歯学 88 (1)：20-24, 2000

原　著

# 咬合挙上副子（スプリント）による内因性メラトニンの活性化について

児　玉　剛　之

# Activation of Endogenous Melatonin by an Occlution Attollens Splint

Gozi KODAMA

**Abstract:** We have hypothesized that a mechanism operates via the upper central endocrine system to mediate clinical improvement achieved by correction of occlusal disharmony due to splinting. Based on this hypothesis, the changes in melatonin secretion and the clinical status were studied. The average increase in the blood melatonin level after splinting was 3.01, which was statistically significant ( $P<0.01$, U-test).

The splint also led to an improvement in unidentified complaints such as headache, shoulder stiffness, neck stiffness, insomnia, fatigue upon waking, and hypertension. Rcently, Japanese medical institutions have attempted to administer exogenous melatonin for melatonin-related complains such as sleep disorder. However, the use of the splint, leading to improved occlusion, may be a safe and efficient method for increasing endogenous melatonin synthesis to regulate the circadian rhythm. The results of this study may open new frontiers in dental medicine in the future.

**Key words:** Melatonin, Occlusion, Splint, Circadian rhythm, Stress

## 緒　　言

メラトニン（melatonin: N-acetyl-5-methoxy-triptamine）は，1985年A. Lernerらによって牛の松果体から単離同定されたホルモンであり[1]，松果体細胞において必須アミノ酸のひとつであるL-トリプトファンからセロトニンを経て合成され，血中や脳室へ放出される（図1）。このメラトニン産生は外界からの光刺激と中枢の内因性リズムにより調製されているが，その血中濃度が夜間に高く，昼間は低いことから[2]，睡眠・覚醒リズムに関与するとされ[3-6]，睡眠，鎮静[7,8]，深部体温低下[9,10]，徐脈化などの抗アドレナリン様作用の他，免疫力の増強[11,12]や感情の調製など，多岐にわたる報告がされている。一方，筆者は以前から咬合の異常を有し，不定愁訴を訴える患者に対して咬合挙上副子（以下，スプリントと呼ぶ）の装着を積極的に行って効果を上げてきたが，今回このメラトニンの作用に着目し，スプリントの機序を解明する目的で，装着前後における血中メラトニン分泌量および臨床症状の変化を検討した。

## 研究対象

研究対象は本院外来を受診した患者のうち，頭痛，肩こり・首のこり，浅い睡眠，寝起き後の疲労感など，複数の不定愁訴を持ち，本研究に同意を得てスプリントを装着した男女27名（平均年齢44.3歳）であり，同様の不定愁訴を持ちながらスプリントを装着しない患者から無作為に抽出した男女17名（平均年齢39.7歳）をコントロール群とした。

## 研究方法

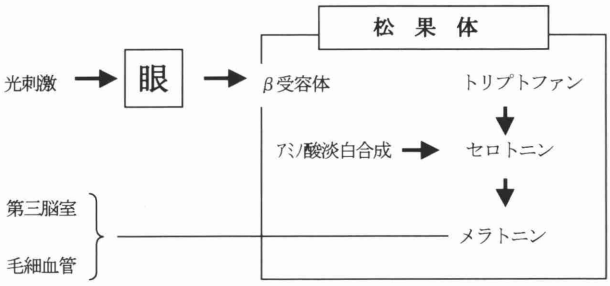
### 1. 採血および血中メラトニン値の測定

使用したスプリントは全歯列接触型スプリント（Stabillization splints）で，装着前および後40日に血中メラトニン値の測定をRIA法で行った。患者の採血は深夜0時～2時に行ったが，メラトニンの日内変動への影響を見るため，対象27名中10名には昼間の採血を

