

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592608

研究課題名（和文）中枢および内臓への実験的刺激がブラキシズムの発現に及ぼす影響の病態生理学的探索

研究課題名（英文）Influence of experimental stimulation to nucleus and viscus on Sleep Bruxism

研究代表者

永田 順子(NAGATA JUNKO)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：50264429

研究成果の概要（和文）：本研究では、実験的に睡眠時ブラキシズム(SB)の誘発や抑制を試みた。睡眠下で健常者の食道内に酸性溶液を注入すると、SBが増加した。次に、SB患者と健常者のポリグラフ検査から睡眠動態と心拍変動を解析し、血中ホルモン濃度を調べた。SBの大半は微小覚醒を伴う浅睡眠時に交感神経優位下で発現した。SB患者では交感神経優位で睡眠の質が悪く、ストレス関連ホルモンが増大したが、投薬により中枢神経を介してSB発現が抑制された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is experimental induction or reduction of the sleep bruxism (SB). The frequencies of SB episodes were significantly induced after intra esophageal infusion with 5 ml acidic solution in healthy adults. Then, polysomnogram, the frequency analysis of heart rate variability and blood hormone level were examined in SB patients and healthy subjects. Most SB episodes were observed under a sympathetic dominance at light non-REM sleep with the micro-arousals. The SB patients showed low quality of sleep at sympathetic predominance and high level of stress related hormone. Also, it was suggested that the SB episodes were significantly reduced through central nerve by a medication.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、矯正・小児系歯学

キーワード：睡眠時ブラキシズム、胃酸、微小覚醒、睡眠深度、自律神経、ホルモン

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズム(SB)は、顎顔面痛や歯周疾患など様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、睡眠障害などの全身疾患や抑鬱などの心理社会的問題を伴うことも多い。SBの誘因として、これまで咬合異常、情動ストレス、中枢性などの仮説が提唱された。特

に情動ストレスとの関わりを指摘した報告が多いが、最近、逆に抗うつ剤の副作用としてSBが誘発されることが報告されており、情動との関連およびそのメカニズムは不明のままであり、そのため根本療法もない。

近年の研究から、胃食道酸逆流による食道内pHの低下時にブラキシズムが生じること

や胃酸分泌抑制剤の短期間与薬によってブラキシズムの発現頻度が減少することが明らかになった。

これらのことから、情動ストレスそのものよりむしろ、情動ストレスに随伴する消化器症状や睡眠障害、自律神経の変調などがSBの発現に大きく関与している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、睡眠時のSBの発現と自律神経系、内分泌系および免疫系反応との関連を調べることである。

また、中枢および内臓に刺激を加え、SBの発現、自律神経系、内分泌系および免疫系反応の変化を調べることにより、SBの詳細なメカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

(1) 内臓への実験的刺激がブラキシズムの発現に及ぼす影響

対象は健康な成人男性12名（平均年齢24.2 ± 2.8 歳）で睡眠時ブラキシズム、消化器疾患、睡眠障害および3か月以内の服薬既往のあるものは対象から除外した。

脳波や眼電図、心電図、咬筋筋電図、食道内pH 計測およびビデオ撮影を含む睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を4晩連続で行った。1 晩目のデータは第一夜効果を排除するため破棄し、2 晩目を無刺激時のデータとした。3 晩目と4 晩目のどちらかに、経鼻カテーテル経由で食道内に酸性溶液(0.1N HCl,

Experimental night)あるいは生理食塩水5ml (Control night) を注入した。カテーテルには下部食道括約部から10cm上方に注入孔を設置し、酸の暴露している部位を検出するため、下部食道括約部から20cm 上方(咽喉頭付近)と5cm 上方(食道下部付近)の2か所にpH センサーを設置した(図1)。

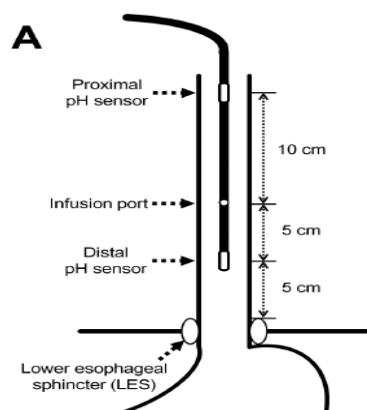


図1

Experimental design and overall sleep architectures.

