

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20592409

研究課題名（和文）食道内への胆汁逆流が睡眠時ブラキシズムに及ぼす影響を明らかにする研究

研究課題名（英文）Influence of Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux on Sleep Bruxism

研究代表者

大牟禮 治人 (OMURE HARUHITO)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・講師

研究者番号：00404484

研究成果の概要（和文）：これまでの研究から、食道内への酸逆流と睡眠時ブラキシズムとの関連が示唆されているが、その因果関係は解明されていない。本研究の目的は、睡眠時の食道内への酸刺激が睡眠時ブラキシズムを発現させるという仮説を実験的に検証することである。健康な成人男性 12 名を対象に咬筋筋電図や食道内 pH 計測を含む睡眠ポリグラフ検査を行い、睡眠中に酸性溶液を食道内に注入する介入を行った。その結果、酸注入後では筋電図バーストや睡眠時ブラキシズムエピソード、歯ぎしり音の頻度が有意に増加することが示された。また、酸が咽喉頭へ逆流していない場合にも睡眠時ブラキシズムが認められた。以上から、睡眠時ブラキシズムは食道内への酸注入により引き起こされることが、酸の暴露範囲ではなく酸性度が睡眠時ブラキシズムのトリガーとなっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Previous studies have suggested an association between sleep bruxism (SB) and gastroesophageal reflux; however, the relationship has never been characterized. To examine whether intra-esophageal acidification induces SB, we conducted a randomized trial to compare masticatory muscle activity after intraesophageal infusion with 5 ml acidic solution (0.1 N HCl, pH 1.2) and infusion with saline. Polysomnography with electromyogram (EMG) of the masseter muscle, audio-video recording, and pH monitoring of the esophagus were performed in 12 healthy adult males without SB. The frequencies of EMG bursts, rhythmic masticatory muscle activity (RMMA) episodes, grinding noise, and the RMMA/microarousal ratio were significantly higher in the 20-min period after acidic infusion than after saline infusion. These results suggest that RMMA episodes including SB were induced by esophageal acidification.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2006年度			
2007年度			
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総 計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、矯正・小児系歯学

キーワード：睡眠時ブラキシズム、胃食道逆流、GERD、RMMA、胃酸、胆汁、pH

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムは、様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、微小覚醒に起因する睡眠障害や心理社会的問題、自律神経系の変調などを伴うことも多い。しかし、その発現メカニズムは未だ不明であり、そのため根本療法もない。近年の研究から、胃食道逆流による食道内 pH の低下時にブラキシズムが生じることや胃酸分泌抑制剤の短期間与薬によってブラキシズムの発現頻度が減少することが明らかになった。さらに、その後の調査で食道内 pH の低下を伴わないブラキシズムエピソードもあることがわかってきている。

一方、最新の消化器内科領域の研究から、GERD 患者の一部では、十二指腸の内容物が胃内へ逆流し、それらが胃酸と混合され食道内へ逆流する十二指腸胃食道逆流 (Duodeno-gastro-oesophageal reflux、DGOR) が起きていることが明らかになった。DGOR は、十二指腸内容物により胃酸が中和されるため、食道内の pH は低下しない。DGOR は、pH の変化は少ないが、重症食道炎や Barrett 食道と関連し、複合刺激(胆汁、酸、消化酵素) が食道粘膜に対して為害性及ぼすことが報告されている。

睡眠時は、食道内のクリアランス時間が長くなり、逆流物による刺激が長時間持続する。ブラキシズムに伴う嚥下は、蠕動運動と並んで、食道のクリアランスに重要な役割を果たすと考えられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胆汁を含む胃内容物に起因する食道内への化学的刺激とブラキシズム発現との関連を調べ、睡眠時の嚥下と逆流した化学的刺激物のクリアランスとの相互関係を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 予備調査

はじめに問診やブラキシズムの自覚・他覚症状に関する調査、咀嚼筋の終夜筋電図計測を行い、ブラキシズム患者の選抜を行った。十二指腸胃食道逆流では逆流物は咽頭・喉頭付近まで逆流物が到達する事例がしばしば認められる。このため、本研究でも予備調査として起床時にブラキシズム患者の咽頭部から試料を採取し採取資料中の胆汁酸やトリプシンを調査したところ、サンプル中からは胆汁酸やトリプシンは認められなかった。そこで、逆流した胆汁酸やトリプシンの濃度が低い可能性や pH 変化の現れにくい微小な酸の影響も考えられることから、健常者を対象に介入的研究を行いその結果を検討することとした。