東京都・開業
*General Practitioner, Tokyo*
受付：平成12年1月17日



Presented by Medical*Online




◎ 深睡眠、鎮静、血圧低下、免疫増強、感情調節など

図1. メラトニン（N-acetyl-5-methoxy-tryptamine）の合成と作用

行った。なお，同一患者における日内変動をみる目的で，3名の協力を得て，昼と夜に採血を実施した。

**2. 臨床症状の聞き取り調査**

スプリント装着前および後40日の採血時に，主な不定愁訴について聞き取り調査を行った（表1）。装着前の状態を基準とし，装着後における自覚症状の変化を程度に応じて評価した。それぞれの項目を，著効・有効，やや有効，不変，悪化の4段階で評価をした。

表1. 臨床症状項目

| |
|---|
| 頭痛，肩こり，首のこり，背部痛，寝起きの疲労感，睡眠状態（入眠障害・夜間覚醒・多夢）舌痛，吐き気，歯ぎしり，歯のくいしばり，開口障害，四肢のしびれ，関節痛，腰痛，血圧，耳鳴り・難聴，めまい便秘，易疲労，生理痛・生理不順，常用薬剤，ストレス，アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎，気管支喘息，アレルギー性鼻炎）など |

## 結　　果

**1. 血中メラトニン値の変化**

a) スプリント装着者の夜間メラトニン分泌

図2に夜間採血したスプリント装着被験者17名における，血中メラトニン値の変化を示した。スプリント装着後の血中メラトニン値は17名中16名で増加しており，平均増加率は3.01倍であった。なお，装着前後の両群の変化率は，Mann-Whiitney のU検定において危険率1%と有意であった。

b) スプリント非装着者の夜間メラトニン分泌

図3にスプリントを装着しなかったコントロール群17名における血中メラトニン値を示した。血中メラトニン値は17名中7名で増加したものの，一定の傾向は認められず，コントロール群における平均増加率は1.05倍であり，U検定上有意な変化は認められなかった。

c) スプリント装着者の日内メラトニン分泌

昼間に採血したスプリント装着患者10名の血中メラトニン値は，スプリント装着前後とも全例が検出値以下であった。このためスプリント装着者の昼・夜の分泌パターンを調べる目的で，同一患者について追加調査を行った。図4に同意を得られた3例の昼と夜の血中メラトニン値を示した。昼間はやはり検出値以下であったが，夜間の血中メラトニン値はいずれも増加した。3名の夜間血中平均メラトニン値は41 pg/ml であり，先の

