

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293392

研究課題名(和文)慢性筋痛を有する顎関節症患者における睡眠障害と概日リズム変化の解析

研究課題名(英文)Effect of sleep-wake state and physical activity on chronic jaw pain

研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI, Shoichi)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：40212865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は睡眠・覚醒状態および日中の身体活動状態が咀嚼筋の慢性痛に及ぼす影響を明らかにすることである。分析には混合効果モデルを用いた。

前日の熟睡度は顎の痛みに有意に影響していた。前日の身体活動量も顎の痛みに有意に影響していた。前日の顎の痛みは翌日の顎の痛みに有意に影響していた。すなわち、前日の熟睡度が低いと、あるいは前日の身体活動量が少ないと、あるいは前日の顎の痛みが強いと顎の痛みが強くなることが示された。

以上のように睡眠および身体活動量は咀嚼筋の慢性痛の程度に密接に関係しており、個体差治療を進める上で睡眠状態および身体活動状態を評価することの有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：[Purpose]: The objective of this study is to clarify how sleep and physical activities affect chronic myalgia in TMD patients. [Materials and Methods]: Female TMD patients (n=7) and female non-TMD patients (n=9) were recruited. Sleep condition and physical activities were recorded with Actigraph for 14 consecutive days. [Results]: The higher the previous day's physical activity (OR=0.992, p=.000) and the quality of last-night sleep (OR=0.997, p=.038), the lower the jaw pain in the first period became. The higher the previous day's physical activity (OR=0.997, p=.033) and the quality of last-night sleep (OR=0.993, p=.001), the lower the jaw pain in the second period became. The higher the jaw pain of the previous day, the lower the sleep quality became (Odds ratio=.993, p=.049). [Conclusions]: These results suggest that sleep quality and physical activities affect chronic myalgia and that the chronic myalgia and sleep status could form the vicious cycle.

研究分野：顎口腔機能学

キーワード：慢性痛 顎関節症 睡眠障害 概日リズム

1. 研究開始当初の背景

痛みは組織損傷などによる外的環境・内的環境の変化を察知し、生存していくために必須の感覚であり、何らかの異常を自身に伝える警告信号として、進化の過程で獲得されたものであるといわれている¹⁻³⁾。

痛みは病気やけがによる組織損傷や炎症反応により発生し、治癒が進むにつれて消失していくが、組織損傷の通常の治癒期間を過ぎても持続する明らかな生物学的意義が不明な痛みとして慢性痛がある⁴⁾。

慢性痛は治療に反応しにくく、Yunus により提唱された中枢性過敏を原因として発症すると推測される疾患群(中枢性過敏症候群、central sensitization syndrome)⁵⁾の疾患概念に包含されると考えられる。

2. 研究の目的

従来、痛みが睡眠の質を低下させると考えられてきたが、現在では睡眠障害が疼痛閾値を低下させ、疼痛の慢性化や重篤化を招くという仮説も支持されている⁶⁾。近年、睡眠の質が低いときや、睡眠時間が少ないときに慢性痛が強いという報告⁷⁾や日中の身体活動量が低いと慢性痛が強いという報告⁸⁾もなされるようになってきている。

これらの報告からも睡眠や身体活動が慢性痛に対して影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかしながら、睡眠や身体活動と痛みの関係を探る研究はいまだ不足しており、両者の因果関係には不明な点が多いのが現状である。

また、慢性痛には日内変動があることが報告されているが⁹⁾、その痛み自身が慢性痛に及ぼす経時的な影響に関する報告は認められない。

そこで本研究は、被験者毎に 14 日間の連続測定を行い、縦断的にデータ収集を行うことにより、日常生活における睡眠状態、身体活動状態および前日の顎の痛みが顎の痛みに及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

被験者として、2013 年 10 月から 2014 年 11 月の間に研究の概要を説明し、文書による同意が得られた女性 16 名を選択した。

除外基準は、1) 検査中連続して Micro motion logger Actigraph (以下アクチグラフ、A.M.I.社、米国)の装着が困難であるもの；2) 深夜交代勤務のある仕事に従事しているもの；3) 精神疾患の治療中であるもの；4) 妊娠もしくは妊娠の可能性のあるものとした。16 名中 1 名がアクチグラフの装着を続けることに困難を訴えて脱落したため、最終的な被験者数は 15 名となった(平均年齢 38.86 歳 ± 10.10 歳)。15 名のうち 8 名は顎に 3 か月以上継続する慢性痛を有しており、残りの 7 名は顎に慢性痛を認めなかった。

顎に慢性痛を有する被験者のうち 8 名全員が顎関節症と診断された。顎関節症の診断は、日本補綴歯科学会、日本顎関節学会および日本口腔顔面痛学会の指導医および専門医資格を有する臨床経験が 20 年以上の歯科医師 1 名が、臨床所見および顎関節 MRI 検査によって得られた結果を基に、RDC/TMD の診断基準に基づいて確定した。

顎の痛みのない被験者に関しては、訴えがまったくないこと、側頭筋および咬筋の触診を行い、筋の疼痛がまったくないことを確認した。

被験者にはあらかじめアクチグラフの使用方法和質問票への記入の方法についての説明を行った。

(2) 総睡眠時間および身体活動数の測定

総睡眠時間および身体活動数の測定にはアクチグラフを用いた。装置は被験者の非利腕に装着させ、14 日間の昼夜連続測定を行った。アクチグラフは腕時計型の超小型加速度センサーを内蔵した装置で、着脱固定素子と X-Y-Z 方向に配置した piezo 圧電素子により角加速度を検出し、10 Hz で 0.01 G/Rad/sec 以上の動きを検出することができ、約 3 週間の身体活動域の自動測定および記録が可能である。アクチグラフによる睡眠・覚醒の判別能力は、睡眠ポリグラフとの間に 88 ~ 90% の一致度があることが報告されている。アクチグラフは検査室で一定の時間拘束される睡眠ポリグラフと異なり、被験者の日常における身体活動状態および睡眠・覚醒状態などの生活リズムを記録することが可能であり、本研究のような日常の生活環境下における生体現象測定に適していると考えられる。解析には専用ソフトウェア(AW2, A.M.I.社、米国)を使用した。

(3) 質問票

被験者には測定期間中の毎日、質問票への記入を行わせた。患者の主観的な疼痛強度の記録には Visual Analogue Scale (以下 VAS) を用い、顎の痛みは起床後から 3 時間ごとに記録させた。本研究では、予備実験により起床後 6 時間までは顎の痛みが少なく、起床後 6 時間以降から就寝前まで顎の痛みが増加する傾向を示す顎関節症患者やその逆の傾向を示す顎関節症患者が認められたことから、起床後 6 時間までの顎の痛みと起床後 6 時間から就寝前までの顎の痛みに区分して分析を行った。解析には一日ごとの各区分の最大値を使用した。

前夜の熟睡度についても VAS を使用して睡眠の質の評価を行っている報告が認められる。本研究においても起床時に VAS への記入を行わせ、睡眠の質の評価に使用した。

(4) データ分析および解析方法

統計解析には統計解析ソフト IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (日本アイ・ビー・エ

ム社)を使用した。各共変量の分布を示すために記述統計を使用した。顎に痛みを有する群と痛みを認めない群における、1) 総睡眠時間; 2) 身体活動量; 3) 前夜の熟睡度、についての群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。有意水準は 5% とした。身体活動状態および睡眠状態が顎の痛みに及ぼす影響については、生理期間の有無、年齢、および顎関節症の有無によって補正を行った上で、従属変数に対して時系列的に矛盾の生じる共変量を除外し、被験者ごとに 14 日間の連続データについて繰り返し分析を行う必要があるため混合効果モデルを使用した。

混合効果モデルでは、1) 起床後 6 時間内の顎の痛みの最大値; 2) 起床後 6 時間以降の顎の痛みの最大値、を従属変数とし、1) 前夜の総睡眠時間; 2) 前夜の熟睡度; 3) 前日の身体活動数; 4) 前日の起床後 6 時間内の顎の痛みの最大値; 5) 前日の起床後 6 時間以降の顎の痛みの最大値、を共変量とし、オッズ比を算出した。有意水準はすべて 5% とした。分布の正規化を行うためにすべての従属変数は対数変換を行った。

本研究は大阪大学大学院歯学研究科・歯学部・同附属病院倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した(承認番号: H25-E9-2)。本研究内容に関し、申告すべき利益相反はない。

4. 研究成果

(1) 記述統計による各共変量の分布と群間比較

総睡眠時間の中央値は、痛みを認めない群で 400.50 分(第 1 四分位-第 3 四分位: 345.75-454.75)、顎に痛みを有する群で 413.00 分(第 1 四分位-第 3 四分位: 350.00-455.75)であった(図 1)。

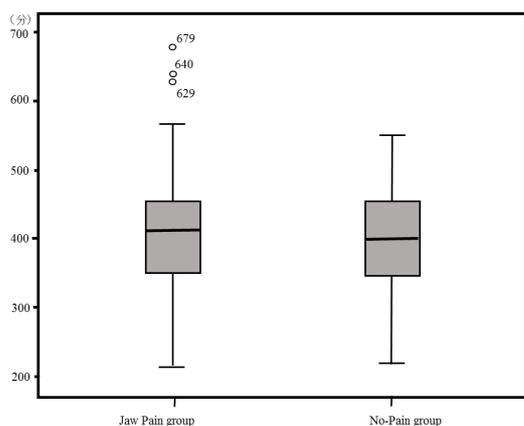


図 1 総睡眠時間の分布

前夜の熟睡度の中央値は、痛みを認めない群で 80.00 (第 1 四分位-第 3 四分位: 60.25-95.50)、顎に痛みを有する群で 68.50 (第 1 四分位-第 3 四分位: 48.25-86.00)であった(図 2)。

身体活動数の中央値は、痛みを認めない群で 247.50 unit (第 1 四分位-第 3 四分位: 222.62-259.75)、顎に痛みを有する群で

203.00 unit (第 1 四分位-第 3 四分位: 184.25-230.25)であった(図 3)。

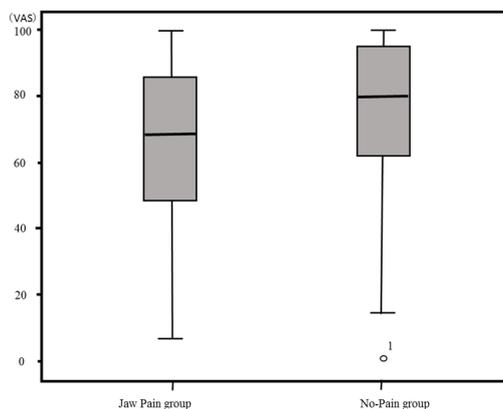


図 2 前夜の熟睡度の分布

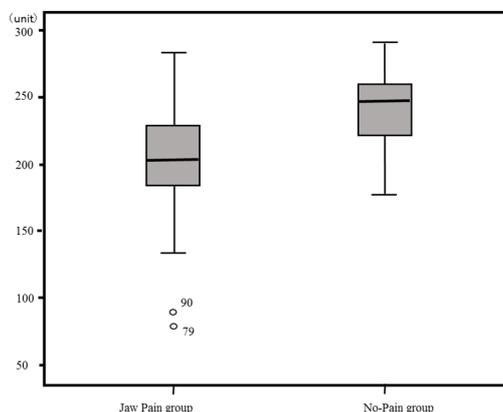


図 3 身体活動数の分布

痛みを認めない群と顎に痛みを有する群における群間の比較では、総睡眠時間には有意な差を認めなかったが ($P=0.726$)、前夜の熟睡度 ($P=0.009$) および身体活動数 ($P<0.001$) はいずれも顎に痛みを有する群が痛みを認めない群よりも有意に低かった。痛みに関する共変量に関しては痛みを認められない群は値が 0 となるため、比較は行わなかった。

(2) 前夜の睡眠状態の影響

前夜の熟睡度と起床後 6 時間内の顎の痛みの最大値との間に有意な関係を認め、前夜の熟睡度が高いほど起床後 6 時間内の顎の痛みが弱くなることが示された(オッズ比: 0.991, P 値: 0.000, 95%信頼区間: 0.988 ~ 0.995) (図 4)。

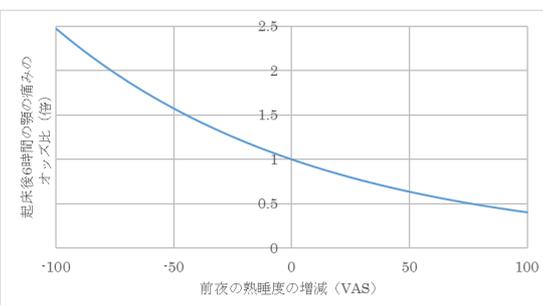


図 4 前夜の熟睡度の増減に対応した起床後 6 時間内の顎の痛みのオッズ比

また、前夜の熟睡度と起床後6時間以降の顎の痛みの最大値との間にも有意な関係を認め、前夜の熟睡度が高いほど起床後6時間以降の顎の痛みが弱くなることが示された(オッズ比:0.993, P値:0.000, 95%信頼区間:0.989~0.996)(図5).

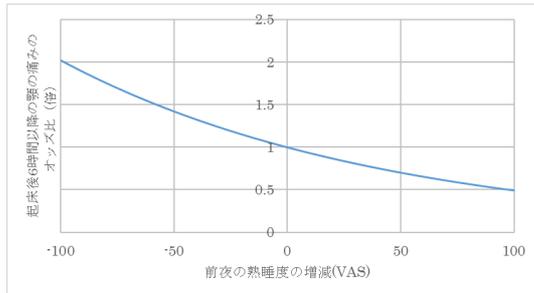


図5 前夜の熟睡度の増減に対応した起床後6時間以降の顎の痛みのオッズ比

一方、前夜の総睡眠時間と起床後6時間内の顎の痛みの最大値の間には有意な関係は認められなかった(オッズ比:0.999, P値0.215, 95%信頼区間:0.998~1.000). 同様に、前夜の総睡眠時間と起床後6時間以降の顎の痛みの最大値の間にも有意な関係は認められなかった(オッズ比:0.999, P値:0.230, 95%信頼区間:0.998~1.000).

(3) 前日の身体活動状態の影響

前日の身体活動数と起床後6時間内の顎の痛みとの最大値の間には有意な関係を認め、前日の身体活動数が高いほど起床後6時間内の顎の痛みが弱くなることが示された(オッズ比:0.997, P値:0.045, 95%信頼区間:0.994~1.000)(図6).

また、前日の身体活動数と起床後6時間以降の顎の痛みの最大値の間にも有意な関係を認め、前日の身体活動数が高いほど起床後6時間以降の顎の痛みが弱くなることが示された(オッズ比:0.997, P値:0.038, 95%信頼区間:0.994~0.999)(図7).

(4) 前日の顎の痛みの影響

前日の起床後6時間内の顎の痛みの最大値と当日の起床後6時間内の顎の痛みの最大値の間には有意な関係を認め、前日の起床後6時間内の顎の痛みが強いほど、当日の起床後6時間内の顎の痛みが強くなることが示された(オッズ比:1.009, P値:0.012, 95%信頼区間:1.002~1.017)(図8).

同様に、前日の起床後6時間以降の顎の痛みの最大値と当日の起床後6時間内の顎の痛みの最大値の間には有意な関係を認め、前日の起床後6時間以降の顎の痛みが強いほど、当日の起床後6時間内の顎の痛みが強くなることが示された(オッズ比:1.006, P値:0.042, 95%信頼区間:1.000~1.013)(図9).

一方、前日の起床後6時間内の顎の痛みの最大値と起床後6時間以降の顎の痛みに有意な関係は認めなかった(オッズ比:1.003, P

値:0.325, 95%信頼区間:0.996~1.011). 同様に、前日の起床後6時間以降の顎の痛みの最大値と起床後6時間以降の顎の痛みの最大値に有意な関係は認めなかった(オッズ比:1.004, P値:0.143, 95%信頼区間:0.998~1.011).

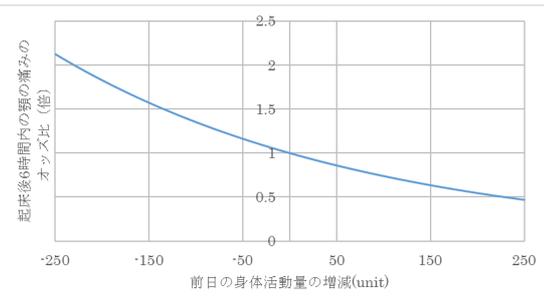


図6 前日の身体活動量の増減に対応した起床後6時間内の顎の痛みのオッズ比

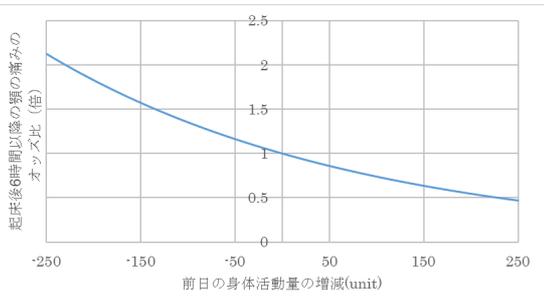


図7 前日の身体活動量の増減に対応した起床後6時間以降の顎の痛みのオッズ比

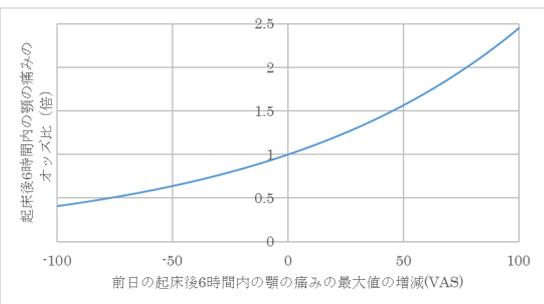


図8 前日の起床後6時間内の顎の痛みの増減に対応した起床後6時間内の顎の痛みのオッズ比

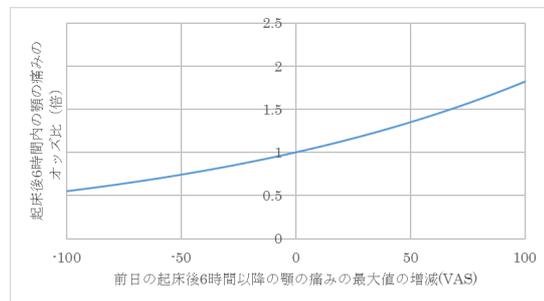


図9 前日の起床後6時間以降の顎の痛みの増減に対応した起床後6時間内の顎の痛みのオッズ比

アクチグラフおよびセルフレポートを用いて睡眠・覚醒状態，身体活動状態および痛みの程度を連続 14 日間にわたって測定し，得られたデータについて混合効果モデルを用いて統計的解析を行い，顎の痛みに影響を与えるリスク因子の探索を行い，以下の結果を得た。

- (1) 前夜の睡眠の満足度が高いと顎の痛みが小さくなることが示された。
- (2) 前日の身体活動量が多いと顎の痛みが小さくなることが示された。
- (3) 前日の顎の痛みが強いと当日の顎の痛みも強くなることが示された。

以上の結果より，睡眠不良および身体活動低下は顎の慢性痛のリスク因子である可能性が示された。

これらのことから，睡眠状態および身体活動状態が顎の疼痛に及ぼす影響が明らかとなり，顎に慢性痛を有する患者に対する個体差治療を進める上で，患者の睡眠状態および身体活動状態を把握し，睡眠不良および身体活動低下を是正していくことの臨床的な有用性が示された。

<引用文献>

- Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Research Bulletin*. 1988; 21: 923-931.
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Research Reviews*. 2004; 46: 123-130.
- Tobin DM, Bargmann CI. Invertebrate nociception: behaviors, neurons and molecules. *Journal of Neurobiology*. 2004; 61: 161-174.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms second edition. IASP Press. 1994: 209-214.
- Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007; 36: 339-356.
- Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep*. 2009; 32: 779-790.
- Lunde L-H, Pallesen S, Krangnes L, Nordhus IH. Characteristics of sleep in older persons with chronic pain a

study based on actigraphy and self-reporting. *The Clinical Journal of Pain*. 2010; 26: 132-137.

Pimentel MJ, Gui MS, Reimao R, Rizzatti-Barbosa CM. Sleep quality and facial pain in fibromyalgia syndrome. *Cranio*. 2014; 10.1179/Doi: 2151090314Y0000000014.

Perruchoud C, Buchser E, Johanek LM, Aminian K, Paraschiv-Ionescu A, Taylor RS. Assessment of physical activity of patients with chronic pain. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*. 2014; 17 Suppl 1: 42-47.

Grootel RJv, Glas HWvd, Buchner R, Leeuw JRJd, Passchier J. Patterns of pain variation related to myogenous temporomandibular disorders. *Clinical Journal of Pain*. 2005; 21: 154-165.

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 0 件)

[学会発表](計 11 件)

石垣尚一. Will today's physical activity and sleep/arousal state affect tomorrow's chronic pain intensity? A brief introduction of the methodology and preliminary results. 大阪大学医学部附属病院疼痛医療センター主催 第12回学術セミナー. 2015年11月9日，大阪大学医学部（大阪府・吹田市）.

熊城圭祐，仙崎勇輝，宇野浩一郎，高岡亮太，石垣尚一，矢谷博文. 睡眠の質の主観的評価と睡眠・覚醒状態との関連. 日本顎口腔機能学会第55回学術大会. 2015年10月31日，11月1日，千里ライフサイエンスセンター（大阪府・豊中市）.

Kumashiro K, Ishigaki S, Senzaki Y, Yatani H. Effect of Chronic Myalgia in TMD Patients on Sleep Status. 16th Biennial Meeting of the International College of Prosthodontists (ICP), September 17-20, 2015, Seoul (South Korea).

Ishigaki S, Uno K, Shintani A, Yatani H. Effect of Sleep and Physical Activity on Chronic Myalgia. EPA (European Prosthodontic Association) 2015, 3-5 September 2015, Prague

(Czech Republic).

石垣尚一, 宇野浩一郎, 桑原俊也, 高岡亮太, 福田修二, 矢谷博文. 顎関節症患者における咀嚼筋の慢性痛が睡眠状態に及ぼす影響. 第 28 回一般社団法人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 共催学術大会. 2015 年 7 月 4, 5 日, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市).

Ishigaki S, Uno K, Shintani A, Yatani H. How Sleep and Physical Activity Affect Chronic Pain. 93rd General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (IADR), March 11-14, 2015, Boston (USA).

Uno K, Ishigaki S, Shintani A, Yatani H. Sleep condition and circadian rhythm in TMD patients with chronic myalgia: a pilot study. Indonesia & Japan Prosthodontic Society Joint Meeting. October 31-November 1, 2014, Bali (Indonesia).

宇野浩一郎, 石垣尚一, 新谷 歩, 矢谷博文. 顎関節症患者における慢性筋痛に睡眠および身体活動が及ぼす影響について. 日本顎口腔機能学会 第 53 回学術大会. 2014 年 10 月 4, 5 日, 日本大学松戸歯学部 (千葉県・松戸市).

石垣尚一, 宇野浩一郎, 新谷 歩, 矢谷博文. 睡眠・覚醒状態および身体活動状態が顎関節症患者における慢性筋痛に及ぼす影響. 平成 26 年度 公益社団法人日本補綴歯科学会 関西支部, 中国・四国支部合同学術大会, 2014 年 9 月 6, 7 日, 倉敷市芸文館 (岡山県・倉敷市).

宇野浩一郎, 松下 登, 高岡亮太, 宮内鉄平, 内田昌範, 石垣尚一, 矢谷博文. 慢性筋痛を有する顎関節症患者における睡眠および概日リズム解析の試み. 日本顎口腔機能学会 第 52 回学術大会. 2014 年 4 月 19, 20 日, 岡山大学歯学部 (岡山県・岡山市).

宇野浩一郎, 高岡亮太, 福田修二, 内田昌範, 桑原俊也, 石垣尚一, 矢谷博文. 顎関節症患者の疼痛発現に関連する精神心理学的リスク因子の検討. 第 26 回日本顎関節学会学術大会. 2013 年 7 月 20 日, 21 日, 学術総合センター一橋記念講堂 (東京都・千代田区).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI, Shoichi)
大阪大学・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 4 0 2 1 2 8 6 5

(2) 研究分担者

矢谷 博文 (YATANI, Hirofumi)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号: 8 0 1 7 4 5 3 0

加藤 隆文 (KATO, Takafumi)
大阪大学・大学院歯学研究科・講師
研究者番号: 5 0 3 6 7 5 2 0

(3) 連携研究者

()
研究者番号:

(4) 研究協力者

内田 昌範 (UCHIDA, Masanori)

宮内 鉄平 (MIYAUCHI, Teppei)

小野 清美 (ONO, Kiyomi)

福田 修二 (FUKUDA, Shuji)

高岡 亮太 (TAKAOKA, Ryota)

松下 登 (MATSUSHITA, Noboru)

宇野 浩一郎 (UNO, Koichiro)