

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：33602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861873

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムが中枢性血圧調節機構に与える影響と低酸素・動脈硬化による修飾

研究課題名(英文) Effects of bruxism on central cardiovascular regulation during sleep and its interaction with hypoxia and arterial baroreflex.

研究代表者

岡田 芳幸 (Okada, Yoshiyuki)

松本歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：70566661

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)：睡眠は血圧低下を誘発するが、これが欠落すると心血管疾患リスクが高まる。睡眠ブラキシズムは心拍数上昇を誘発することから睡眠時昇圧の一つと考えられた。そこで、睡眠中に連続血圧と交感神経活動を時系列解析した結果、睡眠により低下した血圧・交感神経活動はブラキシズム時に上昇し、RR間隔と副交感神経活動は低下した。動脈圧・RR間隔の変化はブラキシズム直前に、自律神経活動の変化は約20秒前から観察された。睡眠や鎮静時に心臓性圧反射感受性は上昇したが、ブラキシズムまたは疼痛時には低下した。一方、交感神経性圧反射感受性はいずれの状態でも維持された。また、ブラキシズムは通常酸素下よりも低酸素下で発生頻度が増した。

研究成果の概要(英文)：Blood pressure (BP) decreases during sleep and the lack of the reduction is associated with cardiovascular events. Sleep bruxism evokes an increase in heart rate (HR) and may be one of the causes of nocturnal hypertension. We continuously measured beat-by-beat BP and sympathetic nerve activity (SNA) during sleep including bruxism period, and found that decreased BP and SNA during sleep were increased and increased R-R interval (RRI) and parasympathetic nerve activity (PSNA) were decreased by bruxism. The changes in BP and RRI were observed immediately before bruxism and those in SNA and PSNA were observed ~20 sec before bruxism. Cardiac baroreflex sensitivity (BRS) increased during sleep or sedation, but it was decreased by sleep bruxism or pain stimulation. On the other hand, sympathetic BRS remained unchanged in neither condition. Furthermore, bruxism frequency during sleep in hypoxia was higher than that in normoxia.

研究分野：有病者歯科 循環生理学

キーワード：睡眠 血圧 ブラキシズム 交感神経活動 圧受容器反射 低酸素

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトは睡眠により血圧および心拍数 (HR) が減少する (Carrington et al. *J. Appl. Physiol.* 2005)。また、この反応は血圧受容器反射感受性の上昇 (Iellamo et al. *Hypertension* 2004) と筋交感神経活動の減少 (Okada et al. *Neurology* 1991) を伴っている。これらの変動が欠落すると、脳血管疾患、心血管疾患の発生リスクが高い重篤な高血圧症を招くことはよく知られている (O'Brien et al. *Lancet* 1988; Staessen et al. *JAMA* 1999)。そのため、睡眠中の血圧低下が長期的な血圧調節機構の維持に重要な役割を担うと考えられている (Verdecchi et al. *Circulation* 2001)。

一方、咬合刺激である睡眠時ブラキシズムは、HR の上昇を誘発することが確認されている (Bader et al. *Sleep* 1997; Kato et al. *J. Dent. Res.* 2001)。また、心拍変動解析では、交感神経活動 (Low Frequency/High Frequency: LF/HF) が副交感神経活動に対して優位になると評価されており (Huynh et al. *J. Sleep. Res.* 2006)、睡眠時ブラキシズムに伴う昇圧反応に交感神経活動の上昇が関与していると予測されている (Nashed et al. *Sleep* 2012)。もし、睡眠時ブラキシズムが中枢性昇圧反応を誘発するならば、それが頻出するブラキシズム症患者にとって、重篤な高血圧症の原因にもなりうる。実際、これらの患者では、夜間高血圧患者 (Saky et al. *Hypertension* 2007) と同様に起床時にも交感神経活動が高く、起立反射試験やバルサルバ試験による血圧調節機構が低下していたとの報告もある (Sjoholm et al. *Clin. Physiol.* 1995; Marthol et al. *Clin. Auton. Res.* 2006)。一方、睡眠ブラキシズムに伴って起こる反応とは別にブラキシズムを誘発する要因がそれ以前に発生しているはずであり、これを解明することは睡眠ブラキシズムの意義を知る、また病的なブラキシズムを抑制するという意味で重要となる。舌骨上筋群活性は睡眠時ブラキシズムに前もって生じ、その後、換気量が増加するという報告がある (Khoury et al. *Chest* 2008)。これは、換気と睡眠時ブラキシズムの関連を示唆する。今回採択された研究に先立ち研究代表者らは低酸素環境下で睡眠中の咬筋活動が増加する現象をヒトで確認しており (Okada et al. *J Physiol Sci* 2010)、「動脈血酸素飽和度の減少が睡眠時ブラキシズムを誘発する」という仮説を持つに至った。ところが、これまで睡眠時ブラキシズム中に自律神経活動やブラキシズムに関連する生理学的指標を時系列で比較測定されておらず、その誘発因子、発生機序、その生理学的な意義は不明のままである。

