

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17118

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムの新規治療となりうる呼吸制限の咀嚼筋活動発現への役割

研究課題名(英文) Role of respiratory limitation on sleep related masticatory muscle activity in sleep bruxism

研究代表者

辻阪 亮子 (Akiko, Tsujisaka)

大阪大学・歯学研究科・招へい教員

研究者番号：70817551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：若年非肥満の健康な日本人では、睡眠構築には問題がないが、25%がAHI 5/hrを示し、44.6%では気流制限の発生が 5/hrを超えていた。また、軽度、中等症以上のSB患者において、気流制限やAHIに群間差はなかったが、半分程度のSB患者では気流制限を有していた。中高年OSA患者では、軽症OSAでRMMAが発生し、SBを併発するOSA患者はレム睡眠が比較的多く、AHIが高い傾向を示した。したがって、日本人では、気流制限が、閉塞性睡眠時無呼吸発症の危険因子と考えられるが、気流制限がSBを誘発するという明確な結論が得られなかった。今後は、呼吸状態の詳細な分析が必要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、睡眠の重要性が注目されているが、正常な睡眠に関するデータは乏しい。本研究では100名を超える健康な日本の若年成人を対象としたポリソムノグラフィー検査データを用いて、睡眠中に一定以上の低呼吸を生じる一群がいるという、欧米とは異なる日本人の睡眠特性傾向を明らかにしたことによって、日本人にあった健康な睡眠を維持する方法の手がかりが得られる点で学術的・社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study performed polysomnographic recordings in a large sample. The results demonstrated that approximately 25% of young non-obese subjects (N=103) showed AHI 5/hr during sleep although they did not have clinical symptoms of OSA. In addition, The percentage of participants with AHI  $\geq$  5 was approximately 2-fold higher with airflow limitation (44.6%) than with usual hypopnea events. When this analysis was applied for SB patients(N=52), the 31% of mild and 50% of moderate severe SB patients showed AHI 5/hr estimated by the airflow limitations. However the frequency of patients with airflow limitation did not differ from those in normal controls. In 36 OSA patients, 10 patients were diagnosed as mild or moderate SB with RMMA  $\geq$  2/hr. However, AHI of these patients ranged within low and moderate OSA.

研究分野：睡眠時ブラキシズム

キーワード：睡眠時ブラキシズム 睡眠 ポリソムノグラフィ 低呼吸

## 1. 研究開始当初の背景

SB は、睡眠時に繰り返し起こる歯ぎしりを特徴とする非機能的咀嚼筋活動である。歯の歯折や補綴装置の脱離、インプラント治療の失敗や口腔顔面痛の危険因子の一つに挙げられるなど歯科領域において問題とされている。OSA は睡眠中の無呼吸や低呼吸が睡眠を分断させ、いびき、頻回な中途覚醒、日中傾眠を引き起こす。治療法として重症 OSA には CPAP、軽度 OSA では下顎前方誘導型口腔内装置 (oral appliance; OA) の使用が挙げられる。OA は、気道狭窄を防ぐもので、OSA 予備軍にも広く使用されている。

これまでの研究で SB と OSA の併存が報告されており、両者には発生の因果関係があると示唆されている。しかし申請者の以前の研究で、SB の生理学的特徴であるリズム性咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity: RMMA) と OSA の特徴である無呼吸・低呼吸の発生特性を調べると、双方の好発睡眠ステージは異なり、それぞれ 1 時間あたりの発生頻度には相関が見られず、両者の発生時間は近接せず独立したものが多かったことから、RMMA と無呼吸の発生機序は直接的な関係は低く、SB と OSA の因果関係も少ないと考えられた。

しかし、SB に対して OA が有効とする報告から、OA 装着による気道狭窄の改善が重要な生理学的要因と考えられる。また、無呼吸や低呼吸とはスコアしない 2% 以下の SpO<sub>2</sub> 低下時に RMMA が発生するとの報告もある。しかし、SB 患者において、呼吸制限の発生や努力性呼吸がどの程度発生しているかわかっていない。

