

令和元年5月15日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11201

研究課題名(和文) 口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激による治療戦略

研究課題名(英文) Treatment strategy to oromandibular dystonia patients by means of transcranial magnetic stimulation

研究代表者

成田 紀之 (NARITA, Noriyuki)

日本大学・松戸歯学部・客員教授

研究者番号：10155997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、口顎ジストニアのQOLならびに皮質活動性に対する一次運動野への経頭蓋磁気刺激の効果を検討した。口顎ジストニアは、健常者と比較して、Symptom Checklist-90-R(SCL-90R)による抑うつと身体化、ならびに口腔QOLと身体QOLに有意な変調を示した。口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激は、術前と比較して、SCL-90Rによる抑うつと身体化、口腔QOL、さらには皮質活動性(運動前野と補足運動野、一次感覚運動野)に有意な改善を示した。以上のことから、口顎ジストニア患者への経頭蓋磁気刺激は、精神心理、口腔QOL、一次感覚運動野口顎領域の皮質活動性に有意な改善を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口顎ジストニアの治療法については、未だ、国際的にも十分な検討がなされていない。本研究結果に示された、経頭蓋磁気刺激による口顎ジストニアの精神心理、口腔QOL、ならびに口顎の異常運動に関連する皮質活動性への改善効果は、口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激の有効性を示唆するものと考えている。今後fMRIなどの脳機能検索を充実させ、かつ、さらなる検討を重ねることで、口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激が臨床上に可能となるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：The present study evaluated the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the primary motor cortex (M1) on quality of life (QOL) as well as cortical activities in oromandibular dystonia (OMD) with use of a MagPro system R30. As compared with healthy controls, the OMD had significantly modulated scores in the Symptom Checklist-90-R (SCL-90R) for depression and somatization, and also for dental and physical QOL. Beneficial changes obtained by application of rTMS in the OMD as compared with the preceding control condition included improved depression and somatization states shown by the SCL-90R, and dental QOL. Additional analysis also showed that rTMS improved cortical activities in the premotor cortex, supplementary motor area, and primary sensorimotor cortex, as determined by fNIRS (OMN-3000), in the OMD group. It is concluded that rTMS to M1 results in improvements in psychiatric states and dental QOL, along with associated cortical modulations in OMD.

研究分野：歯科神経学

キーワード：口顎ジストニア 経頭蓋磁気刺激 近赤外光イメージング QOL 筋電図

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 経頭蓋磁気刺激法の有用性は書痙などで報告されている。しかしながら、口顎ジストニアでは未だ十分な検討がなされていない。口顎ジストニアに対する非侵襲な経頭蓋磁気刺激が、口腔ならびに身体 QOL(quality of life)、不安・抑うつと身体化、さらにはジストニアとかかわる皮質活動性の亢進を制限するかは未だ不明である。

(2) ジストニア症例における経頭蓋磁気刺激では、一次感覚皮質(S1)/一次運動皮質(M1)、運動前野(PMo)への磁気刺激の有効性は報告されている( )。しかしながら、一次運動皮質(M1)への経頭蓋磁気刺激が口顎ジストニアの非運動症状ならびに関連皮質活動性の制限に有効かは未だ不明である。

### 2. 研究の目的

(1) 口顎ジストニアの非運動症状について：口顎ジストニア(一次性閉口ジストニア)における口腔ならびに身体 QOL、不安・抑うつと身体化を明らかとする。

(2) 口顎ジストニアの非運動症状への経頭蓋磁気刺激の効果について：口腔ならびに身体 QOL、不安・抑うつと身体化を指標として、口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激の有効性を明らかとする。

(3) 口顎ジストニアの皮質活動性に対する経頭蓋磁気刺激の効果について：口顎ジストニアの一次運動野への経頭蓋磁気刺激により、非運動症状とともに、感覚運動皮質活動性への影響を明らかとする。

(4) 口顎ジストニアにおける運動症状について：口顎ジストニア(一次性閉口ジストニア)における咀嚼時の顎頸筋活動の特性を明らかとする。

### 3. 研究の方法

(1) 口顎ジストニアの非運動症状について：被験者は、一次性閉口ジストニア7名(男性2名、女性5名、平均年齢60.4歳)と健常者7名(男性2名、女性5、平均年齢54.1歳)である。精神的評価には Symptom Checklist-90-R (SCL-90R)、ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD)、Hospital Anxiety and Depression scale(HAD<sub>s</sub>)を、QOLの評価には日本語版 Oral Health Impact Profile (OHIP-J)、Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)を用いた。

(2) 口顎ジストニアの非運動症状への経頭蓋磁気刺激の効果について：被験者は、口顎ジストニア7名(男性1名と女性6名、平均年齢64.3歳)である。経頭蓋磁気刺激の部位は、両側一次運動野で、刺激強度は安静口顎筋の運動閾値とした。磁気刺激装置 MagPro system R30 (MagVenture)を用いて1Hzの500回を施行した。また、10回の磁気刺激の終了をもって術後とし、疼痛ならびに運動困難自覚(numerical rating scale: NRS)、不安・抑うつと身体化、口腔ならびに身体 QOLについて術前と比較した。刺激間隔は平均12.4日間で、その10回の刺激期間は平均111.4日間である。