(2) 昇圧応答は交感神経活性による末梢血管血管抵抗と心拍出量 (CO) の増加によることは周知の事実であるが、両者の貢献度は昇圧応答が起こる環境によって左右される。睡眠中におこる昇圧応答に関しては、どちらにより依存しているかは過去に報告がない。昇圧応答を引き起こす刺激としてよく利用されるものに寒冷疼痛刺激昇圧試験 (CPT) がある。この刺激を加えると、交感神経活動の上昇から血管収縮が、また副交感神経活動の低下から CO の増加が誘発される。CPT では、これらの反応を介して血圧上昇が起こる (Yamamoto et al. *Jpn. J Physiol.* 1992)。一方、疼痛刺激により誘発される昇圧応答は睡眠に類似した鎮静下では Awake 状態の昇圧と比較して抑制される。この時、CO の決定因子の一つである HR の上昇は鎮静状態と Awake 状態とで変わりなかった (Inada et al. *Anaesthesia* 1999)。このことから、睡眠中と Awake 時の昇圧応答の違いは CO 増加の変化よりも交感神経活動の上昇の変化に依存していることが予測される。しかしながら、鎮静下で CPT を行い、同時に交感神経活動を測定した研究はなく、末梢血管抵抗の調節がどのように関与するかは不明のままである。研究開始当時、研究代表者らはマイクロニューログラフィーを用い、ヒト筋交感神経活動 (MSNA) を直接測定することで、咬合刺激時に MSNA が上昇すること、それを介して昇圧反応が起こることを Awake 状態で確認していた。さらに、血圧受容器反射感受性を MSNA と動脈圧変動から計測し、咬合刺激時にその感受性が低下することを国内外で始めて確認した (Okada et al. *J. Appl. Physiol.* 2009)。この方法を用い MSNA を測定すると同時に従来どおり HR を記録することで CPT 時に引き起こされる昇圧応答が鎮静下で抑制されるのは末梢血管調節により依存するのか、あるいは CO 調節により依存するのかを明らかにできる研究環境にあった。

2. 研究の目的

(1) 睡眠中に連続血圧計により beat-by-beat で血圧を測定すると同時に、継続して記録した HR データを用いた心拍変動解析から交感神経活動を推定する。これらを時系列解析することで睡眠ブラキシズムに応答する昇圧反応は交感神経活動の上昇を伴うか否かを明らかにする。

(2) 睡眠ブラキシズムが発生している時と発生していない時で HR 応答による圧反射感受性を調べ比較する。これにより、睡眠時に高まった感受性がブラキシズムにより低下するか否かを明らかにする。

(3) 低酸素濃度下で、睡眠時ブラキシズムの発生頻度を測定する。これにより、動脈血酸素飽和度の低下が睡眠時ブラキシズムを増加させるか否かを検証する。さらに、低酸素下睡眠で生ずる周期性呼吸、動脈血酸素飽和度の変動周期、およびブラキシズム発生周期からその因果関係を明らかにする。

(4) 鎮静状態と Awake 状態の両条件下で CPT を行い、それと同時に連続血圧と CO、MSNA を測定する。これにより鎮静下で減弱する昇圧応答はどちらに依存するか明らかにする。

(5) 鎮静下で抑制された昇圧応答に関連して鎮静下では交感神経性圧受容器反射の感受性が変化するか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1)健康な成人 12 名[年齢 26 ± 5 歳]を対象とし、環境を一定に保った人工気象室内（大気下（21.0%）および低酸素下（15.3%））で深夜 0:00 から翌朝（6:00 ~ 8:00）まで睡眠をとっていただいた。これを睡眠期とし、脳波による睡眠深度、連続血圧計による血圧、心電図による HR、パルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度、表面筋電図による咬筋活動、腹・胸部の 2 箇所ストレインゲージによる呼吸状態を測定した（図 1）。さらに、睡眠期を通して心拍変動解析により交感神経活動を推定した。また、Spontaneous method により R-R 間隔（RRI）と収縮期血圧（SBP）の変化量（ Δ ）の関係から直線回帰式を算出し、その傾きから心拍調節に関する圧受容器反射感受性を求めた。

$$RRI_n = RRI_n - RRI_{n-1}$$

$$SBP_n = SBP_n - SBP_{n-1}$$

以上から、睡眠ブラキシズム時の昇圧応答とそれに伴う交感神経活動、血圧反射感受性、呼吸状態、動脈血酸素飽和度の変化を時系列で評価した。また、睡眠深度、ブラキシズム発生頻度、交感神経性昇圧応答、圧受容器反射感受性、呼吸頻度、酸素飽和度を各酸素濃度条件で比較し低酸素の影響を評価した。

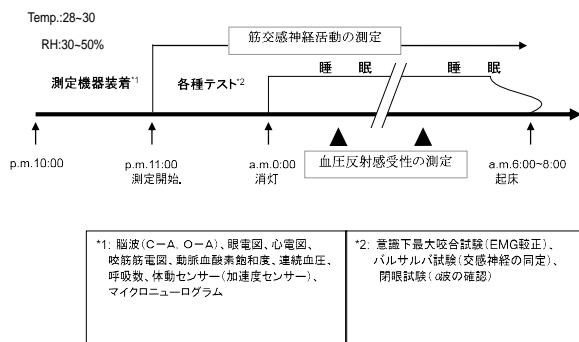


図 1 実験プロトコール(1)

*1: 脳波(C-A, O-A)、眼電図、心電図、咬筋筋電図、動脈血酸素飽和度、連続血圧、呼吸数、体動センサー(加速度センサー)、マイクロニューログラム

*2: 着床下最大咬合試験(EMG校正)、パルスバルパ試験(交感神経の同定)、閉眼試験(覚の確認)

(2)健康な成人 11 名 [29 ± 2 歳] を対象とした。まず、被験者は水平仰臥位でコントロール条件としてルームエアー (RA)、100%酸素 (O₂)、鎮静条件として 30%N₂O (IS)、40%IS をそれぞれ 20 分間吸入し、至適鎮静状態を確認した後、ベースライン (BL) 5 分間、CPT を 2 分間行った。その間、フィンガープレチスモグラフィ (FMS 社ポータプレス) を用いて連続動脈圧と 1 回拍出量 (SV)、及び CO の推定値を、心電図を用いて HR を、マイクロニューログラフィー針電極を用いて腓骨神経より直接 MSNA を測定した (Okada et al. Hypertension 2010) (図 2)。

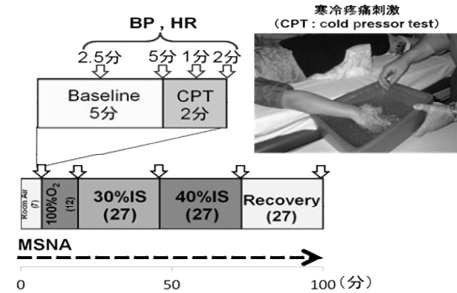
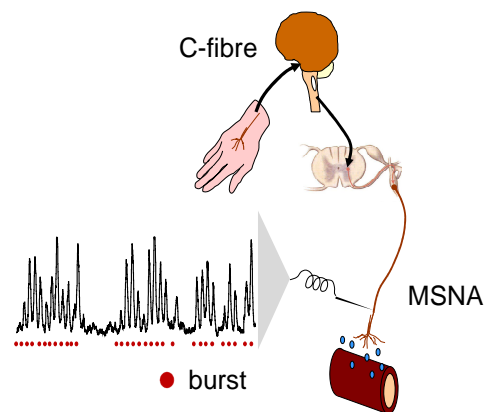


