

令和元年5月18日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11669

研究課題名(和文) 交感神経活動の変化が慢性咀嚼筋障害の治療効果や筋病理・筋活動に及ぼす影響

研究課題名(英文) The influence of change of sympathetic nerve activities against the treatment response, muscle pathology and muscle activities in patients with chronic masticatory muscle disorders.

研究代表者

佐藤 淳 (SATO, Jun)

北海道大学・歯学研究院・講師

研究者番号：60319069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性口腔顎顔面痛患者さん(OFP群)：13例とコントロール群：37例を対象とした。男性：31例、女性：19例、年齢は21-78歳(平均：46歳)であった。自律神経測定は「心拍のゆらぎ」を用いた。低周波数成分(LF)および高周波数成分(HF)を計測した。HFは副交感神経LE/HFは交感神経活動を表す。HF：4.3-986.2(平均：227.3)、L/H：0.4-22.7(平均：4.1)であった。HFはコントロール群ではOFP群に比較して有意に高かった($P < 0.01$)。一方でOFP群とコントロール群ではHR ($P = 0.92$)、L/H ($P = 0.26$)に有意差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は慢性の口腔顎顔面痛を伴う患者さんは慢性疼痛を伴わない人と比較して有意に副交感神経活動が低下していることを示すものである。一方で慢性疼痛患者群とコントロール群では交感神経自体の活性に有意差は認められなかった。この結果は研究開始前の慢性疼痛患者さんでは交感神経活動が直接有意に亢進しているという仮説を覆すものである。むしろ慢性疼痛患者さんではリラックス時に活動が活性化される副交感神経活動自体が低下している可能性を示すものである。慢性疼痛患者さんに対する治療の直接のターゲットは交感神経活動の抑制よりもむしろ、副交感神経活性の賦活化を優先する方がふさわしい可能性を示したものである。

研究成果の概要(英文)：We included the 13 cases with chronic orofacial pain (OFP group) and 37 cases without OFP (control group) in this study. The gender of the subject was male in 31 cases, and female in 19 cases, respectively. The age of the subjects ranged from 21 to 78 years (mean: 46 years). We examined their sympathetic activity using heart beat fluctuation. We examined their low frequency (LF) factor and high frequency (HF) factor. The HF means sympathetic nerve activity and the LF/HF means the parasympathetic nerve. The HF ranged 4.3-986.2 (mean: 227.3) and the LF/HF ranged 0.4-22.7 (mean: 4.1). The HF was significantly higher in the OFP group than that of the control group ($P < 0.01$). On the other hand, there were no significant differences of the heart rate ($P = 0.92$) and LF/HF ($P = 0.26$) between the two groups.

研究分野：口腔外科学および口腔内科学

キーワード：自律神経 交感神経 副交感神経 口腔顎顔面痛 咀嚼筋

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔顔面の慢性疼痛・咀嚼筋障害は摂食機能や QOL を低下させ、仕事効率の低下やうつ状態への移行などにつながる (Sciences 7th ed. 1994)。平成 25 年度の国民生活意識調査においても筋骨格系疾患の発症率は高く、腰痛、肩こり、頭痛が上位を占めていた。日本人の 4.4 人に 1 人が慢性疼痛患者で、そのうちの 7 割が適切に緩和されていないとの報告がある (Mundipharma K.K. の大規模調査)。特に口腔顎顔面疼痛 (Oro-facial Pain; OFP) 患者さんは咀嚼筋障害を伴うことが多く、医療機関を受診するその数は増加している。疼痛が慢性化すると様々な心身的障害を訴え、QOL の低下、個人の Identity の喪失に繋がり対応に苦慮する。OFP が慢性化して増悪するメカニズムには感覚神経・中枢神経系のみならず交感神経活動や心因的要因の関与が示唆されている。交感神経系が痛覚系を興奮させ、交感神経系の機能障害が血流障害を生じるなど、交感神経の筋痛・慢性痛への関与が報告されているが、充分解明されていない。

