

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17165

研究課題名(和文)顎関節障害の病態進展メカニズムの解明に向けた大規模MRIデータの縦断的解析

研究課題名(英文) Longitudinal assessment of large-scale MRI data for elucidation of pathological progression mechanism of temporomandibular disorders

研究代表者

高岡 亮太 (Takaoka, Ryota)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：20733968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はMRIデータを用い、下顎頭のsubchondral cyst (SC)について縦断的な調査を行った。その結果、SCは下顎頭の力学的負荷の加わりやすい部位の近傍に形成される可能性が示唆され、SCは関節円板の位置異常との関連が強いことが明らかとなった。また、SCの3分の2は下顎頭および関節隆起の骨吸収を伴いながら時間経過とともに消失することが分かった。

また、本研究では円板側方転位を有する23関節のMRIを4年から9年間間隔を空け縦断的に撮像し、円板側方転位の経時的变化を観察した。縦断調査の結果、側方転位の程度が変化した症例は存在したが、側方転位から前方転位に移行した症例は存在しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Subchondral cyst(SC)は変形性顎関節症と診断される決定的な画像所見であるにもかかわらずその病態は明らかになっていない。本研究において顎関節円板転位がSCの発生条件の一つであることが明らかとなり、またSCを有する患者は保存療法のみでも安定した経過を辿ることが明らかとなった。また、関節円板側方転位の病態も明らかではなかったが、本縦断研究により、円板側方転位は円板前方転位とは異なるメカニズムで発症し、独自の経過を辿る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study longitudinally investigated subchondral cyst (SC) in temporomandibular joint (TMJ). Based on the result, SCs tended to form in anterosuperior and central parts of the condyle where mechanical loading was likely to be applied. SCs were strongly associated with abnormal joint disc position. In addition, two-thirds of SCs resolved over time, accompanying the resorption and deformation of the condyle and eminence. The present study also had observed sideways disc displacement in 23 TMJs for 4-9 years by using MRI. This longitudinal study revealed that in some TMJs, the degree of sideways displacement changed, but there was no case in which the sideways displacement changed to the anterior disc displacement.

研究分野：顎関節症

キーワード：顎関節症 変形性顎関節症 関節円板側方転位 Subchondral cyst MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) Subchondral cyst (SC, 図1) は変形性顎関節症と確定診断される画像所見の一つであるにもかかわらず, SCを調査した研究はきわめて少なく, 未だSCの詳しい原因および病態は明らかではない。

(2) 関節円板は前方に転位することが多いが, 側方転位(図2)の症例は少なくない。関節円板側方転位により下顎頭の骨変化が生じる可能性が報告されるなど, 顎関節症患者にとって重要な病態であるにもかかわらず, 病態は十分に明らかになっておらず, 特に縦断研究はほとんど存在していないのが現状である。

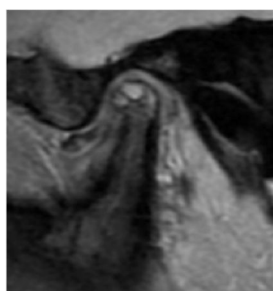


図1. SCのMRI画像

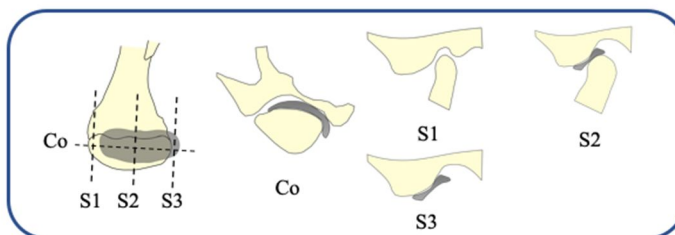


図2. 関節円板側方転位のイラスト

### 2. 研究の目的

(1) 顎関節症症状を主訴に来院した患者の大規模顎関節MRIデータからSCを抽出し, SCの横断的および縦断的調査を実施する。SCの横断的調査においては, SCを有する下顎頭の解剖学的特徴, SCと関節円板転位との関連性を調査した。SCの縦断的調査では, SCを有する顎関節の初診時および平均5年6か月(40~107か月)経過した時点のMR画像を用い, SCおよびSCを有する顎関節の経時的变化を調査する。

(2) 大規模MRIデータを統計解析した結果から, 関節円板側方転位の病態を明らかにする。また, 関節円板側方転位の経時的变化, 特に関節円板側方転位が前方転位に変化するかどうかを調査する。