## 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえて、無呼吸や低呼吸よりも、努力性呼吸が気道狭窄による呼吸制限が、SB の発症や憎悪に関わる可能性が明らかとなれば、呼吸制限を回避する様々な方法が SB の治療法の選択しとなりうる。そこで、本研究では、若年成人健常者における呼吸制限の発生頻度、SB 患者における睡眠中の呼吸制限と努力性呼吸の発生様相と睡眠構築、中高年 OSA 患者における RMMA や呼吸イベントの発生と睡眠構築を含めた呼吸との関係、を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### **概要**

若年成人健常者において、SB 患者における睡眠中の呼吸制限と努力性呼吸の発生様相と睡眠構築を明らかにし、さらに中高年の OSA 患者における RMMA の発生と、睡眠構築を含めた呼吸との関係を解析した。睡眠検査とそのデータ解析や睡眠障害の診断には専門知識・技術が必要なため、睡眠医療を専門としたチームを編成して実施した。

### **本文**

#### 1) 若年被験者

歯ぎしりに自覚・他覚症状のある睡眠障害のない若年成人を募り、全身疾患や神経疾患などの既往歴がないか問診し、歯科疾患の有無を口腔内診査してスクリーニングを行った。一次スクリーニングにて選出した被験者に、ポリソムノグラフィ (Polysomnography : PSG) 検査を 2 夜連続

で行った。本研究の PSG では脳波、眼電図、舌骨上筋筋電図、咀嚼筋筋電図( 両側咬筋、側頭筋 ) 前脛骨筋筋電図、いびき音、呼吸、SpO2、心電図、体位を測定し、同時にビデオ撮影も行った。PSG 検査には臨床検査技師免許の資格を持つ学生が装着・計測を行った。1 夜目は PSG 検査に慣れてもらい、2 夜目のデータを解析・診断に使用した。無呼吸・低呼吸の 1 時間あたりの発生頻度 ( apnea hypopnea index : 以下 AHI ) が 5 未満の者のうち、咬筋の RMMA が 1 時間当たり 4 以上の重度の SB 患者を選出した。

解析 1 ) 若年成人 ( 男性 : 56 名、女性 : 47 名、平均年齢 : 24.5 ± 3.0 歳、BMI : 20.9 ± 1.8kg/m<sup>2</sup> ) を対象に、睡眠ポリグラフ検査 ( vPSG ) の 2 夜目のデータを、American Academy Sleep Medicine ( AASM ) 基準バージョン 2.1 に従って解析、Apnea Hypopnea Index ( AHI ) を算出した。AHI 5 回/時の被験者において覚醒閾値を計算した。さらに無呼吸低呼吸イベントは、AASM によって過去に出された 3 つの基準 1999 年のシカゴ基準 ( Chicago ) および 2007 年の推奨および代替基準 ( 2007Rec および 2007Alt ) により再解析を行った。

解析 2 ) 69 名の被験者を、高頻度のリズム性咀嚼筋活動 ( RMMA ) を有する群 ( N = 28, RMMA index 4/hr ) と、低頻度の RMMA を有する群 ( N = 16, 2 RMMA index < 4/hr ) 健康群 ( N = 25, RMMA index < 2/hr ) に分け、3 群における睡眠時の呼吸関連変数について比較した。比較に用いた呼吸状態の評価は、解析 1 ) と同様の方法を用いた。

#### 1) OSA 患者

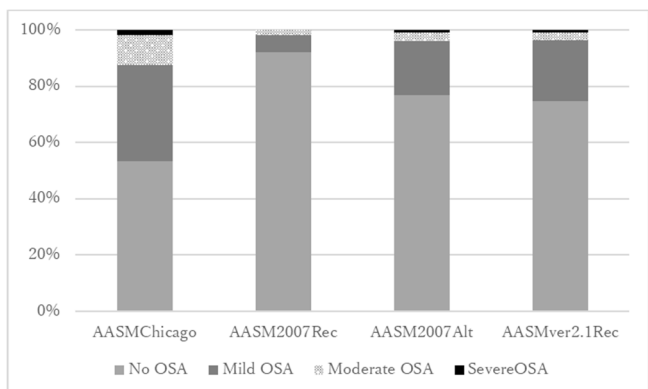
OSA 患者 36 名のデータを解析し、AHI が 5 以上を OSA と判断した。OSA 患者の内、1 時間当たりの RMMA 数が 2 以上を SB 併発患者とし、SB 併発群と対照群という 2 群に分けた。

