

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：33602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19138

研究課題名(和文)脳波評価を基盤とした薬剤投与による睡眠時ブラキシズム抑制効果発現メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of sleep bruxism suppression by drug administration based on EEG evaluation

研究代表者

吉田 裕哉 (Yoshida, Yuya)

松本歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：60783298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時ブラキシズム(SB)の筋活動には様々なパターンがあることが示されているが、これらの多寡を考慮せず一括りに診断されているため、正確な治療がなされていない。申請者らの先行研究でクロニジンのSB抑制効果を認めたことを踏まえ、本研究は睡眠ポリグラフ検査(PSG)を用いることで得られる病態分類ごとの抑制効果・脳波活動への影響を検証するものだが、新型コロナウイルス感染症の拡大により被験者にクロニジンを服用させ、体調等を管理しながらPSGを施行することが困難となった。そこで、副作用の懸念のある薬剤を用いることなく、SB抑制効果を期待できる振動刺激によるバイオフィードバック療法に着目し調査した。

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(SB)は、睡眠中の非機能的な顎運動であり、顎口腔系の諸器官に様々な悪影響を及ぼし、補綴歯科領域における患者のQuality of lifeの低下を招く原因である。本研究は睡眠ポリグラフ検査(PSG)を用いることで得られるSBの生理学的病態分類ごとの抑制効果・脳波活動への影響を検証し薬剤によるSB抑制効果発現メカニズムの解明につながる知見を得るためのものである。

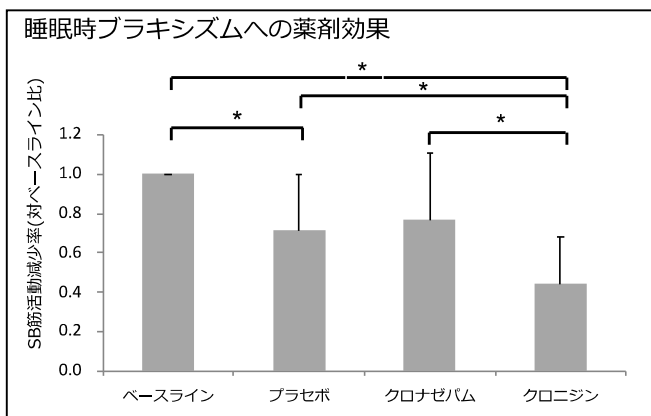
研究成果の概要(英文)：There are various patterns of muscle activity in sleep bruxism (SB), the diagnosis of SB has been lumped together without taking into account the amount of activity in each pattern, and therefore, accurate treatment has not been provided. Based on the previous study by the applicants, which showed that clonidine suppressed SB, this study was conducted to verify the effect of clonidine on suppression and EEG activity for each physiological pathological classification of SB, which could be obtained by using polysomnography (PSG). However, due to the spread of the new coronavirus infection, it has become difficult to perform PSG with the subjects taking clonidine and controlling their physical condition. Therefore, we focused on biofeedback therapy using vibration stimulation, which is expected to have a suppressive effect on SB without using drugs with possible side effects.

研究分野：睡眠歯科医学

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(Sleep Bruxism: SB)は、睡眠障害国際分類(International Classification of Sleep Disorders)において「過度の睡眠覚醒活動を伴う、睡眠中の歯ぎしりまたは食いしばりによって特徴づけられる反復的な顎筋活動」と定義されている。SBによって生じる過大な咬合力による顎口腔系への破壊的作用は、歯の咬耗、歯の破折や補綴装置の破損を引き起こし、歯周疾患の増悪因子や顎関節症の原因となるなど、顎口腔系の諸器官に様々な障害をもたらすとされている。つまり、口腔健康を維持し歯科治療の良好な予後を担保する上では、SBの管理が非常に重要である。SBの管理方法として、薬物療法、オクルーザルスプリントを用いる方法、バイオフィードバック療法、認知行動療法などの方法が知られている。睡眠中の咀嚼筋活動の発生には、自律神経系の交感神経の興奮が関与することが主要な病態と考えられており、数種の薬物の有効性が検証されてきた。申請者は、先行研究としてプラセボ二重盲検法を用いてベンゾジアゼピン系 GABA 作用薬のクロナゼパム、² アドレナリン受容体作動薬のクロニジンを被験者に無作為に投与し、PSG を用いて SB 抑制効果を比較検討した[Sakai T et al. J Sleep Res 26: 73-83, 2017]。その結果、クロニジンはクロナゼパムに比べて有意に抑制効果を示し、クロニジンの交感神経系の抑制効果とその発現に関わる可能性が示唆された(図)。しかし、加藤らによると、睡眠中の咀嚼筋活動の発生には、睡眠中の自律神経系の交感神経の興奮の他に完全な覚醒に至らない脳波活動の変化である微小覚醒が関与すると考えられており[Kato T et al. J Dent Res 80: 1940-1944, 2001]、本研究においても自律神経系の抑制だけでは説明がつかないSBの抑制現象が見られた。クロニジン投与時の微小覚醒については不明な点が多く、微小覚醒への影響も考えられるため本研究の着想に至った。



