

睡眠時歯ぎしり患者の睡眠中の顎運動に対するボツリヌス毒素の効果 :睡眠ポリグラフ検査による評価

Young Joo Shim, DDS, MSD1 ; Moon Kyu Lee, MD, Ph.D.2 ; Takafumi Kato, DDS, Ph.D.3 ; Hyung Uk Park, DDS, MSD4 ; Kyoung Heo, MD, Ph.D.5 ; Seong Taek Kim, DDS, Ph.D.6

¹大田歯科病院口腔顔面痛・口腔内科、大田円光大学歯学部、江陵峨山病院神経科、蔚山大学医学部、江陵、韓国、延世大学神経科韓国；²

³大阪大学大学院歯学研究科口腔解剖学・神経生物学講座、大阪、日本；

韓国論山市韓国陸軍訓練センター地区病院歯科

医学、ソウル、韓国；

⁶韓国ソウル、延世大学歯学部、口腔顔面痛・口腔医学科

研究目的: 口腔スプリント治療に反応しなかった口腔顔面痛の有無にかかわらず、睡眠中の顎運動エピソードに対するボツリヌス毒素A型(BoNT-A)注射の効果を調査すること。

方法: SBの臨床診断を受けた20名の被験者がこの研究を完了しました。被験者10名は咬筋のみに両側 BoNT-A 注射(筋肉あたり 25 U)を受け(グループ A)、他の10名は咬筋と側頭筋の両方に注射を受けました(グループ B)。ビデオポリソムノグラフィー(vPSG)記録は注射前と注射後4週間で行われました。律動性咀嚼筋活動(RMMA)と口腔顔面活動(OFA)がスコア化され、いくつかのパラメータ(エピソードの頻度、エピソードあたりのバースト、エピソードの持続時間など)について分析されました。2つの筋肉の筋電図(EMG)活動のピーク振幅も測定されました。

結果: BoNT-A注射は、2つのグループでRMMAエピソードの頻度、バースト数、持続時間を減らしました。注射はEMGのピーク振幅を減少させました。

両グループとも、注射した筋肉でRMMAエピソードのバーストが見られました($p < 0.001$, 反復測定ANOVA)。注射後4週間で、9人の被験者が歯ぎしりの減少を自己報告し、18人の被験者が朝の顎のこわばりの減少を自己報告しました。

結論: 1回の BoNT-A 注射は、少なくとも1か月間SBを制御するための効果的な戦略です。これは、顎を閉じる筋肉の収縮の発生ではなく、収縮の強度を軽減します。BoNT-AによるSBの管理戦略を確立する前に、より大規模なサンプルでより長い追跡期間にわたって有効性と安全性に関する今後の調査が必要です。

キーワード: 睡眠時歯ぎしり、ボツリヌス毒素、睡眠ポリグラフ検査、咀嚼筋の律動活動、顎運動活動、咀嚼筋痛

引用: Shim YJ; Lee MK; Kato T; Park HU; Heo K; Kim ST. 睡眠時歯ぎしり患者の睡眠中の顎運動に対するボツリヌス毒素の効果 :睡眠ポリグラフ検査による評価. J Clin Sleep Med 2014;10(3):291-298.

睡眠時無呼吸症候群は睡眠中に嚙みしめを特徴とする活動を伴う睡眠関連運動障害です。1,2 睡眠時無呼吸症候群は一般的な睡眠関連運動障害の1つで、成人人口における歯ぎしりの自己申告の有病率は5%~8%です。3,4 歯科の分野では、睡眠時無呼吸症候群は歯の破壊、歯科補綴物/インプラントの不具合、歯、顎、咀嚼筋、および顎関節(TMJ)の痛み、または頭痛に関連することが認識されています。1,5,6 これらの歯科の問題は、睡眠中の顎を閉じる筋肉の頻繁で激しい収縮に関連している可能性があります。7,8 睡眠時無呼吸症候群の管理には、口腔スプリント、行動アプローチ、薬物療法などさまざまな治療法がありますが、口腔スプリントが最も一般的に使用される治療法です。これまでの研究では、睡眠中の咬筋のEMG活動は、口腔スプリントの使用後に減少、増加、または変化しないことが報告されています。9,10 現在、口腔スプリントは歯や義歯を損傷から保護するための第一選択肢と考えられています。行動的アプローチや薬理学的管理など、さまざまな治療法がSBに対してテストされましたが、SB患者の睡眠中の咀嚼筋の激しい収縮を制御するための効果的な治療戦略はありませんでした。1

