



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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

学位論文

若年性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

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻

顎口腔機能再建学講座

クラウンブリッジ補綴学分野

辻阪亮子

研究概要

本研究では、睡眠時プラキシズム (sleep bruxism: 以下 SB) の病態生理学的特徴であるリズム性咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity: 以下 RMMA) と閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: 以下 OSA) における睡眠時の無呼吸および低呼吸の発現を示す無呼吸・低呼吸イベント (以下呼吸イベント) との病態生理学的関連について検証することを目的として、RMMA や呼吸イベントへの影響因子がなるべく少なくなるように、中等度の SB を有する 20 歳代の若年者を被験者群として、呼吸イベントを認める一群とそうでない一群を比較した。

その結果、呼吸イベントを認める SB を有する群の主観的睡眠や睡眠構築と RMMA index は、呼吸イベントを認めない SB を有する群と同等で正常範囲内であったので、中等度以上の SB を有する被験者における呼吸イベントの発生は RMMA の発生数に影響を与えていないと考えられた。さらに、病態生理学的関連がある場合には両イベントの発生は時間的に近接すると考えられるが、RMMA と呼吸イベントの発生が 10 秒以内に近接した頻度は、RMMA 総数の最大約 30%程度と高くはなかった。ただし、呼吸イベント後に RMMA やリズミカルではない咬筋イベントである non-specific activity (以下 NA) が生じるための生理学的要因として脳波上での覚醒を示す arousal の発現が必要であると考えられた。また、RMMA の発生は、NA とは異なり、呼吸調節のループゲインを上

昇させ, 呼吸の安定性に影響を及ぼす可能性が示唆された. しかしながら, RMMA の好発睡眠段階は呼吸イベントと異なっており, 単に RMMA が好発する浅い睡眠段階である stage N1 と stage N2 で呼吸イベントが増加したため, RMMA と呼吸イベントが近接する確率が上昇した可能性が高いことが示された.

緒 言

睡眠時プラキシズム (sleep bruxism : 以下 SB) は、国際睡眠関連疾患分類 (International Classification of Sleep Disorders 3 : 以下 ICSD-3) で、睡眠関連運動異常症に分類され、睡眠時に繰り返し起こる歯ぎしりを特徴とする非機能的な咀嚼筋活動と定義されている (AASM, 2014). 発生率は成人では 5~8% とされ、性差はなく、中高年以降で減少するとされている (Ohayon, et al. 2001 ; Kato, Lavigne. 2010). 病態生理学的特徴として、歯ぎしり音を伴うリズム性咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity : 以下 RMMA) の頻発がある (Lavigne, et al. 2007). SB は、歯の咬耗や破折、補綴装置の破損を招く一因となるほか、頸関節症など口腔顔面痛のリスク因子と考えられている (Kato, et al. 2013 b).

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : 以下 OSA) は、睡眠時に反復して起こる完全または部分的な上気道の閉塞による無呼吸・低呼吸イベント（以下呼吸イベント）によって起こる頻回な中途覚醒と、睡眠妨害によって生じる過度の眠気を主徴とする睡眠関連呼吸障害である (Guilleminault, et al. 1993 ; AASM, 2014). 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 (Young, et al. 2002 ; ICSD-3. 2014). また、OSA は、高血圧や虚血性心疾患、糖尿病、メタボリック症候群など、循環器系疾患や代謝性疾患のリスク因子となることが知られている。

これまでの様々な研究から SB と OSA の併存が報告されている。疫学研究で

は、OSA の特徴であるいびきなどは SB のリスクとなる可能性があるという報告 (オッズ比 1.4, 95%信頼区間=1.1-1.8) (Ohayon, et al. 2001 ; Kato, et al. 2012) や中高年 OSA 患者の約 10%が歯ぎしりを自覚するという報告 (Kato et al. 2013 b) がある。また、OSA 患者を対象とした睡眠検査に基づいた研究で、OSA の重症度と SB の有無に正の相関があるという報告があるものの (Hosoya, et al. 2014), その他の多くの研究では相関が認められないとされている (Phillips, et al. 1986 ; Okeson, et al. 1991 ; Sjöholm, et al. 2000 ; Saito, et al. 2015)。一方、SB 患者では無呼吸や低呼吸の発生数は多くはなく、OSA と診断される症例は必ずしも多くないとする報告が少なくない (Kampe, et al. 1997 ; Macaluso, et al. 1998 ; Lavigne, et al. 1996 ; Rompre, et al. 2007 ; Maluly, et al. 2013)。また、SB の発生率は加齢とともに減少し、性差がないのに対し、OSA の好発年齢は中年以降で、男性に多いという違いもある (Kato. 2004 a ; Kato, et al. 2013 b ; Manfredini, et al. 2015)。したがって、SB と OSA が併存する症例が存在することは明らかと考えられるが、既存の研究をもって因果関係があると結論づけることは困難であり、両疾患が併存する条件下における病態生理学的な相互関係については不明な点が多いと言わざるを得ない。

SB と OSA の病態生理学的な相互関係を議論するためには、それぞれの疾患を定義づける生理学的マーカーである、SB における RMMA および OSA の呼吸イベントの病態生理学的な特徴と両者の関連を明らかにすることが重要と考えられる (Kato. 2004 a)。RMMA の特徴は、目覚めてはいないが一時的な脳波上

の覚醒を示す arousal の出現や心拍数の増加が RMMA の発生に先行することが確認されている (Kato, et al. 2001, 2003). 呼吸イベントの特徴は、気道閉塞や狭窄による呼吸の制限に対する防御反応として arousal が発生する (Kato. 2004 a). しかし、RMMA は必ずしも呼吸イベント後に発生するとはいえないことや (Sjöholm, et al. 2000 ; Phillips, et al. 1986 ; Saito, et al. 2014), 呼吸イベントが多數出現しても RMMA がまったく生じない OSA 患者も存在する (Kato, et al. 2013 b) ため、呼吸イベントが RMMA を誘発するという確証に乏しい上、呼吸イベントと RMMA が時間的に連続する生理学的要因はよくわかつていない (Saito, et al. 2014).

これまでの RMMA と呼吸イベントとの病態生理学的関連を調べた研究は、中高年の中等度や重症 OSA 患者を対象としたものばかりであり、これらの患者では呼吸イベントが睡眠一時間あたり数十回発現することも多く、睡眠構築が大きく破壊されているのが常である。睡眠構築の破壊・浅睡眠の増加は睡眠の質を低下させるだけではなく、睡眠時の運動発生に大きな影響を与えるとされている (Kato. 2004 a). このため、RMMA の発生頻度が睡眠一時間当たり 10 回前後という重症 SB を示した OSA 患者における RMMA の発現には、呼吸イベント以外にも何らかの因子が関連していた可能性がある。さらに、これらの患者群では、OSA の病態生理が複数あることに加えて、生活習慣病など背景疾患や睡眠調節機能、呼吸調節機能の加齢変化といった要因によって呼吸イベントの病態生理が修飾され、その発生が複雑化・多様化していると考えられる。した

がって、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呼吸イベントを有する若年の被験者であれば、上述のような複雑化・多様化による影響が少ない条件下で、RMMA と呼吸イベントの病態生理学的関連を検証できると考えられる。

そこで本研究では、RMMA と呼吸イベントの病態生理学的関連について調べるために、20 歳代の中等度の SB を有する被験者において、呼吸イベントを認めた一群とそうでない一群を比較することで、RMMA と呼吸イベントの好発睡眠段階や両イベントの時間的関連に関する生理学的要因について解析を行った。

方 法

1. 被験者

本研究科で実施しているコホート研究で、2013年7月から2015年7月までにポリソムノグラフィ (Polysomnography: 以下 PSG) 検査に参加した者のうち、後述する診断基準 (方法 6 参照) に基づいて 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: $20.2 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$) とした。

なお、本研究は厚生労働省発出の「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会 (<http://www.dent.osaka-u.ac.jp/social/erb/>) で審議され、許可を受けて実施した (承認番号 H25-E9-5)。また、全被験者に対して書面と口頭によって研究内容を説明し、書面による同意を得た。

2. 質問票

PSG 検査に先立って、被験者には以下の質問票を手渡し、回答を得た。ピツツバーグ睡眠質問票改訂日本語版 (Pittsburgh sleep quality index: 以下 PSQI: 図 1) では過去 1 か月間の睡眠を量的・質的に比較した。PSQI の主要な質問項目は、睡眠の質、睡眠時間、入眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用の有無、日中の眠気などによる日常生活への支障の 7 項目である。スコア集計の結果、0-4

点を良眠, 5-10 点を不良な睡眠, 11 点以上を睡眠障害の目安とした (Doi, et al. 2000). また, Epworth sleepiness scale 日本語版 (以下 ESS : 図 2) では, 最近の日常生活における眠気の程度を記録した. スコア集計の結果, 0-4 点を眠気はかなり少なく, 5-10 点を軽度の眠気, 11 点以上を強い眠気と判断した (Takegami, et al. 2009). また, PSG 検査当日には, 過去半年間の睡眠, SB および OSA に関する自覚的, 他覚的症状について, 研究実施者による問診と診察を行った(図 3, 4). 問診と診察内容は主に, 歯式, 咬耗程度, 咬筋肥大, 起床時のこわばり, 過去 6 か月の SB の指摘の有無, 頬舌圧痕の有無, OSA の疑い, 神経疾患の既往, 服薬状況の 9 項目である.

3. PSG 検査

PSG 検査は 2 夜連続して行った. 1 夜目は順応夜とし, 2 夜目のデータを本研究の解析に用いた. 検査当日, 被験者は 20 時 30 分に睡眠検査室に到着し, 複数の質問票への回答, 問診, 電極装着を済ませた後, 22 時半~23 時半の間に就寝し, 翌朝 6 時 30 分に起床した. 1 夜目か 2 夜目のいずれかでは口腔内の診察を行った.

PSG 検査では, 種々の生体信号を記録するため, 電極やセンサーを被験者に装着した. 脳波 (electroencephalography : 以下 EEG) (C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1) と眼電図 (左右側) を記録するため, American Academy of Sleep Medicine (以下 AASM) の指針に準じて皿型電極を貼付した. 舌骨上筋 (中央, 左側,

右側), 両側の咬筋, 側頭筋, 前脛骨筋の筋電図を記録するため, 各筋に電極を装着した. さらに, 咽頭部に振動センサーを貼付し, いびき音を測定した. 呼吸の測定には, 鼻孔と口部の気流の温度変化を記録するサーミスタと, 呼吸時の鼻腔内の気流圧力の変化を検出するカニューレをそれぞれ鼻部に設置した. また, 呼吸に伴う胸部と腹部運動を測定するために呼吸インダクタンスプレチスマグラフィ (respiratory inductance plethysmography) を使用した. さらに, 動脈血酸素飽和度 (SpO_2) の計測のため, パルスオキシメーターを指尖部に固定した. 心電図の記録のため, 双極第二誘導により導出を行った. また, 睡眠中の体位の測定には, 腹部に装着した記録ユニットに装着されている加速度計を用いた. 脳波と眼電図, 筋電図, 心電図はサンプリングレート 200 Hz, いびき音と呼吸, 体位はサンプリングレート 10 Hz, SpO_2 はサンプリングレート 2 Hz で記録した. なお, これら生体信号の記録と同時にビデオ撮影を行った. これらすべての生体信号 (図 5) およびビデオ記録は, Embla N7000 (Natus Medical Incorporated 社, 米国) を用いてパーソナルコンピュータに記録, 保存した.

4. 睡眠構築の解析と各イベントの判定

睡眠構築の解析に必要なパラメータは, 専用解析ソフト (REMbrandt, Natus Medical Incorporated 社, 米国) を用い, 米国睡眠検査技師 (Registered Polysomnographic Technologist, 以下 RPSGT) の資格を有する研究員のサポートの下で視覚的に判定した.

1) 睡眠段階

睡眠段階は、以下の判定基準に従って 30 秒間の 1 エポックごとに判定した。

Stage N1 は α 波 (周波数 : 8-13 Hz) が 1 エポックに占める割合が 50% 未満とし、背景脳波の中に睡眠紡錘波 (周波数 : 11-16 Hz) や K-complex (陰性から陽性への急激な二相性の波形の 0.5 秒以上の持続) の出現を確認できたエポックを stage N2 と判定した。Stage N3 は、周波数 2 Hz 以下で 75 μ V 以上の高振幅徐波が 20% 以上あるエポックとした。Stage REM は、覚醒に類似した様々な周波数の脳波が混在する低振幅脳波を認め、舌骨上筋の筋電図活動が持続的な振幅低下を示し、さらに眼電図に急速眼球運動の出現を確認できるエポックとした。Stage W は、脳波に α 波が 50% 以上を占めるエポックとした。入眠は、最初の stage N1, stage N2, stage N3 または stage REM のいずれかと判定できる時刻とし、入眠潜時は、消灯から入眠まで時間 (分) とした。睡眠時間は、入眠から最終覚醒時刻までの時間 (分) とした。中途覚醒 (wake after sleep onset : 以下 WASO) は、stage W の合計時間とした。睡眠効率は、消灯から点灯までの時間のうち、中途覚醒を除いた睡眠時間が占める割合 (%) とした。各睡眠段階の占有率 (%) は、睡眠時間のうち、その睡眠段階が占める割合とした。

2) 睡眠の微細構築

睡眠の微細構築として arousal を持続時間により 2 つに分類し、micro-arousal と awakening を判定した。Micro-arousal は、10 秒以上の安定した睡眠脳波上に、

3 秒以上 15 秒未満の脳波の周波数変化 (α 波, θ 波およびあるいは睡眠紡錘波を除く 16 Hz 以上の波形を含む) を認めるものとした。ただし stage REM では、1 秒以上の舌骨上筋活動の上昇を伴うものとした。Awakening は、同様の脳波活動の変化が 15 秒以上持続したものとした。また、micro-arousal と awakening の 1 時間当たりの発生頻度を算出し、それぞれ micro-arousal index, awakening index とした。

5. 咬筋イベントと呼吸イベントの判定

睡眠中に咬筋活動の上昇を示す筋電図波形を咬筋イベントとして、咬筋筋電図活動とビデオ記録をもとに判定し、咬筋イベントを RMMA と non-specific activity (以下 NA) の 2 つに分類した。RMMA は、咬筋の活動持続時間が 0.25 秒～2 秒の phasic なバーストが 3 回以上続くものや、phasic と 2 秒以上の tonic なバーストで構成されるものとした (Lavigne, et al. 1996; Iber, et al. 2007; Rompré, et al. 2007; Kato & Lavigne 2010)。NA は、RMMA のような筋電図学的特性を有さないものや、筋電図学的特性が RMMA に類似しているが、ビデオ画像上で異なる口腔運動に関連していると確認できたものとした (Kato, et al. 2013 a; Kato, et al. 2013 b)。RMMA および NA の睡眠一時間当たりの発生頻度を、それぞれ RMMA index と NA index とした。

呼吸イベントは AASM の基準に基づいて判定した。無呼吸は 10 秒以上持続する鼻孔あるいは口部の気流の停止を認めるものとし、低呼吸は気流が 30% 以上

低下し, かつ 3%以上の SpO_2 の低下を伴うものとした. これらを合わせた呼吸イベントの総数と睡眠時間から, 睡眠 1 時間あたりの発生頻度を算出し, 無呼吸・低呼吸指数 (apnea hypopnea index, 以下 AHI) とした. また, 無呼吸を以下 3 つに分類した. 鼻孔あるいは口部の気流停止を認めるが, 呼吸努力による胸・腹部の運動が確認できるものを閉塞型無呼吸とし, 気流停止に加えて胸・腹部の運動が停止したものを中枢型無呼吸, さらに気流停止直後には胸・腹部の運動は認められないが, 停止中徐々に胸・腹部の運動が出現するものを混合型無呼吸とした.

6. 解析対象群の選択基準

SB の診断基準である RMMA index=4 回/時をカットオフ値とし, RMMA index が毎時 4 回以上であると診断できた被験者を対象とした (Rompré, et al. 2007 ; Lavigne, et al. 2011). また, OSA の診断基準である AHI=5 回/時をカットオフ値として (ICSD-3. 2014), AHI が毎時 5 回未満である被験者を SB 群, AHI が毎時 5 回以上である被験者を SB+OSA 群とした. ただし, 扁桃腺肥大を認めた被験者 1 名 (AHI=27.1 回/時) は解析から除外し, SB 群 16 名 (男性 : 9 名, 女性 : 7 名, 平均年齢 : 23.6 ± 1.9 歳, BMI : $20.1 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$, AHI : 1.7 ± 1.5 回/時) と SB+OSA 群 6 名 (男性 : 5 名, 女性 : 1 名, 平均年齢 : 25.5 ± 1.2 歳, BMI : $20.5 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$, AHI : 8.7 ± 2.8 回/時) の計 22 名のデータについて以下の解析を行った.

7. 解析項目

1) 被験者特性・質問票

被験者群の特性として、SB 群、SB+OSA 群それぞれの人数と性別を求めた。

両群の年齢と BMI の平均値を算出した。スコア換算表に従って点数化した PSQI と、ESS の合計スコア値の平均値を算出した。SB と OSA に対する自覚的、他覚的症状については、各質問項目に対して症状が認められる者 (Yes) とそうでない者 (No) の人数を求め、それぞれの群に占める割合を算出した。以上により算出したデータを、SB 群と SB+OSA 群で比較した。

2) 咬筋イベントと呼吸イベントの好発睡眠段階

RMMA、NA、呼吸イベントの発生直前の睡眠段階をスコア化した。それぞれのイベントについて各睡眠段階で発生したイベントの発生回数が、そのイベント総数に占める割合を算出した。さらに各イベントにおける SB 群、SB+OSA 群それぞれの睡眠段階別発生率の平均値を求めた。

3) 咬筋イベントと呼吸イベントとの時間的関連

咬筋イベントと呼吸イベントに生理学的関連があるならば、各イベントの発生は時間的に近接すると考えられた。このため、咬筋イベントと呼吸イベントの時間的な前後関係を調べるため、呼吸イベントの前 10 秒と後 10 秒以内に発生した RMMA と NA をスコア化し (Kato, et al. 2013 a ; Saito, et al. 2014)、RMMA

と NA それぞれの総数に占める割合を発生率として算出し、2 群間で比較した。

また、全被験者 22 名において RMMA の発生率と、RMMA index との相関および各睡眠段階の AHI との相関を算出した。同様に、NA の発生率と NA index との相関および各睡眠段階の AHI との相関を算出した。

4) Arousal の有無による咬筋イベントの発生率

咬筋イベントおよび呼吸イベントと arousal との関連を調べるため、SB+OSA 群において、呼吸イベント後に arousal が発生したタイプと、そうでないタイプに分類し、呼吸イベント後 10 秒以内の RMMA と NA の発生率を算出し、比較した。さらに、呼吸イベントとは関係なく、自発的に発生した arousal に対する RMMA と NA の発生率を算出し、比較した。

5) 咬筋イベントの発生後の呼吸イベントの分類

呼吸イベントに対する咬筋イベントの影響を調べるため、RMMA と NA の後の呼吸イベントの発生率を閉塞型無呼吸、中枢型無呼吸、混合型無呼吸、および低呼吸の 4 つの呼吸イベントに分類し、これらが呼吸イベント総数に占める割合を算出した。

8. 統計

統計処理には SYSTAT 13 (HULINKS 社、日本) を用いた。データは平均値 ±

標準偏差, もしくは中央値 (範囲)で表記した. 2 群における被験者特性, 睡眠構築, および睡眠変数の比較検討には Fisher 検定, Mann-Whitney の U 検定を用いた. また, 呼吸イベントと時間的に近接した RMMA と NA の発生率について, 2 群間の比較検討には Mann-Whitney の U 検定を, 群内の比較検討には Wilcoxon の順位和検定を用いた. さらに, 各睡眠段階における呼吸イベントと近接した RMMA と NA の発生率とその睡眠段階における AHI との相関は, Pearson の相関係数を用いて検討した. また, arousal の有無による RMMA と NA の発生率の比較検討には Wilcoxon の順位和検定を用いた. 有意水準はすべて $\alpha = 0.05$ とした.

結 果

1. 被験者特性

SB+OSA 群の方が SB 群よりも年齢は有意に高かったが ($P<0.05$), 性別や BMI には差を認めなかった (表 1). PSQI をもとに算出した主観的な睡眠の質は 両群ともに不良であり (SB 群 : 5.5 ± 1.7 点, SB+OSA 群 : 6.0 ± 1.3 点), 有意 差を認めなかった. また, 被験者の中に眠剤の使用者はいなかった. ESS から 求めた日中の眠気の程度も, 両群ともに軽度な眠気を示し (SB 群 : 9.8 ± 4.3 点, SB+OSA 群 : 10.7 ± 4.7 点), 有意差を認めなかった. また, 両群とも半数以上 が睡眠中の歯ぎしりを指摘された経験があり (SB 群 [56.3%], SB+OSA 群 [66.7%]), 約 3 分の 1 がくいしばりを自覚していたが (SB 群 [37.5%], SB+OSA 群 [33.3%]), 2 群間に有意差を認めなかった. また, OSA の自覚症状を 有する被験者は少なかった (いびき : SB 群 [25.0%], SB+OSA 群 [33.3%] ; 睡眠時の呼吸停止 : SB 群 [6.3%], SB+OSA 群 [0%] ; 息苦しさによる睡眠中 断 : SB 群 [12.5%], SB+OSA 群 [0%]). 起床時の口渴感は 2 群ともに 80% 以上 (SB 群 [93.8%], SB+OSA 群 [83.3%]) であった. 起床時の頭痛につ いても有意差を認めなかった (SB 群 [37.5%], SB+OSA 群 [33.3%]) (表 1).