図 2 実験プロトコール(2)

MSNA はオフラインで 1 分間あたりのバースト発生頻度 (BF) とバースト 1 分間あたりの総面積 (total activity) で評価し、心拍出量は SV と HR の積から算出した。また、Benning method により筋交感神経の 100 拍あたりの発火頻度 (BI) と拡張期血圧 (DBP) の関係から直線回帰式を算出し、その傾きから交感神経調節に関する圧受容器反射感受性を求めた。本研究方法は松本歯科大学倫理委員会より承認を受けたうえで被験者全員から事前に書面にて同意を得たうえで実施した。



- ・ Burst frequency (BF) = Burst 回数/分
 - ・ Burst incidence (BI) = Burst 回数/100 拍
 - ・ Total activity
- $$\text{Burst number} = \sum_{k=1} \text{area}(k) / \text{area}(\text{max}) / \text{heart beats} \times 10000$$

図 3 筋交感神経活動の解析

4. 研究成果

(1) 連続動脈圧、RRI、交感神経活動指標（心拍変動解析：LF/HF）、副交感神経活動指標（HF）の時系列変化を図4に示す。咬筋活動で示された睡眠ブラキシズムの発生に伴って動脈圧、LF/HFは有意な上昇を認めた。一方、RRIとHFは有意な低下を認めた(All Ps < 0.001)。それらの変化は動脈圧、RRIに関してはブラキシズムの直前に、LF/HF、HFに関してはブラキシズムの約20秒前からその有意性が観察された。

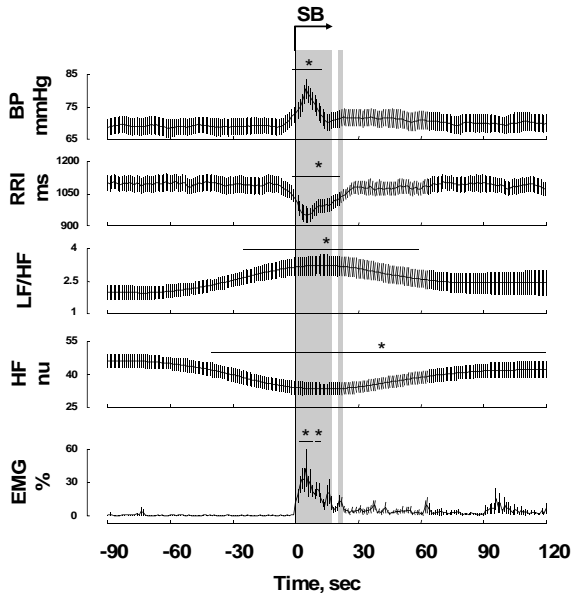


図4 ブラキシズムと循環・自律神経指標

1960年代からよく報告されるようになった睡眠ブラキシズム時のHR上昇から推察されていたブラキシズムに伴う血圧上昇は本研究における睡眠中の連続血圧測定により明確となった。その一方で、最近の研究で確認されたAwake時の歯周組織への咬合刺激が誘因となって発生する血圧上昇とは異なる動態を示した。つまり、睡眠ブラキシズムによる歯周組織への機械刺激が発生する前から血圧上昇は始まっており、ブラキシズム発生後にピークに達していた。これは血圧上昇を開始させる要因が咬合刺激の他にあり、ブラキシズムはそれに対する昇圧応答を効率よくサポートするものと考えられた。さらに、交感神経の上昇と副交感神経の低下はそれよりも前から認められることから昇圧応答の要因は、ブラキシズムの発生およそ20秒以上前にあることが示唆された。また、いずれの睡眠ステージでもブラキシズム発生時の循環動態は一貫しており、その後睡眠ステージが低下することから、覚醒に近づくことで解消される要因がブラキシズムを誘発していることが予想される。今後はこの要因をさぐり、介入することでブラキシズムを

