

学位論文

顎関節に対する過剰負荷が顎関節潤滑能 および咀嚼筋活動に及ぼす影響

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻
顎口腔頸部医科学講座（歯科矯正学）

川合 暢彦

主任：丹根 一夫 教授

2006 年

目次

緒言	1
材料と方法	
I. 過剰開口による顎関節部の組織学的変化	6
II. 負荷の大きさおよび負荷時間が顎関節潤滑能に及ぼす影響	8
II-1. 生理的状态下の摩擦係数の測定	8
II-2. 実験的損傷下の摩擦係数の測定	10
III. 過剰開口を行ったラットにおける咀嚼筋活動の測定	11
III-1. テレメトリーシステムを用いたラット咀嚼筋活動の終日測定	11
1) テレメトリー長時間自動計測システム	11
2) 筋活動の測定および分析方法	12
III-2. 強制開口がラットの終日咀嚼筋活動に及ぼす影響	15
結果	
I. 過剰開口ラット顎関節の病理組織学的変化	16
II. 顎関節への負荷の大きさおよび負荷時間による影響	19
II-1. 顎関節内摩擦係数の変化	19
II-2. 実験的損傷顎関節における摩擦係数	20
III. 過剰開口ラットにおける咀嚼筋活動	22
III-1. ラットの終日咀嚼筋活動	22
III-2. 強制開口後のラットの終日咀嚼筋活動	27
考察	
1. 実験動物について	30
2. 変形性顎関節症モデルについて	31
3. 顎関節内摩擦係数の測定条件について	34
4. 過剰負荷が顎関節潤滑能に及ぼす影響について	35
5. テレメトリー長時間自動計測システムによるラットの筋活動測定について	39
6. ラットの終日咀嚼筋活動について	41
7. 変形性顎関節症患者における咀嚼筋症状について	43
8. 矯正歯科臨床における顎関節症について	47
総括	49
文献	51
謝辞	63

緒言

顎関節症という疾患名は、わが国では1956年上野らによって「顎運動時の関節痛、関節雑音および顎運動異常を主症状とし、顎関節部の腫脹、発赤、熱感などの明確な急性炎症症状を欠く症候群」に対して初めて使用された（上野ら、1956）。その後、日本顎関節学会の前身である日本顎関節研究会は「顎関節症の症型分類案」を提示し、これにより顎関節症は5つの症型に分類された（日本顎関節研究会、1987）。さらに、1996年日本顎関節学会は「顎関節症の疾患概念」を明らかにし「顎関節症とは、顎関節や咀嚼筋の疼痛、関節雑音、開口障害または顎運動異常を主要症候とする慢性疾患の総括的診断名であり、その病態には咀嚼筋障害、関節包・靭帯障害、関節円板障害、変形性関節症などが含まれる」と定義した（日本顎関節学会、1996）。こうした経緯により顎関節症の疾患概念が明確になり、より詳細な診断ができるようになってきたものの、顎関節症の病態および原因については依然として不明な点が多い。

顎関節症の発症と咬合との関連については古くから検討されており（Costen, 1934; Weinberg, 1979）、不安定な咬合や干渉により下顎頭の下顎窩内における偏位や運動障害が起こり臨床症状が引き起こされると考えられた。一方、顎関節および咀嚼筋症状と咬合との間に有意の関連がみられなかったとの報告もあり（Bush, 1984）、McNamaraら（1995）は骨格性の開咬などのある種の不正咬合が顎関節症と関連を有するものの、その関与は低く、多因子要因における咬合の寄与は10~20%であると述べている。Laskin（1969）は咀嚼筋の機能障害を重視し、Myofascial Pain Dysfunction Syndrome という概念を提唱した。この

概念は、ブラキシズムのようなストレス性の咀嚼筋活動の亢進が咬合、筋および顎関節を変化させ、結果として器質的障害が生じるというものである。しかし、ブラキシズムを有する者のなかには顎関節症状がみられない者も多く存在し (Radin, 1984)、この概念のみで顎関節症の発症機序を説明することは困難である。

顎関節症は多様な因子が関与している多因子性疾患であり、様々な外的刺激とそれに対する関節の適応との均衡が崩れることにより発症すると言われている (Parker, 1990)。なかでも、下顎頭の吸収と関節円板の変形を特徴とする変形性顎関節症については、その一次的発症因子は不明であるものの、二次的因子としては関節表面に対する過剰な負荷が挙げられている (Stegenga et al., 1989; Kamelchuk et al., 1995; Arnett et al., 1996; Fujisawa et al., 2003)。咬合や咀嚼筋機能障害などの因子は変形性顎関節症の発症に深く関わっているものの、単独ではなく複数の因子とともに関与して顎関節に過剰な負荷を作用させると考えられている (Stegenga et al., 1989)。近年の画像診断技術の進歩により顎関節内病態の解明が格段に進んできた。Farrar ら (1979) は関節腔造影所見に基づいて顎関節内障の進行過程を示しており、非復位性の関節円板前方転位症例では円板が整位されずに経過すると関節円板後部組織に負荷が加わることで組織の穿孔や断裂が生じ、骨の変形に至ると報告している。顎関節内障と変形性顎関節症の間には密接な関連があることが知られており、関節円板前方転位の進行に伴って関節組織の著しい退行性変化が生じると言われている (Westesson, 1985)。しかし、関節円板の位置異常を認めない変形性顎関節症例も報告されていることから (de Bont et al., 1986; 甲斐ら, 1991)、変形性顎関節

症に先行して関節円板の前方転位が起こるのではないとも考えられている。このように変形性顎関節症の発症因子を特定することは困難であるものの、生理的なりモデリングを損なう過剰な負荷が生じた場合に発症すると考えられている。

これまでの顎関節負荷に関する研究 (Hylander, 1979; Boyd et al., 1990; Koriath et al., 1992; Tanaka et al., 1994) により、顎関節は耐荷重関節のひとつであることが明らかとなっている。関節の耐荷重能力は、その粘弾性特性 (Tanaka et al., 2003) と潤滑機能 (馬淵ら, 2004) に依存する。関節円板および軟骨の粘弾性特性は、組織中に含まれるコラーゲンやプロテオグリカン等の細胞外基質によるもので、外的負荷に対する抵抗性を生み出している (玉井ら, 1993; Tanaka et al., 2003)。また、関節の潤滑様式は流体潤滑と境界潤滑が複合した混合潤滑であると考えられている (Forster et al., 1996)。流体潤滑は滑液の内圧により関節表面の直接接触が避けられることによって生じ、きわめて低い摩擦状態が実現するため理想的な潤滑と言われている。一方、境界潤滑は関節腔を満たす滑液中の多量の高分子量ヒアルロン酸が関節表面のリン脂質と結合して分子膜を形成し、接触面に加わる負荷を支える潤滑様式である。

このような耐荷重関節である顎関節も、持続的な過剰負荷により障害を受ける。関節が持続的な過剰負荷を受けると、滑液による流体膜が破断することによって流体潤滑が低下し (馬淵ら, 2004)、関節内に産生される活性酸素種 (ROS) によりヒアルロン酸が低分子化してリン脂質膜の加水分解が促進されることで境界潤滑が低下すると言われている (Nitzan, 2001)。また、関節表面の退行性変化は、顎関節を構成する組織に過剰な機械的負荷が加わることで細胞

の代謝機能が低下して生じる (Arnett et al., 1996)。さらに、顎関節潤滑能の低下による顎関節内の摩擦の増大は、関節表面のせん断力を増加させるのみならず顎関節円板の前方転位を促すといわれ (Stegenga et al., 1989; Nitazn, 2001; del Pozo et al., 2003)、顎関節部の応力緩衝帯として重要な働きをする関節円板の位置異常を起こすことで、関節への負荷が増大し関節表面での退行性変化はさらに促進されると考えられている。このような顎関節への過剰な負荷が顎関節内に病的変化を起こすことは、これまでの研究においても明らかにされてきたものの、関節表面での退行性変化に先立って、あるいは相乗的に働く顎関節内の潤滑機能の変化についてはほとんど検討されていない。

顎関節症は主に顎関節部に症状がみられるものと咀嚼筋に症状がみられるものとに大別される。日本顎関節学会による顎関節症の症型分類では、X線検査により下顎頭あるいは下顎窩などの顎関節を構成する骨の形態異常を有するものをIV型(変形性関節症)、骨の形態および関節円板の位置異常がなく咀嚼筋障害を有するものをI型(咀嚼筋障害)にそれぞれ分類している(日本顎関節学会, 2001)。さらに、診断の際には「複合診断を避け、単独診断とする」とある。しかし、画像所見により変形性顎関節症と診断された患者の中で咀嚼筋痛を訴える者が多く存在している(成ら, 1989; 宮島ら, 1991; Lobbezoo et al., 2004)。これまで咀嚼筋症状を有する患者において、安静時に持続的な自発放電がみられた(Rugh and Montgomery, 1987; Bodere et al., 2005)ことから、咀嚼筋痛の原因は咀嚼筋の持続的な収縮によるものと考えられる。また、麻酔状態下でのラット顎関節部に催炎症物質であるマスタードオイルを注入すると反射的に咀嚼筋活動の増加がみられた(Yu et al., 1995)ことから、顎関節への侵害刺激

が咀嚼筋の持続的収縮を引き起こし、その結果咀嚼筋痛が生じるとの生理学的な発現過程が示唆されている（瀬尾, 1999）。その一方で、咀嚼筋痛を有する患者では疼痛により咀嚼筋活動は抑制されるという報告（Lund et al., 1991）や、顎関節障害に対し関節を安静化するため周囲の筋は活動を制限する（protective splinting）との報告もある（Stegenga et al., 1989）。以上のことから、顎関節内の病的変化と咀嚼筋症状の間には密接な関連性があると考えられるものの、いまだ明確な見解は得られておらず、特に咀嚼筋障害の原因といわれる持続的な咀嚼筋活動の亢進を実験的に認めたとの報告は全くみられない。

本研究では、顎関節への過剰負荷と顎関節内の病的変化との関係を組織学的および生体力学的に検討するとともに、顎関節への過剰負荷により生じる顎関節部の病的変化が咀嚼筋活動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

材料と方法

I. 過剰開口による顎関節部の組織学的変化

実験には 14 週齢の Wistar 系雄性ラット 18 匹を使用した。ラットを無作為に 3 群に等分し、うち 2 群の 12 匹は実験群として以下に示す強制開口を施し、残りの 6 匹は対照群とした。ペントバルビタールナトリウム 50mg/kg (ネンブタール 1ml/kg, ダイナボット, 大阪) と硫酸アトロピン 0.5 mg/kg (硫酸アトロピン注射液タナベ 1ml/kg, 田辺製薬, 大阪) の混合液をラット腹腔内に注射し、全身麻酔下で上下顎切歯間に開口器を装着して切歯間距離を 3cm とし、1 日 3 時間、連続 5 日間の強制開口を行った (図 1)。なお、強制開口はラットの麻酔状態を維持することが容易な全身活動の少ない午前中に行った。



図1 強制開口中のラット

実験群 12 匹のうち、強制開口終了直後に屠殺したラットを開口群 (6 匹)、終了 3 週後に屠殺したラットを 3 週群 (6 匹) とした。すべてのラットをジエチルエーテル (ナカライテスク, 京都) の吸入深麻酔下で屠殺し、10% 中性緩衝ホルマリンにより 24 時間浸漬固定を行った。顎関節部を一塊として摘出した後、10% ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA, pH7.4; 片山化学, 大阪) で 4 週間脱灰後、通法に従いパラフィン包埋し、ロータリーマイクロトーム (HM315, MICROM Lab., Walldorf, Germany) により厚さ 7 μ m の矢状断連続切片を製作した。各切片に hematoxylin-eosin (HE) 染色を施し、組織学的変化を光学顕微鏡 (BH2-RFCA, オリンパス化学工業, 東京) を用いて観察した。

II. 負荷の大きさおよび負荷時間が顎関節潤滑能に及ぼす影響

II-1. 生理的狀態下の摩擦係数の測定

顎関節への負荷の大きさおよび負荷時間が顎関節潤滑能に及ぼす影響を調べるため、振り子型摩擦試験機を作製し、ブタ顎関節の摩擦係数を測定した(図2)。実験には生後6~9ヶ月のブタ(JAひろしま, 広島)10頭から摘出した20関節を使用した。ブタ頭蓋から下顎窩、顎関節円板および下顎頭を含む顎関節部を切り出し、関節包を除く軟組織を可及的に除去した。

主軸に固定された下板には下顎窩を、振り子軸に固定された上板には下顎頭をそれぞれ石膏を用いて固定した。初期振幅を5度として顎関節を回転中心とした振り子運動を行い、その時の下顎頭の位置変化を試験機上部に取り付けた3軸角度センサー(GU-3024, Data Tec, 東京)により測定し、得られた信号(計測周期:1秒間あたり60回, 解像度:0.5度)はコンピュータに保存した。摩擦係数 μ は以下の数式により算出した。

$$\mu = L \cdot \Delta\theta / 4r$$

数式中のLは重心と回転中心間の距離であり、 $L = gT^2 / (2\pi)^2$ により算出される。ここで、Tは振幅周期、gは重力加速度、 $\Delta\theta$ は3~12回目の振幅の減衰角(図3)、rは下顎頭の半径を表す。

右側顎関節への負荷は50N、左側顎関節への負荷は80Nとし、それぞれの負荷開始5秒、5分、10分、20分、40分、および60分後に摩擦係数を測定した。荷重の大きさによる摩擦係数の差異をt検定により、経時的変化を分散分析(repeated measures ANOVA)による検定後、多重比較検定(Bonferroni correction)により比較した。

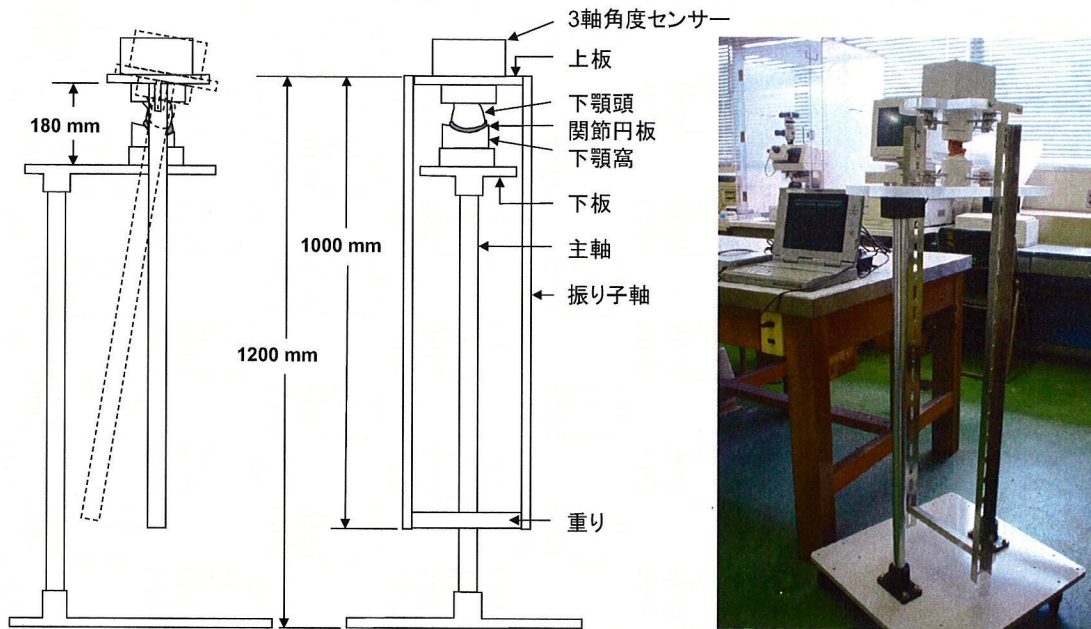
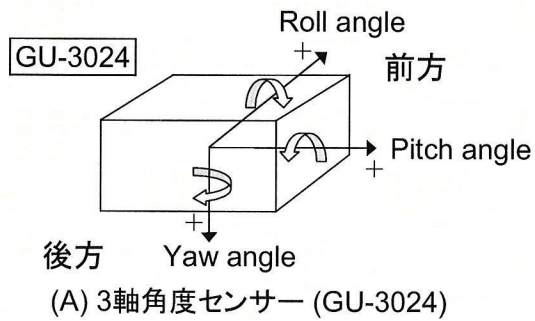
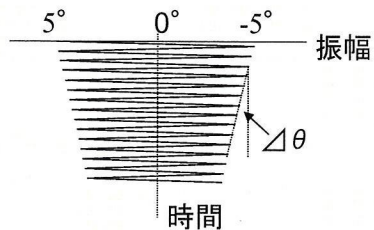


