

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893157

研究課題名(和文) 日間変動に着目した睡眠時ブラキシズム発症とセロトニン神経活動

研究課題名(英文) Sleep bruxism and serotonin neural activity in the days change

研究代表者

三木 春奈 (Miki, Haruna)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：60739902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時ブラキシズム(SB)の発現メカニズムは十分解明されておらず、その解明ならびに治療法の確立が急務といえる。微小覚醒との関連が報告されているSBと全身運動の間にも関連が認められる可能性が高い。そこで、睡眠時の全身の生理的運動について睡眠時の覚醒反応、SB発症との関連を含めた詳細な検討を行った。その結果、SBの発現メカニズムには、睡眠時の覚醒反応に加え、下肢の動きや嚥下の発症も何らかの関連性を有している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The Sleep bruxism (SB) etiological mechanisms remain still unclear yet, thus, it is an important issue to elucidate the detail mechanisms of SB occurrence. There might be possible associations among the SB, above mentioned systemic movements and the micro-arousal, and the consideration of these associations would be helpful to clarify the SB mechanisms. Thus, we examined the detail associations among the occurrence of SB, body motion and sleep arousal. The mechanism such as nerve activities associated with leg movement and swallowing might be related to the aetiology of SB incidence.

研究分野：医歯薬学

キーワード：睡眠時ブラキシズム

### 1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズム (SB) は、睡眠時における周期的な咀嚼筋の等尺性収縮を呈し、歯科領域では歯質や修復物、歯周組織の破壊だけでなく顎関節疾患や咀嚼筋障害の有力なリスク因子の一つであることが示されている。

この SB の発症には、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害剤 (SSRI) の投与でブラキシズム頻度の上昇が報告されていること、ならびに 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト投与により、SB 頻度の減少が報告されていることから、SB の発症に 5-HT 神経系が何らかの関与をしていることが推測される。このメカニズムは、5-HT 神経系が脳領域の広範な部分に投射し、多くの機能に影響を与えていることから説明できる。このセロトニン神経系の運動神経系への関与は、セロトニン神経核 (縫線核) が咀嚼運動筋に關与する三叉神経運動核に近接していることから、三叉神経運動核が促通され、咬筋や顎二腹筋などの咀嚼運動関連筋群が影響を受けることも既に明らかとなっている。

我々はこれまでに、SB の発症頻度とセロトニントランスポーター (SERT) によるセロトニン動態調節機能との関連を明らかにするため研究を行ってきた。先行研究において重度 SB 被験者群は軽度 SB 被験者群に比較して総 SERT ならびに各 SERT の 5-HT 取り込み量が高い結果を得ている。この結果から SB 頻度は 5-HT 取り込み量の多寡と関連している可能性が示唆された。そこで、日間変動を呈することが明らかな SB 頻度について、5-HT 神経系の神経終末の動態調節機能にも短期での変化が生じるのかについて検討することとした。

### 2. 研究の目的

研究を進めるにあたって、各被験者は複数夜の SB 測定が必要であり、測定には手間と期間を要することが想定された。SB 研究のゴールドスタンダードとなっているポリソムノグラフ (PSG) 検査ではその測定操作や評価が煩雑であるため、より簡便な SB 評価方法を確立することが望まれた。

そこで、(1) 先行研究で使用した簡易貼付型 SB 測定装置 (BiteStrip®) の測定精度を検討した。

また、SB 発症時には共存した生体現象 (comorbidity) が多く報告されており、睡眠時の覚醒反応や睡眠時の全身の生理的運動との関連を含めた評価が必要であった。そこで、(2) SB 発現時に共存する身体運動の部位特異性ならびに発現頻度についても検討することとした。

### 3. 研究の方法

本研究に同意が得られた個性正常咬合を有する被験者 17 名 (平均年齢: 31.5±5.2 歳、男性/女性: 11/6 名) に対し、音声ビデオ

を含む PSG と簡易貼付型 SB 測定装置 (BiteStrip®) を一終夜同時測定した。

まず、PSG 検査における既存の SB 診断基準を黄金率として BiteStrip® による SB 測定結果の感度・特異度を算出した。次に、睡眠中の覚醒現象時に生じる身体運動の有無ならびに詳細を検討した。また、咬筋筋活動の亢進現象と共存する身体運動について検討した。

BiteStrip® は表面筋電図ベースの貼付型睡眠時ブラキシズム測定装置で、独自のアルゴリズムにより咬筋筋活動量から SB 解析ができるものである。本装置は、最大噛み締め時の 30% を超える咬筋筋活動量の回数を計測し、その回数を 4 段階のスコアにて表示する (Score 0-30 回未満, Score 1-31 回以上 60 回以下, Score 2-61 回以上 100 回以下, Score 3-101 回以上, 図 1)。

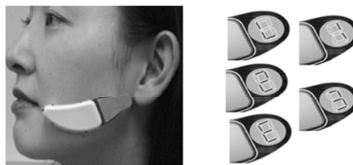


図1 簡易貼付型睡眠時ブラキシズム測定装置 (BiteStrip®)

PSG 検査 (Neurofax EEG-9200, 日本光電工業株式会社, 日本) にて脳波, 眼電図, 心電図, 筋電図 (咬筋, 前脛骨筋, 頤筋), 呼吸曲線 (圧トランスデューサー, サーミスター), いびき音, 体位, 血中酸素飽和度を測定した。加えて音声ビデオにて顔面領域の動画撮影を行った。

PSG 検査は事前に十分なキャリブレーションを行った 1 名の研究者が全例施行した。PSG 検査データから睡眠ステージの判定は Rechtschaffen & Kales の睡眠段階判定国際基準に基づき行った。覚醒反応の判定は American Sleep Disorders Association の基準に基づき行った。

咬筋筋バーストおよびエピソードの判定は Lavigne らの基準を参考に行った。すなわち、両側咬筋の筋電図波形を最大噛みしめに対する比率 (% MVC) に変換し、左右側いずれかの咬筋に 5% MVC 以上、0.25 秒以上持続する筋活動区間を抽出後、音声ビデオより SB 以外の口腔顔面活動を除外し、筋バーストとエピソードを分類した (筋バースト: > 10% MVC または 20% MVC, 筋バースト持続時間: > 0.25 秒, エピソード間隔: > 3 秒, 律動型: 0.25 秒 筋バースト 2 秒, > 3 筋バースト, 持続型: 筋バースト持続時間 > 2 秒, 混合型: 律動型と持続型の混合)。筋電図解析は専用ソフトウェアを用いて行った。SB 評価はそれぞれの BiteStrip® 評価結果をマスキングした状態で行った。

SB 診断基準において低頻度以上を陽性とした場合の感度, 特異度および正診率を算出した。

身体運動は、音声動画記録と前脛骨筋筋電図および体位センサーから下肢体動、嚔下、体位・頭位変動、搔痒、体動、その他（寝言やため息等）に分類した。身体運動は、覚醒反応の有無により、睡眠覚醒現象中に発生したものと、睡眠覚醒現象中以外で発生したものに分けた。さらに、睡眠覚醒現象中に発生したものは、SB エピソードを伴うもの（SAwSB）と伴わないもの（SAw/oSB）に分け、随伴運動の比較を行った（t-test）。

#### 4. 研究成果

包含基準を満たした被験者 17 名（男性 11 名、女性 6 名、平均年齢 31.5±5.2 歳）に音声ビデオ撮影を含む PSG 検査と BiteStrip®検査の終夜同時測定を行った。このうち 6 名に測定時の不備（動画撮影の不備 2 名、中途覚醒 2 名、電極の剥離 1 名、BiteStrip®のエラー表示 1 名）を認めたため、これら 6 名には再度の検査を実施した。しかしながら、3 名の被験者は睡眠効率が 80%以下であったため、今回の解析からは除外した。その結果、解析対象となる最終被験者は 14 名（男性 10 名、女性 4 名、平均年齢 31.5±5.7 歳）であった（図 2）。

