

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592943

研究課題名(和文)日常生活におけるストレスは有床義歯による咬合支持回復の効果に影響するか？

研究課題名(英文) Does stress in daily life have influences on an effect of occlusal support reconstruction by removable denture?

研究代表者

前田 照太 (MAEDA, Teruta)

大阪歯科大学・歯学部附属病院・教授

研究者番号：10103110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：大臼歯部欠損患者の日常のストレスや気分との関連などを表すとされる起床時コルチゾール反応(CAR)と咬合支持回復との関係を検証した。いずれの被験者もストレス反応尺度とCARの関連は示さず、咬合支持との関連を明らかにできなかった。そこでどのような唾液中ストレスマーカーの組み合わせが客観的評価につながるか、健常被験者の口蓋に実験的口蓋床で、違和感刺激、疼痛刺激を付与の条件下で、精神的負荷を模した暗算をさせた。クロモグラニンAは精神的ストレスがあると疼痛をより感知しやすく、その指標として有用であること、NGFは慢性的に不安傾向にある人に対しては変動を受けやすいため指標としては適さない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：One of the aim of this study was to clarify the relation between stress or moods in daily life and an effect of occlusal support reconstruction in six patients with missing molar teeth. Salivary cortisol awakening response (CAR) was evaluated, which might indicate psychological trait in daily life. For a reason that has no relationship between CAR and psychological stress response scale, I did not reveal the influence of daily life stress on occlusal support reconstruction. The purpose of this study is to elucidate changes in salivary stress biomarkers for experimental acute pain and discomfort on the palatal mucosa in an attempt to model ill-fitting dentures, and to elucidate an effect of a mental arithmetic task on mechanical stimulus. A level of chromogranin-A was useful indicators of pain, and there was a possibility that psychological stress might increase the sensation of pain. As a level of NGF in subjects with chronic anxiety had wide fluctuations, it was not useful indicator.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：咬合支持喪失 ストレスマーカー 唾液 起床時ストレス反応 疼痛刺激

1. 研究開始当初の背景

唾液中のコルチゾールやクロモグラニン A の分析から不適合な義歯による不快症状が生体にとってストレス(distress)となることを明らかにしてきたが、歯の欠損以外の要因、すなわち患者の不安の程度、環境因子、ライフスタイルなどが関連していると考えられ、個人間の違いも大きく、個人の背景に持つストレスの状況を把握する必要性が認められた。そこでこれらの研究をさらに進展させ、義歯装着者の日常生活で受けているストレスの程度と咬合支持喪失に対する有床義歯の効果の程度に着目した。コルチゾールのサーカディアンリズムは朝は高く、午後になると低い値を示すが、近年の研究では朝起きてから 1 時間の間にコルチゾールが 50~160%の範囲で急激に上昇することが報告されている。この起床時コルチゾール反応 (Cortisol Awakening Response : CAR) は、ストレスが生体に負荷された時の視床下部下垂体 副腎系の活動を表す指標となり、その反応性から、日常のストレスや気分との関連などを表す。そのため本研究ではこの CAR を用いて個人のストレス値として利用できるものと考えた。

また口腔粘膜への実験的な疼痛刺激や違和感に対して唾液中バイオマーカーの種類によってその反応が異なることが分かったため、内分泌系、免疫系など複数のストレスマーカーの変動パターンによって初めてヒトの客観的なストレス評価が可能になると考えられた。どのようなストレスマーカーを組み合わせることが客観的評価につながるか、妥当性の高い評価法を開発する。

2. 研究の目的

(1) 大臼歯部欠損患者に、義歯を装着し、その前後の内分泌系と免疫系の様々な唾液中ストレスマーカーの変化と日常のストレスや気分との関連などを表すとされる起床時コルチゾール反応 (CAR) との関連を検証することにより、咬合支持回復が身体に及ぼす影響と日常のストレスとの関係を明らかにすること。

