

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463191

研究課題名(和文) 消化器内科的アプローチによる咀嚼筋障害の根本療法の開発

研究課題名(英文) Development of fundamental therapy for temporomandibular muscle disorders by gastroenterological approach.

研究代表者

高田 寛子 (Takada, Hiroko)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：80634229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：健康な男性患者に対して、咀嚼が消化管ホルモンの血中濃度や胃の活動(胃排出能、胃電図)、自律神経機能に与える影響を調べることとした。消化管ホルモンの項目はグルコース、インスリン、ガストリン、グレリン、CCK、GLP-1とした。5時間かけてデータの採取を経時的に行い、採決済シリンジは各ホルモンに応じて処理を行い、実験終了後にすべての資料はサンプルボックスに入れて保管し、データ解析を行った。4人の被験者に対して、咀嚼ありなしの条件で、これらの実験を行ったが血中ホルモン濃度に有意な差は認められなかった。今後、被験者を増やすと同時に咀嚼筋障害を持つ患者に対しても調べる予定である。

研究成果の概要(英文)：Gastrointestinal hormones and ¹³C-acetate breath test with electrogastrography and electrocardiography was performed in healthy men who ingested a test meal with or without chewing gum. Blood samples for the measurement of glucose, insulin, gastrin, ghrelin, CCK, and GLP-1 were drawn before the meal and at 30-min intervals after the beginning of test meal consumption until the end of the session 240 min later. As a result, no significant difference in gastrointestinal hormones was observed between the two trials in 4 healthy men. A causal relationship between gastrointestinal hormones and temporomandibular muscle disorders was not determined in this study and should be investigated in future studies.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咀嚼 消化管ホルモン 咀嚼筋障害 消化管運動

1. 研究開始当初の背景

咀嚼筋障害は顎関節疾患の分類の一つで、筋・筋膜痛や筋スパズム痛等が含まれる。また、局在性の疼痛や関連痛、多くの寄与因子が相互に関連して複雑な症状を示すと言われているが、病因と病理学に関する科学的データは少ない。従って、咀嚼筋障害の治療方法は主に薬物療法、スプリント療法、理学療法等の対症療法のみで根本療法はまだない。

私共はこれまで、顎口腔機能に関する先駆的研究 (Miyawaki et al., J Dent Res 2000, 2001a, 2001b, 2005) に加え、全身の中でも特に顎口腔に近接する食道や胃などの上部消化管と顎口腔の密接な関連性を明らかにしてきた。咀嚼筋障害のリスクファクターである睡眠時ブラキシズムが胃食道逆流 (胃酸が食道内へ逆流する現象) に関連して生じること (Miyawaki, et al., Sleep 2003) や、睡眠時に食道内へ酸を注入して胃食道逆流を再現した際、ブラキシズムと唾液の嚥下が高頻度で生じたことから、ブラキシズムは唾液の分泌や嚥下を促進し、食道内の酸の洗い流しと中和 (酸クリアランス) を行い、胃・食道の疾患の予防に役立つことを報告した (Ohmure, Miyawaki, et al., J Dent Res 2010)。

そして、これまで得られた知見を臨床に役立てるために胃酸分泌抑制剤の歯科応用に関する国内外の特許も取得し (Miyawaki, 特許第 4355703 号) 睡眠時ブラキシズム患者に対して、胃食道逆流症の診断治療薬であるプロトンポンプ阻害剤 (PPI) を投与すると咬筋筋電図のバースト頻度の減少を認め、睡眠時ブラキシズム患者に対して PPI は有効であることを明らかにしつつある (Ohmure et al., in preparation)。

一方、胃食道逆流時により生じる睡眠時ブラキシズムは咀嚼筋障害の初発因子、永続因子であり、上記の私共の報告や胃食道逆流症患者に咀嚼筋障害が多いとする最近の報告 (Gharaideb, 2010) を加味すると、上部消化管疾患と咀嚼筋障害の関連性が考えられる。また、胃食道逆流症患者は酸暴露時間が長くなると、食道炎を引き起こし嚥下困難になりやすいため、ブラキシズムによって嚥下が促進されるメカニズムが予想される。これらのことから、私共は難治性の咀嚼筋障害は上部消化管機能と関連があるのではないかという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで存在していなかった咀嚼筋障害の根本療法を開発することである。現在、咀嚼筋障害に対して対症療法が行われている。私共は咀嚼筋障害の原因の一つと考えられている睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流との関連性を初めて明らかにした。また、胃食道逆流症患者に咀嚼筋障害

が多いことも最近報告されていることから咀嚼筋障害は上部消化管疾患と関連があるのではないかという着想に至った。本研究では、顎口腔、上部消化管および脳機能の因果関係を胃電図、fMRI 等の検査機器を用いて調べ、上部消化管症状と咀嚼筋障害を持つ患者に胃酸分泌抑制剤や消化管運動改善薬等を投与して咀嚼筋症状の変化について検討し、新たな治療法の開発に繋げることとした。