図2 振り子型摩擦試験機の模式図



(A) 3軸角度センサー (GU-3024)



(B) 振幅の減衰曲線



振り子型摩擦試験機

図3 3軸角度センサー (GU-3024) の模式図と振幅の減衰曲線の一例
 3方向の軸 (Pitch, Roll, Yaw axes) における角度および角速度を測定し、
 下顎頭の位置変化を3次元的に計算する (A)。
 $\Delta\theta$ は3回と12回目の振動における振幅の減衰角 (B)。

II-2. 実験的損傷下の摩擦係数の測定

顎関節表面を粗糲化することにより実験的な損傷顎関節を作製し、その摩擦係数を測定した。実験には生後6~9ヶ月のブタ（JAひろしま，広島）10頭から摘出した20関節を使用した。顎関節に対する負荷は80Nとして、摩擦係数の測定は前述の方法に準じた。

各顎関節について、以下に示す一連の摩擦係数測定試験を行った。未処置の顎関節を試験機に装着後、直ちに試験を行った。次に関節包を切開し、上関節腔を開き、顎関節を下顎窩と関節円板が付着した下顎頭に分離した。下顎窩および関節円板表面を生理食塩水にて20分間洗浄した後、2回目の摩擦係数測定実験を行った。さらに、下顎窩および関節円板表面をガーゼで擦過した後、3回目の摩擦係数の測定を行った。各摩擦係数の比較は分散分析（repeated measures ANOVA）による検定後、多重比較検定（Bonferroni correction）により行った。

摩擦試験に用いなかった反対側の顎関節を用いて、生理食塩水洗浄後およびガーゼ擦過後の下顎窩表面形状を走査型電子顕微鏡により観察した。下顎窩を2.5%グルタルアルデヒド（Polyscience, Inc., Warrington, USA）にて1時間室温で前固定を行い、次いで1%四酸化オスミウム（Polyscience）にて30分間室温で後固定した。通法に従い、アルコール脱水後、臨界点乾燥しPt-Pd蒸着した後、走査型電子顕微鏡（JSM6300，日本データム，東京）にて観察した。

Ⅲ. 過剰開口を行ったラットにおける咀嚼筋活動の測定

Ⅲ-1. テレメトリーシステムを用いたラット咀嚼筋活動の終日測定

1) テレメトリー長時間自動計測システム

テレメトリー長時間自動計測システムは、送信器 (F50-EEE, Data Sciences International (DSI), St. Paul, USA)、受信ボード (RPC-1, DSI)、データ取得システム (Dataquest A.R.T., DSI) から構成される (図 4)。送信器 (17×9×45 mm, 11.5g) にはセンサー、増幅送信回路、バッテリーおよび電極が内蔵されており、電極にはシリコンチューブ (外径 0.8mm) で被覆されたステンレス線 (外径 0.45mm) を使用した。電極からの生体信号は送信器内で平滑化 (low-pass filter, 158Hz) され、250Hz のサンプリング周波数で記録されたデータはケージ下の受信ボードにワイヤレスで送信された後、コンピュータ内に記録、保存された。

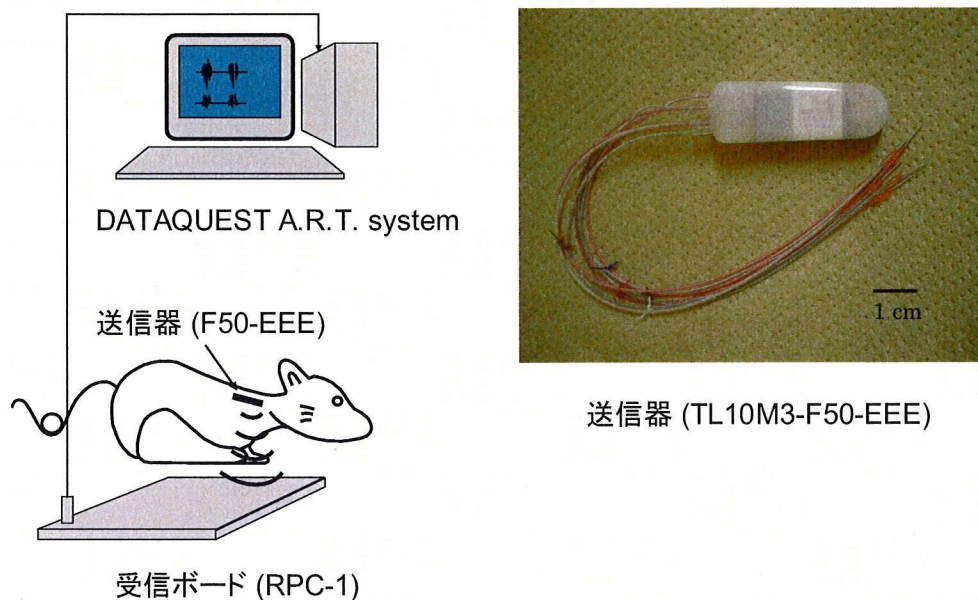


図4 テレメトリーシステムの模式図

2) 筋活動の測定および分析方法

実験には 14 週齢の Wistar 系雄性ラット 6 匹を使用した。ペントバルビタールナトリウム 50mg/kg (ダイナボット) と硫酸アトロピン 0.5 mg/kg (田辺製薬) の混合液をラット腹腔内に注射し、全身麻酔下でラット背部に送信器を埋め込んだ。その後、記録用双極電極を切開した下顎角部まで貫通させ、右側咬筋および顎二腹筋に埋入し、筋膜表面で縫合固定した。電極を筋肉に埋入する際、まず注射針の中に電極を通し筋肉に刺入した後注射針だけを引き抜いて電極を筋肉に残した (図 5)。電極の筋肉に埋め込まれている部位の長さは 7mm、それぞれの筋肉における電極間距離は約 1mm とした。その後、切開した背部および下顎角部を縫合し、送信器を完全に皮下に埋め込んだ。抗生剤として phosphomycin disodium salt (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, USA) を術前 3 日間および術後 2 日間、鎮痛剤として塩酸ブプレノルフィン (レペタン注, 大塚製薬, 東京) を術直後にそれぞれ皮下注射により投与した。

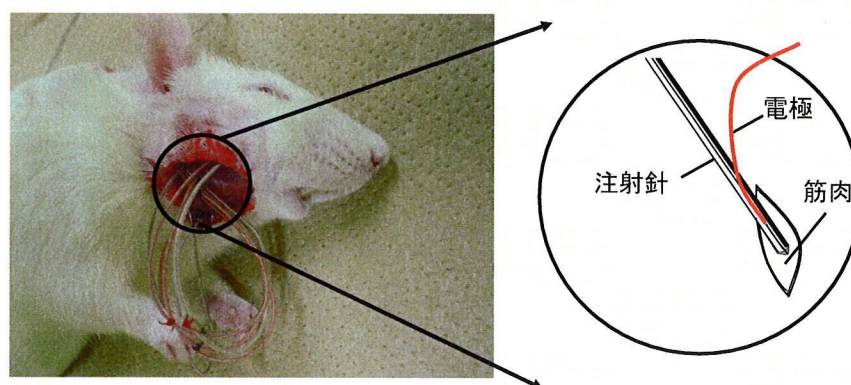


図5 咀嚼筋への電極の埋入

ラットは一匹ずつケージ (45×22×18) に入れて飼育し、水および飼料を十分に与え、自由に摂取できるようにした。動物飼育室内は蛍光灯による人工照明を行い、点灯は 8 時、消灯は 20 時とした。術後 1 週間の回復期間を置いた後、4 週間連続して筋活動を測定した。測定期間中はラットの体重を 1 週間に 2 回測定するとともに、異常行動の有無を確認した。測定終了後、ジエチルエーテル (ナカライテスク) の吸入深麻酔下で屠殺し、電極が正常な位置に固定されていることを確認した。

分析には波形解析ソフト Spike2 (Cambridge Electronic Design (CDE), Cambridge, UK) を使用した。分析に際して、データを平滑化 (5Hz high-pass) した後、反転させ平均化 (20-ms window, five samples) した。ノイズの混入を防ぐため、終日におけるサンプルのうち振幅の最大のものから大きい順に 0.001% を除去し、残りの 99.999% のサンプル中で最も大きい振幅の値を各測定日の振幅の最大値 (peak-activity) とした。筋活動は peak-activity をもとに設定される活動レベル (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90%) 毎に、一定時間におけるバーストの総持続時間の割合 (duty time)、バーストの出現回数 (burst number) およびバーストの平均持続時間 (burst length) を算出した (図 6)。二筋間の比較を t-検定により、各活動レベルでの筋活動の変化を分散分析 (repeated measures ANOVA) による検定後、多重比較検定 (Bonferroni correction) により比較した。

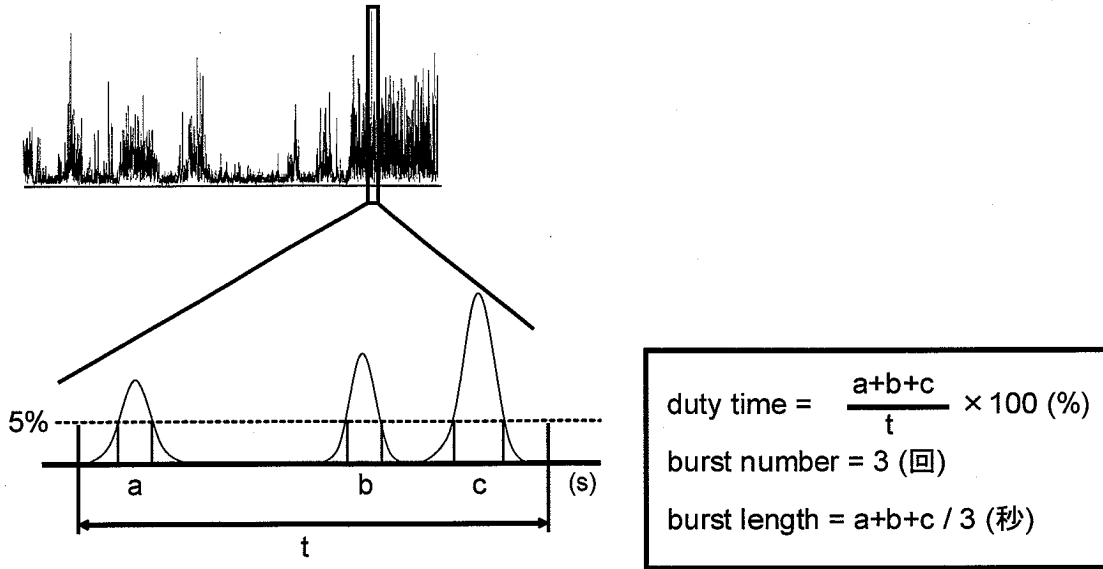


図6 バーストの1例と各パラメータの算出方法

あるt秒間に、5%レベルにおけるバーストの持続時間が、それぞれa, b, c秒の3つのバーストが出現した場合、各パラメータを上記のように算出した。

Ⅲ-2. 強制開口がラットの終日咀嚼筋活動に及ぼす影響

実験には 14 週齢の Wistar 系雄性ラット 6 匹を使用し、測定対象を咬筋および顎二腹筋とした。強制開口の方法は実験 I-1 と、筋活動の測定および評価方法は実験 II-1 と同じである。ラット背部に送信器を埋入し、1 週間の回復期間後に筋活動を測定した。筋活動を 1 週間測定した後 5 日間の強制開口を行い、再び 3 週間連続して筋活動を測定した (図 7)。強制開口前、強制開口終了 1 日後、1 週後、3 週後のそれぞれの時点で測定した筋活動について、peak-activity をもとに設定される活動レベル (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90%) 毎に、duty time、burst number および burst length を算出した。各パラメータの経時的変化を分散分析 (repeated measures ANOVA) による検定後、多重比較検定 (Bonferroni correction) により比較した。

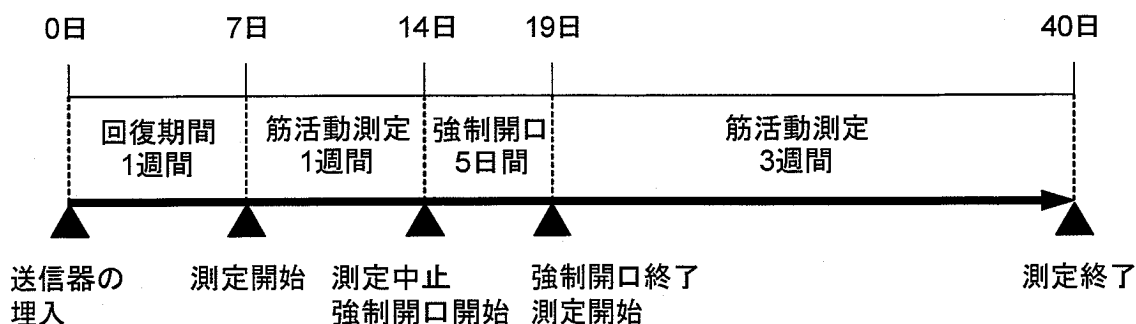


図7 タイムスケジュール

結果

I. 過剰開口ラット顎関節の病理組織学的変化

実験期間を通じてラットの体重はほぼ一定で、摂食量の減少は認められなかった。

強制開口群および対照群のラット側面頭部 X 線規格写真により、開口時のラット下顎頭は下顎頭後方部が圧迫されていた (図 8)。

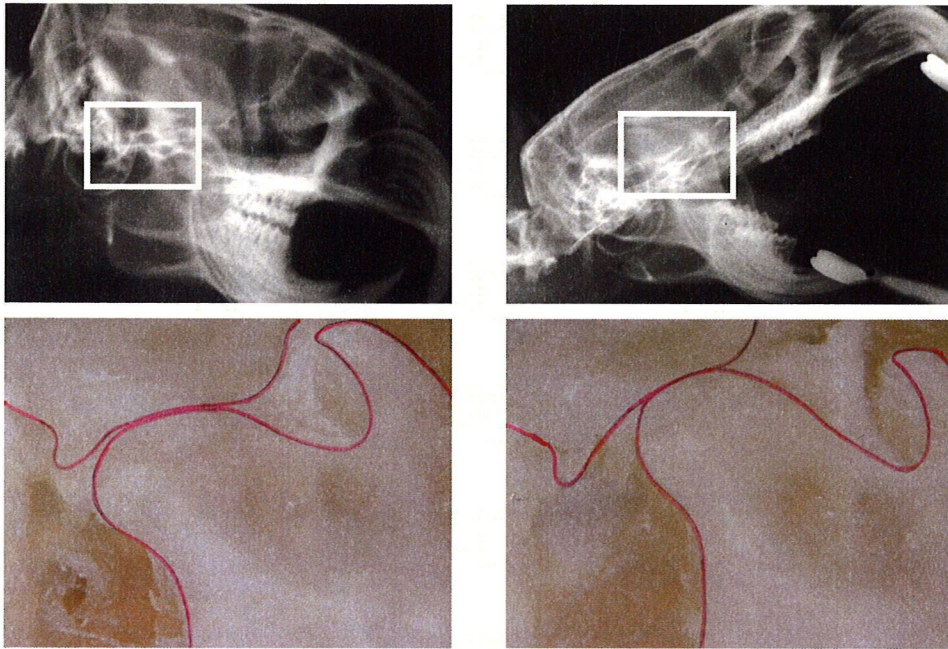


図8 ラット側面頭部X線規格写真

対照群の下顎頭軟骨では、最表層は薄い線維性結合組織で被覆され、軟骨層は深層に向って順に増殖細胞層、成熟細胞層、肥大細胞層が明瞭に識別されていた。また、各層において軟骨細胞は規則的に配列していた。一方、強制開口群では圧迫された下顎頭軟骨後方部で軟骨層は菲薄化しており、すべての層にわたり広範な硝子様変性がみられた。また、強制開口終了 3 週後の下顎頭軟骨では、軟骨細胞の配列に乱れがみられ軟骨層が肥厚していたが、増殖細胞層で軟骨細胞が増加しており、病態の改善傾向が認められた (図 9)。

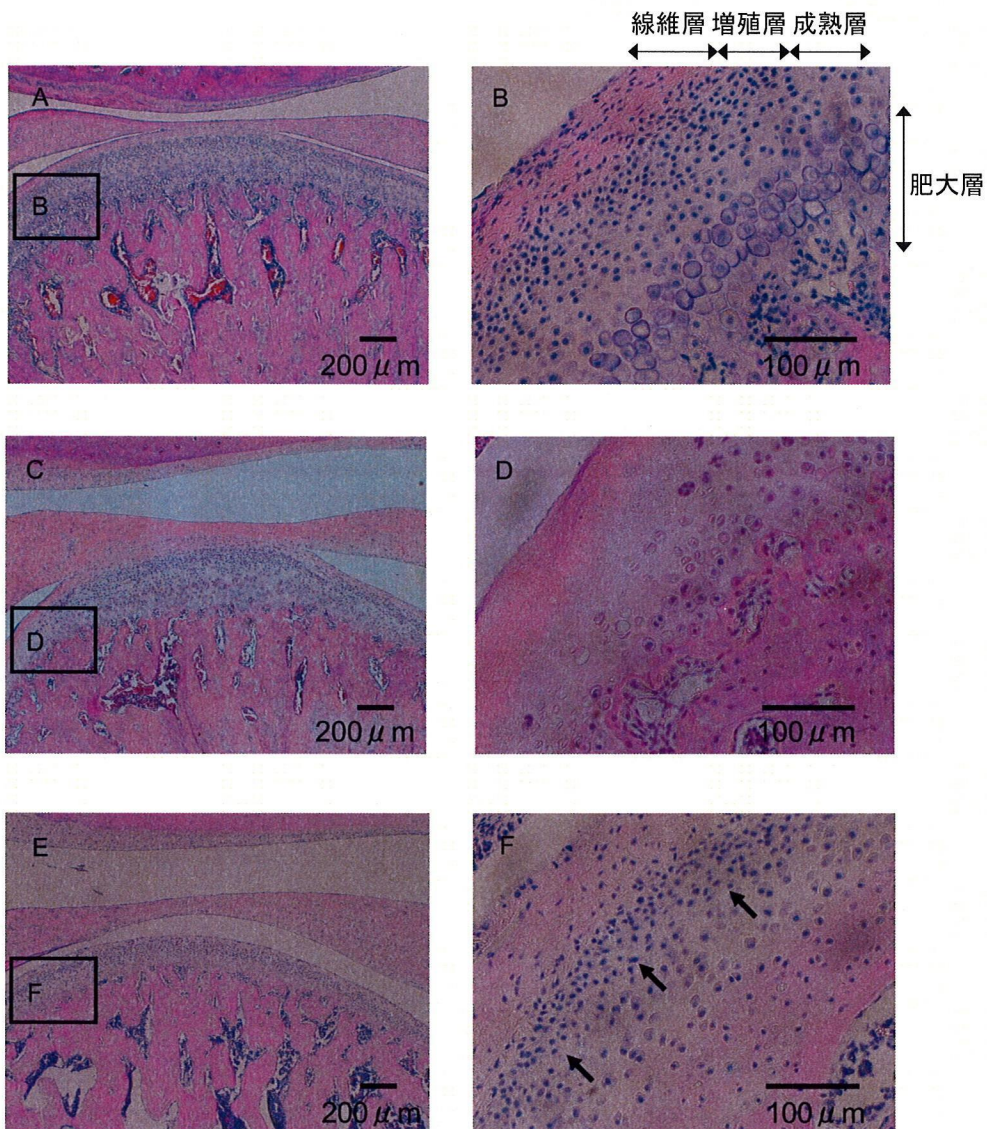


図9 強制開口によるラット下顎頭軟骨の変化 (HE染色像)

A: 対照群ラット顎関節

B: Aの強拡大像

C: 強制開口群ラット顎関節

D: Cの強拡大像

E: 3週群ラット顎関節

F: Eの強拡大像

(矢印: 増殖細胞層における軟骨細胞の増加)

II. 顎関節への負荷の大きさおよび負荷時間による影響

II-1. 顎関節内摩擦係数の変化

負荷後 5 秒の摩擦係数は顎関節への負荷が 50N で 0.0145 (SD 0.0027)、80N で 0.0191 (SD 0.0021)であった。以後いずれの負荷量の場合も、摩擦係数は時間経過とともに有意に大きい値を示し ($p<0.01$)、負荷 60 分後の摩擦係数は 50N で 0.0220 (SD 0.0014)、80N で 0.0239 (SD 0.0023)となった。また、負荷の大きさによる影響として、80N 群の摩擦係数は、50N 群と比較してすべての負荷時間において有意に大きい値を示した ($p<0.01$) (図 10)。

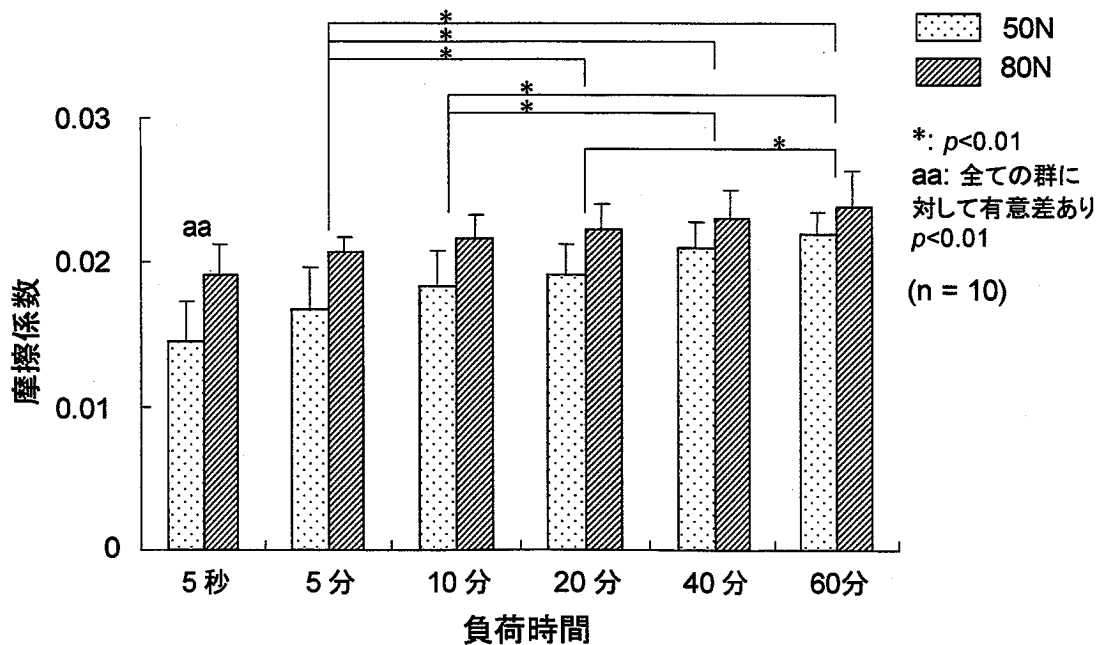


図10 負荷の大きさおよび負荷時間による摩擦係数の変化

II-2. 実験的損傷顎関節における摩擦係数

未処置顎関節の摩擦係数は 0.0164 (SD 0.0020) であった。一方、生理食塩水洗浄後の摩擦係数は 0.0233 (SD 0.0050) に、ガーゼ擦過後ではさらに 0.0398 (SD 0.0047) と増大した。これらの値については、すべての二群間に有意差が存在した ($p < 0.01$) (図 11)。

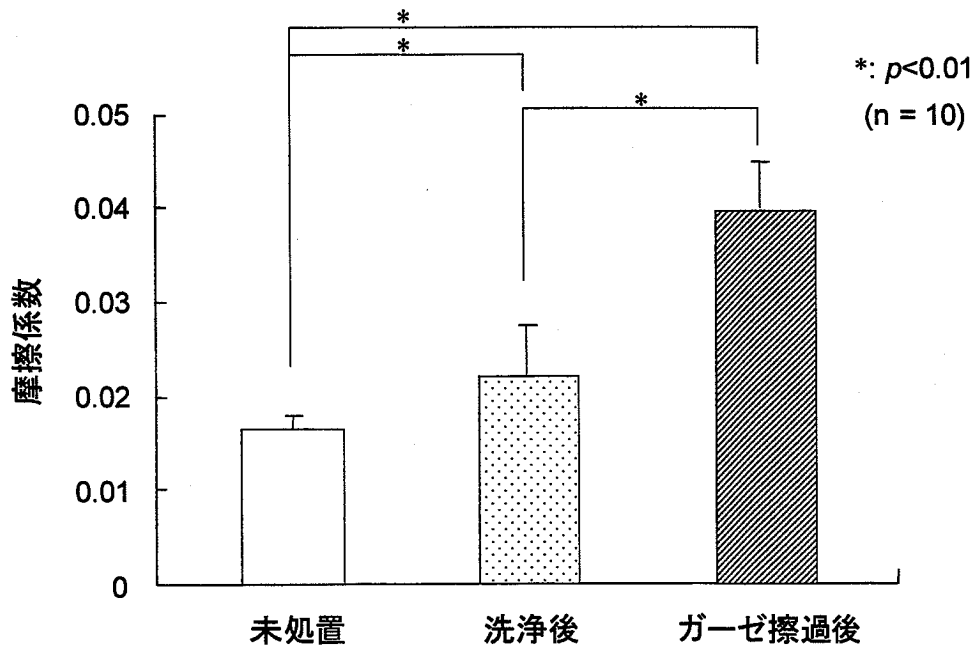


図11 生理食塩水洗浄およびガーゼ擦過後の顎関節内摩擦係数

図12に生理食塩水洗浄後およびガーゼ擦過後の走査型電子顕微鏡による下顎窩表面形状を示した。生理食塩水洗浄後では下顎窩表面に器質的変化が認められないものの、ガーゼ擦過後では下顎窩表層 (superficial layer) が破壊され、不規則な形状を示していた。

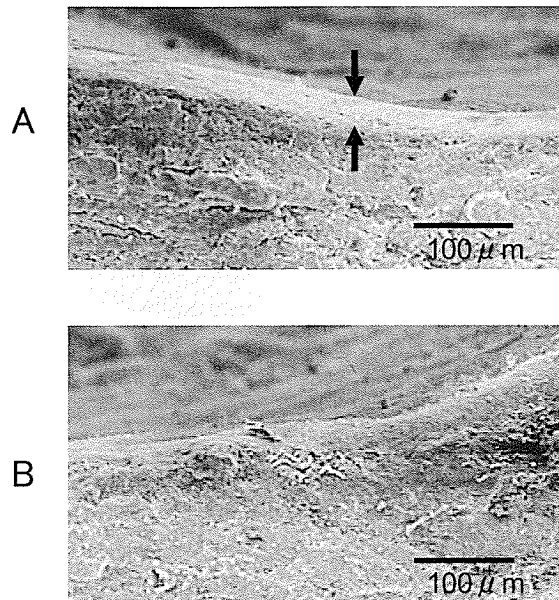


図12 ブタ下顎窩の走査型電子顕微鏡像 (矢状断像)
A: 生理食塩水洗浄後 (矢印: 下顎窩表層)
B: ガーゼ擦過後

Ⅲ. 過剰開口ラットにおける咀嚼筋活動

Ⅲ-1. ラットの終日咀嚼筋活動

実験期間を通じてラットの体重はわずかに増加し、送信器埋入処置による影響はみられなかった (図 13)。

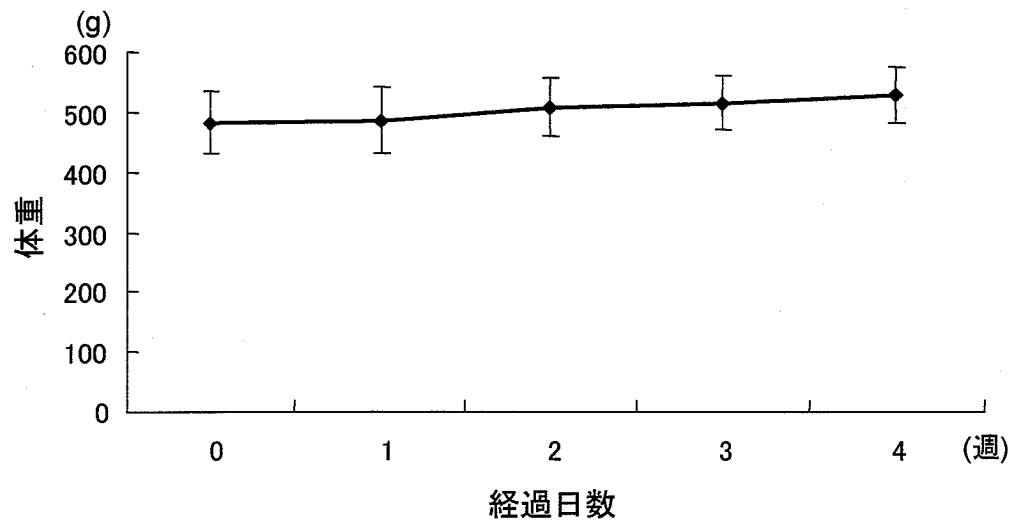


図13 埋入手術後における体重の変化

図 14 には 1 週から 4 週における咬筋および顎二腹筋の peak-activity をもとに設定した活動レベルにおける終日 duty time を示した。4 週間の測定において、咬筋および顎二腹筋の duty time に大きな変化はみられなかった。