(3) 口顎ジストニアの皮質活動性に対する経頭蓋磁気刺激の効果について：被験者は、口顎ジストニア6名(男性2名、女性4名、平均年齢77.8歳)である。脳活動計測には近赤外光イメージング装置、OMM 3000(島津製作所製)を用いて、安静3分間におけるoxy-hemoglobin (Oxy-Hb)を0.13秒毎に48チャンネルで計測した。また、一次運動野への刺激は前述(2)と同様に施行した。刺激間隔は平均18.8日間で、その10回の刺激期間は平均169.5日間である。

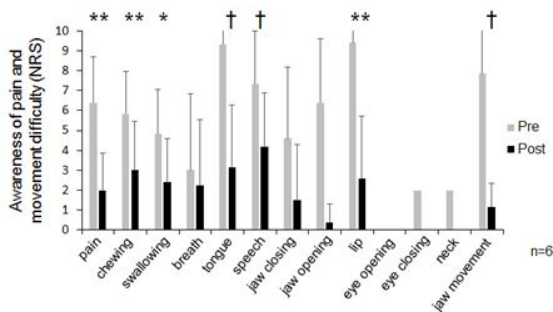
(4) 口顎ジストニアにおける運動症状について：被験者は、一次性閉口ジストニア7名(男性2名、女性5名、平均年齢64.9歳)と健常者7名(男性2名、女性5、平均年齢56.9歳)である。被験食品にチューイングガム1枚を用い、咀嚼時の両側咬筋、側頭筋、顎二腹筋、胸鎖乳突筋の表面筋電図を計測した。表面筋電図の伝達関数解析ならびにコヒーレンス関数解析にはPCプログラム(MultiScope EMG/Ver1.8)を用いて、咀嚼側の咬筋活動を入力、他の顎頸筋活動を出力信号とした伝達性、位相特性、ならびにコヒーレンスを算出した。

### 4. 研究成果

(1) 口顎ジストニアの非運動症状について：口顎ジストニア(一次性閉口ジストニア)のHRSDとHAD<sub>s</sub>による不安と抑うつは、健常者と比べて有意であった。SCL-90Rによる抑うつならびに身体化は、健常者と比べて有意であった。OHIPは、機能的制限、身体痛、精神的不快感、身体的困難、心理的困難、社会的困難、ハンディキャップに、健常者と比べて有意であった。

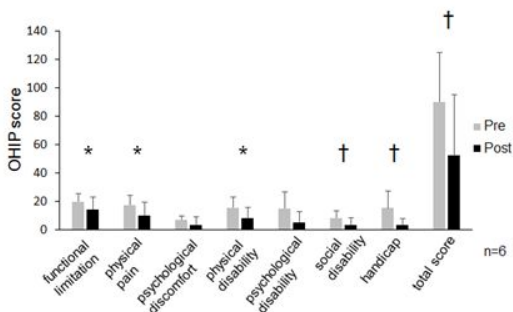
SF-36は、身体機能、身体的役割、身体痛、全身健康、活力、社会的機能、情動的役割、精神健康に、健常者と比べて有意であった。

(2) 口顎ジストニアの非運動症状への経頭蓋磁気刺激の効果について：磁気刺激により、疼痛ならびに運動困難自覚、とくに咀嚼、会話、嚥下、舌運動、口唇運動は有意に低下した。SCL-90R による抑うつと身体化、OHIP-J の機能的問題、心理的困難、ハンディキャップに有意な改善が示された。SF-36 には有意な変化は示されなかった。以上のことから口顎ジストニアへの経頭蓋磁気刺激は、疼痛ならびに運動困難自覚、精神心理ならびに口腔 QOL などの非運動症状を有意に改善させるものと考えられた。



\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , paired t-test, †:  $p < 0.05$ , Wilcoxon Signed Rank Test

図1 OMDの疼痛ならびに運動困難自覚の変化  
NRS: Numerical Rating Scale



\*:  $p < 0.05$ , paired t-test, †:  $p < 0.05$ , Wilcoxon Signed Rank Test

図2 OMDの経頭蓋磁気刺激前後におけるOHIP scoreの変化  
OHIP: Oral Health Impact Profile

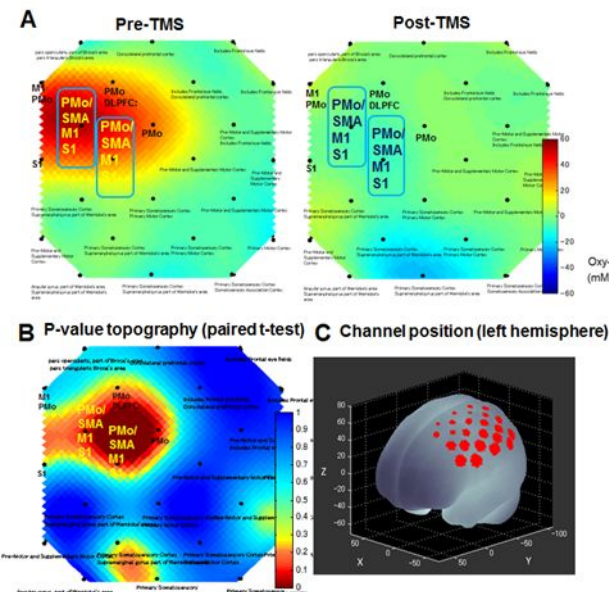


図3 OMDの経頭蓋磁気刺激の前後における皮質血流量の変化 (Oxy-Hb)