(2) 介入的研究

対象は健康な成人男性 12 名 (平均年齢 24.2 ± 2.8 歳)、睡眠時ブラキシズム、消化器疾患、睡眠障害および 3 か月以内の服薬既往のあるものは対象から除外した。脳波や眼電図、咬筋筋電図、食道内 pH 計測およびビデオ撮影を含む睡眠ポリグラフ検査を 4 晩連続で行った。1 晩目のデータは第一夜効果を排除するため破棄し、2 晩目を無刺激時のデータ (Baseline) とした。3 晩目と 4 晩目のどちらかに、経鼻カテーテル経由で食道内に酸性溶液 (0.1N HCl, Experimental night) あるいは生理食塩水 5ml (Control night) を注入した (図 1B)。カテーテルには、下部食道括約部 (lower esophageal sphincter : 以下 LES) から 10cm 上方に注入孔を設置し、酸の暴露している部位を検出するため、LES から 20cm 上方 (近位 : 咽喉頭付近) と 5cm 上方 (遠位 : 食道下部付近) の 2 か所に pH センサーを設置した (図 1A)。注入は、ノンレム睡眠段階 2 で行い、注入後 20 分間の筋電図バースト、ブラキシズムエピソード、歯ぎしり音の頻度、咬筋活動量、酸注入に引き起こされる微小覚醒後に RMMA が発現する割合を算出し、統計学的に検討した。

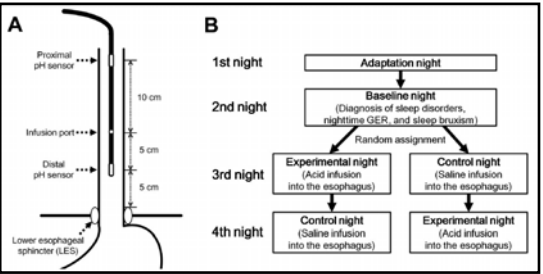


図 1 研究のデザイン

4. 研究成果

2 晩目のデータから SB や睡眠障害を呈する者はいなかった。また、酸性液と生理食塩水の注入で睡眠時間、睡眠効率、各睡眠段階の割合などの睡眠データに有意差を認めなかった (図 2)。

Sleep variables in the baseline, control, and experimental nights (N = 12)					
Sleep variables	Baseline night (B)	Control night (C)	Experimental night (E)	P-value	
Total sleep time (min)	373.9 (78.1)	364.5 (41.5)	369.3 (44.0)	0.695	0.754
Sleep efficiency* (%)	89.0 (7.6)	90.8 (4.3)	89.2 (4.2)	0.638	0.433
Sleep-stage distribution (%)					
Stage 1	11.9 (2.8)	12.6 (4.5)	12.9 (4.3)	0.530	0.859
Stage 2	58.0 (7.0)	54.4 (6.7)	51.6 (6.3)	0.050	0.155
Stages 3 & 4	8.0 (5.4)	6.9 (4.9)	7.6 (5.4)	0.433	0.424
Stage REM [†]	16.1 (4.7)	19.4 (5.6)	19.7 (8.4)	0.136	0.859
Frequency of microarousals (times/hr)	15.2 (5.2)	14.8 (3.2)	14.4 (3.4)	0.814	0.657
Frequency of awakenings (times/hr)	4.9 (2.3)	4.8 (2.2)	4.8 (1.7)	0.530	0.754

Data are presented as mean (standard deviation)
* Number of minutes of sleep divided by the number of minutes in bed
[†] REM, rapid eye movement

図 2 睡眠解析の結果

食道内への酸注入後は生理食塩水の注入後と比較して、筋電図バースト、ブラキシズムエピソードの頻度、歯ぎしり音の頻度、微小覚醒の頻度が有意に増加していた（図 3）。ブラキシズムエピソードと併発して嚥下の頻度も増加し、酸注入直後から徐々に食道内 pH は上昇した（図 3、4）。酸注入に引き起こされる微小覚醒後に RMMA が発現する割合は 32.5%であった（図 3）。