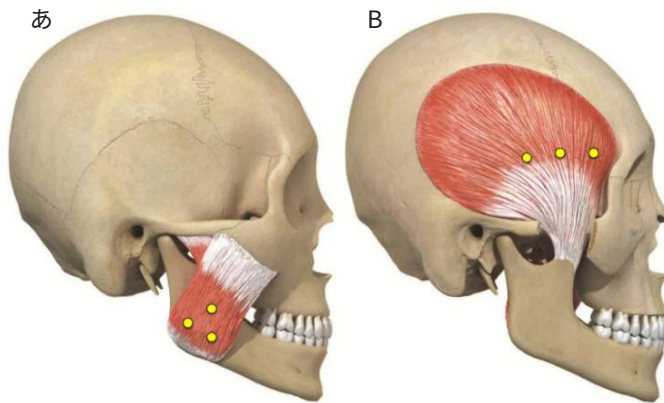
概要

現在の知識/研究の根拠:ボツリヌス毒素A型(BoNT-A)は、運動障害患者の不随意的口腔顔面運動および二次性歯ぎしりの管理に使用されていますが、睡眠時歯ぎしり(SB)に対するその有用性および客観的な効果は客観的な尺度を使用して評価されていません。この研究の目的は、SBの臨床診断を受けた患者における睡眠中の口腔顔面運動イベントに対する筋肉内 BoNT-A 注射の効果を調査することです。

研究の影響:顎を閉じる筋肉に BoNT-A を1回注射することは、少なくとも1か月間SBを制御するための効果的な戦略です。これは、顎を閉じる筋肉の収縮の発生を減らすのではなく、その強度を減らします。BoNT-AによるSBの管理を確立するには、より長い追跡期間にわたる大規模なサンプルでのさらなる研究が必要です。

ボツリヌス毒素A型(BoNT-A)注射は、運動障害のある患者の不随意的口腔顔面運動や二次性歯ぎしり、および覚醒時歯ぎしり(例えば、噛みしめ癖)の抑制に有効であるとの症例報告が多数報告されている。11-15 SB患者のみを対象とした他の研究では、BoNT-A注射は顎運動イベントの頻度を減らし、16歯ぎしり誘発性疼痛レベルを低下させ、16,17

図1—BoNT-A注射部位。



咬筋 (A)と側頭筋 (B)へのBoNT-A注射部位

筋肉。BoNT-A は咬筋および/または側頭筋の 3 箇所注射されました。(A) 咬筋では、被験者が歯を食いしばったときに咬筋の下部突出部を基準にして、3 つの注射部位が 10 mm 離れた三角形を形成しました。(B)側頭筋では、被験者が歯を食いしばったときに前側頭筋の突出部の部位から眉毛と平行に、3 つの注射部位が後方に配置されました。

口腔スプリントと比較して、痛みの軽減には同等の効果がある。17,18これらの研究と症例報告の結果は、SB の主観的評価に基づいており、筋電図 (EMG) や睡眠ポリグラフ (PSG) を使用した客観的評価に基づいていない。ポータブル筋電図 (EMG) 装置を使用した研究では、事前定義された閾値によって検出された睡眠関連咀嚼 EMG バーストの数が、咬筋への BoNT-A の単回注射後に大幅に減少したことが示された。19 しかし、睡眠中の一時的な覚醒変化に関連してさまざまな顎の運動活動が発生するため、BoNT-A 注射が睡眠関連咀嚼 EMG 活動に具体的にどのように作用するかは不明である。20ビデオ睡眠ポリグラフ (vPSG) は、睡眠関連咀嚼 EMG イベントの種類を区別できる便利なツールになり得る。2

これまでの症例報告や研究では、BoNT-A を咬筋のみに注射した症例もあれば13-15,17,18、咬筋と側頭筋の両方に注射した症例もありました10,11,15。咬筋と側頭筋は共同筋であり、歯ぎしりや歯の食いしばりの際に活性化されますが、睡眠中の顎の運動活動制御に対する注射する筋肉の選択や組み合わせの違いを評価する研究はありませんでした。

したがって、本研究の目的は、vPSG を使用して、筋肉内 BoNT-A 注射が顎運動エピソードに与える影響を調査することです。vPSG の使用に加えて、注射部位間での BoNT-A の顎運動エピソードへの影響を比較しました (咬筋のみの注射と咬筋と側頭筋の両方の注射)。

方法

科目

この研究のプロトコルは、韓国食品医薬品安全庁および機関審査の承認を得て実施された。

延世大学歯科病院理事会。被験者全員に研究の内容が説明され、各参加者から書面による同意が得られました。

延世大学歯科病院口腔顔面痛・口腔内科の外来患者の中から24名 (男性10名、女性14名、年齢20.2~38.7歳)が選ばれた。初回診察時に1名の臨床医 (YJS)が全被験者に面接を行い、年齢、性別、病歴、服薬歴を記録した。被験者は、SBの以下の臨床徴候および症状を有していた：(1)週3晩以上歯ぎしりの履歴、(2)朝の顎のこわばりの経験、および (3)臨床的に歯の摩耗の存在。1,2彼らは、口腔顔面痛の有無にかかわらず、SB用の口腔スプリントを使用していた。15名の患者は顎の筋肉痛を呈し、11名の患者はTMJクリック音を呈していた (臨床検査で評価)。