(2) どのような唾液中ストレスマーカーを組み合わせることが客観的評価につながるか、かつ簡便で妥当性の高い評価法を開発することも目的の 1 つであった。

3. 研究の方法

(1) 起床時コルチゾール反応の測定

唾液採取日：患者の来院日およびそれ以前の平日の 3 日間

唾液採取時間：起床直後、15 分後、30 分後、45 分後

唾 液：唾液採集容器 salivette のコントロールを 2 分間咀嚼または口腔内に保持した全唾液

保存法：採取後直ちに冷蔵庫または冷凍庫

に保存、来院日に冷凍バッグに入れて持参。起床時コルチゾール反応のピーク値、反応面積をもとめ、その代表値とした。

(2) 大臼歯欠損患者 12 名 (65~78 歳) に義歯製作過程で、アポイントごとに唾液の採取を行い中長期の観察を行った。但しサーカディアンリズムを考慮して、アポイントは、ほぼ同じ午後の時間に行った。また印象採得、義歯装着およびその約 1 ヶ月後に起床時コルチゾール反応のための唾液採取と心理的、身体的両面が測れる自己評定式のストレス反応尺度 (PHRF-SCL(SF)) の検査を行った。

(3) 機械的刺激と精神的負荷が種々の唾液中ストレスマーカーに及ぼす影響

健常有歯顎者男女計 8 人 (24.6±2.4 歳) を被験者とした。実験に先立ち実験的口蓋床 (違和感刺激を付与するための口蓋後方まで被覆させたもの (以下 d)、疼痛刺激を付与するために上記口蓋床に直径 2.5mm 厚さ 0.5mm のアクリル板を正中口蓋縫線と左右第一大臼歯の交叉する部位に貼付けたもの (以下 p)) を製作した。

負荷条件として上記の口蓋床 2 種類と、コントロールとして非装着の 3 種 (cont, d, p) とし、それぞれ無作為な順序で日を変えて行った。また、同一の被験者に同様の実験をランダムに日を変えて 2 回行った (図 1)。唾液中ストレスマーカーはコルチゾール濃度 (Cts)、クロモグラニン A 濃度 (CgA)、免疫グロブリン A 濃度 (sIgA)、NGF 濃度、および アミラーゼ活性 (AA) を測定。

分析：Salivette を 30 分間遠心分離 (ユニバーサル遠心分離機) し、分析まで -80 にて保存。分析日に解凍し、唾液サンプルをマイクロプレートのウェルに分注、競合 EIA 法、ELISA、Kinetic 法にて定量 (マイクロプレートリーダー)。

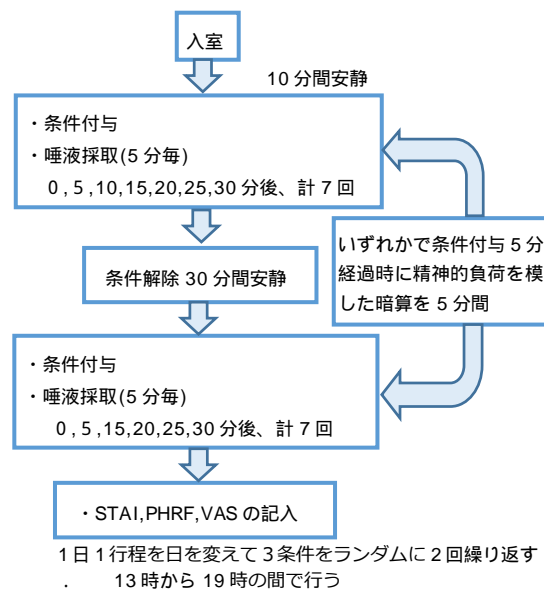
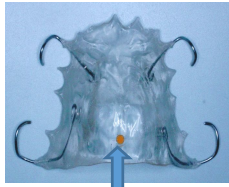


図 1 実験行程



直径 2.5mm 厚さ 0.5mm
アクリル板

図2 ワイヤークラaspを維持装置とした口蓋床疼痛を与えるために上記の正中口蓋縫線と両側第一大臼歯の交叉する部位に直径 2.5mm 厚さ 0.5mm のアクリル板を貼付

4. 研究成果

(1) 起床時コルチゾール反応の測定

いずれの被験者も起床直後が高いが CAR のピークは示さなかったもの 5 名, 他はピークは示すもののばらつきが大きかった. 被験者がプロトコル通りに起床直後に唾液採取を行わなかったなどのコンプライアンスに問題があったかもしれない. また高齢者では CAR のピークが小さいのかもしれないが, これに関してはもっと多くの被験者を検証する必要があると思われる.