	Baseline Night (B)	Control Night (C)	Experimental Night (E)	Differences (Mean [95% CI])	P-value
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	C - B	E - C
Intervention					
Total number of infusions	-	60	49	-	-
Number of infusions per participant	-	5.0 [4-6] ^a	4.1 [3-5] ^a	-	-
Orofacial activities					
Frequency of EMG ^b bursts (times/hr)	14.6 ± 11.7	12.1 ± 9.2	49.0 ± 33.0	-2.4 [9.2-4.3]	36.9 [17.5-56.3]
Frequency of RMMA ^c episodes (times/hr)	1.4 ± 1.1	1.3 ± 1.2	4.7 ± 4.2	-0.0 [0.9-0.8]	3.4 [0.9-6.0]
Frequency of RMMA ^c episodes with grinding noise (times/hr)	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	1.2 ± 1.1	0.1 [0.2-0.5]	1.0 [0.2-1.7]
Total EMG ^b activities of masseter muscle (%-sec)	125.1 ± 99.6	115.6 ± 138.7	633.5 ± 516.4	-9.5 [79.7-60.7]	517.9 [228.2-807.7]
Frequency of swallowing events (times/hr)	3.6 ± 1.5	4.4 ± 2.9	17.6 ± 7.9	0.8 [0.5-2.2]	13.2 [8.6-17.8]
Sleep variables					
Frequency of microarousals (times/hr)	11.9 ± 6.9	11.0 ± 5.8	16.9 ± 6.5	-0.9 [4.6-2.8]	5.8 [1.3-10.4]
Frequency of awakenings (times/hr)	3.4 ± 2.4	3.2 ± 2.9	6.3 ± 2.7	-0.1 [1.6-1.4]	3.0 [0.4-5.7]
Other					
RMMA ^c episodes/microarousal ratio (%)	12.8 ± 11.1	16.1 ± 18.0	32.5 ± 27.7	3.2 [6.4-12.9]	16.4 [3.0-29.8]

図 3 睡眠時ブラキシズムと微小覚醒の解析結果

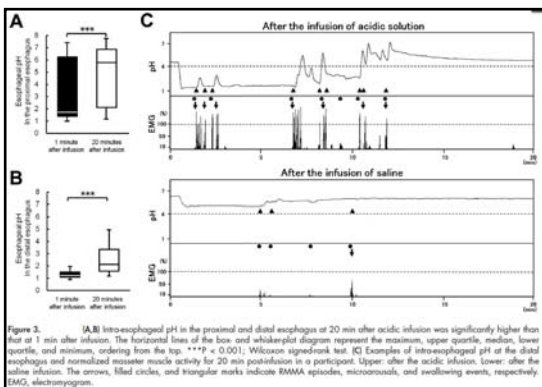


図 4 食道内 pH の解析結果

咽喉頭への酸の逆流がある場合とない場合で、食道内への酸注入後の咬筋活動量、嚥下の頻度、および微小覚醒の頻度を比較したところ、有意差はなかった（図 5）。

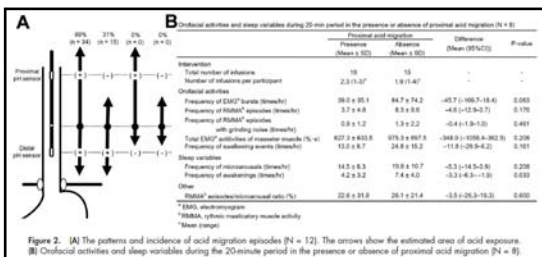


図 5 酸の暴露範囲と筋電図の解析結果

以上の結果は、食道内への酸刺激によって筋電図バースト、ブラキシズムエピソードお

よび歯ぎしり音の頻度が増加したことを示しており、食道粘膜に対する酸刺激によって睡眠時ブラキシズムが誘発されることが示唆される。また、食道内への酸刺激によって睡眠時ブラキシズムが誘発され、その後嚥下することにより食道内 pH が上昇したことから、睡眠時ブラキシズムによる唾液の増加が食道内の酸のクリアランスに関与する可能性が示唆された。酸注入に引き起こされる微小覚醒後に RMMA が発現する割合 (32.5%) は、過去の報告にある振動刺激に引き起こされる微小覚醒後に RMMA が発現する割合 (1.5%) に比べてはるかに高く、酸刺激と睡眠時ブラキシズムに関連があることが示唆された。食道内への酸注入後に咽喉頭への酸の逆流がない場合でも、咬筋活動量、嚥下の頻度、および微小覚醒の頻度が増加したことから、睡眠時ブラキシズムは咽喉頭への酸刺激の有無にかかわらず、食道の酸刺激によって誘発されていることが示唆された。