被験者は、3 か月から 10 年間にわたり、SB または口腔顔面痛の制御のために口腔スプリントによる治療を受けていました。しかし、被験者は依然として歯ぎしり活動を自己申告しており、口腔スプリントには中程度から重度の摩耗面が見られました。そのため、追加の管理法、すなわち BoNT-A 注射を検討することにしました。次の除外基準が適用されました：(1) 以前に咬筋と側頭筋の両方に BoNT-A 注射を受けたことがある、(2) 筋弛緩に影響を与える薬剤を服用している (例：抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤)、(3) 注射部位に感染性皮膚病変がある、(4) BoNT-A にアレルギーがある、(5) 神経筋疾患がある、(6) 妊娠中の女性。被験者は無作為に 2 つのグループに割り当てられました。グループ A: 咬筋のみに BoNT-A の両側注射を受けた 12 名の被験者、グループ B: 咬筋と側頭筋の両方に BoNT-A の両側注射を受けた残りの 12 名の被験者。被験者は、この研究期間中、筋肉に影響を及ぼすその他の治療や投薬を受けず、口腔スプリントも使用しないように求められました。

ボツリヌス毒素

BoNT-A (Neuronox, Medytox Inc., ソウル, 韓国) は 200 U の凍結乾燥粉末として供給され、4 mL の滅菌生理食塩水で 5 U/0.1 mL の濃度に再構成されました。29 ゲージ、0.5 インチの針を備えた 1 mL 注射器を使用して、各筋肉に 25 U の BoNT-A を注射しました。

BoNT-Aは各被験者の咬筋の3箇所注射され、または実験グループに応じて側頭筋。BoNT-A 注射部位を図1に示す。21-23咬筋の場合、最初の部位は被験者に食いしばりを指示したときに観察される咬筋の下方の突出部分であり、他の 2 つの部位は最初の部位から 10 mm 離れた三角形を形成した(図1A)。側頭筋の場合、最初の部位は被験者に食いしばりを指示したときに観察される前側頭筋の突出部分であり、これは眉毛と平行であった。他の 2 つの部位は最初の部位から後方に 10 mm、20 mm 離れたところにあった(図1B)。

ビデオポリソムノグラフィー

すべての被験者は睡眠研究室で 2 晩にわたって研究されました。最初の夜は BoNT-A 注射前 (ベースライン PSG 記録)、2 番目の夜は BoNT-A 注射の 4 週間後 (フォローアップ PSG 記録)でした。

睡眠記録の前に、各患者はエプワース眠気尺度質問票と一連の口腔運動課題を完了した。

EMG増幅の信号認識とキャリブレーションを可能にします。
咬筋および側頭筋の生体較正 EMG 記録には、最大随意咬合 (MVC)、側方顎運動、歯のタッピング、および顎開口が含まれます。睡眠記録は 22:30 (± 30 分) に開始し、被験者の自発的な覚醒時または 07:30 に終了しました。PSG モニタージュには、眼電図、脳波 (EEG)、腹部および胸部バンド、パルスオキシメトリー、およびオトガイ下筋および両側前脛骨筋、ならびに両側咬筋および側頭筋からの EMG 記録が含まれます。ビデオ (頭部および首の領域に焦点) および音声録音は同時に行われました。すべての信号は増幅され、200 Hz のサンプリング レートで記録され、Twin-PSG ソフトウェア (Grass Technologie、米国ロードアイランド州ウェスト ワーウィック) を使用してオフライン分析用に保存されました。

データ分析

睡眠変数

睡眠段階と微細構造、睡眠中の無呼吸と低呼吸、周期的な四肢運動は、標準基準1に従って採点されました。以下の睡眠パラメータが計算されました：総睡眠時間、睡眠段階、睡眠効率、睡眠潜時、覚醒指数、睡眠1時間あたりの覚醒頻度、無呼吸低呼吸指数、周期的四肢運動指数。

顎および口腔顔面運動活動 (OFA)のスコアリング

1人の観察者 (YJS)が、別の共著者 (TK)の指導の下、顎および口腔顔面の運動イベントを採点した。観察者は、被験者および被験者が属する実験グループについて盲検化された。顎運動活動は、咬筋および側頭筋のEMG記録とオーディオビデオ記録に基づいて採点された。顎運動活動のほとんどのエピソードは、2つの筋肉で同時に示され、2つの筋肉の各エピソードのタイプは同じであった。SBの診断に関連する顎運動エピソードは、位相性 (持続時間が0.25〜2.0秒の3つのEMGバースト)、混合タイプ (位相性バーストとトニックバーストの両方)、および孤立したトニックバースト (2.0秒を超えるEMGバーストが続く)を含む律動性咀嚼筋活動 (RMMA)として採点された。24,25これらのエピソードは、3秒を超える間隔で区切られていた。しかし、BoNT は注射した筋肉の EMG バーストの振幅を低下させることが知られているため、RMMA エピソードのスコアリング基準は修正されました。26実際、フォローアップの夜に注射した筋肉の EMG バーストの振幅を標準化するための基準として MVC を使用することは困難でした。したがって、位相型および混合型のエピソードは、最初にオーディオ ビデオ記録で観察可能な顎の動きに基づいてスコアリングされ、次に振幅基準に関係なく EMG トレースで確認されました。オーディオ ビデオ記録では孤立した強直性バーストを検出することが困難だったため、ベースラインの夜とフォローアップの夜の強直性エピソードの閾値基準を使用しました。ベースラインの夜に 20% MVC の EMG 振幅を使用しました。19,24 RMMA エピソードについては、睡眠 1 時間あたりのエピソード数 (RMMA インデックス)、1 時間あたりのバースト数、エピソードあたりのバースト数、音のあるエピソード数、および平均持続時間を計算しました。これらのエピソードに加えて、唇を吸う、頭を動かす、咀嚼のような動作、嚥下、目を開くなどのOFAがオーディオビデオを使用して採点されました。27 睡眠1時間あたりのOFAの数を計算しました。

上記のカウントに加えて、RMMA エピソード中の咬筋と側頭筋の EMG バーストのピーク振幅が画面上の定規で測定され、エピソードごとに最大ピーク値が決定されました。

臨床症状

被験者全員に、BoNT-A注射後4週間の自覚症状に関する質問に回答してもらった。(1)注射後、歯ぎしりはどのように変化したか。(2)注射後、朝の顎のこわばりの感覚はどのように変化したか。最初の質問には、「減少」、「増加」、「変化なし」の3つの回答方法があり、2番目の質問にはパーセンテージ値で回答した。

統計

別途記載がない限り、データは平均±標準偏差として提示されます。データにはコルモゴロフ・スミルノフ正規性検定が適用されました。正規分布していないデータ (コルモゴロフスミルノフ検定 $p < 0.05$)は、正規分布に近くなるように対数変換されました。2標本t検定と対応のあるt検定を使用して、グループ内に違いがあるかどうかを判断しました。反復測定ANOVAを使用して、グループ間に違いがあるかどうかを判断しました。睡眠変数の評価には、2標本t検定とMann-Whitney U検定を使用して、注射前にグループ間に違いがあるかどうかを判断しました。また、データ分布に応じて、対応のあるt検定とWilcoxonの符号付き順位検定を使用して、グループ内に違いがあるかどうかを判断しました。χ2検定を使用して、性別、咀嚼筋痛、および臨床的に自覚的な症状によるグループ間の違いを比較しました。統計の有意水準は $p < 0.05$ に設定された。

すべての統計解析には、SPSS 統計パッケージ (バージョン 18.0、SPSS、米国イリノイ州シカゴ) を使用しました。

結果

24 人の被験者のうち 2 人はフォローアップの PSG 記録ができなかったため脱落しました。他の 2 人の被験者はベースラインの PSG 記録で RMMA を示さなかった。したがって、20 人の被験者 (25.8 ± 5.1 歳、範囲 20.2〜38.7 歳、グループ A から 10 人、グループ B から 10 人) のデータが分析に使用されました。被験者のベースライン特性は表1 に示されています。2 つのグループ間で有意に異なる特性は、BMI のみでした。

睡眠変数

睡眠変数のデータは表2 に示されています。睡眠変数は、グループ A の REM 睡眠の割合を除いて、ベースラインと追跡調査の間でグループ間で大きな変化はありませんでした。睡眠変数についてはグループ間の違いは認められませんでした (すべての変数は $p > 0.05$)。

顎運動活動変数

RMMAエピソードのパラメータのデータは表3に示されている。これらのパラメータはいずれもベースラインではグループAとBの間で有意差がなかった (すべての変数は $p > 0.05$)。BoNT-A注射前のRMMAエピソードの65.06%と16.19%で相動型と混合型がスコア化された。

