一般口演 2

睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の治療効果の検討： プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

Evaluation of therapeutic efficacy of proton pump inhibitor for sleep bruxism:
a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study

○兼松恭子¹⁾, 大牟禮治人¹⁾, 永山邦宏¹⁾, 沼田政嗣²⁾, 宮脇正一¹⁾

○ K. Kanematsu¹⁾, H. Omure¹⁾, K. Nagayama¹⁾, M. Numata²⁾, S. Miyawaki¹⁾

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科矯正学分野

²⁾ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院光学医療診療部

¹⁾ Department of Orthodontics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

²⁾ Division of Endoscopy, Kagoshima University Medical and Dental Hospital

I. 目 的

睡眠時ブラキシズム (sleep bruxism: SB) は睡眠中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、睡眠障害の国際分類 (ICSD-2) では単純反復性運動障害に分類される。SB は歯の咬耗や破折および顎関節症等の様々な問題を引き起こすが、効果が立証された治療法はまだ無い¹⁾。一方、胃食道逆流 (gastro-esophageal reflux: GER) は下部食道括約筋の弛緩によって胃酸を含む胃内容物が食道内へ逆流する現象で胸焼けや呑酸などの症状を引き起こす上部消化管では最も一般的な疾患のひとつである²⁾。我々はこれまで SB と GER との関係に着目して研究を進め、夜間の GER に続いて閉口筋の筋活動が上昇し律動的な咀嚼筋活動 (rhythmic masticatory muscle activity: RMMA) が生じることや³⁾、実験的な食道内酸刺激によって SB が誘発されることを明らかにした⁴⁾。また、最近になり胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease: GERD) の患者では SB が高頻度に認められると報告されている⁵⁾。

GERD の診断および治療にはプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) が広く用いられている²⁾。PPI は胃の壁細胞に存在するプロトンポンプに作用して胃酸の分泌を強力に抑制するため、SB 患者においても治療効果が期待されるが、その治療効果を検討した報告はこれまでない。本研究の目的は最も優れた研究デザインであるプラセボ対照二重盲検比較試験で SB に対する

PPI の治療効果を検討することである。

II. 方 法

対象は一般公募で募集した歯ぎしりの自覚があるものから、睡眠ポリグラフ検査 (以下 PSG 検査) を行い研究用診断基準¹⁾ で診断された 18 歳から 49 歳までの SB 患者 12 名とし、二次性ブラキシズムの疑いがある場合や 3 か月以内に服薬既往のあるものは対象から除外した (図)。すべての被験者は割付前に FSSG 問診票による消化器症状の評価と内視鏡検査による上部消化管の精査を行った。

薬剤はラベプラゾールナトリウム 10 mg / 日 (バリエット®錠 10 mg, エーザイ, 東京, 以下 PPI 群) またはプラセボ (以下プラセボ群) を用い、1 日 1 回夕食前に 5 日間経口投与した。投薬の順序はランダムに決定し、ウォッシュアウト期間は 2 週間以上としてクロスオーバー試験を行った。投薬開始から 4 日目 (1st night) および 5 日目 (2nd night) の夜に咬筋筋電図や上半身のビデオ撮影を含む PSG 検査を行った。

PSG 検査の結果から咬筋筋電図のバースト頻度および総活動量、SB エピソードの頻度を求めた。各種睡眠パラメーターの解析は専門技師が行った。PPI の SB に対する治療効果を検討するため、PPI 群とプラセボ群との間で統計学的に比較を行った。統計解析にはデータの分布に応じて *t* 検定もしくは Wilcoxon 検定を用いた。

Ⅲ. 結果及び考察

歯ぎしりの自覚があるものを一般公募したところ95名の応募があり、組入基準を満たし簡易検査でSBの兆候が認められた24名に対してPSG検査と内視鏡検査を行い、PSG検査の結果研究用診断基準を満たした12名（男性7名、女性5名、平均年齢30.3歳）に対して割り付けを行った（図）。術前の消化器症状はFSSGの平均スコアが7.9点で、消化器症状からGERDと診断される10点以上のスコアを示すものが4名認められた。内視鏡検査でgradeM以上の逆流性食道炎と診断されたものが12名中9名で、そのうち1名はバレット上皮を認めた。また、胃食道逆流と関連する解剖学的形態である食道裂孔ヘルニアが2名に認められた。

PPIの治療効果については、PPI群はプラセボ群に比べて、1st nightでは咬筋の筋電図バーストの頻度や総活動量が有意に小さな値を示し（表1）、2nd nightでは咬筋の筋電図バーストの頻度やRMMAの頻度が有意に小さな値を示し（表2）、総じてPPI投与によって咬筋の筋活動やRMMAは減少する傾向が認められた。睡眠関連の項目について2群間で有意な差は認められなかった。今後、治療効果の個人差や再現性、長期間与薬による変化などについて更なる検討が必要であるが、本研究の結果から、PPIはSBに対して統計学的に有意な治療効果を示すことが示唆された。

Ⅳ. 文 献

- 1) Lavigne GJ, Manzini C, Kato T. Sleep Bruxism. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 946-959.
- 2) Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2006; 367: 2086-2100.
- 3) Miyawaki S, Tanimoto Y, Araki Y et al. Association between nocturnal bruxism and gastroesophageal reflux. Sleep 2003; 26: 888-892.
- 4) Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K et al. Influence of experimental esophageal acidification on sleep bruxism: a randomized trial. J Dent Res 2011; 90: 665-671.
- 5) Mengatto CM, Dalberto Cda S, Scheeren B et al. Association between sleep bruxism and gastroesophageal reflux disease. J Prosthet Dent 2013; 110: 349-355.

図 実験の流れ

表1 与薬開始から4日目（1st night, n = 11）の結果

	プラセボ群	PPI群	P値
睡眠関連項目			
睡眠時間(分)	351.3 (28.0)	350.6 (37.7)	0.951
睡眠効率(%)	97.6 (1.7)	95.7 (6.6)	0.374
各睡眠段階の割合(%)			
NREM1	19.1 (14.0)	22.2 (11.3)	0.050
NREM2	48.3 (11.6)	47.4 (9.3)	0.683
NREM3	7.5(7.8)	7.1 (7.5)	0.811
REM	16.4 (4.1)	14.3 (3.6)	0.147
微小覚醒の頻度(回/時)	23.1 (11.9)	27.0 (18.0)	0.091
覚醒の頻度(回/時)	6.0 (1.7)	6.6 (4.0)	0.594
ブラキシズム関連項目			
筋電図バーストの頻度(回/時)	59.4 (30.5)	45.7 (36.5)	0.021
咬筋の総活動量 (×10 ³ ・%・s)	18.3 (14.0)	11.7 (8.9)	0.016
RMMAの頻度(回/時)	6.3 (3.1)	4.8 (3.8)	0.050

データは平均（標準偏差），NREM: non rapid eye movement, REM: rapid eye movement

被験者1名のPPI投与時の眼電図データが不良であったため解析から除外した。

表2 与薬開始から5日目（2nd night, n = 12）の結果

	プラセボ群	PPI群	P値
睡眠関連項目			
睡眠時間(分)	349.3 (25.3)	365.0 (19.8)	0.074
睡眠効率(%)	96.6 (5.3)	97.4 (3.1)	0.347
各睡眠段階の割合(%)			
NREM1	17.1 (9.3)	18.2 (9.7)	0.448
NREM2	45.6 (8.5)	46.8 (6.8)	0.498
NREM3	10.8 (9.8)	10.2 (9.0)	0.646
REM	18.1 (4.8)	17.0 (5.3)	0.436
微小覚醒の頻度(回/時)	23.7 (10.9)	23.4 (12.0)	0.272
覚醒の頻度(回/時)	5.4 (1.7)	5.9 (2.3)	0.829
ブラキシズム関連項目			
筋電図バーストの頻度(回/時)	59.7 (33.1)	46.0 (21.7)	0.026
咬筋の総活動量 (×10 ³ ・%・s)	19.9 (20.4)	13.7 (10.6)	0.084
RMMAの頻度(回/時)	6.1 (3.3)	4.8 (2.3)	0.012

データは全て平均（標準偏差），NREM: non rapid eye movement, REM: rapid eye movement