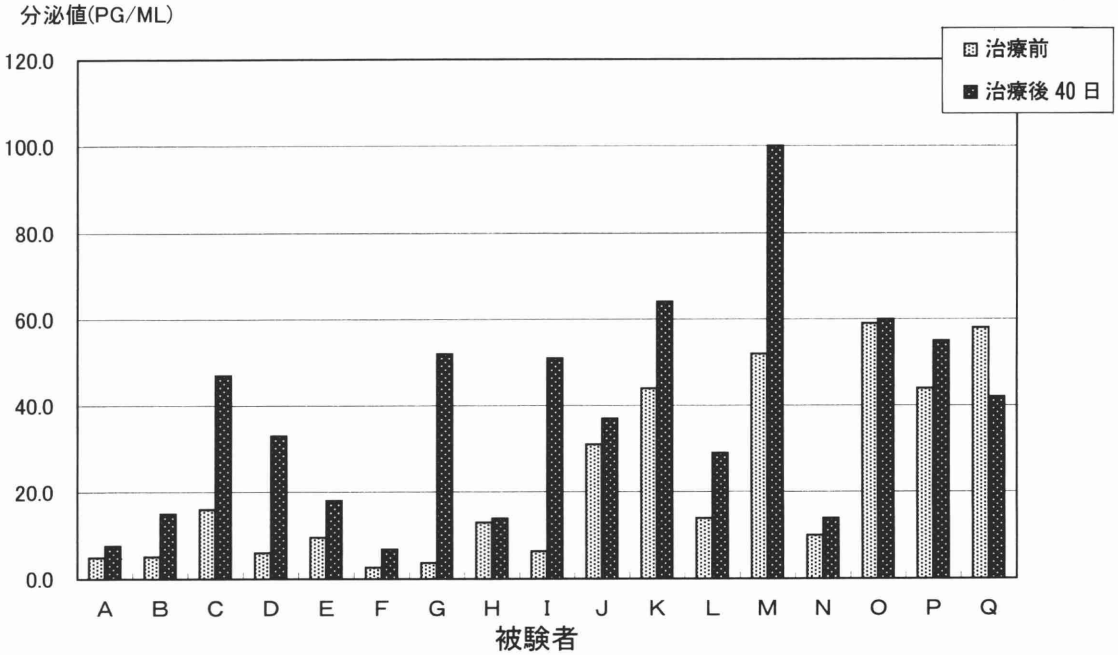



図2. 治療前・治療後のメラトニン分泌値比較



Presented by Medical*Online

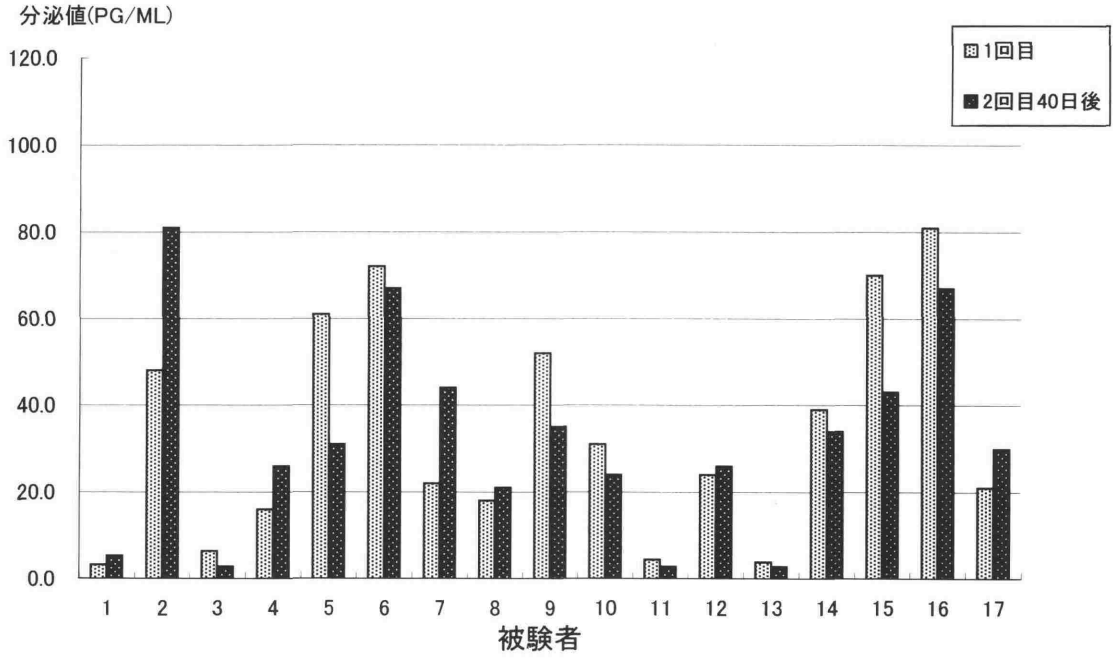



図3. コントロール群メラトニン分泌値比較

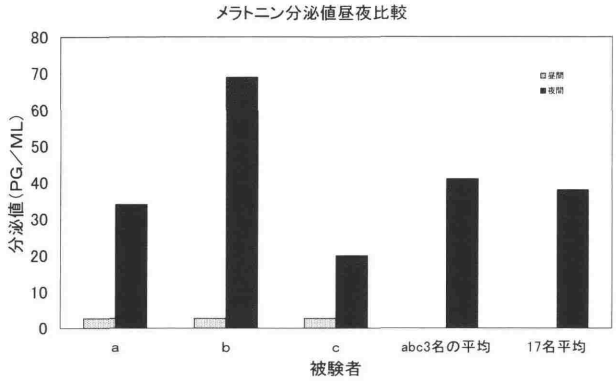



図4. メラトニン分泌値昼夜比較

夜間採血被験者17名の平均値38 pg/m*l* と同レベルであった。このことよりスプリントの装着は昼間のメラトニン分泌には影響を与えないが，夜間の分泌は良好であることが確認された。

**2. 臨床症状（自覚症状）の変化**

表2に患者27名におけるスプリント装着後の主な不定愁訴の改善度を示した。不定愁訴は複数回答で，睡眠障害17名，寝起きの疲労感21名，頭痛21名，肩こり23名と多数に認められたが，治療後は睡眠障害88.2%，寝起きの疲労感90.5%，頭痛85.7%，肩こり60.9%，高血圧85.7%と高い改善率を得た。なお，スプリント装着者の症状は昼間採血群でも夜間採血群と同様に改善したが，コントロール群では不定愁訴の改善は認められなかった。また，本研究を通じて臨床症状の悪化を認めた症例はなかった。

## 考　　察

**1. 血中メラトニンの測定と不定愁訴について**

従来，スプリントの作用として，咀嚼筋の緊張緩和による交感神経興奮状態の沈静化という神経学的な機序が

表2. 治療後の不定愁訴の改善（27名における複数回答）

| 不定愁訴 | 睡眠障害 | 寝起の疲労感 | 頭 痛 | 肩こり | 高血圧 |
|---|---|---|---|---|---|
| 有 症 数 | 17名 | 21名 | 21名 | 23名 | 7名 |
| 有 症 率 | 62.96% | 77.77% | 77.77% | 85.18% | 25.93% |
| 著効・有効<br>(改善率) | 15名<br>88.23% | 19名<br>90.47% | 18名<br>85.71% | 14名<br>60.87% | 6名<br>85.71% |
