

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11944

研究課題名(和文) カリウムイオン競合型アシッドブロッカーを応用したブラキシズムの根本療法の開発

研究課題名(英文) Development of a fundamental treatment method for bruxism applying P-CAB

研究代表者

永山 邦宏 (Nagayama, Kunihiro)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60583458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時ブラキシズム患者へ胃食道逆流症の治療薬であるプロトンポンプ阻害剤を投与することにより、ブラキシズムの頻度が有意に減少することを示唆したが、その一方で、患者毎の治療効果にはばらつきがあった。また、胃食道粘膜に炎症等の所見が認められない機能性ディスぺプシア患者に対し、睡眠ポリグラフ検査を行ったところ、睡眠時ブラキシズムの研究用診断基準を満たす咬筋活動が認められ、機能性ディスぺプシアと睡眠時ブラキシズムの関連性が示唆された。さらに内臓知覚を司る迷走神経の電気刺激により、咀嚼筋の筋活動や唾液分泌の有意な増加が認められたことから、上部消化管疾患と睡眠時ブラキシズムとの密接な関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠時ブラキシズムは、睡眠障害の国際分類では単純反復性運動障害に分類され、様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、睡眠障害や心理社会的問題、自律神経の変調等を引き起こすとされているが、未だ根本療法はない。我々は睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流との関連を見だし、胃食道逆流症の第一選択薬であるプロトンポンプ阻害剤を睡眠時ブラキシズムへ投与することにより、睡眠時ブラキシズムの頻度が有意に減少することを明らかにした。今後も胃食道逆流に対する薬剤投与が奏効する睡眠時ブラキシズム患者の特徴を明らかにしていくことで、睡眠時ブラキシズムの根本療法の確立につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We revealed the following points regarding the relationship between gastroesophageal reflux and sleep bruxism (SB). (1) A proton pump inhibitor administration to SB patients yielded a significant reduction in the frequency of electromyography bursts, rhythmic masticatory muscle activity episodes, and grinding noise during sleep. (2) The masticatory muscle activity episodes during sleep satisfying the diagnosis criterion of SB were recognized by a polysomnography to functional dyspepsia patients. (3) The electrical stimulation to a vagus nerve induced significant increase of masticatory muscle activity episodes and salivary secretion.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：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 (Sleep Bruxism: SB) は、睡眠障害の国際分類 (ICSD-3) では単純反復性運動障害に分類され、様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、微小覚醒に起因する睡眠障害や心理社会的問題、自律神経の変調等を引き起こす。SBは多因子性の疾患とされており、最近の報告では、下顎を前方に固定する口腔内装置や抗てんかん薬あるいは筋弛緩薬の投与等の治療法が検討されているが、いずれも対症療法であり、未だ根本療法はない。

我々はこれまで、顎口腔機能やその異常と上部消化管との機能的関連について先駆的な研究を行ってきた。その結果、下部食道括約筋の弛緩によって胃酸を含む胃内容物が食道内へ逆流する胃食道逆流 (Gastro-Esophageal Reflux: GER) とSBとの関連を見だし、睡眠時および覚醒時において、食道内への酸刺激によりブラキシズムあるいは咀嚼筋活動亢進が生じることを明らかにした。また、胃食道逆流症 (Gastro-Esophageal Reflux Disease: GERD) 患者ではSBや咀嚼筋障害が高頻度に認められるという報告があることから、GERDの第一選択薬であり、胃の壁細胞に存在するプロトンポンプに作用して胃酸の分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤 (Proton Pump Inhibitor: PPI) をSB患者へ投与することにより、SBの頻度が有意に減少することを見出したが、未だSBの根本療法には至っていない。

### 2. 研究の目的

GERD の治療において、これまでの PPI とは作用機序が異なる K<sup>+</sup>競合型アシッドブロッカー (Potassium-Competitive Acid Blocker: P-CAB) であるボノプラザンフマル酸塩が新規開発され、治療薬として使用されている。酸による活性化を必要としないため即効性があり、胃壁細胞に長時間残ることで作用時間が長く、さらに治療効果の個人差が少ないとされている。そこで、本研究では P-CAB の投与が SB の発現に及ぼす影響を検証するとともに、薬剤投与が奏効する患者の特徴を明らかにし、SB 患者の特性に応じて最適化した薬剤による根本療法の確立を初めて目指すことを目的とする。

