

## 論 文 要 旨

## Influence of Experimental Esophageal Acidification on Sleep Bruxism

〔 食道内への酸注入が  
睡眠時ブラキシズムに及ぼす影響 〕

及川 紀佳子

## 【序論および目的】

睡眠時ブラキシズムは、睡眠時に非機能的に上下の歯を無意識にこすり合わせたり、くいしばったりする習癖で、歯の咬耗や破折、顎関節症など様々な問題を引き起こすことが知られている。睡眠時ブラキシズムの発現に關与する因子について、これまで多くの研究が行われており、咬合異常、情動ストレス、中枢性に生じる等の仮説が提唱されてきたが、いまだ発現メカニズムについては明らかにされていない。

胃食道逆流(gastro-esophageal reflux)は、胃の内容物が食道内へ逆流する現象であり、胃食道逆流によって引き起こされる胃食道逆流症は、国内での罹患が増加している疾患の一つである。この胃食道逆流と睡眠時ブラキシズムは關連因子の多くが一致することから、我々は、睡眠時ブラキシズムと胃食道逆流との關連に着目した。また、胃食道逆流では、しばしば逆流した胃の内容物が咽喉頭にまで達する事が知られているが、咽喉頭までの酸の逆流が睡眠時ブラキシズムに影響を及ぼすかどうかについて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検証し、また咽喉頭への酸刺激が睡眠時ブラキシズムの発現に影響を及ぼすのかを実験的に検証することである。

## 【材料および方法】

対象：健康な成人男性 12 名 (平均年齢 24.2±2.8 歳) で、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。

方法：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:pH1.2)あるいは生理食塩水5mlを注入した。カテーテルには、下部食道括約部 (lower esophageal sphincter) 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、下部食道括約部から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。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、酸注入により引き起こされ

る微小覚醒の後にRMMA（律動的な顎運動）が発現する割合を算出し、統計学的に検討した。

#### 【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た。また、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。
- ・酸注入により引き起こされる微小覚醒の後にRMMAが発現する割合は32.5%であった。
- ・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。

#### 【結論及び考察】

- ・食道内への酸刺激により、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から、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と嚥下による食道内の酸のクリアランスが関与している可能性が示唆された。
- ・酸注入により引き起こされる微小覚醒の後にRMMAが発現する割合（32.5%）は、過去の報告にある振動刺激により引き起こされる微小覚醒の後に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。

(Journal of Dental Research, in press)

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 111 号	学位申請者	及川 紀佳子
審査委員	主査	杉原 一正	学位 博士 (医学 (歯学)・学術)
	副査	長岡 英一	副査 原田 秀逸
	副査	田松 裕一	副査 寄山 敏男

## Influence of Experimental Esophageal Acidification on Sleep Bruxism

(食道内への酸注入が睡眠時ブラキシズムに及ぼす影響)

睡眠時ブラキシズムは歯の咬耗や顎関節症などを引き起こす運動障害である。睡眠ポリグラフ検査ではおよそ90%以上の睡眠時ブラキシズムはRMMA(律動的な顎運動)として認められる。宮脇らは、夜間、食道内のpHが低下した時にRMMAが頻繁に起こることから、夜間の睡眠時ブラキシズムと胃酸逆流の関連性を示唆した報告をしているが、その因果関係は明らかにされていない。また、しばしば胃の内容物が咽喉頭まで逆流することが知られているが、咽喉頭への酸の逆流が睡眠時ブラキシズムに及ぼす影響についても明らかにされていない。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のか、また、咽喉頭への酸刺激が睡眠時ブラキシズムの発現に影響を及ぼすのかを実験的に検証することである。