#### 解析項目

被験者群の特性として、全ての被験者の人数と性別を求め、年齢と BMI の平均値を算出した。SB と OSA に対する自覚的、他覚的の症状については、各質問項目に対して症状が認められる者 ( Yes ) とそうでない者 ( No ) の人数を求め、それぞれの群に占める割合を算出した。咬筋筋電図については RMMA に加えて不規則な咀嚼筋活動 ( non specific muscle activity : NSMA ) も解析し、1 時間当たりの活動数を算出した。以上により算出したデータを適宜群間で比較した。OSA 患者では呼吸と SB の関連について調べるため RMMA index と NSMA index、それぞれ AHI との相関を一夜・NREM・REM の睡眠段階を変えて調べた。

## 4 . 研究成果

i) 健康な若年成人の被験者 103 名 ( 男性 : 56 名、女性 : 47 名、平均年齢 : 24.5 ± 3.0 歳、BMI : 20.9 ± 1.8kg/m<sup>2</sup> ) は高い睡眠効率 ( 93.2% ) を特徴とする良好な睡眠を有していた。AHI 中央値は 2.1Rec 基準では 2.4 ± 4.5/hr で、男性 ( 中央値 [ 範囲 ] = 4.0 [ 0.3-35.8 ] /hr ) が女性 ( 1.6 [ 0.1-18.1 ] /hr ) よりも有意に高かった。AHI 5/hr および 15/hr の有病率はそれぞれ 25.2 および 3.9% であった。覚醒閾値は -

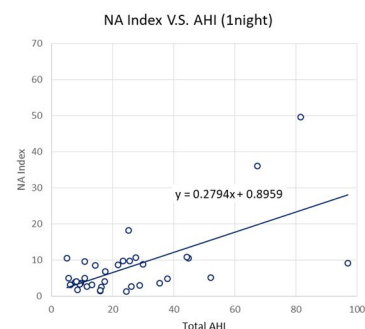
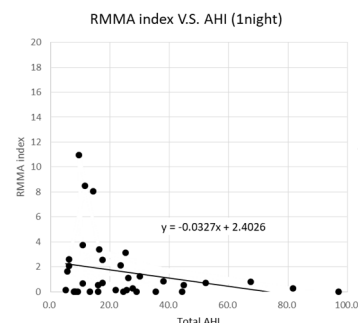


7.7 ± 2.6cmH<sub>2</sub>O と推定された。AHI は、2007Rec ( 0.8 [ 0-18.2 ] 回/時 ) 2007Alt ( 2.0 [ 0.1-32.2 ] 回/時 ) で、Ver2.1 ( 2.4 [ 0.1-32.9 ] /hr ) Chicago ( 4.6 [ 0.4-35.8 ] /hr ) に比べて低かった。

AHI が 5/hr 以上の被験者の割合は、気流制限のみで低呼吸を算出する Chicago (44.6%) が 2.1Rec と比較して約 2 倍であった。基準の差異による AHI 値への影響が現在まで欧米人での報告とは異なった傾向を示し、現行基準 (2.1Rec) では非肥満の日本人若年者の 25% が自覚症状のない睡眠時無呼吸を有していることが判明し (右図)、頻繁な気流制限の存在が、日本人の睡眠時無呼吸の発症の危険因子である可能性が示された。

