

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24069

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムの日間変動に関わる睡眠調節因子の実験的検証

研究課題名(英文) Experimental validation of sleep regulatory factors involved in the diurnal variation of sleep bruxism

研究代表者

原木 真吾 (haraki, shingo)

大阪大学・歯学研究科・招へい教員

研究者番号：70845982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、若年成人において睡眠検査室での2夜連続のポリソムノグラフィ検査を行った。そして睡眠時ブラキシズム(SB)の重症度診断を行い、日間変動による診断への影響を検証した。その後、重症度の高い群において、咀嚼筋活動の変動と睡眠との関連性を調べた。その結果、第一夜効果によりSBと関連のあるリズム性咀嚼筋活動(RMMA)が減少することが明らかとなり、重症度診断のための日数には配慮が必要である可能性が示唆された。また重症度の高い群では、RMMAの日間変動が大きく、その変動には睡眠の質の低下に伴って増加する覚醒よりも、睡眠周期に伴って発生する覚醒の影響が関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科の臨床現場ではすでに様々な治療方法が提案されているが、睡眠時ブラキシズムの診断方法は確立されておらず、病態生理は不明である。本研究では、第一夜効果による睡眠の質の低下がRMMAの発生を誘発するものでないことを明らかにした点が学術的に意義がある。また睡眠時ブラキシズムの日間変動の動態に関する生理学的機序を明らかにすることは、睡眠時ブラキシズムの診断や治療の評価において、科学的アプローチを明確にする一助となったと考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, polysomnography (PSG) testing was performed on two consecutive nights in a sleep laboratory in young healthy adults. The severity of sleep bruxism (SB) was then diagnosed, and the influence of diurnal variation on the SB diagnosis was examined. Subsequently, in the severe SB group, we examined the relationship between variability of masticatory muscle activity and sleep. The results showed that rhythmic masticatory muscle activity (RMMA), a diagnostic marker of SB, decreased on the first night of PSG testing due to the first night effect, and that the diurnal variability of RMMA was greater in the severe SB group. In addition, the variability was influenced by the changes of arousal occurrence related to ultradian rhythms, rather than the increase of arousal-related variables.

研究分野：睡眠歯科

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、運動が抑制される睡眠中にリズム性咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity: RMMA) が頻発することを特徴とした睡眠障害である。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。その病因は多因子性とされているが、未だ不明な点が多い。

SB は American Academy Sleep Medicine (AASM) において、睡眠運動障害であると定義されている。しかし、歯科領域において問題とされる一方、SB の与えるリスクを予測した上で、リスクがそれほど高くないと診断されれば、良好な口腔内環境を管理しつつ SB と共存するという一面もある。SB は疾患であるのか、それとも習癖であるのかの明確な答えは出ていない (Raphael, J Oral Rehabil 2016)。

申請者は、健康な若年成人である被験者を対象としたポリソムノグラフィ (Polysomnography: PSG) 検査を用いた研究により、睡眠構築や心理的因子が、SB の重症度を定める可能性は低いという結論を得た (Haraki, J Oral Fac Pain Headache 2019)。これまでの研究では、睡眠中の咀嚼筋活動や RMMA の発生には日間変動が生じることは示されており (Lavigne, J Sleep Res 2001)、その病態生理機構は不明である。睡眠検査室における PSG 検査では First-night effect (FNE) により第 1 夜の睡眠の質が低下すると言われているが (Toussaint, Sleep 1995)、FNE は SB と関連のある咀嚼筋活動にも影響を及ぼし、RMMA の頻度は第 1 夜で低いと報告されている (Miettinen, J Clin Sleep Med 2018)。これらの研究報告から、SB の重症度の個人間変動に関しては、睡眠構築や心理的因子との関連性は低いようだが、個人内での変動においては関連性を見出せる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえると、SB の日間変動の病態生理機構を解明することは、SB の生理学的意義の解明につながり、また SB の新規治療法の開発に向けた糸口になると考えた。そこで、本研究では、若年成人健常者を対象に、SB の日間変動による SB 重症度の変化の様相、重度 SB 被験者における咀嚼筋活動と睡眠構築の日間変動における関連性、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、2 夜連続の PSG 検査を行い、SB 診断の指標となる 1 時間あたりの RMMA の頻度である RMMA index をはじめとした咀嚼筋活動と、睡眠全体の変数および睡眠周期のような睡眠の流れに關与するデータなど、幅広く解析を行い、SB 重症度診断および咀嚼筋活動と睡眠構築との関係を解析した。睡眠検査とそのデータ解析には専門知識・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

若年被験者

睡眠障害がなく、歯科治療中でない健康な若年成人を募り、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、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大学院生が主に装着・計測を行った。得られた2夜分のデータを解析・診断に使用した。咬筋の RMMA index が4以上であれば重度 SB として、また RMMA index が2以上4未満であれば軽度 SB として、RMMA index が2未満であれば非 SB として選出した。

解析1) 若年成人(男性:25名、女性:18名、平均年齢:23.7±0.32歳、BMI:20.7±1.6kg/m²)を対象に、PSG 検査の2夜分のデータを、AASM 基準バージョン 2.1 に従って解析し、各睡眠変数を算出した。また、RMMA ならびに非リズム性の不規則な咀嚼筋活動(non-specific muscle activity: NSMA)に関して算出を行った。得られた睡眠変数のデータを2夜間で比較して、本研究における FNE の程度の検証を行った。また、得られた RMMA index の数値に従って各被験者における1夜目の SB 重症度と2夜目の SB 重症度をそれぞれ診断した。得られた2夜間の SB 重症度診断の一致率を解析した。

解析2) 解析1) の被験者のうち、2夜間での顕著な RMMA index の変動を認めた、検査第2夜に重度 SB と診断された15名の被験者に関しては、さらなる解析を行った。検査第1夜と検査第2夜の間での咀嚼筋活動の発生する特徴の違いや、咀嚼筋活動の変動と睡眠構築の変動の関連性について、より詳細に解析した。

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。PSG のデータより各睡眠変数を算出し、うち咬筋筋電図については、RMMA に加えて 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2夜間で比較した。また、RMMA index によって SB の重症度診断を行い、2夜間での重症度診断の一致率を求めて、その傾向を分析した。重症度診断より明らかになった重度 SB 群に関して、睡眠構築の変動と咀嚼筋活動の関連について調べるため、2夜間での RMMA と NSMA における睡眠段階ごとの占有率の変化や、咀嚼筋活動の発生と覚醒反応の関与している割合の変化、RMMA と NSMA の変動率と、それぞれの睡眠変数の変動の相関を調べた。また、睡眠周期に対する RMMA と NSMA の分布のサイクルを算出し、2夜間でその傾向を比較した。

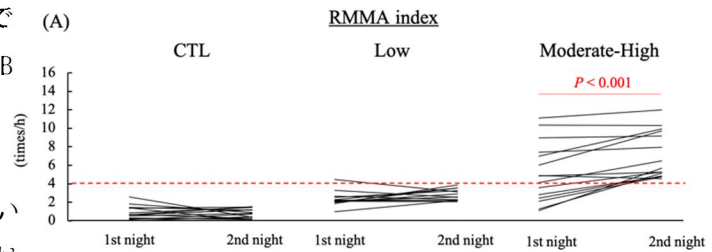
4 . 研究成果

- i) 健康な若年成人の被験者 43 名(男性:25名、女性:18名、平均年齢:23.7±0.32歳、BMI:20.7±1.6kg/m²)は検査2夜ともに睡眠の質は高い傾向にあったものの、1夜目では睡眠効率や入眠潜時が有意に低く、覚醒反応は有意に多いなど、顕著な FNE を認めた。RMMA index に関しても1夜目で有意に低く(1夜目 vs 2夜目、中央値[範囲]= 2.1[0.0-11.1] /hr vs 2.6[0.0-12.0] /hr) FNE を認めた。RMMA index に基づき SB の重症度診断をしたところ、1夜目は非 SB 群 18 名、軽度 SB 群 15 名、重度 SB 群 10 名であり、2夜目は非 SB 群 15 名、軽度 SB 群 13 名、重度 SB 群 15 名であった。重症度の一致率は全体

で 76.7% (33/43) であり、重症度が変わった被験者の 80% (8/10) で重症度は上昇した。2 夜目の SB の重症度ごとに 1 夜目の重症度との一致率を見てみると、非 SB 群では 93.3% (14/15)、軽度 SB 群では 77.8% (14/18)、重度 SB 群では 66.7% (10/15) であり、それぞれの RMMA index の 2 夜間で

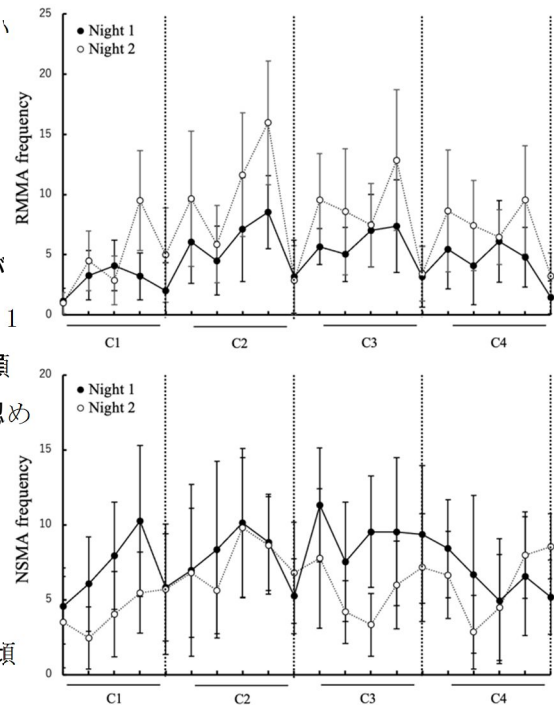
(A) の変化を確認すると、重度 SB 群のみ有意差が見られた(右図) によって、PSG 検査における SB の重症度診断の点においては、1 夜目に非 SB ないしは

重度 SB と診断される場合、1 夜のみでも診断精度は高いが、重度 SB 群の RMMA の変動する性質により、1 夜目に軽度 SB と診断される場合には、2 夜目以降の確定診断が必要である可能性が示唆された。そして、睡眠変数の FNE はあったものの、2 夜ともに高い睡眠の質であった本研究系において、重度 SB 群では、RMMA index の約 19% も増加していた。この重度 SB 群における 2 夜の睡眠や咀嚼筋活動のデータから、未知である RMMA の病態生理機構の解明につながると考え、さらに詳細の解析を行うこととした。



ii) 重度 SB 群 15 名 (男性:8 名、女性:7 名、平均年齢 23.2 ± 1.3 歳、BMI:20.4 ± 2.0) では、1 夜から 2 夜にかけて RMMA index が約 19% 増加する一方で、NSMA index は約 18% 減少しており、総咀嚼筋活動は 2 夜間で差がなかった。睡眠変数との関連として、RMMA の変化と睡眠変数の変化には明らかな相関はなかったが、NSMA には覚醒が関与する多くの睡眠変数の変化との間に相関があった。RMMA は 1 夜から 2 夜にかけて群発する割合が上昇し、睡眠段階におけるノンレム睡眠の浅い

段階での占有率が有意に上昇した。睡眠周期との関連に関しては、過去に睡眠周期のレム睡眠に入る前の段階で、特に第 2 周期や第 3 周期において RMMA の発生頻度は増加するという報告があるが (Huynh, J Sleep Res 2006)、本研究では 1 夜目と比較して、2 夜目では RMMA の発生頻度の増加に伴って、顕著に同様の傾向を認めた(右図)。一方で NSMA に関しては、1 夜目から 2 夜目にかけて、浅い睡眠段階や覚醒時での占有率に有意な現象を認めるが、全体的に減少傾向である印象で、睡眠周期の頻度分布にも、2 夜共に特徴的な傾向を認めなかった(右図)。



以上から、RMMA はウルトラディアンリズムの影響を強く受けており、一方で NSMA は非特異的な覚醒反応に伴って変化しており、発生機序が明確の異なることが明らかとなった。RMMA の発生には、睡眠のウルトラディアンリズムの調節に関与する中枢神経機構が、三叉神経の運動制御機構に何らかの影響を与えている可能性が高いと示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Haraki Shingo, Tsujisaka Akiko, Toyota Risa, Shiraishi Yuki, Adachi Hiroyoshi, Ishigaki Shoichi, Yatani Hirofumi, Taniike Masako, Kato Takafumi	4. 巻 75
2. 論文標題 First night effect on polysomnographic sleep bruxism diagnosis varies among young subjects with different degrees of rhythmic masticatory muscle activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 395 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2020.08.012	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 Imai Hideto, Haraki Shingo, Tsujisaka Akiko, Okura Mutsumi, Adachi Hiroyoshi, Ohno Yuko, Yatani Hirofumi, Kato Takafumi	4. 巻 65
2. 論文標題 A lack of specific motor patterns between rhythmic/non-rhythmic masticatory muscle activity and bodily movements in sleep bruxism	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.JPR_D_20_00012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okura Mutsumi, Nonoue Shigeru, Tsujisaka Akiko, Haraki Shingo, Yokoe Chizuko, Taniike Masako, Kato Takafumi	4. 巻 16
2. 論文標題 Polysomnographic analysis of respiratory events during sleep in young nonobese Japanese adults without clinical complaints of sleep apnea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 1303 ~ 1310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5664/jcsm.8498	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 Kishi A, Haraki S, Toyota R, Shiraishi Y, Kamimura M, Taniike M, Yatani H, Kato T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Sleep stage dynamics in young patients with sleep bruxism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsz202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 原木真吾、辻坂亮子、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 睡眠時ブラキシズム患者の第一夜効果における睡眠構築と自律神経活動の役割
3. 学会等名 第129回日本補綴歯科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原木真吾、辻坂亮子、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 2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 第128回日本補綴歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toyota R, Okura M, Haraki S, Tsujisaka A, Adachi H, Ikebe K, Yatani H, Kato T
2. 発表標題 Masseter muscle activity during REM sleep in sleep bruxism
3. 学会等名 第97回IADR総会・学術大会（Vancouver, BC, Canada）（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

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
---------	---------