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

川 野 俊 介

九州歯科大学大学院歯学研究科歯科麻酔学専攻（指導：西 正勝教授）

平成8年4月25日受理

Changes in Feeding Behavior and Jaw Muscle Activity During Mastication in Rats with Prolonged Inflammation of the Temporomandibular Joint Region—Longitudinal Pathological, Behavioral and Electromyographical Studies

Syunsuke Kawano

Department of Dental Anesthesiology (Director: Prof. Masakatsu Nishi)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Rats were injected with the complete Freund's adjuvant in the left temporomandibular joint (TMJ) region to induce inflammation of long duration. Control animals received the injection of saline. Feeding behavior and jaw muscle activity during a masticatory sequence of a pellet were recorded photographically and electromyographically on the 5th, 10th, 15th and 20th day following the day of inoculation and compared with the data from control animals. Progression of inflammation of the TMJ and elbow joint regions on both sides was also examined pathologically in the same time course. The relationship between pain processes in the TMJ region and jaw muscle dysfunction was discussed. During this study, *The Ethical Guidelines for Investigations of Experimental Pain in Conscious Animals*, published by the Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, have been followed; particularly to exclude pain arising from installing the EMG electrodes directly in muscle tissue, the chronic EMG electrode technique was used. The following results were obtained:

1) On the 5th day the TMJ and masseter muscle on the injection side had been slightly inflamed; the masseter muscle was nearer to the injection site than any other muscle. Rats seemed to have itching in the skin overlying the injection site and to masticate a pellet on the posterior teeth contralateral to inoculation, with the head slightly tilted.

2) On the 10th day the inflammation spreaded far to the ipsilateral temporal, internal and external pterygoid muscles. On the 15th day the feature became more pronounced and most marked on the 20th day. The intensity of pain arising from the affected TMJ region increased with the progress of inflammation.

3) Throughout the experimental period no inflammatory signs were observed in the TMJ and its surrounding tissues on the non-injection side. No signs were also observed in the anterior digastric muscles and elbow joint regions on both sides.

4) Chewing EMG bursts recorded from the right and left masseter, temporal, and digastric muscles were analyzed with respect to amplitude, duration and cycle time of individual bursts and compared statistically between experimental and control groups. Effects of the inflammation were most conspicuous on the amplitude of all muscles, whereas no effects were on the cycle time.

5) On the 5th day no inflammatory signs were seen in both the temporal and digastric muscles. However, there was a significant increase in the amplitude of the above two muscles on both sides. This increase was considered as resulting from excitatory nociceptive reflex caused bilaterally by mastication with the TMJ being inflamed.

6) After the 10th day the amplitude of the masseter muscle was on the decrease on the injection side, but was on the increase on the non-injection side.

From the above results it is suggested that the pain caused by inflamed TMJ provokes the jaw muscles to excitatory reflex action, whereas the pain arising from inflamed jaw muscles provides themselves with inhibitory reflex action.

Key words: Jaw muscle / Inflammation / Temporomandibular joint / EMG / Rat

緒 言

顎関節は他の関節とは異なり、顎運動時に左右関節が協同して働き、また、食物粉碎時に常に強力な圧を受ける¹⁾。このため、一側の顎関節部に感染、外傷などによって炎症が発生しても、強い疼痛や腫脹のため、患者の摂食行動や咀嚼運動は顕著に変化し、炎症の進展とともに開口障害をきたして咀嚼不能に陥ってゆく。このような症例は日常臨床でしばしば遭遇するところであるが、しかしながら、顎関節部の炎症の進行過程と摂食行動あるいは咀嚼時顎筋活動の変化の関係を系統だてて観察した報告はまだ見あたらない。

顎関節は骨膜に由来する関節包に包まれていて、この関節包は耳介側頭神経、咬筋神経および後深側頭神経の支配を受けている^{2,3)}。顎関節に分布する感覚受容器に関しては、自由神経終末^{3,4)}のほかに Vater-Pacini 小体²⁻⁴⁾、Golgi 腱器官^{5,6)}、Ruffini 小体²⁻⁴⁾、あるいは非被膜性複雑終末⁷⁾などが報告されているが、数の上では自由神経終末が最も多く、Ruffini 小体、Golgi 腱器官がこれにつき、Vater-Pacini 小体は非常に少ないとされている⁸⁾。これらの受容器の分布密度は、関節包の後面および後外側面において最も高く、反対に内側面におい

て最も低いことが知られている^{2,3,6,8)}。また、顎関節包をとり囲む側頭筋、咬筋、内側および外側翼突筋にも筋紡錘をはじめ、筋に加わる圧や変形の感受とともに痛覚受容器として働く自由神経終末が多数存在する⁹⁾。

顎関節に電気刺激を加えると、咀嚼筋および舌筋に反射性応答が出現する^{3,9-12)}。また、顎関節に低閾値機械受容ニューロンだけを興奮させる機械的刺激を加えると、咀嚼筋および舌筋の運動ニューロンに反射性興奮が生じる^{3,10-15)}。このような咀嚼筋および舌筋に対する反射性影響は、顎関節に分布する Ruffini 小体などの特殊化した受容器と、それに接続する太い A β 求心性線維の活動によるものであり、下顎および舌の姿勢反射調節と顎・舌運動パターンの根底にある基本的メカニズムに関連づけて考えられている^{3,9,12)}。

他方、顎関節に分布する自由神経終末と、それに続く細い伝導速度の遅い A δ 、C 求心性線維は、顎関節の外傷や疾病時の疼痛および侵害受容性反射に関連づけて考えられている^{3,9,16)}。特に侵害受容性反射のもたらす影響については、顎関節症にみられる顎関節部疼痛および咀嚼筋緊張亢進の病態生理学的基礎としてみなされてきた^{9,16,17)}。ごく最近では、Sessle, B. J. のグループ (1988, 1995)^{18,19)} はネコおよびラットの一側顎関節部に種々の

発痛物質や起炎物質、あるいは侵害性電気刺激を加えたとき、咀嚼筋および顎筋に誘発される反射活動を筋電図学的に観察している。また、顎関節部に疼痛をもつ顎関節症患者において、咀嚼時筋電図活動を記録し健常者のものと比較した報告^{20, 21)}もある。しかしながら、長期にわたる顎関節部の炎症の進行過程と咀嚼時顎筋活動を対比させて検討した報告はまだないようである。

本研究では、完全型フロイントアジュバントを用いてラットの片側顎関節部に20日間にわたり炎症を誘発させ²²⁾、経日的に動物の摂食行動ならびに咀嚼時顎筋の筋電図活動を観察記録し、片側顎関節部に生理食塩水を投与した対照群の結果と比較対比した。さらに、アジュバント接種後、摂食行動ならびに咀嚼時顎筋筋電図活動に観察される変化の成因を解析する目的で、アジュバント接種ラットの顎関節部ならびに四肢関節部の炎症の進行過程を病理組織学的に吟味した。以下、これらの観察知見を詳述し、顎関節部の炎症の進行に伴う摂食行動ならびに咀嚼時顎筋活動の変化のメカニズムについて考察を加え報告する。

材料および方法

I. 実験材料

A. 実験動物

体重430～480gのウィスター系雄ラット28匹を使用した。16匹のラットの各頭部に、手術により筋電図記録用慢性電極を装着したのち、任意に対照群(6匹)と実験群(10匹)とに分けた。残りの12匹は、病理組織学的検索に供した。

すべての動物は1匹ずつ、後述する行動観察用の透明なアクリル樹脂製ケージに床敷を敷いて飼育した。

B. 完全型フロイントアジュバント

本研究に使用したフロイントアジュバントは、結核死菌(heat killed and dried *Mycobacterium butyricum*)を流動パラフィンで懸濁した(600 μ g/0.1ml)完全型フロイントアジュバント(Bacto Adjuvant, Complete Freund; DIFCO)である。

II. 一般的実験手技

完全型フロイントアジュバントは、慢性リウマチ様関節炎のモデルの作成に広く用いられているが²³⁾、リウマチ様関節炎が発症する前に長い炎症期間があることが分かっている²⁴⁾。そこで、本研究では顎関節部の炎症を長期にわたり発症させるために、完全型フロイントアジュバント(以下、アジュバント)を利用することにした。ラットの片側顎関節部にアジュバントを接種し、慢性顎

Fig. 1 Location of the chronic EMG electrodes in the left jaw muscles in the rat. A: superficial masseter muscle. a: connector pedestal, b: EMG electrodes, c: teflon-coated wires. B: temporalis muscle. C: anterior digastric muscle.

関節炎ならびに顎関節部疼痛を惹起させ、アジュバント接種後5日目、10日目、15日目および20日目の摂食時の行動ならびに咀嚼時顎筋活動を記録し、片側顎関節部に生理食塩水を注入した対照群と対比検討した。顎関節炎の進行過程ならびに顎関節部疼痛の程度は、病理組織学的検索と行動観察から判定した。以下、実験の手順を逐次項目別に述べる。

A. 慢性筋電図電極の装着

アジュバント接種後、動物に激しい痛みが発生するので、アジュバント接種前に手術によって両側の咬筋、側頭筋、または顎二腹筋前腹に筋電図記録用の慢性電極を装着した。

動物をエーテルで吸入麻酔後、さらに抱水クロラル(350mg/kg, IP)で麻酔した。頭部正中部に皮膚切開を加え、前頭骨後部の骨膜を剥離したのち、露出骨面にアンカービスを1本植立し、これに自家製のレジン製電極固定装置をアイオノマーセメントで接着固定した(図1-Aのa)。電極固定装置からテフロン被覆ステンレス撚り線(裸線径0.05mm, 被膜径0.22mm)2本を皮下に走行させ、先端のみ被膜を1mm剥離して、目的の筋の筋膜に極間距離1mmで固定した。電極位置は、咬筋では咬筋浅層部で、口角と耳介下縁を結ぶ直線上に、外眼角よ

Fig. 2 Injection of the complete Freund's adjuvant into the left temporomandibular joint (TMJ) region in the rat. A: radiograph of rat skull to show the adjuvant injection site. The left zygomatic arch is removed for show. B: shaded area indicates the location of spreaded dye in the left TMJ region.

り垂線を降ろした交点とした (図1-Aのb). 側頭筋および顎二腹筋前腹では, 図1-B, Cに示すように, それぞれの筋の中央部であった. ラット1匹について1種類の筋の左右側に電極を付けた. アース電極は, 電極固定装置の付近の皮下に埋設した. 手術後, 抗生剤を投与して感染防止を図った.

B. 顎関節部へのアジュバントの接種

慢性筋電図電極の装着手術後, 1週間の回復期間においてアジュバントを接種した. エーテル吸入麻酔下で, 27G針付プラスチックシリンジを用いて左側顎関節部に完全型フロイントアジュバント0.2mlを注入した. 図2-Aは, アジュバント注入時のレントゲン像であるが, 針尖を見せるために頬骨弓を除去している. ラットの下顎を閉口位に保った状態で顎関節部に相当する頬骨弓を触診した後, 注射針を直角に刺入し, 頬骨弓下縁に当たった時点で, 針の角度を下向きに変え, さらに2mm進めた部位でアジュバントを放出した. なお, 対照群には, 同量の生理食塩水を注入した.

顎関節部組織内でのアジュバントの広がりを確認する

ため, 別のラットでアジュバントのかわりに1%エバンズブルーを0.2ml注入した後, 剖検した. その結果, 色素液は関節頭を中心に, 図2-Bの陰影部に示すような広がりを呈した.

C. 咀嚼時顎筋の筋電図記録およびデータ処理

アジュバント接種後の5日目, 10日目, 15日目および20日目に咀嚼時顎筋の筋電図記録を行った. 前日から絶食させたラットをエーテルで吸入麻酔したのち, 頭部の電極固定装置にリード線を接続し, 次項に述べる行動観察用のケージに入れた. 約30分間麻酔から完全に覚醒するのを待って, 床敷上にラット用固形飼料 (CE-2, 直径13mm, 長さ20mmの円柱状; クレア社) を2~3個置き, 自由に摂食させて筋電図記録を行った. 筋電図活動はオシロスコープ (VC-10, 日本光電) で増幅後, データレコーダ (RD 101T, TEAC社) に保存し, 必要に応じてサーマルアレイレコーダ (WS-641G, 日本光電) で感熱紙上に再生記録した.

