

| | |
|---------|---------------------------|
| 氏名 | 前川賢治 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 歯学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 1713 号 |
| 学位授与の日付 | 平成10年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題名 | ヒト咬筋における交感神経系血流調節機構に関する研究 |
| 論文審査委員 | 教授 古田裕昭 教授 嶋田昌彦 教授 山下 敦 |

学位論文内容の要旨

【緒言】

頭頸部における筋筋膜疼痛は、発症頻度が高く、日常生活に障害を及ぼすことも多いにもかかわらず、その病態が明確でないため、治療効果の明らかでない民間療法や理学療法などの対症療法が用いられているのが現状である。従来からその発症原因として筋内微小外傷による疼痛発火の慢性化、筋の緊張亢進などが提唱されてきたが、慢性筋痛患者や緊張型頭痛患者の錘外筋活動量は正常者のそれと同等であるとする報告を初めとして従來說に否定的な報告も多い。近年、従來說に代わり交感神経活動の亢進が血管の持続的収縮を引き起こし筋組織内の血流低下を生じるという筋筋膜疼痛の病態慢性化に関連した仮説が提唱された。しかしながらヒトにおいて交感神経活動と咀嚼筋組織内血流動態の関係を実際に明らかにした研究は見られず、正常者における咀嚼筋血流動態制御のメカニズムさえ明らかとなっていないのが現状である。そこで本研究では、筋組織内の交感神経活動を実験的に引き起こすことが可能と報告されている Cold Pressor (CP) Test を用い、正常ヒト咬筋において交感神経系の活動を増大させた状態での筋組織内ヘモグロビン(Hb)濃度および酸素(O₂)飽和度変化を測定するとともに、これまで動物実験で明らかにされている交感神経系血流調節因子の役割をヒトにおいて検証した。

【方法】

実験 1. 安静時ヒト咬筋血流動態に対する CP 刺激の影響

口腔顔面慢性疼痛、循環器疾患を認めない非喫煙男子 9 名(平均年齢 24.0±1.9 歳)を対象とし、被験者の右側前腕に CP 刺激を 1 分間付加した際の安静時咬筋内 Hb 濃度および O₂ 飽和度を近赤外線スペクトル測定装置 (RunMan CWS2000, NIM Inc)を用いて測定した。本研究で用いた CP 刺激とは上肢または下肢の末端を冷水中に一定時間浸漬させるというシンプルなストレス誘発試験である。この CP 刺激と咬筋内血流動態変化の因果関係を詳細に検討

するため、CP 刺激の設定温度は 4, 10, 15℃の 3 条件とし、さらに体動の影響を考慮するため、空の容器に前腕を移動させる疑似 CP 刺激を加えた計 4 条件を測定順序を無作為に与えた。また、全身循環動態の指標として心拍数、血圧を全身監視装置 (Finapres BP Monitor, Ohmeda) を用いて連続的に記録した。4 条件の測定終了後、最大咬合力で 30 秒間噛みしめを行わせた。測定した Hb 濃度、O₂飽和度に関しては CP 刺激前 1 分間の安静時ベースラインを用いて、全データに対してベースラインの補正を行い、さらに噛みしめ中に生じた最大変化量で除して標準化した後、各 1 分間の平均値を従属変数とし、実験条件の差および時間経過を要因として対応のある二元および一元配置分散分析を行った。

実験 2. CP 刺激により引き起こされる血流動態変化に対する α ならびに β 遮断剤の影響

実験 1 において明らかとなった咬筋内血流動態変化に対するノルエピネフリン α および β 受容体の役割を明らかとするため、非選択性 α 遮断剤 (メシル酸フェントラミン製剤) ならびに非選択性 β 遮断剤 (塩酸プロプラノロール製剤) をそれぞれ 0.15mg/kg の投与量で被験者 9 名に対し静脈内投与し、安静時ならびに右側下肢に 4℃の CP 刺激を 2 分間付加した際の各パラメータの変化を記録した。

【結果】

実験 1.

