

学位論文題名

A Paced Auditory Serial Addition Task evokes stress and differential effects on masseter-muscle activity and haemodynamics

（定速聴覚連続付加試験（タスク）がヒト自律神経と咀嚼筋活動・血液動態に与える影響）

学位論文内容の要旨

【背景】

筋筋膜性疼痛は体内の限局した筋肉に生じる疾患であり、持続性の激しい疼痛を伴う。また、筋肉の拘縮により罹患部に索状硬結を触れることや、関連痛を伴うことがあり、指圧によって関連痛を誘発する部位をトリガーポイントと言う。口腔顔面領域では、全人口の5-7%が罹患しているとされる顎関節症患者のうち、54%の女性と45%の男性が咬筋ないしは側頭筋を中心とした咀嚼筋の筋筋膜性疼痛を有しているため、咀嚼筋における本疾患は顎関節症のうち最も一般的かつ主要な症状である。咀嚼筋における筋筋膜性疼痛の原因論のうち、Schwartz (1956) によって提唱された精神的苦痛および緊張によるブラキシズムの誘発とそれに次ぐ疼痛発現との関連を指摘した精神生理学的モデルは、Laskin の悪循環説 (1969)、Turk の認知行動仲介モデル (1995)、Gameiro の悪循環説 (2006) と変遷発展している。また、精神的ストレスに由来するブラキシズム様の持続的な筋収縮による局所での相対的虚血や血流・代謝障害が筋痛の悪化に影響しているとして、局所の血液循環障害が新たに精神生理学的モデルの一つとして考えられるようになった (Pallegama et al, 2005)。しかし、我々の知る限り、精神的ストレス状態で咀嚼筋活動量と血液動態の両変化を観察した実験はほとんどない。一方、Sloan (1994) は、一日を通した精神的ストレスが心拍数や心拍変異度など心臓を支配する自律神経反応に変化を及ぼしていることを明らかにした。またこれらの反応は実験的精神的ストレスタスクを用いても観察されることが示された。そこで本研究では、精神的ストレスタスクにより咬筋に低レベルの筋収縮が誘発され筋内の血液酸素量に変化が生じるという仮説の下、実験的精神的ストレスタスクが及ぼす自律神経系と咀嚼筋の筋活動量および血液動態への影響を調査することを目的とした。

【材料と方法】

被験者はTMD症状や自律神経疾患のない健康な男性11人 (25.2 ± 3.0 yrs) と女性5人 (23.0 ± 3.7 yrs)。実験中被験者は座位にあり、実験室は一定の温度 ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) と静かな環境下に管理した。精神的ストレスタスクには定速聴覚連続付加試験 (Paced Auditory Serial Addition Task: PASAT) を応用し、タスク中の自律神経反応、咬筋活動量、および咬筋血液動態の変化を測定した。また、タスクの直前直後には100mm Visual Analogue Scale (VAS) を用いて「不快感」と「咬筋の痛み」に関する自己評価がなされた。0mmは「全く～ない」、100mmは「想像しうる最大の～」を意味する。本来のPASATは、1-9までの一桁の整数がランダムかつ一定の時間間隔で聴覚を通じて

提示され、被験者は新しく提示された数字とその一つ前に提示された数字を合計して口頭で回答を繰り返していく。ただし、本実験では改良型 PASAT を用いた。主な改良点は、回答は口頭ではなく指示による選択式にした点と、タスク 10 分間に提示される整数の数を 2.5 分毎に 65 題、73 題、80 題、88 題と段階的に増加した点である。心臓支配の自律神経反応の観測には、心電図の代用として加速度脈波測定器 (TAS9 Pulse Plus Analyzer; YKC, Tokyo, Japan) を用いた。心拍間隔の代わりに脈波の周期に対して周波数分析し、その結果 0.04-0.15Hz 間を低周波域、0.15-0.40Hz 間を高周波域とした。一般に、心拍変異の低周波成分は主に交感神経活性そして一部副交感神経活性を反映し、高周波成分は純粋に副交感神経活性を反映すると理解されている。咬筋活動量の観測には、両側の表面 EMG 活動量を測定し評価した。表面双極電極 (F-150S; Nihon Koden, Tokyo, Japan) は咬筋の走行に沿ってかつ中心線上に装着し、測定 (5204; NF, Yokohama, Japan) されたシグナルは増幅 (6.4×10^3) フィルタリング (0.53-250Hz) (5201; NF, Yokohama, Japan) 後 500Hz でアナログデジタル変換した。さらに筋活動量として比較するために二乗平均平方根を求めた。咬筋血液動態の観測には、左側の咬筋を対象に組織中の酸素化血液量および脱酸素化血液量を測定した (BOM-L1TRW; Omegawave, Tokyo, Japan)。レーザープローブと近位ディテクターは 10mm 間隔、遠位ディテクターは 20mm 間隔で装着した。遠位ディテクターの測定値から近位ディテクターの測定値を引き算することで特定深度の血液量を測定可能にする。また、これらを基に組織全血液量と血液酸素飽和度も算出される。EMG 同様測定は 500Hz で行ったが、後に経時的变化を観察するため各サンプルデータの 30 秒毎の平均値を求めた。統計解析は、VAS スコアに対してウィルコクソンの符号付き順位検定を行い、心拍変異度、EMG、血液酸素量に対しては分散分析を行った。分散分析の従属変数は時間とし、タスク直前の安静 5 分をベースライン、タスク直後の安静 10 分間のうち前半をリカバリー1、後半をリカバリー2 とした。有意水準は 5%未満とし、ポストホックテストにはベースラインと比較する Dunnett' s test を適用した。

【結果と考察】

PASAT の正解率は 2.5 分毎に 85%、74%、67%、61%と有意に減少した。PASAT 後の「不快感」の VAS 値は中央値が 25.5mm、四分位範囲が 5.5-51.5mm と PASAT 前に比べ有意に上昇した。一方、「咬筋の痛み」と EMG 活動量に変化はなかった。心拍数は PASAT により 72bpm から 84bpm へと上昇した一方、対数表示した心拍変異度の低周波成分ならびに高周波成分はタスク中有意に減少した。酸素化血液量は PASAT 開始直後から上昇し、一方、脱酸素化血液量はタスク中一貫して減少を示した。しかし、組織全血液量に変化がなかったため、全血液量に占める酸素化血液量の割合を示した血液酸素飽和度はタスク中有意に上昇を示した。交感神経活性化によって頻脈と同時に心拍変異度の低周波成分が減少するのはよく報告される現象であり、さらに副交感神経抑制のサインとして HF が減少するのも広く理解されている。従って、PASAT は交感神経活性化と副交感神経抑制の両方に寄与したと考えられ、実験的な精神的ストレスタスクとして適切であったとみなされる。咬筋に生じた血液酸素量の変化に対して考えられる原因には、①脳での酸素需要および供給量増加による咬筋での酸素消費量減少、②血中ヘモグロビンの酸素解離曲線の変化、③動静脈吻合連結部での血流変化、④動脈血管拡張および収縮による影

響、⑤呼吸パターンの変化による血中酸素の増加などがある。しかし現段階では原因を特定するには至っていない。

【結 論】

急性の精神的ストレスタスクとして用いた定速聴覚連続付加試験(PASAT)は、咬筋のEMG活動量には影響しなかったが、心臓を支配する交感神経および副交感神経のバランスを変え、さらに咬筋の血液酸素量に顕著な変化をもたらした。

学位論文審査の要旨

主 査	特任教授	大 畑	昇
副 査	教 授	船 橋	誠
副 査	教 授	横 山	敦 郎

学 位 論 文 題 名

A Paced Auditory Serial Addition Task evokes stress and differential effects on masseter-muscle activity and haemodynamics

(定速聴覚連続付加試験 (タスク) がヒト自律神経と咀嚼筋活動・血液動態に与える影響)

審査は主査、副査が一同に会して口頭試問により行われた。始めに申請者に対し本論文の要旨の説明を求めた。申請者の論述内容は以下の通りである。

筋筋膜性疼痛は体内の限局した筋肉に生じる疾患であり、持続性の激しい疼痛を伴って時に関連痛を有する。口腔顔面領域では、全人口の約10%が罹患しているとされる顎関節症患者のうち、約半数が咀嚼筋の筋筋膜性疼痛を有しているため、咀嚼筋における本疾患は顎関節症の中で最も一般的かつ主要な症状である。また顎関節症の国際的診断基準(RDC/TMD)ではGroup 1に分類され、さらに開口障害を伴うものと伴わないものに分けられる。本疾患の病因論の一つには、精神的ストレス由来の覚醒時ブラキシズムによって反復される筋の過剰運動が次第に組織の損傷を進行しやがて症状化を呈するという精神生理学的モデルがある。さらに、ブラキシズムの持続的な筋収縮によって局所での血液循環障害が生じ筋痛を悪化させるとも考えられている。いずれにしても日中に生じるブラキシズムの関与を指摘する。しかし、過去の研究では日中のブラキシズムによる顎運動を実験的に再現した時の咀嚼筋活動量および疼痛の発現に着目したものが多く、その背景にある精神的ストレスまで含めた研究はほとんどされていない。そこで本研究では、精神的ストレス状態下での咀嚼筋活動量と血液動態の変化に着目し、ストレスにより咬筋に低レベルの筋収縮が誘発され筋内の血液循環に変化が生じるという仮説の下、ストレスタスクに用いる定速聴覚連続付加試験が及ぼす影響を調査することにした。

【材料と方法】

被験者はTMD症状のない健康な男女16人。実験室は一定の温度と静かな環境下に管理し、実験中の被験者は座位にある。精神的ストレスタスクには「定速聴覚連続付加試験Paced Auditory Serial Addition Task 以下 PASAT」を用いた。タスクの直前直後には100mm Visual Analogue Scale 以下 VAS を用いて「精神的な不快感」と「咬筋の痛み」に対して主観的評価を求め、さらにストレス状態を以下の方法により客観的にも評価した。精神的ストレスを受けると生体反応として自律神経系に影響が及ぶ。そこで自律神経支配を受ける循環器に着目し、心電図の代用として人差し指から脈波を測定する加

速度脈波測定器を用いて心拍数と心拍変異度を代替的に測定した。心拍変異度には周波数分析を用いて、0.04-0.15Hz の低周波域に現れる成分を low frequency (LF)、0.15-0.40Hz の高周波域に現れる成分を high frequency (HF) とし、その変化によりストレス状態を評価した。咬筋活動量の測定には筋電計を用い、積分値で筋活動量を比較した。咬筋血液動態にはレーザー組織血液酸素モニターを用いて、非侵襲的に左側咬筋の酸素化血液量と脱酸素化血液量を測定した。統計解析は、VAS 値に対してウィルコクソンの符号付き順位検定、自律神経反応、EMG、血液酸素量に対しては分散分析を行った。

【結果と考察】

精神的ストレス状態を示した自律神経反応では、心拍数がタスクにより 71.5bpm から 83.8bpm へと有意に上昇し、心拍変異度の LF ならびに HF はタスク中有意に減少した。また、「精神的な不快感」の VAS 値はタスクの前後で中央値が 0.0mm から 25.5mm へと有意に上昇した。一方、咬筋の筋活動量には左右側共にタスクによる変化はなく、「咬筋の痛み」の VAS 値にも変化はなかった。咬筋の血液酸素量に関して、酸素化血液量はタスク中有意に増加し、脱酸素化血液量は有意に減少した。また、それらを合わせた組織全血液量には変化がなかったためタスク中の血液酸素飽和度は有意に増加した。本研究の結果からタスク中の心拍数増加と共に心拍変異度の LF ならびに HF の減少が得られた。これは PASAT が交感神経活性化と副交感神経抑制の両方に寄与するストレスタスクであったことが示唆される。また結果的に、健康人に対して PASAT によりブラキシズム様の筋活動を誘発することはできなかった。しかし、咬筋の筋活動量には変化がなくても組織中の血液酸素量が増加するという形で血液循環に変化が生じた。従って、PASAT は心臓への交感神経/副交感神経支配のバランスを変え、咬筋の電氣的活動量に影響することなく組織中の血液動態を時間反応性かつ顕著に変化させることを明らかにした。

引き続き、各審査員と申請者の間で論文内容とその関連項目について質疑応答がなされた。主な質問内容は以下の通りである。

1. 筋筋膜性疼痛と Laskin の言う myofascial pain-dysfunction syndrome について
2. 高次機能を伴う定速聴覚連続付加試験 (PASAT) の特徴について
3. 実験被験者群について
4. 精神的ストレスとブラキシズムの因果関係について
5. 動物実験モデルへの応用について
6. 酸素化血液量の変化の解釈について
7. 総じて、生体に及ぼすストレスの善悪における個人の見解について

これらの質問に対し申請者は適切かつ明快に応答し、本研究内容およびその関連事項を良く理解し十分な学識を有していることが確認された。

以上より、審査担当者全員は、学位申請者が博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判定した。