3. 研究の方法

(1) 咀嚼筋障害と上部消化管の関連性の解明
胃食道逆流症患者は咀嚼筋障害の罹患率が高いと言われているが咀嚼筋障害患者の上部消化管症状については明らかでないため、咀嚼筋障害患者の上部消化管症状や機能を¹³C 呼気試験 (胃排出能)、胃電図 (電気的活動)、アンケート等を用いて調べる。

【対象】健康で個性正常咬合を有する成人男性 15 名、鹿児島大学病院矯正歯科に顎関節症を主訴として来院した患者のうち、咀嚼筋障害を有する患者 30 名。本研究ではすべての被験者に対して、倫理委員会で承認された説明文書を用いて説明を行い、同意を得る。

【咀嚼筋障害の確定診断】口腔内診査や顎関節症の症状 (筋筋痛、顎関節痛、開口障害、関節雑音等) を調べ、また、顎関節と咀嚼筋の MRI 検査を行い、顎関節症の研究用診断基準 (The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders Schiffman, 2010) により咀嚼筋障害を確定診断する。

【口腔疾患、咬合、顎口腔機能の検査】

口腔疾患の調査: 残存歯数、齲蝕、楔状欠損の有無、歯の咬耗、顎関節症状について調べる。

咬合: 顔面・口腔内写真の撮影、口腔模型の作製を行い、顔貌と咬合状態を精査する。

顎口腔機能: 咬合力と咬合接触面積、咀嚼能率 (グミゼリー)、唾液流出量、唾液緩衝能も調べる。

【全身の健康状態および消化管疾患の調査】

全身の健康状態: 健康状態に関する問診を行うと共に、喫煙、飲酒、ストレス、食事の規則性、食事内容や過食の有無、姿勢、腹圧などの関連因子について聞き取り調査を行う。

上部消化管疾患の診断: QUEST 問診票と F スケール問診票 (Kusano et al., 2004) を用いて上部消化管症状を評価する。その後、消化器内科医が内視鏡検査を行い、上部消化管の精査を行うと共に観察研究で使用する内圧カテーテルの挿入長を計測する。

【観察研究】

測定手順被験者には観察研究前日夜 9 時以降の絶食を指示する。体位の影響を排除するため被験者には左側臥位をとらせる。試験食摂取前 30 分から摂取後 240 分まで次の ~ の測定を行う。

¹³C 呼気試験 (胃排出能): ¹³C-acetate を

含んだ液状試験食 200ml を摂取させた後、240 分間 20 回の呼気採取を行い、呼気中に現れる $^{13}C^{18}O_2$ 存在比の経時的な変化を調べることで胃排出速度を算出する。蠕動運動による運搬を正確に評価するために試験食は増粘剤を添加して適度な粘性を持たせる。呼気採取は摂取後 2 時間まで 5 分毎、その後 2 時間は 10 分毎に行う（合計 36 回）。

胃電図（胃の電氣的活動）：胃電図を記録には携帯型胃電図計を用いる。通法に従って、ディスプレイ電極を腹部に貼付し、フィルター条件 1.5~5.4cpm、サンプリング周波数 1Hz で記録を行う。

胃内圧：被験者の鼻腔から消化管内圧計測用カテーテルを挿入し、圧検出部が胃体部近位前庭部、遠位前庭部に位置するように設置する。検出された圧力はトランスデューサーを介して多用途生体アンプ（Polymatell、TEAC）で記録し、胃のポンプ作用を解析する。

咀嚼筋筋電図・嚥下の頻度：咬筋、側頭筋、顎下腹筋の筋電図を多用途生体アンプで記録し、その活動量を解析する。喉頭部に加速度センサーを貼付して嚥下を同定し、その頻度を算出する。

自律神経機能：多用途生体アンプを用いて CM5 誘導心電図を記録し、記録された波形から自律神経機能解析ソフト（Map1060、ニホンサンテック）を用いて R 波の検出と心拍周期変動のスペクトル解析を行い、交感神経活動と副交感神経活動を評価する。

血糖値、血中ホルモン濃度：試験食摂取前と摂取後 2 時間までは 30 分毎、その後 2 時間は 60 分毎に計 7 回の採血を行う。採血には EDTA2 およびアプロチニン入り採血管を使用し、採血後直ちに血清分離し、 $-80^{\circ}C$ で保管する。計測項目はグルコース、インスリン、グルカゴン、ガストリン、モチリン、グレリン、GIP、CCK、GLP-1、レプチンとする。

体温モニタリング：体温モニター（テルモファイナー、テルモ）を用いて、皮膚表面測定用のプローブを右手の甲に装着する。

(2) 実験的不正咬合が胃の活動や自律神経機能、内分泌機能に及ぼす影響の解明
不正咬合や歯の喪失等によって引き起こされる顎口腔機能（咀嚼、咬合力、唾液分泌、嚥下等）の低下が上部消化管の機能（胃の運動機能、胃排出能等）に及ぼす影響を調べる。また、胃・食道の機能の低下や知覚過敏が、迷走神経による求心性情報を介して、顎口腔機能の低下した咀嚼筋障害に影響することを明らかにする。

