

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11946

研究課題名(和文) 消化管運動促進薬とH2ブロッカーによる咀嚼筋障害に対する治療効果の検討

研究課題名(英文) Investigation of Therapeutic Effects of Gastroprokinetic Agents and H2 Blockers on Masticatory Muscle Disorders

研究代表者

大賀 泰彦 (OGA, Yasuhiko)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：40780002

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)：本研究では咀嚼筋障害のリスクファクターであるブラキシズムの発生機序の一端を明らかにした。食道内酸刺激や精神的ストレス等酸刺激によって副交感神経活動が有意に低下し、咬筋活動が有意に上昇するが、一方で精神的ストレスによって、副交感神経活動は有意に低下したが、咬筋活動と交感神経活動の上昇はわずかであり、日中の咬筋活動の上昇には、精神的ストレスよりも酸刺激の方が重要な因子である可能性が示唆された。咬筋活動の上昇と副交感神経活動の低下のタイミングは酸刺激と精神的ストレスで異なるため、咬筋活動が上昇するメカニズムは両者で異な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

本研究は、咬筋活動に対する食道内酸刺激と精神的ストレスの影響の大きさとそれらの介入下における咬筋活動や自律神経の経時的変化を比較解析し、覚醒時ブラキシズムの発生機序の解明において重要な成果をもたらした点で非常に意義深い。本研究では健常者を対象としたが、今後は胃食道逆流症患者の日中の咬筋活動や食道の知覚異常と咬筋活動の関連等を調査することで、さらなる研究の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Acid stimulation significantly decreased parasympathetic activity and significantly increased masseter muscle activity. On the other hand, stress significantly decreased parasympathetic activity, but only slightly increased masseter muscle activity and sympathetic activity, indicating that acid stimulation may be a more important factor than stress in the increase in masseter muscle activity during the day. Furthermore, the timing of the increase in masseter muscle activity and the change in autonomic activity differed between acid stimulation and stress, suggesting that the mechanism by which masseter muscle activity is increased differs between the two.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：ブラキシズム 胃食道逆流

1. 研究開始当初の背景

顎関節症は、日本人の約 20%が罹患しており、歯科領域で歯周病と並び罹患率が高い疾患である。最近の報告では、顎関節症患者の 34%は痛みを症状に持ち、そのうち 95%以上は筋痛が由来であるとされている (Slade GD et al., 2013)。咬筋や側頭筋などの咀嚼筋の筋痛を主徴候とする顎関節症の分類の一つである咀嚼筋障害において、その痛みは筋線維の中に存在するトリガーポイントと呼ばれる部分で生じるとされており、局所的に鈍い、疼くような痛みが特徴であるが、時に逃避反応が生じるほどの鋭い痛みとともに離れた部位に関連痛が発現する場合があります。患者の QOL は著しく損なわれている。咀嚼筋障害の病因と病理学に関しての科学的根拠は少なく、治療方法は主に薬物療法、スプリント療法、理学療法、低出力レーザー療法等の対症療法のみである。薬物療法として、中枢性筋弛緩薬や抗うつ薬が投与される場合が多いが、副作用として眠気、ふらつき、めまい等の症状を惹起することがあり、長期投与や過量投与はできない。また、上下顎の歯を均等に接触させるスタビライゼーションスプリント療法は、咀嚼筋の過緊張が緩和されることで、疼痛が緩和するとの報告(福島ら, 2003)があるが、その一方で、有効性を否定する報告 (Nagata et al., 2015) もあり、その治療効果については不明である。開口訓練等の理学療法や痛みを緩和を目的とした低出力レーザー療法等も行われているが、(依田ら, 2012., Chen et al., 2015) 現在、咀嚼筋障害に対する確立された根本療法はない。

我々はこれまで、上部消化管とブラキシズムの機能的関連について先駆的な研究を行ってきた。その結果、上部消化管機能の低下が原因の一つである胃食道逆流とブラキシズムとの関連を見だし、睡眠時および覚醒時において、食道内への酸刺激により咀嚼筋活動の亢進が生じることを明らかにした。また、胃食道逆流症の第一選択薬であり、胃酸の分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤を咀嚼筋活動亢進が原因である睡眠時ブラキシズム患者へ投与することにより、ブラキシズムの頻度が有意に減少することも明らかにした。これらの研究結果に、胃食道逆流症患者では睡眠時ブラキシズムや咀嚼筋障害が高頻度に認められるという報告 (Gharaibeh TM et al., 2010, Mengatto CM, et al., 2013.) とブラキシズムと咀嚼筋障害の関連が非常に深いとする報告 (Manfredini et al., 2008, Emodi et al., 2015, Demirkol et al., 2015) を加味すると咀嚼筋障害の原因は、胃食道逆流や上部消化管機能の低下を伴う上部消化管疾患(胃食道逆流症や機能性ディスペプシア)と咀嚼筋障害との関連性を考える必要性がある。

2. 研究の目的

(1) 近年、覚醒時ブラキシズムの有力な危険因子として、胃食道逆流症が報告されており、また、精神的ストレスも危険因子の一つとされている。しかし、食道内への酸刺激とストレス負荷による咬筋活動や自律神経活動への影響を、同一被験者において評価した報告はない。そこで、胃食道逆流をモデルとした食道内酸刺激やストレスを惹起する計算タスクによる介入、および両者の同時介入を行い、覚醒時の咬筋活動や自律神経活動に与える影響について検討した。

(2) 顎関節症は、覚醒時ブラキシズム (AB) と関連することが報告されているが、その多くが質問紙調査によるものである。近年、顎関節症の新たな評価方法として、Diagnostic Criteria for TMD (以下、DC/TMD) が用いられており、咀嚼筋や顎関節に疼痛を伴う病態は、疼痛関連顎関節症と診断されている。一方、AB については超小型ウェアラブル筋電計 (以下、超小型筋電計) による咀嚼筋活動の評価が注目されている。本研究の目的は、DC/TMD による疼痛関連顎関節症の症状と超小型筋電計による覚醒時の咬筋活動を調査し、これらの関連性を明らかにすることである。

(3) 胃食道逆流症がブラキシズムのリスクファクターであることが明らかとなっており、これまで我々は、食道への酸注入が咀嚼筋活動を亢進させることを報告してきた。しかし、これらの報告では食道への酸の注入量は 1ml/分と少量であり、GERD で生じる胸焼け症状と咬筋活動との関係はまだ明らかになっていない。本研究の目的は、食道知覚を調査する酸灌流試験を応用して、先行研究より多い 10ml/分の酸を食道内へ注入し、食道の知覚による胸焼け症状と咬筋活動との関連性を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 一般公募した、健康な成人男性に 2 条件のタスク (読書: 安静、計算: ストレス負荷) を課し、経鼻カテーテルを、食道内に生理食塩水注入、0.1N の塩酸注入、注入なしの 3 条件を組み合わせた計 6 条件下で咬筋活動、交感神経活動、副交感神経活動を測定し比較した。

(2) 公募した 18 歳から 34 歳の健康な 57 名を対象とした。疼痛関連顎関節症については、DC/TMD 診察用紙を用いて診査をした。覚醒時の咬筋活動は超小型筋電計を用いて合計 9 時間以上記録し、咬筋筋電図は最大随意咬みしめを基準に最大振幅が 30%MVC 以上で 0.25 秒以上持続した筋電図波形のうち、1 時間あたりの Tonic 波形数 (2 秒以上の波形) とその持続時間の合計を解析した。疼痛関連顎関節症の症状の有無により 2 群に分け、咬筋活動について群間比較し、各症状についてクロス検定を行った。

(3) 一般公募した健康な成人を対象に、pH センサーと液体注入孔が下部食道括約部の上方に

位置するように pH センサー付き液体注入用経鼻カテーテルを留置し、生理食塩水を 10 分間、食道内に注入し、その後、0.1N HCl 溶液を 10 分間食道内に注入した。また、対象者にビジュアルアナログスケール (VAS) を用いて不快感等の典型症状 (胸やけ、不快感、酸味や苦味、痛み、膨満感) を記録させ、食道知覚の程度を評価した。同時に咬筋、側頭筋、顎二腹筋の筋活動を測定した。生理食塩水注入時と酸注入時の咀嚼筋活動および典型症状について、統計学的に比較した。

4. 研究成果

(1) 酸刺激によって副交感神経活動が有意に低下し、咬筋活動が有意に上昇することが明らかとなった。一方、ストレスによって、副交感神経活動は有意に低下したが、咬筋活動と交感神経活動の上昇はわずかであり、日中の咬筋活動の上昇には、ストレスよりも酸刺激の方が重要な因子である可能性が明らかとなった (右図表)。さらに、咬筋活動の上昇と自律神経活動の変化のタイミングは酸刺激とストレスで異なるため、咬筋活動が上昇するメカニズムは両者で異なることが示唆された。

(2) DC/TMD による検査で触診時の咬筋の痛み (以下、咬筋圧痛) がある群は、ない群と比較して、咬筋活動の 1 時間当たりの Tonic 波形持続時間の合計が有意に長かった。咬筋圧痛がある者は、触診時の側頭筋および顎関節の痛みを有する割合が有意に高かった。疼痛関連顎関節症の症状の一つである触診時に咬筋圧痛がある者は、クレンチングを反映する咬筋の Tonic 波形の持続時間が長かったことから、疼痛関連顎関節症は覚醒時のクレンチングと関連することが示唆された。また、咬筋圧痛がある者は、側頭筋および顎関節の圧痛を有する割合が多く、咬筋活動の増加は側頭筋および顎関節の疼痛にも影響している可能性が示唆された。

(3) 生理食塩水注入前後では、咀嚼筋活動に有意な増加は認められなかったが、不快感の VAS 値は有意に高かった。酸注入前後では、咬筋および側頭筋の活動が有意に増加し、胸焼け、不快感、および膨満感の項目で、VAS 値が有意に高かった。食道内酸注入後に、咬筋および側頭筋の活動が増加し、生食注入では認められなかった胸焼けや膨満感を感じていたことから、食道内の酸刺激による食道知覚が咬筋活動や側頭筋活動を増加させたことが示唆された。以上より、覚醒時に胃食道逆流が生じた場合、胸焼け等を自覚することによって、ブラキシズムの頻度を増加させている可能性が示唆された。

表. 二元配置分散分析による精神的ストレスと食道内酸刺激の咬筋活動と自律神経活動への影響の比較

Dependent variables	Main effect				Interaction	
	Different tasks (Reading or Calculation)		Different intra-oesophageal infusions (Saline or Acid)		Different tasks (Reading or Calculation) × Different intra-oesophageal infusions (Saline or Acid)	
	F	P	F	P	F	P
Total activity (%·s)	1.372	0.226	4.501	0.057	0.001	0.97
Mean baseline activity (%)	3.102	0.106	8.936	0.012	0.07	0.797
Sympathetic: LFP/HFP	4.691	0.053	4.54	0.057	2.347	0.154
Parasympathetic: HFP/(LFP+HFP)	6.41	0.028	7.301	0.021	4.826	0.05

