

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593102

研究課題名(和文) 神経・摂食関連ペプチドが消化管運動と睡眠時ブラキシズムの発現と抑制に及ぼす影響

研究課題名(英文) Association between neuropeptide, gastrointestinal activity and the 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では睡眠時ブラキシズムの発現と消化管活動、自律神経活動および血中ホルモン・ペプチド濃度との関連を調べるために、OSAS患者とBruxizm患者、小下顎症患者、および健常者を対象に、横断的および縦断的検討を行った。

OSAS患者とBruxizm患者では、健常群に比べて睡眠時無呼吸および睡眠の分断化が多く、交感神経活動優位で、消化管活動のばらつきが大きく、胃排出が遅延していた。また、ブラキシズムとコルチゾール、グレリン、レプチン、オキシトシンなどのペプチド・ホルモンとの関連が示唆された。各疾患によりブラキシズムの発現パターンは異なり、原疾患の治療によりブラキシズムエピソードの発現は抑制された。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study is to examine the relationships of neuropeptide to upper digestive tract function, autonomic nervous activity, and sleep bruxism. Cross sectional and Prospective Study were conducted with 15 patients with sleep apnea syndrome (OSAS), 9 patients with sleep bruxism, 5 microgenia patients, and 9 normal subjects.

The OSAS, bruxism, and microgenia patients suggested by significantly higher degree of the Tmax of the 13C-acetate breath test, the arousal index, the LF/HF ratio and the irregularity of gastrointestinal activity rhythm, than for the normal occlusion subjects. The relation between bruxism and neuropeptide and hormones such as cortisol, ghrelin, leptin, oxytocin were suggested. The bruxism episode decreased after treatment of each primary disease.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：睡眠時ブラキシズム ペプチド 消化管運動 自律神経 睡眠時無呼吸 小下顎症

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムの発現メカニズムはこれまで十分に解明されていない。

最近、ブラキシズムエピソードが発現する前に自律神経や活動の連鎖的变化が生じることが分かってきた。また、上部消化管刺激でブラキシズムが生じることや咀嚼刺激が上部消化管の筋活動や胃排出に影響を及ぼすなど、顎口腔機能と上部消化管機能との関連が示されている。様々なホルモンやペプチド、薬剤との関連も指摘されているが、根本的治療法の開発には到っていない。

2. 研究の目的

本研究では睡眠時ブラキシズムの発現と消化管活動、自律神経活動との相互関連およびこれらに関連する血中ホルモン・ペプチド濃度の関連を調べ、ブラキシズムの発現に及ぼす影響を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

対象は、宮崎大学または宮崎市民の森病院を受診した患者のうち、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を伴いブラキシズムの臨床的診断基準を満たす患者で15名(OSAS群)、睡眠時無呼吸症は認めないがブラキシズムの臨床的診断基準を満たす患者9名(Bruxizm群)、外科矯正手術適応の小下顎症患者5名(小下顎症群)、および睡眠・呼吸障害やブラキシズムを伴わないボランティア成人9名(健常群)である。

いずれも宮崎大学臨床研究倫理委員会の認証を受けた説明・同意書を用いてインフォームド・コンセントを行い、了承を得た。

口腔内診査から臨床的診断基準に準じてブラキシズムの有無を判定した。全身の健康状態に関する質問紙調査と血液検査から身体疾患のないことを確認した。また、上部消化管症状と睡眠に関する質問紙調査(Gastrointestinal Symptom Rating Scale; GSRS、frequency scale for the symptoms of GERD; FSSG、Epworth Sleepiness Scale; ESS)を行った。以上からブラキシズム患者と健康でブラキシズムのないボランティア成人を選出した。

咀嚼筋筋電図と胃電図を同期記録下で終夜睡眠ポリソムノグラフ検査(PSG)を実施し、睡眠ステージ、脳波の指数スペクトルの傾き、咬筋活動ブラキシズム、消化管活動、および自律神経活動との関連を調べた。筋電図バーストおよびブラキシズムエピソードの判定は、PSGデータの研究用診断基準(Lavigneら, 1996)に基づいて行った。

消化管機能、睡眠、呼吸、自律神経活動を含めた生体機能の動態を調べるために、<sup>13</sup>C呼気試験法胃排出能検査、および咬筋筋電図と胃電図を同期記録下で終夜睡眠ポリソムノグラフ検査を行った。また、早朝空腹時に採血を行い、血中ホルモン濃度を調べた。

4. 研究成果

1) 睡眠深度・睡眠動態の比較

OSAS群とBruxizm群で健常群に比べてStage1の割合が有意に高く、Stage 3, 4の割合が有意に低かった。また、覚醒反応指数(Arousal index)と無呼吸低呼吸指数(AHI)はOSAS群で有意に大きかった(表1)。

表1 睡眠に関する項目の比較

	健常群		OSAS 群		Bruxizm 群	
	平均	S D	平均	SD	平均	SD
REM	18.2	3.7	15	5.9	16.7	4.7
non REM						
stage 1	11.0	4.3	22.9	12.3	16.3	11.7
stage 2	53.7	9.0	54.4	14.0	57.2	12.9
stage 3 4	16.3	7.1	7.7	5.7	9.7	8.6
AI *	14.2	5.1	39.2	21.5	16.2	5.5
AHI **	3	4	41.1	28.2	2.5	1.9

\* Arousal index :Frequency of microarousals (times/hr)

\*\*apnea hypopnea index

2) 咬筋・消化管運動、自律神経活動バランスの比較

OSAS群とBruxizm群では健常群に比べて睡眠時の咬筋筋電図バースト(times/hr)とブラキシズムエピソード(times /hr)が有意に多かった(表2)。

また、自律神経活動バランスの比較では、OSAS群とBruxizm群で健常群に比べて心拍変動のHF(高周波)パワーが有意に低く、LF/HFが有意に高く、交感神経優位であることが示された。

表2 咬筋活動、消化管運動、自律神経に関する項目の比較

	健常群		OSAS 群		Bruxizm 群	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
咬筋 bursts (times/hr)	15.2	12.6	48.6	36.5	42.9	30.3
咬筋 RMMA (times /hr)	1.4	1.3	6.3	5.7	5.8	5.1
消化管 EGG (μV <sup>2</sup> )	93.5	148.6	21.6	17.5	13.4	14.8
HF* (msec <sup>2</sup> )	2597.8	1620	278.9	254.2	266.9	221.2
LF/HF**	0.7	0.9	2.8	2.1	2.6	2.8

\* HF: 高周波のパワー。副交感神経(迷走神経)の活動

\*\* LF/HF: 低周波/高周波比。交感・副交感神経のバランス

3) 睡眠・自律神経・咬筋・消化管活動の活動パターン

健常群では、一定の睡眠リズムが繰り返され、睡眠深度が深くなると咬筋活動は減少し、消化管活動が増大し、睡眠と逆のリズムを呈していた。副交感神経(迷走神経)の活動を反映する心拍変動のHF(高周波)パワーは深睡眠時に高く、浅睡眠時に低くなった。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、深睡眠時に低く、浅睡眠時に高くなった。

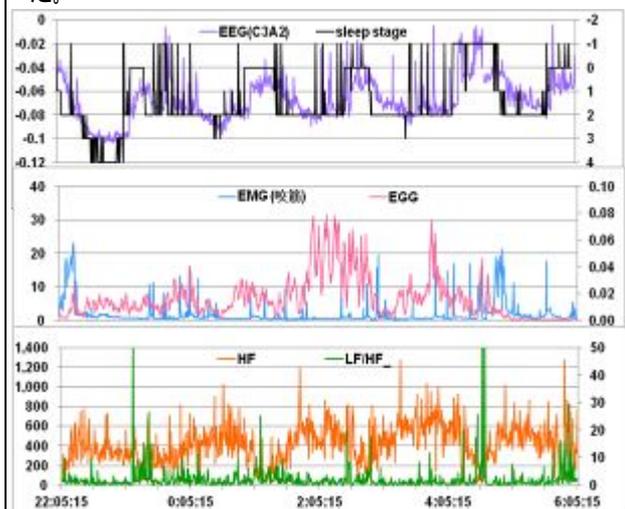


図1 正常咬合群における終夜の脳波、咬筋、胃電図、自律神経活動バランスの推移

OSAS群とBruxizm群では、睡眠リズムが乱れ、咬筋活動と消化管活動が終夜にわたって認められた。HFパワーとLF/HFは頻回に増減していた。

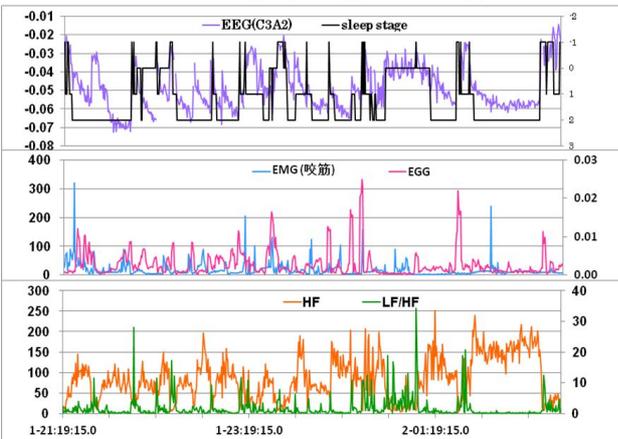


図2 OSAS群における終夜の脳波、咬筋、胃電図、自律神経活動バランスの推移

#### 4) 咬筋活動・ブラキシズムと睡眠・消化管運動・自律神経活動との相互関連

終夜睡眠ポリグラフ検査の時系列データから、ブラキシズムイベントは stage2 (53.2%)、stage1(33.9%)、およびREM (9.8%)で発現し、stage3, 4の深睡眠での発現はわずか3.1%であった。

##### (1) OSAS群におけるブラキシズムエピソードの特徴

OSAS群における筋電図バーストとブラキシズムエピソードの発現タイミング(図3)では、主に二つの発現パターンが見られた。

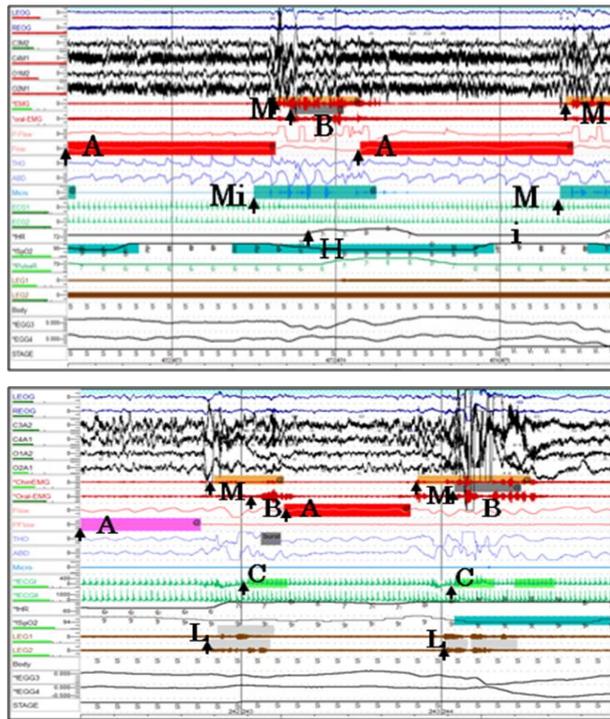


図3 OSAS群における筋電図バーストとブラキシズムエピソードの発現タイミング

Micro Arousalを伴うもの(図3上段)では、低呼吸または無呼吸イベント(A)後、1~3秒後にMicro Arousal(Mi)を生じ、その1~5秒後に咬筋のバースト(M)を生じ、さらに1~5秒後にブラキシズムエピソード(B)が発現していた。

Micro Arousalを伴わないもの(図3上下段)では、低

呼吸または無呼吸イベント(A)後、咬筋のバースト(M)およびそれと前後して下肢筋のバースト(L)を生じ、その1~5秒後にブラキシズムエピソード(B)が発現していた。また、ブラキシズムと同時期に心活動(C)と交感神経活動の上昇を認めた。

##### (2) Bruxizm群におけるブラキシズムエピソードの特徴

Bruxizm群においては、主に3つのブラキシズム発現パターンが認められた。一つ目のパターンでは、OSAS群と同様に、低呼吸または無呼吸イベントに続いて発現していたが、Micro Arousalは伴わず、咬筋のバースト(M)を生じ、その1~5秒後にブラキシズムエピソード(B)が発現していた(図4上段)。

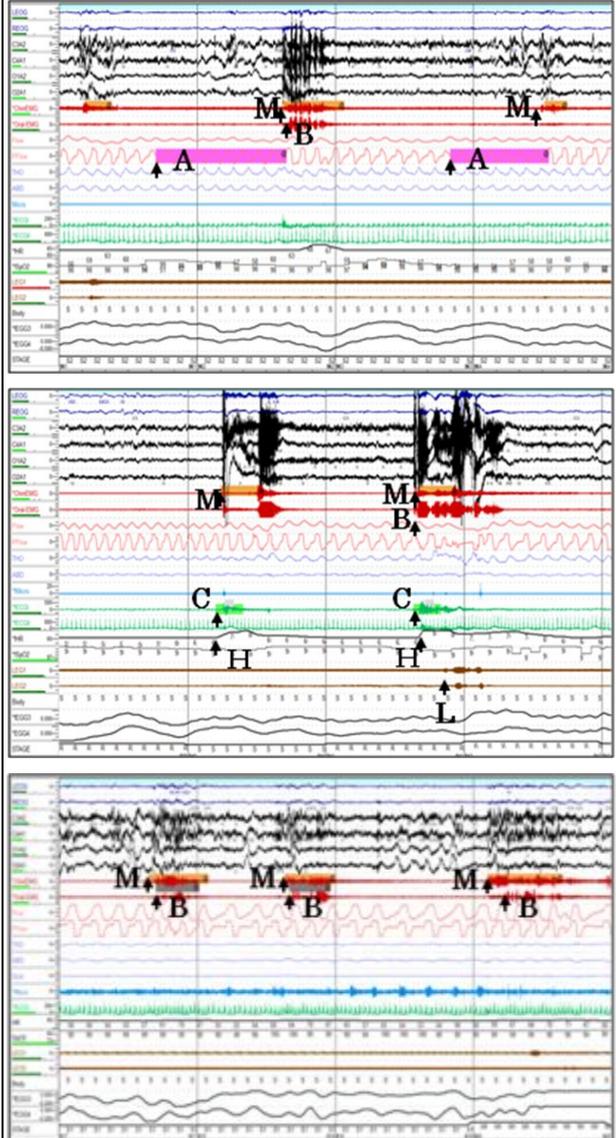


図4 Bruxizm群における筋電図バーストとブラキシズムエピソードの発現タイミング

低呼吸・無呼吸イベントおよびMicro Arousalを伴わないブラキシズムエピソードでは、REM睡眠から生じた(A)後、咬筋のバースト(M)およびそれと前後して下肢筋のバースト(L)を生じ、その1~5秒後にブラキシズムエピソード(B)が発現し、同時期に心活動(C)と交感神経活動の上昇を認めた(図4中段)。このほか、ごくわずかな心拍と自律神経バランスの変化を伴うだけのブラキシズムエピソード(B)も見られた(図4下段)。

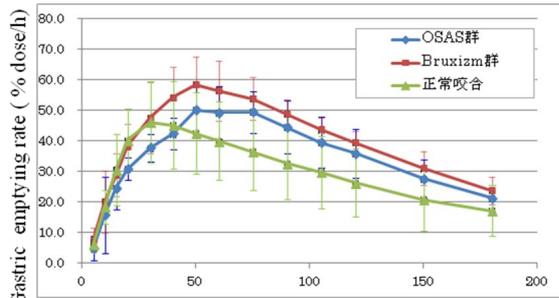
### 5) 上部消化管機能の比較

上部消化管症状に関する自己記述式質問紙調査から、OSAS群とBruxizm群ではGSRsのスコアが健常群に比べて有意に高かった(表3)。

表3. 消化管・睡眠の質問紙調査結果

計測項目	健常群		OSAS群		Bruxizm群	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
GSRs	24.0	10.6	30.3	11.7	34.2	13.1
FSSG	5.8	2.9	6.4	5.9	7.1	3.8
ESS	10.6	4.9	12.2	5.7	11.8	4.6

<sup>13</sup>C呼気試験法胃排出能検査の分析から、呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>のピーク(Tmax)は、健常群(平均30.0 ± 8.2, range: 20-40)に比べてOSAS群では(平均60.0 ± 12.2)、Bruxizm群では(平均54.2 ± 12.0)で、有意に胃排出が遅延していた。



### 6) 内分泌機能の比較

早朝空腹時の静脈血の解析から、OSAS群とBruxizm群では健常群に比べて、コルチゾール、グレリン、レプチンの濃度が高く、オキシトシン濃度が有意に低かった。

OSAS群ではCPAP療法を開始し、Bruxizm群に対しては自律神経失調の改善のための生活改善および治療薬の投与を行った。これらの原疾患の治療後に、再度上記の検査を行ったところ、すべての患者で睡眠時の咬筋活動およびブラキシズムエピソードの発現が約5割以下に抑制された。また、LF/HF比および上部消化管活動リズムのばらつきが有意に減少した。

### 7) 小下顎症患者の術前後における睡眠・ブラキシズム・消化管運動・自律神経機能の変化

宮崎大学附属病院歯科口腔外科で小下顎症と診断され下顎骨前方移動術を行った患者5名(小下顎症群)と健常群について、比較検討を行った。

咬筋筋電図と胃電図を同期記録下での終夜睡眠ポリグラフ検査から、覚醒反応指数(AI)と無呼吸低呼吸指数(AHI)を比較した(表4)。小下顎症の術前では健常群に比べてAI、AHIともに有意に高いことが示された。

表4 睡眠に関する項目の比較

	健常群		小下顎症群 (術前)		小下顎症群 (術後)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
AI *	14.2	5.1	24.5	10.8	10.5	4.4
AHI**	1.9	1.4	20.4	6.3	6.3	8.4

\* Frequency of microarousals (times/hr)

\*\*apnea hypopnea index

術後にはAI、AHIともに改善されたが、AHIは術後平均6.3で軽度の睡眠時無呼吸が示された。

咬筋活動では、術前に小下顎症群の患者5名全員に睡眠時の咬筋活動とブラキシズムエピソードを認められたが、術後は有意に減少していた。交感神経・副交感神経活動では、LF/HF比が健常群より有意に高く、交感神経優位であることが示された。術後ではLF/HF比が減少した。上部消化管活動では、小下顎症群の術前では健常群に比べて活動リズムのばらつきが大きかったが、術後ではばらつきが減少した。

以上から、OSAS患者とBruxizm患者では、健常群に比べて睡眠時無呼吸および睡眠の分断化が多く、交感神経活動優位で、消化管活動のばらつきが大きく、胃排出が遅延し、ストレスホルモンの濃度が高いことが示された。Bruxizmの発現様式にはいくつかのパターンがあり、それぞれの発現パターンに応じた処置により、こうした症状に改善傾向を認めることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 14 件)

- 1) Igawa, K., Nagata, J., Yamashita, Y. and Sakoda, S.: Relationships between occlusal force and morphology using the feature elements of occlusal indices. Journal of Japan Association of Dental Traumatology. 9(1): 23-28, 2013. 査読(有)
- 2) Yoshioka, I., Igawa, K., Nagata, J., Yoshida, M., Baba, T., Ichiki, T., Kondoh, Y., Takamori, K., Kashima, K. and Sakoda, S.: Risk factors for breakage of biodegradable plate systems after bilatera1 sagitta1 split mandibular setback surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 51(4):307-11, 2013. 査読(有)
- 3) Yoshioka I, Tanaka T, Habu M, Oda M, Kodama M, Kokuryo S, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Seta Y, Fukudome Y, Tominaga K, Sakoda S, Morimoto Y.: sagittal split ramus osteotomy for patients with skeletal mandibular prognathism and open bite. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 115, 455-65, 2013. 査読(有)
- 4) Yoshioka, I., Igawa, K., Nagata, J., Yoshida, M., Ogawa, Y., Ichiki, T., Yokota, R., Takamori, K., Kashima, K. and Sakoda, S.: Comparison of material-related complications after bilateral sagittal split mandibular setback surgery: biodegradable versus titanium miniplates. J Oral Maxillofac Surg 70(4): 919-24, 2012. 査読(有)
- 5) Yoshioka, I., Marutsuka, K., Igawa, K., Nagata, J., Yoshida, M., Baba, T., Ichiki, T., Kondoh, Y., Takamori, K., Kashima, K. and Sakoda, S.: Epidermal choristoma arising on the midline gingiva as a congenital epulis. A Case report Journal of Crinio Maxillofacial Surgery 40(8): 812-814, 2012. 査読(有)
- 6) 永田順子, 吉田真穂, 井川加織, 藤本かおり, 他 4名: 睡眠時のブラキシズムが睡眠サイクルと自律神経機能に及ぼす影響. 歯界展望特別号, 医歯薬出版, 東京, 247, 2013. 査読(有)
- 7) Sakaguchi K, Yagi T, Nagata J, Kubota T, Sugihara K, Miyawaki S: Patient with oculo-facio-cardio-dental

