実験的咬合異常がラットの自律神経機能に及ぼす影響について

今井英一, 吉野建二, 新谷明幸, 古屋良一, 川和忠治

昭和大学歯学部第一歯科補綴学教室 (主任: 川和忠治教授)

[受付: 平成6年11月30日]

The influence of experimental bite-raising on autonomic function in the rat

Eiichi Imai, Kenji Yoshino, Akiyuki Shinya, Ryoichi Furuya, Tadaharu Kawawa

Department of Fixed Prosthodontics, School of Dentistry, Showa University

(Director: Prof. Tadaharu Kawawa)

[Received: November 30, 1994.]

Key Words: Occlusal interference, Blood pressure, Autonomic function, Stress, Rat

Abstract: It is known that occlusal interference is related to some systemic symptoms. However, there are few reports on the mechanisms of these systemic symptoms. In particular, the mechanisms for abnormality of the autonomic nervous system induced by occlusal interference still remain unclear. This study was designed to examine the influence of occlusal interference on the autonomic function and to clarify its mechanisms in 52 unanaesthetized rats. The blood pressure was measured as one of the autonomic functions, from the caudal artery by the tail-cuff method before, during and after insertion of bite-raising splints. The unilateral bite-raising splints (1, 2 or 3 mm in vertical dimension) were set on the upper teeth to produce an occlusal interference to be sustained for 20 days. The blood pressure of the 1 mm unilateral bite-raising group did not change significantly between before and during insertion of the splints. Unilateral bite-raising of 2 mm and 3 mm resulted in a significant increase of blood pressure. After removal of the splints, the blood pressure returned to the pre-insertion level. Unilateral bite-raising also produced a statistically significant reduction of the body weight during insertion period of the splints. However, when the effect of fasting on the blood pressure was examined, the blood pressure did not change significantly, whereas the body weight decreased remarkably during fasting. This result indicates that the increase of blood pressure depended primarily on unilateral bite-raising. Furthermore, α - and β -adrenergic antagonists, prazosin and propranolol, respectively, were used to determine the mechanisms of increase of blood pressure induced by occlusal interference. The increased blood pressure decreased significantly after the administration of prazosin. There was no statistically significant difference of heart rate between before and after administration of prazosin. Propranolol also significantly reduced the blood pressure, however, no statistically significant difference was observed in the heart rate. The result suggests that activation of the autonomic nervous system is involved in the increase of blood pressure induced by insertion of unilateral bite-raising splints, and that the increase of blood pressure induced by occlusal interference is mediated by activation of the sympathetic nervous system.

抄録 歯科臨床において、顎口腔機能障害患者に対する咬合改善は顎口腔系の症状のみならず不定愁訴などの全身的な症状をも緩解することが報告されている。しかしながら、咬合異常が全身に及ぼす影響につ

いて実験的に調べた研究は少ない。特に自律神経系に及ぼす影響についてはいまだ明らかにされていない。本研究は、片側の咬合を挙上することにより実験的に咬合異常を引き起こし、これが自律神経系の調節を受けている血圧に及ぼす影響について検討した。実験には無麻酔のWistar系雄性ラットを用い、血圧測定には非観血式血圧測定装置を用いて尾動脈から収縮期血圧を測定した。片側の咬合挙上は上顎右側を挙上側とした咬合挙上装置を歯科用セメントにて装着して行った。挙上量は1mm, 2mm, 3mmとし、装着期間は20日間とした。1mm挙上群の血圧は装着前と比べ有意な変化は認められなかった。2mm挙上群では、装置の装着後3日目を除いて装着後1日目から除去後1日目まで装着前の血圧との間に危険率5%で有意差があり、血圧の上昇が認められた。3mm挙上群では装着前と比較した場合、装置装着1日後から20日後まで危険率1%で有意差が認められ、著明な血圧の上昇が観察された。また、装置の除去により血圧は装着前のレベルまで回復し、除去1日後ですでに装着前と比べ有意差は認められなくなった。

片側咬合挙上装置の装着期間中、実験動物には体重の減少が認められたことから、摂食行動の制限が二次的に血圧の上昇をもたらす可能性が考えられた。そこで、体重減少の影響を検討するため、一定期間の絶食を行い、血圧の変動を観察した。その結果、体重は絶食にともなって有意に減少したが、血圧には有意な変化はみられなかった。したがって、この血圧上昇は片側の咬合挙上が第一義的な原因となって引き起こされることが示唆された。さらに、この血圧上昇における交感神経系の関与を調べるために、 α 受容体の遮断剤である prazosin と β 受容体の遮断剤である propranolol を用い、血圧と心拍数に対するそれらの効果を検討した。3mm片側挙上を行ったとき、血圧は上昇したが、心拍数には変化は認められなかった。prazosin 投与により血圧は有意に低下し、心拍数に増加の傾向が認められた。一方、propranolol 投与では、血圧は有意に低下し、心拍数にも減少の傾向が認められた。

本研究において、咬合異常がラットの血圧に影響を及ぼすことが明らかとなった。そして、そのメカニズムには交感神経系の活動亢進が関与していることが示された。これらの結果から、咬合異常が自律神経系を介して全身機能に変化をもたらすことが推察された。

I. 緒 言

近年、顎口腔機能障害を主訴とする患者の増加が報告されているが、これらの患者の中には、顎口腔領域にとどまらず、全身的にもしくは歯科とは関連のないと思われる他の部位にも何らかの症状を訴えることがある。臨床的には、これらの患者に対して咬合を改善することによって様々な不定愁訴、頭痛、肩凝り、不良姿勢などが緩解することが報告されている^{1, 2)}。大矢らは、顎関節からの侵害性情報を含む求心性情報、三叉神経脊髄路核中間垂核を経由して、小脳に入力されることを報告した³⁾。小脳が体の平衡、姿勢、運動の制御さらに自律神経機能の調節などに関わっていることから考えると、咬合異常が何らかの全身症状に関与する可能性が推察される。しかしながら、実験的にその因果関係を調べた研究はいまだ少なく^{4, 6)}、その発症機構は十分理解されていない。そこで、顎口腔機能障害の主要な原因のひとつと考えられている咬合異常を片側の咬合を挙上することにより実験的に引き起こし、自律機能のひとつである血圧の変化およびそのメカニズムについて検討した。

II. 実験方法

実験動物にはWistar系雄性ラット52匹を用いた。ラットの飼育条件は1ケージにつき4匹もしくは5匹とし、固形飼料および水を自由に与えるようにして恒温動物室で飼育した。血圧測定は、NARCO BIO-SYSTEMS社製非観血式血圧測定装置を用いて無麻酔無拘束下で行った。血圧測定にあたり、ラットをヒーティングパッド上のケージ内に入れ、cuffを尾部に装着し尾動脈から収縮期血圧を測定した。

咬合挙上装置は上顎両側臼歯部を被覆し、右側を挙上側とし、左側は可及的に咬合面を薄くしてパラタルバーにて連結したものを金銀パラジウム合金で製作した。上顎右側第一臼歯から第三臼歯における挙上量は1mm, 2mm, 3mmの3種類とした。片側咬合挙上装置の装着はエーテル麻酔下でグラスアイオノマーセメントを用いて行い、装着期間は20日間とした。

図1 無処置群の体重および血圧の変化
縦軸は測定初日を100%として表した。
縦線はSDを示す。

Fig. 1 Changes of body weight and blood pressure in no treatment group.
The ordinate is expressed as percentage of control on the first day. The vertical bar indicates the SD.

III. 結 果

1. 無処置群における血圧と体重の変化

無処置群のラットの体重と血圧を15～27週齢まで測定した結果、体重については、15週齢では平均389.8gで、24週まではほぼ直線的に約25%増加し、その後27週まで横ばい状態となった。血圧は15～27週齢の期間ほぼ一定で著しい変動はみられず15週齢の平均血圧は140.5mmHg

であった(図1)。このように15～27週の期間中は血圧の変動が少ないことから以後すべての実験はこの期間内で行った。

2. 各片側咬合挙上群における血圧と体重の変化

各挙上群について、装置の装着による血圧と体重の経日的な変化を調べた。その結果、1mm挙上群の血圧は装置の装着直前と比べ、装着期間中有意差は認められなかった。2mm挙上群では装着後3日目を除いて装着前と比べ装着期間中と装置除去1日後に有意な上昇が認められた。3mm挙上群では、装着1日後から装着期間中、装着前と比較し有意差があり、著明な血圧上昇が認められ装置の除去により、血圧は装着前のレベルまで回復した(図2)。

体重については、1mm、2mm、3mm挙上群とも装置装着6日後まで装着直前と比べ有意な減少が認められ、3mm挙上群では装着期間中と除去1日後まで有意な体重減少が認められた(図3)。このことから、片側咬合挙上によって、摂食行動が妨げられ、これがストレスとなり二次的に血圧の上昇をもたらしたという可能性が考えられた。そこで、体重減少と血圧との関係を調べるために一定期間の絶食を行い血圧の測定を行った。

その結果、体重は絶食にともなって約85%まで有意に減少し、摂食の再開とともに回復が認められた。一方、血圧については絶食期間中低下が認められ、摂食の再開

図2 各片側咬合挙上群における血圧の変化。
血圧は装置装着直前の値を100%として表した。横線は装置の装着期間を示す。縦線はSDを示す。

Fig. 2 Changes of blood pressure in each unilateral bite-raising group.
Blood pressure levels are represented as percentage of control values which were measured immediately before insertion of the splints. The horizontal bar indicates the insertion period of the splints. The vertical bar indicates the SD. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

図3 各片側咬合挙上群における体重の変化。体重は装置装着直前の値を100%として表した。横線は装置の装着期間を示す。縦線はSDを示す。

Fig. 3 Changes of body weight in each unilateral bite-raising group.

Body weight is represented as percentage of control values which were measured immediately before insertion of the splints. The horizontal bar indicates the insertion period of the splints. The vertical bar indicates the SD.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

図4 絶食による体重および血圧の変化。

体重および血圧は絶食直前の値を100%として表した。横線は絶食期間を示す。縦線はSDを示す。

Fig. 4 Changes in body weight and blood pressure of rats with fasting.

Body weight and blood pressure are expressed on ordinate as percentage of control values which were measured immediately before fasting. The horizontal bar indicates the fasting period. The vertical bar indicates the SD.

*** $p < 0.001$

とともに回復が認められたが、絶食前と比べ有意差は認められなかった(図4)。

3. α および β 受容体遮断剤による影響

この血圧上昇のメカニズムにおける交感神経系の関与

図5 無処置群の心拍数および血圧の変化。縦軸は測定初日を100%として表した。縦線はSDを示す。

Fig. 5 Changes of heart rate and blood pressure in no treatment group.

The ordinate is expressed as percentage of control on the first day. The vertical bar indicates the SD.

について検討するために主に血管に分布し、その収縮に関与する α 受容体の遮断剤であるprazosinと、主に心臓に分布しその活動亢進に関与する β 受容体の遮断剤であるpropranololを用い、3mm片側咬合挙上群で血圧および心拍数の変化について調べた。

無処置群では15週齢から27週齢まで、血圧に著明な変化はみられなかったが(図1)、心拍数も同様であった(図5)。3mm片側挙上群では、血圧は片側咬合挙上期間中

図6 3 mm片側咬合挙上群の心拍数および血圧の変化。

心拍数および血圧は装置装着直前の値を100%として表した。横線は装置の装着期間を示す。縦線はSDを示す。

Fig. 6 Changes of heart rate and blood pressure in the 3mm unilateral bite-raising group.

Heart rate and blood pressure levels are represented as percentage of control values which were measured immediately before insertion of the splints. The horizontal bar indicates the insertion period of the splints. The vertical bar indicates the SD.

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

有意な上昇を示したが(図2), 心拍数については装置の装着直前と比べ, 装着中および除去後に有意な変化は認められなかった(図6)。

3 mm片側咬合挙上によって血圧の上昇したラットに, prazosin 0.5mg/kgもしくはpropranolol 1mg/kgをそれぞれ腹腔内投与し, 1時間後に血圧および心拍数の測定を7日間隔で2回行った結果を図7, 8に示した。

prazosin投与では, 血圧については1回目は投与前の143.1mmHgから投与1時間後108.8mmHgになり, 2回目もほぼ同様に139.6mmHgから102.9mmHgになり, それぞれ投与前後で有意な減少が認められた。一方, 心拍数については, 1回目は投与前333.6beats/min(bpm)から377.6bpmとなり, 2回目は316.4bpmから362.8bpmになり, それぞれ投与前後では上昇傾向を示したが, 有意差は認められなかった(図7)。

propranololでは, 血圧は投与前141.8mmHgから投与後134.5mmHgに, 2回目では140.7mmHgから128.6mmHgに変化し, それぞれ投与前と投与1時間後の値との間に有意な減少が認められた。一方, 心拍数については, 1回目は投与前323.3bpmから投与後294.8bpmに, 2回目は326.4bpmから308.4bpmになり, それぞれ投与前後に減少傾向はみられたが, 有意差は認められなかった(図

図7 prazosin 投与による血圧および心拍数の変化。

Fig. 7 The effects of prazosin on blood pressure and heart rate induced 3mm unilateral bite-raising.

The vertical bar indicates the SD.

** p<0.01 *** p<0.001

図8 propranolol 投与による血圧および心拍数の変化。

Fig. 8 The effects of propranolol on blood pressure and heart rate induced 3mm unilateral bite-raising.

The vertical bar indicates the SD.

* p<0.05 ** p<0.01

8)。

IV. 考 察

自律機能の変化を調べるために本実験では無麻酔無拘束で, 外科的侵襲を与えることなく測定可能な血圧を指標とした。今回用いたtail-cuff法では, 経目的に測定が可能な反面, 測定手技そのものがストレスとなる可能性があるため, ラットが十分に落ちつくのを観察してから測定を行った。

片側咬合挙上群のうち, 1 mm挙上群は血圧に変化は

みられなかったが、2 mm, 3 mm挙上群では装置の装着により有意な血圧上昇が認められた。これらのことから、口腔内にパラタルバーを装着することによる影響はなく、過度の片側咬合挙上によって血圧に変化がもたらされることが考えられた。しかしながら、体重の変動については、1, 2, 3 mm挙上群ともに装置の装着によって有意な減少が認められたため、血圧の変化が摂食行動の制限およびそれに伴う体重減少によって二次的に血圧の上昇をもたらした可能性が考えられた。そのため、体重減少と血圧との関係を調べた結果、体重減少により血圧は低下傾向が認められたものの、上昇する例は認められなかった。この結果は、片側咬合挙上による血圧の上昇が摂食行動の制限およびそれに伴う体重の減少によるものではなく、片側咬合挙上が第一義的な原因であることを示唆している。

血圧上昇のメカニズムにおける交感神経系の関与を検討するために、 α および β 受容体の遮断剤である prazosin もしくは propranolol を血圧の上昇したラットに対して投与した結果、交感神経の α 受容体の遮断剤である prazosin によって、心拍数は増加傾向を示したが血圧は有意に減少した。この結果から、3 mm片側咬合挙上による血圧上昇は α 受容体を介して生じたことが示唆される。

交感神経の β_1 および β_2 受容体の遮断剤である propranolol の投与では、心拍数は減少傾向を示し、血圧も有意な低下が認められた。これらの変化が生じたのは、prazosin の場合と同様に β 受容体の関与を示唆するものであると思われる。

一般に、血圧上昇のメカニズムには、末梢血管抵抗の増大、心拍出量の増加、血液の粘性の増大、循環血液量の増加などが考えられるが、本実験では血圧上昇の反応性から血液の粘性および循環血液量の増加とは考えにくい。また、 α および β 受容体遮断剤により反応が抑えられたこと、装置の除去により血圧は処置前のレベルに戻ることから、この反応が器質的变化から生じたものではないと思われる。したがって、咬合異常がラットの血圧を上昇させるメカニズムは末梢血管抵抗の増大および心拍出量の増加によるものと推察される。そして、そのメカニズムには交感神経系の活動亢進が関与していることが示唆された。この交感神経系の活動亢進の原因として、サルにキャップスプリントを装着した期間中、尿中コチゾル量が増加し、体重の減少が認められたという報告⁷⁾や、ヒトで実験的咬合干渉を付与した結果、ストレス反

応により上昇する尿中アドレナリン、血中コチゾル量が増加したという報告^{4), 8)}から、過度の片側咬合挙上がストレッサーとして働き、自律機能に影響を及ぼした可能性が考えられる。一方、顎関節からの求心性情報は三叉神経脊髄路核中間亜核を経て小脳へ投射するという大矢らの報告³⁾から考えると、体の平衡、姿勢、運動の制御および自律神経機能の調節に関与する小脳へ異常な感覚情報が入力され、自律神経系を介して全身機能に変化をもたらした可能性も推察された。

文 献

- 1) 高田富三男, 前原潔, 鶴原常雄ほか: 咬合の全身に及ぼす影響に関する臨床的研究 第1報 咬合挙上の姿勢に及ぼす影響について, 歯科医学, 44: 822-837, 1981.
- 2) Fonder, A.C.: Stress and the dental distress syndrome, Basal Facts, 1: 119-136, 1976.
- 3) 大矢敦司, 今井英一, 小島有紀子ほか: 口腔深部痛覚における三叉神経脊髄路核中間亜核の役割 1. 顎関節からの求心性情報の中継, 顎機能, 10: 33-38, 1992.
- 4) 武田悦孝: ヒトの睡眠中のBruxismに関する臨床的研究—実験的咬合干渉付与前, 付与後, 除去後における筋電図, 脳電図, 眼球運動図, 心電図, 呼吸曲線, 神経内分泌の反応, ならびに臨床的所見の経日的比較検討—, 歯学, 71: 276-337, 1983.
- 5) Imai, E.: An experimental study on the change of autonomic function under occlusal interference I. The change of blood pressure induced by unilateral bite-raising, J. Showa Univ. Dent.Soc., 13: 81-89, 1993.
- 6) Imai, E.: An experimental study on the change of autonomic function under occlusal interference II. Effects of α - and β -adrenergic antagonists on blood pressure increased by occlusal interference, J. Showa Univ. Dent. Soc., 13: 90-96, 1993.
- 7) Budtz-Jørgensen, E.: Occlusal dysfunction and stress, J Oral Rehabil, 8: 1-9, 1981.
- 8) 小林義典, 武田悦孝, 三田貢司ほか: 咀嚼系機能障害患者の精神内分泌反応. 第4報正常者, 実験的咬合干渉を付与した正常者, bruxistとの比較, 心身歯, 3: 102-103, 1988.