

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10237

研究課題名（和文）難治性口腔顔面痛に対するB型ボツリヌス毒素製剤による治療法の確立

研究課題名（英文）Botulinum neurotoxin type B therapy for intractable orofacial pain

研究代表者

吉田 和也（Yoshida, Kazuya）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：90263087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：口腔領域の様々な疾患（顎顔面痛、顎口腔ジストニア、三叉神経痛、機能性不随意運動症、顎関節症、習慣性顎関節脱臼、口蓋振戦）に対してボツリヌス治療が有効であることを証明できた。口腔領域のボツリヌス治療による効果を客観的に評価することは不可能であったが、2020年にボツリヌス治療の効果をQOLも含めて評価できるスケール（Oromandibular Dystonia Rating Scale）を開発し、発表した。これによってより正確に治療効果を把握できるようになり、エビデンスの高い研究が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔領域の様々な疾患に対してボツリヌス治療が有効であることを証明できた。2020年にボツリヌス治療の効果をQOLも含めて評価できるスケール（Oromandibular Dystonia Rating Scale）を開発し、発表した。この評価表によってより正確に治療効果を把握できるようになり、エビデンスの高い研究が可能となった。今後、厚生労働省、製薬会社、患者の会とも連携して、わが国でのボツリヌス毒素製剤の適応拡大に向けて、治験を検討している。適応拡大ができれば、現在治療が困難な上記疾患の多くの患者にとって大きな福音となると考える。

研究成果の概要（英文）：I was able to prove that botulinum toxin therapy is effective for various oral diseases (orofacial pain, oromandibular dystonia, trigeminal neuralgia, functional involuntary movements, temporomandibular joint disorder, habitual temporomandibular joint dislocation, and palatal tremor). Although it was impossible to objectively evaluate the effects of botulinum treatment in the oral region, in 2020, I developed and announced a scale (Oromandibular Dystonia Rating Scale) that can evaluate the effects of botulinum treatment, including QOL. This rating scale has made it possible to more accurately understand the effects of treatment and to conduct research with high evidence.

研究分野：口腔外科

キーワード：顎顔面痛 顎関節症 口腔顔面痛 慢性疼痛 ボツリヌス毒素 ボツリヌス治療 不随意運動 顎口腔ジストニア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

従来の治療法で奏効しない口腔顔面痛の難症例は少なくない。最近、ボツリヌス毒素に鎮痛効果があり、中枢まで移行することが確認された。さらに、B型ボツリヌス毒素製剤が従来使用されてきたA型毒素製剤と比較して、疼痛に対してより効果的であると報告された。したがって、B型ボツリヌス毒素の難治性疼痛への有効性が推測される。申請者は顎口腔領域の筋過緊張に起因する様々な疾患をボツリヌス毒素によって治療してきた。本研究の目的は、世界に先がけて、B型ボツリヌス毒素製剤を口腔顎顔面領域の難治性疼痛に臨床応用し、トリプルマスク化した無作為化比較試験でその効果を実証することである。

2. 研究の目的

本研究の目的はボツリヌス毒素製剤を口腔顎顔面領域の難治性疼痛その他各種疾患に臨床応用することである。さらに、その効果を申請者が開発した新規アセスメントツールにて客観的に評価することである。

3. 研究の方法

(1) 顎顔面痛、顎関節症、ブラキシズムの患者に対するボツリヌス治療の効果の検討

顎関節症

被験者は従来の治療法が無効で、筋痛を主症状とする顎関節症の患者53例（男性：14例、女性：39例、平均年齢：46.4歳）とした。圧痛を認める筋肉（咬筋、側頭筋、内側翼突筋、外側翼突筋など）を触診および筋電図検査で診断した。圧痛のある筋に0.5%リドカインを2-3ml局注し、症状の変化を観察した。全く変化のない症例では他の要因について再検討した。リドカイン注射で効果があった患者に対して、ボツリヌス毒素製剤(ボトックス；50単位、100単位、グラクソ・スミスクライン)を2-4mLの生理食塩水で希釈し、筋症状の程度により10 - 50単位注射した。

三叉神経痛

対象は脳神経外科的手術の適応にならず、内服治療の効果が不十分な第二枝の三叉神経痛の患者11名とした。歯科インプラント手術分析用のソフトウェアを使用し、コンピューター断層撮影のデータと上顎石膏模型をスキャンしたデータを融合した。コンピューター上で目標点を翼口蓋窩に設定し、CAD/CAMによって注射針誘導ガイドを作製した。ガイドを患者の上顎に装着し、注射針を分析した深さまで刺入し、生理食塩水で溶解した25-50単位のボツリヌス毒素(ボトックス)を注射した。visual analog scaleで評価した三叉神経痛の強度と頻度を治療前後で比較した。

(2) ボツリヌス治療の効果を客観的に評価できるスケール(Oromandibular Dystonia Rating Scale)の開発

評価者によるスケール(重症度, 障害, 疼痛), 患者が記載する顎口腔ジストニアの特徴と症状(全般, 食事, 構音, 審美性, 社会生活/家族生活)についての問診表, さらに Cervical Dystonia Impact Profile-58 のサブスケール(睡眠, 焦燥感, 気分, 心理社会的機能)を組み合わせ、顎口腔ジストニア評価スケール(Oromandibular Dystonia Rating Scale; OMDRS)を作製した。OMDRS

の信頼性と妥当性を評価した。

4. 研究成果

(1) 顎顔面痛、顎関節症、ブラキシズムの患者に対するボツリヌス治療の効果の検討

顎関節症

ボトックスは1人平均3.7回(合計195回)注射し、Visual Analog Scale(71.2)は治療終了後、有意に($p < 0.001$)改善した(14.2)。疼痛頻度(13.8回/日)は治療終了後、有意に($p < 0.001$)改善した(3.3回/日)。OMDRSの疼痛スコア(21.6)は治療終了後、有意に($p < 0.001$)改善した(3.3)。主観的改善度は83.2%であった。最大開口量(22.3mm)は治療終了後(36.8mm)、有意に($p < 0.001$)改善した。注射後の一時的な筋痛以外に副作用は認めなかった。

三叉神経痛

ガイドを使用してボツリヌス治療を25回行い、合併症は認めなかった。visual analog scale (7.9 ± 1.1)と疼痛頻度(18.9 ± 8.7 回/日)は有意に($p < 0.001$)減少した(各々 1.7 ± 1.3 、 4.7 ± 5.3 回/日)。4週間後の主観的改善度は平均 $81.6\% \pm 14.2\%$ であった。

口腔領域の様々な疾患(顎顔面痛、顎口腔ジストニア、三叉神経痛、機能性不随意運動症、顎関節症、習慣性顎関節脱臼、口蓋振戦)に対してボツリヌス治療が有意に効果的であることを証明できた。

(2) OMDRSのCronbachの α は0.95, サブスケールは0.72-0.94であり, 高い内的整合性を示した。再テストの信頼性は有意な($p < 0.001$)相関を示した。非常に高い信頼性と妥当性があることが証明された。この評価表によってより正確に治療効果を把握できるようになり、エビデンスの高い研究が可能となると思われる。

参考文献

1. 吉田和也. 歯ぎしりにボツリヌス治療は有効か? 日本抗加齢医学会雑誌. 13: 394-398, 2017.
2. 吉田和也. ボツリヌス毒素の口腔領域への臨床応用. 日歯麻会誌. 48: 33-40. 2020;
3. Yoshida K. Effects of botulinum toxin type A on pain among trigeminal neuralgia, myofascial temporomandibular disorders, and oromandibular dystonia. Toxins. 13: 605, 2021.
4. Yoshida, K. Sphenopalatine ganglion block with botulinum neurotoxin for treating trigeminal neuralgia using CAD/CAM-derived injection guide. J Oral Facial Pain Headache. 34: 135-140, 2020.
5. Yoshida K. Behandlungsstrategien bei oromandibulärer Dystonie. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. 89: 562-572, 2021.
6. Yoshida, K. Development and validation of a disease-specific oromandibular dystonia rating scale (OMDRS). Frontiers in Neurology. 11: 583177, 2020.
7. Yoshida K. Effects of botulinum toxin therapy on health-related quality of life evaluated by the Oromandibular Dystonia Rating Scale. Toxins. 14: 656, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 89
2. 論文標題 Behandlungsstrategien bei oromandibulaerer Dystonie	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	6. 最初と最後の頁 562-572
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1375-0669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 25
2. 論文標題 Prevalence and incidence of oromandibular dystonia: an oral and maxillofacial surgery service-based study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 5755-5764
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00784-021-03878-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Kazuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of botulinum toxin type A on pain among trigeminal neuralgia, myofascial temporomandibular disorders, and oromandibular dystonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 605 ~ 605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxins13090605	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 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 14
2. 論文標題 Botulinum toxin therapy for oromandibular dystonia and other movement disorders in the stomatognathic system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxins14040282	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 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 10
2. 論文標題 Pneumoparotid related to obstructive sleep apnea syndrome treated by oral appliance with anterior opening to reduce intraoral pressure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 5816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5816	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 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 -
2. 論文標題 A CAD-CAM-derived needle guide for safe treatment of oromandibular dystonia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Research Features	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉田 和也	4. 巻 48
2. 論文標題 ボツリヌス毒素の口腔領域への臨床応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科麻酔学会雑誌	6. 最初と最後の頁 33~40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24569/jjdsa.48.2_33	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉田和也	4. 巻 38
2. 論文標題 顎口腔ジストニア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1118-1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉田和也、吉川 博政	4. 巻 74
2. 論文標題 がん治療における口腔ケア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医療	6. 最初と最後の頁 322-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 11
2. 論文標題 Development and validation of a disease-specific oromandibular dystonia rating scale (OMDRS)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 583177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.583177	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 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical characteristics of functional movement disorders in the stomatognathic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00123	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 -

1. 著者名 Okamura M, Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, Nakatani K, Horimoto K, Hashimoto M, Sawai S, Shimosato M, Yoshida K, Mio T	4. 巻 16
2. 論文標題 Single-center analysis of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in lung cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 380-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.13395.	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 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 89
2. 論文標題 Behandlungsstrategien bei oromandibulaerer Dystonie	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1375-0669.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Prevalence and incidence of oromandibular dystonia: an oral and maxillofacial surgery service-based study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-021-03878-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuya Yoshida	4. 巻 34
2. 論文標題 Sphenopalatine ganglion block with botulinum neurotoxin for treating trigeminal neuralgia using CAD/CAM-derived injection guide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of oral & facial pain and haeadache	6. 最初と最後の頁 135-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11607/ofph.2510.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuya Yoshida	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical characteristics of functional movement disorders in the stomatognathic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00123. eCollection 2020.	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 -

1. 著者名 Mouth opening retaining appliance after coronoidotomy for the treatment of trismus: effects on pain during postoperative training and maximal extent of mouth opening.	4. 巻 5
2. 論文標題 Kazuya Yoshida	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinics in Surgery	6. 最初と最後の頁 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 吉田和也	4. 巻 48
2. 論文標題 ボツリヌス毒素の口腔領域への臨床応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科麻酔学会雑誌	6. 最初と最後の頁 33-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24569/jjdsa.48.2_33	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14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 顎口腔ジストニアに対する感覚トリック を応用したスプリント療法
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 顎口腔ジストニアの鑑別診断用問診表の有用性について
3. 学会等名 第34回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 CAD/CAMによる注射針誘導ガイドを用いた 第二枝の三叉神経痛のボツリヌス治療
3. 学会等名 第34回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 顎口腔ジストニア (oromandibular dystonia) の有病率と年間発症率
3. 学会等名 第8回日本ボツリヌス治療学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 顎関節症に対するボツリヌス治療の効果と安全性について
3. 学会等名 第8回日本ボツリヌス治療学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也, 木塚慎弥, 河岡有美, 兵 行忠
2. 発表標題 顎口腔ジストニア評価スケールの信頼性と妥当性
3. 学会等名 日本口腔外科学会第66回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也, 木塚慎弥, 河岡有美, 兵 行忠
2. 発表標題 顎口腔ジストニアの有病率と年間発症率
3. 学会等名 日本口腔外科学会第66回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 CAD/CAMによる注射針誘導ガイドを用いた第二枝の三叉神経痛に対するボツリヌス治療
3. 学会等名 第7回日本ボツリヌス治療学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 口腔領域の疾患に対するボツリヌス治療
3. 学会等名 ZUNAGERD会オンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 歯科口腔外科疾患への臨床応用
3. 学会等名 第6回日本ボツリヌス治療学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田和也
2. 発表標題 ボツリヌス毒素の口腔領域への臨床応用
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下郷麻衣子, 河鱈憲幸, 青木友和, 辰巳晃造, 上村直子, 青山佳代子, 吉田和也, 坂根直樹, 土屋宣之
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)Stage 3 の激痛に対して多職種連携し保存的療法で自宅退院後も良好な疼痛コントロールが得られた一例
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本絵里加, 吉田和也, 木塚慎弥, 藤井伸夫, 大野淳, 荒田順, 兵行忠
2. 発表標題 下顎骨骨折術後に発症した壊死性筋膜炎の1例
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木塚慎哉, 井上亮, 宮本絵里加, 吉田和也, 兵行忠
2. 発表標題 下顎下縁部に発症した周辺性緻密骨種の1例
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

顎口腔領域の不随意運動 https://sites.google.com/site/oromandibulardystonia/ Involuntary movements of the stomatognathic region https://sites.google.com/site/oromandibulardystoniaenglish/ Unwillkuerliche Bewegungen https://sites.google.com/site/oromandibulaeredystonie/ 口腔部位的不自主 https://sites.google.com/site/oromandibulardystoniachinese/ Les mouvements involontaires https://sites.google.com/site/dystonieoromandibulaire/ 顎口腔領域の不随意運動 https://sites.google.com/site/oromandibulardystonia/ Involuntary movements https://sites.google.com/site/oromandibulardystoniaenglish/ Unwillkuerliche Bewegungen https://sites.google.com/site/oromandibulaeredystonie/ Les mouvements involontaires https://sites.google.com/site/dystonieoromandibulaire/ Movimientos involuntarios 顎口腔領域の不随意運動 https://sites.google.com/site/oromandibulardystonia/ Involuntary movements of the stomatognathic region https://sites.google.com/site/oromandibulardystoniaenglish/
--

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
---------	---------