図3は, 同一ラットにおけるアジュバント投与後の咀嚼時顎筋からの筋電図リズムの記録波形である. 図中のA, B, Cはそれぞれアジュバント投与前, 投与後5日目および20日目の左右側咬筋からの記録である. 各記録波形の左端は咀嚼の開始期で, 右端は嚥下の直前である. これらの記録波形から分かるように, 咀嚼の開始期および嚥下直前の放電振幅は非常に小さく, また個体差も激しかった. 従って, 比較的安定した放電リズムが出現する中間部のchewing burstを, 1匹につき30個サンプリングして, 3匹分をプールしたデータを統計学的処理に供した. 対照群では注入側のデータを, 実験群では注入側と非注入側のデータをそれぞれサンプリングした.

今回の実験で測定した咀嚼時筋電図リズムのパラメータは, 図3-Dに示すように, 放電の振幅 (amplitude), 持続 (duration) および周期 (cycle time) である. データの統計学的処理法については, アジュバント接種後の同一日における実験群の注入側と非注入側のデータを対照群のものと比較するのにDuncan's testを, 実験群のアジュバント注入側または非注入側のデータを異なる日の間で比較するのにFisher's PLSD testを用いた. また, 5%の危険率で有意差の有無を判定した.

D. 行動観察

筋電図記録の翌日に行動観察を行った. 行動観察用に特別に作製した透明なアクリル樹脂製ケージ (縦30cm, 横30cm, 高さ30cm) 内にリード線を外した状態のラットを1匹ずつ入れ, 自由に行動させて, 各行動の程度や

Fig. 3 EMG recordings from the right and left masseter muscles during a masticatory sequence of a pellet in the same rat. A: just before the adjuvant inoculation. The upper and lower traces illustrate chewing EMG rhythm of the left and right muscles, respectively. B: 5 days after the adjuvant inoculation into the left TMJ region. C: 20 days after the inoculation. D: analysis of chewing EMG rhythm. a: amplitude, b: duration, c: cycle time.

頻度を 30 分間観察し、随時写真撮影を行った。

本研究で観察の対象とした主な行動は、摂食 (feeding)、後肢立ち (rearing)、毛づくろい (grooming)、凍結 (freezing) の 4 項目である。これらのほかに、餌への接近 (approaching)、注入部位の引っかき (scratching) も観察した。さらに、ナイロン糸を利用した von Frey 刺激毛 (直径 0.3mm、長さ 10mm; 加圧の強さ 20g) で実験者が注入部位を圧迫した時の防御反応や逃避行動も観察した。また、食物摂取量の増減のおおまかな判定に体重測定を行い、対照群と比較した。

E. 病理組織学的検索

アジュバント接種後の炎症の進行過程を病理学的に検討するため、アジュバントを注入後、5 日目、10 日目、15 日目および 20 日目に各 3 匹の動物の左右側顎関節部ならびに前肢関節部の組織標本を作製した。動物を深麻酔下に断頭し、ただちに左右側顎関節を含む 10mm×10mm×10mm の大きさの組織片および左右側前肢の肘関節部を採取し、10% 中性ホルマリンで 24 時間固定した。固定後 4% 蟻酸・塩酸水溶液で脱灰したのち、5% 硫酸ナトリウムで中和、水洗、脱水を行った。脱水後パラフィン包埋し、厚さ 6μm の矢状断切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色を施したのち検鏡した。アジュバントのかわりに生理食塩水を注入した対照群 (3 匹) では、5 日目、10 日目および 20 日目の組織標本を作製した。

F. 動物の管理

本実験は「九州歯科大学における動物実験に関する指針」を遵守して行った。アジュバントを顎関節部に接種すると、長期間にわたり注入部に炎症と激しい痛みが発生するので、動物の飼育管理には以下に述べる特別な配慮を払った。

1) 既述のように、アジュバント接種後、動物に激しい痛みが発生する。本研究では、アジュバント接種の 1 週間前に筋電図記録用の慢性電極を装着した。この慢性記録法を採用することによって、アジュバント接種後の筋電図電極装着に伴う動物の痛みと苦痛を回避することができた。

2) 実験期間をできる限り短縮するとともに、使用する動物の数を必要最小限にとどめた。

3) 実験動物は 1 ケージに 1 匹飼育として、相互の体の触れ合いによる疼痛の発生および増強を防いだ。また、床敷にはクッション効果の優れたおが屑を使用した。

4) 実験終了後は、速やかに pentobarbital sodium

の致死量 (120mg/kg) の静脈内投与により安楽死させ、無用な疼痛を与えないようにした。

結 果

I. 病理組織学的検索所見

A. アジュバント注入側顎関節部

アジュバント注入後 5 日目では、顎関節後方部から咬筋、内側翼突筋、外側翼突筋に大小の空胞状のアジュバントが拡散している像、いわゆる顎関節炎および顎関節周囲炎が確認された (図 4-A)。その空胞状のアジュバントの周囲にはマクロファージや多核巨細胞、好酸球、好中球などの炎症性細胞の浸潤がみられた (図 4-B)。これらの炎症性細胞は徐々にその浸潤域を拡大させ、10 日目では側頭筋の一部、内側翼突筋・外側翼突筋間の結合組織部や外耳道付近にまで広がっていた。マクロファージを中心とした炎症性細胞は、筋周膜にまで入り込み、筋線維の破壊、萎縮を起こす結果、筋線維の走行に乱れがみられた (図 4-C)。

15 日目ではマクロファージの集合する小結節状の肉芽腫を形成していた (図 4-D)。咬筋、側頭筋では筋線維の萎縮がさらに顕著となり、筋周膜の拡大が認められた (図 4-E, F)。さらに、咬筋の一部では萎縮とともに蛇行が生じていた (図 4-G)。顎関節を取り巻く滑膜周囲の血管は拡張し、鬱血像を示していた。20 日目になると、それらの結節部の周囲には多数のリンパ球の包囲が見られ、さらにその外側には膠原線維の形成像からなる、壊死部を有しない肉芽腫が多数認められた (図 4-H)。また、15 日目までにみられた顎関節および周囲筋組織の萎縮・破壊像は持続し、かつ拡大傾向を示した。