2. 睡眠構築

SB 群の睡眠変数は、これまでの報告通り正常範囲内であった (Macaluso, et al. 1998 ; Lavigne, et al. 1996) (表 2). 睡眠時間、入眠潜時、睡眠効率、各睡眠段階の占有率や micro arousal index と、awakening index は、SB+OSA 群と SB 群との間に有意差を認めなかった。RMMA index (SB 群 : 6.4±2.4 回/時, SB+OSA 群 : 6.3±2.3 回/時) および NA index (SB 群 : 7.0±3.1 回/時, SB+OSA 群 : 6.6±2.4 回/時) も 2 群間に有意差を認めなかった。一方で、AHI は SB+OSA 群 (8.7±2.8 回/時) の方が SB 群 (1.7±1.5 回/時) より約 5 倍高かった (表 2)。

3. 咬筋イベントと呼吸イベントの好発睡眠段階

RMMA は、SB 群 (77.4±8.2%), SB+OSA 群 (74.1±12.3%) ともに 70% 以上が浅 NREM 睡眠である stage N1 + stage N2 で発生し、stage REM での発生は 10% 未満と少なかった (SB 群 : 7.1±5.6%, SB+OSA 群 : 5.7±5.5%) (図 6)。NA は両群ともに 60% 以上が stage N1 + stage N2 で発生したが (SB 群 : 60.0±9.7%, SB+OSA 群 : 57.2±18.9%), stage REM では半減した (SB 群 : 19.4±9.7%, SB+OSA 群 : 28.8±22.9%)。しかし、呼吸イベントは両群とも stage REM での発生率が高かった (SB 群 : 45.9±25.6%, SB+OSA 群 : 36.8±21.1%)。

4. RMMA と呼吸イベントの発生の時間的関連とその生理学的要因

1) 呼吸イベントと時間的に近接した咬筋イベントの発生率

図 7 に時間的に近接した RMMA と NA の発生率を示す。呼吸イベントの後 10 秒以内に発生した RMMA の発生率は、SB+OSA 群 (10.9% [5.3-34.3%]) の方が SB 群 (4.1% [0-14.1%]) より有意に高かった ($P=0.03$)。同様に NA の発生率も SB+OSA 群 (17.5% [6.3-45.8%]) の方が SB 群 (2.0% [0-12.5%]) より有意に高かった ($P=0.11E-03$)。

呼吸イベントの前 10 秒以内に発生した RMMA は、SB+OSA 群 (29.0% [16.7-45.3%]) の方が SB 群 (3.4% [0-18.8%]) より有意に高かった ($P=0.67E-03$)。また、NA は、SB+OSA 群 (11.6% [5.0-18.8%]) の方が SB 群 (0% [0-25.0%]) と比べて有意に高かった ($P=0.35E-02$)。

さらに、SB+OSA 群において呼吸イベント前後で RMMA と NA の発生率を比較すると、呼吸イベントの前に発生した RMMA の発生率は (29.0% [16.7-45.3%])、呼吸イベントの後に発生した RMMA の発生率 (10.9% [5.3-34.3%]) よりも有意に高かった ($P=0.04$)。一方、NA では呼吸イベント前後で発生率の有意差は認めなかった ($P=0.06$)。SB 群では、RMMA, NA の発生率は、ともに呼吸イベント前後で 2 群間に有意差を認めなかった (RMMA : $P=0.23$, NA : $P=0.16$)。

2) RMMA index, NA index と呼吸イベントが近接した咬筋イベントの発生率との相関

SB 患者 22 名において、呼吸イベント後 10 秒以内の RMMA の発生率と RMMA

index には有意な相関を認めたが ($r=0.44, P=0.04$), 呼吸イベント前 10 秒以内の RMMA の発生率と RMMA index には有意な相関を認めなかった ($r=0.10, P=0.66$). 同様に, 呼吸イベントと近接した NA の発生率と NA index との相関は認められなかった (呼吸イベント後 : $r=0.34, P=0.12$; 呼吸イベント前 : $r=0.16, P=0.47$).

5. 各睡眠段階の呼吸イベントと近接した咬筋イベントの発生率とその睡眠段階の AHI との相関

呼吸イベント後 10 秒以内の RMMA の発生率は, stage N1 + stage N2 において AHI と有意な正の相関を認めたが ($r=0.72, P=0.52E-03$), stage N3 と stage REM では AHI との有意な相関はなかった (stage N3 : $r=0.08, P=1.00$, stage REM : $r=0.33, P=0.41$). NA の発生率は, stage N1 + stage N2 において AHI と有意な正の相関を認めたが ($r=0.92, P=0.06E-07$), stage N3 では AHI とは有意な相関は認めなかった ($r=0.27, P=0.65$). しかし, stage REM では AHI と正の相関を認めた ($r=0.73, P=0.39E-03$) (図 8).

一方, 呼吸イベント前 10 秒以内の RMMA の発生率は, stage N1 + stage N2 における AHI とのみ有意な正の相関を認めた ($r=0.87, P=0.43E-06$). NA の発生率は, すべての睡眠段階において AHI と有意な相関を認めた (stage N1 + stage N2 : $r=0.81, P=0.18E-04$; stage N3 : $r=0.72, P=0.51E-03$; stage REM : $r=0.83, P=0.45E-05$) (図 9).

6. 咬筋イベントと arousal の関連

RMMA, NA の発生率と arousal との関連を図 10 に示す. SB+OSA 群において呼吸イベントとして arousal が発生した場合の RMMA の発生率 (15.3% [2.2-64.7%]) は, 呼吸イベント後に arousal が生じなかった場合 (0% [0-4.2%]) の発生率と比べて有意に高かった ($P=0.02$). 同様に, NA の発生率も呼吸イベント後に arousal が発生すると (21.2% [13.0-34.1%]), arousal が発生しない場合 (0% [0-2.2%]) と比べて有意に高かった ($P=0.01$).

さらに, RMMA の発生率は, 呼吸イベントと関係なく arousal が自発的に発生した場合の方が (48.4% [21.4-60.5%]), 呼吸イベント後に arousal が発生した場合と比較して高くなる傾向を認めた ($P=0.06$). また, 呼吸イベント後に arousal が自発的に発生した場合の NA の発生率 (44.6% [20.9-57.8%]) は, arousal が発生した場合の NA の発生率よりも有意に高かった ($P=0.03$).

7. 咬筋イベント発生後の呼吸イベントの分類

SB+OSA 群において, 呼吸イベント総数に占める閉塞型無呼吸の割合は 14.7% (0.0-51.7%), 中枢型無呼吸の割合は 11.3% (9.1-26.6%), 混合型無呼吸の割合は 1.9% (0.0-4.4%), 低呼吸の割合は 68.5% (37.9-84.1%) であった.

また, RMMA の発生後 10 秒以内に生じた呼吸イベントが呼吸イベント総数に占める割合は, 21.3% であった (8.7-40.9%). 閉塞型無呼吸総数に占める RMMA の発生後 10 秒以内に発生した閉塞型無呼吸の割合は 4.2% (0.0-50.0%) であつ

た. 同様に, 中枢型無呼吸の割合は 52.6% (0.0-83.3%), 混合型無呼吸の割合は 75.0% (0.0-100%), 低呼吸の割合は 14.5% (4.5-37.8%) であった. 一方, NA 発生後 10 秒以内に生じた呼吸イベントは, 呼吸イベント全体の 10.6% (3.4-15.6%) であった. 閉塞型無呼吸総数に占める NA の発生後 10 秒以内に発生した閉塞型無呼吸の割合は 0% (0.0-3.3%) であった. 同様に, 中枢型無呼吸の割合は 13.9% (0.0-44.4%), 混合型無呼吸の割合は 0% (0.0-0.0%), 低呼吸の割合は 9.4% (0.0-17.6%) であった.

RMMA 発生後の 10 秒以内に発生した呼吸イベントは, NA の発生後の呼吸イベントと比べて, 中枢型無呼吸や低呼吸が多い傾向にあった (図 11).

考　　察

1. 被験群の特性

本研究では、SB を有する 20 歳代の被験者を対象とした。SB の診断では、歯ぎしりの自覚といった臨床的徴候に基づいた診断方法と、PSG 検査による客観的測定値に基づいた診断方法がある。しかし、臨床的徴候だけを指標とした診断では SB の検出力は十分ではないため (Lobbezoo, et al. 2013 ; Koyano, et al. 2009), PSG 検査をもとに SB を確定診断する必要がある (Kato, Lavigne. 2010)。PSG 診断基準では、RMMA index ≥ 4 回/時を満たす被験者を中等度以上の SB を有するものと診断する (AASM, 2014 ; Kato, et al. 2013 b)。本研究では、PSG 検査で中等度以上の SB と診断した被験者のうちの半数以上が睡眠時の歯ぎしりを自覚していたが、そのような自覚を有さない被験者も少なからず認められた。これは、SB の確定診断に PSG 検査を用いる重要性を支持する結果と考えられる (Rompré. 2007 ; Maluly. 2012)。

OSA についても同様に PSG 検査の結果をもとに、AHI ≥ 5 回/時を満たした被験者を SB+OSA 群としたが、呼吸イベントの発生数は平均 8.7 回/時と軽症レベルであった。これは、本研究の被験者は BMI が $20.5 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ 程度のやせ形で、中高年の OSA 患者に特有な上気道閉塞要因である肥満がないことが一因と考えられる (Young, et al. 1993)。さらに、いびきなど OSA の主徴候を有する被験者の頻度は低く、主観的な睡眠の質や日中の眠気といった OSA の典型的な症状に

についても、SB 群と SB+OSA 群間に差を認めなかつた。したがつて、本研究では、無症状で subclinical な OSA を有する被験者を対象とする点で、中高年の OSA 患者を対象とした過去の研究と異なつてゐる (Saito, et al. 2014)。

これまでに、若年 SB 患者の睡眠構築は、対照群と同等であることが報告されている (Kampe, et al. 1997 ; Macaluso, et al. 1998 ; Lavigne, et al. 1996 ; Kato, et al. 2001 ; Maluly, et al. 2013)。本研究では、SB 群の睡眠構築は正常範囲内にあり、さらに SB+OSA 群の睡眠構築は SB 群と比較して差がなかつた。したがつて、SB+OSA 群では、睡眠中に一定数の呼吸イベントを有するが、正常な睡眠構築が維持されていると考えられる。これまでの研究で対象となつた中等度・重症レベルの OSA 患者は、呼吸イベントが多発することで、深い NREM 睡眠や REM 睡眠が消失しており、正常な睡眠構築や睡眠周期を維持できていない。しかし、RMMA と呼吸イベントの病態生理学的な関連を調べる上で、睡眠調節機構が維持された被験者群を対象とすることは重要であると考えられる。なぜなら、SB 患者では、RMMA の発生は睡眠周期のうち NREM 睡眠から REM 睡眠へ移行する期間に多発し (Carra, et al. 2011 ; Huynh, et al. 2006)、REM 睡眠 (stage REM) が消失すると、RMMA の発生が大幅に減少する可能性が報告されているからである (Huynh, et al. 2006)。すなわち、睡眠構築が損なわれて RMMA の発現様相が修飾されてしまう可能性を回避できるという点において、本研究の被験者は、RMMA と呼吸イベントとの関連を調べるのに適していると考えられる。

2. 咬筋イベントと呼吸イベントの好発睡眠段階

本研究では、SB 群、SB+OSA 群とともに、RMMA の約 70%が浅い NREM 睡眠である stage N1 + stage N2 で発生し、stage REM では 10%未満しか発生しなかった。この結果は、SB 患者において、RMMA の大部分が stage N1 と stage N2 で発生するという過去の報告と一致する (Lavigne, et al. 1996 ; Macaluso, et al. 1998 ; Bader, et al. 1997 ; Huynh, et al. 2006 ; Lobbezoo F, et al. 2010)。また、NA は、SB 群および SB+OSA 群とともに、その約 60%が stage N1+ stage N2 で発生し、stage REM での発生率は 25%程度と低かった。したがって、SB+OSA 群では呼吸イベントが存在していても、NREM 睡眠依存的な RMMA や NA の発生メカニズムに大きく影響を与えていないといえる。しかし、RMMA と NA の stage REM における発生率には差がある可能性がある。一方、呼吸イベントについては、SB 群、SB+OSA 群とともに REM 睡眠中に約 40%と多くの呼吸イベントが発生し、NREM 睡眠中の発生率は 50%程度であったことから、RMMA と呼吸イベントの好発睡眠段階が異なっていた。この原因として、REM 睡眠では頸筋や上気道開大筋の運動ニューロンが抑制され、これらの筋の緊張が消失する結果、上気道の狭窄・閉塞が生じる可能性がと考えられる (Kato. 2004 a)。しかし、過去には、NREM 睡眠において多くの呼吸イベントが発生したとする報告もみられる (Muraki, et al. 2008)。本研究では呼吸イベントの約 50%が NREM 睡眠時にも発生したため、これらが RMMA や NA と何らかの生理学的関連を有する可能性が考えられる。