2. 研究の目的

(1) 私たちは今までに交感神経活動の障害が咀嚼筋の分化・機能に与える影響を先駆的に基礎的・臨床的研究を継続してきた。臨床的に OFP 患者さんでは交感神経優位の状態では咀嚼筋の疼痛閾値が有意に低下することをつきとめてきた。また成長期のウサギを用いた動物実験では交感神経切除術および Soft Food Diet が咀嚼筋の成長・分化にどのような影響を与えるかを筋病理組織学的技法で明らかにしてきた。そのうえで本研究では臨床研究で咀嚼筋障害を伴う患者さんおよび健常ボランティアさんの自律神経 (交感・副交感神経) 活動の評価を「心拍のゆらぎ」および非侵襲的に採取できる「唾液解析」で行い、治療効果に対する自律神経活動および咀嚼筋機能・活性の変化を明らかにすることを目的とした。研究前の仮説では、慢性 OFP 患者さんでは疼痛の発現および慢性化に交感神経活動の亢進が関与していると考えた。

3. 研究の方法

(1) 1 年以上持続する慢性疼痛を有する慢性 OFP 患者さんの自律神経 (交感神経・副交感神経) 活動を測定して、慢性疼痛を有さない健常ボランティアさんの自律神経活動と比較する。以前は患者さんの交感神経活動を診療室などでリアルタイムに評価することが容易ではなかった。近年「心拍の揺らぎ」による周波数解析が非侵襲的に自律神経活動を評価できる方法として開発された (Science; 1981)。痛みの発生・持続の機序などに自律神経活動が及ぼす影響や治療効果判定をより客観的かつ定量的に行うために周波数解析は有用といわれている。しかし「心拍のゆらぎ」の解析では本来心電図検査が必須であり、歯科診療中に胸部をあけて心電図を採取することは困難であった。そこで歯科診療中に手首にセンサ - をとりつける解析方法を当院の下地らが考案して、当院の診療室で使用できる機器を使用できる環境とした。機器はポ - タブルで歯科ユニット毎に移動してユニットに連結して治療器具と連動させることが可能で、容易に非侵襲的に繰り返し検査が可能である。小児や障害者にも適用できる (下地ら; 日歯保存誌; 2013, 2014)。実際には患者さんに自律神経活動を測定する同意をとり、座位で 5 分間安静にしてもらう。左右の上肢にクリップを装着して心拍動周期 RR 間隔の自発的なゆらぎを計測する。連動されたコンピュータ - の分析により数分間の測定で低周波数成分 (LF: Low Frequency; 0.04-0.15Hz) および高周波成分 (HF: High Frequency; 0.15-5.0Hz) が得られる。HF は副交感神経の指標で LE/HF は交感神経活動を表すといわれている。併せて脈拍数も測定し、慢性 OFP 患者さんと慢性疼痛を伴わない健常ボランティアさんの年齢、性別、心拍数、交感神経指標である LE/HF、副交感神経指標である HF を算出して、比較検討した。

(2) 唾液は非侵襲的に繰り返し採取が可能で、歯科の外来では非常に採取しやすい試料である。特に唾液中のアミラ - ゼ (アミラ - ゼ) は交感神経 - 副腎髄質系によって制御されるために交感神経活動のバイオマ - カ - として利用される。本研究では唾液アミラ - ゼモニタ - (CM-2.1、ニプロ社製) を用いて一部の健常ボランティアさんの唾液採取を行った。唾液採取は専用のチップを口腔内に入れて 30 秒間で行える。唾液内の アミラ - ゼ濃度は日内変動があるので、午前 10-11 時に採取した。加えて交感神経活動と心因的因子の関連を調べる目的で SDS (Self-rating Depression Scale) の質問票にも回答してもらった。SDS 質問票は世界中でうつなどのスクリ - ニングに使用されている簡易な質問票である。唾液中の アミラ - ゼ濃度、SDS の評価と交感神経活動を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床的研究として総数 50 例の検討が行えた。内訳は 1 年以上の慢性疼痛を訴える慢性 OFP 患者さん (舌痛症、顎関節症、非定型顔面痛、神経障害性疼痛など) (OFP 群): 13 例、および慢性疼痛がない健常ボランティア群 (コントロール群): 37 例であった。全対象 50 例は男性: 31 例、女性: 19 例、年齢は 21-78 歳 (平均 46 ± 17 歳) であった。OFP 群は男性: 3 例、女性: 10 例、年齢: 58-78 歳 (平均 67 ± 6 歳)、コントロール群は男性: 27 例、女性: 10 例、年齢: 21-60 歳 (平均 38 ± 12 歳) であった。50 例の自律神経計測結果は HR (心拍数): 54-105 (平均 77 ± 12)、HF: 4.3-986.2 (平均: 227.3 ± 219.2)、L/H: 0.4-22.7 (平均: 4.9 ± 4.2) であった。OFP 群は HR: 52-100 (平均 72 ± 12)、HF: 4.3-417.9 (平均: 77.4 ± 110.4)、L/H: 0.4-22.7 (平均:

0.4±22.7)、コントロール群ではHR:63-101(平均77±11)、HF:45.1-986.2(平均:281.4±37.4)、L/H:0.4-22.7(平均:5.2±4.5)であった。

OFP群の年齢、性別と自律神経活動:性別では女性の方が有意に高かった($P=0.04$)。これは患者さん群では女性の方が副交感神経活動が高いことを示している。性別はL/H($P=0.18$)、HR($P=0.35$)とは有意な関連は認めなかった。年齢はHF($P=0.67$)、L/H($P=0.97$)、HR($P=0.65$)とも有意な関連は認められなかった。

コントロール群の年齢、性別と自律神経活動:性別はHF($P=0.59$)、L/H($P=0.55$)、HR($P=0.37$)とも有意な関連は認められなかったが、年齢が高い群では有意にHF($P=0.003$)が低かった。このことは健常者では年齢が高くなると副交感神経活動が低下することを示している。一方で交感神経活動(L/H)は年齢による有意差は認めなかった($P=0.24$)。

全例の年齢、性別と自律神経活動:性別では男性の方が有意にHRが多かった($P=0.04$)。また年齢が高い群ではHRが有意に多く($P=0.04$)、HF($P=0.001$)が有意に低かった。これはコントロール群と同様に年齢が高くなると副交感神経活動が低下することを示唆するものである。またOFP群とコントロール群を比較すると、HFはコントロール群で有意に高い結果であった($P=0.0001$)。これは慢性疼痛で悩んでいるOFP患者さんは慢性疼痛を伴わない人に比較して副交感神経活動が低下していることを示す結果である。一方でOFP群とコントロール群ではHR($P=0.92$)、L/H($P=0.26$)に有意差は認められなかった。この結果は研究前に考えていた慢性疼痛患者さんの方で交感神経活動が直接的に亢進しているという仮説を覆すものである。むしろ、OFP患者さんでは慢性疼痛を伴わない人と比較して、リラックス時に活動が活性化する副交感神経活動自体が有意に低下していた事を示すものである。交感神経活動と副交感神経活動は当然連動しているので、副交感神経活動の低下は「相対的な交感神経活動」の上昇ととらえられなくはないが、慢性疼痛患者さんに対する治療のターゲットは交感神経よりも副交感神経活性の上昇になる可能性を示したものと思われる。

(2) コントロール群の中で同意の得られた方から唾液採取を行い唾液中のアミラーゼ活性を測定した。またSDS心理テストを用いて心因的な因子を測定した。同意が得られたのは18例で男性:13例、女性:5例、年齢は21-52歳(平均:31±8歳)であった。

唾液中のアミラーゼ濃度:2-51 KU/L(平均:15.1±12.7 KU/L)であった。先行研究では唾液中のアミラーゼ濃度が高値とされる20 KU/Lをカットオフ値としたところ、20 KU/Lを超えていたのは5例(28%)であった。

SDS:結果は25-51点(平均:37±8点)であった。40点以上を超えると心因的な問題がありと判断できるが、40点を超えていたのは6例(33%)であった。

交感神経活動:HF:45.1-986.2(平均:372.2±270.1)、L/H:0.04-0.5(平均:6.1±5.4)であった。

唾液中アミラーゼ、SDS、交感神経活動の関連:年齢が高いと有意にHFが低く($P=0.03$)、L/Hが高い($P=0.02$)結果となった。このことは慢性疼痛を伴わない健常者でも年齢が高くなると交感神経活動が高くなり、副交感神経活性が低くなる可能性を示すものである。本研究では唾液中のアミラーゼ濃度とHF($P=0.70$)、L/H($P=0.22$)、SDSとHF($P=0.31$)、L/H($P=0.57$)には有意な関連は認められなかった。このことは本研究の条件下では健常者のボランティアさんでは唾液中のアミラーゼ濃度が直接的に交感神経・副交感神経活性のモニタにはなりえない可能性を示すものと考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