発生させることができれば、病的な睡眠ブラキシズムを抑制することが可能となる。

(2) 睡眠中の血圧・HRは起床時に比べて有意に低い値を示した。これと同時にヒト圧受容器反射感受性は有意な上昇を認めた。ところが、睡眠中であってもブラキシズムの発生期には圧受容器反射感受性は低下しており、それは起床時の咬合刺激を加えたときのレベルにまで低下していた。また、睡眠によって低値を示していた血圧もブラキシズムにより起床時の安静レベルを超え、起床時に咬合刺激を负荷したレベルにまで上昇していた。

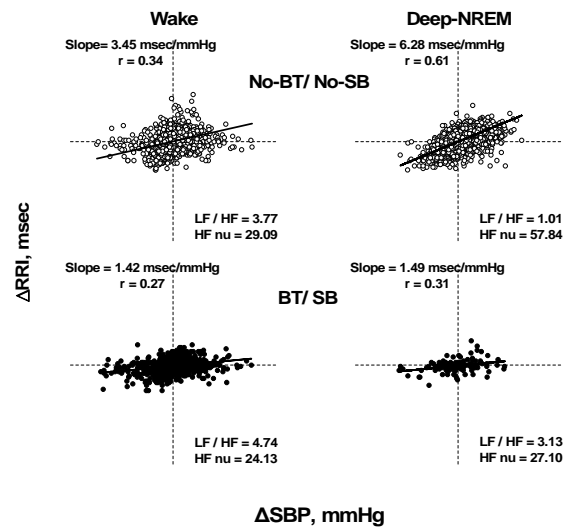


図5 ブラキシズムと圧反射感受性

これは、血圧上昇が必要な要因が発生した際に圧受容器反射のオペレーティングポイントの上昇がおり、RRIの低下とSBPの上昇が同時に起こったためと考えられる。つまり、圧反射を示すSBP-RRI座標軸上の第IV象限が増加したために、右上がりの回帰式の傾斜を低下したといえる。この感受性の低下により、血圧を低値に維持していた機能が緩和してブラキシズム発生時の血圧上昇を効率的に起こすと考えると、その生理学的現象は合目的であるといえる。

(3) 通常酸素濃度下(21.0%O₂: NOR)と低酸素濃度下(15.3%O₂: HYPO)のそれぞれで、同一被験者がカウンターラクトされた順に夜間睡眠をとったところ、睡眠中の平均経皮的動脈血酸素飽和度は97%と85%であった。HRとLF/HFは共に低酸素下睡眠で通常酸素下睡眠と比べて高かった。一方、血圧は両環境下睡眠の間に有意な違いはなかった。睡眠時ブラキシズムの発生頻度は低酸素下睡眠では通常酸素下睡眠に比較してその頻度が明らかに増していた(図6)。

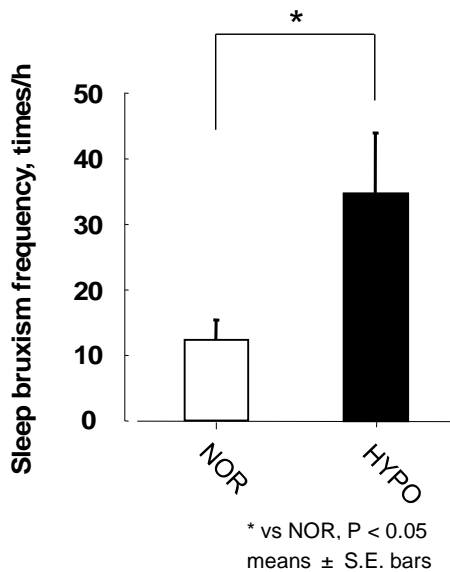


図6 低酸素とブラキシズム

この結果は動脈血酸素飽和度の低下がブラキシズムの発生に關与している可能性を示唆している。実際に低酸素下睡眠は周期性呼吸を生じるが、それと共に呼吸変動に同期した動脈血酸素飽和度と血圧変動の周期性を認めた。さらに、ブラキシズムもその周期に一致した発生が確認されている。今後はその周期性の一致を確認し動脈血酸素飽和度の変化度合いに対してどの程度のブラキシズム発生確立があるかを解析し、追加報告する予定である。