B. 非注入側顎関節部

非注入側、すなわち、右側顎関節および周囲組織では、5 日目から 20 日目までの実験期間を通して炎症像は全く認められなかった (図 5-A)。顎関節部では顎頭線維層の軽度の肥厚像が 15 日目以降にみられた。滑膜層には充血像が継続し、10 日目で滑膜の後方部に軽度に乳頭状の増殖が見られた (図 5-B)。顎関節周囲の咀嚼筋群には、咬筋において軽度の肥厚像と筋周膜部の充血像が 15 日目から 20 日目にかけて認められた。

以上述べた左右側顎関節ならびに 3 つの咀嚼筋における炎症の進行程度を 3 段階に分け、アジュバント接種後の日数に対応させてまとめると後出の表 2-A のようになる。

C. 前肢肘関節部

Fig. 4 Inflammation of the left TMJ region which received the adjuvant injection. Sagittal sections. A: the TMJ region 5 days after the injection. a: temporalis muscle, b: condyle, c: external auditory meatus. $\times 2.5$. B: High magnification of the rectangular area seen in A. Asterisks represent the adjuvant vesicles. $\times 50$. C: the inflammation is spreaded to the internal pterygoid muscle 10 days after the injection. a: internal pterygoid muscle. $\times 25$. D: the TMJ region 15 days after the injection. a: temporalis muscle, b: condyle,

Fig. 5 No inflammation of the right TMJ region which received saline injection. Sagittal sections. A: the TMJ region 20 days after the injection. a: temporalis muscle, b: condyle, c: external auditory meatus. $\times 2.5$. B: High magnification of the rectangular area seen in A. Papillary proliferation and vascularity occur in the synovium (a). $\times 33$.

アジュバント接種後 20 日目の左右側前肢関節部には炎症像は全く認められなかった (図 6)。

II. 行動観察所見

A. 対照群

図 7 は顎関節部に生理食塩水を投与後 20 日目の対照群ラットにおいて観察された摂食行動、後肢立ち、毛づくろい、および凍結行動である。対照群の正常なラットでは、後肢で体を支えて両側前肢で餌を正中部で hold

c: external auditory meatus, d: masseter muscle. $\times 2.5$. E: High magnification of the rectangular area seen in D. $\times 16$. F: High magnification of E. Specific granuloma (a) is observed around the adjuvant vesicle. $\times 40$. G: wincing of the masseter muscle fibers (a) 15 days after the injection. $\times 50$. H: breaking of the masseter muscle fibers (a) 20 days after the injection. Fibrogenesis (b) is observed around the specific granuloma (c). $\times 25$.

Fig. 6 No inflammation of the left elbow joint region.

Sagittal section. a: ulna. $\times 8$.

し、切歯で咬断ののち両側の臼歯で同時に咀嚼するため、前方から観察すると左右対称的な摂食動作を示した(図7-A)。

後肢立ちはアジュバント接種の四肢関節への影響をみ

るために観察したが、図7-Bにみられるように、ラットは時々何かを捜すように頸を伸ばし、頭部と前肢を挙上した姿勢をとった。図7-Cにみられる毛づくろいは、アジュバント接種による皮膚炎の併発と関係があるので²⁵⁾、その頻度や脱毛の様子を観察した。凍結行動は恐怖、驚き、ショックなどで体が釘付け状態となる防御反射²⁶⁾であって、この動作中ひげも動きを止めた(図7-D)。

B. アジュバント群

図8~11はアジュバント接種後5日目、10日目、15日目および20日目に観察された前述の4項目の行動を示す。図8に示す後肢立ちについては、しっぽにアジュバントを接種した場合、しっぽの関節をはじめ左右後肢や前肢の関節にも炎症が現れると報告されている^{24, 25)}が、顎関節部に接種した本実験では対照群の後肢立ち行動との間に差は認められなかった。図9の毛づくろいについても、接種後5日目から20日にかけての頻度や脱毛の程度に差が認められなかった。図10にみられる静止行動についても、頻度に差は認められなかった。

Fig. 7 Behaviors observed in the control animal 20 days after the injection of saline.
A: feeding. B: rearing. C: grooming. D: freezing.

アジュバント接種による影響が著明に現れたのは摂食行動であった。前述のように、対照群では左右対称的な摂食行動（図7-A参照）を示すのに反して、アジュバント注入後5日目では、図11にみられるように頸を傾斜させて非注入側、つまり右側臼歯列で片側咀嚼を行った。図11において、注入後10日目、15日目、20日目

では左右対称的に咀嚼しているようにみえるが、両前肢でholdする餌の位置は非注入側に寄っていることから片側咀嚼を行っていることが分かる。

以上の4項目以外の行動としては、注入後5日目だけに注入部の引っかかりがみられたが、注入部に痛みの前段階の搔痒感（itching）が発生しているためと思われた。

Fig. 8 Rearing behaviors. Arabic numerals 5, 10, 15 and 20 seen in each picture represent the respective days after the adjuvant inoculation. This fashion will apply to the subsequent Figures 9, 10 and 11.

Fig. 9 Grooming behaviors.

10日目以降は、von Frey 刺激毛で注入部をつつくとラットは抵抗を示し、15日目および20日目ではこれに攻撃動作が加わるようになった。餌への接近については、5日目から戸惑いをみせ、これが20日目まで続いた。注入部に発生する違和感あるいは痛みによって警戒心が高まり、また食欲が減退するためであると考えられた。

以上の行動観察所見から、アジュバント注入部の搔痒感または疼痛が原因で注入側歯列での咀嚼が障害される

ことが明らかになった。しかし、アジュバント注入後の経時的な体重測定の結果は対照群との間に有意差がみられず、食物摂取量に関しては非注入側での片側咀嚼でも十分に達成されていた。

Ⅲ. 咀嚼時顎筋活動の所見

図12は咀嚼時顎筋の筋電図リズムの実験結果をヒストグラムで表わしている。図12の上、中、下段にはそれぞれ咬筋、側頭筋、顎二腹筋を、左、中央、右の列にはそれぞれ放電の振幅、持続、周期を配置している。各

Fig.10 Freezing behaviors.