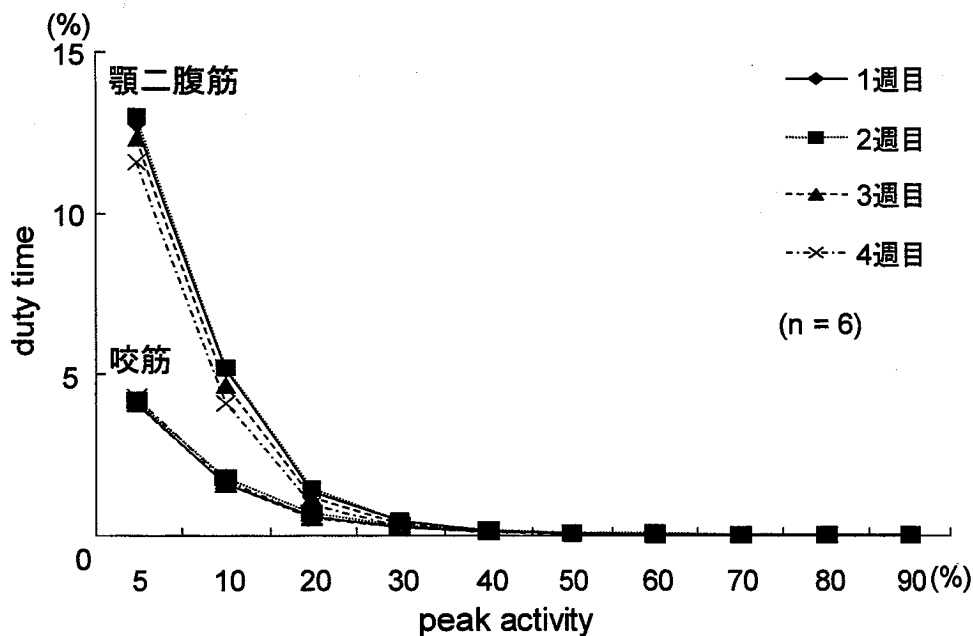


図14 咬筋および顎二腹筋の終日duty time の経時的変化

両筋の duty time および burst number はいずれも低い活動レベルにおいて大きく、活動レベルの上昇に伴い急激に減少した。この傾向は顎二腹筋において顕著であり、5%レベルでは duty time および burst number とともに咬筋 (4.13 ± 0.98%, 52228 ± 13041 回) に比べて顎二腹筋 (12.3 ± 8.51%, 103843 ± 33202 回) が有意に大きい値を示したものの (p < 0.05)、50%レベルではむしろ咬筋 (0.052 ± 0.018%, 1407 ± 517 回) のほうが顎二腹筋 (0.048 ± 0.042%, 1184 ± 1106 回) よりも大きい傾向を示した (図 15, 16)。

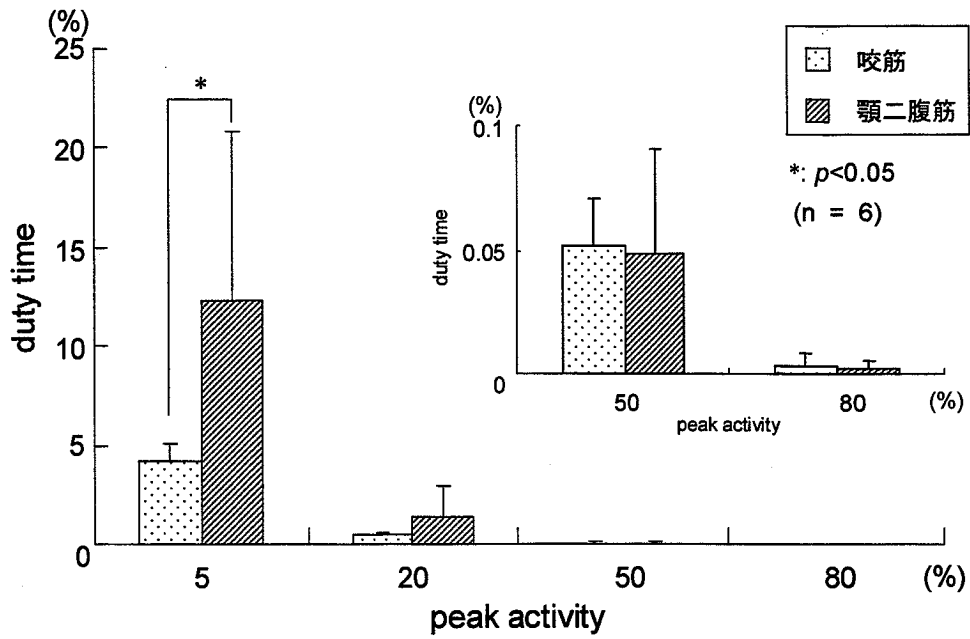


図15 咬筋および顎二腹筋の終日duty time

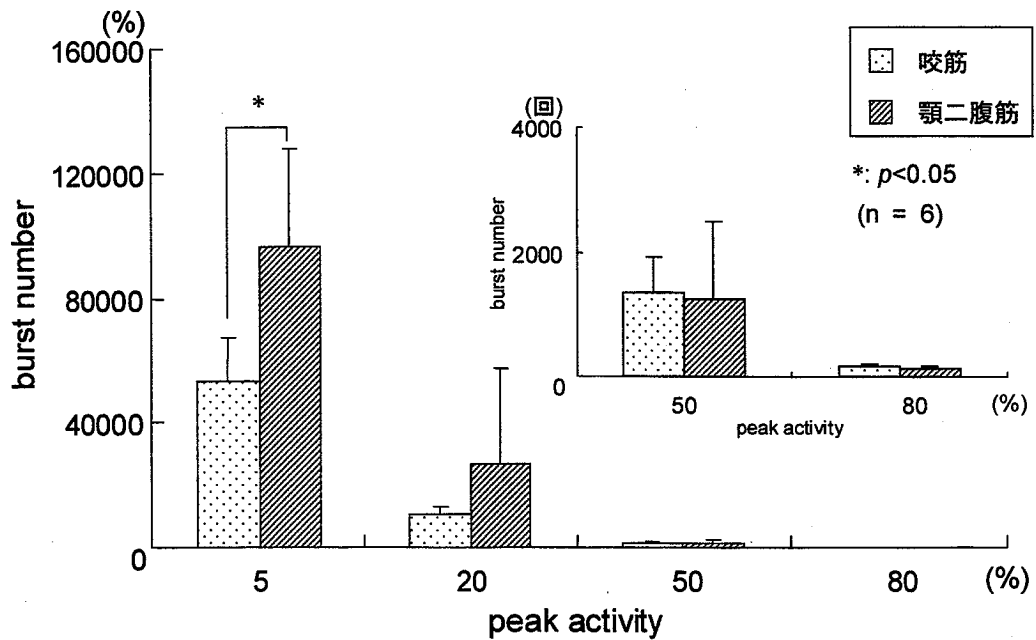


図16 咬筋および顎二腹筋の終日burst number

図 17 には 5, 20, 50, 80%レベルにおける咬筋と顎二腹筋の終日 burst length を示した。両筋ともに活動レベルが大きくなるにつれて、短いバーストを示した。咬筋は全てのレベルで互いに有意差があり ($p<0.01$)、顎二腹筋では 20, 50, 80%レベルのバーストが 5%レベルでのバーストに対し有意に短かった ($p<0.01$)。二筋間の比較では、50%および 80%の高い活動レベルで咬筋が顎二腹筋と比較して有意に短いバーストを示した ($p<0.01$)。

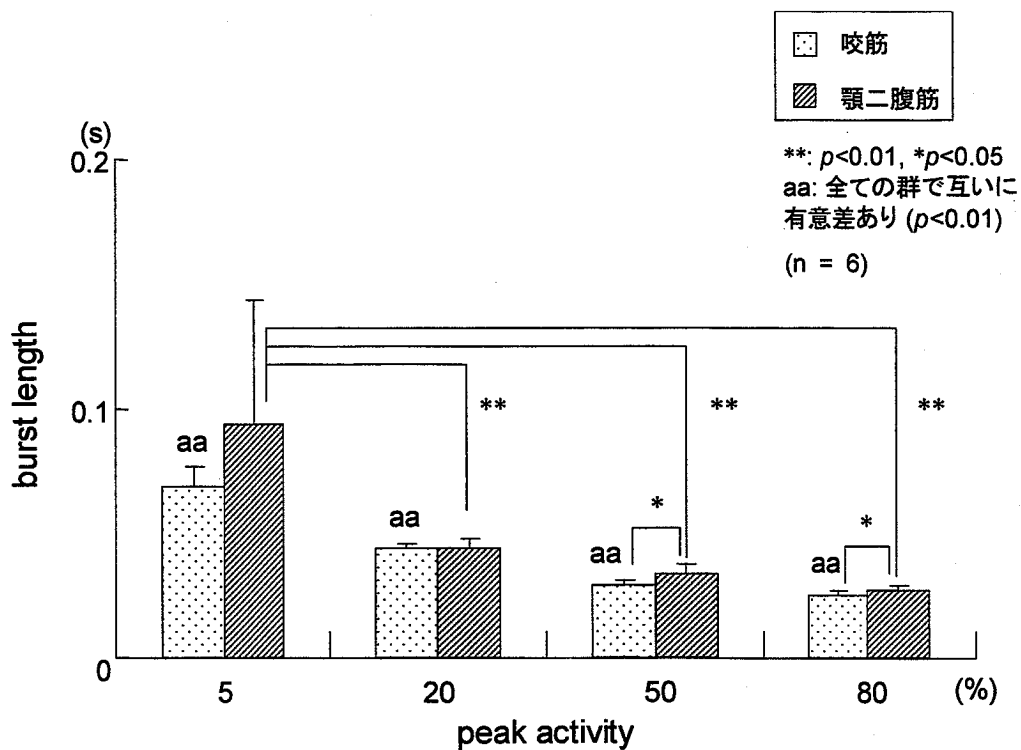


図17 咬筋および顎二腹筋の終日burst length

5%レベルにおける1時間ごとの duty time では、咬筋および顎二腹筋はともに明期（8時から20時）と比較して暗期（20時から8時）で大きく、明確な日内リズムが認められた（図18）。

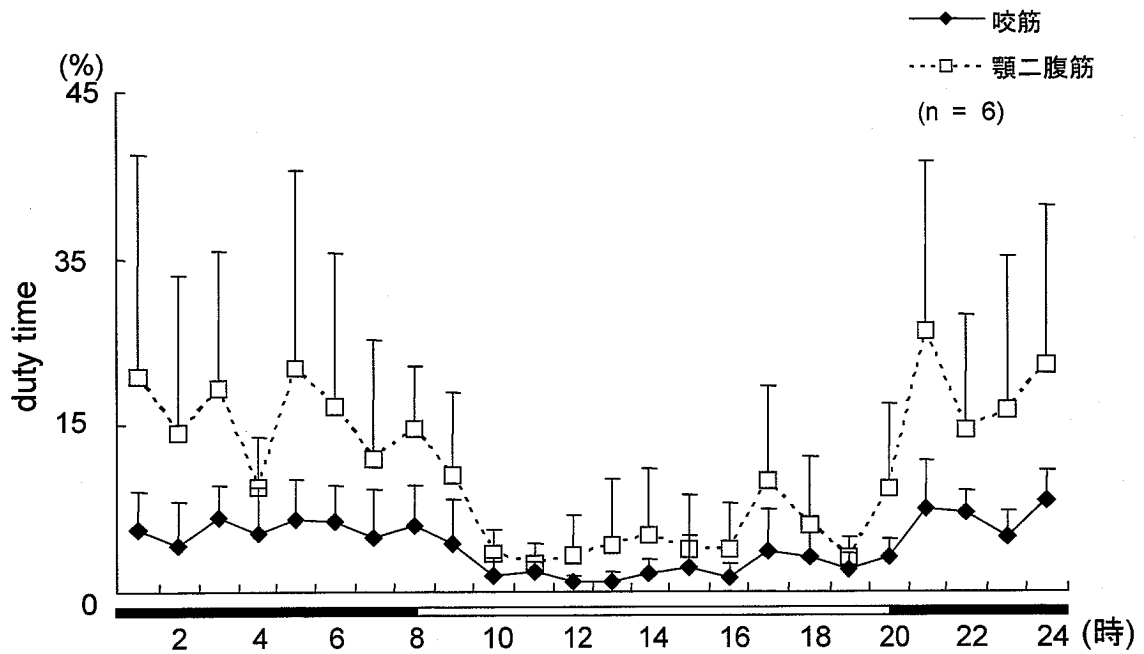


図18 5%レベルにおける1時間ごとのduty time

III-2. 強制開口後のラットの終日咀嚼筋活動

図 19 に筋電図測定開始、強制開口開始、強制開口終了、実験終了の各時期のラットの平均体重を示した。強制開口終了時にわずかな体重の減少がみられたが、各時期に有意な差はみられなかった。図 20 に強制開口開始前日、終了1日後、終了1週後の1日の摂食量を示した。強制開口の前後において、ラットの1日の摂食量にほとんど変化はみられなかった。

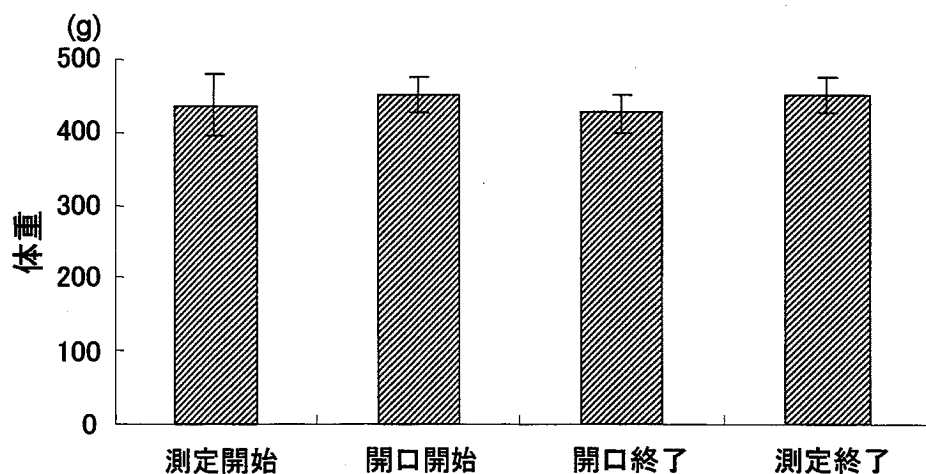


図19 各時期におけるラットの体重

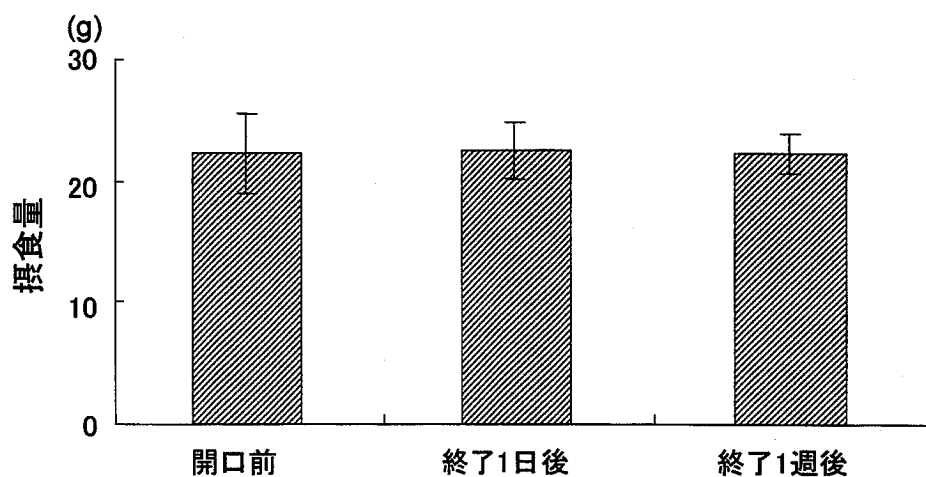


図20 各時期におけるラットの摂食量

5%レベルでの咬筋および顎二腹筋の duty time は、強制開口前にはそれぞれ $4.64 \pm 1.08\%$ および $19.2 \pm 9.18\%$ であった。強制開口終了1日後には咬筋 ($5.90 \pm 1.36\%$) では有意に増加し ($p < 0.01$)、顎二腹筋 ($12.9 \pm 7.71\%$) では有意に減少した ($p < 0.01$)。1週間後では、両筋ともに強制開口終了1日後とほぼ同じ duty time を示したが、3週間後では咬筋 ($4.86 \pm 0.76\%$) で終了1日後と比較して有意な減少 ($p < 0.01$) が、顎二腹筋 ($14.3 \pm 8.73\%$) ではわずかながら増加傾向がみられた。3週間後の咬筋の duty time と強制開口前の duty time との間に有意差はみられなかった (図 21)。咬筋では、実験期間を通して burst length には変化が無く、burst number では咬筋の duty time と同様の増減を示した。一方、顎二腹筋の burst number は実験期間を通じて duty time と同じ傾向の増減がみられるものの、有意差は認められなかった。Burst length については強制開口終了1日後に有意に短いバーストを示し、終了3週間後でも短いままであった。

50%レベルでは、咬筋の burst number は強制開口前と比較して、強制開口終了1日後、1週間後および3週間後に有意な増加を示した ($p < 0.01$)。咬筋の burst length と duty time については、ともに5%レベルと同様の傾向を示すものの有意差はみられなかった。顎二腹筋については、すべてのパラメータに5%レベルと同様の増減がみられたが、有意差は認められなかった (図 22)。

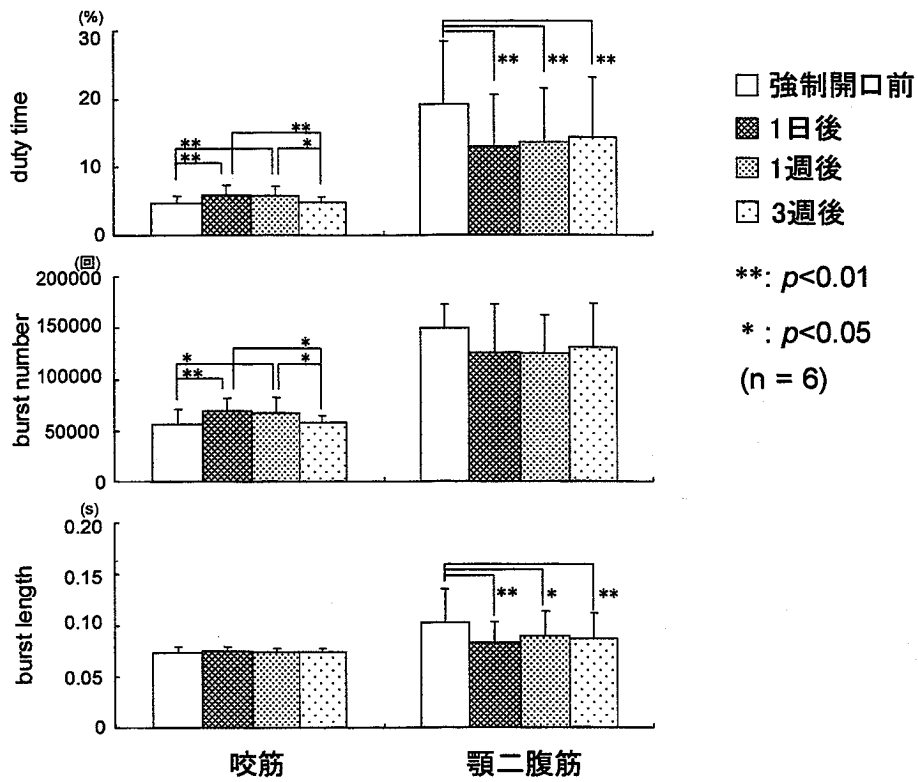


図21 強制開口による各パラメータの変化 (5%レベル)

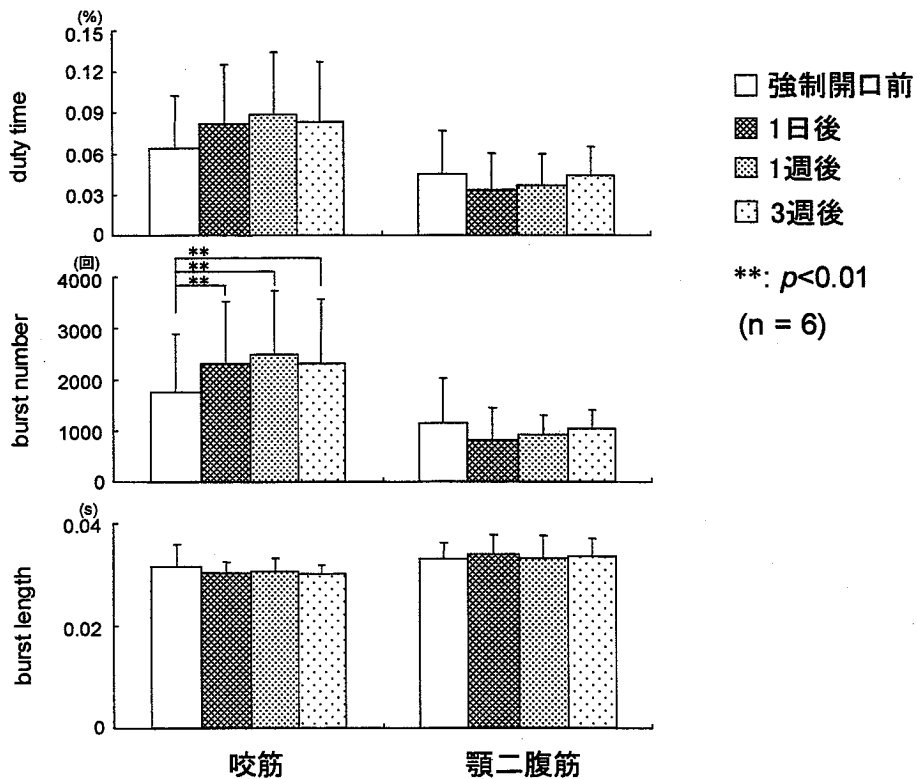


図22 強制開口による各パラメータの変化 (50%レベル)

考察

1. 実験動物について

本実験において過剰開口による過剰負荷が顎関節構成要素に及ぼす影響を検討するための実験動物として、顎関節内摩擦係数の測定にはブタを、組織変化および咀嚼筋活動の変化の検索にはラットをそれぞれ用いた。

これまで動物関節の摩擦係数の測定には、イヌ股関節 (Mabuchi et al., 1994)、ウサギ膝関節 (Obara et al., 1997; Mabuchi et al., 1999)、ブタ股関節 (Mori et al., 2002) などが使用されてきたが、顎関節の摩擦係数はブタの顎関節円板を用いた Nickel ら (1994) の報告のみであった。しかし、Nickel らの方法では関節円板をブタの頭蓋から摘出しレジンプレートと円板との摩擦係数を測定しており、滑液は生理食塩水に置き換わっているため実際の関節内摩擦係数とはいえ、生体に近い条件下での顎関節内摩擦係数の測定は本研究が初めてである。ブタの顎関節はその形態、機能ともにヒトの顎関節に類似していることから、顎関節の研究に適した動物種といわれている (Sun et al., 2002; Herring, 2003)。そこでブタの顎関節に過剰負荷を加え、その影響を検討することを考えたが、ブタに顎関節症モデルを作製し、かつ長期にわたり終日筋活動を測定することは困難と考えられた。

一方、ラットは飼育が容易なうえ、週齢および系類を規定して用いることが可能であり、咀嚼に際してヒトと同様に臼磨様の顎運動を行う (平川ら, 1990) ことから、今回のように、経時的に咀嚼筋活動の変化を観察するのに適した動物種と考えられた。また、ヒトでは最大開口時に下顎頭は前方滑走するが、ラ

ットでは下顎窩内に位置し (Weijs , 1975)、強制開口により顎関節後方部に負荷を加えることが可能なため、ラットは顎関節に負荷を与える実験モデルとして適していると考えられた。

2. 変形性顎関節症モデルについて

これまで様々な変形性顎関節症モデルが作製されてきた。これらの実験モデルでは病態発現を、外科的処置を行う方法 (宮木ら, 1990; 石丸ら, 1993)、催炎症物質を注入する方法 (川野, 1996; Carleson et al., 1996; Obara et al., 1997; Imada et al., 2003)、力学的負荷を加える方法 (江ら, 1990; 志賀, 2001; Fujisawa et al., 2003; Tanaka et al., 2005a) で行っている。

外科的処置によるものとして、石丸ら (1993) は羊の顎関節を外科的に開放し、顎関節軟骨表層を切り取ったり、顎関節表層から骨髄まで穿孔させたりすることによって変形性顎関節症モデルを作製している。宮木ら (1990) はウサギの顎関節円板を外科的に除去することによってモデル作製を試み、外科的手法を用いれば、再現性のある進行した顎関節症モデルの作製が可能であることを報告している。しかし、そのためには咬筋の切除を行わなければならない、モデル作製後に日常行動下での咀嚼筋活動を測定することは不可能である。

催炎症物質を用いる方法としては、蛋白分解酵素の注入 (Obara et al., 1997; Imada et al., 1998) やフロイントアジュバントの接種 (川野, 1996; Carleson et al., 1996) などが挙げられる。しかし、顎関節症は非炎症性疾患であり、臨床

的な変形性顎関節症とは全く別のものとなることから、顎関節症の発症因子の検討には不適當と考えられる。

顎関節に力学的負荷を加える方法としては、従来より強制開口がよく用いられている。この方法の利点は、非侵襲的に顎関節部に退行性病変を惹起しうることである。本研究では、顎関節への過剰負荷が与える影響を組織学的および運動生理学的に検索するため、ラットに切歯間距離 3cm の強制開口を 1 日 3 時間 5 日間連続することにより変形性顎関節症モデルの作製を試みた。その結果、圧迫部位である下顎頭後方部では軟骨細胞の圧迫壊死が広範囲に出現し、軟骨層は菲薄化しており下顎頭軟骨における退行性変化が認められた。一方、強制開口終了 3 週間後では、細胞の配列が乱れ、軟骨層が肥厚しているものの、増殖細胞層に軟骨細胞の増加を認め圧迫壊死が回復しており病態の改善傾向が認められた。志賀 (2001) の報告では、1 日 3 時間 5 日連続の強制開口をウサギに行ったところ、強制開口直後に下顎頭軟骨で線維層の菲薄化および軟骨細胞のクラスター形成を認め、14 日後には増殖細胞層で軟骨細胞の増加を、30 日後には肥大軟骨層で軟骨細胞の増加を認め、軟骨層の肥厚はしており、60 日および 90 日後の観察でも同様の像が認められた。この一連の変化について、志賀は力学的負荷により関節軟骨に退行性変化が生じたものの、終了直後から関節軟骨内で修復反応が開始し 30 日後に完全に終了したと述べた。その根拠として、免疫組織化学染色により終了 14 日目までにみられる関節軟骨内での I 型および III 型コラーゲンの増加は線維性の創傷治癒によるもので、30 日後以降にみられる豊富な II 型コラーゲンの存在は硝子軟骨本来の姿へと修復反応が終了したことを挙げている。この報告と今回の実験では同様の経過がみられたことより、退行

性変化が軟骨内に限局している場合には力学的負荷を除去することで、組織学的に不完全ではあるものの健常な状態への改善傾向がみられることが明らかとなった。ただし、本モデルは変形性顎関節症に至る退行性変化の初期段階が再現されたもので、骨変形を伴う変形性顎関節症において過剰負荷を除去した場合の修復過程については今後の検討が必要である。また、本モデルにおいて強制開口をさらに継続した場合には、関節軟骨は脱落し軟骨下骨が露出した部位には血管が侵入して線維軟骨で修復されるが、元の組織と異なる組織が混在することで応力の分布がその部位で変化するため軟骨は損傷を受けやすくなり(眞島, 2002)、さらなる軟骨層の脱落により病変は骨へと進み、下顎頭の著しい変形が生じると考えられる。

本モデルでは、強制開口により顎関節に的確に負荷を加えることができるものの、開口状態を長時間維持することによる咀嚼筋への影響が懸念された。骨格筋は環境の変化に良く順応し、筋線維の組成を変化させることが知られている(Pette and Staron, 2000)。筋を伸展した状態で固定すると、速筋線維が遅筋線維へと移行する。しかし、Pattulloら(1992)は後肢を屈曲した状態で固定させたウサギの実験により、6週間伸展した状態で固定された前脛骨筋において速筋線維が遅筋線維へと移行するものの、筋活動の変化はみられなかったと報告している。また、Hnikら(1985)もラットを用いた同様の実験により10日間の固定後、前脛骨筋の筋活動に変化はみられなかったと報告している。これらの結果を考慮すれば、本モデルにおける全身麻酔下での1日3時間、5日間の強制開口が咀嚼筋活動に及ぼす影響は少ないものと考えられた。筋線維型の移行のほか強制開口による咀嚼筋への影響として、咬筋内の筋紡錘が伸張されるこ

とによる γ 運動ニューロンの活動亢進および咀嚼筋の損傷などが考えられるが、これらも Pattulloら (1992) および Hnikら (1985) のモデルにおいて筋活動に変化がみられなかったことから、本研究においてもその影響は少ないものと考えられる。

3. 顎関節内摩擦係数の測定条件について

本研究において顎関節摩擦係数の測定に際し、ブタ顎関節に対する負荷を 50N および 80N に設定した。Nitzan (1994) は顎関節患者のクレンチング時における顎関節上関節腔内圧は平均 $63.90 \pm 52.25 \text{mmHg}$ であったと報告しているが、ヒトの顎関節負荷を生体内において非侵襲的に測定することが困難なことから、どの程度の負荷がヒトの顎関節に加わっているかについては未だ明らかにされていない。一方、動物実験はすでに実施されており、薄い piezoelectric foil を用いた Boyd ら (1990) の報告ではキツネザルの下顎頭に生じる負荷は咀嚼時に 15.7kg であった。また、間接的な測定として、Korioth ら (1992) の有限要素モデルによる解析では、第一大臼歯での咬合時の筋力データを入力した結果、咬合力が 526N の場合非作業側顎関節負荷は 4.9~65.2N、作業側で 0.7~43.3N であったとしている。これらの報告から、本研究で用いた 50N および 80N という負荷は過剰なものではなく、日常の生活における正常範囲内の負荷であると考えられた。

また、顎関節をブタ頭蓋から摘出し軟組織を除去する際、関節包は損傷しな

いよう行ったため下顎頭、関節円板および下顎窩の関係は生体と同様の位置関係であり、また関節腔内の滑液は流出していない状態で顎関節を試験機に設置して測定を行ったことから、きわめて生体と等価な測定条件が再現されていたと考えられる。

4. 過剰負荷が顎関節潤滑能に及ぼす影響について

顎関節を運動器官のひとつと捉えると、運動時に関節表面に生じる摩擦が顎関節病態の発症要因のひとつとして重要となってくる（玉井ら, 1993）。摩擦が増大すると、接触しながら運動する物質表面の磨耗が進行することより、18世紀からトライボロジー（摩擦学）として工学分野で機械の摩擦、潤滑、磨耗、耐久性についての研究が進んだ。さらに1960年代に人工関節が本格的に臨床応用されると、人工関節の著しい磨耗が問題となり、生体関節の優れた耐磨耗性を支える潤滑機能が注目されるようになった（Charnley et al., 1969; 玉井ら, 1993）。

動物関節の摩擦係数は0.01前後で（Mabuchi et al., 1994; Obara et al., 1997; Mori et al., 2002）、一般の工業材料表面における摩擦係数に比べてきわめて小さい値である。これまで生体関節の潤滑機能を説明するため様々な潤滑モデルが提唱されたが、いまだ確立されていない。現在支持されている理論は、流体潤滑（fluid film lubrication）と境界潤滑（boundary lubrication）の複合した混合潤滑との考え方である（Forster et al., 1996）。流体潤滑とは、摩擦面

に加わる荷重を潤滑材により形成される流体膜 (fluid film) 内部に発生する圧力が支えるもので、滑液成分が固体間に介在することで固体間の直接接触が避けられるため、きわめて小さい摩擦係数となる。しかし、流体潤滑では摩擦力は流体膜の厚さにより変化し、長時間の荷重により流体膜が破断し潤滑能が急激に減少することが考えられる。一方、境界潤滑とは、固体接触部の界面に形成した潤滑材の分子膜が摩擦面に加わる荷重を支える潤滑様式で、流体潤滑と異なり荷重条件による変化を受けにくい。しかし、境界潤滑では潤滑材の性質がその潤滑能を決定するが、滑液の潤滑能は著しく低い生体関節の潤滑能を境界潤滑のみで説明できるほどの能力はない (Tukamoto et al., 1983)。そのため現在では、両者が力学条件の変動に依存して潤滑機構が推移する混合潤滑の考え方が有力となっている。すなわち、通常関節では滑液により形成される流体膜が関節面の直接接触を妨げることにより極めて低い摩擦状態にあり、関節に持続的な負荷が生じた場合には流体膜が厚さを減じて関節面の直接接触が起こり境界潤滑に移行するものと考えられている。

関節にさらに過剰な負荷が生じると、境界潤滑も破壊される。関節への持続的な負荷は関節に虚血再灌流障害 (hypoxia-reperfusion) を引き起こす (Blake et al., 1989)。関節に虚血状態が続くと ATP からヒポキサンチンが生じ、同時にキサンチン還元酵素はキサンチン酸化酵素に変化する。関節が機械的負荷から開放されると血液が再び流れ込み、多量の酸素が供給され、ヒポキサンチンを基質としてキサンチン酸化酵素によりスーパーオキシドが産生される (藤田, 2002; Tomida et al., 2004)。この虚血再灌流障害が顎関節における機械的負荷による活性酸素種 (ROS) の産生原因と考えられている。顎関節内の ROS

はヒアルロン酸およびプロテオグリカンを分解する。関節表面はリン脂質で覆われ、滑液中の高分子ヒアルロン酸と結合し fluid film の形成により境界潤滑が行われている (Nitzan, 2001)。この高分子ヒアルロン酸により関節腔内に存在する脂質分解酵素であるフォスホリパーゼ A₂ から fluid film は保護されているが、ヒアルロン酸の減少によりフォスホリパーゼ A₂ の作用の抑制が困難となり、関節表面のリン脂質は分解され境界潤滑は低下する。

本研究で荷重時間が長くなるほど顎関節内の摩擦係数が増加したのは、持続的な荷重により滑液の分散が促進され、滑液による流体膜の厚さが減少したためと思われる。また摩擦係数が 50N に比べ 80N で有意に大きかったのは、荷重量が大きいほど流体膜の厚さが減少しやすいためと考えられた。一方で、両群の摩擦係数の差は荷重時間が長くなるほど減少していた。関節に持続的な負荷を加えると、徐々に流体膜厚が減少して流体潤滑から境界潤滑に移行すると言われている。すなわち、荷重量が大きく負荷時間が長いほど摩擦係数は増加し続けるのではなく、流体潤滑から境界潤滑に移行した時点で一定になると思われる。そのために負荷開始直後には大きかった両群の差が、経時的に減少したと考えられ、これは滑液の高い粘弾性によるものと思われる。滑液の粘性は滑液中のヒアルロン酸に依存するといわれている (Nitzan, 2001)。一方、関節の退行性変化が生じると、ヒアルロン酸の産生低下や低分子化がおこり、滑液の粘性が低下する (Nitzan, 2001; Takahashi et al., 2004; 荒木, 1989)。本研究における関節表面を生理食塩水で洗浄したモデルは、滑液を生理食塩水に置き換えることで、顎関節病態下で滑液の粘性が低下した状態を再現したものである。この状態では流体潤滑がほとんど作用せず、境界潤滑による潤滑作用のみ

が働いているものと考えられた。続いて行ったガーゼ擦過により流体潤滑は完全に破綻し、関節表面の潤滑液およびリン脂質からなる分子膜も一部壊れているため、さらに摩擦係数が上昇したと考えられた。これらは、走査型電子顕微鏡による下顎窩表面形状の観察により、生理食塩水洗浄後では下顎窩表面に器質的变化が認められなかったものの、ガーゼ擦過後では境界潤滑を担う下顎窩表層が破壊されていたことから明らかである。また、我々はさらにサンドペーパー処理により完全に境界潤滑を破綻させた状態におけるブタ顎関節の摩擦係数についても測定を行った結果、摩擦係数がさらに増加することを明らかにしている (Tanaka et al., 2005b)。

顎関節の硬組織では常にリモデリングが行なわれているが、過剰負荷が顎関節に加わり関節の適応との均衡が崩れた場合、生理的なリモデリングが損なわれて変形性顎関節症が発症する (Stegenga et al., 1989; Arnett et al., 1996)。過剰負荷による下顎頭の退行性変化は軟骨においてはじまり (de Bont et al., 1985; Lubsen et al., 1985)、軟骨細胞破壊、軟骨基質の産生低下および分解により軟骨層に亀裂が生じ、ひいては骨軟骨境界層にて軟骨の剥脱が起こる (Stegenga et al., 1989; Arnett et al., 1996)。顎関節への過剰負荷により、流体および境界潤滑能が低下し顎関節内の摩擦が増大する。顎関節内の摩擦の増大は関節表面のせん断力を増加させ、過剰負荷により生じた関節の組織破壊を促進させると考えられている (Nickel and McLachlan, 1994; Kamelchuk et al., 1995)。また、顎関節内の摩擦の増大により顎関節円板の前方転位が引き起されると考えられており (Nitzan, 2001; del Pozo et al., 2003)、特に非復位性の円板前方転位が生じた場合には関節でのさらなる退行性変化が生じると考えられて

いる。軟骨の剥脱により骨が露出すると下顎頭において著明な形態変化が進行する。本研究において、顎関節への過剰負荷により顎関節内摩擦係数が増大し、損傷関節表面ではさらに摩擦係数が増大していることが明らかとなり、関節表面での退行性変化は顎関節症の病態の進行とともに低下する関節潤滑能と相互に作用しながら進行するものと考えられる。

5. テレメトリー長時間自動計測システムによるラットの筋活動測定について

従来の研究において筋電図により検討された対象は、咀嚼など特定の機能に関する筋活動であった (Weijs and Dantuma, 1975; Langenbach and van Eijden, 2001)。しかし、咀嚼筋の役割は多岐にわたっており、また動物の活動や生理機能には日内リズムが存在するため顎口腔機能の役割を明らかにするためには、一日を通じての咀嚼筋活動を検討する必要がある。また、従来の測定機器では対象動物がケーブルによりつながれているため、動物の行動は制限される。このような理由から、データをワイヤレスで転送し、動物の行動を妨げることなく測定が行えるテレメトリーシステムが筋活動の測定に用いられるようになった。Hensbergen ら (1997) はテレメトリーシステムを用いてネコ後肢の筋活動を測定した。このとき使用された送信器 (9.5×3×3.5 cm, 96g) は背部に外から取り付けるものであったが、その後、送信器は完全に皮下に埋入できるまで小型化され、バッテリーの改良により数ヶ月に及ぶ連続測定が可能となった (Langenbach et al., 2002)。今回用いたテレメトリーシステムは、対象動

物に埋め込みが可能で、生体信号を検出しワイヤレスで転送可能な送信器、転送されたデータを受信する受信ボード、データの収集を行なうデータ取得システムからなる。本システムにより、対象動物に一度送信器を埋め込めば、研究者の干渉無しに自由行動下での咀嚼筋活動の測定が可能となった。

本研究では筋活動の分析に際し、各測定日の振幅の最大値をもとに設定される活動レベル (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90%) 毎に、*duty time*、*burst number*、および *burst length* を算出した。van Wessel ら (2005a) は 5% を最小のレベルとすることで、ノイズがデータに混在することなく、ほぼすべての咀嚼筋活動を把握できると報告している。Miyamoto ら (1996) はヒトの咬筋の終日筋活動の評価の際 4 つのレベルを設定し、レベル 1 を $45 \mu\text{V}$ 、レベル 2、3 および 4 をそれぞれ各測定日の最大値の 25、50、75% レベルとしており、レベル 1 は頬筋による表情の変化による微小な活動で、50 および 75% レベルのバーストはその出現の 9 割以上が食事時であったと報告している。そこで本研究においても、筋活動の評価に主に 5、20、50 および 80% を使用し、特に強制開口を行ったラットでは 5% および 50% レベルを使用することで、それぞれ安静時および咀嚼などの意識的な活動における筋活動の評価を試みた。

duty time により終日におけるバーストの総持続時間が表される。持続的な筋活動の増加が咀嚼筋障害に関与していると考えられている (森本, 1991) ことから、本研究においては *duty time* が最も重要なパラメータである。しかし、*burst number* および *burst length* を用いることでより詳細な変化も評価できる (van Wessel et al., 2005b)。Miyamoto ら (1999) は小児と成人における咬筋の終日筋活動を比較し、食事時のバーストの出現回数については両群間に有意差

はみられなかったもののバーストの総持続時間は小児において有意に大きかったことから、小児の食事時における個々のバーストの持続時間は長く、咀嚼効率が低いことを示した。このように、burst number および burst length を併用することにより、どのようなバーストの変化により duty time が変化したかが明確になると考えられる。

6. ラットの終日咀嚼筋活動について

骨格筋を構成する筋線維は、収縮速度のちがいによって速筋線維と遅筋線維に分けられる。ATPase 活性による分類では遅筋線維はタイプ I 線維、速筋線維はタイプ II 線維に相当し、タイプ II 線維はさらにタイプ II a, II b および II c 線維に分けられる。ヒトを含めて哺乳動物の骨格筋では、I, II a, II b および II c がモザイク状に混在しており、その混在比は動物および筋の種類、部位により著しく異なる (三枝木, 1993)。咬筋では、強い力と速い運動を必要とする肉食動物および齧歯類では II 型が主成分であるのに対して、長時間ゆっくりと咀嚼する草食動物では I 型が多い傾向がある (森本, 1991; 三枝木, 1993)。ラットの咀嚼筋については、咬筋はタイプ II 線維のみであるのに対し (Tuxen and Kirkeby, 1990)、顎二腹筋は咬筋よりもタイプ I および II c 線維が多いことが報告されている (Cobos et al., 2001)。また、Rokx ら (1984) は ATPase および SDH 活性に基づいて、ラットの咀嚼筋線維を fast-white, fast-intermediate, fast-red, slow-red の 4 種類に分類して咀嚼筋における分布を検索し、ラットの開口筋で

は閉口筋よりも多くの slow-red 線維が存在する一方で、咬筋には slow-red 線維は存在しないことを明らかにした。

筋の生理的機能は構成する筋線維の混在比と関連すると言われている (Hensbergen and Kernell, 1997; Monster et al., 1978; Hennig and Lomo, 1985; Langenbach et al., 2004; van Wessel et al., 2005a, b, c)。本実験において、ラットの咬筋と顎二腹筋は活動レベルにより異なる筋活動を示したが、これは咀嚼筋の線維構成と関連があると考えられる。速筋線維のみで構成されるラットの咬筋は phasic な運動に、遅筋線維を咬筋よりも多く含むラットの顎二腹筋は tonic な運動を司る。すなわち、低い活動レベルでは顎二腹筋が、高い活動レベルでは咬筋がそれぞれ大きな筋活動を示したことは、姿勢の維持といった弱い力が働く場合では収縮張力は小さいものの難疲労性の閉口筋が、咀嚼のような強い力が必要な場合には疲労しやすいものの収縮張力が大きい閉口筋が主に働くことを表していると思われる。このように、活動レベルによって異なる筋の生理学的機能により、様々な顎運動が可能になっているものと考えられる。

動物の活動や生理機能には日内リズムがあり、ラットでは夜間に活動が亢進するといわれている (Zucker, 1972; 平川ら, 1990; 石塚ら, 1995)。石塚ら (1995) は咬筋の終日筋電図を測定し、その活動量を 4 時間ごとに集計して、バーストの出現回数および総持続時間が日中にくらべ夜間に有意に増大していることを明らかにした。今回、咬筋および顎二腹筋の終日筋電図を計測し 1 時間ごとの筋活動量を検討することで、咬筋だけでなく顎二腹筋にも活動に明確な日内リズムがあることが示された。

今回ラットの咀嚼筋活動の測定には針電極 (外径 0.45mm) を用いた。表面電

極は身体的侵襲がなく広範囲な筋全体の活動を観察しうる反面、アーチファクトによる影響を受けやすく、とくに小さな筋の測定時には隣接する筋の活動電位が混入することがある (Turker, 1993)。一方、針電極は特定の、とりわけ小さな筋の筋活動測定に使用され、今回のように実験小動物の終日筋活動の測定を行うには最適と考えられた。ただし、針電極はその記録できる活動電位の範囲が小さいため、表面電極に比べて刺入部位による影響を受けやすい。

Langenbach ら (2004) は針電極を用いたウサギの咬筋筋活動の測定により、同一個体における日間変動は少ないものの、個体間のばらつきは大きいと述べている。本研究においてラットの咬筋および顎二腹筋を測定した結果、とくに顎二腹筋において個体間の差が大きかった。これは、咬筋が速筋線維のみから成るのに対し、顎二腹筋では様々な筋線維がモザイク状に存在しているため、測定の結果に個体間の差が大きく生じたものと考えられる。ただし今回用いた針電極は単独の神経筋単位 (neuromuscular unit: NMU) の活動を記録するほど細いものではなく、ラットの咀嚼筋、とくに顎二腹筋の電極に対する大きさを考えると、個々の筋活動の特性を観察することは可能であった。

7. 変形性顎関節症患者における咀嚼筋症状について

顎関節症は顎関節とその周囲組織の障害と咀嚼筋の障害とに大別される。このうち変形性顎関節症は顎関節を構成する骨形態の病的変化を主徴候とすることから前者に属するものの、変形性顎関節症と診断された患者にも咀嚼筋痛を

訴える者が多く存在する (成ら, 1989; 宮島ら, 1991; Lobbezoo et al., 2004) ことから後者にも該当することになる。

Laskin (1969) は Myofascial Pain Dysfunction Syndrome という概念を提唱した。この概念は、ストレスを主因とする咀嚼筋の活動亢進が咬合、筋、関節を変化させ、結果として器質的障害が生じるとした考えである。すなわち、咀嚼筋活動の亢進を、顎関節の病的変化の原因として捉えたものである。ここでの咀嚼筋活動の亢進にはブラキシズムなどの異常機能習癖があり、咀嚼筋により生じる力は歯列だけでなく顎関節へも分配され、同部に持続的な圧縮力が生じるため、このような強い収縮力を伴う咀嚼筋活動の亢進は咀嚼筋障害のみならず顎関節の病的変化をも引き起こす (Arnett et al., 1996)。