YJ Shim,MK Lee,T Kato 他

両グループとも、BoNT-A注射後にRMMAエピソードは有意に減少した。グループ間の比較では、注射後のA群とB群の間ではいずれのパラメータも有意に差がなかった。両グループを統合すると、RMMA

指数（F = 0.170,p = 0.685）、1時間あたりのバースト数（F = 1.891,p = 0.186）、エピソードあたりのバースト数（F = 0.070,p = 0.795）、音のあるエピソード数（F = 0.040,p = 0.844）、および平均エピソード持続時間（F = 0.266,p = 0.613)は、ベースラインから追跡記録まで有意に減少しませんでした。

表1—被験者の特徴

	グループA (n = 10)	グループB (n = 10)	p
年齢、年	23.90 ± 3.11	27.70 ± 6.15	0.104
性別 (n)b	女性: 7,男性: 3	女性: 6,男性: 4	0.639
BMI、kg/m2a	20.43 ± 1.68	22.48 ± 1.87	0.019
ESSスコアa	8.10 ± 4.43	11.80 ± 3.71	0.058
咀嚼筋の痛み	8	7	
咬筋のみ（名詞）	5	5	
側頭筋のみ（名詞）	0	0	0.608
両方の筋肉で（名詞）	3	2	
TMJクリック音（名詞）	6	5	
朝の顎のこわばり (n)	10	10	

BMI、ボディマス指数、ESS、エプワース眠気スケール、TMJ、顎関節。aデータは平均±標準偏差（2 サンプルt検定）として提示されています。bデータはχ2検定によって分析されました。c TMJクリック音は臨床検査によって評価されました。p < 0.05は有意であると判断されました（太字）。

EMGバーストのピーク振幅

EMGバーストのピーク振幅の変化に関するデータを表4に示す。BoNT-A注射前では、MVCおよびRMMAエピソード中の咬筋と側頭筋のEMGバーストのピーク振幅は、グループAとB間で有意差はなかった（すべての変数はp> 0.05）。BoNT-Aを注射した筋肉のEMGバーストのピーク振幅は、両グループで有意に減少した。グループAでは、MVC（MVC MA）中の咬筋のEMGバーストの振幅は66.9%減少し、RMMAエピソード（RMMA MA）中の咬筋のEMGバーストの振幅は61.7%減少したが、MVC（MVC TE）およびRMMAエピソード（RMMA TE）中の側頭筋は注射前後で差がなかった。グループBでは、MVCおよびRMMAエピソード中の2つの筋肉のEMGバーストの振幅が注射後に有意に減少しました。MVC MAは56.0%、RMMA MAは68.5%、MVC TEは44.8%、RMMA TEは62.1%減少しました。グループ間の比較では、MVC TE（F = 8.342、

表2—睡眠変数

睡眠変数	MA注射（グループA）			MA+TE注射（グループB）			p
	前	役職		前	役職		
総睡眠時間（分）a	352.57 ± 29.29	ステージN1（％）	340.45 ± 26.62	0.431倍	335.76 ± 36.01	338.80 ± 51.22	0.827
a	12.21 ± 6.49	ステージN2（％）aステージN3（％）	11.26 ± 1.26	0.703	15.58 ± 5.58	14.57 ± 5.20	0.662
b	ステージREM（％）	61.86 ± 1.86	63.67 ± 3.67	0.565	58.41 ± 8.41	59.01 ± 9.01	0.815
a	睡眠効率（％）a	2.20 (0.00,31.30)	11.00 (0.00,28.20)	0.906 14.38	8.10 (0.00,16.50)	2.00 (0.00,21.20)	0.441 19.72
睡眠潜時（分）a	覚醒	16.60 ± 6.60	± 4.38 0.026		17.66 ± 7.66	± 9.72 0.393	0.097
指数a		92.96 ± 7.15	93.88 ± 8.33	0.853	91.03 ± 8.78	90.73 ± 8.41	0.903
		7.00 ± 7.89	3.25 ± 3.23	0.196	5.40 ± 3.55	4.60 ± 4.34	0.581
		16.50 ± 8.11	15.78 ± 7.47	0.768	19.25 ± 7.99	23.08 ± 5.22	0.050
目覚め（/h）a		2.43 ± 2.04	1.73 ± 1.37	0.317	2.63 ± 1.53	4.13 ± 2.76	0.091
AHIb		0.10 (0.00,2.30)	0.00 (0.00, 0.90)	0.317 0.00	0.00 (0.00,21.50)	0.00 (0.00,11.70)	0.343 0.00
PLM インデックスb		0.00 (0.00,2.60)	(0.00, 0.00)	0.721	0.00 (0.00,12.80)	(0.00,31.30)	0.317

MA、咬筋、TE、側頭筋、AHI、無呼吸低呼吸指数、PLM、周期性四肢運動。aデータは平均 ± 標準偏差として提示されます（対応のあるt検定）。bデータは中央値（範囲）として提示されます（Wilcoxon 符号順位検定）。†注射前と注射後の変化に関するグループ間比較（2 標本t 検定および Mann-Whitney U検定）。p < 0.05 は有意であると判断されました（太字）。

表3—RMMAエピソードの変数

	MA注射（グループA）			MA+TE注射（グループB）			p†
	前	役職	ピ*	前	役職	ピ*	
RMMA インデックス（/h）a	3.27 ± 1.41	2.82 ± 2.47	0.485	2.81 ± 1.38	2.88 ± 2.59	0.915	0.573
エピソードのプロパティ							
バースト/hb	10.10 (6.27,23.52)	6.82 (0.51,59.06)	0.311 4.69	11.96 (2.54,50.45)	12.45 (0.00,47.12)	0.395 4.72	0.997
バースト/エピソード	4.07 ± 1.11	± 2.80 0.407		5.02 ± 1.78	± 3.05 0.766		0.457
サウンド付きエピソード	0 (0, 5)	0 (0, 18)	0.592	0 (0, 24)	0 (0, 25)	0.175	0.252
エピソードの長さ	5.67 ± 1.22	5.99 ± 2.99	0.722	6.82 ± 1.37	5.79 ± 3.31	0.358	0.339

RMMA、律動性咀嚼筋活動、MA、咬筋、TE、側頭筋。aデータは平均±標準偏差（対応のあるt検定）として提示されています。bデータは中央値（範囲）として提示され、正規分布の対数変換が行われました。
*対応のあるt検定を使用した各グループのBoNT-A注射前と注射後の変化の比較。†注射前と注射後の変化のグループ間比較（反復測定ANOVA）。

表4—MVC課題中およびRMMAエピソード中の咬筋および側頭筋のEMGバーストのピーク振幅

ピークEMG 振幅	MA注射（グループA）			MA+TE注射（グループB）			p
	前	役割	ピ*	前	役割	ピ*	
MVC MA (μV)	216.30 (39.00, 800.50)	43.10 (26.70, 130.10)	< 0.001	226.35 (81.20, 333.80)	78.00 (34.20, 169.10)	< 0.001	0.185
MVC TE (μV)	169.72 (105.50, 515.50)	171.05 (64.70, 414.00)	0.001	104.45 (40.20, 218.20)	0.002	215.71 (114.32, 390.86)	0.010
RMMA MA (μV)	290.47 (31.12, 741.62)	72.41 (29.41, 141.58)		306.41 (160.99, 377.71)	0.001	83.00	0.916
RMMA TE (μV)	277.63 (87.42, 553.53)	194.80 (45.00, 383.95)	0.210	17.24, 283.44)			0.025

MA、咬筋、TE、側頭筋、MVC、最大随意噛みしめ、RMMA、律動的な咀嚼筋活動。データは中央値（範囲）として示され、正規分布の対数変換が行われました。*各グループにおけるBoNT-A注射前と注射後の変化の比較は、対応のあるt検定を用いて行われました。† BoNT-A注射前と注射後の変化のグループ間比較（反復測定ANOVA）。p < 0.05は有意であると判断されました（太字）。

表5—口腔顔面活動

口腔顔面活動	事前注入 (n = 20)	注射後 (n = 20)	p
唇を吸う/時間	0.52 ± 0.25	0.53 ± 0.25	0.999
頭の動き/時間	1.11 ± 1.58	0.74 ± 0.69	0.291
咀嚼運動/時間	0.84 ± 0.71	0.78 ± 0.69	0.847
1.69 眼を開く/時間		1.72 ± 1.69	0.511
	1.05 ± 0.25	0.44 ± 0.37	0.090

データは平均 ± 標準偏差（対応のあるt検定）です。

表6—臨床的に自覚される症状

症状	MA注射 (グループA)	MA+TE 注射 (グループB)	p
主観的な歯ぎしりイベント (n)			
減少	4	5	
増加	0	0	1.000*
変更なし	6	5	
朝の顎のこわばり (%)	47.50 ± 15.86	57.50 ± 30.30	0.371
主観的咀嚼力の低下 (%)	30.00 ± 17.64	40.50 ± 18.33	0.208

*データはχ2検定で分析されました。その他のデータは平均 ± 標準偏差（対応のあるt検定）です。

振幅パラメータ（F = 5.998, p = 0.010）およびRMMA TE（F = 5.998, p = 0.025）はグループAとグループB間で有意に異なっていたが、他の振幅パラメータには差がなかった。

口腔顔面活動

発生率には有意差はなかった。
ベースライン記録とフォローアップ記録間のOFA（表5）。

主観的症状

追跡記録時の臨床的に自覚的な症状のデータを表6に示す。グループAの10人中4人、グループBの10人中5人が睡眠中の歯ぎしりの減少を自覚した。歯ぎしりの減少を自覚した9人の被験者は、変化なしを自覚した他の11人の被験者（2.38 ± 0.87/h, p = 0.015）と比較して、RMMA指数が有意に高かった（3.83 ± 1.50/h）。BoNT-A注射後の朝の顎のこわばり感の減少は、グループAで47.50% ± 15.86%、グループBで57.50% ± 30.30%であった。14人の被験者は、BoNT-A注射後の咀嚼力の低下に関連する不快感を報告した。

注射後の咀嚼力の感覚の減少は、グループAで30.00% ± 17.64%、グループBで40.50% ± 18.33%でした。上記の変数はグループAとB間で差はありませんでした。咀嚼力の減少を報告した14人の被験者のうち、咀嚼困難を訴えたのは3人の被験者のみでした。

RMMAエピソードおよびOFAの発生には変化がなかった。
しかし、両グループとも、BoNT-Aを注射した筋肉では、RMMAエピソード中のEMGバーストの振幅が有意に減少しました。したがって、本研究の結果は、睡眠中の顎運動活動に対するBoNT-Aの効果は、イベント発生の減少ではなく、注射した筋肉の収縮の強度の減少によって特徴付けられることを確認しています。

睡眠中の顎の運動活動への影響

この研究では、BoNT-A注射によって1時間あたりのRMMAエピソード（例：RMMA指数）は減少しませんでした。さらに、RMMAエピソードの他の変数、睡眠時間あたりのバースト数、エピソードあたりのバースト数、音を伴うエピソード、および平均持続時間は、BoNT-A注射の前後で変化しませんでした。
これらの結果は、SBの病態生理学とBoNT-Aの薬理作用を考慮すると予想できるものである。SBにおけるRMMAエピソードは、一過性の覚醒に関連する中枢指令によって生成されることが示されている。28,29一方、BoNT-Aは神経筋接合部でのシナプス伝達を阻害し、複合筋活動電位を減少させる。27したがって、BoNT-Aを顎を閉じる筋肉に注射しても、睡眠中のRMMAエピソードとOFAの発生を予防することはできなかった。しかし、この研究では、睡眠中の筋収縮の強度に対するBoNT-Aの減少効果が実証された。すなわち、RMMAエピソード中のEMGバーストのピーク振幅は、BoNT-A注射を受けた筋肉、すなわちグループAの咬筋、およびグループBの咬筋と側頭筋に減少した。

議論

これは、vPSGを用いてBoNT-Aの単回注射がSBに及ぼす影響を評価した最初の研究である。結果は、咬筋と側頭筋へのBoNT-A注射が

YJ Shim,MK Lee,T Kato 他

この結果は、BoNT 注射によって咀嚼筋電図バーストの回数が減少したという以前の研究の結果とは一致していない。19この不一致は、私たちの研究と以前の研究の方法論的な違いによって説明される。以前の研究では、筋電図バーストの発生は携帯型筋電図記録システムによって評価された。19 携帯型筋電図記録システムでは、注射後に所定の筋電図閾値よりも低い振幅の RMMA 筋電図バーストを検出することは困難であるが、20この研究では vPSG を使用することで、注射後の顎運動活動の過小評価を回避することができた。それでも、私たちの研究と以前の研究の結果は、BoNT-A 注射が睡眠中の激しい顎運動活動の回数を減少させることを示唆している。

RMMA エピソードについては、グループ A (咬筋のみ) とグループ B (咬筋と側頭筋の両方) の間で有意差は見られませんでした。RMMA エピソード中の側頭筋の EMG バーストのピーク振幅にのみ差が見られました。どちらの筋肉 (側頭筋または咬筋) が RMMA の動作により関与しているかは不明ですが、注射前の RMMA エピソード中の EMG バーストのピーク振幅には、咬筋と側頭筋の間で有意差は見られませんでした (p = 0.433)。

片側の筋肉への注射が臨床計画である場合、両側の側頭筋へのボツリヌス毒素注射が SB の管理の第一推奨であるという臨床的示唆がある。30 SB の管理における側頭筋の活動制御の重要性については、さらなる調査が必要である。しかし、片側の筋肉への注射と比較すると、両筋肉への注射は、咬筋と側頭筋の両方が相乗的に収縮して咀嚼力を生み出すため、RMMA エピソード中の総咬合負荷を軽減する効果が大きいと考えられる。

