

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463114

研究課題名(和文)脳機能を介した片頭痛 - 酸関連疾患 - 顎関節症の負のサイクルの解明

研究課題名(英文)The brain function relationship among migraine, gastrointestinal disease and TMD

研究代表者

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：60583458

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)：咀嚼筋部あるいは顎関節部に痛みを伴う顎関節症患者は、噛みしめ時に健常者の脳賦活部位に加えて、前頭前野等が賦活していた。また、顎関節症患者の中には、咀嚼運動時や噛みしめ時に一次運動野の賦活が消失している者もいた。さらに、顎関節症患者を、咬筋あるいは顎関節部に限局する痛みの部位によって群分けし、咀嚼運動時や噛みしめ時の各部位の痛みに対する脳賦活部位を検討したところ、咬筋部に痛みが限局している被験者は前頭前野背外側部が賦活し、痛みと同側の咀嚼運動野の賦活が消失し、顎関節部に痛みが限局している被験者は痛みと反対側の咀嚼運動野の賦活が消失していた。顎関節症状の消失後は、脳賦活部位は拡大した。

研究成果の概要(英文)：We revealed the following points regarding the brain function activation during clenching in TMD patients. (1) The pain of the masseter muscle activated PFC area and inhibited SMC activation on the same side of the pain. (2) The pain of the temporomandibular joint pain activated PFC area and inhibited SMC activation on the opposite side of the pain. (3) Significant correlations were observed among anterior disk displacement without reduction, joint effusion and the pain of temporal region around TMJ. (4) The PFC activation expanded after removing the pain.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：顎関節症 酸関連疾患 片頭痛 fMRI

1. 研究開始当初の背景

日本人の多くが片頭痛に悩んでいるとされており、発作中には患者のQOLは著しく損なわれる。また、片頭痛により、自律神経が抑制され、食道内の酸への知覚が過敏となり、胃食道逆流や機能性胃腸症等の酸関連疾患や消化器症状が増加することが報告されている。近年の世界的な頭痛に関する疫学調査によって、片頭痛患者は咀嚼筋部や顎関節部に痛みを伴う顎関節症の罹患率が高いという報告がなされていることから、片頭痛の発現と酸関連疾患や顎口腔の機能障害との強い関連が疑われる。しかしながら、顎口腔の機能障害と片頭痛の相互関連や、酸関連疾患が片頭痛の発現に及ぼす影響については未だ不明な点が多い。

片頭痛の発現機序として、ストレス、疲労、睡眠習慣等が刺激となり、脳内の血流量が増加することで血管周囲に炎症が起こり、結果的に頭痛として自覚されるという三叉神経血管説が示されている。従って、片頭痛と酸関連疾患や痛みを伴う顎関節症との脳内の血流量の変化による関連が強く疑われるが、これら領域の異なる疾患の関連を脳機能の点から調べた報告は皆無である。

2. 研究の目的

本研究ではfMRIを用いて行ってきたこれまでの研究実績と手技により、脳機能を介する片頭痛、酸関連疾患および顎口腔の機能障害の疾患の関連を明らかにする。これらが解明されれば、片頭痛の発現機序が明らかになるだけでなく、全身の健康状態における口腔領域の重要性が高まり、顎口腔機能の新たな生理学的意義を提唱することができる。

3. 研究の方法

片頭痛と酸関連疾患や顎関節症状との関連性を明らかにするために、選定した各群に対し、質問紙調査や筋電図計測、心電図測定、頭痛や顎関節症に関する痛みの記録等を行い、痛みによる咀嚼筋の抑制程度と片頭痛の痛みとの関連などを調べる。

次に、片頭痛と酸関連疾患や痛みを伴う顎関節症との脳機能を介した関連性を明らかにするために、咀嚼運動や、内科医協力のもと食道内への実験的酸刺激と同時にfMRI検査を行い、脳賦活部位を調べ、その特徴を抽出する。その後、顎関節や頭痛の症状が消退し

た被験者に対して、消化器症状や頭痛の実態調査や、咀嚼運動時等のfMRI検査を再度行い、症状の消退前後の実態や脳賦活部位の比較を行う。

4. 研究成果

(1) 咀嚼運動時と噛みしめ時に、咀嚼筋部あるいは顎関節部に痛みを伴う顎関節症患者と顎口腔機能に異常がない健常者の脳賦活部位を検討した。その結果、健常者の脳賦活部位に加えて、顎関節症患者は前頭前野や島皮質等が賦活していた(図1)。

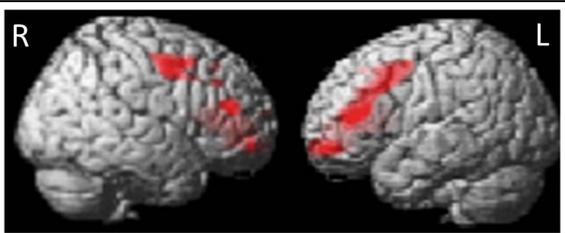
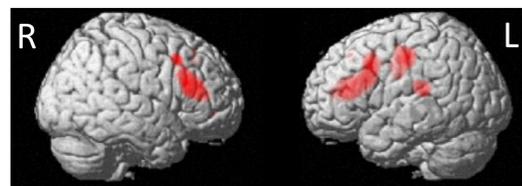


図1：顎関節症患者の噛みしめ時の脳賦活部位

また、顎関節症患者の中には、咀嚼運動時や噛みしめ時に一次運動野の賦活が消失している者もいた。これらの結果は、前頭前野等が痛みに対して咀嚼運動や噛みしめを抑制したことを反映していると考えられた。

(2) 顎関節症患者を、咬筋あるいは顎関節部に限局する痛みの部位によって群分けし、咀嚼運動時や噛みしめ時の各部位の痛みに対する脳賦活部位を検討したところ、咬筋部に痛みが限局している被験者は、前頭前野背外側部が賦活し、痛みと同側の咀嚼運動野の賦活が消失していた(図2)。

右側咬筋に痛みがある患者の噛みしめ時の脳賦活部位



左側咬筋に痛みがある患者の噛みしめ時の脳賦活部位

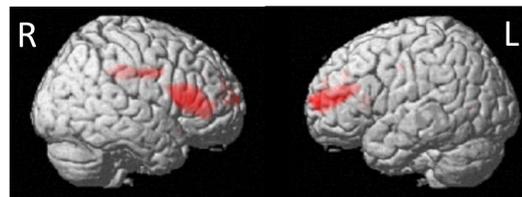


図2：咬筋部に痛みがある患者の噛みしめ時の脳賦活部位

(3) 顎関節部に痛みが限局している被験者は、噛みしめ時に前頭前野背外側部が賦活し、

痛みと反対側の咀嚼運動野の賦活が消失していた(図3)。

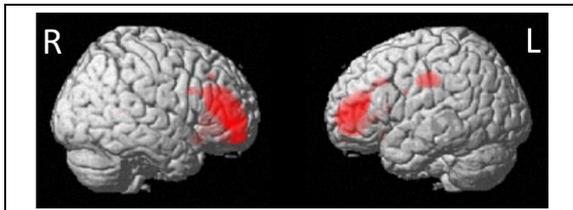


図3：左側顎関節部に痛みがある患者の噛みしめ時の脳賦活部位(典型例)

以上から、咬筋部に限局する痛みに対しては、痛みと同側の咀嚼運動野が抑制され、顎関節部に限局する痛みに対しては痛みと反対側の咀嚼運動野が抑制されることで咀嚼運動が抑制されることが示唆された。

(4) 顎関節症と頭部や顎関節部の痛みとの関連を検討した結果、関節円板の前方転位や joint effusion と顎関節部周囲の頭部の痛みの関連が示唆された(図4)。

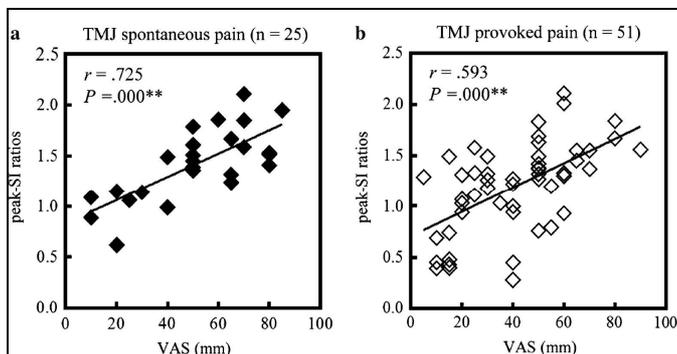


図4：顎関節部周囲の痛みと関節円板後部の炎症との強度の関連

(5) 顎口腔の機能異常と胃・食道症状や胃食道内所見との関連について検討した。公募により集まった顎口腔の機能異常(歯ぎしりなど)を自覚している者に対し、睡眠ポリグラフ検査を行い、ブラキシズムの研究用診断基準を満たす患者12名を対象とした。問診票を用いて上部消化管症状を評価した後、消化器内科医が内視鏡検査を行い、胃・食道内を評価した結果、以下の知見が明らかになった。

被験者のうち半数に胃腸症状が認められた(Table)。

Table. Variability of the efficacy ratio and gastrointestinal findings												
Patient ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Variability of efficacy ratio	●	△	△	○	●	N/A	○	△	△	●	●	○
GI symptoms (FSSG score)	3	6	4	7	3	9	2	11	5	15	21	9
Reflux esophagitis (modified LA classification)	-	-	M	M	M	M	-	M	-	-	M	-
Hiatal hernia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+

被験者のうち、6名の患者に胃食道粘膜の

炎症が認められ(ロサンゼルス分類grade M以上)、他2名に食道裂孔ヘルニアが認められた(Figure)。

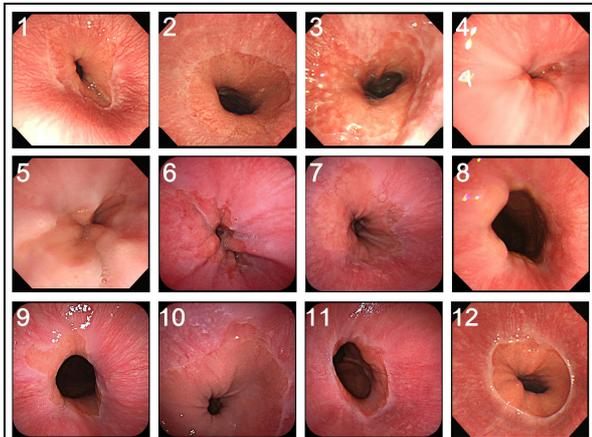


Figure. Endoscopic findings in the gastroesophageal junction of patients prior to the intervention. The numbers indicate the patient ID. Whitish cloudiness of the lower esophageal mucosa were observed in 3, 4, 5, 6, 8, 11.

その他に、胃食道粘膜に炎症等の所見が認められないが、胃腸症状を有している患者が2名認められた。以上から、顎口腔の機能異常は胃食道疾患と密接な関連性があることが示唆された。

(6) スプリント治療と咬合治療により、咬筋部の疼痛が消失し、開口度の増加が認められた患者に対し、治療前後の噛みしめ時の脳賦活部位を比較したところ、治療後のfMRIでは、初診時に比較して左側前頭前野の賦活は消失し、咀嚼運動野の賦活や領域の賦活量は増加した(図5)。

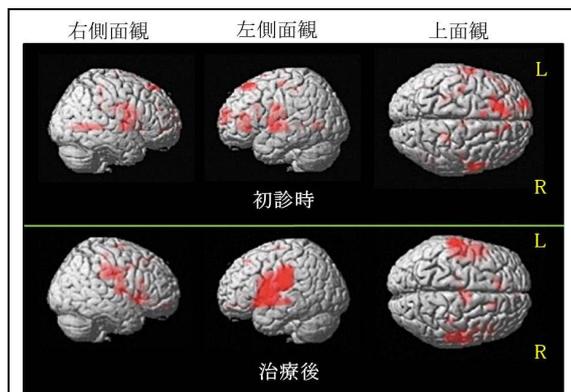


図5：左側咬筋部に痛みがある患者の治療前後の噛みしめ時の脳賦活部位(典型例)

咀嚼筋痛やスパズムに対するスプリント治療効果に関し脳機能を介して客観的に評価できることが示唆された。

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6件)

1. Suenaga S, Nagayama K, Nagasawa T, Kawabata Y, Indo H, Majima JH. Evaluation of the relationship between contrast-enhanced magnetic resonance characteristics and joint pain in patients with temporomandibular disorders. Oral Radiology. 2016; 32(2): 87-97. 査読有
2. Ohmure H, Kanematsu-Hashimoto K, Nagayama K, Taguchi H, Ido A, Tominaga K, Arakawa T, Miyawaki S. Evaluation of a Proton Pump Inhibitor for Sleep Bruxism: A Randomized Clinical Trial. J Dent Res. 2016; 95(13): 1479-1486. 査読有
3. Suenaga S, Nagayama K, Nagasawa T, Kawabata Y, Indo H, Majima JH. Evaluation of the relationship between contrast-enhanced magnetic resonance characteristics and joint pain in patients with temporomandibular disorders. Oral Radiology. 2016; 32(2): 87-97. 査読有
4. Nagayama K, Tomonari H, Kitashima F, Miyawaki S. Extraction treatment of a Class II division 2 malocclusion with mandibular posterior discrepancy and changes in stomatognathic function. The Angle Orthodontist. 2015; 85: 314-321. 査読有
5. 北嶋文哲, 上村裕希, 友成博, 永山邦宏, 宮脇正一. 上顎左側第一大臼歯欠損を伴うAngle 級2類不正咬合症例. 九州矯正歯科学会雑誌. 2014; 10: 1-8. 査読有
6. 窪田健司, 友成博, 永山邦宏, 宮脇正一. 拡大ネジ付きアクチベーターとエッジワイズ装置を用いて非抜歯治療を行ったAngle II 級1類症例. 九州矯正歯科学会雑誌. 2014; 10: 9-18. 査読有