対象は睡眠時ブラキシズムのない健康な成人男性12名とし、咬筋筋電図や食道内pH計測、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。第一夜のデータは第一夜効果を排除するため破棄し、第二夜のデータはベースラインのデータとし、注入は行わなかった。第三・四夜に酸性溶液(0.1NHCl:pH1.2)あるいは生理食塩水のいずれかを経鼻カテーテルから食道内に注入した。注入後20分間のデータから筋電図バーストの頻度やブラキシズムエピソードの頻度、歯ぎしり音の頻度、微小覚醒後のRMMA発現率などを統計的に解析した。またpHセンサーを、食道の上部(食道下部括約部から20cm上方)と下部(食道下部括約部から5cm上方)に2か所設置し、酸のクリアランスや、咽喉頭への酸の逆流の有無と睡眠時ブラキシズムとの関係を調べた。

その結果、酸注入後では生理食塩水注入後に比べ、筋電図バーストやブラキシズムエピソードの頻度、歯ぎしり音の頻度が有意に増加し、睡眠時ブラキシズムの診断基準を満たすことが示された。酸注入により引き起こされる微小覚醒後のRMMA発現率(32.5%)は、過去の報告にある聴覚・振動刺激により引き起こされる微小覚醒後のRMMA発現率(1.5%)に比べてはるかに高かった。また、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。一方、酸が咽喉頭へ逆流している場合としていない場合では、同様に酸注入により筋活動の増大が認められた。しかし、これら酸注入による変化において、酸が咽喉頭へ逆流している場合と逆流していない場合とでは、両者間に有意な差は認められなかった。

本研究は、睡眠時ブラキシズムが食道内への酸注入により引き起こされることを示した。加えて、睡眠時ブラキシズムと嚥下による食道内の酸のクリアランスが関与している可能性と咽喉頭への酸逆流ではなく、食道に対しての酸刺激が睡眠時ブラキシズム発現のトリガーとなっている可能性を示唆している。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 111 号	学位申請者	及川 紀佳子
審査委員	主査	杉原 一正	学位 博士 (医学 <u>歯学</u> 学術)
	副査	長岡 英一	副査 原田 秀逸
	副査	田松 裕一	副査 寄山 敏男

主査および副査の5名は、平成22年12月24日、学位申請者 及川 紀佳子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 睡眠時ブラキシズムの関連因子の中で酸刺激と関連しているものはどれか？また、酸刺激の位置づけは？

(回答) 今回、睡眠時ブラキシズムの関連因子として示したストレスや睡眠、遺伝的要因などは、ほとんどが胃食道逆流の関連因子として報告されています。食道への酸刺激は睡眠時ブラキシズムが生理的役割を果たしているという観点からもストレスや睡眠、遺伝的要因などとは別の位置づけであると考えています。

質問2) もし酸のクリアランスが「唾液による洗い流し」だとしたら唾液量の計測も必要だったのでは？

(回答) 今回は計測しておりません。しかしブラキシズムエピソードはわずか数秒の咀嚼様運動ですので、唾液量が増加しているとは考えにくく、唾液量増加による洗い流しというよりはブラキシズムとそれに伴う嚥下そのものがクリアランスに関わっていると考えております。

質問3) 酸刺激や過去の報告の聴覚・振動刺激は睡眠段階のいつ行うかによってかなり反応に影響があると思われるが今回はどの睡眠段階で刺激したのか？またその理由は？

(回答) ノンレム睡眠の睡眠段階2で行いました。睡眠段階2は45~55%と睡眠時間の大部分を占めます。また過去の報告によると、睡眠時ブラキシズムは睡眠段階1や2で高頻度に認められることが分かっています。聴覚・振動刺激の実験でも睡眠段階2で行っていました。

質問4) 咽喉頭への刺激の影響では有意差がなかったとのことだが側方運動を起こす側頭筋の筋電図を計測していたら違う結果になったのでは？

(回答) 側頭筋も咬筋も閉口筋であるため同様の筋活動が認められると思い、今回、側頭筋は計測しませんでした。

質問5) クレンチングとグライディングの唾液分泌量の違いについての報告はあるか？

(回答) 睡眠時についての報告はありません。

質問6) 微小覚醒と覚醒は別のものか？

(回答) 異なります。微小覚醒は睡眠段階に影響しない程度の微小な覚醒でASDAによると3秒以上の急激な脳波、または16Hz以上の周波数のいずれかの変化と定義されています。覚醒反応には脳波上の条件に加え、心拍や血圧に関連した自律神経系の変化、オトガイ筋の筋電図、レッグムーブメントや体動などの骨格筋緊張の3つの成分が含まれています。