Kitagawa Y, Ohga N, Asaka T, Sato J, Hata H, Helman J, Tsuboi K, Amizuka N, Kuge Y, Shiga T. Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. Jpn Dent Sci Rev、査読有、55、2019、65-70
DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.12.001

Yoshikawa K, Onodera-Kyan M, Kitagawa Y, Satoh A, Sato J, Kitamura T, Shiga T, Watanabe S. Clinical possibility of baseline FDG-PET SUVmax as a prognostic factor in patients with head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a preliminary study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology (JOMSMP)、査読有、30、2018、319-323
<https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2018.02.012>

Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, Ujiie H, Sato J, Kitagawa Y, Shimizu H. The direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. Frontier in Med、査読有、5、2018、online published
<https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00020>

Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S, Asaka T, Ohga N, Hirata K, Shiga T, Satoh A, Tamaki N. Hypoxic volume evaluated by ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may be a prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma: preliminary analyses. Int J Oral Max Surg、査読有、47、2018、553-560
DOI: 10.1016/j.ijom.2017.09.007

Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S, Asaka T, Ohga N, Hirata K, Okamoto S, Shiga T, Shindoh

M, Kuge Y, Tamaki N. ¹⁸F-Fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may reflect hypoxia and cell proliferation activity in oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol、査読有、124、2017、261-270
<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.506>

Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. Clinical Oral Investigations、査読有、21、2017、2065-2172

DOI: 10.1007/s00784-016-2004-z

Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Asaka T, Morimoto M, Hata H, Satoh C, Kitagawa Y. Elimination of oral candidiasis may increase stimulated whole salivary flow rate. Archives of Oral Biology、71、2016、129-135

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.028.

〔学会発表〕(計5件)

Sato J, Kitagawa Y. Current international consensus on burning mouth syndrome: the diagnosis, classifications and pathophysiology. 第31回日本顎関節学会・第23回日本口腔顔面痛学会、2018年

Sato J, Kitagawa Y, Asaka T, Ohga N, Tsuchiya E, Yamashita E, Satoh C. Review of current international consensus on burning mouth syndrome: Treatment options. 14th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine in conjunction with the World Workshop on Oral Medicine、2018年

Asaka T, Morimoto M, Sato J, Ohga N, Kitagawa Y. Close relationship between the palmoplantar pustulosis and dental treatment. 14th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine in conjunction with the World Workshop on Oral Medicine、2018年

佐藤 淳、浅香卓哉、大賀則孝。「Medically unexplained oral symptom への口腔内科的アプローチ」 当科における「MUS患者さん」の対応：第二弾、および Burning Mouth Syndrome と「MUS」、第27回日本口腔内科・第30回日本口腔診断学会、2017年

Sato, J, Kitagawa, Y, Watanabe, S, Kenji H, Okamoto, S, Ohga N, Asaka, T, Miyakoshi, M, Hata, H, Shiga T, Shindoh M, Tamaki N. Relationships between FMISO- and FDG-PET parameters including hypoxic volume of the tumor and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma after surgery. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine、2016

〔図書〕(計3件)

Hattori M, Ohga N, Hata H, Morimoto M, Hato H, Iori T, Okada M, Sakata K, Asaka T, Sato J, Kitagawa Y. JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY、Oral Science in Japan 2018、2018、84 (29-31) .

Kawaguchi M, Sato J, Asaka T, Ohga N, Satoh C, Kitagawa Y. JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY、Oral Science in Japan 2017、2017、84 (49-50)

Sato J, Kitagawa Y, Miyakoshi M, Asaka T. JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY、Oral Science in Japan 2016、2016、JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY、72(5-8)

〔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：
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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.den.hokudai.ac.jp/kouge1/index.html>

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：北川 善政

ローマ字氏名：(KITAGAWA, Yoshimasa)

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学院歯学研究院

職名：教授

研究者番号（8桁）：00224957

研究分担者氏名：大賀 則孝

ローマ字氏名：(OHGA, Noritaka)

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学院歯学研究院

職名：助教

研究者番号（8桁）：40548202

(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。