

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592936

研究課題名(和文) 口腔顔面領域の不随意運動症の治療における皮質活動の可塑的变化とその障害特異性

研究課題名(英文) Plastic changes in cortical activities and dysfunctional specificity following treatment of movement disorders in orofacial region

研究代表者

成田 紀之(NARITA, Noriyuki)

日本大学・松戸歯学部・准教授

研究者番号：10155997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、口顎ジストニアにおける感覚トリックによる異常筋活動と、かかわる一次感覚運動皮質活動の変調について検討したところ、口腔内へ飴を含むなどで、異常筋活動は軽減し、併せて一次感覚運動皮質の活動性も低下した。また、ボトックス治療によっては、顎口腔の異常筋活動は明らかに軽減し、併せてかかわる一次感覚運動皮質の活動性も低下した。このとき、ジストニアスケールや咀嚼困難の自覚も軽減し、痛みやうつスコアにも有意に低下した。以上のことから、感覚トリックとボトックス治療はいずれも感覚運動皮質の変調をとめない、さらにボトックス治療では運動性ばかりか非運動性の痛みや精神心理的症候への治療効果も期待された。

研究成果の概要(英文)：I investigated the modulatory effects of use of a sensory trick on dystonic abnormal muscles activities and related activation of primary sensorimotor cortex in patients with oromandibular dystonia. Abnormal oromandibular dystonic muscle activities and related primary sensorimotor cortex activities were decreased by placing candy in the mouth. Furthermore, injection of botulinum toxin into the area of oromandibular dystonia led to significantly decreased abnormal oromandibular dystonic muscle activities and related primary cortex activation, as well as improvements in non-motor symptoms such as pain awareness and depressive mood state. Our findings indicate that both sensory trick and botulinum toxin injection modulate cortical activities related to oromandibular dystonia. In addition, such an injection improves both motor and non-motor symptoms in affected patients.

研究分野：顎口腔機能

キーワード：口下顎ジストニア NIRS 筋電図 センソリートリック ボトックス注射 精神心理テスト 感覚運動皮質

1. 研究開始当初の背景

不随意運動症、なかでも体幹や四肢のジストニアについては臨床的ならびに脳機能学的に研究がなされている。口腔顔面領域の不随意運動症（オーラルジスキネジア、口下顎ジストニア）では、とくに抗精神病薬の長期服用によって遅発的に生じることが多く、二次性の運動障害と考えられている。口腔顔面領域の不随意運動症については、これまでの痙性斜頸や書痙での研究報告に照らして、その発症病態には基底核の機能亢進が想定されるが、口腔顔面領域の脳機能検索は行われていないので、よくわかっていないのが現状である。また、不随意運動症の治療においては、第一にボツリヌス毒素 A 製剤（ボトックス®）治療が選択される。ボトックス®注射は神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を抑えることで、骨格筋の異常緊張の軽減を図るものであるが、末梢の筋緊張の軽減にともなう機能的改善が、顔面運動野ならびに近傍の皮質領域（補足運動野、前運動野、感覚野）の皮質活動性と如何にかかわるものかについては、手と顎のジストニアを対象とした Blood AJ (Neuroreport 17(12))の研究報告に限られる。

以上のように、本研究では対象を口腔顔面領域の不随意運動症とし、その治療経過での運動様相の変化と感覚運動皮質の活動性の変化とのかかわりをもとに、舌、口唇、開閉口筋といった部位的ならびに動作的特異性との関連についても検討を行なう。さらに、近年、運動療法によるニューロリハビリテーションの可能性も示唆されていることから、本研究においても、感覚トリックを応用した理学的対応による下顎運動機能ならびに関連皮質活動性への改善効果についても検討を加えたい。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、不随意運動症に対するボトックス®治療ならびに運動療法が、如

何に不随意運動の様相ならびに感覚運動皮質の活動性を調整するものか、そして、不随意運動症の治療経過において運動障害様相と皮質活動性が如何なる関連を有し、かつ運動障害の部位と動作にいかなる関連があるかなどを明らかとすることである。

1) 不随意運動症のボトックス®治療は、骨格筋の異常緊張の軽減にともなう機能的改善を生むが、このとき、顔面運動野ならびに近傍の皮質領域（補足運動野、前運動野、感覚野）の皮質活動性をも調整するものかについては不明であるので、明らかとしたい。

2) ボトックス®治療の効果は 4~5 ヶ月で消失するが、再発症時の不随意障害は、術前とは明らかに異なって、沈静化している。そこで、さらに本研究期間には、ボトックス®治療後の経過についても追跡し、ボトックス®治療の経時的効果も明らかとできると考えている。

3) 口腔顔面領域の不随意運動症には舌、口唇、開閉口筋といった、不随意運動の発症部位が異なることが多くあり、したがって障害部位とその動作的な特異性の関連も考えられる。

4) 本研究期間においては、運動療法によるニューロリハビリテーションや感覚トリックを応用した運動療法の効果や補綴治療の効果についても、下顎運動機能ならびに関連皮質活動性の両面から明らかとする。

以上のことから、本研究期間では、不随意運動障害と脳活動変調、障害の部位的かつ動作的な関連性、さらには感覚トリックによる皮質活動性への影響についても検討する。

3. 研究の方法

研究対象は、本学付属病院顎脳機能センター神経歯科外来を受診した口腔顔面領域の不随意運動症患者である。初診時に、病歴等の中から、不随意運動症の発症要因と関わりうる抗精神病薬の服用については十分な注意を払いつつ、障害部位、障害程度（自覚、他覚）の評価を行った。さらに、精神心理的要

困らばに認知度の評価を併せることで、不随意運動症の病態把握を試みた。

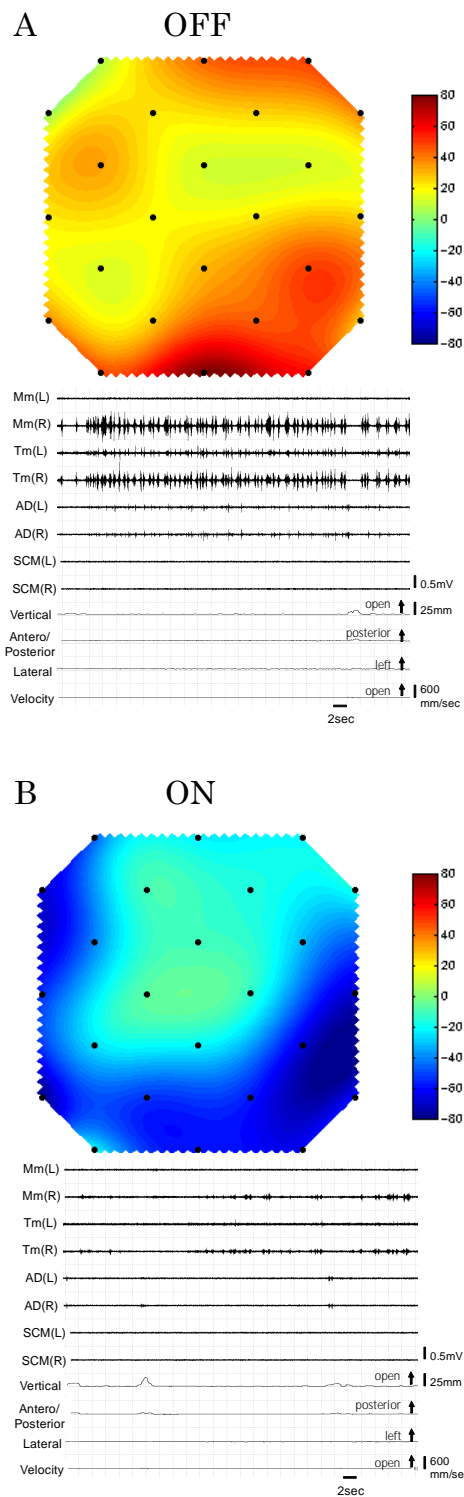


Fig. 1 Sensorimotor cortex activities in left hemisphere and jaw muscles activities of right side under sensory trick OFF (A) and ON (B) (case) Sensory trick OFF (A) presents the cortical activities at rest, in contrast, sensory trick ON (B) presents the deactivation in cortex and jaw muscles activities.

図1 感覚トリック OFF (A)と感覚トリック ON (B)における左半球感覚運動皮質活動(症例) 感覚トリック OFF (A)では安静時に右側咬筋と側頭筋の異常筋活動ならびに皮質活動性を認めた。一方、感覚トリック ON (B)では異常筋活動の消失と皮質活動性の低下が示された。

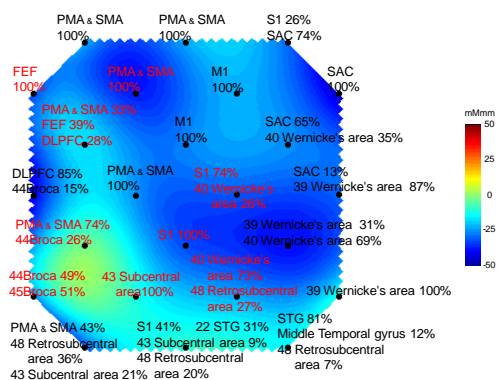


Fig.2 Sensory trick ON vs. OFF (n=6)

Red anatomical label indications present the significantly ($p < 0.05$, paired t-test) deactivated cortical areas by sensory trick ON, as compared with OFF.

図2 感覚トリック ON vs. OFF

赤字の解剖ラベルは、感覚トリック ON により、OFF に比べて、有意な活動性低下を皮質領域に示している。

ボトックス®治療前の機能検査では、下顎運動 (MKG K6I, Myotronics Co.) と顎筋活動 (Bio-Amp, NEC Co.) を計測し、さらに感覚運動皮質活動性についても脳血流計測 (fNIRS ETG-100, HITACHI Co.) を行った。

ボトックス®治療後の機能検査では、術前と同様に下顎運動、顎筋活動と感覚運動皮質活動について経時的に計測を行った。

データの解析については、障害部位別にデータファイルを作成し、筋電解析、脳血流解析をもとに、術前と術後ならびに経時的变化様相についても統計学的に検討を行なった。

4. 研究成果

1) 口下顎ジストニアにおける感覚トリックによる異常筋活動の抑制と、かかわる一次感覚運動皮質活動の変調について検討したところ、口腔に飴を含むなどで、顎口腔の異常筋活動は軽減し、併せて一次感覚運動皮質の活動性も低下した (図1、2)。

2) ボトックス®治療によって、顎口腔の異常筋活動は軽減し、併せてかかわる一次感覚運動皮質の活動性も有意に低下した (図3、4)。このとき、咀嚼困難自覚やジストニアスケールとともに、痛みの自覚やうつスコアにも有意な低下が示された (表1)。

positioner によるリハビリテーションの確立を目的として検討を継続するとともに、口顎ジストニアにおける口腔の形状弁別能についても検討を行うこととする。

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 1 件)

(1)成田紀之、口顎ジストニアの治療、日本顎関節学会雑誌 (依頼論文、査読無) 26 巻 2 号、2014、pp85-92

[学会発表](計 10 件)

Narita Noriyuki, Effects of botulinum toxin to psychiatric states in idiopathic OMD, 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders (NMDPD2014) 第 10 回パーキンソン病とかわる疾患における非運動性機能不全に関する国際会議、2014 年 12 月 3 日~9 日、ニース (フランス)

成田紀之、他 5 名、口下顎ジストニアにおけるボトックス®の効果、第 27 回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会、2014 年 7 月 19 日~20 日、福岡

Narita Noriyuki, 他 3 名, Effects of sensory trick on modulations in motor behavior and activities in prefrontal and parietal cortex in idiopathic oromandibular dystonia, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS2014) 第 18 回パーキンソン病と運動障害の国際会議、2014 年 6 月 7 日~14 日、ストックホルム (スウェーデン)

長坂加奈、成田紀之、他 6 名、神経歯科外来における Botox®治療の実際、第 11 回日本大学口腔科学会、2013 年 9 月 1 日、千葉

神谷和伸、成田紀之、他 2 名、不随運動症に対する経頭蓋磁気刺激法の応用、第 11 回日本大学口腔科学会、2013 年 9 月 1 日、千葉

Narita Noriyuki, System neuroscience in dentistry, International Conference on Dental and Oral Health (ICDOH2013) 2013 年 8 月 18 日~23 日、ラスベガス (アメリカ合衆国)

成田紀之、ジスキネジア・ジストニアを知らう、第 26 回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会 (教育講演)、2013 年 7 月 20 日~21 日、東京

Narita Noriyuki, Cortical activities of oromandibular dystonia and efficacy of botulinum toxin- a case report, a combined symposium on dystonia, spasticity and botulinum toxin therapy (Dys-Spas-Bot 2013) ジストニアシンポジウム、2013 年 6 月 5 日~11 日、ミデルファート (デンマーク)

成田紀之、他 1 名、口下顎ジストニア症例における Sensory Trick の発現様相、第 122 回日本補綴歯科学会、2013 年 5 月 18 日~19 日、福岡

Narita Noriyuki, Oral somatosensory association with visual cortex, 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS2012) 第 16 回欧州神経学会、2012 年 9 月 7 日~13 日、ストックホルム (スウェーデン)

6. 研究組織

(1)研究代表者

成田 紀之 (NARITA, Noriyuki)
日本大学・松戸歯学部・准教授
研究者番号：10155997