### 3. 研究の方法

実験 1: 成人の SB 患者を対象に食道内の pH・インピーダンスモニタリング、血液検査および胃排出能検査を行い、SB 患者固有の胃酸分泌能や夜間の胃酸分泌亢進、非酸逆流や気体逆流の頻度、胃・食道の運動機能、食道粘膜知覚異常の罹患状況等を明らかにする。

実験 2: 実験 1 の被験者に対して 14 日間の従来の PPI あるいは新規開発された P-CAB の標準量投与を行い、それぞれの薬剤の SB に対する治療効果を評価する。その後、治療効果に応じて、実験 1 から被験者の特徴を明らかにする。

実験 3: 実験 2 での薬剤投与による SB への奏効が無効と判定された患者に対して、その患者毎の特徴を解析することで、薬剤の倍量投与や生活習慣指導等の個別化した治療を実施し、SB に対する根本療法の検討を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 睡眠時ブラキシズム (SB) と胃・食道症状や胃食道内所見との関連について

対象は、公募により集まったブラキシズムの自覚がある者に対し、睡眠ポリグラフ検査 (PSG 検査) を行い、睡眠時ブラキシズムの研究用診断基準を満たす SB 患者 12 名とした。問診票を用いて上部消化管症状を評価した後、消化器内科医が内視鏡検査を行い、胃・食道内を評価した。その結果、以下の知見が明らかになった。

SB 患者のうち半数に胃腸症状が認められた (Table)。

Patient ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Variability of efficacy ratio	●	△	△	○	●	N/A	○	△	△	●	●	○
GI symptoms (FSSG score)	3	6	4	7	3	9	2	11	5	15	21	9
Reflux esophagitis (modified LA classification)	-	-	M	M	M	M	-	M	-	-	M	-
Hiatal hernia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+

SB患者12名のうち、6名の患者に胃食道粘膜の炎症が認められ（ロサンゼルス分類grade M以上）、他2名に食道裂孔ヘルニアが認められた（Figure）。

と から、SBは胃食道疾患と密接な関連性があることが示唆された。また、胃食道粘膜に炎症等の所見が認められないが、胃腸症状を有している患者が2名認められたため、SBと機能性ディスぺプシア（Functional Dyspepsia (FD)）：器質的疾患がないのに腹部症状をきたす疾患）の関連が疑われた。

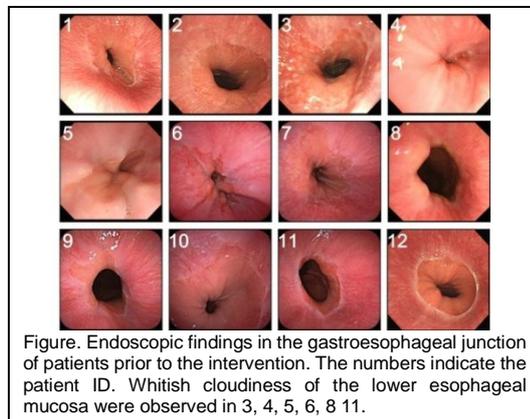


Figure. Endoscopic findings in the gastroesophageal junction of patients prior to the intervention. The numbers indicate the patient ID. Whitish cloudiness of the lower esophageal mucosa were observed in 3, 4, 5, 6, 8, 11.

(2) PPIを用いた胃食道疾患への治療がSBに与える影響について

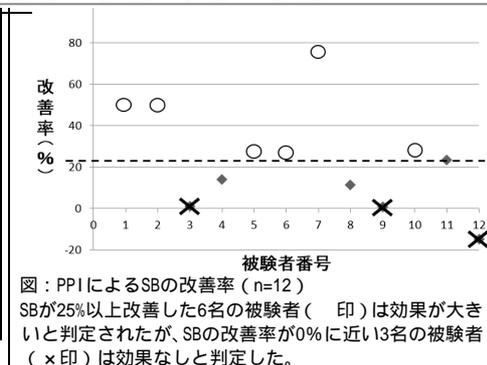
SBの研究用診断基準を満たす成人12名を対象として、胃酸分泌抑制剤であるPPIの投与とプラセボの投与を二重盲検試験で行い、胃食道疾患の治療がSBに与える影響の検討を行ったところ、睡眠時間や質等の変化は認めなかったが、PPI服用によってSBは有意に減少することが示唆された（Tables 1 and 2）。