(A) Schema of the positioning of pH sensors and infusion port.

(HOhmure, S Miyawaki, et al, 2012)

注入は、ノンレム睡眠段階2 で行い、注入後20 分間について、PSGデータの研究用診断基準 (Lavigne '96) に基づく筋電図バースト、ブラキシズムエピソード、歯ぎしり音の頻度、咬筋活動量、酸注入に引き起こされる微小覚醒後にRhythmic Masticatory Muscle Activity (RMMA) が発現する割合を算出し、統計学的に検討した。

(2) 中枢への実験的刺激がブラキシズムの発現に及ぼす影響

対象は臨床的診断基準に基づく睡眠時ブラキシズム患者（平均年齢25.2 ± 3.2 歳）とブラキシズムのない健常者各10名（平均年齢24.7 ± 2.8 歳）で、3か月以内の服薬既往のあるものは対象から除外した。

まず、口腔疾患、消化器症状、睡眠障害および心身の健康状態に関する基礎的診査・検査を行った。

脳波と眼電図、心電図、咬筋筋電図、およびビデオ撮影を含む睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を行った。PSGで採得した心電図データから心拍変動の周波数解析を行った。また睡眠前後で静脈血の採血を行った。

これらのデータを両群で比較し、睡眠時のブラキシズムと自律神経系、内分泌系反応との関連を検討した。

次に、中枢からの刺激実験として、2 週間薬剤を投与し、上記と同様の検査を行い、投薬によるブラキシズム、自律神経系、内分泌系反応の変化を調べた。

4. 研究成果

(1) 内臓への実験的刺激がブラキシズムの発現に及ぼす影響

2 晩目のデータからSB や睡眠障害を呈する者は認められなかった。また、酸性液と生理食塩水の注入により、睡眠時間、睡眠効率、各睡眠段階の割合などの睡眠データに有意差を認めなかった。

食道内への酸注入後は生理食塩水の注入後時と比較して、筋電図バーストが12.1 ± 9.2 回から49.0 ± 33.0回へ (P=0.002)、RMMA エピソードの頻度1.3 ± 1.2回から4.7 ± 4.2回へ (P=0.008)、歯ぎしり音の頻度0.2 ± 0.4回から 1.2 ± 1.1へ (P=0.021)、微小覚醒の頻度が11.0 ± 5.8回から 16.9 ± 6.5 へ (P=0.021)、有意に増加していた。

また、化学的刺激の回数を重ねるに従い反応が亢進することが示された。酸注入に引き起こされる微小覚醒後にRMMA が発現する割合は32.5%であった。

以上の結果は、食道内への酸刺激によって筋電図バースト、ブラキシズムエピソードおよび歯ぎしり音の頻度が増加したことを示しており、食道粘膜に対する酸刺激によって睡眠時ブラキシズムが誘発されることが示唆された。酸

注入に引き起こされる微小覚醒後にRMMA が発現する割合 (32.5%) は、過去の報告にある振動刺激に引き起こされる微小覚醒後にRMMA が発現する割合 (1.5%) に比べてはるかに高く、酸刺激と睡眠時ブラキシズムに関連があることが示唆された。

(3) 中枢への実験的的刺激がブラキシズムの発現に及ぼす影響

本研究の対象となった SB 患者全員が、PSG データの研究用診断基準 (Lavigne '96) に基づく咬筋の筋活動バースト、ブラキシズムエピソードおよびブラキシズム音を示した。健常群では同じく研究用診断基準に基づくブラキシズムを認めなかった。

終夜睡眠ポリグラフ検査の時系列データから、SB イベントは睡眠ステージは主に浅睡眠の stage 1 (36.2%) か stage 2 (58.9%) で発現し、一部は REM で発現 (4.9%) し、すべて微小覚醒を伴っていた。

心拍変動の周波数解析から、交感神経と副交感神経の全体のバランスを表す LF/HF (低周波/高周波比) は、SB イベント前後には一時的に約 10 倍高くなった。

一晩の睡眠中の LF/HF 比は SB 患者で 4.6 ± 1.7 、健常群では 2.0 ± 0.3 で、SB 患者で有意に高く、交感神経優位であることが示された。

また SB 群では REM 睡眠と Stage3 と 4 (深睡眠) の比率が有意に低く、覚醒反応指数 (arousal index) が有意に高かった (図 2)。

Sleep variables	Control group		SB group		P-value
	mean	SD	mean	SD	
REM	21.1	3.3	12.9	3.8	<.0001
stage 1	10.8	3.9	13.4	4.7	0.198
stage 2	48.8	10.2	64.6	7.9	0.001
stage3, 4	19.5	8.1	9.1	4.2	0.002
arousal index *	11.4	2.8	22.7	7.0	0.000

* Frequency of microarousals (times/hr)

図 2 睡眠解析の結果

早朝空腹時の静脈血の解析から、SB 群では健常者に比べて、副腎皮質刺激ホルモンとコルチゾールをはじめ数種のストレス関連ホルモンの濃度が優位に高かった。

そこで、SB 群に抗うつ剤等として用いられる薬剤を 2 週間投与したところ、すべての SB 患者で睡眠時ブラキシズムエピソードの発現が 5 割以上抑制された。

以上から、SB には睡眠動態とそれに伴う自律神経バランスの変動およびストレス関連ホルモンの分泌が関連し、これらを調整する投薬の投与により、中枢神経を介して SB 発現の抑制が可能になることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9 件)

- ① 鹿嶋光司、高森晃一、井川加織、永田順子、吉岡 泉、迫田隅男：舌痛症に対するミルナシプラン塩酸塩の有用性. 新薬と臨牀、査読有、59、2010、176-183.
- ② H Ohmure、H Takada、K Nagayama、T Sakiyama、H Tsubouchi、S Miyawaki、Mastication suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity, J Dent Res、査読有、91、2012、293-298.
- ③ Ogiso K、Asakawa A、Amitani H、Inui A、Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective, Nutrition、27、査読有、2011、988-993.
- ④ H Ohmure、K Oikawa、K Kanematsu、Y Saito、T Yamamoto、H Nagahama、H Tsubouchi、S Miyawaki、Influence of experimental esophageal acidification on sleep bruxism, J Dent Res、査読有、90、2011、665-671.
- ⑤ 宮脇正一、永山邦宏、植田紘貴、大牟禮治人、坂口勝義、睡眠時ブラキシズムに対する考え方、小児歯科臨床、査読無、15、2010、12-26.
- ⑥ Nagayama K、Suenaga S、Nagata J、Takada H、Majima H、Miyawaki S、Clinical Significance of Magnetization Transfer Contrast Imaging for Edematous Changes in Masticatory Muscle. J Comput Assist Tomogr、査読有、34、2010、233-241.
- ⑦ Cheng KC、Li YX、Asakawa A、Inui A、The role of ghrelin in energy homeostasis and its potential clinical relevance, Int J Mol Med、査読有、26、2010、771-778.
- ⑧ 永田順子、迫田隅男：小下顎症に伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対して口腔装置と非侵襲的陽圧換気療法を適用した 1 例、宮崎歯界、査読無、2010.
- ⑨ R Togawa、H Ohmure、K Sakaguchi、J Nagata、T Yamamoto、S Miyawaki、他 3 名、Gastroesophageal reflux symptoms in adults with skeletal Class III malocclusion examined by questionnaires, Am J Orthod Dentofacial Orthop、査読有、133、2009、e1-10.