一方、顎関節などの感覚受容器によって伝達される侵害刺激により神経筋機構に異常が生じ、顎機能障害が生じるとの考え方がある。Yu ら (1995) はラットの顎関節にマスタードオイルを注入すると反射性に咬筋および顎二腹筋の筋活動量が有意に増加することを報告している。顎関節には A δ あるいは C 求心性線維により支配される自由神経終末が侵害受容器として存在し、マスタードオイルによる刺激は侵害刺激としてこれらの求心性線維により三叉神経脊髄路核尾側亜核に到達し、そこから上位中枢に伝わり、反射的に咀嚼筋活動を増加させたと考えられている。また、臨床的には咀嚼筋痛を訴える患者において安静時の咀嚼筋活動が亢進しているという報告 (Rugh and Montgomery, 1987; Bodere et al., 2005) がある。

こうした背景から、顎関節での疼痛が咀嚼筋活動の持続的収縮を引き起こし、その結果、筋の痛みを発生させるとの咀嚼筋痛の生理学的な発症機序が示唆さ

れている (瀬尾, 1999)。この考え方は咀嚼筋活動の亢進を、顎関節の病的変化の結果として捉えたものである。このような安静時における小振幅の自発放電活動は異常機能習癖での筋活動と異なり、咀嚼筋活動に関与するとしても顎関節に病的変化を起こすことはないように考えられる。すなわち、従来報告されている顎関節症患者にみられる咀嚼筋活動の亢進も、どの活動レベルの筋活動が亢進しているのかを十分考慮することが必要と考えられる。

今回、ラットに顎関節病変を発症させ、その状態での咀嚼筋活動を測定した結果、高い活動レベルにおける変化は少ないものの、低い活動レベルの筋活動量が咬筋で増加し、顎二腹筋で減少していた。この咬筋筋活動量の増加は顎関節部での侵害刺激による反射性の活動亢進と考えられる。本研究で興味深い結果は、この活動亢進が咀嚼といった限られた測定条件ではなく終日において有意に増加していたことである。持続的な筋活動の亢進は、筋血流量の低下や筋疲労による代謝物質の蓄積などにより咀嚼筋症状の発症を引き起こすと考えられている (森本, 1991) ため、この結果より、顎関節の病的変化が咀嚼筋活動の異常、ひいては咀嚼筋症状を引き起こすとの咀嚼筋痛の発症機序が推察される。一方、顎二腹筋の活動量の減少については、開口運動における顎関節疼痛の誘発がその理由のひとつとして挙げられる。すなわち、今回の強制開口により神経線維や血管が豊富に分布する顎関節の円板後部組織結合組織を過度に圧迫し、病的変化を生じさせたことで開口時に強い疼痛が生じたものと考えられる。その結果、顎関節部の過度の疼痛による運動ニューロンの抑制が生じたものと推察された。また、両筋のバーストの変化を各パラメータにより考察すると、咬筋では **burst length** に変化はなく、**burst number** に有意な変化がみられた。す

なわち、咬筋活動の終日における **duty time** の変化は、個々のバーストの長さによる変化でなく、その出現回数の増減によるものであった。一方、顎二腹筋では **burst number** に変化がみられるものの有意差はなく、**burst length** の変化に有意差が見られることから **duty time** の変化はバーストの出現回数のみならず、個々のバーストの長さの変化によるものであることが示された。

咀嚼筋痛を有する患者の咀嚼筋活動に亢進が認められるとの報告がある一方で、疼痛により咀嚼筋活動は抑制されるとの報告 (Lund et al., 1991) や、顎関節障害に対し関節を安静化するため周囲の筋は顎運動を制限する (**protective splinting**) との報告もある (Stegenga et al., 1989)。このように、顎関節およびその周囲に疼痛を有する患者の咀嚼筋活動については、未だ明確な見解は得られていない。特に、変形性顎関節症患者には筋症状を認める者とそうでない者があり、それらの筋活動の詳細は報告されていない。その背景には、筋電図検査はこれまでもあまり用いられておらず、かつ病態の鑑別につながらないことが示されている。骨の変形や関節円板の位置異常は画像診断により明確に確認できるが、咀嚼筋障害は客観的評価が難しく、筋電図検査もそれほど有用ではないと考えられている (Lund et al., 1995)。筋活動量には個体差が大きく、検査法としての感度および特異度の設定が困難であり、個人の病態の変化や治療効果の評価には有用であるものの診断用の検査法としては現時点では十分でないとされている (山口, 2002)。今後、顎関節症患者における咀嚼筋症状の病態とおよび発症機序の解明のためには、電気生理学的検索などの基礎実験を行うと同時に、臨床検査により顎関節症患者の咀嚼筋症状の特徴を明確にする必要があると考えられる。

8. 矯正歯科臨床における顎関節症について

下顎頭に突発性骨吸収が発症し、下顎枝高の短縮に伴う下顎骨の時計回転により著しい開咬が生じたとの報告 (de Bont et al., 1993; Arnett et al., 1996) がなされており、矯正歯科治療中に発症した場合はその後の治療はきわめて困難なものとなる。また、矯正歯科治療により安定した咬合が得られ、吸収した下顎頭に骨再生像がみられたとの報告 (谷本ら, 2002) がある一方で、顎関節症を有する矯正患者に、長期間チンキャップを使用した結果下顎頭の吸収により開咬が生じたとの報告もある (相馬ら, 2003)。さらに、矯正歯科治療を希望して来院する患者のなかには顎関節症状を有する者もみられる (田中ら, 1992; 京面ら, 1997)。以上のことから、顎関節症特に変形性顎関節症の発症機序の解明と適切な対処法は、矯正歯科臨床においても重要な課題であると考えられる。

顎関節症の治療に際して、矯正歯科治療は非可逆的な治療であるため、その第一選択となるものではなく、まず初期治療である保存療法を行い、状態が改善したのち矯正歯科治療を必要もしくは希望する患者に適用される。顎関節症の主要な発症因子として顎関節への過剰な負荷が挙げられており、本研究においても、そのような負荷が顎関節および咀嚼筋筋活動に異常を及ぼすことが示された。また、顎関節負荷を軽減することを目的として、下顎頭を前下方に整位し矯正歯科治療によりその位置での安定した咬合を獲得することで、良好な結果が得られたとの報告もある (Tanaka et al., 2000)。このことを踏まえ、顎関節症患者に矯正歯科治療を行う際には顎関節への負荷を考慮し、十分な診査のもと治療の開始時期および治療法の決定を行い、治療中および保定中の管理には慎重を持って行うべきであり、その結果、矯正歯科治療による顎関節症状

の再発および悪化を防ぐのみならず、顎関節症状の改善へとつながるものと考えられる。

総括

変形性顎関節症の有力な発症因子に挙げられている過剰負荷が顎関節に及ぼす影響を組織学および生体力学的に検討した。さらに、強制開口により作製した変形性顎関節症モデルラットの終日咀嚼筋活動を測定し、過剰負荷によって生じた顎関節病変が咀嚼筋活動に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1. 強制開口による顎関節への持続的な過剰負荷により、圧迫部位である下顎頭軟骨後方部に退行性変化が生じた。また、強制開口終了3週間後では、増殖細胞層に軟骨細胞の増加を認め、軟骨層の肥厚を伴う修復反応が認められた。
2. 健常なブタ顎関節内の摩擦係数は約0.015と、他の関節と同じくきわめて小さい値を示すことが明らかとなった。顎関節への持続的な負荷により、顎関節内の摩擦係数は増大した。さらに、関節表面の粗糙化により顎関節内摩擦係数はさらに増大した。顎関節内摩擦係数の増大により生じる関節表面での摩擦力は、関節円板の前方転位の促進や、軟骨や円板内のせん断力を惹起し、関節組織の損傷を引き起こす可能性が示唆された。
3. 強制開口終了後、咬筋の終日咀嚼筋活動は低い活動レベルで増加しており、顎二腹筋では逆に減少していた。強制開口終了3週間後、咬筋の筋活動量は強制開口前の状態に近づいた。組織学的変化と併せて評価すると、この筋活動量の変化は顎関節部の損傷と関連した咀嚼筋の反射活動によるものと推察される。すなわち、咬筋活動量の増加は顎関節部での疼痛による反射性の活動亢進と考えられ、顎二腹筋活動量の減少は顎関節部の顎運動開始時の過度

の疼痛による運動ニューロンの抑制の結果と考えられた。

以上の結果より、顎関節への持続的な過剰負荷が顎関節潤滑能を低下させ、その結果関節軟骨への負荷が増大して顎関節組織の退行性変化が進行するといふ変形性顎関節症の発症機序の一部が解明された。また、顎関節部の損傷が咀嚼筋活動に影響を及ぼすことが強く示唆された。

文献

荒木 春美：両側臼歯欠損が顎関節滑液のグリコサミノグリカンに及ぼす影響についての生化学的研究. 日口外誌 35: 1093-1104, 1989.

Arnett GW, Milam SB, and Gottesman L. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part I. Am J Orthod Dentofac Orthop 110:8-15, 1996.

Blake DR, Merry P, Unsworth J, Kidd BL, Outhwaite JM, Ballard R, Morris CJ, Gray L, and Lunec J. Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed human joint. Lancet 1: 289-293, 1989.

Blanksma NG, van Eijden T, and Weijs WA. Electromyographic heterogeneity in the human masseter muscle. J Dent Res 71: 47-52, 1992.

Bodere C, Tea SH, Giroux-Metges MA, and Woda A. Activity of masticatory muscles in subjects with different orofacial pain conditions. Pain 116: 33-41, 2005.

Boyd RL, Gibbs CH, Mahan PE, Richmond AF, and Laskin JL. Temporomandibular joint forces measured at the condyle of *Macaca arctoides*. Am J Orthod Dentofac Orthop 97: 472-479, 1990.

Bush FM. Malocclusion, masticatory muscle, and temporomandibular joint tenderness. J Dent Res 64: 129-133, 1985.

Carleson J, Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Srinivasan GR, Theodorsson E, and Lundeberg T. Effects of adjuvant on neuropeptide-like immunoreactivity in experimentally induced temporomandibular arthritis in rats. Arch Oral Biol 41: 705-712, 1996.

Charnley J, Kamangar A, and Longfield MD. The optimum size of prosthetic heads in relation to the wear of plastic sockets in total replacement of the hip. Med Biol Eng 7: 31-39, 1969.

Cobos AR, Segade LAG, and Fuentes I. Muscle fiber types in the suprahyoid muscles of the rat. J Anat 198: 283-294, 2001.

Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhin Laryng* 43: 1-15, 1934.

de Bont LG, Boering G, Liem RS, Eulderink F, and Westesson PL. Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 44: 634-643, 1986.

de Bont LG, Boering G, Liem RS, and Havinga P. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a light microscopic and scanning electron microscopic study of the articular cartilage of the mandibular condyle. *J Oral Maxillofac Surg* 43: 481-488, 1985.

de Bont LG and Stegenga B. Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 71-74, 1993.

del Pozo R, Tanaka E, Tanaka M, Kato M, Iwabe T, Hirose M, and Tanne K. Influence of friction at articular surfaces of the temporomandibular joint on stresses in the articular disk: a theoretical approach with the finite element method. *Angle Orthod* 73: 319-327, 2003.

江 國銘, 覚道 健治 : 過開口がラット顎関節滑膜に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究. *日口外誌* 36: 2738-2751, 1990.

Farrar WB and McCarty WL. Inferior joint space arthrography and characteristics of condylar paths in internal derangements of the TMJ. *J Prosthet Dent* 41: 548-555, 1979.

Forster H and Fisher J. The influence of loading time and lubricant on the friction of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng [H]* 210: 109-119, 1996.

Fujisawa T, Kuboki T, Kasai T, Sonoyama W, Kojima S, Uehara J, Komori C, Yatani H, Hattori T, and Takigawa M. A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 82: 731-735, 2003.

藤田 直 : 活性酸素、過酸化脂質、フリーラジカルの生成と消去機構並びにそれらの生物学

的作用. 薬学雑誌 122: 203-218, 2002.

林 孝文, 伊藤 寿介, 小山 純市, 小林 富貴子 : 顎関節に開口痛を有する患者の開口位矢状断 MRI 所見. 日顎誌 12: 223-226, 2000.

Henneman E. The size principle of motoneuron recruitment. Motor unit types, recruitment and plasticity in health and disease. Karger, Basel: 26-60, 1981.

Hennig R and Lomo T. Firing patterns of motor units in normal rats. Nature 314: 164-166, 1985.

Hensbergen E and Kernell D. Daily durations of spontaneous activity in cat's ankle muscles. Exp Brain Res 115: 325-332, 1997.

Hensbergen E and Kernell D. Circadian and individual variations in duration of spontaneous activity among ankle muscles of the cat. Muscle Nerve 21: 345-351, 1998.

Herring SW. TMJ anatomy and animal models. J Musculoskelet Neuronal Interact 3: 391-394, 2003.

Herzog W, Stan A, and Leonard TR. Telemetry system to record force and EMG from cat ankle extensor and tibialis anterior muscles. J Biomech 26: 1463-1471, 1993.

平川 輝行, 本田 栄子, 原 巖, 中村 修一, 中原 敏 : ラットの顎運動を伴う日常行動の筋電図学的研究. 九州歯会誌 44: 788-804, 1990.

Hnik P, Vejsada R, Goldspink DF, Kasicki S, and Krekule I. Quantitative evaluation of electromyogram activity in rat extensor and flexor muscle immobilized at different lengths. Exp Neurol 88: 515-528, 1985.

Hodgson JA, Wichayanuparp S, Recktenwald MR, Roy RR, McCall G, Day MK, Washburn D, Fanton JW, and Kozlovskaya I, Edgerton VR. Circadian force and EMG activity in hindlimb muscles of rhesus monkeys. J Neurophysiol 86: 1430-1444, 2001.

Hylander WL. Experimental analysis of temporomandibular joint reaction force in macaques. Am J Phys Anthropol 51: 433-456, 1979.

Imada M, Tanimoto K, Ohno S, Sasaki A, Sugiyama H, and Tanne K. Changes in urinary bone resorption markers (pyridinoline, deoxypyridinoline) resulting from experimentally-induced osteoarthritis in the temporomandibular joint of rats. *Cranio* 21: 38-45, 2003.

石丸 純一, 半田 祐二郎, 栗田 賢一, 立松 憲親 : 変形性顎関節症モデルの確立. 岐阜大医紀 41: 453-479, 1993.

石塚 泰男, 丹根 一夫 : ラットの終日咀嚼筋活動に関する筋電図学的研究. 広大歯誌 27: 275-280, 1995.

甲斐 裕之, 甲斐 貞子, 宮島 智房, 田代 英雄, 田畑 修 : 顎関節症IV型の臨床的観察—顎関節円板転位との関係—. 日口外誌 37: 118-126, 1991.

Kamelchuk LS and Major PW. Degenerative disease of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 9: 168-179, 1995.

Kawai N, Tanaka E, Takata T, Miyauchi M, Tanaka M, Todoh M, van Eijden TMGJ, and Tanne K. Influence of additive hyaluronic acid on the lubricating ability in the temporomandibular joint. *J Biomed Mater Res* 70A: 149-153, 2004.

川野 俊介 : ラット顎関節部の炎症の進行に伴う摂食行動ならびに咀嚼時筋活動の変化. 九州歯会誌 50: 484-503, 1996.

風間 賢剛, 松谷 貴代, 山上 芳雄, 臼井 美恵子, 鶴岡 正吉, 新谷 明幸, 古屋 良一, 川和 忠治 : 顎顔面の痛みを評価するための実験的動物モデル. 昭歯誌 20: 35-39, 2000.

Kernell D and Hensbergen E. Use and fibre type composition in limb muscles of cats. *Eur J Morphol* 36: 288-292, 1998.

小林 龍彰, 大橋 靖, 前田 健康, 高野 吉郎 : ラット顎関節の神経支配—抗 PGP9.5 血清を用いた免疫組織学的研究—. 口科誌 43: 369-385, 1994.

Korioth TWP, Romilly DP, and Hannam AG. Three-dimensional finite element stress analysis of the dentate human mandible. *Am J Phys Anthropol* 88: 69-96, 1992.

京面 伺吾, 小澤 奏, 野々山 大介, 小田 義仁, 末井 良和, 田口 明, 谷本 啓二, 丹根 一夫 : 歯科矯正治療前後における変形性顎関節症患者の下顎頭および顎顔面骨格の形態変化. 日顎誌 9: 541-553, 1997.

Langenbach GEJ and van Eijden T. Mammalian feeding motor patterns. *Am Zool* 41: 1338-1351, 2001.

Langenbach GEJ, van Ruijven LJ, and van Eijden T. A telemetry system to chronically record muscle activity in middle-sized animals. *J Neurosci Methods* 114: 197-203, 2002.

Langenbach GEJ, van Wessel T, Brugman P, and van Eijden T. Variation in daily masticatory muscle activity in the rabbit. *J Dent Res* 83: 55-59, 2004.

Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 79: 147-153, 1969.

Lobbezoo F, Drangsholt M, Peck C, Sato H, Kopp S, and Svensson P. Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 18: 181-191, 2004.

Lubsen CC, Hansson TL, Nordstrom BB, and Solberg WK. Histomorphometric analysis of cartilage and subchondral bone in mandibular condyles of young human adults at autopsy. *Arch Oral Biol* 30: 129-136, 1985.

Lund JP, Donga R, Widmer CG, and Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 69: 683-694, 1991.

Lund JP, Widmer CG, and Feine JS. Validity of diagnostic and monitoring tests used for temporomandibular disorders. *J Dent Res* 74: 1133-1143, 1995.

Mabuchi K, Obara T, Ikegami K, Yamaguchi T, and Kanayama T. Molecular weight independence of the effect of additive hyaluronic acid on the lubricating characteristics in synovial joints with experimental deterioration. *Clin Biomech* 14: 352-356, 1999.

馬淵 清資, 大田 未知 : 関節のトライボロジ. 顎機能誌 10: 135-139, 2004.

Mabuchi K, Tsukamoto Y, Obara T, and Yamaguchi T. The effect of additive hyaluronic acid on animal joints with experimentally reduced lubricating ability. *J Biomed Mater Res* 28: 865-870, 1994.

McNamara JA Jr, Seligman DA, and Okeson JP. Occlusion, orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review. *J Orofac Pain* 9: 72-89, 1995.

宮木 克明, 村上 賢一郎, 瀬上 夏樹, 飯塚 忠彦 : 家兎顎関節関節円板切除後の関節構造の修復過程に関する実験的研究—完全円板切除後の関節構造の変化について—. *日口外誌* 36: 2679-2688, 1990.

宮島 智房, 甲斐 貞子, 甲斐 裕之, 樽谷 晋, 白土 雄司, 田代 英雄 : 顎関節症患者の症型分類による臨床統計的観察. *日口外誌* 37: 872-884, 1991.

Miyamoto K, Ishizuka Y, and Tanne K. Changes in masseter muscle activity during orthodontic treatment evaluated by a 24-hour EMG system. *Angle Orthod* 66: 223-228, 1996.

Miyamoto K, Ishizuka Y, Ueda HM, Saifuddin M, Shikata N, and Tanne K. Masseter muscle activity during the whole day in children and young adults. *J Oral Rehabil* 26: 858-864, 1999.

Miyamoto K, Yamada K, Ishizuka Y, Morimoto N, and Tanne K. Masseter muscle activity during the whole day in young adults. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 110: 394-398, 1996.

Monster AW, Chan H, and O'Connor D. Activity patterns of human skeletal muscles: relation to muscle fiber type composition. *Science* 200: 314-317, 1978.

Mori S, Naito M, and Moriyama S. Highly viscous sodium hyaluronate and joint lubrication. *Int Orthop* 26: 116-121, 2002.

森本 俊文 : 筋緊張亢進の生理機構. 歯界展望 77: 367-375, 1991.

Nickel JC and McLachlan KR. *In vitro* measurement of the frictional properties of the temporomandibular joint disc. Arch Oral Biol 39: 323-331, 1994.

日本顎関節学会：顎関節疾患および顎関節症の分類. 日顎誌 8: 113-116, 1996.

日本顎関節学会：顎関節症における各症型の診断基準. 顎関節症診療に関するガイドライン: p29-30, 2001.

日本顎関節研究会：顎関節疾患および顎関節症の分類案. 顎関節研究会誌 7: 135-136, 1987.

Nitzan DW. Intraarticular pressure in the functioning human temporomandibular joint and its alteration by uniform elevation of the occlusal plane. J Oral Maxillofac Surg 52:671-679, 1994.

Nitzan DW. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. J Oral Maxillofac Surg 59: 36-45, 2001.

Nuijens FW, Snelderwaard PC, and Bout RG. An electromyographic technique for small animals. J Neurosci Methods 76: 71-73, 1997.

Obara T, Mabuchi K, Iso T, and Yamaguchi T. Increased friction of animal joints by experimental degeneration and recovery by addition of hyaluronic acid. Clin Biomech 12: 246-252, 1997.

岡本 俊宏, 松岡 史朗, 深田 健治, 松田 百合江, 山村 崇之, 伊藤 節子, 平岡 修, 桑澤 隆補, 扇内 秀樹：顎関節症の症型分類による臨床的検討. 東女医大誌 70: 365-371, 2000.

岡安 一郎, 山田 好秋, 河野 正司, 吉田 教明：口腔運動疾患研究のための新しい咀嚼運動動物モデル. 顎機能誌 8: 135-136, 2002.

Parker MW. A dynamic model of etiology in temporomandibular disorders. J Am Dent Assoc 120: 283-290, 1990.

Pattullo MC, Cotter MA, Cameron NE, and Barry JA. Effects of lengthened

immobilization on functional and histochemical properties of rabbit tibialis anterior muscle. *Exp Physiol* 77: 433-442, 1992.

Pette D. The adaptive potential of skeletal muscle fibers. *Can J Appl Physiol* 27: 423-448, 2002.

Pette D and Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 50: 500-509, 2000.

Radin EL. Biomechanical considerations. *Osteoarthritis, Diagnosis and Management*: p104, Philadelphia, Saunders, 1984.

Rasmussen OC. Clinical findings during the course of temporomandibular arthropathy. *Scand J Dent Res* 89: 283-288, 1981.

Rokx JTM, van Willigen JD, and Jansen HWB. Muscle fiber types and muscle spindles in the jaw musculature of the rat. *Arch Oral Biol* 29: 25-31, 1984.

Rugh JD and Montgomery GT. Physiological reactions of patients with TM disorders vs symptom-free controls on a physical Stress task. *J Craniomandib Disord* 1: 243-250, 1987.

三枝木 泰丈：顎筋の特性. *神経進歩* 37: 845-852, 1993.

成 辰熙, 高木 律男, 大橋 靖：症型分類（顎関節研究会提案）からみた顎関節症患者の臨床的検討. *日口外誌* 35: 2958-2963, 1989.

瀬尾 憲司：顔面痛発症のメカニズムについて. *新潟歯学会誌* 29: 41-43, 1999.

志賀 貴之：過剰な開口負荷がウサギ顎関節に及ぼす影響に関する組織学的、免疫組織化学的研究. *鶴見歯学* 27: 25-44, 2001.

Shimizu C, Yoshioka M, Coutts RD, Harwood FL, Kubo T, Hirasawa Y, and Amiel D. Long-term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 6: 1-9, 1998.

相馬 邦道, 村本 健, 松原 望：顎関節症と歯科矯正診断・治療. *顎関節症*: p254-255, 永末

書店, 京都, 2003.

Stegenga B, de Bont LG, and Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg* 47: 249-256, 1989.

Sun Z, Liu ZJ, and Herring SW. Movement of temporomandibular joint tissues during mastication and passive manipulation in miniature pigs. *Arch Oral Biol* 47: 293-305, 2002.

Takahashi T, Tominaga K, Takano H, Ariyoshi W, Habu M, Fukuda J, and Maeda H. A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med* 33: 224-229, 2004.

玉井 誠一, 入 久巳 : 関節の構造と機能. 現代病理学体系 第21巻B: p293-303, 中山書店, 東京, 1993.

Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, and Tanne K. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol* 123: 275-281, 2005a.

Tanaka E, Iwabe T, Dalla-Bona DA, Kawai N, van Eijden T, Tanaka M, Kitagawa S, Takata T, and Tanne K. The effect of experimental cartilage damage and impairment and restoration of synovial lubrication on friction in the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 19: 331-336, 2005b.

Tanaka E, Kawai N, Tanaka M, Todoh M, van Eijden T, Hanaoka K, Dalla-Bona DA, Takata T, and Tanne K. The frictional coefficient of the temporomandibular joint and its dependency on the magnitude and duration of joint loading. *J Dent Res* 83: 404-407, 2004.

Tanaka E, Kawai N, van Eijden T, Watanabe M, Hanaoka K, Nishi M, Iwabe T, and Tanne K. Impulsive compression influences the viscous behavior of porcine temporomandibular joint disc. *Eur J Oral Sci* 111: 353-358, 2003.

Tanaka E, Kikuchi K, Sasaki A, and Tanne K. An adult case of TMJ osteoarthritis

treated with splint therapy and the subsequent orthodontic occlusal reconstruction: adaptive change of the condyle during the treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 118: 566-571, 2000.

田中 栄二, 丹根 一夫, 作田 守 : 不正咬合患者の矯正科初診時における顎関節症の統計学的研究. *日顎誌* 4: 19-31, 1992.

Tanaka E, Tanne K, and Sakuda M. A three-dimensional finite element model of the mandible including the TMJ and its application to stress analysis in the TMJ during clenching. *Med Eng Phys* 16: 316-322, 1994.

谷本 幸太郎, 丹根 一夫 : 顎関節症を伴う過蓋咬合症例に対する歯科矯正治療例. *日顎誌* 14: 193-199, 2002.

Thomas NR and Peyton SC. An electromyographic study of mastication in the freely-moving rat. *Arch Oral Biol* 28: 939-945, 1983.

Tomida M, Ishimaru J, and Mizui T. Mechanical stress and oxidative stress as aetiological factors for temporomandibular joint disorders: a theoretical concept. *Hosp Dent Oral-maxillofac Surg* 16: 23-27, 2004.

Tsukamoto Y, Mabuchi K, Futami T, and Kubotera D. Motion of the bipolar hip prosthesis components. Friction studied in cadavers. *Acta Orthop Scand* 63: 648-652, 1992.

Turker KS. Electromyography: some methodological problems and issues. *Phys Ther* 73: 698-710, 1993.

Tuxen A and Kirkeby S. An animal model for human masseter muscle: histochemical characterization of mouse, rat, rabbit, cat, dog, pig, and cow masseter muscle. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 1063-1067, 1990.

Ueda HM, Ishizuka Y, Miyamoto K, Morimoto N, and Tanne K. Relationship between masticatory muscle activity and vertical craniofacial morphology. *Angle Orthod* 68: 233-238, 1998.

上野 正, 岡 達, 中村 允也 : 顎関節症の研究 (第 1 報) 臨床的所見. 口科誌 5: 284, 1956.

van Wessel T, Langenbach GEJ, Brugman P, and van Eijden T. Long-term registration of daily jaw muscle activity in juvenile rabbits. *Exp Brain Res* 162: 315-323, 2005a.

van Wessel T, Langenbach GEJ, Kawai N, Brugman P, Tanaka E, and van Eijden T. Burst characteristics of daily jaw muscle activity in juvenile rabbits. *J Exp Biol* 208: 2539-2547, 2005b.

van Wessel T, Langenbach GEJ, Korfage JAM, Brugman P, Kawai N, Tanaka E, and van Eijden T. Fibre-type composition of rabbit jaw muscles is related to their daily activity. *Eur J Neurosci* 22: 2783-2791, 2005c.

Weijs WA. Mandibular movements of the albino rat during feeding. *J Morphol* 145: 107-124, 1975.

Weijs WA. Morphology of the muscles of mastication in the albino rat, *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769). *Acta Morphol Neerl Scand* 11: 321-340, 1973.

Weijs WA and Dantuma R. Electromyography and mechanics of mastication in the albino rat. *J Morphol* 146: 1-34, 1975.

Weinberg LA. Role of condylar position in TMJ dysfunction-pain syndrome. *J Prosthet Dent* 41: 636-643, 1979.

Westesson PL. Structural hard-tissue changes in temporomandibular joints with internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 59: 220-224, 1985.

山田 建二郎 : 顎関節症患者の終日咀嚼筋筋電図および脳波による検討. 歯医学誌 10: 124-128, 1991.

山田 建二郎, 須ノ内 勇次郎, 渡辺 八十夫, 石田 真奈美, 宮本 圭介, 蔡 吉陽, 米田 尚登, 山田 哲郎, 山内 和夫 : 終日筋電図採得分析システム. 広大歯誌 25: 332-336, 1993.

山田 建二郎, 山内 昌浩, 宮本 圭介, 石塚 泰男, 山内 和夫, 木尾 哲朗, 須ノ内 勇次郎 : 顎関節症患者の一矯正治療例—睡眠時咬筋筋電図および治療後の MRI による観察—. 日矯

歯誌 51: 450-456, 1992.

山田 哲郎, 山田 建二郎, 渡辺 八十夫, 蔡 吉陽, 石田 真奈美, 森本 徳明, 山内 和夫 : 実験的鼻閉塞に伴うサル咬筋筋活動の経日的変化—長期終日筋電図による観察—. 日矯歯誌 52: 494-501, 1993.

山口 泰彦 : 顎関節症診断における筋電図検査の役割—現状と今後の展望—. 北海道歯誌 23: 79-81, 2002.

Yu X-M, Sessle BJ, Vernon H, and Hu JW. Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity. Pain 60:143-149, 1995.

Zucker I. Light-dark rhythms in rat eating and drinking behavior. Physiol Behav 6: 115-126, 1971.

謝辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御教示、御支援ならびに御校閲を賜りました広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻顎口腔頸部医科学講座（歯科矯正学）丹根一夫教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文作成にあたり、御助言、御校閲を賜りました同研究科展開医科学専攻顎口腔頸部医科学講座（先端歯科補綴学）赤川安正教授、同研究科創生医科学専攻探索医科学講座（生体材料学）岡崎正之教授ならびに同研究科創生医科学専攻病態探究医科学講座（口腔生理学）柴芳樹教授に深謝致します。

本研究の遂行にあたり、終始御指導、御助言を頂きました同研究科展開医科学専攻顎口腔頸部医科学講座（歯科矯正学）田中栄二助教授、大野茂講師、渡邊峰朗助手、同研究科創生医科学専攻先進医療開発科学講座（口腔顎顔面病理病態学）高田 隆教授、北川尚嗣博士ならびに北川雅恵博士に謹んで感謝の意を表します。

オランダ・アムステルダム大学歯学部（ACTA）口腔機能解剖学講座において、研究を遂行する機会と御助言を賜りました TMGJ van Eijden 教授、GEJ Langenbach 助手ならびに T van Wessel 先生に感謝の意を捧げます。

さらに、多大なる御支援を頂きました顎口腔頸部医科学講座（歯科矯正学）の皆様深く御礼申し上げます。

最後に、常に私を支え、理解を示してくれた家族に心から感謝します。