ii) 高頻度のリズム性咀嚼筋活動 (RMMA) を有する群 (N = 28、RMMA index 4/hr) と、低頻度の RMMA を有する群 (N = 16、2 RMMA index < 4/hr) 健常群 (N = 25、RMMA index < 2/hr) では睡眠構築に有意な差はなかった。Micro-arousal index は高頻度 RMMA 群が健常群に比べて高かったが、Arousal index や睡眠効率に差はなかった。REM・NREM 睡眠時の AHI や、無呼吸・低呼吸イベント持続時間、SpO<sub>2</sub> 低下関連変数等について 3 群間に差を認めなかった。米国睡眠医学会 (AASM) の異なる 4 つの低呼吸基準 (Chicago、2007Rec、2007Alt、2.1Rec) にしたがって評価した AHI についても 3 群に有意な差はなかった。AHI ≥ 5/hr を示した被験者割合については、4 つの低呼吸基準すべてにおいて 3 群に差はなかったが、低呼吸基準によってその割合に差が認められた。その割合は、2007Rec では低く、2007Alt および 2.1Rec では 12.5 ~ 28%、Chicago では 31 ~ 50% であった。SB の有無や程度により睡眠時の呼吸関連変数に差はなかったが、睡眠時無呼吸関連症状のない健康若年成人であっても、一定の割合で呼吸制限のある者が存在する可能性が示唆された。

iii) OSA 患者では SB 併発群 (N = 10、RMMA index 2/hr) の方が OSA 群 (N = 26、RMMA index < 2/hr) より Stage R の割合が有意に高かった。睡眠段階別に見た RMMA index は SB 併発群の方が OSA 群より Stage N1 + N2 と Stage R で有意に高かった。同様に NSMA index は SB 併発群の方が OSA 群より Stage R で有意に高かった。ただし、睡眠段階別に見た AHI は Stage R において SB 併発群の方が OSA 群より有意に低かった。AHI と RMMA index との相関は一夜、NREM、REM すべてにおいて相関は認められなかったが、NA index との AHI の相関は一夜、NREM、REM すべてにおいて有意な相関が認められた (上図)。以上から、SB を併発する OSA 患者は一般的に無呼吸・低呼吸に陥りやすい Stage R が増加する傾向があるが、OSA 患者における呼吸イベントは RMMA とは異なる咀嚼筋活動を上昇させる可能性が高く、OSA が SB の直接的な誘因ではない可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 加藤隆史、白石優季、豊田理紗、原木真吾、辻阪亮子	4. 巻 -
2. 論文標題 歯ざりしり評価の臨床的意義と、その評価方法について教えてください。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 -
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 Okura M, Nonoue S, Tsujisaka A, Haraki S, Yokoe C, Taniike M, Kato T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Polysomnographic analysis of respiratory events during sleep in young non-obese Japanese adults without clinical complaints of sleep apnea.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Sleep Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664	査読の有無 有
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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大倉睦美、野々上茂、上村真代、辻阪亮子、谷池雅子、加藤隆史
2. 発表標題 終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した健康若年成人におけるApnea-Hypopnea index
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大倉睦美、野々上茂、上村真代、辻阪亮子、谷池雅子、加藤隆史
2. 発表標題 終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した健康若年成人におけるApnea-Hypopnea index Polysomnographic analysis of airflow limitations, hypopnea and apnea during sleep in consecutive 83 young lean Japanese adults without clinical complaints of sleep apnea
3. 学会等名 第10回日本臨床睡眠医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chizuko Yokoe, Akiko Tsujisaka, Shingo Haraki, Mutsumi Okura, Takafumi Kato
2. 発表標題 Sleep-related respiratory variables in sleep bruxism: a controlled study.
3. 学会等名 Oral Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原木真吾, 辻阪亮子, 豊田理紗, 石垣尚一, 瑞森崇弘, 矢谷博文, 加藤隆史
2. 発表標題 夜連続のポリソムノグラフィ検査における睡眠時ブラキシズムの重症度診断の比較
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Toyota, M. Okura, S. Haraki, A. Tsujisaka, H. Adachi, K. Ikebe, H. Yatani, T. Kato
2. 発表標題 Masseter Muscle Activity During REM Sleep in Sleep Bruxism
3. 学会等名 97th. IADR General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	加藤 隆史  (Kato Takafumi)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大倉 睦美  (Okura Mutsumi)		
研究協力者	横江 千寿子  (Yokoe Chizuko)		
研究協力者	原木 真吾  (Haraki Shingo)		