(4) 鎮静状態と Awake 状態の両条件で疼痛刺激である CPT を行ったところ、血圧上昇は鎮静状態が深くなると抑制され、40%IS 時には Room Air に比べて有意な低下を認めた(図7)。それと同時に測定した MSNA は血圧と同様に疼痛刺激により上昇したが、鎮静度が深くなるにつれ減少し、40%IS で有意な低下を示した。一方 CO の疼痛刺激による上昇は IS 深度による有意な変化を認めなかった。血圧は末梢血管抵抗と CO の積により成り立っている。MSNA はその神経終末からノルアドレナリンを放出して血管平滑筋を収縮させることで末梢血管抵抗を調節しているが、それが鎮静時に減弱されたことで血圧上昇が抑制されたと考えられる。もう一方の血圧要因である CO は有意な低下を認めなかったことから鎮静時の血圧上昇の抑制へはあまり寄与しないと予想される。しかしながら、CO はモデルフローアルゴリズムから推定されていることでその数値のばらつきが大きくなることから、実際には低下しているもののその差が統計学的に算出できなかった可能性もある。それに関しては追加実験により十分な検定パワーを得ることが必要となる。

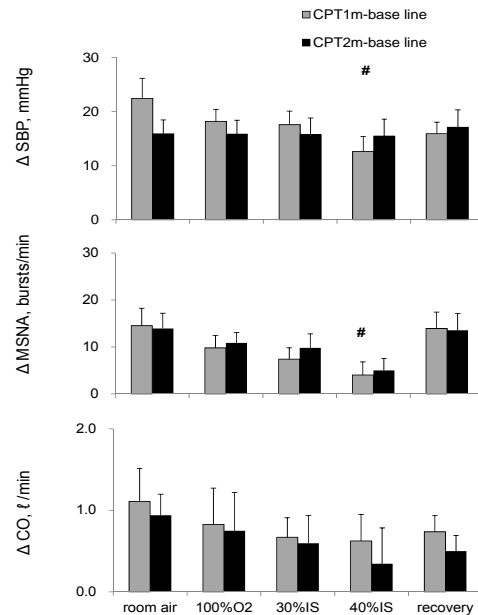


図7 鎮静時疼痛刺激による循環動態

過去にも IS を吸入し、疼痛刺激を加えた場合、血圧上昇が抑制されたという報告はあるが、Inada et al. は HR 上昇に変化を認めないことから、HR をその要素にもつ CO 上昇も変化しないとい考察している。つまり、血管抵抗により依存する可能性を示唆しているが、これは、今回の研究で得た結果と一致しており、MSNA の貢献度は CO に比較してより高いと言えた。

(5) 鎮静により抑制された昇圧応答は交感神経活性の減弱を介して起こることが分かったが、これに関して鎮静条件下では交感神経性圧受容器反射感受性の変化を伴うのか、あるいはその感受性は維持したままで圧反射のオペレーティングポイント(=目標値)が低下したのかを評価することでよりその機序の一部を解明できる。血圧はその圧受容器反射のオペレーティングポイントからずれた場合に交感神経活動を変化させることで一定に保っている。具体的には血圧がオペレーティングポイントよりも下がった場合に交感神経活動は活性化して末梢抵抗を高めることで血圧を上昇させてオペレーティングポイントに戻し、血圧がオペレーティングポイントよりも上昇した場合はその逆が起こる。つまり、今回は疼痛刺激で上昇したオペレーティングポイントに対して筋交感神経の応答性が低下(感受性の低下)して血圧がオペレーティングポイントに達する機能が減弱した結果の昇圧抑制なのか、あるいは疼痛刺激で上昇するオペレーティングポイント自体が鎮静によって低い値を目標値とした結果の昇圧抑制なのかを評価した。その

