

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19298

研究課題名(和文)顎関節症に伴う僧帽筋および胸鎖乳突筋における関連痛の発症機序の解明

研究課題名(英文) the pathogenic mechanism of referred pain in the trapezius muscle and sternocleidomastoid muscle associated with temporomandibular disorders

研究代表者

堀江 佳代(Horie, Kayo)

広島大学・病院(歯)・歯科診療医

研究者番号：50784253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：顎関節関連痛の発症機序として、顎関節での知覚神経上位の三叉神経脊髄路核での炎症性波及が副神経核の疑核近傍まで波及することから、僧帽筋および胸鎖乳突筋への関連痛の慢性化が引き起こされるのではないかと仮説の下、研究を行った。炎症性サイトカインの発現は、三叉神経脊髄路核、僧帽筋および胸鎖乳突筋で、IL-6、pp38のみnaiveと比較して有意な発現亢進を認めた。また三叉神経脊髄路核付近での炎症性サイトカインが波及的に周囲へ浸潤している像がc-fosとpp38において認められた。副神経核である疑核付近での炎症性サイトカインの発現が、僧帽筋および胸鎖乳突筋への炎症誘発に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顎関節症の関連痛には僧帽筋や胸鎖乳突筋の筋肉痛があり、この疼痛は慢性化する。現在、適応があるのはアンフェナクとインドメタシンの2剤で、またNSAIDsの効果に対して、アスピリン喘息などアナフィラキシー症状といった重篤な副作用を有するため、鎮痛薬の選択の困難性や効果の低さが指摘されている。本研究では、慢性疼痛として中枢側にある三叉神経脊髄路核と副神経核の疑核に注目した。本研究の実験結果のみで、疑核での炎症性サイトカインの波及が持続的なものかは不明であったためさらなる研究が必要ではあるが、この炎症性サイトカインの浸潤性の発現が、顎関節症関連痛の慢性疼痛化の発症機序の一因となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：As the pathogenic mechanism of temporomandibular joint-related pain, the inflammatory spread in the spinal nucleus of trigeminal nerve above the sensory nerve in the temporomandibular joint spreads to the vicinity of the nucleus ambiguus accessory nerve nucleus. The study was conducted under the hypothesis that it may cause chronic pain associated with. The expression of inflammatory cytokines was significantly increased in the spinal nucleus of trigeminal nerve, trapezius muscle and sternocleidomastoid muscle only in IL-6 and pp38 as compared with naive. Fluorescent immunostaining images of inflammatory cytokines, c-fos and pp38, spreading around the spinal nucleus of trigeminal nerve were observed. It was suggested that the expression of inflammatory cytokines near the nucleus ambiguus, which is the accessory nerve nucleus, is involved in the induction of inflammation in the trapezius muscle and the sternocleidomastoid muscle.

研究分野：矯正歯科

キーワード：慢性疼痛 三叉神経脊髄路核

1. 研究開始当初の背景

顎関節症は、顎関節や咀嚼筋の疼痛、関節雑音、開口障害ないし顎運動異常を主症状とする疾患で、近年国民の20%以上が罹患しているとされる。顎関節の疼痛は、関節窩の疼痛を中心とし、顎顔面の幅広い筋肉の疼痛や頭痛を慢性化する。顎関節症に随伴する疼痛として、主に関節窩の炎症に起因する顎関節部の疼痛 日中のTCH (Tooth Contact Habit: 不必要に上下の歯を接触させる習癖) や、就寝時の歯ぎしりなど異常な咬合力に起因する咀嚼筋の疼痛に分けられる。

胸鎖乳突筋や僧帽筋といった頸部筋群の疼痛の3つに大別される。上記の疼痛は鑑別が困難であり、関連痛と呼ばれ、患者は「肩が重い/首が痛い」と訴えることが多く、顎関節部の炎症に伴うものと考えられており、明確な科学的根拠は示されていない。頸部の筋には頭部への疼痛のトリガーポイントが既に明らかとなっており、顎関節痛から頭痛を併発するなど、顎顔面から頭頸部にかけて慢性疼痛に悩まされQOLは著しく低下する。疼痛が長期化することで、心因性/社会性に悪影響を及ぼす慢性疼痛化する。これらの除痛を目的として、現在の臨床では、薬物内服/外用(局所塗布)や理学療法での対処療法が数多くあるが、どの治療についてもエビデンスレベルが低く効果も個人差が大きい。

鎮痛薬についても顎関節症で適応があるのはアンフェナクとインドメタシンの2剤であり、現在ではこれに加えてジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウム水和物は顎関節症に対する適応外使用が妥当であると周知されているが、いずれにしてもこれらの消炎鎮痛薬は顎関節症の関節痛に対して、そのエビデンスの低さから「推奨の程度が低い推奨」とされている。さらにNSAIDsの効果に対して、アスピリン喘息に代表されるアナフィラキシー症状といった副作用が重篤であるため、鎮痛薬については、NSAIDsに代替する効果的な鎮痛薬が待たれている状態である。

ここで、顎関節に分布する知覚神経はすべて三叉神経第三枝である下顎神経の分枝である。咀嚼筋(咬筋・側頭筋・内外側翼突筋)へは咬筋神経や後深側頭神経が分枝する。また顎関節を取り囲む関節包は線維組織の強固な層であるが、神経線維の自由終末はその関節包の内面を形成する滑膜組織付近まで深く密に走行している。この自由神経終末は関節部の疼痛の受容に関わるとされている。つまり顎関節部の疼痛は関節窩より生じたもの、また咀嚼筋より生じたものほぼすべてが下顎神経を経由して受容されている(図1)。

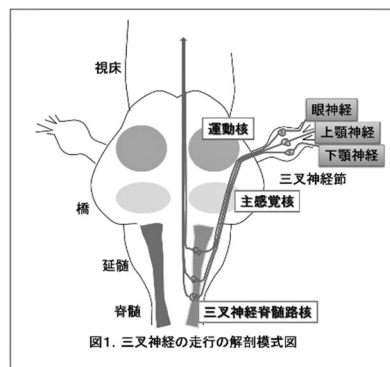


図1. 三叉神経の走行の解剖的模式図

顎関節窩周囲の知覚は三叉神経脊髄路核を経由すること、さらに顎関節症患者が多く訴える僧帽筋、胸鎖乳突筋痛は頸神経支配であり、三叉神経脊髄路核からやや下部にある脊髄のC1-C4領域を経由している。総合的に考えるとこの部位において三叉神経から頸神経へと痛みの乗り換えが生じているのではないかと仮説を立てた。さらにこの異所性疼痛時の延髄脊髄神経でのマイクログリアの集積や炎症性サイトカインの長期発現が慢性疼痛化の原因であると推測する。以上の仮説を解明し、顎関節症に随伴する関連痛の発症機序を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

顎関節症における疼痛は筋痛、関節窩の炎症による疼痛、またさまざまな関連痛の複合であると考えられる。この疼痛の治療が困難であるのは、この疼痛のメカニクスが非常に複雑であることが原因である。本研究では顎関節疼痛の関連痛について僧帽筋および胸鎖乳突筋に着目し、その発症機序を明らかにすることを目的とする。さらにこの疼痛発症機序についてはまだ科学的に明らかになっておらず、顎関節症に随伴する関連痛の詳細な発症メカニズムを解明することは急務であると考え。また、この疼痛の発現について、グリア細胞が延髄から脊髄のやや広範囲に異常集積していることではなされているのではないかとこの仮説によりグリア細胞の関連性を明らかにすることとし、グリア細胞を介した異所性疼痛のメカニクスを延髄から脊髄神経の広範囲な領域で解明することは、全身のあらゆる疾患に随伴する関連痛(例えば、狭心症などで心臓と上腕の痛みを誤認してしまうなど)の発症機序の一助になると考える。

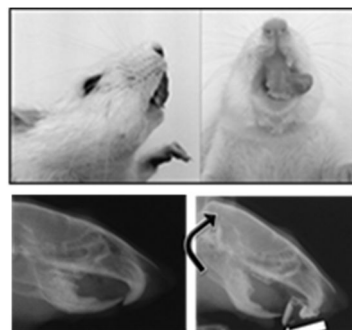


図2. ラット顎関節高負荷モデルの作成方法

3. 研究の方法

実験 1 顎関節後負荷モデルラットの作成...8 週齢雄性 sprague dawley ラットを用い、開口ブロックの挿入後 4 週後にラット顎関節の変形を CT 画像にて確認した。4 週間の開口ブロックの装着によってモデルラット作成することとした。開口量は、4.0 mm の正三角形を基準として設計し、下顎前歯部に装着しレジンを接着した(図2)。

実験 2 三叉神経脊髄路核での関連痛の確認...末梢疼痛を過敏にする分子であるプロスタグランジン E 2 (PGE2) をはじめとする発痛物質の上昇を観察する。実験時には、申請者がすでに確立しているラット顎関節高負荷モデル(図2)を使用する。咬合挙上板を用い顎関節に高負荷をかけるこのモデルでは、炎症性サイトカインが上昇、さらに軟骨組織の変性を生じることが明らかとなっている。さらに末梢疼痛を鋭敏にするプロスタグランジン (PGE2) およびその他炎症性サイトカイン pp38、pNFkB、IL-6 を確認した。

実験 3 僧帽筋および胸鎖乳突筋における関連痛の確認...炎症性サイトカインの過剰分泌が生じる高負荷後 4 週間後の、僧帽筋および胸鎖乳突筋での炎症性サイトカインおよび、発痛物質の分泌上昇の確認を、筋組織を採取し WB によって行った。

実験 4 延髄および脊髄におけるマイクログリア異常集積の確認...高負荷 4 週間後のモデルラットを還流固定後、延髄(三叉神経脊髄路核)領域の組織切片を作製し、c-fos および pp38 の免疫染色を行い、局在と増加を確認した。

4. 研究成果

実験結果 1 高負荷モデルラットの作成...高負荷 4 週間後の顎関節の CT 画像により、80% の割合で下顎頭の両側もしくは片側の变形が認められた。またこの高負荷による体重変化は有意なものではなかった。

実験結果 2 三叉神経脊髄路核での PEG2, pp38, pNFkB, IL-6 の発現...対照群と比較して、三叉神経脊髄路核での炎症性サイトカインの発現は IL-6 と PEG2 に関しては発現亢進がみとめられた。同様に細胞内活性シグナルである pp38 と pNFkB の持続的な発現亢進を認めた(図3)。

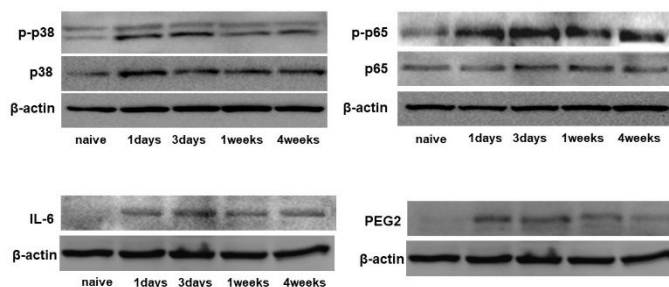


図3 三叉神経脊髄路核でのPEG2, pp38, pNFkB, IL-6の発現

実験結果 3 僧帽筋における PEG2, pp38, pNFkB, IL-6 の発現および胸鎖乳突筋における PEG2, pp38, pNFkB, IL-6 の発現...僧帽筋での炎症性サイトカイン IL-6 と PEG2 は対照群と比べて、発現亢進を認めた。同様に細胞内活性シグナルである pp38 と pNFkB も発現亢進を認めた(図4)。

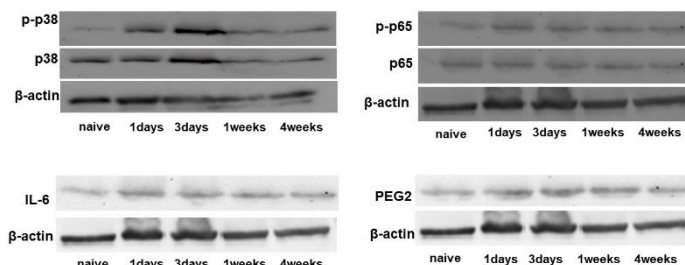


図4 僧帽筋でのPEG2, pp38, pNFkB, IL-6の発現

胸鎖乳突筋での炎症性サイトカイン IL-6 と PEG2 は対照群と比べて、発現亢進傾向を認めた。細胞内活性シグナルである pp38 と pNFkB の発現亢進を認めた(図5)。

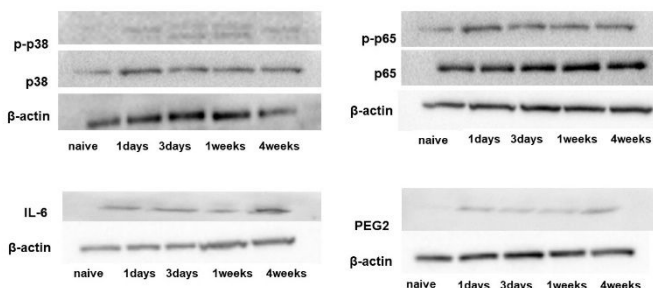


図5 胸鎖乳突筋でのPEG2, pp38, pNFkB, IL-6の発現

実験結果 4 延髄における傾向免疫染色結果...対照群と比較して三叉神経脊髄路核において、c-fos と pp38、Iba1 の発現が認められた。胸鎖乳突筋および僧帽筋の運動神経支配領域である副神経核の疑核付近への発現は認められたが、知覚神経を支配する頸神経領域(脊髄)での顕著な発現は認めなかった。しかし、頸神経への発現については、今後タイムポイントや条件設定を再検討して評価すべきと考える。

以上の結果より、三叉神経脊髄路核に近接する副神経核の疑核への炎症性サイトカインの波及によって、胸鎖乳突筋および僧帽筋の関連痛を誘発している可能性があることが示唆された。しかし、胸鎖乳突筋および僧帽筋の知覚神経である脊髄神経の頸神経領域での顕著な細胞内活性も炎症性サイトカインの波及も認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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