Table 1. Sleep Variables during Administration of the Placebo and PPI

Sleep Variables	First Night (n = 11)		Second Night (n = 12)		P Value (Placebo vs. PPI)	
	Placebo	PPI	Placebo	PPI	First Night	Second Night
Total sleep time (min)	351.3 ± 28.0 (313.5–409)	350.6 ± 37.7 (290–397.5)	349.3 ± 25.3 (312.5–393.5)	365.0 ± 19.8 (333–399.5)	0.9511	0.0741
Sleep efficiency* (%)	97.6 ± 1.7 (93.7–99.5)	95.7 ± 6.6 (77.4–99.4)	96.6 ± 5.3 (91.8–99.2)	97.4 ± 3.1 (87.9–99.4)	0.3739	0.3465
Sleep-stage distribution (%)						
Stage 1	19.1 ± 14.0 (14.0–19.1)	22.2 ± 11.3 (8.7–44.5)	17.1 ± 9.3 (6.8–37.9)	18.2 ± 9.7 (8.2–45.1)	0.0505	0.4480
Stage 2	48.3 ± 11.6 (11.6–48.3)	47.4 ± 9.3 (31.8–65.4)	45.6 ± 8.5 (34.3–60.0)	46.8 ± 6.8 (34.4–55.9)	0.6833	0.4978
Stages 3 and 4	7.5 ± 7.8 (0–20.9)	7.1 ± 7.5 (0–19.9)	10.8 ± 9.8 (0.2–28.0)	10.2 ± 9.0 (0.3–25.1)	0.8107	0.6464
Stage REM	16.4 ± 4.1 (8.6–24.2)	14.3 ± 3.6 (7.4–19.1)	18.1 ± 4.8 (13.1–27.2)	17.0 ± 5.3 (7.9–26.5)	0.1468	0.4364
Frequency of microarousals (times/h)	23.1 ± 11.9 (10.0–49.6)	27.0 ± 18.0 (10.6–72.9)	23.7 ± 10.9 (11.9–46.1)	23.4 ± 12.0 (12.6–54.8)	0.0911	0.2721
Frequency of awakenings (times/h)	6.0 ± 1.7 (3.5–9.5)	6.6 ± 4.0 (2.1–17.4)	5.4 ± 1.7 (3.7–9.5)	5.9 ± 2.3 (4.1–12.5)	0.5936	0.8294

Table 2. Orofacial activities during administration of the placebo and proton pump inhibitor

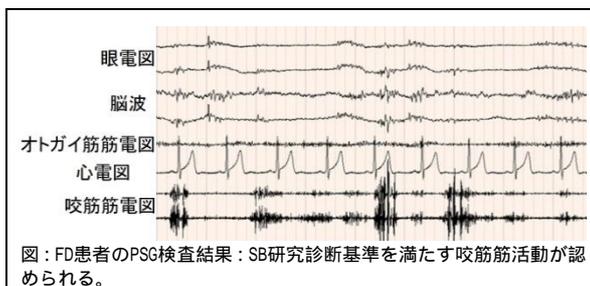
Orofacial Activities	First Night (n = 11)*		Second Night (n = 12)*		P Value (Placebo vs. PPI)	
	Placebo	PPI	Placebo	PPI	First Night	Second Night
Frequency of EMG bursts (bursts/h)	59.4 ± 30.5 (26.1–115.9)	45.7 ± 36.5 (14.6–123.0)	59.7 ± 33.1 (19.5–135.7)	46.0 ± 21.7 (14.9–79.4)	0.0207	0.0259
Frequency of RMMA episodes (episodes/h)	6.3 ± 3.1 (2.2–11.9)	4.8 ± 3.8 (1.7–14.0)	6.1 ± 3.3 (1.7–14.4)	4.8 ± 2.3 (1.5–9.6)	0.0497	0.0122
Frequency of RMMA episodes with grinding noise (episodes/h)	1.6 ± 1.6 (0–4.4)	1.3 ± 2.2 (0–7.6)	3.2 ± 2.9 (0–9.3)	2.2 ± 2.6 (0–7.9)	0.4446	0.0409
Total EMG activities of masseter muscle (×10% s)	18.3 ± 14.0 (4.0–42.7)	11.7 ± 8.9 (1.7–27.5)	19.9 ± 20.4 (2.4–65.3)	13.7 ± 10.6 (2.0–32.4)	0.0164	0.0844
Frequency of swallowing events (times/h)	10.4 ± 8.9 (3.6–19.0)	7.5 ± 3.8 (3.3–16.3)	7.4 ± 3.2 (2.5–13.5)	6.2 ± 3.6 (1.8–15.7)	0.2686	0.2614