[学会発表] (計14 件)

- ① 高田寛子、大牟禮治人、永山邦宏、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一、咀嚼が胃排出能に及ぼす影響-上部消化管機能との関連-、第70回日本矯正歯科学会大会、2011.10.17-20、名古屋

- ② 齋藤陽子、大牟禮治人、兼松恭子、崑山敏男、坪内博仁、宮脇正一、食道内への酸刺激が覚醒時の咀嚼筋活動に及ぼす影響、第70回日本矯正歯科学会大会、2011.10.17-20、名古屋
- ③ 兼松恭子、大牟禮治人、宮脇正一、他、睡眠時ブラキシズム患者の消化器症状と内視鏡所見に関する臨床的考察、第7回九州矯正歯科学会大会、2012.2.4、大分
- ④ 宮脇正一、A new physiological significance of sleep bruxism.、Taiwan Orthodontic Society annual meeting、2010.9.4、台北
- ⑤ 宮脇正一、睡眠時ブラキシズムに対する考え方と対処法、一般社団法人日本顎関節学会、第27回学術講演会、2010.5.16、大阪
- ⑥ 宮脇正一、睡眠時ブラキシズムの新たな関連因子とその生理学的意義、国際先進学際学会アジア部会 第3回学術大会、2010.3.20-21、京都
- ⑦ 及川紀佳子、大牟禮治人、宮脇正一、他5名、睡眠時の咀嚼筋活動と酸クリアランスとの関係、第5回九州矯正歯科学会、2010.1.30-31、鹿児島
- ⑧ 國則貴玄、永田順子、坂口勝義、楠元順哉、宮脇正一、一般集団における咬合と顎口腔機能の異常は胃食道逆流症のリスク要因となるか？第5回九州矯正歯科学会、2010.1.30-31、鹿児島
- ⑨ 永田順子、上村裕希、長濱博行、千葉伸太郎、八木朝子、宮脇正一、睡眠時脳波の指数スペクトルの傾きと睡眠段階との関連性、第5回九州矯正歯科学会、2010.1.30-31、鹿児島
- ⑩ 及川紀佳子、大牟禮治人、宮脇正一、他3名、睡眠時の食道内酸刺激が咀嚼筋活動に及ぼす影響、第43回日本顎口腔機能学会、2009.11.28-29、東京
- ⑪ 宮脇正一、良好な咬合は胃食道逆流の予防に役立つのか—矯正歯科医の新たな役割、第68回日本矯正歯科学会大会、2009.11.18、福岡
- ⑫ 國則貴玄、坂口勝義、永田順子、宮脇正一、一般集団における咬み合わせ、咀嚼機能、胃腸消化器症状ならびに睡眠障害に関する質問紙調査(第一報)、第68回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡
- ⑬ 及川紀佳子、大牟禮治人、宮脇正一、他5名、睡眠時の食道内への繰り返しの酸刺激が咀嚼筋活動に及ぼす影響、第68回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡
- ⑭ 大牟禮治人、及川紀佳子、山元隆文、宮脇正一、他4名、睡眠時の食道内への酸の注入がブラキシズムの発現に及ぼす影響、

第68回日本矯正歯科学会大会、
2009.11.16-18、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田 順子 (NAGATA JUNKO)
宮崎大学・医学部・講師
研究者番号：50264429

(2) 研究分担者

宮脇正一 (MIYAWAKI SHOICHI)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80295807

乾 明夫 (INUI AKIO)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80168418

大牟禮治人 (OHMURE HARUHITO)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00404484

坂口勝義 (SAKAGUCHI KATUYOSHI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号：80381185

山元隆文 (YAMAMOTO TAKAFUMI)
鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・講師
研究者番号：00457649

迫田隅男 (SAKODA SUMIO)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：20118079

鹿嶋光司 (KASHIMA KOJI)
宮崎大学・医学部・講師
研究者番号：30233703

井川加織 (IGAWA KAORI)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：90423722

横田理絵 (YOKOTA RIE)
宮崎大学・医学部・医員
研究者番号：10530339

小川泰史 (OGAWA YASUFUMI)
宮崎大学・医学部・医員
研究者番号：20572720