Note that the expanded portion on the right snout observed on the 10-days picture is not swelling due to inflammation.

グラフの横軸示す、アジュバント注入後の同一日における3つのカラムは、左から順に対照群（黒）、実験群のアジュバント注入側（灰）、および非注入側（白）のデータである。注入後の同一日において対照群に比較して有意差がある場合にはアステリスクを、また、異なる日において同一群間で有意差がある場合にはシャープを付けてある。さらに、3つのカラムにおいて対照群に比

較して有意に増加したものには斜線を、反対に有意に減少したものには点描を施してある。

図12から明らかなように、アジュバント接種の影響は各筋の放電の振幅に最も顕著に出現するのに反して、周期には全く出現せず、持続には側頭筋にだけ現れた。咬筋の振幅については、アジュバント接種後10日目以降に注入側に有意な減少が、非注入側には逆に増加が出

Fig. 11 Feeding behaviors.

現した。この増加の割合は20日目まで経日的に有意に大きくなった。

側頭筋の振幅には、5日目でアジュバント接種の影響による増加が両側に出現するが、10日目には一旦消失し、15日目以後減少に転じた。持続も同様に、15日目以降に減少が出現した。

顎二腹筋前腹では、5日目から両側ともに増加を示し、10日目まで続いた。10日目を過ぎると、顎二腹筋

前腹の中央に装着した慢性記録電極が脱落したため、筋電図記録を続行できなくなった（図12）。

図13は、図12に表示した咀嚼時顎筋の筋電図リズムの変動係数（Coefficient of variation; C. V.）をヒストグラムで表わしたものである。3つのカラムにおいて、対照群に比較して2倍以上の増加を示したものには斜線を施してある。図13から分かるように、放電の周期においてのみ変動係数の顕著な増加がみられた。健常

Fig. 12 Histogram of the chewing EMG rhythm.

Fig. 13 Histogram showing the coefficient of variation of the chewing EMG rhythm illustrated in Fig. 12.

者においては、四基本味刺激の影響は咬筋の咀嚼時筋電図リズムの放電周期に有意差となって現れるという報告²⁷⁾があるが、顎関節部の痛み刺激の影響は、放電周期の変動係数に強く現れることが判明した。

以上述べた咀嚼時筋電図リズムの結果のうち、対照群に比べて顕著に有意差の現れた放電振幅の結果をアジュバント接種後の日数と対応させて模式的にまとめると、表2-Bのようになる。

考 察

ラットの片側顎関節部に完全型フロイントアジュバントを接種して20日間にわたり炎症を持続させ、接種後5日目、10日目、15日目および20日目に両側顎関節部の炎症の病理組織像、摂食行動ならびに咀嚼時顎筋の筋電図活動を体系的に観察記録した。病理組織および行動観察の結果から、接種後5日目ですでに注入側の顎関節部に軽度の炎症像が認められ、搔痒感または違和感の発生が伺えた。また、摂食時に顎を少し傾斜させた姿勢での非注入側(片側)咀嚼が確認されたが、食物摂取量には影響はみられなかった。炎症像は10日目以降経日的に増悪し、20日目にピークに達したが、それに並行して注入側顎関節部に発生する疼痛の程度も経日的に増大していった。

一方、アジュバント非注入側の顎関節および周囲組織には、注入後5日目から20日目まで炎症像は全く認められなかった。注入部位から離れている顎二腹筋前腹においても、両側ともに炎症像はみられなかった。さらに、20日目の両側前肢関節部にも炎症像は全く認められなかった。

つぎに、顎関節部の炎症の進行に伴って咀嚼時顎筋活動がどのようなメカニズムで変化するかについて考察を試みようと思うが、その前に関連文献を展望して、顎関節部の炎症、特に疼痛に伴う顎筋活動の変化に関する著者の考えを提示し、その後実験結果の考察を行いたい。

I. 顎関節部の侵害性刺激に対する顎筋反射に関する文献の展望

表1は動物およびヒトの顎関節部に各種の侵害性刺激(noxious stimulation)を加えた場合の反射性咀嚼筋活動を筋電図として記録を試みた過去30年間の文献渉獵の結果である。最も早い研究では、1971年にI. Klinberg³⁾は浅麻酔ネコの一侧の顎関節包において、痛覚受容器の最も豊富に分布する後外側面¹⁸⁾を支配する耳介側頭神経に高閾値電気刺激を加えた場合、両側の内側

翼突筋および顎二腹筋と、刺激側の側頭筋に一過性の弱い抑制に続いて強い興奮が現れることを報告している。同じ年S. Shwaluk¹⁰⁾は麻酔および除脳ネコの一侧の耳介側頭神経を電気刺激した場合、低閾値刺激では両側の顎二腹筋の興奮によって開口が起こり、高閾値刺激では顎二腹筋に加えて咬筋にも興奮が生じることを報告している。最近では、顎・顔面領域の痛みの中枢機構の研究に一貫して取り組んでいるB. J. SessleのグループのJ. G. Brotonら(1988)¹⁸⁾は、麻酔ネコの一侧の顎関節包に発痛性化学物質(高張食塩水、塩化カリウム溶液、ヒスタミン溶液)を注入した場合、または電気刺激を加えた場合の側頭筋、顎二腹筋前腹および頤舌筋の反射性応答を記録した結果、全ての筋に両側性の興奮性活動が出現し、抑制性応答は1頭の動物の1筋にのみ例外的に出現したと述べている。続いて、同じグループのX.-M. Yuら(1995)¹⁹⁾は、浅麻酔ラットの一侧の顎関節部に侵害受容性細線維を特異的に興奮させる起炎物質のマスタードオイル(mustard oil)を注入すると、両側の咬筋および顎二腹筋前腹に潜時に差のある2相の持続性興奮性応答が同側優位に出現するが、顎筋には影響がみられないことを報告している。

一方、ヒトにおいては、E. Möllerら(1984)²⁰⁾は顎関節および周囲の顎筋に痛みがあり、咀嚼運動障害をきたしている患者に故意にリングやガムを咀嚼させたところ、閉口筋活動の振幅および持続が増大したことを報告している。C. S. Stohlerら(1988)²¹⁾も、顎関節部に同様の症状をもつ患者に干し肉を咀嚼させた時の閉口筋活動と顎運動軌跡を同時記録し、患者においては開口時の閉口筋放電の振幅が健常人よりも有意に増加していることを見いだしている。

以上述べた文献の展望の結果を要約すると、①一侧の顎関節に侵害性刺激が加えられると、刺激側の開口筋および閉口筋には勿論、非刺激側の両筋にも刺激側優位の興奮性反射活動が出現し、②顎関節および周囲の咀嚼筋に痛みのある状態で無理に咀嚼を行うと、閉口筋活動の振幅が増大し、持続も延長するものであらうと考えられる。このような顎関節の侵害性刺激に誘発される反射性顎筋活動の求心路としては、三叉神経脊髄路核尾側亜核(trigeminal subnucleus caudalis)と吻側亜核(sub-nucleus oralis)が考えられる²⁸⁾。顎関節症の神経メカニズムに関する研究論文を集大成した最新の総説²⁹⁾においても、顎筋機能障害の原因として疼痛の存在が強調されている。

II. 実験結果について

Table 1 Summary of the previous studies in which EMG activity of the jaw muscles was recorded during noxious stimulation to the TMJ region.

Author (s) (year)	Animal or subject	Way of stimulation of the TMJ region	EMG responses of the jaw muscles
I. Klineberg (1971)	Cat	Hight threshold ES of the posterior articular nerve	Brief inhibition and long facilli- tation of the medial pterygoid, digastric, and temporal muscles
S. Shwaluk (1971)	Cat	Hight threshold ES of the auriculotemporal nerve	Excitation of the bilateral digastric and masseter muscles resulted in jaw opening
E. Möller et al. (1984)	Patient	Chewing of apple or gum with functional disorders and pain in the TMJ region	Chewed with greater amplitude and longer duration of elevator EMG bursts than controls
J. G. Broton & B. J. Sessle (1988)	Cat	ES and algesic chemicals applied to the TMJ	7% NaCl, KCl and histamine evoked reflex excitation of the jaw elevator and depressor
C. S. Stohler et al (1988)	Patient	Chewing of dried beef bolus with painful TMJ disorders	Showed greater amplitude of elevator EMG bursts during jaw opening as compared to controls
X. -M. Yu et al. (1995)	Rat	Injection of the small-fiber excitant, mustard oil into the TMJ region	Sustained and reversible activation of jaw muscles with the early and late phases

Table 2 Comparison of the results from the pathological examination with those from the EMG recording. The pathological (A) and EMG (B) results obtained are represented schematically in the upper and lower lists, respectively.

Progression of inflammation : ○ Slight, ◎ Advanced, ● Severely advanced, × No signs									
A	Post-inocu lation	TMJ		Masseter		Temporal		Digastric	
		Adju	Non-adju	Adju	Non-adju	Adju	Non-adju	Adju	Non-adju
	5 days	○	×	○	×	×	×	×	×
	10 days	◎	×	◎	×	○	×	×	×
	15 days	◎	×	◎	×	◎	×	×	×
20 days	●	×	●	×	●	×	×	×	
B	Post-inocu lation	Masseter		Temporal		Digastric			
		Adju	Non-adju	Adju	Non-adju	Adju	Non-adju		
	5 days	×	×	▲	▲	▲	▲		
	10 days	▽	▲	×	×	▲	▲		
	15 days	▽	▲	▽	×				
20 days	▽	▲	▽	▽					
Changes in amplitude of the chewing EMG rhythm :									
▲ Significant increase, ▽ Significant decrease, × No significance									

表2-AおよびBは、病理組織学的検索と咀嚼時筋電図リズムの結果をそれぞれ模式的にまとめたものである。表2-Aでは、炎症の進行過程を3段階で表示し、○は炎症の進行が軽微である場合、◎はかなり進行している場合、そして●は重度の場合である。表2-Bの咀嚼時放電振幅の結果については、▲は対照群に比較して有意に増加した場合、▽は反対に有意に減少した場合、×は有意差のない場合である。

表2のA、Bを対照すると、両者の間に非常によい相関があることが分かる。表2-Aにおいて、アジュバント注入後の炎症像は3筋のうちで咬筋に最も早く(5日目に)、同側性に出現した。これは咬筋が注入部位に最も接近しているためである。しかし、咬筋の炎症が軽微な5日目では、非注入側歯列での片側咀嚼が確認されてはいるものの、咀嚼時筋電図振幅にはまだ有意な変化は認められなかった。この理由については後述する。

筋炎が進行し10日目になると、注入側の咬筋は炎症性疼痛により運動障害を起こすため、咀嚼時放電振幅に減少がみられるようになり、これは20日目まで続いた。炎症を起こしている筋組織にはプロスタグランジンが産生されており、そのいくつかのものは侵害性受容器の機械刺激や化学刺激に対する感受性を高めて、これらの刺激による痛みを増強する^{30,31)}ことが知られている。また、動物実験において、咬筋神経のⅡ群やⅢ群の高閾値線維を伝わる求心性インパルスは、咬筋運動ニューロンに両側対称性の抑制効果を及ぼす³²⁾ことも分かっている。従って、筋炎の進行により増強される痛覚情報が咬筋運動ニューロンの活動を抑制し、筋放電の振幅に減少が生じる結果となる。

側頭筋では10日目になって炎症像が軽微に現れたが、咀嚼時筋電図振幅にはまだ有意な変化は現れなかった。筋炎が進行し15日目になると、注入側の側頭筋に炎症性疼痛が生じ、運動障害のため放電振幅に減少が認められるようになった。20日目では、増々進行した筋炎の痛みの影響が神経性に反対側の側頭筋にも及ぶようになり、反対側の放電振幅も減少した。

一方、顎関節においては表2-Aから分かるように、アジュバント注入後の炎症像は5日目から出現し、以後経日的に進行していった。表2-Aにおいて、側頭筋と顎二腹筋にまだ炎症像が認められない5日目の時点で両筋の放電振幅が両側性に増加した。これはIの文献の展望の項で述べたように、痛みのある片側顎関節での咀嚼に伴う侵害性刺激が反射性に両側の側頭筋および顎二腹筋に興奮性活動を生み出す結果であると考えられる。側

頭筋および顎二腹筋は、顎関節炎が軽微な段階から興奮性影響が敏感に現れる筋であるかも知れない。

10日目以降にみられる非注入側咬筋の放電振幅の増加もまた、炎症性疼痛をもつ顎関節での咀嚼に伴う反射性興奮によると考えられる。咬筋はpower producerとして他の2筋に増して咀嚼時強く収縮するため、それだけ顕著に顎関節炎の興奮性影響が現れたのであろう。

顎二腹筋には、10日目にも顎関節炎の影響による放電振幅の増加が両側性にみられたのに対して、側頭筋では10日目に一旦消失し、15日目になって逆に減少となって注入側のみに現れ、20日目には両側ともに現れるようになった。側頭筋において10日目に一旦消失するのは、顎関節からの炎症性疼痛による興奮性影響と、側頭筋自体の炎症性疼痛による抑制性影響が相殺し合って見かけ上、放電振幅に有意差が現れないためだと考えられる。5日目の注入側咬筋の放電振幅に有意差が現れなかったのも、顎関節炎からの興奮性影響と咬筋自体の炎症による抑制性影響の相殺の結果かも知れない。

図12の側頭筋の放電持続において、15日目には注入側だけに、20日目には両側ともにみられた有意な減少も側頭筋自体の炎症の、特に疼痛による抑制性影響の現れと考えられる。

以上のように考えると、本研究で得られた顎関節部の炎症の咀嚼時顎筋活動に及ぼす影響の二面性、すなわち、顎関節の炎症性疼痛による興奮性作用と咀嚼筋自体の炎症性疼痛による抑制性作用のメカニズムが極めてよく理解できるようである。ここに顎関節部の炎症の進行に伴って咀嚼時顎筋活動の変化するメカニズムに関して一つの仮説を提示した次第である。

要 約

顎関節部の炎症の進行に伴う摂食行動ならびに咀嚼時顎筋活動の変化のメカニズムを解析する目的で、ラットの片側顎関節部に完全型フロイントアジュバントを接種して20日間にわたり炎症を持続させ、接種後5日目、10日目、15日目および20日目に両側顎関節部の炎症の病理組織像、摂食行動ならびに咀嚼時顎筋の筋電図活動を体系的に観察記録し、片側顎関節部に生理食塩水を注入した対照群の成績と比較した。得られた結果は以下のとおりである。

1. アジュバント接種後5日目で、すでに注入側の顎関節および咬筋に軽度の炎症像が認められ、注入部に搔痒感または違和感の発生が伺えた。

また、摂食時に顎を少し傾斜させた姿勢での非注入側

(片側)咀嚼が確認されたが、食物摂取量には影響がみられなかった。

2. 炎症は10日目には側頭筋、内側および外側翼突筋にまで広がり、以後増悪し、20日目にピークに達した。注入側顎関節部に発生する疼痛の程度も炎症の進行に並行して増大していった。

3. アジュバント非注入側の顎関節および周囲組織には、注入後5日目から20日目までの実験期間を通して炎症像は全く認められなかった。注入部位から離れた顎二腹筋前腹においても、両側ともに炎症像はみられなかった。さらに、20日目の両側前肢関節部にも炎症像は全く認められなかった。

4. 左右側の咬筋、側頭筋および顎二腹筋前腹から慢性記録電極を介してアジュバント接種後経日的に咀嚼時筋電図リズムを記録し、対照群の成績と統計学的に比較した。アジュバントの影響は3筋の放電振幅に最も顕著に出現するのに反して、周期には全く出現せず、持続には側頭筋にだけ現れた。

5. 炎症像の認められない注入後5日目の側頭筋および顎二腹筋において、両側ともに放電振幅の増加がみられた。これは軽度の炎症をもつ片側顎関節での咀嚼に伴う侵害性刺激が反射性に両側の当該筋に興奮性活動を生じさせた結果であると考えられる。

6. アジュバント接種後、最も早期に(5日目に)炎症像の出現した咬筋では、10日目以降注入側では放電振幅の減少が、非注入側では逆に増加が起こった。注入側では筋自体の炎症性疼痛による抑制性作用が、非注入側では顎関節の炎症性疼痛による興奮性作用がそれぞれ反射性に働いたためであると考えられる。15日目以降に出現する側頭筋の放電振幅の減少もまた、筋自体の炎症性疼痛による抑制性影響の結果であると考えられる。

7. 注入側の側頭筋において、5日目に顎関節炎の影響で両側性に出現していた放電振幅の増加が10日目に一旦消失し、15日目以降減少となって現れた。この消失の原因は、顎関節炎からの興奮性影響と側頭筋自体の炎症による抑制性影響が相殺し合っただけでなく、放電振幅に有意差が現れないためだと推測される。

以上述べたように、顎関節部の炎症の進行に伴って出現する咀嚼時筋活動の変化のメカニズムには、少なくとも顎関節の炎症性疼痛に基因する興奮性反射と顎筋自体の炎症性疼痛に基因する抑制性反射の、顎筋に対して二つの相反する作用をもつ侵害受容性反射の関与が提議される。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました恩師西 正勝教授、ならびに多大なるご教示、ご校閲をいただきました九州歯科大学口腔科学講座天野仁一朗教授および口腔病理学講座福山 宏教授に深甚なる感謝の意をあらわします。さらに、本研究に数多くのご協力をいただきました歯科麻酔学講座の諸兄姉に心からお礼申し上げます。

引用文献

- 1) 河村洋二郎: 口腔生理学. 永末書店, 京都, 1972, 236-249.
- 2) Greenfield, B. E. and Wyke, B.: Reflex innervation of the temporomandibular joint. *Nature* 211: 940-941, 1966.
- 3) Klineberg, I.: Structure and function of temporomandibular joint innervation. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 49: 268-288, 1971.
- 4) Thilander, B.: Innervation of the temporomandibular joint capsule in man. *Trans. Roy. Soc. Dent.* 7: 1-67, 1961.
- 5) Hromada, J.: Die Innervation des Kiefergelenks und einige anatomisch-klinische Bemerkungen. *Dtsch. Zahn, Mund, Kieferheilkd.* 34: 19-28, 1960.
- 6) 真島利雄: 顎関節部知覚神経支配の形態学的並びに神経生理学的研究. *歯基礎誌* 6: 31-40, 1964.
- 7) 石橋克禮: ヒト顎関節の支配神経に関する研究, 第2報 神経組織学的研究. *歯基礎誌* 8: 58-70, 1966.
- 8) Storey, A.: Temporomandibular joint receptors. In: *Mastication* (ed. by Anderson, D. J. and Matthews, B.). J. Wright and Sons, Bristol, 1976, 50-57.
- 9) Dubner, R., Sessle, B. J. and Storey, A. T.: Chapter 6. Periodontium and temporomandibular joint., Chapter 8. Peripheral components of motor control. In: *The Neural Basis of Oral and Facial Functions*. Plenum Press, New York, 1978, 147-172, 211-243.
- 10) Shwaluk, S.: Initiation of reflex activity from the temporomandibular joint of the cat. *J. dent. Res.* 50: 1642-1646, 1971.
- 11) Lowe, A. A.: Mandibular joint control of genioglossus muscle activity in the cat and monkey (*Macaca irus*). *Archs. oral Biol.* 23: 787-793, 1978.
- 12) Lowe, A. A.: The neural regulation of tongue movements. *Prog. Neurobiol.* 15: 295-344, 1981.
- 13) Lowe, A. A. and Sessle, B. J.: Tongue activity during respiration, jaw opening and swallowing in cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 51: 1009-1011, 1973.
- 14) Kawamura, Y. and Abe, K.: Role of sensory information from temporomandibular joint. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. suppl.* 21: 78-82, 1974.
- 15) Lund, J. P. and Matthews, B.: Response of temporomandibular joint afferents recorded in the gasse-

- rian ganglion of the rabbit to passive movements of the mandible. In: Oral-facial Sensory and Motor Functions (ed. by Kawamura, Y. and Dubner, R.). Quintessence, Tokyo, 1981, 153-160.
- 16) Møller, E.: Muscle hyperactivity leads to pain and dysfunction. In: Oro-facial Pain and Neuromuscular Dysfunction: Mechanisms and Clinical Correlates (ed. by Klineberg, I. and Sessle, B. J.). Pergamon Press, Oxford, 1985, 69-92.
 - 17) Zarb, G. A. and Speck, J. E.: The treatment of mandibular dysfunction. In: Temporomandibular Joint: Function and Dysfunction (ed. by Zarb, G. A. and Carlsson, G. E.). Munksgaard, Copenhagen, 1979, 373-396.
 - 18) Branton, J. G. and Sessle, B. J.: Reflex excitation of masticatory muscles induced by algescic chemicals applied to the temporomandibular joint of the cat. *Archs. Oral Biol.* 33: 741-747, 1988.
 - 19) Yu, X.-M., Sessle, B. J., Vernon, H. and Hu, J. W.: Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity. *Pain* 60: 143-149, 1995.
 - 20) Möller, E., Sheikholeslam, A. and Lous, I.: Response of elevator activity during mastication to treatment of functional disorders. *Scand. J. Dent. Res.* 92: 64-83, 1984.
 - 21) Stohler, C. S., Ashton-Miller, J. A. and Carlson, D. S.: The effects of pain from the mandibular joint and muscles on masticatory motor behaviour in man. *Archs Oral Biol.* 33: 175-182, 1988.
 - 22) Costa, M. D. C., Sutter, P. D., Gybels, J. and Hees, J. V.: Adjuvant-induced arthritis in rats: A possible animal model of chronic pain. *Pain* 10: 173-185, 1981.
 - 23) Pearson, C. M. and Wood, F. D.: Studies of polyarthritis and other lesion induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. *Arthritis Rheum.* 2: 440-459, 1959.
 - 24) Butler, S. H., Godefroy, F., Bensson, J. M. and Weil-Fugazza, J.: A limited arthritic model for chronic pain studies in the rats. *Pain* 48: 73-81, 1992.
 - 25) Menétrey, D. and Besson, J. M.: Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation resulting from chronic arthritis. *Pain* 13: 343-364, 1982.
 - 26) Thompson, R. F. and Donegan, N. H.: Learning and memory. In: *Encyclopedia of Neuroscience*, Vol. I (ed. by Adelman, G.). Birkhäuser, Boston, 1987, 571-574.
 - 27) 天野仁一郎, 安東俊介, 松岡弘毅, 橋本元伸, 山内六男, 久保牧巳, 川野襄二: 成人の咀嚼リズムの経時的変化および味覚刺激による影響について. *補綴誌* 33: 270-282, 1989.
 - 28) Capra, N. F.: Localization and central projections of primary afferent nerves that innervate the temporomandibular joint in cats. *Somatosens. Res.* 4: 201-213, 1987.
 - 29) Lund, J. P. and Sessle, B. J.: Chapter 8. Neurophysiological mechanisms. In: *Temporomandibular joint and masticatory muscle disorders* (ed. by Zarb, G. A., Carlsson, G. E., Sessle, B. J. and Mohl, N. D.). Munksgaard, Copenhagen, 1994, 188-207.
 - 30) Davies, P., Bailey, P. J. and Goldenberg, M. M.: The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Ann. Rev. Immunol.* 2: 335-357, 1984.
 - 31) Martin, H. A., Basbaum, A. I., Kiat, G. C., Goetzel, E. J. and Levine, J. D.: Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high threshold C and A-delta mechanoreceptors in the hairy skin of rat hindlimb. *Neuroscience* 22: 651-659, 1987.
 - 32) Nakamura, Y., Wu, C. Y., Nagashima, H. and Mori, S.: Bilaterally symmetrical effects of high threshold afferents from the masseteric muscle on the jaw movement. *Brain Res.* 26: 200-203, 1971.