(3) 咀嚼筋障害の根本療法の開発

咀嚼筋障害患者に対し、上部消化管疾患の改善で筋痛の症状に変化があるかどうかを明らかにする。

(1)~(3)の予備実験として、健康な成人男性と咀嚼筋障害を有する男性患者を対象に咀嚼筋障害の症状と上部消化管の症状や機能における相関関係の有無を検証することとした。上部消化管の運動機能には自律神経た

けでなく、消化管ホルモン分泌動態にも影響を与える。消化管ホルモンについて評価する際、様々な消化管ホルモンの血中濃度の経時的変化を調べる必要がある。その測定には長時間の採血が必要だがヒトにおいて消化管ホルモンの血中濃度を評価する非侵襲的手法が確立されていないため、点滴などで使用する留置針を用いて、多頻度採血を行い、血中ホルモン濃度の経時的変化を評価する手法を検討した。

個性正常咬合を有する健康な成人男性 5 名 (31.8 ± 5.1 歳) で、消化器疾患、アレルギー、抗凝固剤の服用および出血性疾患の既往がある者は対象から除外した。被験者には試験前日 9 時以降の絶飲食を指示し、測定は朝 8 時から開始した。まず、血管留置針（サーフロー-F&F）20G を上腕部の尺側正中静脈あるいは橈側静脈に刺入した。その際、視覚的・感覚的刺激の排除：留置針の外筒に延長カテーテル（50cm）をつなげ、術者と被験者との間をカーテンでしきり手技が見えないようにし、延長チューブ先の三方活栓に装着したシリンジから採血した。血液の凝固によるカテーテルの閉塞の予防するために三方活栓に接続した延長チューブ（50cm）に 50ml 生理食塩水入りシリンジを装着し、生食を採血時以外に 60ml/h で注入した上で、採血を行った。採血時には延長カテーテル内の生食をシリンジで除去してから別のシリンジで 1ml の採血を行った。延長チューブの容量は 1.7ml であるが、シリンジによる生食の除去を 1.7ml 行った場合、その直後に採取した血液の成分にバラつきが出る可能性がある。そこで、我々は採取した血液の成分が一定となる生食の除去量を調べるため、除去する生食の量を 2ml、3ml、4ml、5ml、6ml とし、その順序はランダムとした。血液成分の評価として血糖値を携帯型自己血糖測定器（フリースタイルフリーダムライト、アボットジャパン）で測定した。各サンプルで 3 回ずつ血糖値の測定を行い、その平均値を代表値とした。採血間隔は 15~30 分とし、採血時以外は生理食塩水を 60ml/h で注入した。

4. 研究成果

予備実験の結果、採血後にカテーテル内の生理食塩水で満たすことでカテーテルの塞栓は回避されて、カテーテル容量の約 2 倍に相当する 4ml の生理食塩水と血液を除去した後に血液サンプルを採取することで、バラつきの少ない安定した測定を行えることが確認できた。

これらの手法を用いて、健康な男性患者に対して、咀嚼が消化管ホルモンの血中濃度や胃の活動（胃排出能、胃電図）、自律神経機能に与える影響を調べることにした。消化管ホルモンの項目はインスリン、ガストリン、グレリン、CCK、GLP-1 とした。試験食摂取前と摂取後の 4 時間、データの採取

を経時的に行い、採血済シリンジは各ホルモ
ンに応じて処理を行い、実験終了後にすべての資料はサンプルボックスに入れて-80
で保管し、データ解析を行った。これまで4
人の被験者に対して、試験食摂取時における
咀嚼ありなしの条件で、これらの実験を行っ
たが血中ホルモン濃度に有意な差は認めら
れなかった。胃排出能および胃電図につい
ても2条件に有意な差を認めなかった。実験が
長時間かかる上に経時的な採血を要するた
め、被験者がなかなか集まらず、実験が予想
よりも進めることができなかった。被験者を
増やして統計を行う必要があると思われる。
今後、被験者を増やすと同時に咀嚼筋障害を
持つ患者に対しても調べ、実験的不正咬合が
胃の活動や自律神経機能、内分泌機能に及ぼ
す影響の解明や咀嚼筋障害の根本療法の開
発を行っていく予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

咀嚼が上部消化管機能に与える影響～消
化管ホルモン分泌動態の解析手法の検討
～

発表者：高田寛子，大牟禮治人，小柳宏太
郎，迫口陽子，橋本恭子，永山邦宏，
宮脇正一

第73回日本矯正歯科学会，
日時：2014年10月20日～2014年10月22
日

場所：千葉県幕張メッセ(千葉県、千葉市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高田寛子(TAKADA, Hiroko)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究
員
研究者番号：80634229

(2) 研究分担者

宮脇正一(MIYAWAKI, Shoichi)
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授
研究者番号：80295807

大牟禮治人(OHMURE, Haruhito)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究
員
研究者番号：00404484

永山邦宏(NAGAYAMA, Kunihiro)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教
研究者番号：60583448

(3) 連携研究者

なし()

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし()