

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18656

研究課題名（和文）口唇口蓋裂患者の口腔感覚特性の解明

研究課題名（英文）The study on the oral sensations of patients with cleft lip and palate

研究代表者

島田 栄理遣（Shimada, Eriya）

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：00822115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：口唇形成術や口蓋形成術を受けた口唇口蓋裂患者の口腔感覚がどの程度回復しているかについて不明な点が多い。本研究では、口唇口蓋裂患者の口腔感覚特性を脳磁図計を用いて体性感覚誘導磁界（SEFs）を測定することにより、定量的・客観的に評価することを目的とした。研究の結果、上口唇や口蓋に電気刺激を付与した際のSEFsの頂点潜時は、健常者群と比較して、口唇口蓋裂患者群で有意に延長した。口唇形成術や口蓋形成術が口唇口蓋裂患者の感覚伝達経路に影響を与えた可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔感覚は咀嚼や言語などの口腔機能と相関があるとされ、口腔感覚の改善が口腔機能の改善に繋がると考えられる。本研究では、脳磁図計を用いて口唇口蓋裂患者の口腔感覚伝達メカニズムの一端を明らかにした。この成果により、口唇口蓋裂患者の口腔形態のみならず、口腔感覚も考慮した新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It is still not clear to what extent oral sensation is recovered in the patients with cleft lip and palate who have undergone cheiloplasty and palatoplasty. The purpose of this study was to quantitatively and objectively evaluate the oral sensory characteristics of the patients with cleft lip and palate by measuring somatosensory evoked magnetic fields (SEFs) using a magnetoencephalography. The results showed that the latency of SEFs during electrical stimulation of the upper lip and palate was significantly prolonged in the patients with cleft lip and palate group compared to the healthy subject group. It was suggested that cheiloplasty or palatoplasty might have affected the sensory conduction pathways in the patients with cleft lip and palate.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：口唇口蓋裂 脳磁図計 口腔感覚

1. 研究開始当初の背景

口唇裂・口蓋裂とは様々な遺伝的・環境的要因により口唇や顎堤、口蓋に裂を生じる先天疾患である。諸外国における口唇口蓋裂の発生頻度は 0.03-0.23%と地域によって異なり、とりわけ日本では 0.16-0.18%と比較的高い頻度で生じると報告されている (Mossey P et al., 2003, 宮崎ら, 1985)。口唇形成術、口蓋形成術、顎裂部骨移植術、顎発育不良症例には顎矯正手術などの手術が行われることによって、口唇口蓋裂患者の口唇、口蓋等の形態が大きく改善する一方、口唇や口蓋の口腔感覚がどの程度回復しているかについては未だ不明な点が多い。主観的評価法による研究では、口唇口蓋裂患者群は健常者群に比べ口蓋感覚閾値が有意に高く、患者群の中でも粘膜骨膜弁法を受けた口唇口蓋裂患者群の口蓋感覚閾値は、粘膜弁法を受けた患者群に比べて有意に高いとの報告があり (Noguchi M et al., 2004)、口蓋感覚の異常が一部の構音に影響を与えている可能性が示唆されている (Steere KA, 2010)。しかしながら、口唇口蓋裂患者の口腔感覚と言語機能の相関性については明確な結論は出しておらず、現代の口唇口蓋裂治療において、口腔感覚の改善に焦点をおいた治療が行われているとは言い難い。

そこで本研究では、口唇口蓋裂患者の口腔感覚について非侵襲的脳機能イメージング手法を利用し中枢における反応を客観的かつ定量的に評価することで、患者特有の口腔感覚特性を解明し、さらに言語機能との相関性についても明らかにすることを目的とした。これにより、口唇口蓋裂患者の治療法の向上と新たな言語訓練法の開発が期待できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、口唇口蓋裂患者の口腔感覚を客観的かつ定量的に評価するため、口唇及び口蓋電気刺激に対する大脳皮質体性感覚野における反応を脳磁図計 (MEG: Magnetoencephalography) を用いて計測する。対照として、健常者にも同様な評価を行う。同時に口唇・口蓋感覚の主観的評価も行い、MEG による結果と比較検討を行うことで口唇口蓋裂患者特有の口腔感覚特性を明らかにする。さらに言語聴覚士による言語評価と併せ、口唇口蓋裂の口腔感覚と言語機能の相関性について解明することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 被験者の募集: 口唇口蓋裂患者群 (片側性唇顎口蓋裂のみ)、健常者群を各 30 名 (15-30 歳) 募集。
- (2) 口唇・口蓋電気刺激装置製作: 各被験者の上顎の歯型を採取し、電気刺激装置 (口唇: クリップ、口蓋: マウスピース) の製作を行う。
- (3) MRI 撮像: 脳の形態を記録するために MRI 撮像を行い、データ解析時に MEG 測定データと重ね合わせを行う。
- (4) MEG による測定 (客観的評価): 口唇・口蓋に感覚閾値の 5 倍の電気刺激を約 300 回与え、体性感覚誘導磁場 (SEFs: Somatosensory evoked magnetic fields) の記録を行う。口唇刺激部位は上唇の裂側、中央、非裂側、下唇の右側、左側の計 5 か所 (図 1)。口蓋刺激部位は切歯乳頭部、後方中央部、裂側、非裂側の計 4 か所とした (図 2)。

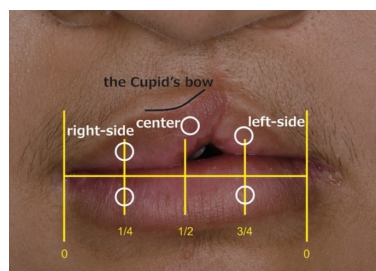
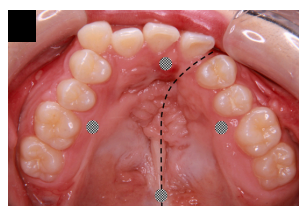


図 1: 口唇刺激部位



●: stimulation points
---: cleft area before palatoplasty

図 2: 口蓋刺激部位

- (5) データ解析: 得られたデータを加算平均し、単一電流双極子モデルにて早期成分の潜時、信号強度、信号源を推定する。
- (6) 口唇・口蓋感覚の主観的評価: von Frey filament を用いて、口唇・口蓋に触覚刺激を与え、感覚閾値について調べる。
- (7) 言語評価: 言語聴覚士による言語評価を行う。
- (8) 口腔感覚と言語機能の相関性評価: 口腔感覚と言語機能の相関性について評価を行う。

4. 研究成果

- (1) 口唇口蓋裂患者の口唇感覚特性の検討
口唇電気刺激時における SEFs を測定したところ、60.0ms 付近に観察された波形について以

下の結果が得られた。

- 頂点潜時について：口唇口蓋裂患者群の上唇（裂側、中央、非裂側）刺激時の潜時が健常者群と比較して有意に延長した（図3）。これは、口唇形成術による末梢神経の損傷が伝達経路に影響を与え、伝達時間が延長した可能性が考えられる（Seddon HJ, 1943）。
- 信号強度について：すべての刺激部位において、2群間で信号強度に有意差は認められなかった（図4）。手術部位では癒痕化によって末梢神経の密度が低下しているが、隣接する正常神経からの側枝によって信号強度が補償されている可能性がある（Ahcan U et al., 1997）。あるいは中枢神経系にて信号増幅する感覚の補償機構が働いているとも考えられる。
- 主観的評価法による感覚閾値について：2群間で感覚閾値に有意差は認められなかった（図5）。信号強度に変化が認められなかったのと同様に、神経再生、側枝神経による再支配、中枢神経系における感覚の補償機構が働いている可能性が示唆される。

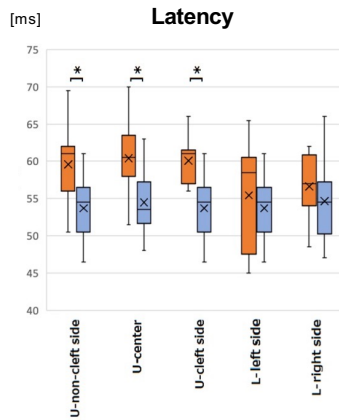


図3：頂点潜時（口唇）

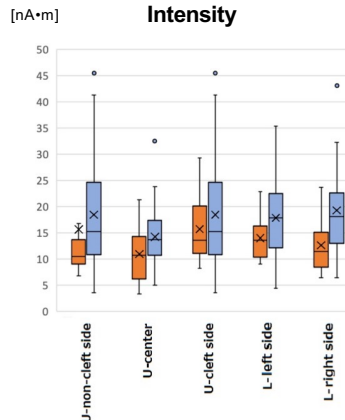


図4：信号強度（口唇）

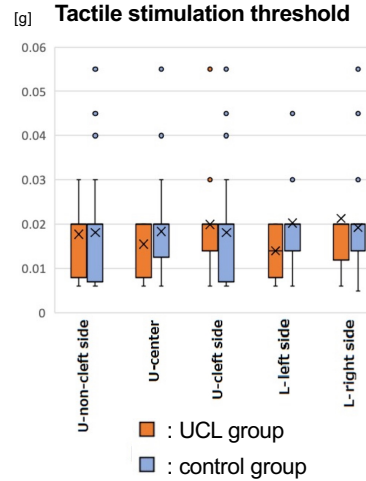


図5：感覚閾値（口唇）

(2) 口唇口蓋裂患者の口蓋感覚特性の検討

口蓋電気刺激時における SEFs（図6）を測定したところ、50.0ms 付近に観察された波形について以下の結果が得られた。

- 頂点潜時について：口唇口蓋裂患者群の潜時は、切歯乳頭部刺激時の裂側半球と口蓋非裂側刺激時の対側半球において、健常者群よりも有意に延長した（表1、図7）。これは、口蓋形成術によって生じた癒痕の影響により、口蓋非裂側や切歯乳頭への大口蓋神経の再生が阻害されたため（Suda Y et al., 2000）、代わりに鼻口蓋神経が伸長し、潜時が延長した部位の感覚受容を補っている可能性がある。
- 信号強度について：すべての刺激部位において、2群間で信号強度に有意差は認められなかった（表2）。中枢神経系にある多シナプス組織により、末梢からの微弱な電気信号が増幅している可能性がある（Lin Y et al., 2003）。
- 主観的評価法による感覚閾値について：すべての評価部位において、口唇口蓋裂患者群の口蓋感覚閾値は健常者群よりも有意に高かった（表3）。口蓋裂患者では、粘膜骨膜切除による末梢神経の完全切除と、術後の露出骨と密に結合した癒痕組織による末梢の神経再生障害により、手術創中央部への再生神経線維の伸長は認められなく（Suda Y et al., 2000）、口唇口蓋裂患者群の口蓋感覚閾値が健常者群よりも高くなったと考えられる。

表1：頂点潜時（口蓋）

Peak latencies (ms) for each area in the UCLP group and control group.

	Incisor papillae		Posterior palate		Non-cleft side of palate		Cleft side of palate		Left wrist
	NS	CS	NS	CS	NS	CS	NS	CS	
UCLP group	48.5 ± 3.5	55.8 ± 5.4*	51.3 ± 5.4	53.8 ± 8.2	48.4 ± 4.6	56.8 ± 5.6**	50.1 ± 7.1	53.6 ± 6.9	18.8 ± 1.1
Control group	47.9 ± 3.6	49.7 ± 4.3	49.6 ± 5.9	54.8 ± 5.2	48.0 ± 4.7	48.2 ± 4.5	50.8 ± 6.1	49.6 ± 6.7	19.0 ± 1.0

NS, non-cleft side; CS, cleft side. The latency was significantly longer in the UCLP group than in the control group in the incisor papillae (CS) (*P < 0.01) and non-cleft side of the palate (CS) (**P < 0.05).

表2：信号強度（口蓋）

Intensities (nAm) for each area in the UCLP group and control group.

	Incisor papillae		Posterior palate		Non-cleft side of palate		Cleft side of palate		Left wrist
	NS	CS	NS	CS	NS	CS	NS	CS	
UCLP group	16.7 ± 2.6	15.7 ± 7.4	17.8 ± 7.4	14.9 ± 4.7	11.2 ± 3.2	11.6 ± 5.2	13.1 ± 7.4	12.3 ± 4.1	18.4 ± 8.0
Control group	17.8 ± 8.6	17.0 ± 10.0	21.1 ± 12.4	22.1 ± 11.7	14.6 ± 5.0	14.7 ± 5.1	15.0 ± 7.0	16.9 ± 6.8	21.3 ± 7.8

NS, non-cleft side; CS, cleft side. The intensities of the UCLP group and the control group were not significantly different.

表 3 : 感覚閾値 (口蓋)

Palatine sensory thresholds of electrical stimulation for each area in the UCLP group and control group.

	Incisor papillae	Posterior palate	Non-cleft side of palate	Cleft side of palate
UCLP group	1.1 ± 0.8**	1.9 ± 1.3*	1.5 ± 0.7**	1.6 ± 0.7*
Control group	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3

The intensities of the UCLP group and the control group were not significantly different. The palatine sensory thresholds in all areas of the UCLP group were significantly higher than those of the control group (*P < 0.01, **P < 0.05).

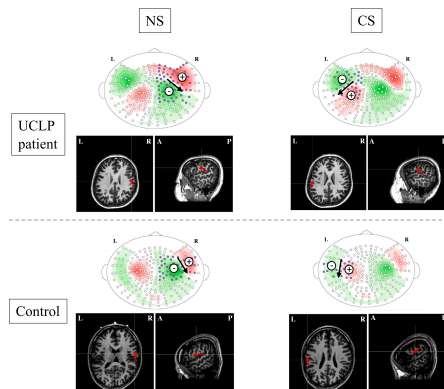


図 6 : 単一等価電流双極子と等磁場線図

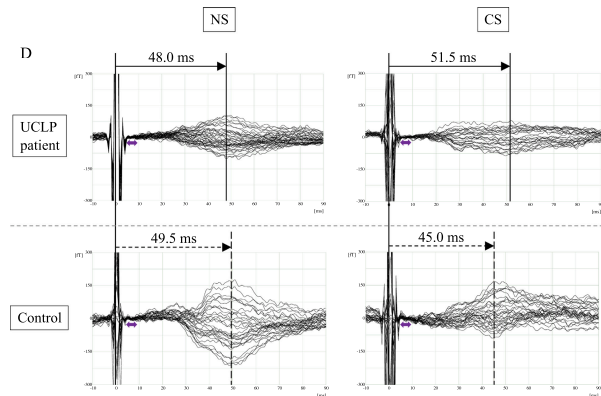


図 7 : SEFs の波形

これらの成果については、第 14 回国際口蓋裂学会 (CLEFT2022, Edinburgh, UK) にて発表を行った。口唇口蓋裂患者の口腔感覚特性と言語機能との相関性については、現在さらに検討を進めている。

<引用文献>

- ① Mossey P, Castilia E. Global registry and database on craniofacial anomalies, World Health Organization, Geneva 2003.
- ② 宮崎正, 小浜源都, 手島貞一, 大橋靖, 高橋庄二郎, 道健一, 待田順治, 河合幹, 筒井英夫, 下里常弘, 田代英雄, 田縁昭, 西尾順太郎. 我が国における口唇口蓋裂の発生率について. 日口蓋裂会誌. 10(2):191-195, 1985.
- ③ Noguchi M, Suda Y, Ito S, Kohoma G. Comparison of palatal sensitivity after treatment of cleft palate by a supraperiosteal or mucoperiosteal flap. Br J Oral Maxillofac Surg. 42:432-435, 2004.
- ④ Steere KA. Palatal tactile sensitivity in adults with repaired cleft lip and palate. Chapel Hill. 2010.
- ⑤ Seddon HJ. Three types of nerve injury. Brain. 66:237-288, 1943.
- ⑥ Ahcan U, Améz ZM, Bajrović F, Janko M. Contribution of collateral sprouting to the sensory and sudomotor recovery in the human palm after peripheral nerve injury. Br J Plast Surg. 51:436-443, 1998.
- ⑦ Suda Y, Noguchi M, Kohama G, Ninomiya T, Tatsumi H. Nerve growth associated with the healing process of two type palatal wounds in young rats: An immunohistochemical study. Sapporo Med. J. 69 (3-6):75-86, 2000.
- ⑧ Lin Y, Shih Y, Chen J, Hsieh J, Yeh T, Liao K, Kao C, Lin K, Wu Z, Ho L. Differential effects of stimulus intensity on peripheral and neuromagnetic cortical responses to median nerve stimulation. Neuroimage. 20(2):909-917, 2003.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimada Eriya, Hihara Hiroki, Kitayama Chihiro, Kanno Akitake, Kawashima Ryuta, Sato Akimitsu, Imai Yoshimichi, Nakasato Nobukazu, Igarashi Kaoru, Kanetaka Hiroyasu	4. 巻 184
2. 論文標題 Somatosensory evoked magnetic fields induced by electrical palate stimulation in patients with unilateral cleft lip and palate after palatoplasty	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 30～37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2022.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kitayama Chihiro, Shimada Eriya, Hihara Hiroki, Kanno Akitake, Nakasato Nobukazu, Imai Yoshimichi, Sato Akimitsu, Kawashima Ryuta, Igarashi Kaoru, Kanetaka Hiroyasu	4. 巻 17
2. 論文標題 Magnetoencephalographic evaluation of repaired lip sensation in patients with cleft lip	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0274405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0274405	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Eriya Shimada, Hiroki Hihara, Chihiro Kitayama, Akimitsu Sato, Yoshimichi Imai, Kaoru Igarashi, Hiroyasu Kanetaka
2. 発表標題 Brain Functional Evaluation of Periodontal Sensation of Patients with Cleft Palate after Palatoplasty
3. 学会等名 CLEFT 2022 (14th International Cleft Congress) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chihiro Kitayama, Eriya Shimada, Hiroki Hihara, Yoshimichi Imai, Akimitsu Sato, Kaoru Igarashi, Hiroyasu Kanetaka
2. 発表標題 Somatosensory evoked magnetic fields of lip sensation of patients with cleft lip after cheiloplasty
3. 学会等名 CLEFT 2022 (14th International Cleft Congress) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田 栄理遣, 日原 大貴, 北山 ちひろ, 菅野 彰剛, 中里 信和, 五十嵐 薫, 金高 弘恭
2. 発表標題 口蓋形成術後の片側性唇顎口蓋裂患者の口蓋電気刺激による体性感覚誘導磁界反応
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会 & 第5回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北山 ちひろ, 菅野 彰剛, 日原 大貴, 島田 栄理遣, 金高 弘恭, 中里 信和, 五十嵐 薫
2. 発表標題 体性感覚誘導磁界を用いた口唇形成術後の口唇感覚の客観的評価
3. 学会等名 第44回 日本口蓋裂学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chihiro Kitayama, Akitake Kanno, Hiroki Hihara, Eriya Shimada, Hiroyasu Kanetaka, Nobukazu Nakasato, Kaoru Igarashi
2. 発表標題 Objective evaluation of sensation of cleft lip patients after cheiloplasty with somatosensory evoked magnetic fields
3. 学会等名 第9回国際矯正歯科会議世界大会 (国際学会)
4. 発表年 2020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

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