3. RMMA と呼吸イベントの発生の時間的関連とその生理学的要因

1) 呼吸イベントと時間的に近接した咬筋イベントの発生率

SB+OSA 群において発生した RMMA 総数のうち, 呼吸イベント前 10 秒と後 10 秒以内に発生した RMMA は約 11-30% で, NA についても同様に約 12-18% 程度であった. このように呼吸イベントと近接して発生する RMMA および NA が全体に占める割合が低いことは, RMMA, NA と呼吸イベントの好発睡眠段階が異なることに起因していると考えられる. また, SB+OSA 群では呼吸イベントの発生数が SB 群より多いため, RMMA および NA が呼吸イベントに近接する頻度が SB+OSA 群では SB 群よりも高くなったと考えられる. 呼吸イベントの後 10 秒以内に RMMA や NA が発生しうることは, 中高年の OSA 患者で行われた過去の研究結果とも一致する (Phillips, et al. 1986 ; Sjöholm, et al. 2000 ; Inoko, et al. 2004 ; Saito M, et al. 2014 ; Kato, et al. 2013 a ; Oksenberg, et al. 2002 ; Landry, et al. 2006). さらに本研究では, 呼吸イベント前の 10 秒間においても, 少ないながら RMMA や NA が発生することを示したが, その発生率は RMMA で 29% と NA の 12% の 2 倍の頻度となった. この違いは, RMMA と NA の発生機構の違いを示唆するものと考えられる (後述) (Kato, et al. 2011 ; Kato, et al. 2013 b).

2) RMMA index, NA Index と呼吸イベントが近接した咬筋イベントの

発生率との相関

本研究では, 若年被験者を含めた OSA 患者における最近の研究 (Saito M, et al.

2015) と同様に, RMMA index と AHI の間に相関を認めなかった. 前述のように RMMA と呼吸イベントが近接する比率が約 11%-30% と低い結果であったことを考え合わせると, SB 群において RMMA と呼吸イベントの間に時間的な関連があるとは言い難い. しかし, 各睡眠段階における AHI と, 呼吸イベントと近接した RMMA の発生率の間の相関を調べると, stage N1+ stage N2 において有意な正の相関を認め, stage REM では相関を認めなかった. すなわち, RMMA の好発睡眠段階である stage N1+ stage N2 で発生する呼吸イベントが増加するほど, その前後 10 秒以内に RMMA が発生する確率が高くなることを示唆している. 一方で, 呼吸イベントと近接した NA の発生率は, stage N1+ stage N2 と stage REM における AHI と有意な正の相関を示した. NA は stage REM での発生率が RMMA の 2 倍程度であったことから, NA の場合は, stage N1+ stage N2 や stage REM でも呼吸イベントの増加による確率的な要因によって, 近接する比率が高くなつたと考えられる. OSA 患者における病態生理の種類として, 呼吸イベントの好発睡眠段階により, REM 睡眠で呼吸イベントが発生する比率が高い REM-dominant タイプと, NREM 睡眠での発生比率が高い NREM-dominant タイプがあることが知られている (Muraki, et al. 2008). したがつて, NREM-dominant タイプの OSA と SB が併発すると, より頻繁に呼吸イベントと RMMA が近接して生じる可能性が考えられる.

4. RMMA, NA と arousal の関連

RMMA の発生には一過性の覚醒現象である arousal が関与しており, arousal の特徴である心拍数の増加や脳波活動の変化が RMMA に先行して生じることが報告されている (Kato, et al. 2001, 2003). したがって, 呼吸イベントによって誘発された arousal が RMMA を発生させる可能性が考えられている (Kato. 2004 a). しかし, 呼吸イベントと RMMA の関係について arousal に注目した先行研究はない. 本研究では, SB+OSA 群において, 呼吸イベント後に arousal が生じると, arousal が生じなかつた場合に比べて, RMMA の発生率が高くなつた. したがつて, 呼吸イベント後に発生する arousal が RMMA 発生の条件となる可能性が考えられる. しかし, その発生率は約 15% と高くはなく, さらに呼吸イベントとは関係なく自発的に生じた arousal に対する RMMA の発生率の方が 2 倍程度高くなる傾向にあつたため, 呼吸イベントがその直後の RMMA を直接誘発しているとする見方は正しくないといえるが, 本研究結果からは arousal が介在することで RMMA の発生確率を増加させる可能性を完全に否定するのは難しい. OSA 患者の呼吸イベント後に arousal が発生すると, NA が生じやすくなることが先行研究で示されている (Kato, et al. 2013 a). しかし, 先行研究では, 呼吸イベントの有無にかかわらず arousal に対する NA の発生率が同等であったが, 本研究では呼吸イベント後の arousal よりも, 自発的に発生した arousal に対する NA の発生率が高かつた.

睡眠中に頸筋活動が発生するには, arousal に伴う脳幹の神経網の活動性が増

加し, 運動ニューロンや頸運動調節に関するニューロン群が活動する必要がある (Kato, et al. 2011). また, RMMA は, 運動リズムを誘発する特定の神経網の活性化が不可欠であり, NA ではリズム発生とは関係のないニューロン群が活性化すると考えられている. したがって, SB+OSA 群において観察された呼吸イベントの有無による arousal 発生後の RMMA や NA の反応性の違いは, RMMA や NA を生じさせる神経活動プロセスの興奮閾値が micro-arousal や awakening といった arousal の種類によって異なる可能性を示唆しているかもしれない (Kato, et al. 2003 ; Kato, et al. 2004 b). また, OSA 患者には覚醒閾値の高低によって異なる病態を示す症型があると考えられており (Wellman, et al. 2011 ; Wellman, et al. 2013), 今後 OSA 患者においても, arousal に着目して, 呼吸イベントが RMMA 発生にどのような影響を与えるか調べる必要がある.

5. 咬筋イベント発生後の呼吸イベントの分類

SB+OSA 群において, 呼吸イベント前の 10 秒間に RMMA が発生する頻度が約 29% であった. これは, RMMA が呼吸イベントを誘発する可能性を示唆するものである. しかも, その発生率は SB 群よりも約 8 倍高かった. SB 群と SB+OSA 群における RMMA の発生数に差がないことから, RMMA が直接呼吸イベントを誘発するのではなく, SB+OSA 群における呼吸調節機能の変調が呼吸イベント発生に関与している可能性がある. RMMA の後の呼吸イベントは中枢型無呼吸と低呼吸が多かった. SB+OSA 群では, 中枢型無呼吸は発生した呼吸イ

ベント総数のわずか 11.3% であったが、中枢型無呼吸に占める RMMA 発生後の中枢型無呼吸の割合は 52.6% であったので、RMMA 発生後の中枢型無呼吸の発生頻度は高いと考えられる。OSA の病態には、中枢および末梢からなる呼吸調節システムの反応性が高くなり、呼吸調整システムに生じた何らかの変調に対する反応性が高くなるループゲインの上昇が生じるケースがある (White, 2005 ; Wellman, et al. 2011 ; Wellman, et al. 2013)。ループゲインとはこの場合、中枢・末梢からなる呼吸調節システムの反応性の大きさを示し、この値が大きいほど呼吸調整システムに変調があった場合にその調整に対する変動が大きく、呼吸が不安定になりやすくなることを言う。したがって、SB+OSA 群では、呼吸調節のループゲインが上昇しており、arousal 発生に伴う RMMA により呼吸活動が大きく変動し (Khoury, et al. 2008)、呼吸が不安定となった結果、中枢型無呼吸が生じた可能性がある。また、RMMA 後には低呼吸も多く発生したが、低呼吸は気流低下のみで判定しているため、中枢型か閉塞型かを分類するのは難しい。したがって、RMMA 後の低呼吸が、呼吸調節のループゲインの上昇によって中枢性に発生した可能性も否定できない。

結 論

中等度以上の SB を有する被験者において、1 時間当たりの呼吸イベントの増加が RMMA の発生に影響を与えることはないと考えられた。また、RMMA の好発睡眠段階は呼吸イベントと異なっており、2 つのイベントが時間的に近接して発生する頻度は低かった。SB と OSA が併存した被験者において、呼吸イベントと RMMA が時間的に近接して発生することがあるのは、RMMA が好発する stage N1 + stage N2 において呼吸イベントの発生が増加したため、単に両イベントが時間的に近接する確率が上昇したためであると考えられた。

以上より、SB を有する被験者において発生する RMMA と軽症 OSA レベルの呼吸イベント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。

謝　　辞

稿を終えるにあたり，本研究を行う貴重な機会を与えて戴き，終始御懇篤なる御指導と御高闇を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座クラウンブリッジ補綴学分野（歯科補綴学第一教室）矢谷博文教授，並びに同口腔科学専攻高次脳口腔機能形態学講座（口腔解剖学第二教室）吉田篤教授に深甚なる謝意を表します。また，本研究の実験手技を御教授下さり，終始変わらぬ御指導を賜りました同口腔科学専攻高次脳口腔機能形態学講座（口腔解剖学第二教室）加藤隆史講師，終始暖かく見守って下さった同口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座クラウンブリッジ補綴学分野（歯科補綴学第一教室）瑞森崇弘講師に深く感謝いたします。

本研究の実験に御協力戴き，ひとかたならない御指導・御鞭撻を賜りました大阪大学医学部附属病院睡眠医療センター三上章良准教授，足立浩祥講師，野々上茂先生，中内緑先生に感謝いたします。また，本実験におきまして多大なる御尽力を戴いた大阪大学大学院連合小児発達学研究科「子どものこころ分子統御機構研究センター」谷池雅子教授，中村美咲検査技師，前川友裕検査技師，藤原彩加検査技師，山野里恵検査技師，上村真代様，そして大阪大学大学院歯学研究科口腔解剖学第二教室手嶋佑衣検査技師，高橋知里検査技師，片岡直也検査技師に御礼申し上げます。

最後に、本研究を遂行するにあたり御協力と御助言を戴いた顎口腔機能再建学講座ならびに口腔解剖学第二教室の教室員の先生方、実験協力を快く引き受けてくださいました被験者の皆様へ心より感謝と御礼を申し上げます。

文献

- 1 American Academy of Sleep Medicine (2014) International classification of sleep disorders 3rd ed. online version, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014. (<http://www.aasmnet.org/store/product.aspx?pid=849>)
- 2 Bader GG, Kampe T, Tagdae T, Karlsson S, Blomqvist M. Descriptive physiological data on a sleep bruxism population. *Sleep*. 1997;20:982-990.
- 3 Carra MC, Huynh NT, El-Khatib H, Remise C, Lavigne GJ. Sleep bruxism, snoring, and headaches in adolescents: short-term effects of a mandibular advancement appliance. *Sleep Med*. 2013;14:656–661.
- 4 Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res*. 2000;97:165-172.
- 5 Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*. 1993;104:781-787.
- 6 Hosoya H, Kitaura H, Hashimoto T, Ito M, Kinbara M, Deguchi T, et al. Relationship between sleep bruxism and sleep respiratory events in patients in

- patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2014;18:837-844.
- 7 Huynh N, Kato T, Rompré PH, Okura K, Saber M, Lanfranchi PA, et al. Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity. *J Sleep Res*. 2006;15:339-346.
- 8 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2007.
- 9 Inoko Y, Shimizu K, Morita O, Kohno M. Relationship between masseter muscle activity and sleep-disordered breathing. *Sleep Biol Rhythm*. 2004;2:67-68.
- 10 Kampe T, Tagdae T, Bader G, Edman G, Karlsson S. Reported symptoms and clinical findings in a group of subjects with longstanding bruxing behaviour. *J Oral Rehabil*. 1997;24:581-587.
- 11 Kato T, Rompré P, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ. Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res*. 2001;80:1940-1944.
- 12 Kato T, Montplaisir JY, Guitard F, Sessle BJ, Lund JP, Lavigne GJ. Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal. *J Dent Res*. 2003;82:284-288.
- 13 Kato T. Sleep bruxism and its relation to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep and Biol Rhythms*. 2004 a ;1:1-15.

