

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593034

研究課題名(和文) 食道感覚が覚醒時ブラキシズムを惹起する時の脳内活性部位の特定とその発現機序の解明

研究課題名(英文) Cerebral activation and the mechanism when esophageal sensation causes awake bruxism

研究代表者

永山 邦宏 (Nagayama, Kunihiro)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：60583458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：計算課題によるストレス負荷を加えた時、手の握りしめ時、および食道内への酸刺激時の両側咬筋の筋活動量や脳賦活部位について検討し、下記のことを明らかにした。(1)計算課題時と手の握りしめ時は咬筋の筋活動量は増加した。(2)計算課題時と手の握りしめ時は共通して島皮質や前部帯状回が賦活した。(3)覚醒時、食道内への酸刺激によって無意識下で咬筋の筋活動量が増加した。以上の結果と、食道内への酸刺激時は島皮質と帯状回が賦活することが報告されていることから、ストレス負荷時と食道内酸刺激時の咬筋筋活動の増加(ブラキシズム)は、脳内の島皮質や帯状回が関連し、発現すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the present study, the below results were derived masseter muscle activity and cerebral activation during stress by calculation task, fist clenching, and experimental esophageal acidification to the healthy adults. (1) Masseter muscle activities during calculation task and fist clenching were increased significantly. (2) Cerebral activations were observed during calculation task and fist clenching in insula and anterior cingulate cortex. (3) The results of the investigation of the effects of intra-esophageal infusions of 5 mL acidic solution (0.1 N HCl) or saline suggested that awake bruxism episodes were induced by esophageal acidification. Both the insula and the anterior cingulate cortex have been also reported to activate during acid stimulation to the esophagus. Therefore, these researches show that the increase of masseter muscle activities (Bruxism) during stress and esophageal acidification were caused by cerebral activation of insula and anterior cingulate cortex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：fMRI ブラキシズム ストレス 酸知覚 脳機能

1. 研究開始当初の背景

ブラキシズムは、様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、全身的不調和を伴うことも多いとされる。最近、睡眠時ブラキシズムは自律神経活動や嚥下等の生理現象と関連していることが明らかにされ、また、申請者らは、睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流 (Gastro-esophageal reflux: GER) の関連を報告してきた。一方、覚醒時のブラキシズムは身体的・精神的ストレスが原因の一つとされているが、その発現機序は未だ不明である。

近年、本邦では、ストレスの増加や高齢人口の増加などにより GER とともに機能性胃腸症 (Functional Dyspepsia: FD) が増加しつつある。FD はストレス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ることが主な原因と考えられており、FD 患者の一部にも GER が認められている。

また、口腔機能や消化管知覚の病態が fMRI や PET により、脳機能画像解析から検討されている。最近、申請者らが、fMRI を用いて予備実験を行ったところ、ブラキシズムの動作形態の一つである噛みしめ時や黙読によるストレス負荷時には、ストレスや不快感などの情動に関連する脳領域だけでなく、内臓感覚にも関連すると考えられている脳領域が活性する結果を得た。従って、食道内の酸知覚やストレスとブラキシズムの発現とは脳機能を介する関連が疑われるが、これらの関連性を調べた報告は皆無である。

2. 研究の目的

ブラキシズムは、口腔疾患の危険因子で全身的不調和を伴うことが多いとされ、睡眠時ブラキシズムは生理現象や食道内の酸知覚との関連が報告されている。一方、覚醒時ブラキシズムはストレスが原因の一つとされているが、その発現機序は不明である。また、消化器内科領域で注目されている FD は、ストレスによる食道内の酸への知覚過敏が原因の一つとされ、消化管知覚の病態が脳機能画像解析から検討されつつある。そこで、本研究ではこれまでの手技に functional magnetic resonance imaging (fMRI) を加え、覚醒時ブラキシズムの発現とストレスや食道内の酸知覚との脳機能を介する関連を検証し、その発現に関連する脳活性部位の特定と脳機能を介した発現機序を明らかにする。

3. 研究の方法

まず、覚醒時ブラキシズムの発現と食道内の酸知覚やストレスとの関連を明らかにするために、無意識の噛みしめを想定した手の握りしめ時や計算課題によるストレス負荷時の咀嚼筋の筋電図計測や心電図計測を行い、咀嚼筋の過活動の発現頻度やその程度、および自律神経活動の変化を調べる。また、内科医の協力のもと覚醒時に食道内への実験的酸刺激を与え、咀嚼筋の過活動の発現頻度やその程度、および自律神経活動の変化を調べる。

