

Title	若年睡眠時ブラキシズム患者で発生する無呼吸・低呼吸イベントの発現特性
Author(s)	辻阪, 亮子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56151
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (辻阪亮子)	
論文題名	若年睡眠時ブラキシズム患者で発生する無呼吸・低呼吸イベントの発現特性
<p>【緒言】</p> <p>睡眠時ブラキシズム (sleep bruxism: 以下SB) は、国際睡眠関連疾患分類にて睡眠関連運動異常症の一つに分類されており、睡眠時に繰り返し起こるリズム性咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity: 以下RMMA) に伴う歯ぎしりを特徴とする。発生率は成人では5~8%とされ、性差は無く、中高年以降で減少する。臨床的問題点として、歯の咬耗や破折、補綴装置の破損を招いたり、顎関節症などの口腔顔面痛の一因と考えられている。</p> <p>閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: 以下OSA) は、国際睡眠関連疾患分類において睡眠関連呼吸障害の一つに分類されており、睡眠時に繰り返し起こる完全または部分的な上気道閉塞による無呼吸や低呼吸、およびこれによる頻回の中途覚醒と日中の過度の眠気を特徴とする。発生率は2~4%で中高年以降の肥満型男性に多いとされる。また、OSAは循環器系疾患や代謝性疾患のリスク因子としても認識されている。</p> <p>これまでの研究でSBとOSAが併存することや、OSAはSBのリスク因子の一つであるという報告がある。その一方で、発生率の年齢分布や男女差がOSAとSBで異なるなど直接の関連を支持しない報告もある。病態生理学的観点では、SBでは交感神経の亢進によるarousalがRMMAの発生に先行するが、OSAでは呼吸イベントの発生後に呼吸低下により引き起こされるarousalが生じるという違いがある。また、SBとOSAの併存患者において、RMMAは呼吸イベント後に必ず発生するわけではなく、呼吸イベントが多数出現してもRMMAがまったく生じないOSA患者も存在する。このように、SBとOSAの併存は認知されているが、病態生理学的関連については不明な点が多い。この理由として、過去の研究が中高年における中等度や重症OSA患者を対象しており、睡眠構築の破壊や、背景疾患、睡眠調節機能や呼吸調節機能の加齢変化が、睡眠だけではなく睡眠中の運動発生に大きく影響を与えていた可能性が考えられる。そのような影響を極力排して、RMMAと呼吸イベントの病態生理学的関連を検証する方法の一つとして、健康で比較的正常な睡眠状態をもち、RMMA発生数とほぼ同程度の無呼吸低呼吸イベントを有する若年の被験者を対象とすることは有用であると考えられる。したがって本研究では、中等度以上の若年SB患者で、軽症OSAレベルの無呼吸・低呼吸イベントを有する一群とそうでない一群で臨床症状や睡眠構築を比較し、RMMAと無呼吸・低呼吸イベントの時間的関連を調べた。</p> <p>【研究方法】</p> <p>1. 被験者および検査方法</p> <p>被験者は本研究科で実施しているポリソムノグラフィ (Polysomnography: 以下PSG) 検査コホート研究に参加した者のうち、後述の診断基準 (方法3, 4参照) により中等度以上のSBと診断された23名 (男性: 15名, 女性: 8名, 平均年齢: 24.3±2.5歳 [21-30歳], BMI: 20.2±1.8 kg/m²) とした。被験者には、主観的睡眠の質を問うPittsburgh sleep quality index (以下PSQI) や日中の眠気の程度を問うEpworth sleepiness scale日本語版 (以下ESS), およびSB・OSAに関する自覚的・他覚的症候を問う質問票に回答させた。PSG検査は2夜連続で行い、脳波, 眼電図, 舌骨上筋筋電図, 咀嚼筋筋電図 (両側咬筋・側頭筋), 前脛骨筋筋電図, いびき音, 呼吸, 動脈血酸素飽和度, 心電図, 体位の測定と同時に、ビデオ撮影を行った。</p> <p>2. 睡眠の解析</p> <p>解析には2夜目のPSG検査のデータを用いた。睡眠変数はAmerican Academy of Sleep Medicine (以下AASM) の基準に基づいて、各睡眠段階の占有率, 微小覚醒と覚醒の発生頻度を算出した。</p> <p>3. 咬筋イベントと呼吸イベント</p> <p>咬筋イベントとしてRMMAとそれ以外の咬筋バーストであるnon-specific activity (以下NA) をスコアし、それぞれの1時間あたりの発生頻度を示すRMMA indexとNA indexを算出した。無呼吸・低呼吸イベントはAASMの基準に基づいて判定し、1時間あたりの発生頻度 (apnea hypopnea index: 以下AHI) を算出した。</p> <p>4. 解析対象群の選択基準</p> <p>本研究では、RMMA index=4を中等度のSBの診断のカットオフ値とし、RMMA index≥4を満たす被験者を選出した。SBと診断した被験者のうちAHI=5をカットオフ値として、AHI<5の被験者をSB群, AHI≥5の被験者をSB+OSA群とした。</p>	