結果、拡張期血圧 (DBP) と MSNA (Burst Incidence) の関係から求めた交感神経性圧受容器反射感受性 (Slope) は鎮静下であっても低下は見られなかった。その代表例を図 8 に示す。

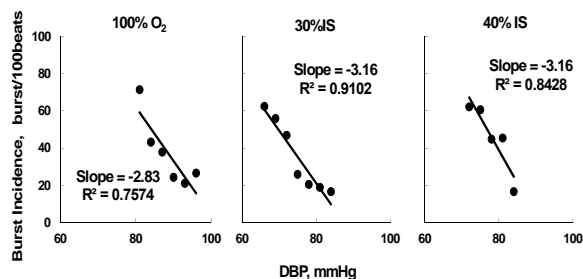


図 8 鎮静と交感神経性圧反射感受性

この結果から昇圧応答の抑制は感受性の低下よりもむしろオペレーティングポイントの低下によるものだと考える方が妥当である。また、疼痛を与えていない鎮静下安静時には血圧が低下しているわけではなく、維持されるか、あるいは軽度の上昇を認めることから、鎮静に用いた N₂O 自体に交感神経活動の抑制効果があることは否定された。つまり、鎮静された結果、疼痛を感知した感覚受容器から中枢へ向かう求心路、末梢血管を調節する中枢領域にある器官が抑制されることが昇圧応答を減弱させる要因であることが明らかになった。

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)

[学会発表](計 5 件)

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、高井 経之、正田 行穂、三井 貴信、副島 之彦、配島 弘之、小笠原 正: 笑気吸入鎮静による疼痛時昇圧応答の抑制は心拍出量よりも末梢血管調節に依存する 第 32 回日本障害者歯科学会 2015.11.6-8 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市) **学会賞受賞発表**

三井 達久、磯野 員達、岩谷 和夫、大槻 征久、河瀬 聡一郎、河瀬 瑞穂、岡田 芳幸、配島 弘之、小笠原 正: 笑気吸入鎮静法における臨床徴候と自律神経調節との関連-直接測定と間接測定を併用して- 第 2 報 第 32 回日本障害者歯科学会 2015.11.6-8 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、小笠原 正: 笑気により疼痛刺激時の抹消血管収縮は抑制される - 笑気吸入の筋交感神経活動への影響 - 第 50 回中部歯科麻酔研

究会 2015.6.27 朝日大学歯学部付属 村上記念病院 西館ホール (岐阜県・岐阜市)

Kazushige Isono, Yoshiyuki Okada, Tatsuhisa Mitsui, Yuji Masuda, Tadashi Ogasawara: Nitrous oxide inhalation attenuates an increase in muscle sympathetic nerve activity during cold stress. Experimental Biology 2015 March 28-April 1 2015, Boston MA USA

磯野 員達、三井 達久、正田 行穂、西連寺 瑠美、西連寺 央康、岡田 芳幸、配島 弘之、小笠原 正: 笑気吸入時の疼痛刺激に対する昇圧応答抑制は末梢血管調整を介する-笑気吸入の筋交感神経活動への影響- 第 31 回日本障害者歯科学会 2014.11.14-16 仙台国際センター (宮城県・仙台市)

三井 達久、磯野 員達、河瀬 雄治、三井 貴信、岩谷 和夫、福澤 雄司、岡田 芳幸、配島 弘之、小笠原 正: 笑気吸入鎮静法における臨床徴候と自律神経調節との関連-直接測定と間接測定を併用して- 第 31 回日本障害者歯科学会 2014.11.14-16 仙台国際センター (宮城県・仙台市) **学会賞受賞発表**

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 芳幸 (OKADA, Yoshiyuki)
松本歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号: 70566661

(2) 研究協力者

磯野 員達 (ISONO, Kazushige)
松本歯科大学・歯学部・助手
研究者番号: 10646590

(3) 研究協力者

三井 達久 (MITSUI, Tatsuhisa)
松本歯科大学・歯学部・助手