[学会発表](計15件)

1. 永山邦宏, 末永重明, 宮脇正一. クレンジング時の脳賦活の左右差について: fMRI を用いた研究. 第13回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示 2018年2月17-18日 鹿児島県鹿児島市
2. 橋本恭子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の効果 —ランダム化臨床試験—. 第12回九州矯正歯科学会大会 学術展示 2017年3月18-19日 宮崎県宮崎市

3. 末永重明, 永山邦宏, 永山知宏, 長澤大成, 松本邦史, 犬童寛子, 宮脇正一, 中村典史, 馬嶋秀行. 顎関節症の咬筋部疼痛症状に対する脳賦活部の functional MRI 解析. 日本歯科放射線学会 第36回関西・九州合同地方会(第55回九州・第59回関西地方会) 学術口演 2016年12月10日 福岡県福岡市
4. 永山邦宏. ブラキシズムと上部消化管疾患等との関連性. 第75回日本矯正歯科学会学術大会 RTD モデレーター 2016年11月8日 徳島県徳島市
5. 永山邦宏, 末永重明, 八木孝和, 馬嶋秀行, 宮脇正一. 顎関節症患者の咬筋の疼痛に対する脳賦活部位の検討 ~ fMRI を用いた研究 ~. 第29回日本顎関節学会総会・学術大会 学術展示 2016年7月16-17日 神奈川県足柄下郡
6. 上村裕希, 永山邦宏, 友成博, 宮脇正一. 上顎左側第一大臼歯欠損を伴うAngle 級2類不正咬合の空隙閉鎖後4年6か月経過した症例. 第11回九州矯正歯科学会学術大会 症例報告 2016年2月6-7日 福岡県福岡市
7. 迫口陽子, 永山邦宏, 宮脇正一. 上顎左側第二大臼歯の萌出遅延と下顎両側第二大臼歯の埋伏を伴うアングル 級症例の1治験例. 第74回日本矯正歯科学会大会 症例展示 2015年11月18-20日 福岡県福岡市
8. 永山邦宏, 末永重明, 大牟禮治人, 福嶋美佳, 丸谷佳菜子, 宮脇正一. クレンジング時の脳賦活部位の左右差についての検討: fMRI を用いた研究. 第74回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2015年11月18-20日 福岡県福岡市
9. 町頭三保, 國則貴玄, 永山邦宏, 宮脇正一, 野口和行. 予後不安な歯を伴う侵襲性歯周炎患者に包括的治療を行った一症例. 平成27年日本歯周病学会九州五大学日本臨床歯周病学会九州支部合同研修会 症例報告 2015年11月8日 福岡県福岡市
10. 小柳宏太郎, 大牟禮治人, 高田寛子, 迫口陽子, 橋本恭子, 永山邦宏, 宮脇正一. 消化管ホルモン分泌の解析手法の検討. 第10回九州矯正歯科学会大会 学術展示 2015年3月8-9日 長崎県長崎市
11. 上原沢子, 永山邦宏, 大牟禮治人, 末永

重明, 馬嶋秀行, 宮脇正一. 無意識の咬みしめ時における脳賦活部位の検討: fMRI を用いた研究. 第 10 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 2015 年 3 月 8-9 日 長崎県長崎市

12. 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. 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 ~ . 第 73 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2014 年 10 月 20-22 日 千葉県千葉市
13. 橋本恭子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 沼田政嗣, 井戸章雄, 宮脇正一. 胃酸分泌抑制剤が睡眠時ブラキシズムに与える影響. 第 73 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2014 年 10 月 20-22 日 千葉県千葉市
14. 末永重明, 永山邦宏, 犬童寛子, 宮脇正一, 馬嶋秀行. Functional MRI による顎関節症の疼痛症状に対する脳賦活部位の解析. 第 27 回日本顎関節学会総会・学術大会 学術展示 2014 年 7 月 18-20 日 福岡県福岡市
15. 兼松恭子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 沼田政嗣, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の治療効果の検討: プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験. 日本顎口腔機能学会第 52 回学術大会 学術展示 2014 年 4 月 19-20 日 岡山県岡山市

〔図書〕(計 1 件)

1. 宮脇正一, 永山邦宏, 前田 綾. 新よくわかる顎口腔機能—顎口腔機能検査法その 1 (EMG 等) 睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流—. 医歯薬出版 (日本顎口腔機能学会編). 2017: 83-85.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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: 60583458

(2) 研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI Shouichi)
鹿児島大学・医歯学域歯学系・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

末永 重明 (SUENAGA Shigeaki)
鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師
研究者番号: 00136889