

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 4 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670821

研究課題名(和文) ボツリヌス毒素を用いた咬合感覚異常に対する治療法の開発

研究課題名(英文) Development of treatment for occlusal dysethesia with botulinum toxin

研究代表者

松香 芳三 (MATSUKA, Yoshizo)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：90243477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：咬合感覚異常患者(1.咬頭嵌合位での咬合接触の異常を6か月以上にわたり訴える、2.患者は問題歯を特定可能である)のうち、ボツリヌス毒素治療に同意を得られた患者に対し、日夜の咬筋活動記録後、ボツリヌス毒素注射を行った。咬合異常感覚はVisual Analogue Scale (VAS)を用いて評価した。その結果、ボツリヌス毒素注射後、口腔顔面痛は軽減傾向にあったが、異常感覚の顕著な軽減は観察されなかった。

研究成果の概要(英文)：Occlusal dysethesia patient (1. complain occlusal contact abnormality at central occlusion more than 6 months, 2. patient can point the problem tooth) who agreed the boltulinum toxin treatment was injected botulinum toxin after masseter muscle activity recording. The occlusal abnormal sensation was measured with Visual Analogue Scale (VAS). After boltulinum toxin injection, orofacial pain was decreased but occlusal dysethesia sensation was not decreased significantly.

研究分野：補綴・理工系歯学

キーワード：咬合感覚異常 ボツリヌス毒素 ブラキシズム 口腔顔面痛

## 1. 研究開始当初の背景

補綴歯科臨床では「咬み合わせの位置がよくわからない。」「咬み合わせが安定しない。」などの咬合異常感覚を訴える患者に遭遇する機会は多く、臨床における重大な課題の一つである。咬合感覚異常の発症原因に関しては確定的なものは報告されていないが、精神心理学的な問題、感覚情報を伝達する神経における錯覚、口腔感覚情報伝達における異常などに大別される (Tsukiyama et al. J Oral Rehabil 2012, Hara et al. J Oral Rehabil 2012)。これまで我々は毒素成分のみを精製した A 型ボツリヌス毒素 (BoNT/A) を投与することにより、三叉神経節における伝達物質遊離が減少すること (Kitamura et al. Neuroscience 2009) や顔面情報伝達閾値の上昇が生じること (Kumada et al. J Oral Rehabil 2012, Matsuka et al. J Toxicol 2012) などを解明した。それらの結果から、BoNT/A 投与により、異常な感覚情報伝達の抑制に効果があるのではないかと我々は考えている。また、徳島大学病院神経内科においては毒素成分のみの BoNT/A を実際に臨床応用している。そこで、本研究では BoNT/A 投与による咬合異常感覚の変化ならびに精神心理学的プロファイル、当該歯の触覚閾値、夜間や日中の非機能顎運動との関連を検討する。国内外において、ボツリヌス毒素投与による咬合異常感覚の変化に関する報告は見られない。

## 2. 研究の目的

補綴歯科臨床において、咬合位置が不明である、咬合が安定しないなどの咬合異常感覚を訴える患者に遭遇する機会は多いが、それらの患者に対する明確な治療法は存在していない。そのため、日常臨床の現場において多くの歯科医師は困窮しているのが現状である。本研究では咬合感覚異常患者に対して毒素成分のみを精製した A 型ボツリヌス毒素 (BoNT/A) を投与することにより咬合異常感覚が抑制されるのか、また、精神心理学的プロファイル、当該歯の触覚閾値、夜間や日中の非機能顎運動が症状変動と関連しているのかを検討し、咬合感覚異常の発症原因を探るとともに、新規治療法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 咬合感覚異常に対する BoNT/A の効果咬合異常感覚を訴える患者の症状周囲歯肉に BoNT/A を投与し、症状変化を観察する。この場合、無作為選択した半数の患者には生理食塩水を注射し、クロスオーバーデザインにより、その後 BoNT/A を投与する。

(2) 咬合感覚異常患者への BoNT/A 投与前後の精神心理状態、触覚閾値、不随意非機能運動観察

BoNT/A 投与前後の精神心理学的状態を General Health Questionnaire (GHQ60) と

Profile of Mood States を用いて評価する。また、当該部位の触覚閾値、夜間・日中の不随意非機能顎運動記録を行う。

## 4. 研究成果

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会での承認を受け、咬合感覚異常患者を Clark and Simmons (Alpha Omegan 2003) の定義を参考に抽出した。具体的な包含基準は、1. 咬頭嵌合位での咬合接触の異常を 6 か月以上にわたり訴える、2. 患者は問題歯を特定可能である。除外基準は、1. 歯髄・歯周病変・歯の位置異常・顎関節症が存在する、2. 多数の欠損歯のために、咬頭嵌合位が不安定であるとする。ボツリヌス毒素治療に同意をした患者に対し、日夜の咬筋活動記録後、市販のボツリヌス毒素注射を行った。咬合異常感覚は Visual Analogue Scale (VAS) を用いて評価した。その結果、ボツリヌス毒素注射後、口腔顔面痛は軽減傾向にあったが、異常感覚の顕著な軽減は観察されなかった。

## 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 13 件)

1. Tamaki K, Ishigaki S, Ogawa T, Oguchi H, Kato T, Suganuma T, Shimada A, Sadamori S, Tsukiyama Y, Nishikawa Y, Masumi S, Yamaguchi T, Aita H, Ono T, Kondo H, Tsukasaki H, Fueki K, Fujisawa M, Matsuka Y, Baba K, Koyano K. Japan Prosthodontic Society position paper on “occlusal discomfort syndrome”. J Prosthodontic Res (in press) 2016. 査読有
2. Omoto K, Shigemoto S, Suzuki Y, Nakamura M, Okura K, Nishigawa K, Goto N, Rodis OMM, Matsuka Y. A preliminary investigation of reproducibility of EMG signals during daytime masticatory muscle activity using a portable EMG logging device. J Electromyogr Kinesiol 25:603-611, 2015. 査読有
3. 重本修伺, 田島登誉子, 鈴木善貴, 大倉一夫, 井川知子, 小川 匠, 松香芳三. 摂食・咀嚼・嚥下過程における各種生体情報の記録解析法の開発 測定システムの開発 . 日本口腔リハビリテーション学会雑誌. 27:29-37, 2014. 査読有
4. 澁谷智明, 和気裕之, 玉置勝司, 島田淳, 古谷野潔, 鱒見進一, 窪木拓男, 皆木省吾, 貞森紳丞, 矢谷博文, 藤澤政紀, 林勝彦, 玉井和樹, 成田紀之, 原 節宏, 馬場一美, 尾口仁志, 金村清孝, 山口泰彦, 西川洋二, 塚原宏泰, 松香芳三, 葉山莉香. 咬合違和感を訴える患者の実態

- に関する多施設実態調査. 日本顎関節学会雑誌 26:4196-4203, 2014. 査読有
5. 田島登誉子, 重本修伺, 鈴木善貴, 大倉一夫, ロデイス オマー, 松香芳三. 歯の6自由度運動を視覚的に理解する手法の開発. 日本口腔リハビリテーション学会雑誌 27:17-23, 2014. 査読有
  6. Minakuchi H, Sogawa C, Hara ES, Miki H, Maekawa K, Sogawa N, Kitayama S, Matsuka Y, Clark GT, Kuboki T. Comparison of platelet serotonin transporter activity in subjects with severe sleep bruxism and control. J Prosthodontic Res 58:217-222, 2014. 査読有
  7. Yatani H, Komiyama O, Matsuka Y, Wajima K, Muraoka W, Ikawa M, Sakamoto E, De Laat A, Heir GM. Systematic review and recommendations for nonodontogenic toothache. J Oral Rehabil 41:4843-4852, 2014. 査読有
  8. Nishigawa K, Nakano M, Ishikawa T, Bando E, Matsuka Y. Case report of recurrent temporomandibular joint open lock associated with abrupt reduction of displaced articular disk. J Prosthodont Res 58:184-190, 2014. 査読有
  9. Shigemoto S, Bando N, Nishigawa K, Suzuki Y, Tajima T, Okura K, Matsuka Y. Effect of an exclusion range of jaw movement data from the intercuspal position on the estimation of the kinematic axis point. Medical Engineering and Physics 36:1162-1167, 2014. 査読有
  10. 玉置勝司, 石垣尚一, 小川 匠, 尾口仁志, 加藤隆史, 菅沼岳史, 島田 淳, 貞森紳丞, 築山能大, 西川洋二, 鱒見進一, 山口泰彦, 會田英紀, 小野高裕, 近藤尚知, 塚崎弘明, 笹木賢治, 藤澤政紀, 松香芳三, 馬場一美, 古谷野 潔. 咬合違和感症候群. 日本補綴歯科学会誌 5:369-386, 2013. 査読有
  11. Yuasa H, Kino K, Kubota E, Kakudo K, Sugisaki M, Nishiyama A, Matsuka Y, Ogi N. Primary treatment of temporomandibular disorders: The Japanese Society for the temporomandibular joint evidence-based clinical practice guidelines, 2nd edition. Japanese Dental Science Review 49:389-98, 2013. 査読有
  12. 松香芳三. 非歯原性歯痛の発症機序, 診断, 治療. 四国歯学会雑誌. 25:29-38, 2013. 査読無
  13. Akhter R, Morita M, Ekuni D, Hassan NM, Furuta M, Yamanaka R, Matsuka Y, Wilson D. Self-reported aural symptoms,

headache and temporomandibular disorders in Japanese young adults. BMC Musculoskelet Disord 14:58-64, 2013. 査読有

[学会発表](計14件)

1. 平井真也, 井川知子, 平林里大, 安藤栄里子, 重田優子, 重本修伺, 小川 匠, 松香芳三. 顎機能異常者における運動論的基準軸の検討. 日本顎関節学会・日本口腔顔面痛学会 2015年7月4,5日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市).
2. 西川啓介, 大本勝弘, 重本修伺, 葉山莉香, 細木真紀, 松香芳三. 骨伝道センサを用いた歯列接触検出装置の開発. 日本顎関節学会・日本口腔顔面痛学会 2015年7月4,5日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市).
3. 鈴木善貴, 大本勝弘, 大倉一夫, 重本修伺, 田島登誉子, 中野 雅徳, 坂東永一, 松香芳三. 歯路と睡眠時ブラキシズムの分類との関係. 日本顎口腔機能学会 2014年10月4日 日本大学松戸歯学部(千葉県・松戸市).
4. 山本由弥子, 丸濱功太郎, 松香芳三, 美間健彦, 後藤和義, 横田憲治, 松下 治, 小熊恵二. 末梢投与されたA型ボツリヌス神経毒素の三叉神経における局在と軸索輸送. 日本細菌学会中国・四国支部 2014年10月4日 徳島大学(徳島県・徳島市).
5. 丸濱功太郎, 松香芳三, 山本由弥子, 寺山隆司, 杉本朋貞. 精製A型ボツリヌス毒素の軸索輸送と疼痛抑制効果. 日本神経科学会 2014年9月11日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市).
6. 田中紗友里, 大本勝弘, 丸濱功太郎, 杉本朋貞, 松香芳三. 末梢知覚神経節における神経伝達物質遊離抑制と鎮痛効果. 日本補綴歯科学会中国・四国・関西支部合同学術大会 2014年9月6日 倉敷市芸文館(岡山県・倉敷市).
7. 大本勝弘, 重本修伺, 松香芳三. 連続24時間咬筋電図記録によるTCH検査法の検討. 日本顎関節学会 2014年7月19日 九州大学医学部百年講堂(福岡県・福岡市).
8. 三木春奈, 水口 一, 上枝麻友, 重本修伺, 鈴木善貴, 前川賢治, 松香芳三, 窪木拓男. 簡易貼付型睡眠時ブラキシズム測定装置の測定制度の検討. 日本顎関節学会 2014年7月19日 九州大学医学部百年講堂(福岡県・福岡市).
9. 大本勝弘, 重本修伺, 後藤奈美, 鈴木善貴, 上枝麻友, 高橋陽光, 松香芳三. 連続24時間筋電図記録による覚醒時と睡眠時の咬筋活動の比較. 日本補綴歯科学会 2014年05月24日 仙台国際センター(宮城県・仙台市).
10. 大本勝弘, 重本修伺, 鈴木善貴, 田島登

譽子, 松香芳三. 携帯型筋電計を用いた終日咬筋活動測定. 日本顎口腔機能学会 2014年04月19日 岡山大学(岡山県・岡山市).

11. 岩田こころ, 黒厚子璃佳, 大本勝弘, 鈴木善貴, 高田奈美, 重本修伺, 松香芳三. 携帯型筋電計測定による覚醒時と睡眠時の筋活動比較. 四国歯学会 2014年3月20日~2014年3月20日 徳島大学(徳島県・徳島市).
12. 大本勝弘, 重本修伺, 高田奈美, 鈴木善貴, 大倉一夫, 細木真紀, 田島登譽子, 神原佐知子, 松香芳三. 日中の咬筋活動様式. 日本補綴歯科学会 中国・四国支部学術大会 2013年8月31日~2013年8月31日 高知あんしんセンター(高知県・高知市).
13. Suzuki Y, Okura K, Shigemoto S, Abe S, Matsuka Y. The pattern of jaw movements in rhythmic masticatory muscle activity. International Association for Dental Research Asia Pacific Region 2013年8月21日~2013年8月21日 Plaza Athenee, Bangkok (Thailand).
14. Omoto K, Suzuki Y, Maruhama K, Yamamoto Y, Terayama R, Spigelman I, Kamioka H, Maekawa K, Sugimoto T, Matsushita O, Kuboki T, Matsuka Y. Botulinum toxin endocytosed trigeminal neurons alleviates neuropathic pain. Asia Academic Congress for Temporomandibular Joint 2013年6月7日~2013年6月8日, International Communication Branch, Beijing (China).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松香 芳三 (MATSUKA, Yoshizo)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号: 90243477

### (2) 研究分担者

梶 龍兒 (KAJI, Ryuji)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号: 00214304

重本修伺 (SHIGEMOTO, Shuji)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教  
研究者番号: 20294704

鈴木善貴 (SUZUKI, Yoshitaka)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教  
研究者番号: 40581393

大倉一夫 (OKURA, Kazuo)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・講師

研究者番号: 7030454

竹内久裕 (TAKEUCHI, Hisahiro)  
徳島大学・病院・講師  
研究者番号: 10222093