次に、脳機能を介した覚醒時ブラキシズムとストレスや食道内の酸知覚との関連、および覚醒時ブラキシズムの発現機序を明らかにするために、随意的噛みしめ、無意識の噛みしめを想定した計算課題によるストレス負荷や手の握りしめ、および食道内への実験的酸刺激を与えると同時に fMRI 検査を行い、それぞれの脳活性部位を調べ、その特徴を抽出する。

4. 研究成果

(1) 計算課題によるストレス負荷時と手の握り時の両側咬筋の非機能時筋活動量の増加

健常者に対し、手の握りしめ時や計算課題による継続したストレス負荷を加えた時の咀嚼筋の筋電図測定を行った結果、咳、嚥下、および体動などを除いた両側咬筋の非機能時筋活動量が安静時の咬筋筋活動量と比べて有意に増加した (Table 1、学会発表(3)、(8)、(9)から転載)。また、被験動作中にストレスを被験者に主観的に評価してもらった Visual analog scale も有意に増加していた。

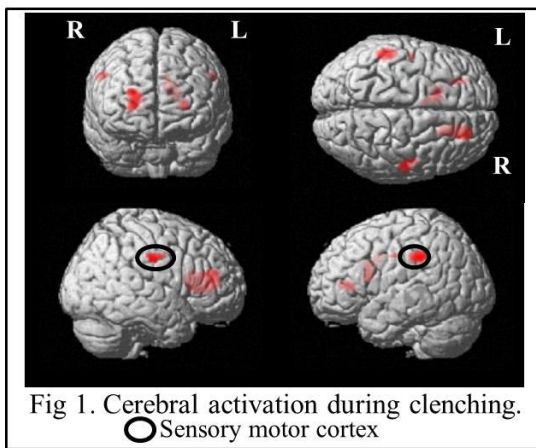
Muscle side	Task	Rest	Differences	Task vs. Rest
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	P value
FC				
Right	5.62±7.48	0.70±0.30	4.92±7.53	0.028
Left	4.69±6.42	0.77±0.55	3.92±6.50	0.041
UK-test-first				
Right	1.20±0.87	0.74±0.31	0.46±0.76	0.041
Left	1.10±0.74	0.82±0.56	0.28±0.44	0.029
UK-test-5min-later				
Right	1.37±1.03	0.73±0.32	0.64±0.99	0.037
Left	1.52±1.46	0.89±0.64	0.63±1.10	0.032
UK-test-10min-later				
Right	1.24±0.84	0.74±0.34	0.49±0.80	0.049
Left	1.27±0.77	0.98±0.80	0.30±0.83	0.204

P value: Paired t-test.
 TC, Teeth clenching; FC, Fist clenching; UK-test, Uchida-Kraepelin test; UK-test-first, immediately after the start of the UK-test; UK-test-5min-later, 5 min after the start of the UK-test; UK-test-10min-later, 10 min after the start of the UK-test.

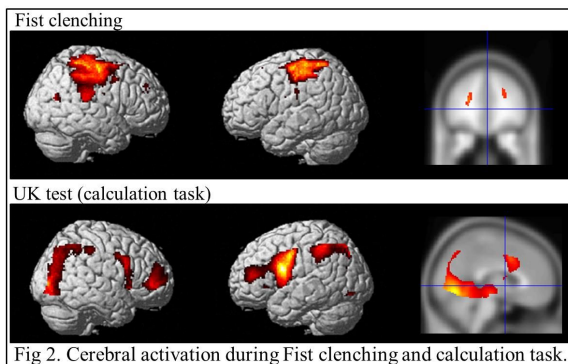
(2) 随意的な噛みしめ時や手の握りしめ時、および継続的な計算課題によるストレス負荷時の脳賦活部位

fMRI を用いて、随意的な噛みしめ時や、無意識の噛みしめを想定した手の握りしめ時と計算課題によるストレス負荷時の脳賦活部位を調べた。脳賦活部位の解析は、計算解析ソフトウェアである MATLAB と脳解析ソフトウェアである MRICro と Statical Parametric Mapping 8 を使用した。

随意的な噛みしめ時は、過去の報告と一致した Sensory motor cortex (SMC) の大脳皮質咀嚼野などが賦活した (Fig. 1、学会発表(3)、(8)、(9)から転載)。



無意識の噛みしめを想定した手の握りしめ時と計算課題によるストレス負荷時は共通して島皮質や前部帯状回などが賦活していたが、大脳皮質咀嚼野は賦活していなかった (Fig. 2、学会発表(3)、(8)、(9)から転載)。また、同時に前頭前野背外側部や前頭極、縁上回などの賦活が認められた。これらの部位の賦活は嫌悪情動や課題遂行、噛みしめ時の歯の接触などによるものと考えられた。