安静時における咬筋 Hb 濃度ならびに O₂飽和度は、CP 刺激により有意に増大した。心拍数、血圧に関しても有意な上昇を示した。さらに CP 刺激により惹起される Hb 濃度、O₂飽和度の増大は、設定温度が低いほど大きく、温度依存性の変化であることが明らかとなった。また、最も強い刺激である 4℃の CP 刺激を前腕に付加した後には Hb 濃度はベースラインを越えて減少した。

実験 2.

安静時の咬筋 Hb 濃度のベースラインは α 遮断条件では有意に増大し、 β 遮断条件では減少傾向を示した。また、咬筋 O₂飽和度ならびに心拍数も α 遮断条件で有意に増大し、 β 遮断条件で有意に減少した。CP 刺激による Hb 濃度の増大は、 α 遮断条件では有意に抑制されたが、 β 遮断条件ではその変化は有意ではなかった。また、 β 遮断条件においては CP 刺激終了後に Hb 濃度の有意な減少を認めた。血圧に関しては両遮断剤投与は有意な影響を与えなかった。

【考察ならびに結論】

以上の結果を総合すると、安静時ヒト咬筋血流動態は、明らかに循環中枢である心機能ならびに局所血管径調節機能における α 作用と β 作用の拮抗により成り立っていると思われた。また、CP 刺激中には咬筋内血液量は増大した。この増大は β 遮断条件において抑制傾向にあるものの、統計学的に有意な影響を受けなかったことから、心機能、ならびに局所血管径調節機能における β 作用に加えてコリン作動性交感神経作用の関与が考えられた。一方、CP 刺激後に生じた咬筋血液量減少反応には、局所血管径調節機能における α 収縮作用に加え、ニューロペプチド Y 血管収縮反応なども関与している可能性があると思われた。

論文審査結果の要旨

顎顔面慢性疼痛疾患における筋由来の痛みの割合は、非常に高いとされているが、その原因については明らかでなく、民間療法など非科学的な治療法が横行しているのが現状である。そのような中で、近年、交感神経系の緊張による筋組織内血流低下がこの病態の慢性化に関与しているという推測がなされるようになった。しかしながら、実際にヒトにおいて交感神経活動が増大した際の筋組織内血流動態を明らかにした報告はなく、交感神経活動の増大と筋組織内血流減少を結びつけるには科学的根拠が不足していると言わざるをえない。従って本研究では過去における報告でヒト骨格筋内の交感神経活動増大を惹起するとされている Cold Pressor Test (CP test) を正常被験者に付加した際の咬筋内血流動態を評価するとともに、この交感神経系 α および β 作用について検討したものである。

本研究は、前述のとおりヒトにおける実験的研究である。従って倫理上の観点から非侵襲的な実験モデルを構築することを最大前提にしなければならない。例えば、1) 交感神経活動増大を実験的に引き起こすために、直接交感神経幹を電気刺激するのではなく、CP test を用いている。2) 咬筋内血流測定には、非侵襲的に血流動態計測が可能な近赤外線スペクトル法を用いている。しかし、1) に関しては、これまで多くの研究者が交感神経活動の亢進を報告している。また、2) に関しても、*in vivo*、*in vitro* の両面において十分妥当性、信頼性が確認されている。従って、非侵襲的な実験モデルでありながら研究目的に十分合致した妥当な方法であるといえる。また、結果に関しても CP 刺激により咬筋内血液量が温度依存性の増大を示すことを証明している。さらに安静時の咬筋血流動態が筋局所、循環中枢（心臓）、両者における交感神経系調節機能の上に成り立っていることをクリアに証明している。これらの知見は頭頸部筋痛の原因を解明するうえでも重要な所見であり、本論文は博士（歯学）の学位授与に十分値するものと考えられた。