今回の結果では, ストレス反応尺度

[PHRF-SCL(SF)] と CAR の関連は示さず, 咬合支持との関連を明らかにできなかった. そのため当初目論んでいた個人の背景に持つストレスの状況を把握する指標として検討するには至らなかった.

(2) 咬合支持域が失われている患者の義歯に対する不快症状の改善による急性的なバイオマーカーの変化

義歯に対して疼痛を訴えて来院した患者の義歯を調整し, 来院ごとに痛みに対する Visual Analogue Scale (VAS) と分析した各バイオマーカーとの関連を調べた結果, コルチゾールと アミラーゼにのみ相関が認められた. これは我々の過去の研究結果と同様であった. 他のマーカーでは, 個人差が極めて大きく義歯の影響を見る指標として明らかにできなかった.

(3) 機械的刺激と精神的負荷が種々の唾液中ストレスマーカーに及ぼす影響

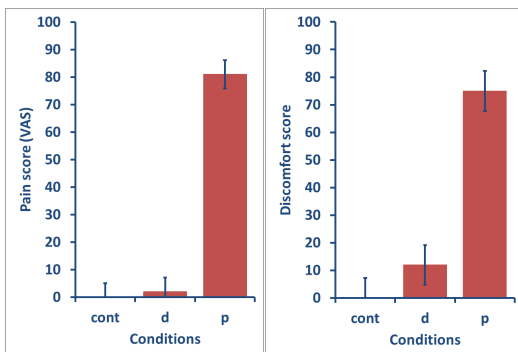


図3 負荷条件による痛みのスコア(左)と不快(右)のスコアの変化 口蓋床により疼痛が負荷されている。

口蓋条件間で有意差が認められた(図4). これまでの研究で侵害刺激を与えるとストレスにより交感神経, 免疫系が活性化され上

昇が見られることが明らかにされているため本研究においても口蓋刺激により同様の反応が現れたと考える. cortisol はこれまで上昇するという研究が多かったが今回疼痛時に減少を示した. これに関してはさらなる検証が必要である.

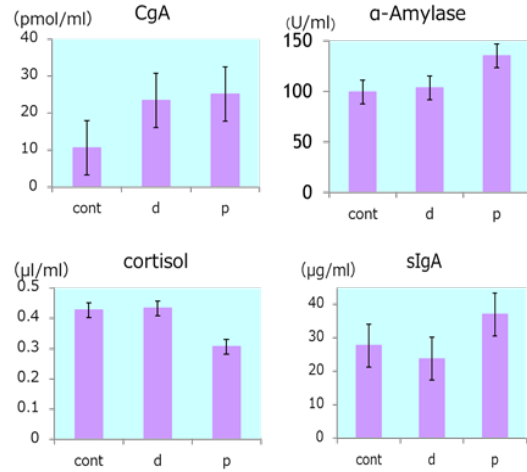


図4 各条件間でのストレスマーカー反応の相違
p<0.05 I : 95%信頼区間

精神的負荷に対して有意な反応を示した(図5). アミラーゼおよびコルチゾールは精神的負荷に対して減少傾向を示した.

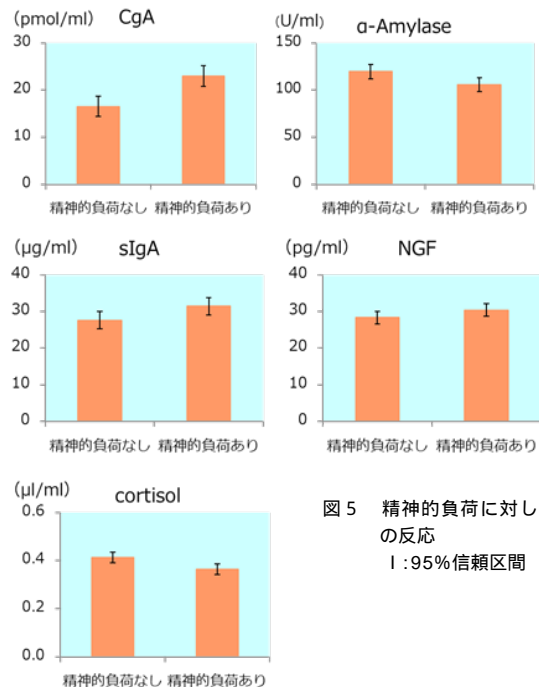


図5 精神的負荷に対しての反応
I : 95%信頼区間

クロモグラニン A では精神的負荷の有無と各条件間の交互作用に有意な差を認めた(図6). 精神的ストレスがあると疼痛をより感知しやすく, その指標として CgA が有用であると考えられる. 他のマーカーでは精神的負荷の有無と各条件間の交互作用に有意な差