- 14 Kato T, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Experimentally induced arousals during sleep: a cross-modality matching paradigm. *J Sleep Res.* 2004 b ;13:229-238.
- 15 Kato T, Lavigne GJ. Sleep Bruxism: A Sleep-Related movement Disorder. *Sleep Medicine Clinics.* 2010;5:9-35.
- 16 Kato T, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T. Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. *Arch Ital Biol.* 2011;149:478-491.
- 17 Kato T, Velly AM, Nakane T, Masuda Y, Maki S. Age is associated with self-reported sleep bruxism, independently of tooth loss. *Sleep Breath.* 2012;16:1159-1165.
- 18 Kato T, Katase T, Yamashita S, Sugita H, Muraki H, Mikami A, et al. Responsiveness of jaw motor activation to arousals during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2013 a ;9:759-765.
- 19 Kato T, Yamaguchi T, Okura K, Abe S, Lavigne GJ. Sleep less and bite more: sleep disorders associated with occlusal loads during sleep. *J Prosthodont Res.* 2013 b ;57:69-81.
- 20 Khoury S, Rouleau GA, Rompré PH, Mayer P, Montplaisir JY, Lavigne GJ. A significant increase in breathing amplitude precedes sleep bruxism. *Chest.* 2008;134:332-337.
- 21 Koyano K, Tsukiyama Y. Clinical approach to diagnosis of sleep bruxism. In: Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MT. (eds) *Sleep medicine for dentists: a practical*

- overview. Quintessence, Chicago 2009;95-100.
- 22 Landry ML, Rompré PH, Manzini C, Guitard F, de Grandmont P, Lavigne GJ. Reduction of sleep bruxism using a mandibular advancement device: an experimental controlled study. *Int J Prosthodont.* 2006;19:549-556.
- 23 Lavigne GJ, Rompre PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res.* 1996;75:546-552.
- 24 Lavigne GJ, Huynh N, Kato T, Okura K, Adachi K, Yao D, et al. Genesis of sleep bruxism: Motor and autonomic-cardiac interactions. *Arch Oral Biol.* 2007;52:381-384.
- 25 Lavigne GJ, Manzini C, Nelly T, Huynh N. Sleep bruxism. In : Kryger MH, Roth T, William CD. (eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011;1128-1139.
- 26 Lobbezoo F, Visscher CM, Naeije M. Some remarks on the RDC/TMD Validation Project: report of an IADR/Toronto-2008 workshop discussion. *J Oral Rehabil.* 2010 ;37:779-783.
- 27 Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil.* 2013;40:2-4.
- 28 Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano MG. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res.*

- 1998;77:565-573.
- 29 Maluly M, Andersen ML, Dal-Fabbro C, Garbuio S, Bittencourt L, de Siqueira JT, et al. Polysomnographic study of the prevalence of sleep bruxism in a population sample. *J Dent Res.* 2013;92:97-103.
- 30 Manfredini D, Guarda-Nardini L, Marchese-Ragona R, Lobbezoo F4. Theories on possible temporal relationships between sleep bruxism and obstructive sleep apnea events. An expert opinion. *Sleep Breath.* 2015;19:1459-1465.
- 31 Muraki M, Kitaguchi S, Ichihashi H, Haraguchi R, Iwanaga T, Kubo H, et al. Apnoea-hypopnoea index during rapid eye movement and non-rapid eye movement sleep in obstructive sleep apnoea. *J Int Med Res.* 2008;36:906-913.
- 32 Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest.* 2001;119:53-61.
- 33 Okeson JP, Phillips BA, Berry DT, Cook YR, Cabelka JF. Nocturnal bruxing events in subjects with sleep-disordered breathing and control subjects. *J Craniomandib Disord.* 1991;5:258-264.
- 34 Oksenberg A, Arons E. Sleep bruxism related to obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2002;3:513-515.
- 35 Phillips BA, Okeson J, Paesani D, Gilmore R. Effect of sleep position on sleep apnea and parafunctional activity. *Chest.* 1986;424-429.
- 36 Rompré PH, Daigle-Landry D, Guitard F, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Identification

- of a sleep bruxism subgroup with a higher risk of pain. *J Dent Res.* 2007; 86:837-842.
- 37 Saito M, Yamaguchi T, Mikami S, Watanabe K, Gotouda A, Okada K, et al. Temporal association between sleep apnea-hypopnea and sleep bruxism events. *J Sleep Res.* 2014;23:196-203.
- 38 Saito M, Yamaguchi T, Mikami S, Watanabe K, Gotouda A, Okada K, et al. Weak association between sleep bruxism and obstructive sleep apnea. A sleep laboratory study. *Sleep Breath.* 2015. [Epub ahead of print]
- 39 Sjöholm TT, Lowe AA, Miyamoto K, Fleetham JA, Ryan CF. Sleep bruxism in patients with sleep-disordered breathing. *Arch Oral Biol.* 2000;45:889-896.
- 40 Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med.* 2009;10:556-565.
- 41 Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, et al. A method for measuring and modeling the physiological traits with causing OSA. *J Appl Physiol.* 2011;110:1627-1637.
- 42 Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler J, et al. A simplified method for determining phenotypic traits with OSA. *J Appl Physiol.* 2013;114:911-922.
- 43 White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:100-106.

Care Med. 2005;172:1363-1370.

- 44 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.
- 45 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217-1239.

図表

表 1 SB 群と SB+OSA 群の被験者特性, 臨床症状

	SB群	SB+OSA群	P値
n	16	6	—
性別	F:7 M:9	F:1 M:5	0.35 ^a
年齢 (歳)	23.6±1.9	25.5±1.2	0.01 ^b
BMI (kg/m ²)	20.1±1.8	20.5±2.1	0.51 ^a
PSQI(主観的睡眠の質) (点)	5.5±1.7	6.0±1.3	0.54 ^b
ESS(主観的日中眠気程度) (点)	9.8±4.3	10.7±4.7	0.56 ^b
SB自他覚症状 (%,[n])			
歯ぎしりをすると言わされたことがある	56.3, [9/16]	66.7, [4/6]	1.00 ^a
歯を食いしばることがある	37.5, [6/16]	50.0, [3/6]	0.66 ^a
SBとOSAともにみられる症状 (%,[n])			
起床時に頭痛がある	37.5, [6/16]	33.3, [2/6]	1.00 ^a
OSA自他覚症状 (%,[n])			
いびきをかくと言わされたことがある	25.0, [4/16]	33.3, [2/6]	1.00 ^a
息がとまると言わされたことがある	6.3, [1/16]	0.0, [0/6]	1.00 ^a
息が苦しくなって目覚めたことがある	12.5, [2/16]	0.0, [0/6]	1.00 ^a
起床時口腔乾燥の自覚がある	93.8, [15/16]	83.3, [5/6]	0.48 ^a

SB : sleep bruxism (睡眠時ブラキシズム), OSA : obstructive sleep apnea (閉塞性睡眠時無呼吸), F : 女性, M : 男性, BMI : body mass index (体格指数), PSQI : Pittsburgh sleep quality index, ESS : Epworth sleepiness scale.
 a : Fisher 検定, b : Mann-Whitney の U 検定.

表 2 睡眠変数

	SB群 (n=16)	SB+OSA群 (n=6)	P値
睡眠時間 (分)	473.7±25.2	470.7±36.01	0.97
入眠潜時 (分)	3.5±3.0	4.3±5.2	0.82
睡眠効率 (%)	96.3±2.0	96.6±0.5	0.51
睡眠段階占有率 (%)			
WASO (中途覚醒)	3.7±2.0	3.4±0.5	0.51
stage N1+stage N2 (浅睡眠)	56.8±6.4	58.6±6.7	0.63
stage N3 (深睡眠)	21.7±5.7	20.8±6.6	0.77
stage REM	17.8±2.8	17.2±2.1	0.68
Micro arousal index (回/時)	9.6±3.1	11.5±3.3	0.24
Awakenings index (回/時)	3.6±1.1	4.1±1.0	0.22
RMMA index (回/時)	6.4±2.4	6.3±2.3	0.77
NA index (回/時)	7.0±3.1	6.6±2.4	1.00
AHI (回/時)	1.7±1.5	8.7±2.8	0.00*

SB : sleep bruxism (睡眠時ブライキシズム), OSA : obstructive sleep apnea (閉塞性睡眠時無呼吸), WASO : wake after sleep onset (中途覚醒時間), RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動), NA : non-specific activity, AHI : apnea hypopnea index (無呼吸および低呼吸指数).

* : Mann-Whitney の U 検定.

ピッツバーグ睡眠質問票改訂日本語版					
氏名	年	月	日	性別	年齢
生年月日	記録年月日	年	月	日	歳
過去1ヶ月間におけるあなたの通常の習慣においておたずねします。過去1ヶ月間について大部分の日の昼と夜を考えて、以下のすべての質問項目にできる限り正確にお答え下さい。					
問1	過去1ヶ月間において、通常何時ごろ寝床につきましたか？				
	就寝時間 (1. 午前 2. 午後)	時	分	ごろ	
問2	過去1ヶ月間において、寝床についてから寝るまでにどれくらい時間を要しましたか？				
	約 分				
問3	過去1ヶ月間において、通常何時ごろ起床しましたか？				
	起床時間 (1. 午前 2. 午後)	時	分	ごろ	
問4	過去1ヶ月間において、実際睡眠時間は何時間くらいでしたか？これは、あなたが寝床の中にいた時間とは異なる場合があるかもしれません。				
	睡眠時間 1日平均約 時間 分				
過去1ヶ月間において、どれくらいの頻度で、以下の理由のために睡眠が困難でしたか？最もあてはまるものに○印をつけてください。					
問5a	寝床についてから30分以内に眠ることができなかったから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5b	夜間または早朝に目が覚めたから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5c	トイレに起きたから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5d	息苦しかったから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5e	せきが出来たり、大きいびきをかいだから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5f	ひどく寒く感じたから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5g	ひどく暑く感じたから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5h	悪い夢をみたから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5i	痛みがあったから。				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問5j	上記以外の理由があれば、次の空欄に記載してください。				
	[理由]				
そういうことのために、過去1ヶ月間において、どれくらいの頻度で睡眠が困難でしたか？					
問6	過去1ヶ月間において、ご自分の睡眠の質を全体として、どのように評価しますか？				
	1. 非常によい	2. かなりよい	3. かなりわるい	4. 非常にわるい	
問7	過去1ヶ月間において、どのくらいの頻度で、眠るために薬を服用しましたか(医師から処方された薬あるいは薬屋で買った薬)？				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問8	過去1ヶ月間において、どのくらいの頻度で、車の運転中や食事中や社会活動中など眠ってはいけない時に、起きていられなくなり困ったことがありますか？				
	1. なし	2. 1週間に1回未満	3. 1週間に1~2回	4. 1週間に3回以上	
問9	過去1ヶ月間において、物事をやり遂げるのに必要な意欲を持続する上で、どのくらい問題がありましたか？				
	1. 全く問題なし	2. ほんのわずかだけ問題があった	3. いくらくか問題があった	4. 非常に大きな問題があった	

図1 ピッツバーグ睡眠質問票改訂日本語版 (Pittsburgh sleep quality index)

JESSTM (Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale)

ESS 日本語版

もし、以下の状況になったとしたら、どのくらいうとうとする（数秒～数分眠ってしまう）と思いますか。最近の日常生活を思いうかべてお答えください。

以下の状況になったことが実際になくても、その状況になればどうなるかを想像してお答え下さい。（1～8の各項目で、○は1つだけ）

すべての項目にお答えしていただくことが大切です。

できる限りすべての項目にお答えください。

		うとうとする可能性はない	うとうとする可能性はある	うとうとする可能性は半々くらい	うとうとする可能性が高い
1) すわって何かを読んでいるとき（新聞、雑誌、本、書類など）	→	0	1	2	3
2) すわってテレビを見ているとき	→	0	1	2	3
3) 会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき	→	0	1	2	3
4) 乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき	→	0	1	2	3
5) 午後に横になって、休息をとっているとき	→	0	1	2	3
6) すわって人と話をしているとき	→	0	1	2	3
7) 昼食をとった後（飲酒なし）、静かにすわっているとき	→	0	1	2	3
8) すわって手紙や書類などを書いているとき	→	0	1	2	3

Copyright, Murray W. Johns and Shunichi Fukuhara. 2006.

図2 Epworth sleepiness scale 日本語版

ブラキシズムに関する診査録

20 ___年___月___日

担当医

【所見】

◆下表に、欠損歯（インプラント・ブリッジで補綴されている部位を除く）について×をつけて下さい
また、咬耗の程度を下記の分類に従って記載し、修復物がある部位はない状態を想定して記載して下さい

0: 咬耗なし
1: エナメル質に限局した咬耗
2: 象牙質に及ぶ咬耗 咬耗の程度が『2』の合計: ___カ所 (咬耗面の光沢がある場合は赤字でマーク)

咬耗の程度																	
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	
咬耗の程度																	

- ◆咬みしめた時の咬筋肥大がある（ある・どちらかといえばある・どちらかといえばない・ない）
- ◆起床時の顎顔面領域の筋の疲労感・疼痛がある（いつも・ときどき・まれに・いいえ）
- ◆過去6カ月以内で、睡眠同伴者から週3回以上の睡眠時ブラキシズムの指摘がある
(いつも・ときどき・まれに・いいえ)
- ◆過去6カ月以内で、睡眠時ブラキシズムの自覚がある（いつも・ときどき・まれに・いいえ）
- ◆頬圧痕（第二小臼歯を越えて前方まで・ 第二小臼歯より後方まで・ なし）
- ◆舌圧痕（第二小臼歯を越えて前方まで・ 第二小臼歯より後方まで・ なし）

【その他】

睡眠時無呼吸低呼吸症候群（有：AHI　　・無）

神経疾患（有・無）

病名：

常用薬（有・無）

薬の名前：

- ブラキシズムの可能性あり
- ブラキシズムの可能性なし

図3 SBに関する診査票

・睡眠時間は平均何時間ですか？ (就寝 : 時間) 時：起床： 時)	Yes	No	体重 現在の体重： () kg、身長： () cm 20歳くらいの頃の体重： () kg
・あなたは不規則な生活をしていますか？ (内容：)			1日のアルコールの量：飲まない・飲む（1日に）
・夜勤など勤務シフトが不規則な仕事に就いていますか？ (内容：)			1日の喫煙量
・布団に入って眠りに入るまで時間がかかりますか？ (内容：)	Yes	No	1日のカフェイン量
・睡眠を続けるのが難しい？ (内容：)	Yes	No	以下の病気になった、もしくは現在その病気で医師にかかっていますか？ 当時はまるものに○印をつけてください。
・寝つきをよくするために何か飲み食べたりしていますか？ (内容：)	Yes	No	A. 循環器系疾患：高血圧・疾心症・心筋梗塞・脳梗塞・その他（ ） B. 肝臓疾患：肝炎・肝硬変・その他（ ） C. 脳臓疾患：慢性脳炎・脳卒中・その他（ ） D. 内分泌系疾患：糖尿病・甲状腺機能亢進症・その他（ ） E. 呼吸器系疾患：肺炎・その他（ ） F. 神経・精神疾患：てんかん・神経症・自律神経失調症・神経痛・その他（ ） G. アレルギー疾患：喘息・アレルギー性鼻炎・その他（ ） H. 耳鼻科系疾患：副鼻腔炎・その他（ ）
・この数ヶ月間、医者から睡眠薬（あるいは睡眠導入剤・安定剤）をもらって飲んだことがありますか？ (処方されている薬：)	Yes	No	現在服用している薬（ ）
・夜落ち着いて眠れないですか？ (内容：)	Yes	No	現在かかっている医師（ ）
・睡眠中に、寝言を言ったり、寝ぼけて歩いたりしますか？ (内容：)	Yes	No	
・寝る前に、足がむずむずしたりはてたり、足をじっとさせていられなくてよく眠れないことがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・寝る前や睡眠中に、足がむずむずしたりピクピク動いたりしますか？ (内容：)	Yes	No	
・悲しさや不安を感じますか？ (内容：)	Yes	No	
・寝入るときや、目覚めたときに、金縛りにありますか？ (内容：)	Yes	No	
・変わった夢や悪夢を見ますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、歯ぎしりをするといわれたことがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、いびきをかくと言われたことがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、息が止まると言われたことがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、息苦しくなって目覚めたことがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、息を呑んだり、喉が詰まったり、鼻を鳴らしたりしますか？ (内容：)	Yes	No	
・睡眠中に、歯を食いしばりますか？ (内容：)	Yes	No	
・朝起きたとき、頭痛や喉の痛みがありますか？ (内容：)	Yes	No	
・朝起きたとき、頸がこわばったり疲れたり、痛むことはありますか？ (内容：)	Yes	No	
・朝起きたとき、口を大きく開けられないことがありますか？ (内容：)	Yes	No	

図4 睡眠に関する質問票

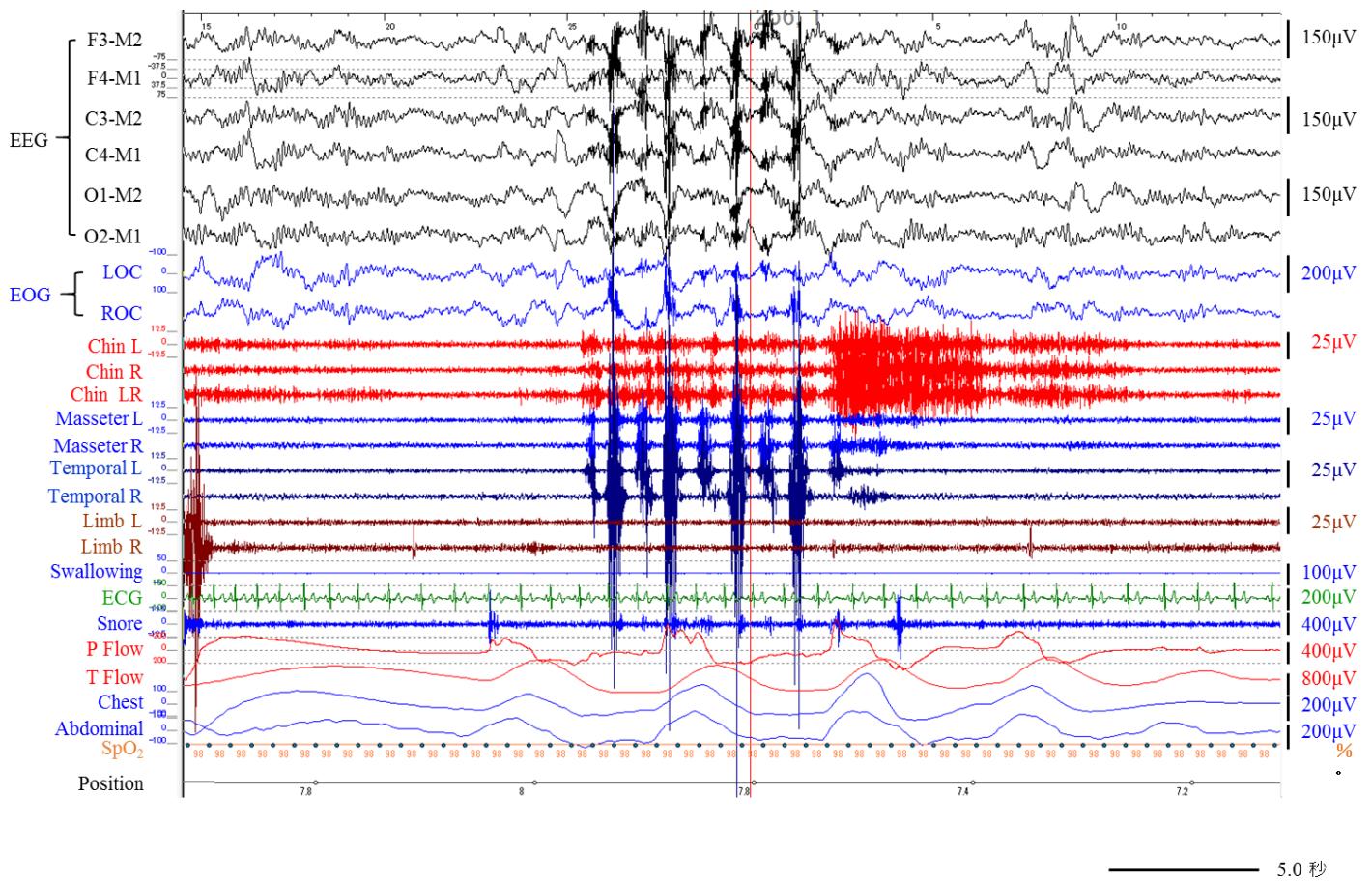


図 5 PSG モニターの一例

EEG : electroencephalograph (脳波), F : frontal (前頭部), C : central (中心部),
 O : occipital (後頭部), M : mastoid (乳様突起部), EOG : electrooculogram (眼
 電図), LOG : left electrooculogram (左側眼電図), ROG : right electrooculogram
 (右側眼電図), L : left, R : right, ECG : electrocardiogram (心電図), P Flow :
 pressure flow (鼻圧力センサ気流), T Flow : thermal flow (口鼻温度センサ気流).

図は PSG 生体信号の 30 秒間のモニター図の一例を示す. 咬筋筋電図中央部に
 リズミカルな筋活動を認める.