質問 7) 胃酸逆流のイメージは食道下部括約部で酸の暴露が頻繁に起こるように思うが、今回、食道下部括約部から 10 cm 上方に注入孔を設置している理由は？

(回答) センサーと注入孔があるカテーテルは数種類しかありませんでした。pH センサーが 15 センチ離れており、その間に注入孔があるこのカテーテルが本研究に一番適していると考えたからです。

質問 8) 近位センサーへの酸の浸潤は、仰臥位で酸を注入したから拡散しただけなのか、筋の何らかの働きによるものか？

(回答) 今回の研究では近位への逆流の明らかな理由はわかりませんが、仰臥位といった体位の影響はあると思います。食道で生じる蠕動運動は、近位への逆流とは逆の動きになりますので今回は影響していないかと思われます。

質問 9) 近位センサーへの酸の浸潤は全酸刺激の約 7 割と多かったが、Orr の報告の「嚥下は食道粘膜を酸暴露から守る防御機構」に反しているのでは？

(回答) 過去の報告によると、酸刺激後に嚥下などの反応が起こるのは平均 10 分後でした。本研究では酸の近位への移動は 1 分前後とごく速やかに起こっていたことから、ほとんどは生体が反応する前に移動してしまったのではないかと考えます。

質問 10) 注入後 20 分間のデータを解析した根拠は？

(回答) Orr らの過去の報告で pH1.2 の酸性溶液を食道内に注入した時、pH が元のレベルに戻るまで平均 24 分かかると報告されています。また過去の類似した研究にならい、20 分間としました。

質問 11) 普段から食道に酸が暴露している胃酸逆流症患者ではこの実験で同じ結果は出なかったと思うか？

(回答) 今回の実験は胃酸逆流のない被験者を用いていますので明らかではありませんが、反応が異なるのではないかと思います。胃酸逆流症患者では食道粘膜の損傷があるため、酸を注入すると起床時に痛みを訴えたり、また、今回のようなブラキシズムは確認されないと考察されます。普段から胃酸逆流に対してブラキシズムとそれに伴う嚥下によるクリアランス能がある人は胃酸逆流症状を呈さない、つまり胃酸逆流症患者はそういった生体防御反応があまり見られないのではないかと考えるからです。

質問 12) 微小覚醒の定義の、3 秒以上の脳波の急激な変化とは具体的にどのような変化か？

(回答) 実際には  $\alpha$  波や  $\theta$  波という脳波が認められるという変化です。

質問 13) タッピングは現在、ブラキシズムの中に含まれないのか？今回は見られたのか？

(回答) ブラキシズムの中に含まれます。今回の実験では筋活動がブラキシズムエピソードとして認められればタッピングもブラキシズムエピソードとして判定しています。

質問 14) 咽喉頭へ逆流があった場合、むせや咳はあったのか？

(回答) 今回の被験者では、そのようなことは認められませんでした。

質問 15) 食道内への酸刺激が嚥下回数を増加させた結果は「酸による粘膜への侵襲を防ぐための防御機構」とよく合致するが睡眠時ブラキシズムの増加はどのように関連するのか？

(回答) 今回、1 名胸やけを訴えた被験者では嚥下は他の被験者と同様に行っていましたがブラキシズムはほとんど起こっていませんでした。このことから嚥下が単独で起こるより、睡眠時ブラキシズムに伴って起きた嚥下はクリアランス能が高いのではないかと考察しております。

質問 16) 胃食道逆流症患者が最近増加しているとのことだが、具体的にはどうか？

(回答) 現在、非びらん性の胃食道逆流 (NERD) の若い患者が増えているとのこと。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (歯学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。