### 3. 研究の方法

(1) 被験者は, 2009年から2015年の間に大阪大学歯学部附属病院に顎関節症症状(開口制限, 関節雑音, 疼痛のうち少なくとも一つ)を主訴に来院し, 顎関節のMRI検査を受けた678名(1356関節, 平均年齢 $44.8 \pm 18.0$ 歳, 12-87歳, 男性149名, 女性529名)の連続ベースサンプルより抽出した。その中からSCを認める顎関節を有する被験者41名(42関節, 男性3名, 女性38名)をSC群として抽出した。SCを有するすべての被験者には開口訓練, アプライアンス療法などの保存療法が適応され, 外科療法は実施されなかった。次に, SCを認めた41名の被験者に対して, 研究協力依頼の手紙を郵送し, 研究参加に対する同意が得られた28名の被験者(リコール率68%)に来院を依頼し, 来院時に2回目のMRI撮像を行うとともに同日に患者質問表の記入を指示した。各患者の臨床症状をブラインドとして大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科の歯科医師2名が別々にMR画像の評価を行った。下顎頭および関節円板は, MR画像の矢状面および冠状面におけるすべてのスライス进行评估した。検者間で診断もしくは計測結果が異なった場合は, 合議の上で診断を一致させた。MR画像上の解剖学的指標の計測はDICOM viewer Osiris (ver.11.0.0)を使用して行った。調査項目を以下に記す。

SCの面積 ( $\text{mm}^2$ ): T2強調像上で $1 \text{mm}^2$ 以上の境界明瞭な高信号を示す領域の面積を, 矢状面および冠状面において評価した。

下顎頭表層からSCまでの距離 (mm): プロトン強調像上で下顎頭外形とそれに対する接線を描き, それをT2強調像へ重ね合わせ, 下顎頭表層の接点からSC表層への最短距離を矢状面, 冠状面の両方において計測した。

SCの個数: 矢状面と冠状面の両方の載面からSCの存在を確認し, その個数を数えた。

SCの位置: 矢状面および冠状面における位置をそれぞれ評価した。矢状面では下顎頭の前方および後方点を結んだ線を基準線とし, 冠状面では下顎頭内側極と外側極を結んだ線を基準線とし, それぞれの基準線を3等分した点に垂線を引き, 矢状面では, 前方1/3に位置するものを前方, 中央1/3に位置するものを中央, 後方1/3に位置するものを後方とした。冠状面では, 内側1/3に位置するものを内側, 中央1/3に位置するものを中央, 外側1/3に位置するものを外側とした。SCがちょうど垂線上にある場合は, SCの面積が大きい方の位置を採用した。

前方関節腔隙および上方関節腔隙: 前方関節腔隙は関節隆起後壁から下顎頭前方点までの

最短距離，上方関節腔隙は下顎窩最深部から下顎頭上方点までの最短距離をそれぞれ計測した．

下顎頭の前後径：関節隆起の最下点と外耳孔中央点を結んだ線に対して平行に下顎頭の前  
方点と後方点を結んだ線の最長距離を計測した．

関節隆起の角度（以下，Angle）：下顎窩最深点，関節隆起最下点，外耳孔中央点の3点によ  
って形成される角度を計測した．

関節円板の位置異常の状態：正常，側方転位，部分前方転位，部分前方および側方転位，完  
全前方転位，後方転位の6つに分類した．

関節円板の動態：正常，復位性顎関節円板障害，非復位性顎関節円板障害の3つに分類し  
た．

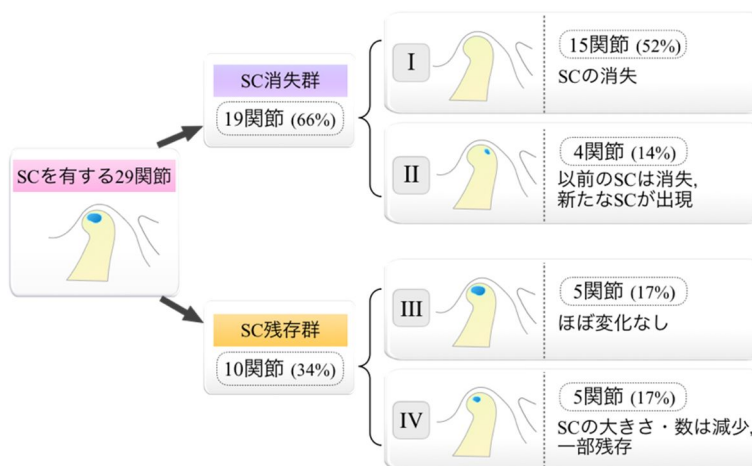
(2) ベースデータである678名（1356顎関節）のデータより，関節円板側方転位を有する下顎  
頭の数および割合を調査した．また，側方転位が認められる顎関節のうち，変形性顎関節症の有  
する顎関節の割合を調査した．また，ロジスティック回帰分析を実施し，側方転位が変形性顎関  
節症の発症に及ぼす影響について検討した．次に，初診時に顎関節に円板側方転位を有する患者  
に研究を依頼し，同意が得られた患者の23顎関節のMRIを4年以上最大で9年間隔を空けて縦  
断的に撮像した．得られた2回のMRIデータを比較し，円板側方転位の経時的変化を観察した．