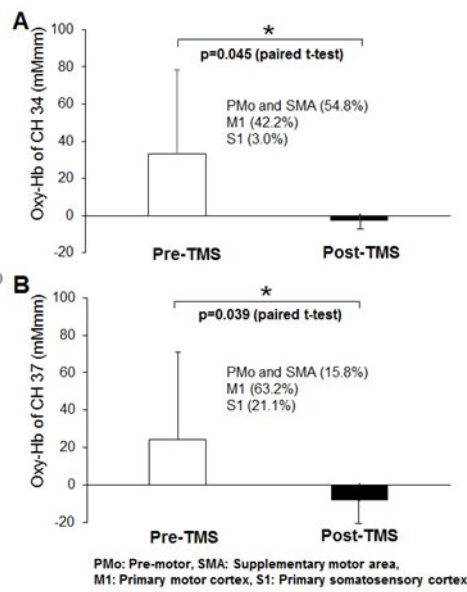
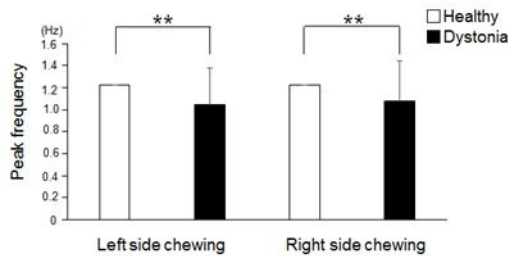


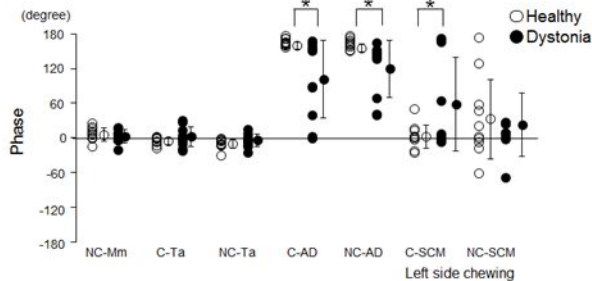
図4 OMDの経頭蓋磁気刺激の前後における皮質血流量の変化

(3) 口顎ジストニアの皮質活動性に対する経頭蓋磁気刺激の効果について：一次運動野への経頭蓋磁気刺激は、口顎ジストニアの疼痛ならびに運動困難自覚(図1)、SCL-90Rによる抑うつと身体化、口腔 QOL(図2)を改善した。さらに、一次感覚運動野、運動前野、補足運動野の活動性を有意に低下させた(図3A-C、4A、B)。以上のことから、口顎ジストニアの一次運動野への経頭蓋磁気刺激は、非運動症状とともに、一次感覚運動野の活動性を有意に軽減させるものと考えられた。



\*\* :  $p < 0.001$ , Two Way Analysis of Variance and Bonferroni t-test

図5 健康者とOMDのガム咀嚼時における顎筋活動の peak frequency (咀嚼周期)



\*:  $p < 0.05$ , Two Way Analysis of Variance and Bonferroni t-test

図6 健康者とOMDの咀嚼時における顎筋活動の位相性 (phase)

(4) 口顎ジストニアにおける運動症状について： 顎頸筋活動のピーク周波数(咀嚼周期)は、健常者と比べて有意に低下した(図5)。 開閉口筋活動の位相特性は、健常者と比較して有意に変調し、共収縮の様相を示唆した(図6)。 以上のことから、一次性閉口ジストニアの運動症状(咀嚼時の顎頸筋活動の異常)は、関数解析により定量的に評価できるものと考えられる。

#### <引用文献>

Lozeron P et al., Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia, Front Neural Circuits 10:90, eCollection 2016.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計5件)

Noriyuki Narita et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation in oromandibular dystonia and the effect on the oral and physical QOL, XXIII World Congress of Neurology (Kyoto), 2017.

成田紀之 他、一次性閉口ジストニアの口腔ならびに身体 QOL について、第 30 回日本顎関節学会総会・学術大会(横浜)、2017.

成田紀之 他、口顎ジストニア患者の QOL に対する反復経頭蓋磁気刺激の治療効果、第 30 回日本顎関節学会総会・学術大会(横浜)、2017.

石井智浩、成田紀之 他、一次性閉口ジストニアにおける咀嚼時顎頸筋活動の特性、第 30 回日本顎関節学会総会・学術大会(横浜)、2017.

Noriyuki Narita et al., Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Oromandibular Dystonia, NYC Neuromodulation 2017 (City College of New York, USA), 2017.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。