| やや有効 | 0 | 0 | 2名 | 6名 | 1名 |
| 不　変 | 2名 | 2名 | 1名 | 3名 | 0 |
| 悪　化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



Presented by Medical*Online

表3. 睡眠障害（17名）の内訳および改善率

| 睡眠異常 | 入眠困難 | 中途覚醒 | 多夢 |
|---|---|---|---|
| 有症数 | 11名 | 16名 | 9名 |
| 有症率 | 64.70% | 94.11% | 52.94% |
| 著効・有効 | 9名 | 14名 | 7名 |
| 改善率 | 81.81% | 87.50% | 77.77% |
| やや有効 | 0 | 0 | 0 |
| 不変 | 2名 | 2名 | 2名 |
| 悪化 | 0 | 0 | 0 |

推察されてきた。今回筆者は，先に示したメラトニンの作用に着目し，「スプリント装着による臨床症状の改善には内分泌系の上位中枢を介した機序が存在する」という仮説を立て，メラトニン分泌量および臨床症状の変化を検討した。本来なら装着の前後に数回，また同日夜間にも数回の採血を行い，平均値をとって比較するのが望ましいと考えるが，深夜の採血は患者の負担が大きいため，今回は血中メラトニン値の測定を治療前・治療後に各1回の計2回のみとした。その結果，治療後に血中のメラトニン分泌が増加し，また，メラトニンが関与すると思われる不定愁訴の改善率が高いことを確認した。

すなわち，入眠障害や浅い睡眠，夜間の覚醒，起床後の疲労感といった睡眠に関する愁訴の改善率が高く，頭痛，肩こりなどがこれに次いだ。スプリント装着患者のうち睡眠に関する訴えを有する者は17名で，その内訳は複数回答で入眠困難11名，中途覚醒16名，多夢9名であったが，いずれのケースでも高い改善率を認めた（表3）。なお，メラトニンは血圧の低下を促すことが知られているが，本研究中でも7例中6名に血圧の改善を見た。

**2. スプリント装着とメラトニン分泌増加の機序（仮説）**

スプリント装着による咀嚼筋の緊張緩和や血管の拡張は，同部を支配する下顎神経枝を通じて三叉神経に伝達され，視床を介して松果体でのメラトニンの産生を直接促していると推察された。また，松果体の内分泌腺は上顎神経節からの交感神経の終末付近に存在するが，この上顎神経節もやはり三叉神経の分枝である。咬合の改善は分泌腺からのメラトニン放出を容易にするとともに，正常化した上顎の歯根膜への刺激は，上顎神経節から三叉神経を介してメラトニンの産生を間接的に促すことが考えられた。

メラトニンは血管から取り入れたL-トリプトファンよりセロトニンを経て合成されるが，合成のための網膜からの光刺激は，網膜視床下部路を経由して，人の体内時計と考えられている視交叉上核に至り，さらに脳幹を下降して交感神経上頸神経節を介して松果体へ到達している。上頸神経節は下顎角の高さで，第2・第3頸椎の横突起の前に位置しているが，スプリント装着による茎突舌骨筋，顎二腹筋，斜角筋群の緊張緩和が，同神経節の機能を修復させる可能性もある。

**3. スプリントによる内因性メラトニンの誘導と臨床応用**

脂溶性ホルモンであるメラトニンは血管や第三脳室へも放出されるが，視床下部視交叉上核の受容体を経て神経・免疫系にも直接作用する。睡眠障害や血圧異常，易疲労感をはじめ不定愁訴の改善からは，メラトニンの分泌亢進が，情動面を含めた外部からの心身ストレスの軽減にも役立っている印象を受けた。最近，不登校や不規則交代勤務者などに対して外因性メラトニンの投与が試みられているが[13,14]，半減期が短く，また生体動態がパルス的とされている[15]。この点，スプリントによる咬合の改善は，自らの内因性メラトニンを増加させて生体リズムを整えるため，安全，かつ効率的な治療と考えられた。

なお，スプリント療法の効果を厳密に評価するには，スプリント装着・非装着を比較するだけでなく，スプリント装着群に無作為のプラセボ群を加えて二分し，定量的に比較するのが望ましいが，患者と治療計画を結んでいる「開業医のレベル」でプラセボ群を設けることは，道義的に問題ありとして断念した。本研究のみでもスプリント療法の効果は強く示唆されると考えるが，今後は装着群にプラセボ群を設ける方向で研究を進めたい。

## 結　論

スプリントの装着が血中メラトニン値に及ぼす影響を検討し，以下の結論を得た。

1. 患者の持つ複数の不定愁訴は，スプリントの装着により有意に改善した。
2. スプリント装着40日後の血中メラトニン値は，治療前の約3倍に増加した。
3. 患者の不定愁訴の改善には，内因性メラトニン増加の関与が示唆された。

## おわりに

スプリント装着による諸症状の改善は多くの歯科医が経験するところであるが，治療前からの患者の持つ不定愁訴や随伴症状の軽減を意図し，積極的に実施している施設は少ないように感じている。今回，スプリントの影響が神経系だけでなく，内分泌系をも介して全身に及ぶことを報告したが，治療前に広く患者の状態を把握しておかないと，症状の改善を見過ごしてしまうことになり



Presented by Medical*Online

かねない。患者に感謝されて初めて…というのでは，せっかくのスプリントの意義も薄れてしまうと，改めて自戒している。

咬合改善による生体への影響を明らかにしようとする本研究の試みは，歯科医療の将来にとって大きな可能性を開くものと思われる。今後も症例を増やし，仮説の立証に向け，さらなる研究を重ねたいと考えている。