#### 4．研究成果

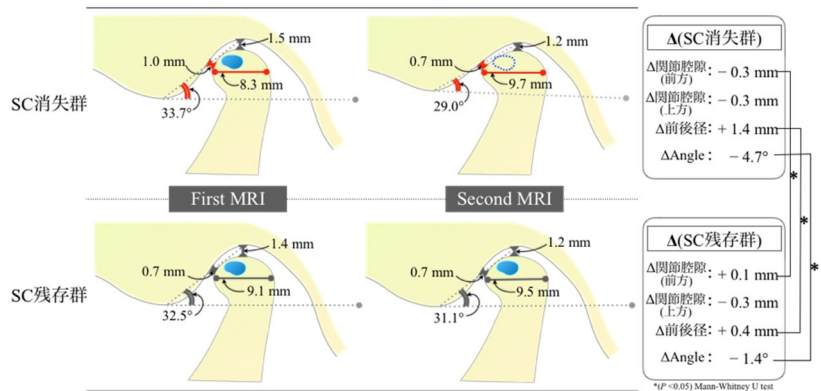
(1) SCの面積は，矢状面において平均 $3.5 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ ，冠状面において平均 $3.4 \pm 2.3 \text{ mm}^2$ であ  
った．最も小さいSCの面積は矢状面および冠状面で $1.1 \text{ mm}^2$ ，最も大きいものは冠状面で $13.4 \text{ mm}^2$   
であった．下顎頭表層からSCまでの距離は，矢状面において平均 $0.8 \pm 0.5 \text{ mm}$ ，冠状面において  
は平均 $0.8 \pm 0.7 \text{ mm}$ であった．SCの個数は，SCを有する下顎頭の60%（25関節）において単一，  
その他の40%の下顎頭では複数個のSCが存在していた．矢状面におけるSCの位置は，前方，中  
央，後方にそれぞれ35%，48%，17%の割合で存在し，冠状面におけるSCの位置は，内側，中央，  
外側にそれぞれ10%，81%，9%の割合で存在していた．つまり，SCは下顎頭の力学的負荷の加わ  
りやすい部位の近傍に形成される可能性が示唆された．

SC群の関節円板の位置異常に関しては，完全前方転位，側方転位，部分前方転位ならびに側  
方転位，および正常を，それぞれ35関節（83.3%），3関節（7.2%），3関節（7.2%），1関節（2.3%）  
に認めた．ベースデータである678名については，完全前方転位，部分前方転位，側方転位，部  
分前方転位ならびに側方転位，後方転位，および正常を，それぞれ544関節（39.2%），292関節  
（21.3%），105関節（7.7%），77関節（5.6%），42関節（3.1%），308関節（22.5%）に認めた．両  
群を比較したところ，関節円板の位置異常の割合に有意差を認め（ $P < 0.001$ ），SC群の方が関節  
円板の位置異常を認める顎関節の割合が大きかった．SC群の関節円板の動態異常に関しては，  
正常，復位性顎関節円板障害および非復位性顎関節円板障害の割合はそれぞれ2.4%（1関節），  
11.9%（5関節），85.7%（36関節）と非復位性顎関節円板障害が圧倒的多数を占めた．ベースデ  
ータである678名に関しては，正常，復位性顎関節円板障害，および非復位性顎関節円板障害の  
割合は，それぞれ25.4%（348関節），39.6%（542関節），35.0%（478関節）であった．SC群と母  
集団を比較したところ，関節円板の動態異常の割合に有意差を認め（ $P < 0.001$ ），SC群の方が非  
復位性顎関節円板障害を認める顎関節の割合が大きかった．以上の結果より，SCは関節円板の  
位置異常，特に非復位性顎関節円板転位との関連が強いことが明らかとなった．

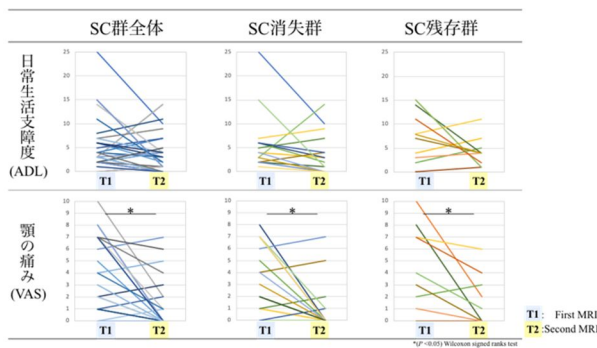
縦断調査の調査対象である29関節のうち，SC消失群は19関節（66%），SC残存群は10関節  
（34%）であった．SC消失群のうち，SCの消失を認めたものは15関節（52%），元のSCが消失  
し，新たなSCの出現を認めたもの  
は4関節（14%）であった．SC残存  
群のうち，SCにほとんど変化がなか  
ったものが5関節（17%），SCの大き  
さもしくは数の減少を認めたもの  
が5関節（17%）であった（右図）．  
SC消失群とSC残存群の初診時の平  
均年齢はそれぞれ $64.8 \pm 9.6$ 歳，  
 $66.0 \pm 7.5$ 歳であり，両群間に有意  
差を認めなかった（ $P = 0.74$ ）．SC消  
失群とSC残存群における1回目か  
ら2回目のMRI撮像までの平均経過  
期間はそれぞれ，72か月（40～107  
か月），56か月（42～94か月）であ  
り，両群間の経過期間に有意差を認  
めなかった（ $P = 0.77$ ）．



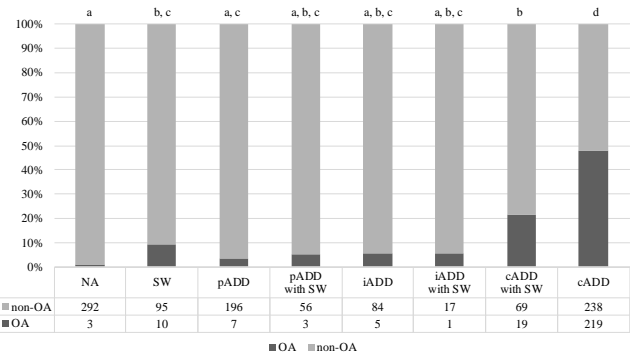
SC 消失群は、前方関節腔隙 (1.0 mm 0.7 mm, P=0.00), 上方関節腔隙 (1.5 mm 1.2 mm, P=0.03), 下顎頭の前後径 (8.3 mm 9.7 mm, P=0.00), および Angle (33.7° 29.0°, P=0.00) のすべての項目で有意な変化を認めた。SC 残存群では下顎頭の前後径 (9.1 mm 9.5 mm, P=0.01) の有意な増加と Angle (32.5° 31.1°, P=0.01) の有意な減少を認めたが、前方および上方関節腔隙に有意な変化は認められなかった (P=0.24, P=0.11)。SC 消失群は SC 残存群と比較して、前方関節腔隙 (SC 消失群: -0.3 mm, SC 残存群: +0.1 mm, P=0.04), 下顎頭の前後径 (SC 消失群: +1.4 mm, SC 残存群: +0.4 mm, P=0.03), および Angle (SC 消失群: -4.7°, SC 残存群: -1.4°, P=0.02) の経時的変化量が有意に大きかった。つまり、SC は下顎頭の吸収に伴って消失した可能性が考えられ、また、osteophyte 様の骨変化が進行しながら消失していく傾向が明らかとなった (右図)。



SC 群全体, SC 消失群, および SC 残存群に分けて日常生活支障度 (ADL) および顎の痛み (VAS) の経時的変化を評価した (下図)。ADL は全群において減少していたが、有意差は認めなかった (SC 群全体: 7.3 4.7, SC 消失群: 6.9 5.1, SC 残存群: 7.9 4, P>0.05)。顎の痛み (VAS) は全群で有意に低下していた (SC 群全体: 3.8 1.2, SC 消失群: 3.6 0.9, SC 残存群: 4.2 1.6, P<0.05) (右図)。したがって、SC を有する患者の臨床症状は SC の運命に関わりなく保存療法により十分に改善することも明らかとなった。



(2) ベースデータである 678 名 1356 関節のうち、105 関節 (7.7%) に側方転位を認め、そのうち 10 関節 (9.5%) が変形性顎関節症と診断された (右図)。ロジスティック回帰解析により、関節円板が正常な顎関節に対し、側方転位を有する顎関節において変形性顎関節症が発生するオッズ比は 5.63 (P=0.014, 下表) であったことから、関節円板側方転位単独でも変形性顎関節症を発症するリスクがあることが明らかとなった。また、縦断調査の結果、初診時に側方転位を有していた 23 関節のうち、1 関節の関節円板は正常な位置関係に回復したが、残りの 22 関節においては側方転位が残存していた。またすべての関節において前方に転位した症例は認められなかった。