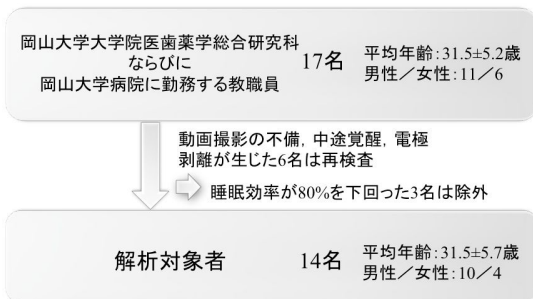


図2 解析対象

睡眠構造としては、Stage 2 が全体の 63.4±/-6.6%と最も多く、概して睡眠深度はやや浅いが、その他の Stage の割合は正常範囲内であり平生の睡眠を模していると考えられた（表 1）。

表1 解析対象者の基礎データ

N=14	
性別(男性/女性:名)	10/4
年齢(歳)	31.5±5.7
総睡眠時間(分)	421.6±26.8
睡眠時間(分)	445.4±39.3
睡眠効率(%)	93.2±4.46
睡眠潜時(分)	7.7±10.8
覚醒反応(回/時)	15.4±5.1
微小覚醒(回/時)	10.3±3.1
Stage 1/2/3/4 (%)	12.7±5.2 / 63.4±6.6 / 3.9±4.8
Stage REM (%)	19.8±4.8
PLM index	0.5±1.5
AHI	4.8±3.3

Mean ± SD

PSG 検査による SB 診断基準の分布は、中～高頻度 SB(4 回/時以上)群が 0 名、低頻度(2 - 4 回/時)群が 6 名、無 SB(0 - 2 回/

時)群が 8 名であった。BiteStrip® による SB スコア分布はスコア 1/2/3 の順に 4 名、3 名、1 名、6 名であった。SB 低頻度群異常を陽性とした場合の感度・特異度・陽性的中率・正診率は BiteStrip®スコア 1, スコア 2 間をカットオフとした場合が最も高く、それぞれ 1.00, 0.88, 1.00, 0.93 であった。以上の結果より BiteStrip®は SB 評価ツールとして有用である可能性が示唆された。

睡眠時の身体運動を表 2 に示す。全被験者の総覚醒反応数は 1435 回であり、全ての SB エピソードは、覚醒現象時に発生していた。総覚醒反応のうち、SAwSB は 10.6±7.63 (回/夜)、SAw/oSB は 91.9±36.2 (回/夜)であった。身体運動の発生率は、SAwSB が SAw/oSB に比べ有意に高かった。(それぞれ 95.1±6.6% , 69.2±19.5% , p<0.01, t-test)

また、咬筋筋活動の亢進現象と共存する身体運動は、発生率の高いものから下肢体動、嚔下、体位・頭位変動、搔痒、体動であり、SAwSB 群と SAw/oSB 群間でそれらの多寡に差は認められなかった（図 3）。

表2 睡眠時の身体運動

嚔下(回/時)	5.9±4.9
咳嗽(回/時)	0.6±1.4
頭・顔面部搔痒(回/時)	3.7±2.2
開眼または瞬き(回/時)	0.7±0.7
ため息(回/時)	0.4±0.5
唇を舐める(回/時)	0.6±1.2
寝言(回/時)	0.1±0.1
体位変動(回/時)	1.1±1.2
頭位変動(回/時)	体位変動を伴わない2.9±2.0
SAwSB (回/夜)	10.6±7.63
SAw/oSB (回/夜)	91.9±36.2

