

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390524

研究課題名（和文）：睡眠時の口腔咽頭食道内の酸のクリアランスと酸関連上部消化器疾患に対する咬合の影響

研究課題名（英文）：Influences of the occlusion on gastroesophageal reflux disease and acid clearance in oral cavity, pharynx and esophagus during sleep

研究代表者：宮脇 正一 (MIYAWAKI SHOUICHI)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：80295807

研究成果の概要（和文）：良好な咬合と睡眠時の唾液流出率、口腔咽頭食道内の酸のクリアランス、酸関連上部消化器疾患との関連を調べた結果、

- (1) 骨格性下顎前突症患者では、胃食道逆流症（以下 GERD 症状）が有意に多く、咬合力は有意に弱く、咬合接触面積は有意に狭く、咬合機能の低下と GERD 症状が関連していた。
- (2) 成人健常者の食道内へ、人為的な酸の注入を行うと、睡眠時ブラキシズムが惹起された。
- (3) ブラキシズム患者に、上部消化管の内視鏡検査を行った結果、胃食道逆流症（以下 GERD）の罹患率が有意に高かったが、食道炎の程度や消化器症状は比較的軽度であった。

以上の一連の研究により、良好な咬合は、唾液の流出率を増加させ、咽頭や食道内の酸のクリアランスを高め、GERD の発症を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, we hypothesized that good occlusion increases the acid clearance in the oral cavity, pharynx and esophagus, leading to the prohibition of the gastroesophageal reflux disease (GERD).

- (1) The results of the investigation of masticatory functions in patients with skeletal Class III malocclusion suggested that GERD symptoms were observed more often than in normal subjects.
- (2) The results of the investigation of the effects of intra-esophageal infusions of 5-mL acidic solution (0.1 N HCl) or saline to the healthy adults suggested that sleep bruxism episodes were induced by esophageal acidification.
- (3) Bruxism patients (n=7) had high frequency of GERD with a mild esophagitis.

These researches show good occlusion has associations with esophageal acidification, suppression of upper gastrointestinal disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2009 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2010 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2011 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

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：ブラキシズム、胃食道逆流、GERD、酸、クリアランス、咬合、骨格性下顎前突

1. 研究開始当初の背景

近年、8020 達成者には、良好な咬合を有する者の比率が高いことなどが報告されている。また、現在歯数が少ない者では、総義歯の装着によって、嚥下機能も向上することが報告されている。さらに、不正咬合患者の咬合力が低いことや咬合力と唾液流出率は比例関係にあることも報告されている。従って、不正咬合患者や咬合支持が不良な者では、唾液流出率の低下に伴う嚥下の頻度の減少等により、食道等の消化器官に何らかの悪影響を及ぼしている可能性が疑われる。

一方、最近本邦では、「胃食道逆流症（以下 GERD）」に罹患する患者が急増しており、消化器内科領域において大きな問題となっている。また、慢性的な上腹部の不定愁訴があるにもかかわらず器質的な異常の認められない機能性胃腸症（機能性ディスペプシア）の患者も増えつつあり、本疾患も胃酸が関与する可能性があること等が報告されている。この胃食道逆流とブラキシズムとの関連について、私共はこれまでいくつか報告してきたが、胃食道逆流と顎口腔機能との関連については未だ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、一般集団や 8020 達成者、骨格性下顎前突患者らを被験者として用いて、「良好な咬合は、睡眠時に唾液の流出率などを増加させて口腔咽頭食道内の酸のクリアランスを高めることにより、酸関連上部消化器疾患の発症を抑制する」という新たな仮説を検証することを目的とした。

3. 研究の方法および成果

(1) 骨格性下顎前突症患者の観察研究

対象は、鹿児島大学病院矯正歯科において、顎矯正手術が必要な骨格性下顎前突症と診断された患者 16 名（男性 6 名、女性 10 名）を III 級群とし、正常咬合（PAR Index < 10）の者 18 名（男性 7 名、女性 11 名）を対照群とした。QUEST 問診票と F-scale を用いて上部消化器症状に関する質問紙調査を行い、デンタルプレスケールを用いて咬合力と咬合接触面積を測定した。また、安静時の唾液流出率の測定と TMD 症状の問診を行った。その結果、III 級群では、対照群に比べて咬合力は有意に弱く（ $P < 0.001$ ）、咬合接触面積は有

意に狭く（ $P < 0.001$ ）、従来の報告と一致していた（表 1）。

表 1 咬合力、咬合接触面積、唾液流出率の結果

	Class III group	Control group	P value
Occlusal contact area (mm ²)			
Mean ± SD	12.6 ± 7.4	28.6 ± 9.3	<0.001*
Median (range)	11.4 (2.6-30.6)	26.3 (14.9-52.4)	—
Maximal voluntary bite force (N)			
Mean ± SD	469.2 ± 191.1	893.5 ± 197.1	<0.001*
Median (range)	464.0 (158.0-738.0)	853.0 (613.5-1367.2)	—
Salivary flow rate (collected at rest) (mL/min)			
Mean ± SD	0.30 ± 0.19	0.40 ± 0.27	0.306
Median (range)	0.24 (0.08-0.81)	0.37 (0.06-1.04)	—

* $P < 0.001$.

また、唾液流出率や顎関節症状では有意な差は認められなかったが、QUEST および F-scale の値は対照群に比べて有意に高く、GERD 関連の上部消化器症状が有意に多かった（表 2）。

表 2 上部消化器症状の結果

Score	Class III group	Control group	P value
QUEST			
Mean ± SD	2.9 ± 2.1	0.4 ± 1.6	<0.001 [†]
Median (range)	3 (0-7)	0 (0-7)	—
FSSG			
Mean ± SD	8.4 ± 5.2	4.1 ± 4.9	0.008*
Median (range)	7.5 (0-17)	2 (0-16)	—

* $P < 0.01$; [†] $P < 0.001$.

以上から、骨格性下顎前突患者では咬合機能等が低下しており、上部消化器症状も多いことが初めて示唆された。

(2) 健常者を対象とした介入的研究

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（以下 SB）、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、NREM2 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。

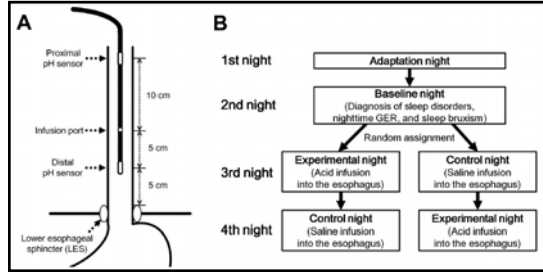


図 1 介入研究のデザイン

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 (表 3)。

表 3 睡眠解析の結果

Sleep variables	Baseline night (B)	Control night (C)	Experimental night (E)	P-value	
				B vs C	C vs E
Total sleep time (min)	373.9 (78.1)	394.5 (41.5)	389.3 (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.

また、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 (表 4)。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 (表 4、図 2)。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 (表 4)。

表 4 睡眠時ブラキシズムと微小覚醒の解析結果

Sleep variables	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] [†]	4.1 [3-5] [†]	-	-	-
Orofacial activities						
Frequency of EMG [‡] 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]	0.433 0.002
Frequency of RMMA [§] 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]	0.959 0.008
Frequency of RMMA [§] 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]	0.236 0.021
Total EMG [‡] activities of masseter muscle (%-sec)	125.1 ± 99.6	115.6 ± 138.7	633.5 ± 516.4	9.5 [7.9-10.7]	517.9 [228.2-807.7]	0.814 0.002
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]	0.195 0.002
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]	0.480 0.021
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]	0.906 0.023
Other						
RMMA [§] 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]	0.790 0.033

[‡]EMG, electromyogram.
[§]RMMA, rhythmic masticatory muscle activity.
[†]Mean [range].

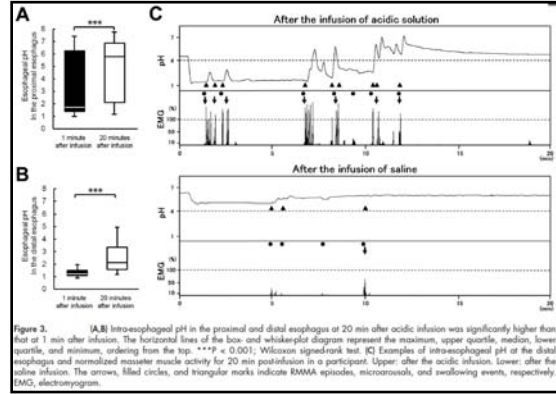


図 2 食道内 pH の解析結果

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 3)。

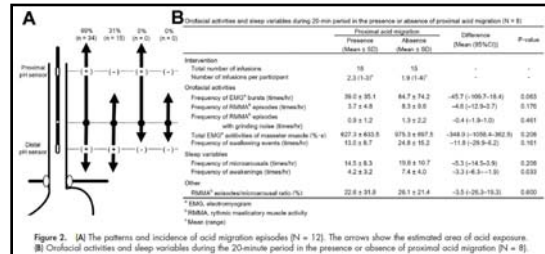


図 3 酸の暴露範囲と筋電図の解析結果

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

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、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。

4. 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) Mastication Suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity. Ohmure H, Takada K, Nagayama K, Sakiyama T, Tsubouchi H, Miyawaki S. J Dent Res. 2012; 91: 293-8. 査読(有)
- 2) Relationship between occlusal curvatures and bite force in humans. Sakaguchi K, Uehara S, Yagi T, Miyawaki S. Orthod Waves. 2012; in press. 査読(有)
- 3) Influence of experimental esophageal acidification on sleep bruxism: a randomized trial. Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, Saito Y, Yamamoto T, Nagahama H, Tsubouchi H, Miyawaki S. J Dent Res. 2011; 90: 665-71. 査読(有)
- 4) Differences between sliding mechanics with implant anchorage and straight-pull headgear and intermaxillary elastics in adults with bimaxillary protrusion. Koyama I, Iino S, Abe Y, Takano-Yamamoto T, Miyawaki S. Eur J Orthod. 2011; 33: 126-131. 査読(有)
- 5) Gastroesophageal reflux symptoms in adults with skeletal Class III malocclusion examined by questionnaires. Togawa R, Ohmure H, Sakaguchi K, Takada H, Oikawa K, Nagata J, Yamamoto T, Tsubouchi H, Miyawaki S. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009; 136: 10.e1-6; discussion 10-11. 査読(有)

〔学会発表〕（計 14 件）

- 1) 迫口陽子、大牟禮治人、高田寛子、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一. 食道内への酸刺激が覚醒時の咀嚼筋活動に及ぼす影響. 第7回九州矯正歯科学会学術大会 学術口演, 平成 24 年 (2012) 2 月 4 日-5 日,

大分.

- 2) 国則貴玄、友成博、北嶋文哲、八木孝和、宮脇正一. 成人正常咬合者における咀嚼機能と歯列咬合状態との関連性について. 第 7 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 24 年 (2012) 2 月 4 日-5 日, 大分.
- 3) 兼松恭子、大牟禮治人、迫口陽子、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一. 睡眠時ブラキシズム患者の消化器症状と内視鏡所見に関する臨床的考察. 第 7 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 24 年 (2012) 2 月 4 日-5 日, 大分.
- 4) 大牟禮治人、高田寛子、永山邦宏、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一. 咀嚼は胃の活動を一過性に抑制しその後増大させる. 第 13 回日本神経消化器病学会学術大会 学術口演, 平成 23 年 11 月 5 日 (2011), 宇都宮. 優秀演題賞受賞.
- 5) 高田寛子、大牟禮治人、宮脇正一. 咀嚼は胃の活動を一過性に抑制しその後増大させる. 第 47 回日本顎口腔機能学会学術大会 一般口演, 平成 23 年 (2011) 10 月 22 日-23 日, 兵庫.
- 6) 高田寛子、大牟禮治人、永山邦宏、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一. 咀嚼が胃排出能に及ぼす影響—上部消化管機能との関連—. 第 70 回日本矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 23 年 (2011) 10 月 17 日-20 日, 名古屋.
- 7) 齋藤陽子、大牟禮治人、兼松恭子、寄山敏男、坪内博仁、宮脇正一. 食道内への酸刺激が覚醒時の咀嚼筋活動に及ぼす影響. 第 70 回日本矯正歯科学会学術大会 学術口演, 平成 23 年 (2011) 10 月 17 日-20 日, 名古屋.
- 8) 坂口勝義、齋藤陽子、兼松恭子、永山邦宏、植田紘貴、大牟禮治人、宮脇正一. 小・中学生の問題行動と睡眠、胃食道逆流症状に関する因子の検討. 第 69 回日本矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 22 年 (2010) 9 月 27-29 日, 横浜.
- 9) Miyawaki S. A new physiological significance of sleep bruxism. Taiwan Orthodontic Society annual meeting 招待講演, 平成 22 年 (2010) 9 月 4 日, 台北 (台湾).
- 10) 水溜美香、坂口勝義、永田順子、宮脇正一. 中学生における問題行動と生活・睡

眠、胃食道逆流との関係に関する調査。
第 5 回九州矯正歯科学会学術大会 学術
展示, 平成 22 年 (2010) 1 月 30-31 日, 鹿
児島。

- 11) 及川紀佳子、大牟禮治人、高田寛子、齋藤陽子、兼松恭子、山元隆文、坪内博仁、宮脇正一。睡眠時の咀嚼筋活動と食道内の酸クリアランスとの関係。第 5 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 22 年 (2010) 1 月 30-31 日, 鹿児島。
- 12) 國則貴玄、永田順子、坂口勝義、楠元順哉、宮脇正一。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 5 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示, 平成 22 年 (2010) 1 月 30-31 日, 鹿児島。
- 13) 及川紀佳子、大牟禮治人、高田寛子、齋藤陽子、兼松恭子、長濱博行、坪内博仁、宮脇正一。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学術大会 学術展示, 平成 21 年 (2009) 11 月 16-18 日, 福岡。
- 14) 大牟禮治人、及川紀佳子、兼松恭子、北嶋文哲、楠本順哉、山元隆文、坪内博仁、宮脇正一。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学術大会 学術展示, 平成 21 年 (2009) 11 月 16-18 日, 福岡。優秀発表賞受賞。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 睡眠段階自動判定システム及び睡眠段階自動判定方法

発明者: 宮脇 正一, 外 8 名

権利者: 国立大学法人 鹿児島大学, 外 1 名

種類: 特許

出願番号: 2009-283370

出願年月日: 2009 年 12 月 14 日

公開番号: 2010 - 162341

公開年月日: 2010 年 7 月 29 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称: 歯ぎしりの予防剤または治療剤

発明者: 宮脇正一、山本照子

特許権者: エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社

種類: 特許

番号: 4355703 号

取得年月日: 2009 年 8 月 7 日

国内外の別: 国内

名称: METHOD FOR TREATING BRUXISM AND BRUXISM-RELATED DISEASES

発明者: Shouichi Miyawaki / Teruko Yamamoto

権利者: Eisai R & D Management Co., Ltd., Tokyo (JP)

種類: United States Patent

番号: US 7,608,625 B2

取得年月日: Oct. 27, 2009

国内外の別: 国外 (米国)

5. 研究組織

(1)研究代表者

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

(2)研究分担者

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

坂口 勝義 (SAKAGUCHI KATSUYOSHI)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 80381185

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

植田 紘貴 (UEDA HIROTAKA)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号: 10583445

永山 邦宏 (NAGAYAMA KUNIHIRO)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号: 60583458