当初は、薬剤服用による SB 抑制効果の発現メカニズムの解明を行うことを目的としたが、研究を行う過程において、新型コロナウイルス感染症の世界的な拡大により被験者自身を睡眠研究室に訪訪させ、SB 抑制効果の期待できるクロニジン等の服用させ、体調等を管理しながら睡眠ポリグラフ検査(PSG)を施行することが困難となった。そこで、家庭内環境で副作用の懸念のある薬剤を用いることなく、副作用なしにSBの抑制効果を期待できる振動刺激によるバイオフィードバック療法に着目し調査することとした。

2. 研究の目的

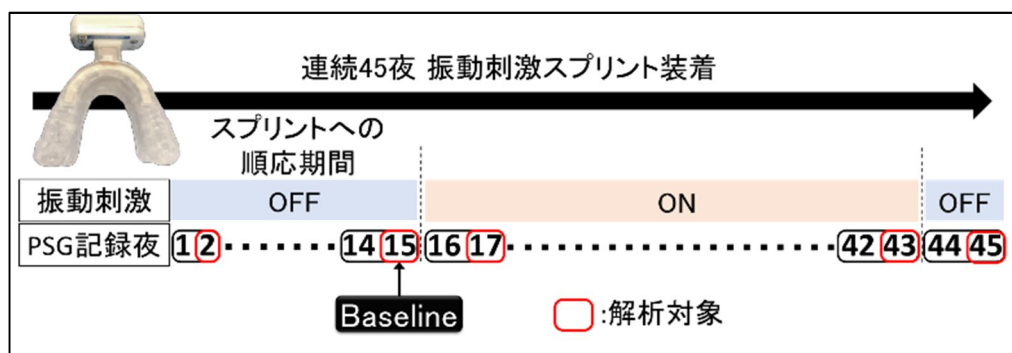
原田らはオクルーザルスプリント療法は、一時的に SB 関連筋活動を低下させるものの、スプリントへの順応によりその効果は1~2週程度で消失し、長期的なSB抑制効果が期待できないことを報告しているが、スプリントへの順応後でも、SBによる咬合力から歯や補綴装置を保護することができるため、SB管理方法として広く一般に用いられている。一方、SBに対するバイオフィードバック療法としては、音や電気、振動などの刺激を利用する方法が報告されている。振動刺激を用いる方法は渡邊らにより初めて報告され、スプリント内のパイプを咬合圧に応じて振動させることで、1名のSB患者において、咬合圧ベースで25~44%程度のSB抑制効果を報告している。我々の先行研究では、振動刺激スプリントによるSB抑制効果の検討を行い、咬筋筋活動(EMG)を指標として、スプリント装着直後においても、また、2週間の使用によりスプリントへ順応が確認された時点でも有意にSB episode回数、持続時間が抑制されることを報告した。しかし、いずれも振動刺激を付与した測定期間が短く、臨床応用にあたり、装置の長期使用を想定した研究が必要であった。そこで本研究では、2週間のスプリントへの順応期間の後に4週間にわたり振動刺激を与えた場合の振動刺激によるSB関連筋活動の抑制効果を検証することを目的とした。



3. 研究の方法

被験者は、2020年2～10月にかけて、健康成人を募集した。採択基準は、(1) 20歳以上35歳未満、(2) 臨床検査（一次スクリーニング）によりSB臨床診断基準を満たすこととした。SB臨床診断基準は、DubéらのSB臨床診断基準に従い（Dubé, et al. J Dent Res. 2004）次のi)およびii)を満たすものとした。過去6カ月以内に週3回以上の歯の歯ぎしり音を睡眠同伴者により指摘されていること、次の①～③のいずれかを満たすこと：①象牙質に及ぶ咬耗が3歯以上に存在すること、起床時に顎顔面領域に筋疲労・痛みがあること、随意噛み締め時の咬筋肥大が認められること。なお、除外基準は、(1) 欠損歯が2歯以上（第三大臼歯を除く）、(2) 可撤性義歯の使用、(3) 睡眠・口腔顎顔面運動に影響を及ぼす薬剤の使用、(4) 過度の飲酒や薬物乱用、(5) 治療中の医科・歯科疾患（歯列矯正を含む）、(6) 神経疾患及び精神疾患の既往、(7) SB以外の睡眠障害の既往とした。次に、簡易型睡眠ポリグラフ（PSG）装置を用いた二次スクリーニング検査で確定診断を行い、最終的に11人の健康成人（男性7名、女性4名、平均年齢27.4±2.8歳）を動員した。二次スクリーニングは、咬筋EMGチャンネルを追加した簡易型PSG装置を用い、被験者に自宅環境下での2夜連続の測定を指示した。1夜目を測定装置への順応とし、2夜目の測定結果を用いて診断した。SB診断は、LavigneらのPSG検査における診断基準（Lavigne, et al. J Dent Res. 1996）を参考に改変し、1時間あたりのSB episode数が4回以上、SB episode1回あたりのSB burst数が6回以上、1時間あたりのSB burst数が25回以上、の1つ以上を満たすこととした。振動刺激を利用したSB抑制装置は、オクルーザルスプリントと振動制御ユニットを組み合わせることで製作した。オクルーザルスプリントは、レジンを用いて上顎スプリントの咬

面下約1mmに、厚さ40μmの



合面下約1mmに、厚さ40μmの Piezofilm を埋め込んだ。Piezofilm は、咬合力により変形すると電気信号を発生し、あらかじめ設定されたしきい値を超えると出力信号を生成し、これにより振動制御ユニットが駆動する。振動の動作スケジュールは振動制御ユニットで設定した。スプリントは、習慣性開閉口位で下顎全歯と均等に接触するように咬合調整を行った。被験者には自宅環境下で連続45夜の振動刺激スプリント装着を指示し、簡易型PSG装置による記録を合計10夜行った。スケジュールを図に示す。最初の2週間は、スプリントへの順応期間として振動を与えず、15夜目をBaselineとした。その後の4週間（16～43夜目）に振動刺激を与え、44夜目と45夜目には振動刺激を与えなかった。連続45夜のうち、簡易型PSG装置による記録は2夜連続で、1/2夜、14/15夜、16/17夜、42/43夜、および44/45夜の計10日実施し、1夜目を簡易型PSG装置に対する順応として、2夜目のデータを解析対象とした。SB関連筋活動として、就寝前の最大咬みしめ時の筋収縮（Maximum Voluntary Contraction: MVC）に対する10%MVC以上の咬筋筋活動をもとに、1名の歯科医師がSB episodeをスコアリングした。そこから、SB変数として、1時間あたりのSB episode回数と1時間あたりのSB episode持続時間を算出した。

4. 研究成果

オクルーザルスプリントによる振動フィードバック刺激は、2週間のスプリント順応期間後、睡眠障害を伴わずに、SB episode回数と持続時間を4週間にわたり継続して抑制することが示された。これは、今回用いたSB抑制装置が、長期的なSBの管理に有効である可能性を示唆していると考えられる。スプリントベースの振動刺激フィードバック装置は、標準的なスプリントと同様の感覚で使用できるため、他のバイオフィードバック装置に比べて患者のコンプライアンスの面でも有利である。以上のことから、オクルーザルスプリントを用いた振動フィードバック刺激システムの臨床的有用性は高いと考えられる。今後は、SBに関連する臨床徴候の改善度なども併せて、調査していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohara Hironobu, Takaba Masayuki, Abe Yuka, Nakazato Yukari, Aoki Risa, Yoshida Yuya, Suganuma Takeshi, Baba Kazuyoshi	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Effects of vibratory feedback stimuli through an oral appliance on sleep bruxism: a 6-week intervention trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	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） 10.1007/s11325-021-02460-7	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 -

1. 著者名 Yoshida Yuya, Clark Glenn	4. 巻 -
2. 論文標題 Accuracy of online symptom checkers for diagnosis of orofacial pain and oral medicine disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	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） 10.2186/jpr.JPOR_2019_499	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 該当する

1. 著者名 Nakamura Hirotaka, Takaba Masayuki, Abe Yuka, Yoshizawa Shuichiro, Suganuma Takeshi, Yoshida Yuya, Nakazato Yukari, Ono Yasuhiro, Clark Glenn T., Baba Kazuyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of a contingent vibratory stimulus delivered by an intra-oral device on sleep bruxism: a pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	6. 最初と最後の頁 363 ~ 372
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11325-019-01782-x	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nocera L, Vistoso AM, Yoshida Y, Abe Y, Nwoji C, Clark GT
2. 発表標題 Building an Automated Orofacial Pain, Headache and Temporomandibular Disorder Diagnosis System Building an Automated Orofacial Pain, Headache and Temporomandibular Disorder Diagnosis System
3. 学会等名 American Medical Informatics Association (AMIA) 2020 Annual Symposium (Virtual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小原大宜, 中里友香理, 青木理紗, 吉田裕哉, 高場雅之, 安部友佳, 菅沼岳史, 馬場一美
2. 発表標題 睡眠時ブラキシズムに対する振動刺激を用いた長期的抑制効果の予備的検証
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第63回学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩田隆紀、水谷幸嗣、岩野義弘、松浦孝典	4. 発行年 2022年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 256
3. 書名 歯科衛生士・歯科助手 おしごとハンドブック	

〔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

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