ただし、扁桃腺肥大を認めた被験者1名を解析から除外した。

5. RMMAとNA、呼吸イベントの好発睡眠段階

それぞれのイベントについて発生直前の睡眠段階をスコアし、その回数が各イベント総数に占める割合を睡眠段階ごとに算出し、2群間で比較した。

6. RMMA, NAと呼吸イベントとの時間的関連

呼吸イベント前後10秒以内に発生したRMMAとNAをスコアし、RMMA, NAそれぞれの総数に占める割合を算出し、2群間で比較した。また、解析したSB患者全員においてRMMA indexと呼吸イベント前後10秒以内のRMMAの発生率の相関を求めた。さらに、睡眠段階ごとの呼吸イベント前後10秒以内のRMMAの発生率と各睡眠段階のAHIとの相関を求めた。NAも同様に相関を求めた。

7. 呼吸イベント発生後のarousalとRMMA, NAとの関連およびRMMA, NA発生後の呼吸イベントの分類

SB+OSA群において、arousalに対するRMMAとNAの発生率を算出した。また、RMMAとNAの後の呼吸イベントの発生率を呼吸イベントの種類で分類した。

8. 統計

検定は適宜Fisher 検定, Mann-WhitneyのU 検定, Wilcoxonの順位和検定を行い、有意水準は $\alpha = 0.05$ とした。相関係数は、Pearsonの相関係数を用いた。

【結果】

1. 臨床症状と睡眠構築：

SB群は16名（男性：9名，女性：7名，平均年齢：23.6±1.9歳，BMI：20.1±1.8 kg/m²，AHI：1.7±1.5回/時），SB+OSA群は6名（男性：5名，女性：1名，平均年齢：25.5±1.2歳，BMI：20.5±2.1 kg/m²，AHI：8.7±2.8回/時）であった。2群のRMMA indexに差はなく，年齢とAHIはSB+OSA群（年齢：25.5±1.2歳，AHI：8.7±2.8）の方がSB群（年齢：23.6±1.9歳，AHI：1.7±1.5）よりも有意に高かったが（ $P=0.01$ ），PSQIやESSのスコア，SBやOSASの自覚症状の有無には有意な差を認めなかった。睡眠時間，入眠潜時，睡眠効率，各睡眠段階の占有率や，微小覚醒・覚醒の発生頻度に有意差はなかった。

2. 各睡眠段階におけるRMMA, NAと呼吸イベント発生率：

SB群，SB+OSA群ともにRMMA, NAはstage N1+stage N2で頻繁に発生し（RMMA約80%，NA約60%），stage REMではほとんど発生しなかった（RMMA約6.5%，NA約20%）。一方，呼吸イベントは両群ともstage N1+stage N2で約40%以上発生し，stage REMでも約40%発生した。