	$\beta$	SE	Sig.	OR	95% CI for OR
age	0.03	<0.001	<0.001	1.04	1.03-1.05
sex	0.12	0.241	0.62	1.13	0.70-1.81
Presence of woR	2.64	0.26	<0.001	14.1	8.55-23.3
NA vs single SW	1.73	0.70	0.014	5.63	1.42-22.32
NA vs pADD	0.95	0.68	0.164	2.590	0.678-9.887
NA vs cADD	2.38	0.64	<0.001	10.83	3.11-37.63
NA vs PDD	1.30	0.90	0.146	3.68	0.64-21.3

Abbreviations: cADD, complete anterior disc displacement; CI, confidence interval; NA, no abnormality; OA, osteoarthritis; OR, odds ratio; pADD, partial or intermediate anterior disc displacement; PDD, posterior disc displacement; SE, standard error; SW, sideways disc displacement; woR, disc displacement without reduction.

研究開始当初は円板側方転位から円板前方転位に移行するとの仮説を立てていたが、本研究結果からは仮説を証明することができなかった。したがって、円板側方転位として発症した下顎頭のほとんどは側方転位としてそのまま病態が進行していくものとする。つまり円板側方転位は前方転位とは異なるメカニズムで発症し、独自の経過を辿る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takaoka Ryota, Yatani Hirofumi, Senzaki Yuki, Koishi Yukiko, Moriguchi Daisuke, Ishigaki Shoichi	4. 巻 48
2. 論文標題 Relative risk of positional and dynamic temporomandibular disc abnormality for osteoarthritis?magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 375 ~ 383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Koishi Y, Takaoka R, Moriguchi D, Lin X, Kuyama K, Kayashima H, Shimamoto H, Nakatani A, Uchiyama Y, Ishigaki S, Yatani H
2. 発表標題 Elucidation of pathophysiology with a longitudinal study of subchondral cyst utilizing MR images in TMD patients.
3. 学会等名 18th International College of Prosthodontics（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高岡亮太, 仙崎勇輝, 林暁雨, 小石由紀子, 森口大輔, 鈴木英史, 奥田眞夫, 石垣尚一, 矢谷博文.
2. 発表標題 MRIを用いた顎関節内障の三次元的評価 第一報：関節円板転移の三次元的分類.
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙崎勇輝, 高岡亮太, 林暁雨, 小石由紀子, 森口大輔, 鈴木英史, 奥田眞夫, 石垣尚一, 矢谷博文.
2. 発表標題 MRIを用いた顎関節内障の三次元的評価 第二報：joint effusion像.
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小石由紀子, 高岡亮太, 林暁雨, 久山晃太郎, 仙崎勇輝, 玉利秀樹, 桑原俊也, 島本博彰, 中谷温紀, 内山百夏, 石垣尚一, 矢谷博文.
2. 発表標題 MRIを用いた顎関節症患者における subchondral cystの横断研究.
3. 学会等名 第32回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Moriguchi D, Ishigaki S, Yatani H, Lin X, Kuyama K, Koishi Y, Takaoka R
2. 発表標題 Clinical Evaluation of Dynamic Quantitative Sensory Testing for the Assessment of Central Sensitization.
3. 学会等名 19th Asian Academy of Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders (AAOT) Scientific Meeting on "NON-ODONTOGENIC OROFACIAL PAIN" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙崎勇輝, 高岡亮太, 森口大輔, 小石由紀子, 林 暁雨, 玉利秀樹, 桑原俊也, 石垣尚一, 矢谷博文
2. 発表標題 MRIデータを用いたjoint effusionと関節円板の位置, 動態および下顎頭骨変化との関連
3. 学会等名 日本顎関節学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙崎勇輝, 高岡亮太, 桑原俊也, 石垣尚一, 矢谷博文
2. 発表標題 MRIデータを用いた顎関節内障とjoint effusionの関連についての予備調査
3. 学会等名 第30回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙崎勇輝, 高岡亮太, 森口大輔, 小石由紀子, 林 暁雨, 玉利秀樹, 桑原俊也, 石垣尚一, 矢谷博文
2. 発表標題 MRIデータを用いたjoint effusionと関節円板の位置, 動態および下顎頭骨変化との関連
3. 学会等名 第31回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関