本研究から、1)食道内への化学的刺激（酸刺激）が SB を引き起こすこと、そして 2)化学的刺激の回数を重ねるに従い反応が亢進することが示された。この結果は、食道内に対する化学的刺激を遮断するアプローチを通してこれまで困難であった SB の根本療法が可能となる可能性を示唆している。

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 5 件）

- ① Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, Saito Y, Yamamoto T, Nagahama H, Tsubouchi H, Miyawaki S, Influence of experimental esophageal acidification on sleep bruxism, *J Dent Res*, 査読有、90、2011、665-671
- ② 宮脇正一、永山邦宏、植田紘貴、大牟禮治人、坂口勝義、睡眠時ブラキシズムに対する考え方、小児歯科臨床、査読無、15、2010、12-26
- ③ R Togawa, H Ohmure, K Sakaguchi, H Takada, K Oikawa, J Nagata, T Yamamoto, H Tsubouchi, S Miyawaki, Gastroesophageal reflux symptoms in adults with skeletal Class III malocclusion examined by questionnaires, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 査読有、133、2009、e1-10
- ④ H Ohmure, S Miyawaki, 他 4 名, Influence of forward head posture on condylar position, *J Oral Rehabil*, 査読有、35、2008、795-800

〔学会発表〕（計 13 件）

- ① 宮脇正一、A new physiological significance of sleep bruxism.、Taiwan Orthodontic Society annual meeting、2010.9.4、台北
- ② 大牟禮治人、GERD と歯科領域の新たな関連性、鹿児島 GERD 研究会、2010.7.13、鹿児島
- ③ 宮脇正一、睡眠時ブラキシズムに対する考え方と対処法、一般社団法人日本顎関節学会、第 27 回学術講演会、2010.5.16、大阪
- ④ 宮脇正一、睡眠時ブラキシズムの新たな関連因子とその生理学的意義、国際先進学際学会アジア部会 第 3 回学術大会、2010. 3.20-21、京都
- ⑤ 及川紀佳子、大牟禮 治人、他 6 名、睡眠時の咀嚼筋活動と酸クリアランスとの関係、第 5 回九州矯正歯科学会、2010. 1.30-31、鹿児島
- ⑥ 及川紀佳子、大牟禮 治人、他 4 名、睡眠時の食道内酸刺激が咀嚼筋活動に及ぼす影響、第 43 回日本顎口腔機能学会、2009.11.28-29、東京
- ⑦ 宮脇正一、良好な咬合は胃食道逆流の予防に役立つのか—矯正歯科医の新たな役割、第 68 回日本矯正歯科学会大会、2009.11.18、福岡
- ⑧ 國則貴玄、坂口勝義、永田順子、宮脇正一、一般集団における咬み合わせ、咀嚼機能、胃腸消化器症状ならびに睡眠障害に関する質問紙調査（第一報）、第 68 回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡
- ⑨ 及川紀佳子、大牟禮治人、他 6 名、睡眠時の食道内への繰り返しの酸刺激が咀嚼筋活動に及ぼす影響、第 68 回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡

- ⑩ 大牟禮治人、他 7 名、睡眠時の食道内への酸の注入がブラキシズムの発現に及ぼす影響、第 68 回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡
- ⑪ 國則貴玄、永田順子、宮脇正一、他 2 名、一般集団における咬合と顎口腔機能の異常は胃食道逆流症のリスク要因となるか？、第 68 回日本矯正歯科学会大会、2009.11.16-18、福岡
- ⑫ 戸川玲奈、大牟禮治人、他 7 名、質問紙調査による骨格性下顎前突症成人患者の胃食道酸逆流症状、第 67 回日本矯正歯科学会学術大会、2008.9.16-18、千葉
- ⑬ 高田寛子、大牟禮治人、他 7 名、質問紙調査による骨格性Ⅱ級ハイアングル不正咬合患者の胃食道酸逆流症状、第 41 回日本顎口腔機能学会学術大会、2008.11.8、長崎

〔図書〕（計 1 件）

- ① H Ohmure、他 6 名、MEDIGIT、In silico Dentistry -the evolution of computational oral health science-、2008、87-90

〔その他〕

- ① NHK ためしてガッテン（2009 年 7 月 1 日放送）：番組内で本研究内容が紹介された

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大牟禮 治人 (OHMURE HARUHITO)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00404484

(2) 研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI SHOICHI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80295807

坪内 博仁 (TSUBOUCHI HIROHITO)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：60145480

永田 順子 (NAGATA JUNKO)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号：50264429

山本 隆文 (YAMAMOTO TAKAFUMI)
鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・講師
研究者番号：00457649