を認めなかった。

精神負荷のない条件下では NGF と特性不安の間には強い相関を示した (図 7)。また精神負荷条件下では弱い相関を示した。これは心理的なストレスが NGF レベルを変化させるというこれまでの研究結果を支持する結果となった。他のストレスマーカーでは相関を示さなかった。

状態不安とはいずれのマーカーとも相関を認めなかった。

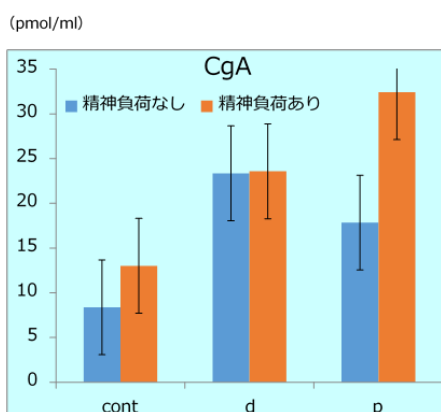


図 6 口蓋条件と精神的負荷官の交互作用の効果
p<0.05 I:95%信頼区間

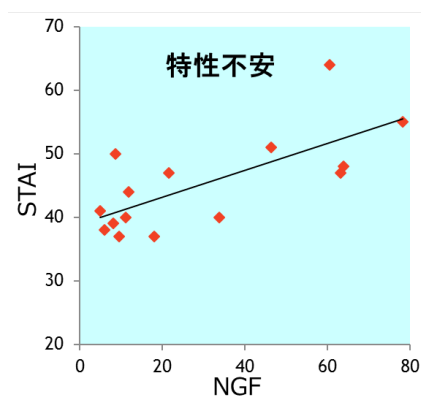


図 7 精神的負荷のない NGF と特性不安の相関
R=0.70 p<0.05

以上のことからクロモグラニン A は精神的ストレスがあると疼痛をより感知しやすく、その指標として有用であること、NGF は慢性的に不安傾向にある人に対しては変動を受けやすいため指標としては適さない可能性が示唆された。

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 2 件)

Furukawa M, Ito H, Maeda T, Nishizaki H, Okazaki J Furukawa M, Ito H, Maeda T, Nishizaki H, Okazaki J. Influence of different setting positions of maxillary major connectors on salivary stress markers, Journal of Osaka Dental University, 査読有 2012;46:127-135. Kokuba Y, Okuda K, Maeda T, Okazaki J. Influence of decline of occlusal support on bilateral striatal dopamine release in rats, Journal of Osaka Dental University, 査読有 2012;46:113-120.

[学会発表](計 4 件)

原弓加里, 前田照太, 岡崎定司. 精神的負荷が口蓋への刺激による唾液中ストレスマーカーの反応に及ぼす影響. 日本補綴歯科学会, 2015/05/31, 大宮ソニックシティ(さいたま市)

原弓加里, 前田照太, 西崎宏, 岡崎定司. 機械的刺激と精神的負荷が種々の唾液中ストレスマーカーに及ぼす影響について. 日本補綴歯科学会, 2014/05/25, 仙台国際センター(仙台市)

Maeda T, Hara Y, Okazaki J. Influence of mechanical stimulus applied to palatal mucosa with mental stress on stress markers in saliva. Harvard School of Dental Medicine Continuing Education Course, 2014/05/19, Boston, Massachusetts, U.S.A

Maeda T, Kon-I H, Ogawa F, Oi H, Kitano T, Kikuchi Y. Influence of Ill-fitting Removable Partial Denture on Stress Hormone in Saliva. Japan-China Dental Conference 2012, 2012/04/27, Chengdu, China

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 照太 (MAEDA, Teruta)

大阪歯科大学・歯学部付属病院・教授

研究者番号: 10103110

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし