

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861985

研究課題名(和文) 進行性下顎頭吸収における診断・治療法の基盤的研究

研究課題名(英文) The basic research of the progressive condylar resorption for diagnosis and treatment.

研究代表者

和気 昌弘 (WAKE, Masahiro)

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：70634202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)発症患者(PCR群)と対照群に対し臨床所見と骨代謝マーカーについての血液検査と解析を実施した。結果、血清中のNTX濃度について、対照群に比してPCR群は有意に高値を認めていた。また、画像所見や臨床所見から明確な下顎頭吸収が進行していないにも関わらず血清NTX濃度が高値を呈していた症例が数多く認められており、外見上の下顎頭吸収の進行・休止を問わず全身的な骨代謝異常が体内で持続していると考えられた。このことから、血清中のNTX濃度を検査する事で下顎頭吸収発症のリスク評価を行う事が出来る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to explore important bone metabolism marker for progressive condylar resorption (PCR) in the temporomandibular joints (TMJs) through the analysis of PCR patient serum. Evaluation of the blood examination, in PCR group the levels of serum NTX was significantly higher than that of Control group. Furthermore, in PCR group, there were many patients who were not in the definitive progression stage, sequential imaging and clinical findings has shown no progression of condyle resorption for several years, but the serum NTX level was significantly higher than that of Control group. This result has shown that, some kind of systemic bone metabolism disorders might be persisting, even if PCR patient seems to be no progressive resorption in condyle. In addition, measuring serum NTX can be evaluated the risk factors of PCR onset.

研究分野：口腔外科

キーワード：進行性下顎頭吸収 下顎頭変形 特発性下顎頭吸収

1. 研究開始当初の背景

下顎頭は咬合力や、矯正治療などによるメカニカルストレスを受けることで、多種多様な形態学的な変化を起こす事が知られている。進行性下顎頭吸収(Progressive condylar resorption; PCR)は、特発性下顎頭吸収(Idiopathic condylar resorption; ICR)とも呼ばれており、下顎頭が部分的或いは全体的に吸収される事により下顎高径の短縮による前歯部開咬のような咬合位の変化や、下顎後退による顎顔面形態の変形をきたす原因不明の疾患とされている。患者年齢分布は、10代、20代を中心とする若年例と、50代以降報告が多く、概ね二相性の分布を呈している。発症要因としては下顎前方移動術後に発症するという報告や、リウマチ性疾患や全身性エリテマトーデス等の全身疾患との関連、エストロゲン等のホルモンバランスの異常によるものという報告があるが、いまだ明確な病態発現メカニズムは明らかにされていない。

本疾患の問題点として、外観所見にて相対的な下顎後退位や開咬を呈する事が多いため、対症療法的に不適切な補綴・矯正治療を受ける事を余儀なくされている患者も多数存在しており、早期の病態発現メカニズムの解明と、早期の診断・治療に役立つバイオマーカーの検索が急務とされていた。この事から本研究を立案し開始するに至った。

2. 研究の目的

本研究は進行性下顎頭吸収発症患者の骨代謝機能に着目し、各患者における経時的な画像所見や臨床症状などの臨床病態と血液中の骨代謝マーカーの測定を行う事で骨代謝機能の評価や制御に関わる知見を蓄積し、得られたデータについて対照群(健常ボランティア)との比較検討を行うことで、早期の診断・治療に役立つバイオマーカーの検索を行い、新規の診断・治療体系を構築する事を目的として行われた。

3. 研究の方法

顎関節症を有し、進行性下顎頭吸収による二次性開咬を呈していた患者(以下 PCR group 16名:男性1名女性15名)を研究対象とし、全身的な骨・関節疾患を有しない健常ボランティア群を対照群(以下 Control group 16名:男性1名女性15名)とした。

PCR group については年齢、性別、関節症状自覚から受診までの年月や症状の種類についての問診を行い、パノラマX線写真撮影やCT、MRI、骨シンチグラフィ等の画像検査を実施。それらのデータを元にプロフィールを作成した(Table.1)。また、血清中の骨代謝マーカー(血清NTX, BAP, OC, Intact PINP)の測定を行い、得られた結果について健常ボランティア群(Control group)との比較検討