3. RMMA, NAと呼吸イベントとの時間的関連，arousalとRMMAとNAの関連，RMMAとNA後の呼吸イベントの種類：

呼吸イベントの後10秒以内に発生したRMMAとNAのSB+OSA群の発生率（約10-20%）はSB群の発生率（2-4%）と比べて有意に高かった（RMMA： $P=0.03$ ，NA： $P<0.001$ ）。また，呼吸イベントの前10秒以内に発生したRMMAとNAの発生率も，SB+OSA群（約10-30%）の方がSB群（0-3%）と比べて有意に高かった（RMMA： $P<0.001$ ，NA： $P=0.004$ ）。

呼吸イベント後10秒以内のRMMAとNAの発生率は，stage N1+stage N2においてAHIと正の相関が見られたが（RMMA： $r=0.72$ ， $P<0.001$ ；NA： $r=0.92$ ， $P<0.001$ ），stage REMでは，その相関はNAのみに見られた（RMMA： $r=0.33$ ， $P=0.41$ ；NA： $r=0.73$ ， $P<0.001$ ）。また，呼吸イベント後にarousalが発生するとRMMAやNAが発生し，arousalが発生しなければRMMAやNAは発生しなかった。呼吸イベント前10秒以内のRMMAの発生率は，stage N1+stage N2においてAHIと正の相関が見られたが（ $r=0.87$ ， $P<0.001$ ），NAの発生率はすべての睡眠段階において相関が見られた（stage N1+stage N2： $r=0.81$ ， $P<0.001$ ；stage N3： $r=0.72$ ， $P<0.001$ ；stage REM： $r=0.83$ ， $P<0.001$ ）。また，RMMA発生後はNAの発生後と比べて呼吸イベントは中枢型無呼吸や低呼吸が多い傾向にあった。

【考察および結論】

本研究において，SB+OSA群の主観的睡眠や睡眠構築とRMMA indexは，SB患者と同等で正常範囲内であったので，このレベルの呼吸イベントの発生はSB患者の睡眠構築の調節機能に与える影響がほとんどないと考えられる。また，RMMAと呼吸イベントが時間的に近接する頻度は，最大でも約30%程度であった。Arousalの発生は呼吸イベント後にRMMAやNAが生じるための生理学的要因と考えられ，RMMAの発生はNAに比べて呼吸の安定性に影響する可能性があった。しかしながら，RMMAの好発睡眠段階が呼吸イベントと異なっており，単にRMMAが好発するstage N1+stage N2で呼吸イベントが増加すると，これらが近接する確率が上昇すると考えられる。以上から，SB患者で発生する軽症OSAレベルの呼吸イベントとRMMAとの間に生理学的に直接的な因果関係が存在する可能性は低いと考えられた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (辻 阪 亮 子)		
	(職)	氏 名
主 査	大阪大学教授	矢谷博文
副 査	大阪大学教授	阪井丘芳
副 査	大阪大学准教授	前田隆史
副 査	大阪大学講師	権田知也

論文審査の結果の要旨

本研究は、睡眠構築が比較的健康と考えられる若年者から睡眠時ブラキシズムを有する被験者を選出し、閉塞性睡眠時無呼吸の有無によって2群に分け、両群間で睡眠時ブラキシズムと睡眠時無呼吸の生理学的関連を調べたものである。

その結果、無呼吸・低呼吸イベントが睡眠時ブラキシズムを有する被験者の睡眠構築の調節機能に与える影響はほとんどなく、無呼吸・低呼吸イベントと咬筋イベントであるリズム性咀嚼筋活動が時間的に近接する頻度は高くないことがわかった。また、逆に咬筋イベントが呼吸の安定性に影響を与える可能性も考えられたが、両イベントの好発睡眠段階は異なっていた。したがって、咬筋イベントが好発する睡眠段階に無呼吸・低呼吸イベントが増加すると、結果的に両イベントが近接する確率が上昇するものと考えられた。

以上の研究成果は、睡眠時ブラキシズムに発生するリズム性咀嚼筋活動と閉塞性睡眠時無呼吸に発生する無呼吸・低呼吸との間に生理学的に直接的な因果関係が存在する可能性は低いことを示すものであり、本研究は博士（歯学）の学位に値するものと認める。