稿を終えるにあたり御指導を賜った日本歯科大学歯学部共同利用研究所　住友雅人教授，同歯科保存学教室第1講座　都筑民幸助教授，東京大学大学院教育学研究科　木村浩則先生，千葉クリニック院長　千葉友幸先生に深謝致します。

なお，本文の要旨は，平成10年4月の日本歯科大学歯学会第466回例会において発表した。

## 文　献

1) Lerner Ab, Case JD, Takahashi, et al.: Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes, J Am Chem Soc, **80**: 2587, 1958.
2) Reiter RJ: The melatonin rhythm: both clockand a calendar, Experientia, **49**: 654-664, 1993.
3) Brismar K, Hylander B, Eliasson K, et al.: Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervors system, Acta Med Scand, **223**: 525-530, 1988.
4) Mcainsh J and Cruickshank JM: Beta-blockers and central nervors system side effect, Pharmacol Ther, **46**: 163-197, 1990.
5) Parry BL, Rosenthal NE, James SP, et a1.: Atenolol in premaenstual syndrom: atest of the melatonin hypothesis, Psychiatry Res, **37**: 131-138, 1991.
6) Dimenas E, Kerr D and Macdonald I: Beta-adrenoreceptor blockade and CNS-related symptoms: a randomi-zed, doble-blind, placebo-controlled comparison of metaprolol CR/ZOK, atenolol and propranolol LA in healty subjects, J Cli pharmacol, **30** (Suppl 2): S203-S107, 1990.
7) Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, et al.: Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans, Ciba Found Symp, **117** (266): 266-283, 1985.
8) Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch H J, et al.: Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening, Clin Pharmacol Ther, **57**: 552-558, 1995.
9) Barchas J, DaCasta F and Spector S: Acute pharmacology of melatonin, Nature, **214**: 919-920, 1967.
10) Dollins AB, Zhdanva IV, Wurtman RJ, et a1.: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in day time on sleep, mood, body teperature, and performance, Proc Natl Acad Sci USA, **91**: 1824-1828, 1994.
11) Kachi T, Banerji TK and Quay WB: Pineal-adrenomeduary reactions: Hormonal mechanisms affecting tumor growth. In: The Pineal Gland and Cancer, p. 333-334, Brain Research Promotion, 1988. (London, T＝bingen)
12) Maestroni GJM, Conti A and Reiter RJ: Advances in Pineal Research, Vol 7, John Libbey, 1994.
13) 友田明美，三池輝久，上土井貴子，岩谷典学，間部裕代：メラトニンと不登校，第21回日本睡眠学会学術集会，札幌，1996年6月.
14) 間所重樹，中村博畿，三崎　究，猪原久貴，ほか：不規則交代勤務者におけるメラトニン分泌と自覚症状，第21回日本睡眠学会学術集会，札幌，1996年6月.
15) 三島和夫：メラトニンの生理作用：第21回日本睡眠学会学術集会，札幌，1996年6月.

**要旨**：スプリント装着による咬合不全（occlusal disharmonies）の改善がもたらす臨床症状の軽減には内分泌系の上位中枢を介した機序が存在するという仮説を立て，メラトニン分泌量および臨床症状の変化を検討した。スプリント装着後の患者の血中メラトニン値の平均増加率は3.01倍で，U検定にて危険率1%と有意であった。また頭痛，肩こり，首のこり，浅い睡眠，寝起きの疲労感，高血圧などの不定愁訴も高い改善率を認めた。最近，我が国では，睡眠障害などメラトニンが関与すると思われる愁訴に対して，外因性メラトニンの投与が試みられているが，スプリントによる咬合の改善は，自らの内因性メラトニンを増加させて生体リズムを整える，安全で，効率的な治療法と考えられた。本研究の結果は，歯科医療の将来に大きな可能性を与えるものと思われる。

**キーワード**：メラトニン，咬合，スプリント，生体リズム，ストレス



Presented by Medical*Online