N=14 Mean ± SD

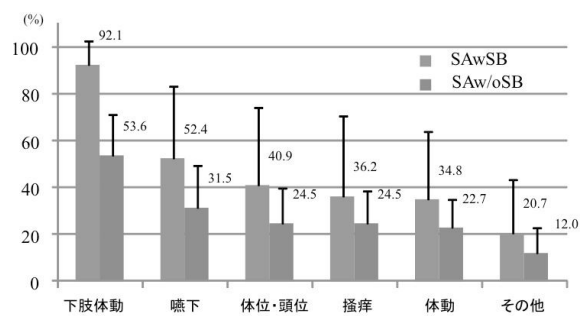


図3 SAwSBならびにSAw/oSB時の身体運動の発生率

以上の結果から、SB の発症メカニズムには、睡眠時の覚醒反応に加え、下肢の動きや嚔下の発症も何らかの関連性を有している可能性が示唆された。本研究の対象被験者は、convenient sample であることから、高頻度の SB 被験者が含まれていないといった研究デザイン上の脆弱性が含まれている。今後は高頻度 SB 被験者ならびに周期性四肢運動異常症、レストレスレッグス症候群患者、下肢クランプといった明らかな全身性の睡眠時運

動障害を呈する被験者を対象とした同様の検討が必要と考えられた。

#### 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 2 件)

Minakuchi H, Sogawa C, Miki H, Hara ES, Maekawa K, Sogawa N, Kitayama S, Matsuka Y, Clark GT, Kuboki T. Sleep bruxism frequency and platelet serotonin transporter activities in young adult subjects. Sleep and Breathing. 20 (1) 2016, 271-276. doi: 10.1007/s11325-015-1281-0, 査読あり.

Minakuchi H, Sogawa C, Hara ES, Miki H, Maekawa K, Sogawa N, Kitayama S, Matsuka Y, Clark GT, Kuboki T. Comparison of platelet serotonin transporter activity in subjects with severe sleep bruxism and control. J Prosthodont Res. 58(4), 2014, . 217-222, 査読あり.

[学会発表](計 6 件)

Miki H, Minakuchi H, Ueda M, Shigemoto S, Suzuki Y, Maekawa K, Matsuka Y, Kuboki T. Sleep arousal-related comorbid motor activities recorded concomitantly with sleep bruxism. 第 63 回 JADR 学術大会 . 2015 年 10 月 30-31 日 . 福岡 (福岡県)

三木春奈, 水口 一, 前川賢治, 窪木拓男 . 顎関節症と類似した症状を呈し鑑別診断に苦慮した頭頸部腫瘍の一例 . 第 28 回日本顎関節学会総会・学術大会, 第 20 回日本口腔顔面痛学会学術大会 . 2015 年 7 月 4-5 日 . 名古屋 (愛知県)

三木春奈, 水口 一, 上枝麻友, 重本修伺, 鈴木善貴, 前川賢治, 松香芳三, 窪木拓男 . 健常者における睡眠時の覚醒反応と随伴運動との関連 . 第 124 回日本補綴歯科学会学術大会 . 2015 年 5 月 31 日 . 大宮, 埼玉県 .

Miki H, Minakuchi H, Ueda M, Shigemoto S, Suzuki Y, Maekawa K, Matsuka Y, Kuboki T. Validation Study of a Modified Miniature Bruxism Detection/analyzing Device. 93th International Association for Dental Research. 2015 年 3 月 12 日 . Boston, USA.

三木春奈, 水口 一, 上枝麻友, 重本修伺, 鈴木善貴, 前川賢治, 松香芳三, 窪木拓男 . 簡易貼付型睡眠時ブラキシズム測定装置の測定精度の検討 . 平成 26 年度日本補綴歯科学会中国・四国, 関西支部合同学術大会 . 2014 年 9 月 6 日 . 倉敷市, 岡山県 .

三木春奈, 水口 一, 上枝麻友, 重本修伺, 鈴木善貴, 前川賢治, 松香芳三, 窪木拓男 . 簡易貼付型睡眠時ブラキシズム測定装置の測定精度の検討 . 第 27 回日本顎関節学会学術大会 . 2014 年 7 月 9 日 . 博多区, 福岡県 .

[その他] ホームページ等

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/implant/index.html>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 春奈 (MIKI, Haruna)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号 : 60739902