

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893193

研究課題名(和文)唇顎口蓋裂を伴う患者の脳-腸相関を軸とした顎口腔・食道・胃の機能的相関の解明

研究課題名(英文) Functional correlation of stomatognathic system, esophagus and stomach, which assumed the correlation of brain and gastrointestinal tract, in the patients with cleft of lips, alveoli and palates.

研究代表者

上原 沢子 (Uehara, Sawako)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員

研究者番号：50706257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳機能活動の検討を行い、脳-腸相関を軸とした異常機能活動と消化器との機能的相関を調べるため、先行して、顎口腔の形態学的・機能的特徴と心理学的特徴および脳機能活動を調査した。計算負荷によるストレス負荷時、無意識の咬みしめを想定した手の握り締め時の筋活動と心理的評価および脳賦活部位を検討した結果、各被験動作時に咀嚼筋活動は増加し、VAS値は高く、ストレスを感じていたことが示唆された。さらに、覚醒時の咀嚼筋活動の増加を引き起こすとされる食道への実験的な酸刺激により賦活する島と前帯状皮質が本研究でも賦活したことから、覚醒時ブラキシズムのような無意識時の咬みしめ時に島と前帯状皮質の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the functional correlation of parafunction, esophagus and stomach that based the correlation of brain and gastrointestinal tract, we first investigated the morphologic functional characteristic of the stomatognathic system, and a psychological characteristic, in addition to the brain activity. We examined a masticatory muscles activity and a psychological evaluation and a brain activity, during stress task and during fist clenching assumed unconscious clenching. As a result, the masticatory muscles activity increased at each task, and the VAS scores were high. We reported that the experimental acid stimulation to esophagus cause increase of the masticatory muscles activity during awake. Furthermore, an insula and anterior cingulate cortex (ACC), were reported to activate by the stimulation to esophagus, were also activated in this study. Therefore, it suggested that an insula and ACC were related to unconscious clenching such as the awake bruxism.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯科矯正学 唇顎口蓋裂 顎口腔 食道

1. 研究開始当初の背景

唇顎口蓋裂を伴う患者は、口蓋形成術による癒痕に影響された上顎の劣成長とそれに伴う反対咬合などの不正咬合を呈し、構音障害や咀嚼機能の低下に加え、以前より、腹痛や消化不良などの消化器内科的問題が認められることも観察されている。

最近、消化器内科領域において、脳 - 腸相関が注目されてきており、従来の脳由来の自律神経による消化器の機能制御に加えて、末梢からの求心性情報である内臓知覚が脳機能を左右していることが重要視されてきている。そして、私共はこれまで、胃食道逆流がブラキシズムや嚥下を引き起こすことや咀嚼が胃活動を一時的に抑制しその後促進させることおよび重度の不正咬合と胃食道逆流症に密接な関係があることなどを明らかにしてきた。

しかしこれまで、唇顎口蓋裂を伴う患者を対象に、最新の脳機能イメージング機器を用いて、脳 - 腸相関を軸としたブラキシズムなどの異常機能活動や顎口腔と食道・胃などの消化器との機能的相関を調べた報告は全くない。

2. 研究の目的

「重度の不正咬合を呈する唇顎口蓋裂を伴う患者において顎口腔の異常機能活動が高頻度で認められるとともに、食道の知覚異常や食道・胃の機能低下が認められる」という仮説を立て、脳機能活動の検討を行い、脳 - 腸相関を軸とした異常機能活動と消化器との機能的相関を調べることを目的とした。まず先行して、顎口腔の形態学的・機能的特徴と顎口腔運動時の脳機能活動の検討および心理学的特徴を調査した。

3. 研究の方法

(1) 矯正治療中の口唇顎裂もしくは口唇口蓋裂を伴う患者の保護者における心理状態と関心事

対象は、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院矯正歯科を受診した口唇顎裂もしくは口唇口蓋裂を伴う未成年患者の保護者 86 名とし、質問紙調査を行った。VAS 法を用いた質問では、保護者を患者の発達段階により 5 群(幼児期、学童期・小学校低学年、学童期・小学校高学年、青年前期・中学生、青年中期以降)に分類し、VAS 値の差を統計学的に検討した。

(2) 顎口腔運動時の脳機能活動の検討

対象は第三大臼歯以外に喪失歯がない個性正常咬合を呈する健康な成人男性 19 名で、顎口腔機能異常や精神疾患や上部消化器疾患の既往のあるものは対象から除外した。

被験動作

1) 計算負荷：内田クレペリンテスト(1 ケタの足し算の暗算)により、心理的ストレス負荷がかかる。

2) 手の握り締め：可能な限り強い手の握りしめを行い、無意識時の噛みしめを想定した。

測定項目

筋電図：計算負荷時、手の握り締め時ならびに安静時の咀嚼筋活動の変化を記録した。

Visual Analog Scale (VAS)：計算負荷時、手の握り締め時ならびに安静時のストレスについて各被験動作直後の VAS を用いて測定した。

脳機能活動(fMRI)：5 分間の計算負荷時、手の握り締め時ならびに安静時の脳活動を 1.5-T の fMRI を用いて撮像した。MRI 撮像では、最初に 30 秒間の安静時の後、被験動作時 30 秒間と安静時 30 秒間を 3 回繰り返した。(図 1)

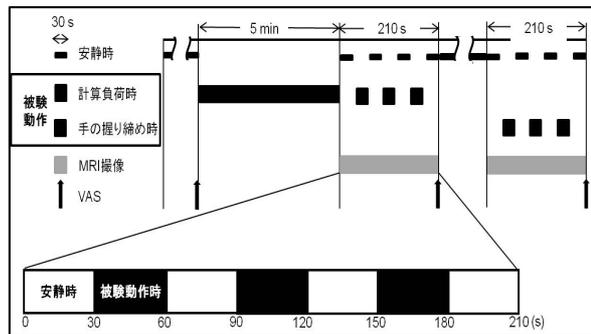


図 1 実験手順

統計解析

筋電図：計算負荷時、手の握り締め時ならびに安静時の咬筋活動を ANOVA と Wilcoxon signed-rank test を用いて、比較検討を行った。

VAS：安静時と計算負荷時と手の握り締め時との間の比較に、ANOVA と必要に応じて Post hoc test (Bonferoni test) を用いた。有意水準を 0.05 とした。

fMRI：解析用ソフトウェア (MATLAB と Statistical Parametric Mapping 8) を用いて各被験者の脳を標準脳に変換し、ANOVA と F-test を用いて集団解析を行った。

4. 研究成果

(1) 矯正治療中の口唇顎裂もしくは口唇口蓋裂を伴う患者の保護者における心理状態と関心事

質問紙調査の結果、矯正治療の必要性を知った時は、「悲しみと怒りおよび不安」の心理状態を示した保護者が最も多く、そのほとんどが「矯正治療が長期に及ぶ」ことによる「不安」であった。また、保護者は「顔貌」などの審美的項目に対して特に高い関心を示し、「社会生活の不安」についても関心が高かった。一方、「矯正治療の期間」や「矯正歯科での 1 回の診療時間」において、青年中期以降群の保護者は、幼児期や学童期群の保護者と比較して、VAS 値が有意に高く、保護者は長期間の矯正治療と長い診療時間に関して

負担に感じていた。「矯正装置のトラブル」においては、学童期・小学校高学年群の保護者は、小学校低学年群と比較して、有意にVAS値が高く、トラブルが多いと回答した。使用中の矯正装置の種類は、ほぼ同じであることから、治療が長期化することで、保護者はトラブルの負担を感じやすいことが示唆された。以上から口唇顎裂もしくは口唇口蓋裂を伴う患者の保護者は、特に審美的な問題について関心が高く、矯正治療の期間や診療時間が長いことに対する不安や負担の程度は、患者の発育段階によって異なることが明らかとなった。

(2) 顎口腔運動時の脳機能活動の検討 筋電図

計算負荷時、手の握り締め時ならびに安静時の咬筋活動を記録して比較検討を行い、計算負荷時と手の握り締め時に無意識の咬筋活動の増加が認められた(表1)ため、これら被験動作時でのMRIを解析に用いた。

表1：各被験動作時の筋活動の比較

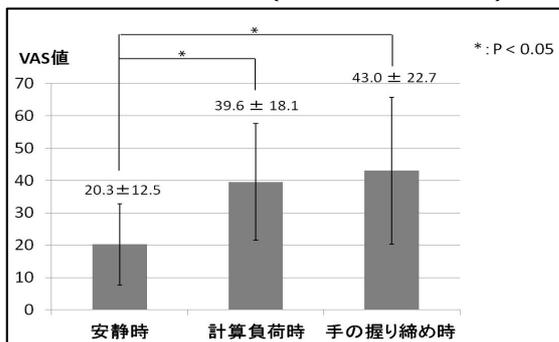
被験動作	咬筋活動量(%MVC)		
	平均 ± 標準偏差		
計算負荷時の安静時	0.75 ± 0.37	* †)
計算負荷直後	1.07 ± 0.76		
計算負荷5分後	1.44 ± 1.89		
計算負荷10分後	1.22 ± 0.71		
手の握り締め時の安静時	0.89 ± 0.39	†)
手の握り締め時	7.44 ± 12.0		

*: P<0.05 (ANOVA, Post hoc test)
†: P<0.05 (Wilcoxon signed-rank test)

VAS

安静時のVAS値と比較して、計算負荷時と手の握り締め時のVAS値は、有意に高い値を示した。(図2)

図2：VAS値の結果(平均 ± 標準偏差)



fMRI

計算負荷時には、補足運動野、背外側前頭前野、視覚野、角回、下前頭前野、島および前帯状皮質に脳賦活化を認めた。(図3) 手の握り締め時には、感覚運動皮質、上側頭回、後帯状皮質、島および前帯状皮質に脳賦活化

を認めた。(図4)

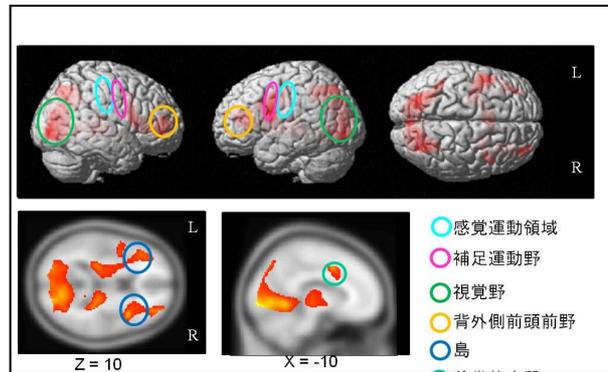


図3：計算負荷時の脳賦活部位

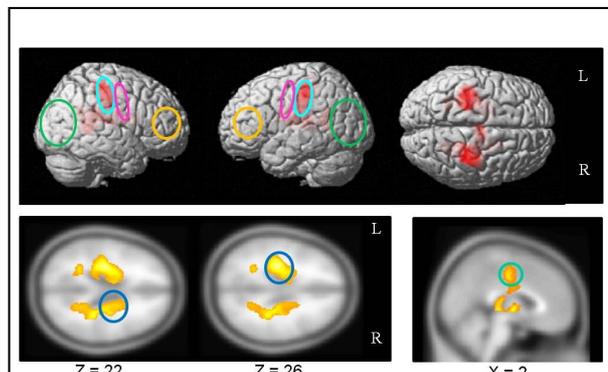


図4：手の握り締め時の脳賦活部位

本研究では、計算負荷時と手の握りしめ時のVAS値が安静時よりも高い値を示したことから、計算負荷時と手の握りしめ時に被験者はストレスを感じていたことが示唆され、また、各被験動作時の無意識の咬筋活動時に共通して島と前帯状皮質の賦活が関連していると考えられた。(表2)

表2 脳賦活部位の比較

部位	計算負荷時	手の握り締め時
感覚運動皮質		○
体性感覚野		○
一次運動野		○
補足運動野	○	×
背外側前頭前野	○	×
島	○	○
視覚野	○	×
上側頭回	×	○
前帯状皮質	○	○
後部帯状皮質	×	○
角回	○	×
下前頭前野	○	×

覚醒時の無意識の咬筋活動には、内臓感覚に参与するとされる島と前帯状皮質の賦活が関連していることが示唆された。また、覚醒時の咬筋活動の増加を引き起こすとされる食道への実験的な酸刺激により、島と前帯状皮質が賦活すると報告されていることから、覚醒時プラキシズムの発現機序の解明に

貢献できるかもしれない。従って、重度の不正咬合を呈する唇顎口蓋裂を伴う患者において、顎口腔の異常機能活動食道の知覚異常や食道・胃の機能低下が認められた場合、島と前帯状皮質の関連があると考えている。

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) 福重雅美, 前田綾, 上原沢子, 植田紘貴, 帆北友紀, 中村典史, 宮脇正一. 矯正治療中の口唇顎裂もしくは口唇口蓋裂を伴う患者の保護者における心理状態と関心事. J. Jpn. Cleft Palate Assoc. 2015;40:13-22. 査読有
- (2) Tomonari H, Ikemori T, Kubota T, Uehara S, Miyawaki S. First molar cross-bite is more closely associated with a reverse chewing cycle than anterior or pre-molar cross-bite during mastication. J Oral Rehabil. 2014;41(12):890-896. 査読有 doi:10.1111/joor.1222.
- (3) Kitashima F, Tomonari H, Kuninori T, Uehara S, Miyawaki S. Modulation of the masticatory path at the mandibular first molar throughout the masticatory sequence of a hard gummy jelly in normal occlusion. Cranio. 2015 in press. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1179/2151090314Y.0000000020>
- (4) Maeda A, Uehara S, Suga M, Nishihara K, Nakamura N, Miyawaki S. Changes in grafted autogenous bone during edgewise treatment in patients with unilateral cleft lip/palate or alveolus. Cleft Palate Craniofac J. 2014;51(5):525-532. 査読有 doi: 10.1597/12-281.
- (5) Sakaguchi K, Yagi T, Maeda A, Nagayama K, Uehara S, Saito-Sakoguchi Y, et al. Association of problem behavior with sleep problems and gastroesophageal reflux symptoms. Pediatr Int. 2014;56(1):24-30. 査読有 doi: 10.1111/ped.12201.
- (6) Kuninori T, Tomonari H, Uehara S, Kitashima F, Yagi T, Miyawaki S. Influence of maximum bite force on jaw movement during gummy jelly mastication. J Oral Rehabil. 2014;41(5):338-345. 査読有 doi: 10.1111/joor.12149.
- (7) Tomonari H, Kubota T, Yagi T, Kuninori T, Kitashima F, Uehara S, et al. Posterior scissors-bite: masticatory jaw movement and muscle activity. J Oral Rehabil. 2014;41(4):257-265. 査読有 doi:10.1111/joor.12148.

〔学会発表〕(計 6 件)

- (1) 上原沢子, 永山邦宏, 大牟禮治人, 末永重明, 馬嶋秀行, 宮脇正一. 無意識の咬みしめ時における脳賦活部位の検討: fMRI を用いた研究. 第 10 回九州矯正歯科学会大会 学術口演 2015 年 3 月 8-9 日 長崎
- (2) 池森宇泰, 友成博, 八木孝和, 窪田健司, 上原沢子, 高田寛子, 宮脇正一. 第一大臼歯に発現する交叉咬合は逆ストロークの咀嚼パターンと異常な閉口筋活動に関連する. 第 24 回日本顎変形症学会学術大会 一般講演 2014 年 6 月 10 日 福岡
- (3) 前田綾, 上原沢子, 菅真有, 西原一秀, 中村典史, 宮脇正一. 歯科矯正治療による片側性唇顎口蓋裂を伴う患者の移植骨の変化: 過去 30 年間における治療結果の長期的評価. 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会 示説 2014 年 5 月 29-30 日 札幌 (優秀ポスター賞)
- (4) 福重雅美, 帆北友紀, 前田綾, 植田紘貴, 上原沢子, 下田平貴子, 宮脇正一. 唇顎口蓋裂を伴う矯正患者の保護者における心理状態と関心事. 第 8 回日本歯科衛生学会学術大会 2013 年 9 月 15-16 日 兵庫
- (5) 池森宇泰, 友成博, 八木孝和, 窪田健司, 上原沢子, 高田寛子, 宮脇正一. 片側性臼歯部交叉咬合が咀嚼運動に及ぼす影響について. 第 72 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2013 年 10 月 7-9 日 長野
- (6) 友成博, 窪田健司, 八木孝和, 國則貴玄, 北嶋文哲, 上原沢子, 宮脇正一. 臼歯部缺状咬合を伴う成人患者の咀嚼機能. 第 72 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2013 年 10 月 7-9 日 長野

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

- (1) 鹿児島大学大学院歯科矯正学分野 研究活動紹介
URL:<http://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/kyousuei/research1.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 沢子 (UEHARA SAWAKO)

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

矯正歯科・医員

研究者番号：50706257

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし