

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462862

研究課題名(和文) 難治性の咀嚼筋痛を有する顎関節症患者に対する治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of quantitative diagnosis method using sonographic elastography for predicting therapeutic effects in patients with masticatory muscle pain

研究代表者

有地 淑子 (Ariji, Yoshiko)

愛知学院大学・歯学部・准教授

研究者番号：60232063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、マッサージ治療の奏効しない難治性咀嚼筋痛患者に対して適切な治療法を選択する治療プロトコルを確立することである。

咀嚼筋痛を有する患者にオーラルリハビリテーションロボットによるマッサージ治療を施行した結果、70%の患者に有効性が確認できた。治療初期の段階で治療有効群と無効群間において超音波elastography所見に違いがみられ、超音波所見は治療効果を予測するのに有意な指標となる可能性が示された。咬合に問題のある難治性咀嚼筋痛患者を想定した実験で、ハードスプリント装着時のかみしめは痛みや違和感を誘導し、運動協調、認知および記憶に関連した脳領域が賦活することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this research is to establish the appropriate "therapeutic protocol" in patients with refractory masticatory muscle pain who did not respond to massage therapy.

The massage therapy with oral rehabilitation robot was confirmed to be effective for 70% of patients with masticatory muscle pain. The sonographic elastographic findings were different between the therapeutic effective and ineffective groups at the early stage of treatment, and therefore, these findings would be possible significant indices for predicting the therapeutic effects. On the examination assuming patients with refractory masticatory muscle pain with occlusal problems, it was revealed that occlusion wearing the hard splint induced large pain or discomfort, and activated the brain regions related to motor coordination, cognition, and memory.

研究分野：医歯薬学

キーワード：顎関節症 咀嚼筋痛 理学療法 超音波エラストグラフィ

### 1. 研究開始当初の背景

我々は咀嚼筋痛を伴う顎関節症Ⅰ型(2013年分類では咀嚼筋痛障害)を対象に、画像的研究を行ってきた。超音波像では、咬筋は厚くなり、筋内の筋膜に相当する高エコー帯が消失し、筋浮腫の状態であった(Ariji Y 他、2004)。局所的には筋浮腫が疲労や痛みの原因となることはすでに報告されている(Sjøgaard G 他、1988)。筋厚の増大は実験的にも弱い持続噛みしめで再現可能であり、厚みの増大とMRIの特殊なシーケンスで評価できる筋内の水分の上昇は良く相関した(Ariji Y 他 2010)。一般に筋浮腫では軟らかい水の量が増大するにもかかわらず筋硬度が上昇する。これは筋が厚い筋膜で覆われているため、浮腫によって風船のように筋の内圧が上昇するためである。超音波 elastography では硬度の分布をカラー表示することが可能であるが、最も軟らかい領域を示す赤い部分(水分に一致)が筋痛患者では増大していた(Ariji Y 他、2013)。さらに実験的にも弱い持続噛みしめでは、この軟領域の増大とMRIにおける水分の上昇は良く相関した(Ariji Y 他、2013)。以上より、我々はこの顎関節症Ⅰ型の原因の一つは筋浮腫であると確信するに至った。

筋痛患者に対する治療としては、薬物療法、スプリント療法、理学療法、神経ブロックなどがあるが、我々は別に開発したオーラルリハビリテーション・ロボットで咬筋・側頭筋のマッサージ治療を行う臨床試験を進めてきた(Ariji Y 他、2009)。マッサージ治療後には、多くの症例で痛みの減少に伴って筋浮腫を示す特徴的な画像所見が減少し(Ariji Y 他、2010)、マッサージ治療が有効であった。しかし症例を重ねるうちにマッサージ治療が奏功しない症例も経験するようになった。このような症例を鑑別し、それに対する新たな治療体系を確立することが望まれる。

マッサージ治療の奏功しない症例の術前の超音波 elastography では、軟領域の割合が小さく浮腫の程度が弱く、有効例とは鑑別可能な印象がある。マッサージ治療前や治療の初期の段階で、治療が奏功しにくい症例を予測できれば、他の治療法を第一選択とすることができるであろう。治療効果の予測因子を明らかにすることが望まれる。

マッサージ治療の奏功しない患者は、咬合に問題があることが十分に考えられる。これらの症例では噛みしめなどの負荷をかけた時に、中枢への痛みの伝達の違いによって脳活性に差が出るのが予想される。実際に近年はfMRIやNIRSを用いることによって、疼痛の種類や程度により脳活性の領域や程度が異なることが検証されつつある(Nash PG 他、2010)。我々もfMRIを用いて、強い持続噛みしめでは脳活性の領域が広く、小脳および一次感覚運動野において活性の程度が高くなることを確認しており(Ariji E 他、19th ICDMFR (Bergen) 2013.6.23)、この方法の応用が可能である。本研究では、硬さの異なる

スプリント装着のかみしめを行い、痛みや異和感と脳活性の領域や程度との関連を調べることにより、痛みの原因をさぐることが望まれる。

### 2. 研究の目的

本研究プロジェクトの目的は、マッサージ治療の治療効果を明らかにするとともに、マッサージ治療の奏効しない難治性咀嚼筋痛患者に対して、1.超音波 elastography を用いて咀嚼筋の形態、内部性状、血流動態、筋硬度の評価、2. fMRI を用いて脳活性の評価、3. 痛み質問票を用いて疼痛の種類や程度の評価、これらを解析することによって適切な「治療プロトコル」を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) マッサージ治療効果

対象は2008年から2013年において筋マッサージ治療を受けた咀嚼筋痛を有する顎関節症患者41名とした。オーラルリハビリテーションロボット(図1)を用いて咬筋および側頭筋に回転運動および往復運動を施行した。

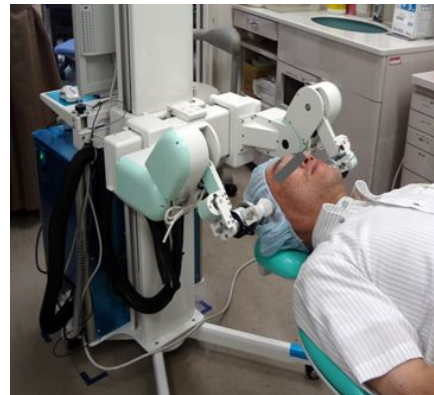


図1. オーラルリハビリテーションロボット

治療の安全性、マッサージ圧・時間、マッサージの間隔・回数・期間、マッサージの印象のVAS値および治療の有効性を検討した。有効性は治療後の咀嚼筋痛および日常生活支障度のVAS値、最大開口量により評価した。

#### (2) 治療効果の超音波予測因子

上記の患者において、マッサージ治療前、3回目の治療後および全治療後に咬筋の超音波エラストグラフィを撮像し、咬筋の最大筋厚、筋内部の高エコーバンドの描出および筋硬度を評価した(図2)。

治療有効群と無効群において、超音波所見の治療前後の変化を比較した。治療前と3回目治療後および全治療後の測定値の比較にはウィルコクソン検定を用いた。治療有効群と無効群の測定値の比較はマン・ホイットニーU検定によった。また、治療有効群と無効群の高エコーバンドのみられた頻度の比較にはカイ二乗検定を用いた。統計的に $p < 0.05$ を有意とした。

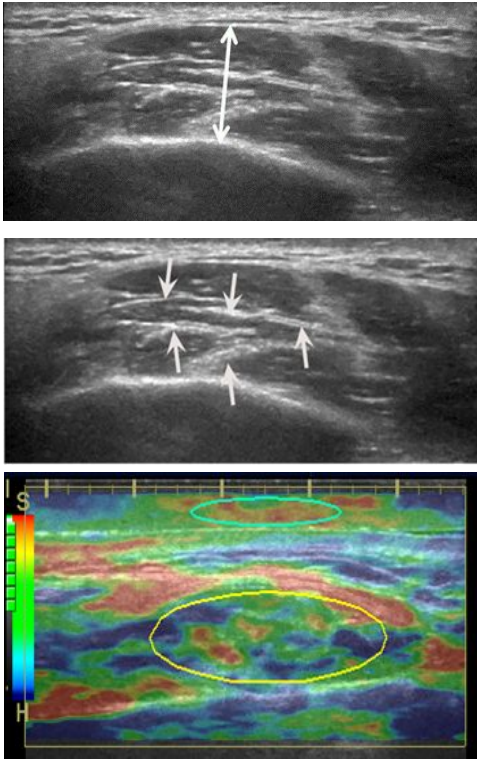


図2. 超音波所見：最大筋厚、高エコーバンド、硬度

### (3) 痛みと脳活性の関係

健常ボランティア 16 名(男性 11 名、女性 5 名、年齢  $38.5 \pm 8.7$  歳)を対象とし、硬さの異なるスプリント装着のかみしめによる痛み・異和感と脳活性との関係を調べた。

装置は名古屋大学脳とこころの研究センター設置の 3T-MRI 装置(MAGNETOM, Siemens)を用いて、T1 強調像および GE-EPI を撮像した。

Task はスプリントなし、3mm 厚のソフトスプリント装着および 3mm 厚のハードスプリント装着の 3 条件におけるかみしめとした。30 秒かみしめと 30 秒レストの 3 回繰り返しをそれぞれの条件においておこなった。実験後にかみしめによる痛みと異和感の VAS 値を記録した。

fMRI 解析には SPM8 を使用した。脳の各領域について、スプリント装着かみしめ中の血液酸素レベル (BOLD) の変化を、スプリントなしのかみしめと比較した (ウィルコクソン検定)。統計的に  $p < 0.05$  を有意とした。

## 4. 研究成果

### (1) マッサージ治療効果

41 名延べ 523 回の筋マッサージにおいて有害事象はなく、オーラルリハビリテーションロボットによる筋マッサージの安全性が確認できた。

最適な用法・用量はマッサージ圧 8~12N (中央値 10N)、時間 16 分間、間隔 1 週每あるいは 2 週每(中央値 2 週每)、回数 3~15 回(中央値 5 回)、治療期間 3~30 週間(中央値 9 週

間)であり、治療プロトコルが作成できた。マッサージの印象の VAS 値 43.3~97.3(中央値 72.2)であり、治療持続につながった。

顎関節機能障害度が軽度の症例およびドロップアウト症例を除いた 37 例のうち 26 例(70.3%)に治療は有効であった。

### (2) 治療効果の超音波予測因子

超音波所見は、3 回の治療後に治療有効群と無効群間で異なる変化を示した。治療有効群では、筋厚と硬度は減少し、明瞭な高エコーバンドが見られる頻度は増加した(図 3)。

治療の早期の段階において、超音波所見は治療効果を予測する要因となる可能性が示された。

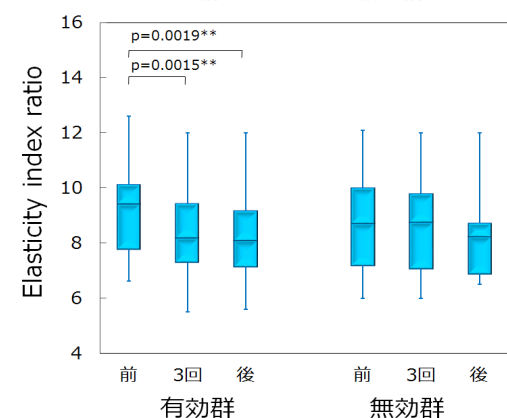
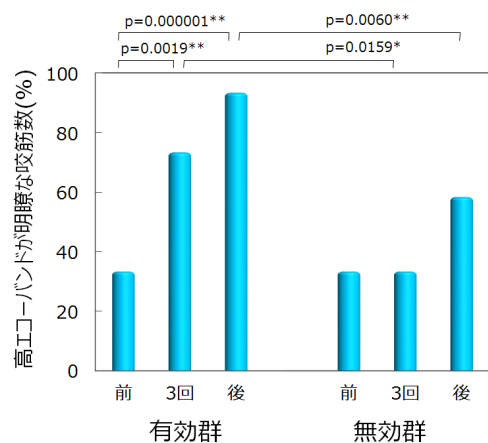
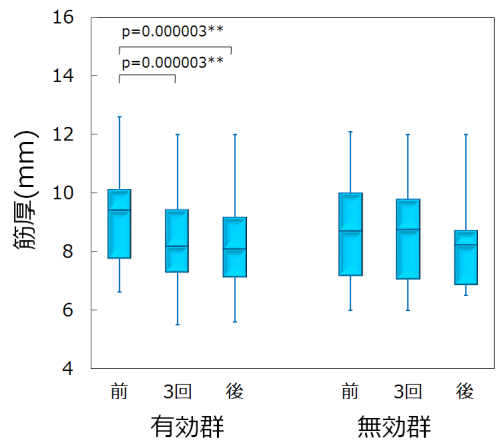


図3. 治療有効群と無効群における超音波所見の変化：筋厚、高エコーバンド、硬度

### (3) 痛みと脳活性の関係

スプリントなしのかみしめでは下前頭回 (BA44, 45) と小脳に、ソフトスプリント装着のかみしめではこれらの領域に加え視覚野 (BA17, 18) に、ハードスプリント装着のかみしめではさらに補足運動野 (BA6) と側頭連合野 (BA20, 37) に活性がみられた (図 4)。

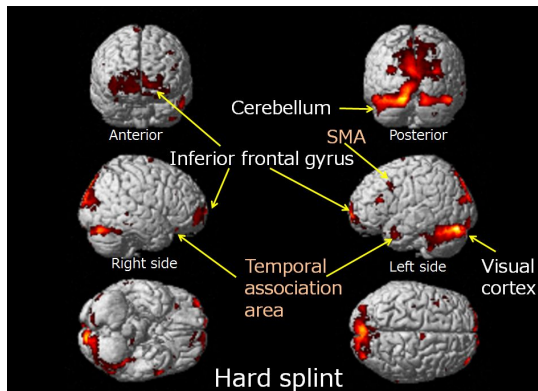


図 4. スプリント装着のかみしめ時の脳賦活領域

ハードスプリント装着のかみしめはスプリントなしの時に比較して、左側補足運動野 (BA6)、左側側頭連合野 (BA20, 37) および右側下前頭回 (BA44, 45) において信号強度が有意に高く (図 5)、それぞれ運動協調、記憶、運動性言語中枢に関連した領域であった。ハードスプリント装着のかみしめ時に運動協調の関連領域を含む最も広い脳領域が賦活し、症状 (違和感は最も大きい) を反映していた。

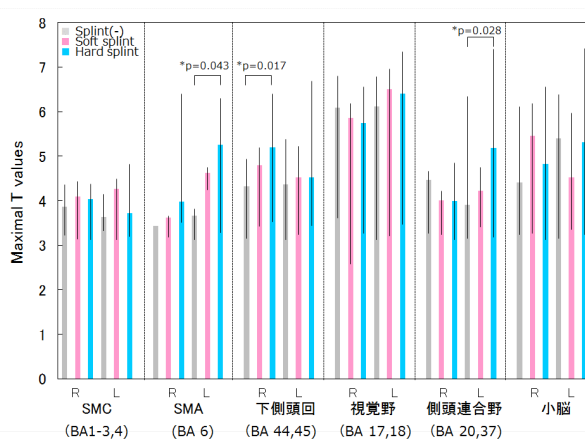


図 5. スプリントの各条件における脳領域の MRI 信号 (voxel T 値の最大値)

### 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 14 件)

Ariji Y, Ariji E, Magnetic resonance and sonographic imagings of masticatory muscle myalgia in temporomandibular disorder patients, Jpn Dent Sci Rev、査読有、Vol 53、No. 1、2017、p11-17

Iohara K, Fujita M, Ariji Y, Yoshikawa M, Watanabe H, Takashima A, Nakashima M, Assessment of pulp regeneration induced by stem cell therapy by magnetic resonance imaging, J Endod、査読有、Vol 42、No. 3、2016、p397-401

Ariji Y, Koyama S, Sakuma S, Nakayama M, Ariji E, Regional brain activity during jaw clenching with natural teeth and with occlusal splints: a preliminary functional MRI study, Cranio、査読有、Vol 34、No. 3、2016、p188-194

Ohashi Y, Ariji Y, Katsumata T, Fujita H, Nakayama M, Fukuda M, Nozawa M, Ariji E, Utilization of computer-aided detection system in diagnosing unilateral maxillary sinusitis on panoramic radiographs, Dentomaxillofac Radiol、査読有、Vol 45、No. 3、2016、p20150419

Ariji Y, Nakayama M, Nishiyama W, Nozawa M, Ariji E, Shear-wave sonoelastography for assessing masseter muscle hardness in comparison with strain sonoelastography: study with phantoms and healthy volunteers, Dentomaxillofac Radiol、査読有、Vol 45、No. 2、2016、p 20150251

Ariji Y, Role of intraoral colour Doppler sonography in predicting delayed cervical lymph node metastasis in patients with early-stage tongue cancer -Reply to the letter to the editor, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol、査読有、Vol 121、No. 1、2016、p107

Ariji Y, Nakayama M, Nishiyama W, Ogi N, Sakuma S, Katsumata A, Kurita K, Ariji E, Can sonographic features be efficacy predictors of robotic massage treatment for masseter and temporal muscle in patients with temporomandibular disorder with myofascial pain?, Cranio、査読有、Vol 34、No. 1、2016、p13-19

Ariji Y, Nakayama M, Nishiyama W, Ogi N, Sakuma S, Katsumata A, Kurita K, Ariji E, Potential clinical application of masseter and temporal muscle massage treatment using an oral rehabilitation robot in temporomandibular disorder patients with myofascial pain, Cranio、査読有、Vol 33、No.4、2015、p256-62

Ariji Y, Gotoh M, Fukano H, Sugita Y, Izumi M, Ariji E, Role of intraoral color Doppler sonography for predicting delayed cervical lymph node metastasis in patients with early tongue cancer: a pilot study, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol、査読有、Vol 119、No.2、2015、p246-253

Inamoto K, Sakuma S, Ariji Y, Higuchi N, Izumi M, Nakata K, Measurement of

cerebral blood volume dynamics during volitional swallowing using functional near-infrared spectroscopy: An exploratory study, *Neurosci Letters*, 査読有、Vol 588、2015、p67-71

Nakayama M, Arijii Y, Nishiyama W, Arijii E, Evaluation of the masseter muscle elasticity with the use of acoustic coupling agents as references in strain sonoelastography, *Dentomaxillofac Radiol*, 査読有、Vol 44、No.3、2015、p20140258

Arijii Y, Nakayama M, Nishiyama W, Arijii E, Applications of sonographic elastography to the oral and maxillofacial region, *J Radiol Radiat Ther*, 査読有、Vol 2、No. 2、2014、p1049

Sakuma S, Inamoto K, Higuchi N, Arijii Y, Nakayama M, Izumi M, Experimental pain in the gingiva and its impact on prefrontal cortical hemodynamics: A functional near-infrared spectroscopy study, *Neuroscience Letters*, 査読有、Vol 575、2014、p74-79

佐久間重光、稲本京子、樋口直也、菱川敏光、有地淑子、中山美和、服部豪之、伊藤裕、田中貴信、機能的近赤外線分光法を用いた歯肉への痛み刺激時の前頭葉および側頭葉における活動性の検討、*愛院大歯誌*、査読有、Vol 52、No. 2、2014、p75-81

[学会発表](計 28 件)

Arijii E, Arijii Y, Nakayama M, Nozawa M, Masseter muscle hardness evaluated by sonoelastography, 11th ACOMFR, Educational Research Center (Chiang Mai・Thailand)、2016.11.10-12

Ogi N, Watanabe H, Maeda M, Izumi M, Arijii Y, Arijii E, Kurita K, Imaging of carcinomas mimicking temporomandibular disorders, 12th Asian Congress of Oral & Maxillofacial Surgery, Manila Hotel (Manila・Philippines)、2016.11.9-12

佐久間重光、有地淑子、稲本京子、竹中誠、渡邊正臣、伊藤裕、服部正巳、口腔機能運動は前頭前野をどのように活性化するか?、第 23 回日本歯科医学会総会、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)、2016.10.21-23

有地淑子、小山修司、近藤久貴、宮澤健、田淵雅子、木瀬祥貴、佐久間重光、戸苅彰史、後藤滋巳、有地榮一郎、fMRI による脳活性の分析:かみしめや矯正力による変化、第 26 回日本口腔内科学会・第 29 回日本口腔診断学会合同学術大会、さん太ホール(岡山県・岡山市)、2016.9.23-24

泉雅浩、野澤道仁、有地淑子、小木信美、谷口透、栗田賢一、有地榮一郎、変形性顎関節症患者における Subchondral cyst の内部 CT 値の分析、第 29 回一般社団法人顎関節学会総会・学術大会、湯本富士屋ホテル(神奈川県・箱根湯本)、2016.7.17-18

有地淑子、木瀬祥貴、有地榮一郎、矯正力による痛みと脳活性:fMRI による解析、NPO 法人日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会・第 13 回定例総会、大阪府立国際会議場(大阪府・大阪市)、2016.6.18

有地淑子、杉田好彦、加藤世太、吉田和加、久保勝俊、内藤宗孝、前田初彦、有地榮一郎、放射線・病理合同講義:症例カンファレンスにおけるアンケート調査、愛知学院大学歯学会第 88 回学術大会、愛知学院大学(愛知県・名古屋市)、2016.6.5

有地淑子、近藤久貴、宮澤健、田淵雅子、木瀬祥貴、戸苅彰史、後藤滋巳、有地榮一郎、歯科矯正時の痛みと歯の移動における脳血流動態の解析:fMRI による評価、第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)、2016.4.16-17

Arijii Y, Ultrasound of masseter muscles, *Ultrasound for General Dentist in Yonsei University*, Yonsei University (Soul・Korea)、2016.4.9

有地淑子、頭頸部癌における診断と治療戦略:頸部リンパ節転移の画像診断、第 1 回冬期口腔外科臨床研究会、瑠璃倶楽リゾート(山形県・蔵王)、2016.2.25-27

有地淑子、近藤久貴、宮澤健、田淵雅子、小山修司、木瀬祥貴、戸苅彰史、後藤滋巳、有地榮一郎、歯科矯正時の痛みと歯の移動における脳血流動態の解析:fMRI による評価、名古屋大学脳とこころの研究センターシンポジウム、名古屋大学(愛知県・名古屋市)、2016.1.27

有地榮一郎、有地淑子、後藤満雄、杉田好彦、口腔内走査型超音波装置による舌癌頸部リンパ節転移の予測、第 34 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、横浜市開港記念会館(神奈川県・横浜市)、2016.1.21-22

Inamoto K, Higuchi N, Sakuma S, Arijii Y, Nakata K, Prefrontal cortical hemodynamic response associated with pain in the gingiva, 55th Annual Scientific Meeting of IADR ANZ Division, Dunedin Public Art Gallery (Dunedin・New Zealand)、2015.8.23-26

Sakuma S, Inamoto K, Higuchi N, Arijii Y, Adachi M, Harata R, Tuchiya A, Time-dependent changes in prefrontal cortex activity during tooth clenching, 55th Annual Scientific Meeting of IADR ANZ Division, Dunedin Public Art Gallery (Dunedin・New Zealand)、2015.8.23-26

Arijii Y, Nakayama M, Nishiyama W, Nozawa M, Arijii E, Shear-wave sonoelastography for assessing masseter muscle hardness, 55th Annual Scientific Meeting of IADR ANZ Division, Dunedin Public Art Gallery (Dunedin・New Zealand)、2015.8.23-26

西山航、有地淑子、有地榮一郎、咀嚼筋痛障害の顎関節症患者に対する咬筋への Transcutaneous Electrical Nerve

Stimulationの応用、第28回日本顎関節学会総会・学術大会 第20回日本口腔顎顔面痛学会、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 2015.7.4-5

有地淑子、中山美和、野澤道仁、小木信美、佐久間重光、勝又明敏、栗田賢一、有地榮一郎、咀嚼筋痛に対するオーラルリハビリテーションロボットによるマッサージ治療の可能性、第28回日本顎関節学会総会・学術大会 第20回日本口腔顎顔面痛学会、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 2015.7.4-5

有地淑子、中山美和、西山航、野澤道仁、有地榮一郎、Shear wave elastographyによる硬さの評価、NPO 法人日本歯科放射線学会第56回学術大会、仙台市戦災復興記念館(宮城県・仙台市) 2015.6.5-7

有地淑子、佐久間重光、中山美和、有地榮一郎、スプリント装着咬合時の脳活性におけるfMRI解析、第69回NPO 法人日本口腔科学会学術集会、大阪国際会議場(大阪府・大阪市) 2015.5.13-15

Nakayama M, Arijii Y, Nishiyama W, Arijii E, Masseter muscle hardness measurements using ultrasound elastography, 10th ACOMFR, Inna Grand Bali Beach Hotel (Bali・Indonesia)、2014.11.20-22

②1 Nishiyama W, Arijii Y, Nakayama M, Ogi N, Arijii E, Transcutaneous electrical nerve stimulation of the masseter muscle: preliminary study with healthy volunteers, 10th ACOMFR, Inna Grand Bali Beach Hotel (Bali・Indonesia)、2014.11.20-22

②2 Arijii Y, Nakayama M, Nishiyama W, Arijii E, Clinical trials of masseter muscle massage using a robot in TMD patients with myofascial pain, 10th ACOMFR, Inna Grand Bali Beach Hotel (Bali・Indonesia)、2014.11.20-22

②3 有地淑子、小山修司、佐久間重光、菱川敏光、有地榮一郎、スプリント装着の咬合が脳活性に及ぼす影響:fMRIを用いた解析、NPO 日本歯科放射線学会 第19回臨床画像大会および教育研修会、岡山大学(岡山県・岡山市) 2014.11.1-2

②4 泉雅浩、中山美和、小木信美、西山航、有地淑子、内藤宗孝、有地榮一郎、顎関節部滑膜性軟骨腫症の画像所見、第57回NPO 法人日本口腔科学会中部地方部会、アストプラザ(三重県・津市) 2014.10.11

②5 Goto A, Arijii Y, Nakayama M, Kise Y, Arijii E, Kurita K, Assessment of the reproducibility of the elasticity and changes in masseter muscle elasticity after low-level static contraction using sonographic elastography, 11th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (Xi'an, China)、2014.8.22-24

②6 新國農、林孝文、有地淑子、硬さファントムの組織弾性評価における Strain Ratio

とせん断弾性波伝播速度の比較検討、NPO 法人日本歯科放射線学会 第55回総会・学術大会、タワーホール船堀(東京都・江戸川区) 2014.6.6-8

②7 中山美和、有地淑子、西山航、有地榮一郎、超音波エラストグラフィを用いた咬筋硬度の測定、NPO 法人日本歯科放射線学会 第55回総会・学術大会、タワーホール船堀(東京都・江戸川区) 2014.6.6-8

②8 有地淑子、中山美和、西山航、小木信美、勝又明敏、有地榮一郎、オーラルリハビリテーションロボットによる筋マッサージ効果に缶汁臨床的研究、NPO 法人日本歯科放射線学会 第55回総会・学術大会、タワーホール船堀(東京都・江戸川区) 2014.6.6-8 [図書](計 1件)

有地淑子、Chapter 4 口腔外科治療における画像診断「頭頸部領域における超音波診断」一般臨床家、口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'14、クインテッセンス出版株式会社、2014、p148-155

[産業財産権]  
出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:  
取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:  
[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有地淑子 (ARIJI, Yoshiko)  
愛知学院大学・歯学部・准教授  
研究者番号: 60232063

### (2) 研究分担者

有地榮一郎 (ARIJI, Eiichiro)  
愛知学院大学・歯学部・教授  
研究者番号: 00150459

中山美和 (NAKAYAMA, Miwa)  
愛知学院大学・歯学部・助教  
研究者番号: 10609879  
平成27年6月23日削除

西山航 (NISHIYAMA, Wataru)  
愛知学院大学・歯学部・研究員  
研究者番号: 80631613

### (3) 連携研究者

なし