を行った。データ解析には Stat View J-5.0 (SAS, Cary, USA)を用いた。

4. 研究成果

臨床症状から、初発症状として顎関節部の疼痛が最も多く、16例中13例が関節痛を自覚していたとの結果であった。また、残りの3例においても初発症状こそ開口制限や関節雑音であったが、その後1-4年で顎関節部の疼痛も自覚していたという結果であり、実質全例において顎関節部の疼痛症状が認められていた(Table.1)。

Table.1

Patient data			Clinical symptoms			
Patient NO.	sex	age	primary symptoms	duration time of first visit	disc displacement	condyle resorption during follow-up ⁴
1	F	41	TMJ pain	3y	+	-
2	F	44	TMJ pain	3y	+	-
3	F	37	TMJ pain	6y	+	-
4	F	19	TMJ pain	8y	-	-
5	F	36	TMJ pain	1y	+	-
6	F	63	TMJ pain	3y	+	-
7	F	24	TMJ pain	2y	+	-
8	M	39	TMJ pain	9y	+	-
9	F	21	clicking ¹	3y	+	-
10	F	26	TMJ pain	2y	+	-
11	F	20	limitation of opening ²	2y	+	-
12	F	40	TMJ pain	1y	N/A	+
13	F	33	TMJ pain	2y	-	-
14	F	41	TMJ pain	10y	-	-
15	F	22	clicking ³	5y	+	+
16	F	53	TMJ pain	5y	+	-

M:F=1:15 34.9(19-63) Mean(range) 3.81y(1-10y) Mean(range) Positive: Negative =12:3

N/A: Not available

¹: Two years later TMJ pain+ ²: One years later TMJ pain+ ³: Four years later TMJ pain+ ⁴: Evaluated by panoramic X-ray and CT

画像検査については全例でパノラマX線写真撮影を初診時に行っており、その際に下顎頭の片側性或いは両側性の吸収に伴う下顎頭の平坦化などの形態変化を認めていた。また、経時的な画像撮影を伴う経過観察を行っている患者の中で明確に骨吸収が進行期にあると考えられる症例は僅かに2症例に留まったが、その症例については骨シンチグラフィにてFig.1の如く患側の下顎頭に集積が認められていた。

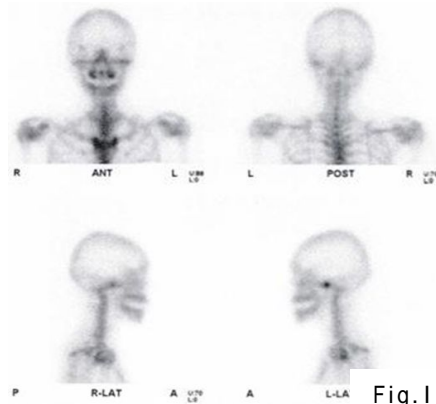
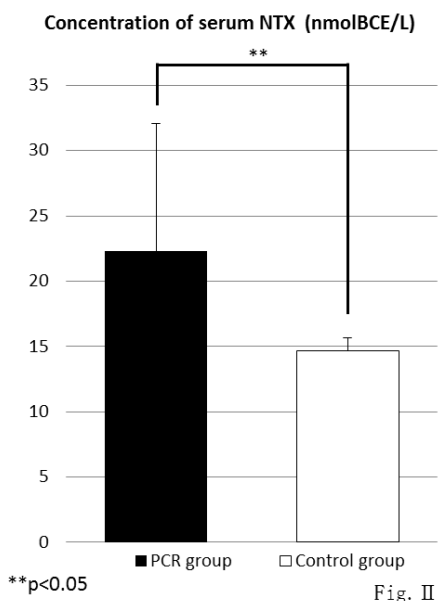


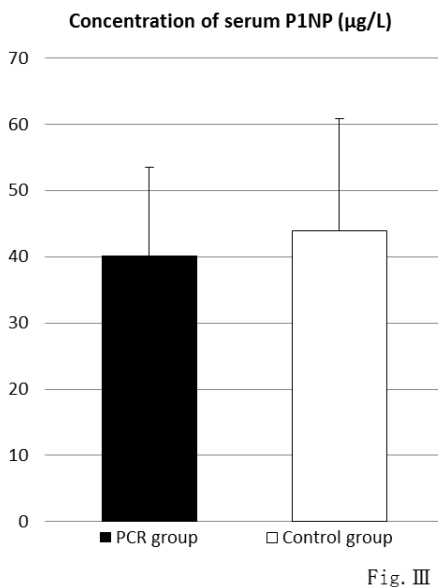
Fig.1

血液検査結果では、PCR groupの血清NTX濃度(22.27 ± 9.77 nmoIBCE/L)は16例中12例で基準範囲を超えており、Control group(14.65 ± 4.52 nmoIBCE/L)に比べて有意に

高値であった(Fig.)。



一方、血清 PINP(Fig.)やその他のマーカーについては、本研究においては対照群との間に有意差を認めなかった。



本研究によって得られた結果からは、PCR group の全てにおいて開咬を呈する以前に顎関節部の疼痛を認めていた。さらに、経時的な画像検査を行いながら経過観察を行っている患者の中で、骨吸収が進行中にあると考えられる患者については現在顎関節部に疼痛症状は無く、母数は少ないものの明確に骨吸収が進行しつつあると考えられる患者については疼痛症状が認められることから、顎関節部の疼痛は下顎頭吸収が進行している状態にある事を示す重要なサインと考えられた。

また、骨代謝マーカーについては前述した通り、I型コラーゲン分解の指標となる血清NTX

のみが有意な差を認めており、同じI型コラーゲン形成のダイレクトな指標となるP1NPを始めとしたその他の骨代謝マーカーについてはほぼ全例基準値内で有意差を認めない結果となった。PCR group患者の大多数は経時的な画像検査や臨床所見の上で、明確な下顎頭吸収の進行期では無いにも関わらずこのような結果が認められた事から、外見上の下顎頭吸収の進行期・休止期を問わず、常に何らかの全身的なI型コラーゲンの代謝異常、即ち何らかの骨代謝異常が生体内で継続している可能性が推測される。よって、顎関節症患者に対し血清中のNTX濃度を測定する事で下顎頭吸収が継発するリスクを評価する事が可能になると考え、学会発表を行っている。

本研究から得られた結果にて、当初必要とされていた早期発見に役立つ可能性のあるバイオマーカーの検索については一定の成果が得られたと考えるが、明確な進行期と考えられる被験者が少数例であった事もあり、治療に役立つ因子については未だ模索中となっている。今回は少数例のみの収集となっていたが、今後は下顎頭吸収が進行している時期の症例について着目し、進行期に特有の因子を検索、現有しているデータと比較検討する事で治療にも寄与する因子の検索を行う予定としている。そのため最終年度が終了した現在でも経時的な臨床データの蓄積と、検体収集を継続している。

また、上記の研究と併行し、進行性下顎頭吸収の根幹をなす下顎頭変形についても着目し、共同研究者の熊谷らとともに自然発症型変形性顎関節症のモデルマウス確立の実験を行っており、共著にて海外論文発表を行っている。今後このモデルマウスにおいても下顎頭変形のメカニズムを探索していく予定としており、進行性下顎頭吸収治療の端緒を開く事が期待されている。

<参考文献>

- Sansare K, et al. Management-related outcomes and radiographic findings of idiopathic condylar resorption: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 44: 209-216
- Huang YL, et al. Diagnosis and management of condylar resorption. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 ;55:114-9
- Arnett GW, et al. Diagnosis and management of condylar resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110:8-15
- Arnett GW, et al. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption: Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996 ;110:117-27
- Kobayashi T, et al. Progressive condylar resorption after mandibular advancement. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;176-180

Nishizawa Y, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). Journal of Bone and Mineral Metabolism 2005;23:97-104.

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版.

Mercuri LG. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Aug;65(8):1600-9 A Rationale for Total Alloplastic Temporomandibular Joint Reconstruction in the Management of Idiopathic/Progressive Condylar Resorption

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Kumagai K, Suzuki S, Kanri Y, Matsubara R, Fujii K, Wake M, Suzuki R, Hamada Y. Spontaneously developed osteoarthritis in the temporomandibular joint in STR/ort mice. Biomedical Reports. 2015 Jul;3(4):453-456. 査読あり
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487005/>

〔学会発表〕(計 1件)

和気 昌弘, 熊谷 賢一, 中岡 一敏, 仲宗根 康成, 濱田 良樹. 顎関節症の既往を有する2次性開咬患者における血清中骨代謝マーカーの解析 2015-07-04 ~ 2015-07-05 日本顎関節学会 名古屋国際会議場 愛知県名古屋市

6. 研究組織

(1)研究代表者

和気 昌弘 (WAKE, Masahiro)
鶴見大学・歯学部・非常勤講師
研究者番号: 70634202

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

熊谷 賢一 (KUMAGAI, Kenichi)