随意的な噛みしめによる脳賦活部位と比較し、無意識の噛みしめ時には島皮質と前部帯状回

の関連が強いことが示唆された。また、無意識の噛みしめ時に大脳皮質咀嚼野が賦活しなかった (Fig. 2、学会発表(3)、(8)、(9)から転載) のは無意識の噛みしめを想定した手の握りしめ時と計算課題によるストレス負荷時には咀嚼筋の筋活動の増加が微量であったためであると考えられた。

(3) 覚醒時に実験的食道内酸刺激による咬筋筋活動の増加

内科医の立会いのもと、注入口付きカテテルを用いて食道内への酸注入 (0.1 N HCL; pH 1.2) を行い、両側咬筋の筋活動量を測定したところ、生理食塩水を注入した時の咬筋筋活動に比べて筋活動が有意に増加していた (Table 2、雑誌論文(1)から転載)。食道内への酸刺激時は主に脳内の内臓感覚に関与するとされる島皮質や帯状回が賦活することがこれまで報告されていることから、胃食道逆流などにより食道内に酸刺激が加わると、島皮質や帯状回が賦活し、咬筋筋活動の増加、いわゆる覚醒時のブラキシズムを引き起こすと考えられた。

Table 2. Comparison of masseter muscle activity, swallowing, cervicofacial behaviour, autonomic nervous system activity, and subjective symptoms between intra-oesophageal infusion of saline and acidic solution (n = 15)

Variable	Saline infusion (Mean ± SD)	Acid infusion (Mean ± SD)	Differences Mean (95% CI)	P value ^a
Masseter muscle activity				
Total activity, %·s	2778 ± 1734	3370 ± 2148	592 (19 to 1166)	0.078
Behaviour-related activity, %·s	751 ± 950	729 ± 1005	-22 (-277 to 233)	0.910
Baseline activity, %·s	2027 ± 1000	2642 ± 1290	615 (217 to 1013)	0.005
Duration of baseline, s	1135 ± 43	1136 ± 38	1 (-28 to 30)	0.733
Mean baseline activity, %	1.8 ± 0.9	2.3 ± 1.1	0.5 (0.1 to 0.9)	0.010
Cervicofacial behaviour				
Frequency of swallowing, times/min	0.9 ± 0.4	1.4 ± 0.7	0.5 (0.1 to 0.9)	0.004
Frequency of cervicofacial behaviours, times/min	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.2	-0.1 (-0.2 to 0.0)	0.120
ANS activity				
Sympathetic: LFP/HFP	2.01 ± 1.35	2.51 ± 1.38	0.50 (0.02 to 0.98)	0.056
Parasympathetic: HFP/(LFP + HFP)	0.39 ± 0.17	0.33 ± 0.13	-0.07 (-0.12 to -0.01)	0.030
Subjective symptoms				
Nasopharyngeal discomfort	3.1 ± 2.7	3.7 ± 2.7	0.6 (-0.3 to 1.4)	0.167
Chest discomfort, including pain or heartburn	1.0 ± 1.8	3.1 ± 2.7	2.1 (0.6 to 3.6)	0.007

CI, confidence interval; ANS, autonomic nervous system; HFP, high-frequency power; LFP, low-frequency power.
^aPaired t-test or Wilcoxon signed-rank test.

以上の結果から、計算課題などによるストレス負荷時や食道内への酸刺激時の咬筋筋活動の増加 (覚醒時のブラキシズム) は、脳内の島皮質や帯状回が関連し、発現すると考え

られた。

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3件)

- (1) Influence of experimental esophageal acidification on masseter muscle activity, cervicofacial behavior, and autonomic nervous activity in wakefulness. Ohmure H, Sakoguchi Y, Nagayama K, Numata M, Tsubouchi H, Miyawaki S. J Oral Rehabil. 2014. Epub ahead of print. DOI: 10.1111/joor.12159 (査読有り)
- (2) Association of problem behavior with sleep problem and gastroesophageal reflux symptoms. Sakaguchi K, Yagi T, Maeda A, Nagayama K, Uehara S, Saito Y, Kanematsu K, Miyawaki S. Pediatr Int. 2014; 56: 24-30. DOI: 10.1111/ped.12201 (査読有り)
- (3) Mastication Suppresses Initial Gastric Emptying by Modulating Gastric Activity. Ohmure H, Takada H, Nagayama K, Sakiyama T, Tsubouchi H, Miyawaki S. J Dent Res. 2012; 91: 293-298. DOI: 10.1177/0022034511433847 (査読有り)

[学会発表](計11件)

- (1) 高田寛子、大牟禮治人、池森宇泰、小柳宏太郎、上原沢子、宮脇正一。開咬患者の胃食道逆流症状について－質問紙調査による検討－。第9回九州矯正歯科学会。2014年02月08日～2014年02月09日。沖縄県市町村自治会館(沖縄県)
- (2) 永山邦宏、友成 博、北嶋文哲、宮脇正一。下顎歯列後方部のディスクレパンシーを伴うアングル 級2類不正咬合の1治験例。第9回九州矯正歯科学会。2014年02月08日～2014年02月09日。沖縄県市町村自治会館(沖縄県)
- (3) 永山邦宏、末永重明、大牟禮治人、小柳宏太郎、馬嶋秀行、宮脇正一。顎関節症患者の咀嚼筋の疼痛に関連する脳賦活部位の検討。2013年10月07日～2013年10月09日。第72回日本矯正歯科学会、キッセ

イ文化ホール・松本市総合体育館(長野県)。学術大会優秀発表賞受賞。

- (4) 末永重明、永山邦宏、犬童寛子、宮脇正一、中村典史、馬嶋秀行。顎関節症における咀嚼筋部疼痛に対する脳賦活部位のfMRI解析。第67回日本口腔科学会学術集会。2013年05月22日～2013年05月24日。栃木県総合文化センター(栃木県)。
- (5) 兼松恭子、大牟禮治人、永山邦宏、沼田政嗣、坪内博仁、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。2013年02月02日～2013年02月03日。第8回九州矯正歯科学会学術大会。九州歯科大学講堂(福岡県)。
- (6) 大牟禮治人、兼松恭子、永山邦宏、沼田政嗣、坪内博仁、富永和作、荒川哲男、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。2012年11月08日～2012年11月09日。第14回日本神経消化器病学会。セラトン都ホテル大阪(大阪府)。
- (7) 大牟禮治人、迫口陽子、兼松恭子、高田寛子、永山邦宏、宮脇正一。食道内酸刺激が覚醒時における咀嚼筋活動や自律神経活動に与える影響。2012年09月26日～2012年09月30日。第71回日本矯正歯科学会大会。盛岡市アイスアリーナ(岩手県)。
- (8) 上原沢子、永山邦宏、大牟禮治人、宮脇正一。ストレス負荷時と噛みしめ時の脳賦活性部位の比較：fMRIを用いた研究。2012年09月26日～2012年09月30日。第71回日本矯正歯科学会大会。盛岡市アイスアリーナ(岩手県)。学術大会優秀発表賞受賞。
- (9) 永山邦宏、上原沢子、大牟禮治人、宮脇正一。ストレス負荷時と噛みしめ時の脳賦活部位の比較：fMRIを用いた検討。2012年04月21日～2012年04月22日。第48回日本顎口腔機能学会学術大会。松本歯科大学図書館(長野県)
- (10) 大牟禮治人、高田寛子、永山邦宏、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一。咀嚼は胃の活動を一過性に抑制しその後増大させる。2011年11月5日。第13回日本神経消化器病学会。栃木県総合文化センター(栃木県)。優秀演題賞受賞。

(11) 高田寛子、大牟禮治人、永山邦宏、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一。咀嚼が胃排出能に及ぼす影響－上部消化管機能との関連－。2011年10月17日-20日。第70回日本矯正歯科学会。名古屋国際会議場（愛知県）

〔図書〕(計1件)

(1) Sleep Bruxism and Gastroesophageal Reflux as a Peripheral Risk Factor. Sleep Medicine: Clinical Practice. Miyawaki S, Yagi T, Nagayama K, Ohmure H, Kanematsu K, Sakoguchi Y. Nova Science Publishers. New York. 2013; Chapter 7: 135-150. URL: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=44200&osCsid=ce53b585735033183c188337869bc302.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

(1) 鹿児島大学研究者総覧 主な研究業績(永山邦宏)

URL: <http://kuris.cc.kagoshima-u.ac.jp/712667.html>

(2) 鹿児島大学大学院歯科矯正学分野 研究活動紹介

URL: <http://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/kyousei/research1.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永山 邦宏 (NAGAYAMA KUNIHITO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・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・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80295807

大牟禮 治人 (OHMURE HARUHITO)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：00404484

末永 重明 (SUENAGA SHIGEAKI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00136889