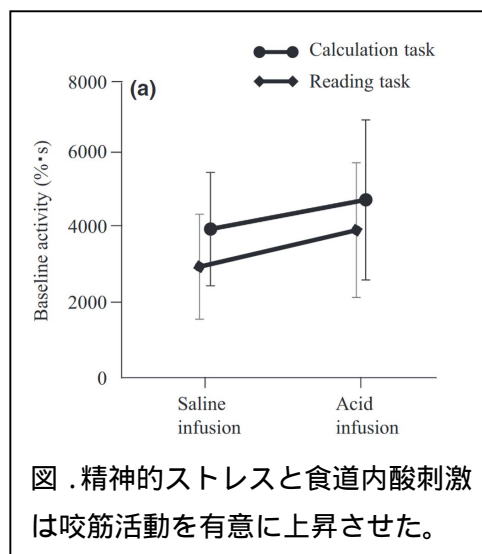


図. 精神的ストレスと食道内酸刺激は咬筋活動を有意に上昇させた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taira Sayuri, Oga Yasuhiko, Yagi Takakazu, Miyawaki Shouichi	4. 巻 79
2. 論文標題 Treatment of complete transposition of upper right canine and first premolar and scissors-bite on second molars by non-extraction and retention of the transposed positions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orthodontic Waves	6. 最初と最後の頁 179 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13440241.2020.1843355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡邊温子, 大賀泰彦, 宮脇正一	4. 巻 16
2. 論文標題 短根の上顎中切歯を抜去し治療した上顎前突症例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 九州矯正歯科学会誌	6. 最初と最後の頁 14-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田綾, 丸谷佳菜子, 中川祥子, 渡邊温子, 大賀泰彦, 宮脇正一	4. 巻 1
2. 論文標題 鹿児島大学病院における口唇裂・口蓋裂を伴う患者の矯正歯科治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 南九州歯学会雑誌	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Iino Aya, Fukushima Mika, Sakoguchi Yoko, Omure Haruhito, Oishi Akihito, Oga Yasuhiko, Furukawa Sainoki Minami, Kanmura Shuji, Ido Akio, Miyawaki Shouichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of intra oesophageal acid infusion and a stress task on masseter muscle activity and autonomic nervous activity in wakefulness	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.12947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yamagata Keita, Oga Yasuhiko, Sangho Kwon, Suga Mayu, Maeda-lino Aya, Ishikawa Takanori, Kusumoto Junya, Semba Ichiro, Miyawaki Shouichi
2. 発表標題 EFFECTS OF THE USE OF AN AUTOMATIC EMBEDDING AUXILIARY SKELETAL ANCHORAGE DEVICE ON THE STABILITY OF MINISCREWS AND SURROUNDING BONE UNDER LOADING
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi Kotaro, Maeda-lino Aya, Oga Yasuhiko, Osako Yuki, Nakagawa Shoko, Fukushima Mika, Marutani Kanako, Miyawaki Shouichi
2. 発表標題 Relationships between upper gastrointestinal symptoms and symptoms of temporomandibular disorders
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osako Yuki, Maeda-lino Aya, Nakagawa Shoko, Oga Yasuhiko, Takahashi Kotaro, Fukushima Mika, Marutani Kanako, Miyawaki Shouichi
2. 発表標題 The relationships between the subjective symptoms of awake bruxism, masseter muscle activity in wakefulness, and temporomandibular disorders
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山形勲太, 大賀泰彦, 權相豪, 仙波伊知郎, 宮脇 正一
2. 発表標題 自動埋入型骨固定装置を併用して埋入した歯科矯正用アンカースクリューの周囲骨の組織学的検討
3. 学会等名 第1回南九州歯学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大迫佑季, 前田綾, 中川祥子, 古川みなみ, 大賀泰彦, 高橋広太郎, 大石章仁, 福島美佳, 丸谷佳菜子, 宮脇正一
2. 発表標題 顎関節・咀嚼筋疼痛と覚醒時咬筋活動との関連性について
3. 学会等名 第15回九州矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋広太郎, 前田綾, 大石章仁, 大賀泰彦, 大迫佑季, 古川みなみ, 中川祥子, 福島美佳, 丸谷佳菜子, 宮脇正一
2. 発表標題 上部消化器症状と咬筋活動との関連性について
3. 学会等名 第15回九州矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福島美佳, 前田綾, 大牟禮治人, 迫口陽子, 大賀泰彦, 古川みなみ, 大石章仁, 大迫佑季, 高橋広太郎, 成昌建, 宮脇正一
2. 発表標題 覚醒時のストレス負荷と食道内酸刺激が咬筋活動に及ぼす影響
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔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
研究 分担者	八木 孝和 (Yagi Takakazu) (10346166)	神戸常盤大学・保健科学部・教授 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	永山 邦宏 (Nagayama Kunihiro) (60583458)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	宮脇 正一 (Miyawaki Shouichi) (80295807)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	

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