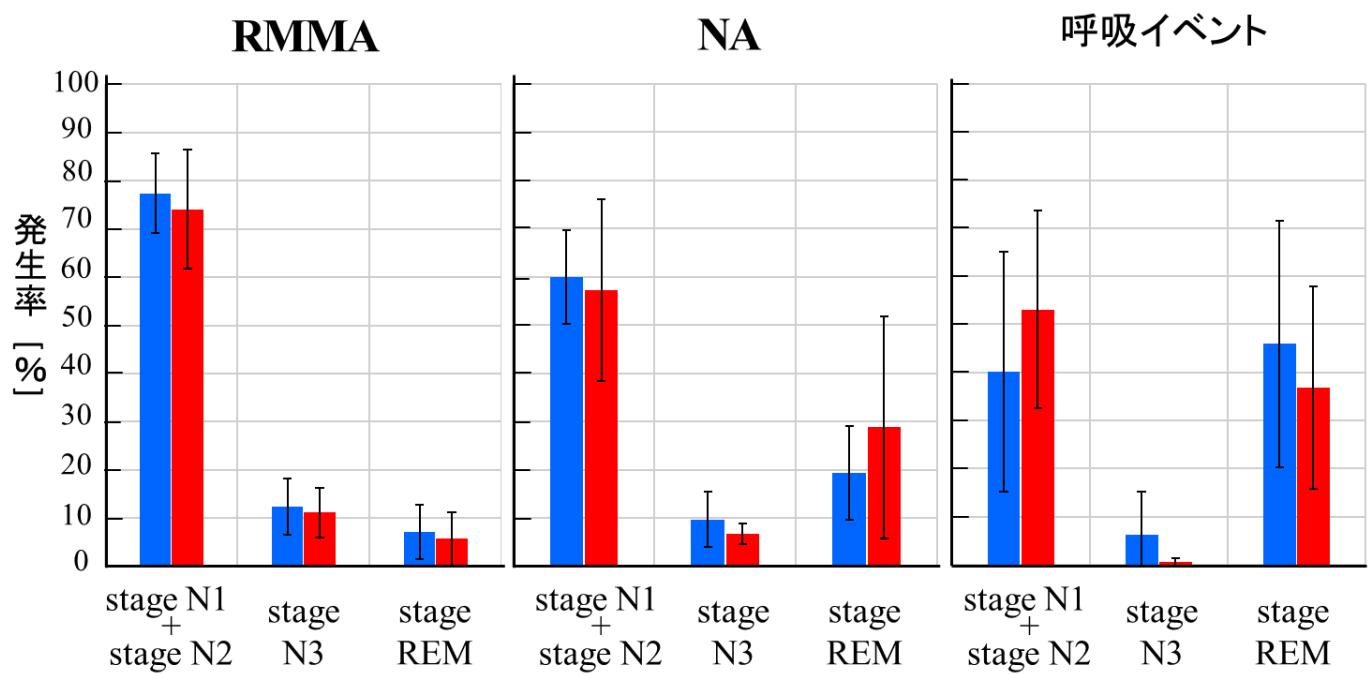


図6 RMMA, NA と呼吸イベントの睡眠段階別の発生率

■ : SB群 (n=16), ■ : SB+OSA群 (n=6).

グラフは、平均値±標準偏差を示す。

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動).

NA : non-specific activity.

SB : sleep bruxism (睡眠時ブラキシズム).

OSA : obstructive sleep apnea (閉塞性睡眠時無呼吸).

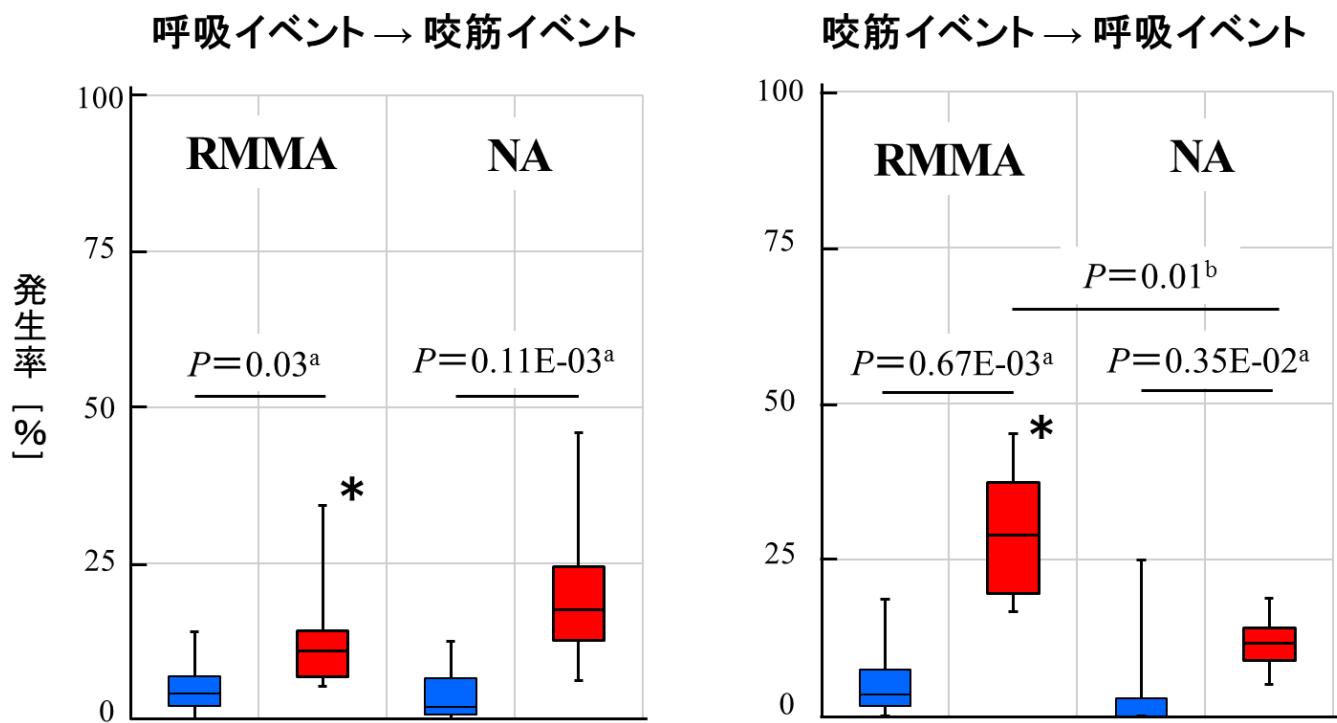


図7 呼吸イベントと近接した RMMA と NA の発生率

■ : SB群(n=16), ■ : SB+OSA群(n=6).

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動).

NA : non-specific activity.

SB : sleep bruxism (睡眠時ブラキシズム).

OSA : obstructive sleep apnea (閉塞性睡眠時無呼吸).

箱ひげ図は上から、最大値、75パーセンタイル値、中央値、25パーセンタイル値、最小値を示す。

a : Mann-Whitney の U 検定.

b : Wilcoxon の順位和検定.

* : Wilcoxon の順位和検定, $P=0.04$.

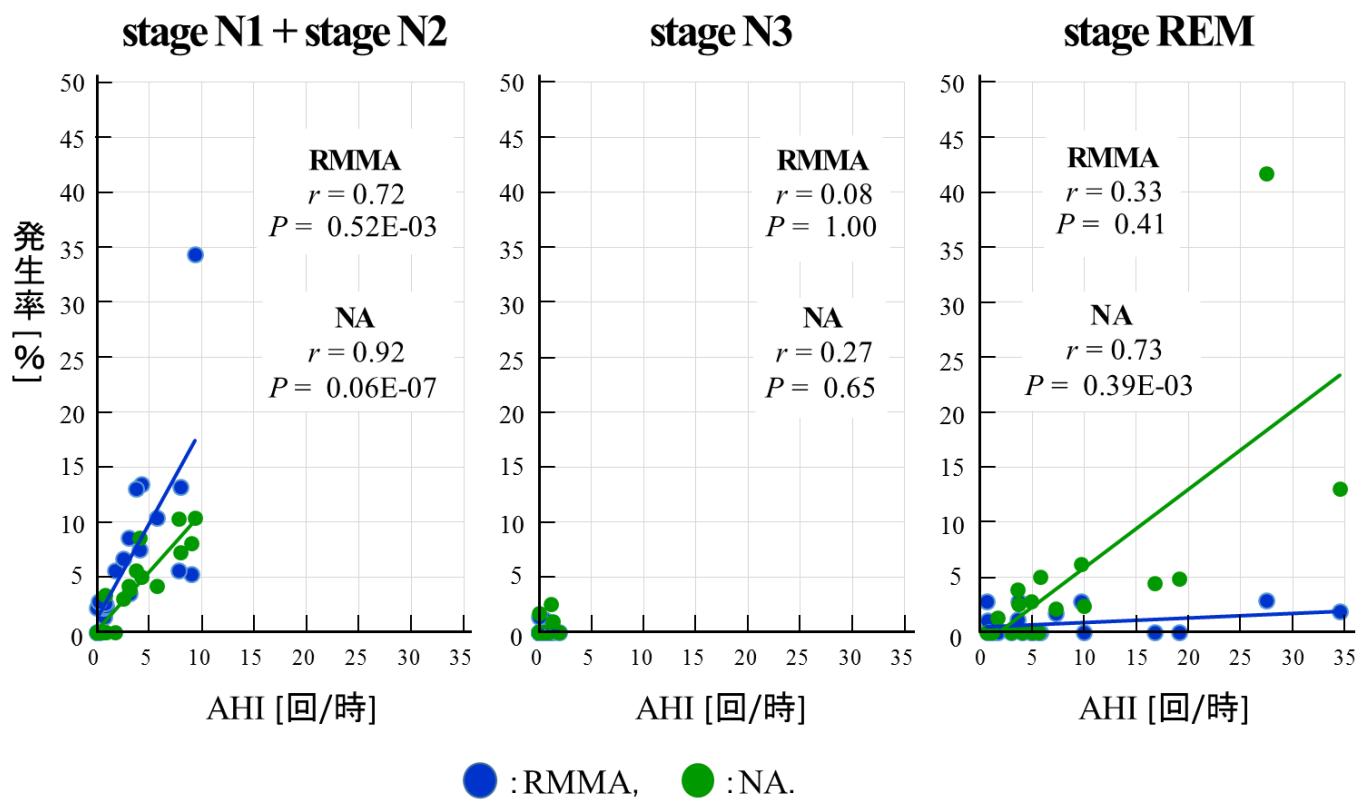


図 8 呼吸イベント後の RMMA, NA の発生率

● : RMMA, ● : NA.

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動).

NA : non-specific activity.

被験者 22 名における各睡眠段階別の AHI と, その睡眠段階で呼吸イベント後 10 秒以内に発生した RMMA もしくは NA の発生率との相関を示す. r 値は Pearson 相関係数を示す.

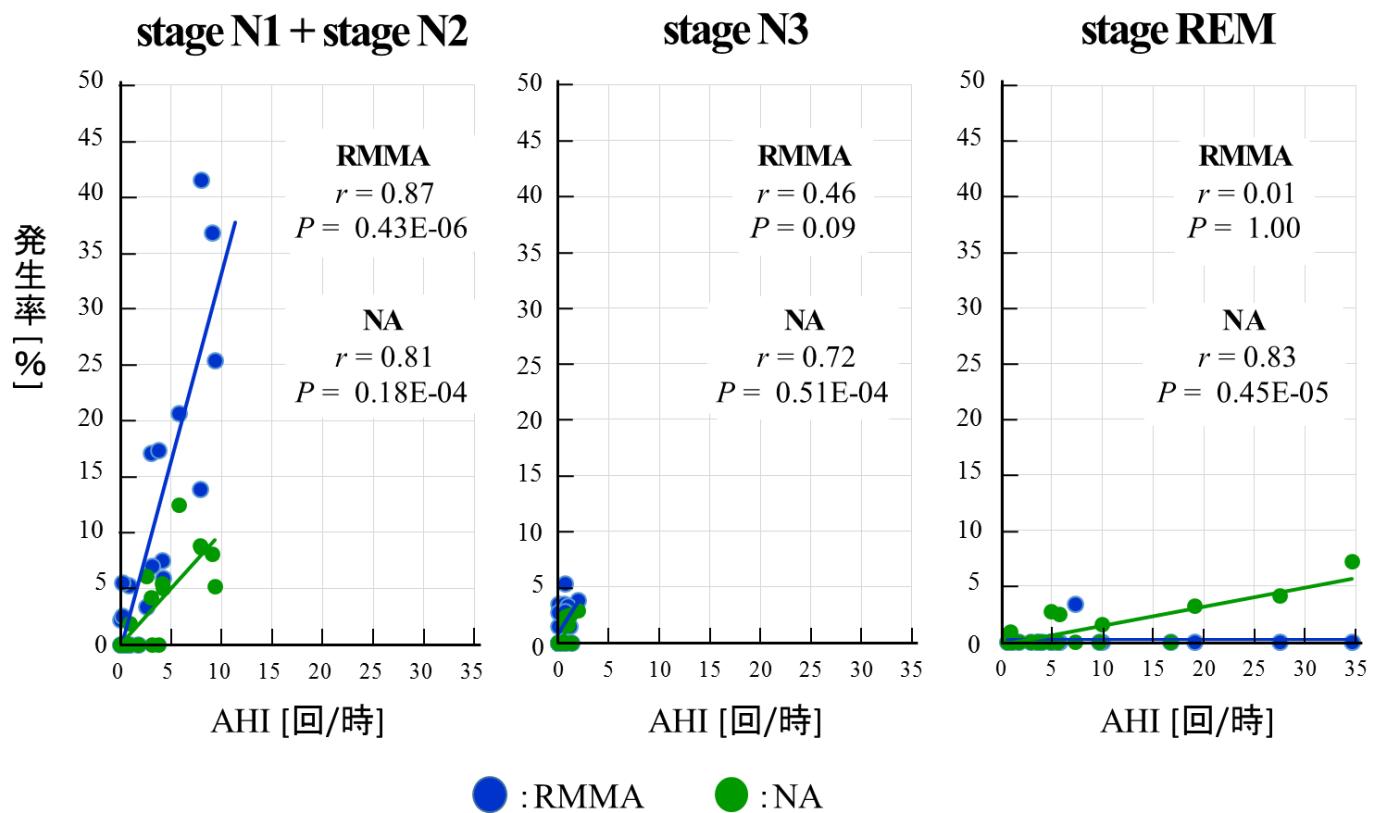


図9 RMMA, NA の後の呼吸イベントの発生率

● :RMMA, ● :NA.

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動).

NA : non-specific activity.

被験者 22 名における各睡眠段階別の AHI と, その睡眠段階で RMMA もしくは

NA の発生後 10 秒以内に起こった呼吸イベントの発生率を示す. r 値は Pearson

相関係数を示す.

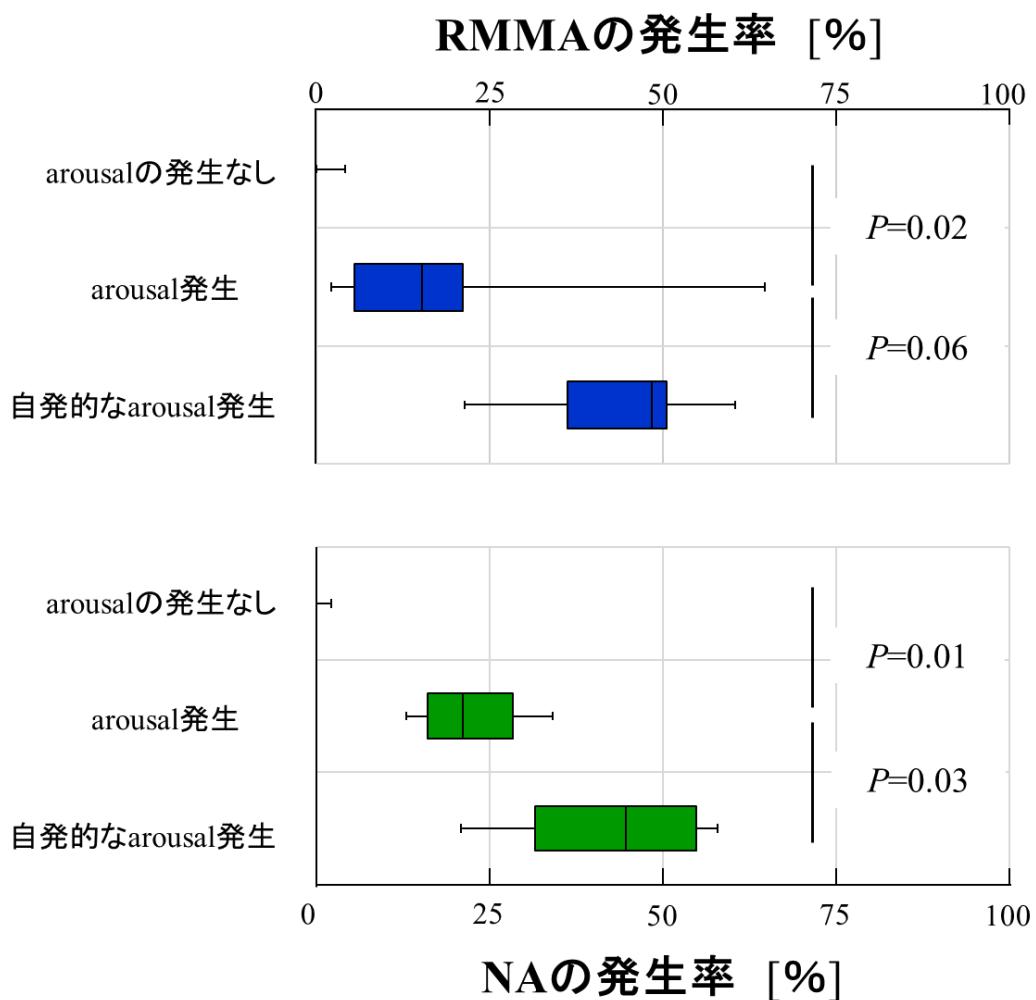


図10 SB+OSA群における呼吸イベント後の arousal と咬筋イベントとの関係

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動).

NA : non-specific activity.

SB+OSA群において、呼吸イベント後に発生した咬筋イベントの発生率を arousal の有無で分類し、さらに自発的に発生した arousal に対する咬筋イベントの発生率を箱ひげ図で示す。箱ひげ図は左から、最小値、25パーセンタイル値、中央値、75パーセンタイル値、最大値を示す。P値はMann-WhitneyのU検定の値を示す。

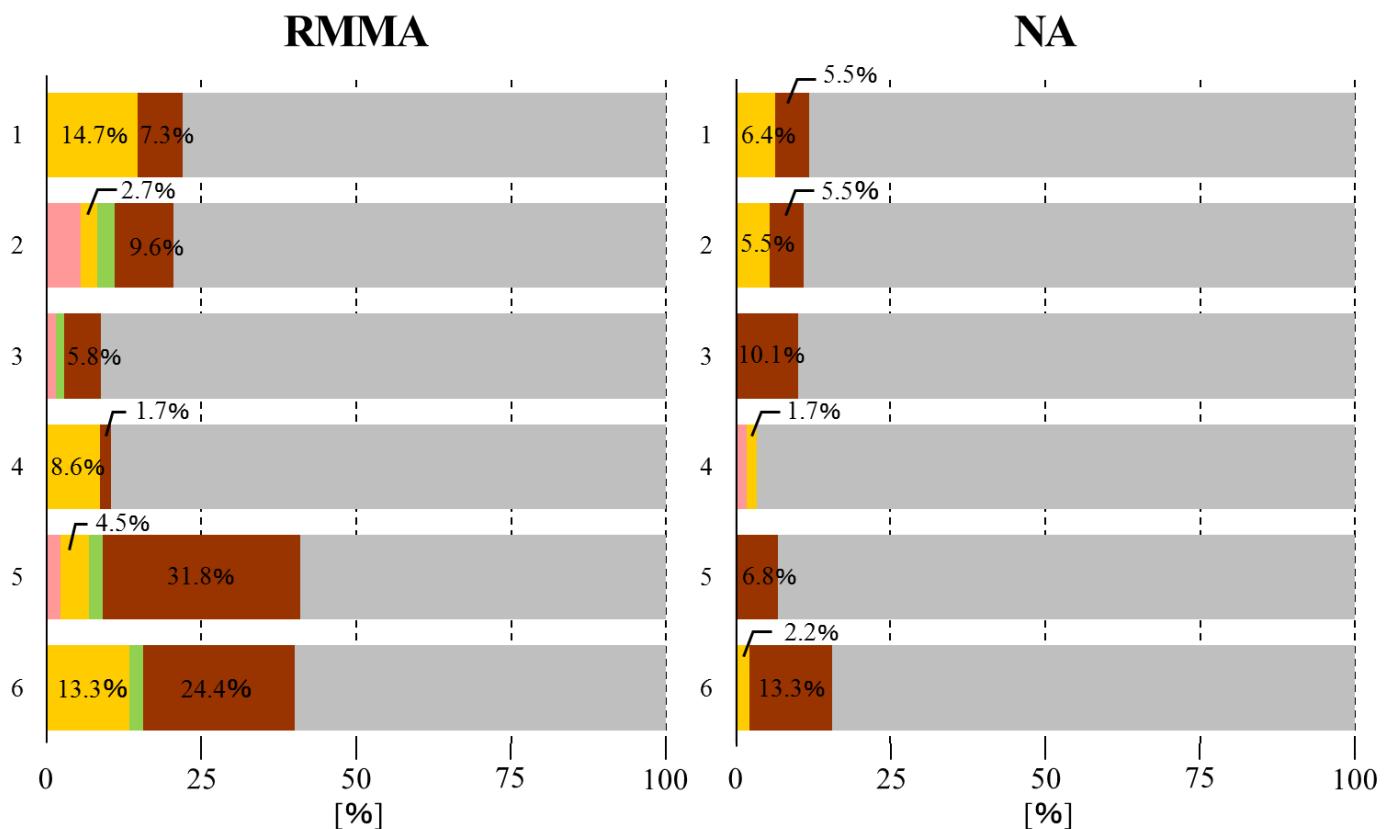


図 11 SB+OSA 群における RMMA, NA の後の呼吸イベントの発生率

■:閉塞型無呼吸, ■:中枢型無呼吸, ■:混合型無呼吸, ■:低呼吸, ■:呼吸イベントなし.

RMMA : rhythmic masticatory muscle activity (リズム性咀嚼筋活動)

NA : non-specific activity.

SB+OSA 群での咬筋イベントの後に生じた呼吸イベントの特性を示す. 各グ

ラフの 1-6 は 6 名の被験者を示す.