しかしながら、PPIによるSBの治療効果には個人差があることも示唆された（右図）。

(3) 視鏡所見で器質的变化がなく、FDと診断された患者のSB罹患について

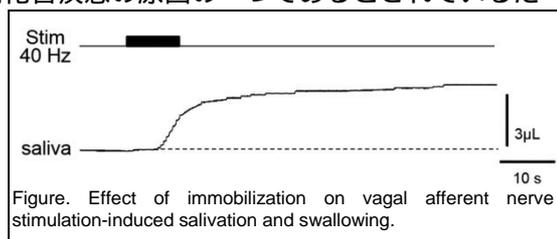
公募により集まった胃腸症状が長期的にある者9名に対し、問診（Rome）、内視鏡検査および尿素呼気試験によるピロリ菌の有無の調査を行い、FDと診断された者を対象とした。FD患者に対し、SBの有無を調べるため、PSG検査を行ったところ、SBの研究用診断基準を満たす咬筋筋活動が認められ（右図）、FDとSBの関連性が示唆された。



(4) FDや胃食道逆流症の原因であるとされる内臓知覚への刺激が咬筋筋活動や嚥下頻度に与える影響について

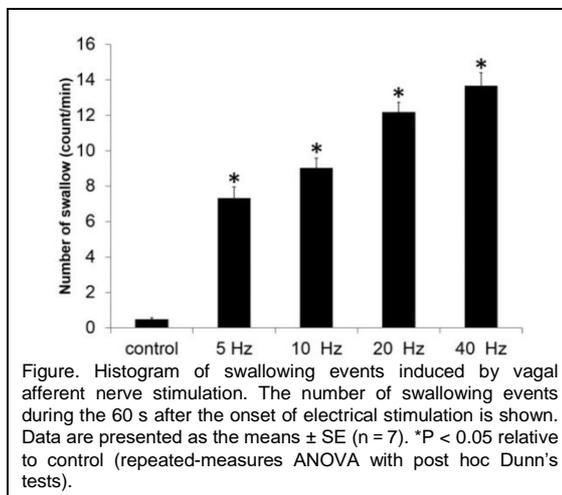
内臓の知覚過敏がFDや胃食道逆流症等の上部消化管疾患の原因の一つであるとされているため、ウイスターラット33匹を用いて、内臓知覚を司る迷走神経を電機刺激し（40Hz）、咬筋筋活動や嚥下頻度の変化を調べ、上部消化管疾患とSBとの関連を調べる実験を行った。その結果、以下の知見が明らかとなった。

迷走神経を電気刺激により、咀嚼筋の筋活動の増加と唾液分泌の増加が認められた（右図）。



また、迷走神経の電気刺激により、嚥下頻度の有意な増加が認められた（右図）。

以上の結果から、FDと胃食道逆流症の原因とされる迷走神経の刺激により、咀嚼筋の筋活動、唾液分泌および嚥下頻度が増加することが示唆された。従って、上部消化管疾患であるFDや胃食道逆流症とSBとの密接な関連が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 末永重明、永山邦宏、犬童寛子、宮脇正一、中村典史、馬嶋秀行	4. 巻 139
2. 論文標題 Functional MRIによる顎関節症の咀嚼筋疼痛に関連する脳賦活部位の解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 鹿児島県歯科医師会会報	6. 最初と最後の頁 9-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 永山邦宏、福嶋美佳、大石章仁、宮脇正一	4. 巻 135
2. 論文標題 睡眠時ブラキシズムの新たな治療の可能性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 鹿児島県歯科医師会会報	6. 最初と最後の頁 9-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永山邦宏
2. 発表標題 咀嚼筋痛に対するMRI撮像による客観的評価法と顎関節症状が脳機能に与える影響についての検討
3. 学会等名 九州矯正歯科学会鹿児島支部総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永山邦宏、末永重明、宮脇正一
2. 発表標題 クレンジング時の脳賦活の左右差について：fMRIを用いた研究
3. 学会等名 第13回九州矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮脇正一、永山邦宏、前田 綾	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 304
3. 書名 新よくわかる顎口腔機能 顎口腔機能検査法その1 (EMG等) 睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 分泌促進装置	発明者 宮脇正一、植田紘 貴、菅真有、永山邦 宏、八木孝和、大石	権利者 国立大学法人 鹿児島大学
産業財産権の種類、番号 特許、6854513	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	國則 貴玄  (Kuninori Takaharu)  (00626666)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教   (17701)	
研究分担者	宮脇 正一  (Miyawaki Shouichi)  (80295807)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授   (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------