日本口腔科学会北日本地方会，2010 年 5 月 21 日，ネ！ットU 仙台市情報・産業プラザ（仙台市）.

〔図書〕（計 1 件）

1. 佐藤 淳，他、第一歯科出版，口腔内科学的アプローチの現在：6；歯科医療に必要な口腔顎顔面痛の知識，歯科医療 2010 年春，2010，24（2），50-58.

〔その他〕

ホームページ等

北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室ホームページ：
<http://www.den.hokudai.ac.jp/kouge1/oralsurg1.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 淳 (SATO JUN)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：60319069

(2) 研究分担者

北川 善政 (KITAGWA YOSHIMASA)
北海道大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：00224957

山崎 裕 (YAMAZAKI YUTAKA)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：90250464

(3) 連携研究者

なし