- syndrome treated with surgical orthodontics. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 141(4). pS159-170. 2012. 査読(有)
- 8) Kashima K, Takamori K, Igawa K, Yoshioka I, Sakoda S: Oral tonsil in the floor of mouth: Ectopic oral tonsillar tissue simulating benign neoplasms. Oral Science International. 9(1).p29-31. 2012. 査読(有)
- 9) 吉岡泉, 井川加織, 永田順子, 高森晃一, 鹿嶋光司, 迫田隅男: 下顎枝矢状分割術における吸収性 PLLA プレートシステム破折の臨床的検討. Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery 23(2): 101-104, 2012. 査読(有)
- 10) 永田順子, 迫田隅男: 不正咬合者における顎口腔機能および心身機能の異常. Pearl book 2: 38-43, 2013. 査読(無)
- 11) 鹿嶋光司, 高森晃一, 井川加織, 永田順子, 吉岡泉, 迫田隅男: 大学病院附属歯科口腔外科サテライトクリニックにおける小児患者に対する歯科用 CT の臨床応用. 小児口腔外科. 22(2) :140-146, 2012. 査読(有)
- 12) 鹿嶋光司, 井川加織, 高森晃一, 永田順子, 吉岡泉, 迫田隅男: 病院歯科口腔外科の入院・手術件数増加にサテライト診療所が果たしてきた役割. 日本歯科医療管理学会雑誌. 47(2) : 140-148, 2012. 査読(有)
- 13) 鹿嶋光司, 高森晃一, 井川加織, 永田順子, 吉岡泉, 迫田隅男: 病院歯科口腔外科サテライト診療所への歯科用 CT 設置の有用性 -地域画像センターとしての役割. 日本歯科医療管理学会雑誌. 47(3): 192-202, 2012. 査読(有)
- 14) 鹿嶋光司, 高森晃一, 井川加織, 永田順子, 吉岡泉, 迫田隅男: 非復位性顎関節円板前方転位に対する薬物療法を併用した顎運動トレーニングの治療成績. 日本顎関節学会雑誌 25(1) : 20-27, 2013. 査読(有)

(学会発表)(計 7 件)

- 1) 永田順子: 口腔疾患と睡眠との関連. 第27回日本小児口腔外科学会. 招待講演, 2015年11月7日, 宮崎市
- 2) 藤本かおり: 小児の睡眠障害の診断と治療. 第27回日本小児口腔外科学会. 招待講演, 2015年11月7日, 宮崎市
- 3) 永田順子, 吉田真穂, 井川加織, 藤本かおり, 鹿嶋光司, 高森晃一, 吉岡泉, 迫田隅男: 睡眠時のブラキシズムが睡眠サイクルと自律神経機能に及ぼす影響. 第22回日本歯科医学会総会. 2012年11月11日, 大阪市
- 4) 鈴木好乃, 永田順子, 井川加織, 温水佳世子, 馬場園恵, 近藤雄大, 山下善弘: 顎関節症患者に対する上下歯列接触癖(TCH) 是正訓練の治療効果と歯科保健指導における歯科衛生士の役割. 第12回口腔ケア学会. 2015年6月27-28日, 下関市
- 5) 阿部公香, 椎屋智美, 高森晃一, 吉田真穂: 糖尿病入院患者における医科歯科連携の現状と課題. 第52回日本糖尿病学会. 2014年10月31日, 熊本市
- 6) 馬場園恵, 荒木彩, 甲斐真貴子, 永田順子, 山下善弘, 迫田隅男: 当院における周術期口腔ケアの現状と課題. 第32回日本口腔腫瘍学会総会 2014年1

月24日, 札幌市.

- 7) 鹿嶋光司, 高森晃一, 井川加織, 永田順子, 吉岡泉, 迫田隅男: 病院歯科口腔外科の入院・手術件数増加にサテライトクリニックが果たした役割. 第66回日本口腔科学会 2012年5月18日, 広島市.

(図書)(計 0 件)

(産業財産権)  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

{その他}  
ホームページ等

## 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

吉岡 泉(YOSHIOKA IZUMI)  
九州歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号: 10305823

吉田 真穂(YOSHIDA MAHO)  
宮崎大学・医学部・医員  
研究者番号: 10535785

野村 かおり(NOMURA KAORI)  
宮崎大学・医学部・医員  
研究者番号: 60626141

松元 信弘(MATSUMOTO NOBUHIRO)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号: 70418838