BoNT-A注射

本研究では、これまでの研究に基づいて注射部位を選択した。21-23 BoNT注射手順において、最も効果的な注射部位は、適切な神経が患部の筋肉を支配する部位である。咬筋と側頭筋のかさばった領域は、穿通神経枝の最も豊富な樹状領域として、臨床的に効果的な注射部位とみなされている。21-23 BoNT-Aの歯ぎしりに対する効果を報告したこれまでの研究では、15〜60 U (Neuronoxと同等)の用量が使用された。11-19 Kimらは、咬筋の筋厚とEMG変化に対するBoNT-Aの効果は、25 Uの注射と35 Uの注射で差がなかったことを示した。31したがって、本研究では25 UのBoNT-Aのみが選択された。また、BoNT-A 投与後 4 週間で咀嚼力の軽減効果が最大となり、12 週間以内に最大咬合力が徐々に回復したという報告もある 31-33。そこで、最大効果が発揮された時点での睡眠中の RMMA エピソードに対する BoNT-A の効果を評価した。

BoNT注射による睡眠への影響

睡眠効率、覚醒指数、睡眠段階、1時間当たりの覚醒回数などの通常の睡眠変数には、ベースラインとフォローアップ記録の間に有意な差はなかった。これと同様に、口腔スプリント治療は、以前の研究で睡眠変数に影響を与えなかった。9 RMMAは、

RMMA エピソードは、意識が戻らないまま脳波、筋肉、心臓活動が増加するという特徴を持つ、自律神経交感神経心臓活動と睡眠覚醒を伴う。2,8 BoNT 注射では睡眠覚醒を調整できないため、本研究では、注射した筋肉の EMG 振幅のみが BoNT 注射後に減少した。しかし、筋肉収縮の強度の低下が、睡眠中の覚醒に関連する付随する心臓および皮質活動を変化させるかどうかは不明である。これを明らかにするには、今後の研究で、BoNT 注射前後の RMMA エピソードに関連する皮質 EEG および心拍数の変化を定量的に分析する必要がある。

主観的症状

BoNT-A は睡眠中の筋収縮の強度を低下させたが、MVC 中の EMG バーストのピーク振幅のデータに示されているように、覚醒時の口腔機能にも同様の効果が見られた。筋力低下は薬剤関連の副作用であることが知られている。この研究では、14 人の被験者が注射後の咀嚼力の感覚低下に関連する不快感を報告し、そのうち 3 人の被験者が咀嚼困難を訴えた。この副作用は、おそらく顎運動における他の顎筋 (内側翼突筋など) による代償機構のため、被験者に十分耐えられた。咀嚼筋の筋力低下は、BoNT 注射後 4 ~ 12 週間で咀嚼力の変化に伴って徐々に回復する可能性がある。32,33

BoNT-A 注射は、RMMA エピソードの EMG バーストのピーク振幅の減少と関連して、朝の顎のこわばりと睡眠中の歯ぎしりの自覚症状を改善しました。朝の顎のこわばりは、RMMA エピソードが頻繁に発生する被験者によく報告されています。34,35

朝の症状は、睡眠中の顎の筋肉の激しい収縮によって引き起こされる運動後の筋肉痛の一種であると考えられています。36したがって、結果は、被験者が睡眠中の運動活動の低下に関連して、朝の筋肉疲労をあまり感じなかったことを示唆している可能性があります。最も頻繁に引用される理論は、咀嚼筋の痛みと機能障害は筋肉の過活動によって引き起こされるというものです。しかし、筋筋膜痛 (MFP) 患者の咀嚼筋の EMG 研究では、必ずしも安静時の筋活動の増加が示されないため、疑問視されています。そのため、咀嚼筋に関与する MFP の治療には BoNT を使用するべきではないという意見がありました。37ただし、BoNT-A 注射後に歯ぎしり患者の MFP 症状が軽減されたという報告がありました。18,38

咀嚼筋痛に対するBoNT-Aの効果に関する体系的な評価は不十分であり、自覚症状はおそらく過大評価されているが、口腔スプリント治療後も朝の顎のこわばりを訴えた被験者において、BoNT-Aは朝の顎のこわばりの自覚症状の緩和に役立っている。BoNT-A注射が睡眠中の咬筋と側頭筋の筋力を減少させ、痛みの体系的な評価によって筋肉痛症状のリスクを軽減するかどうかを調査するには、プラセボ注射によるさらなる対照試験が必要である。

研究の限界

私たちの研究にはいくつかの限界がありました。第一に、私たちの研究の対象者のほとんどはRMMAエピソードの頻度が低かった (例えば、以前の出版物34によれば軽度レベル) 。

ただし、SB に対する通常の口腔スプリント治療に失敗した被験者は、SB の臨床徴候および症状に基づいて選択された。20 人の被験者のうち、15 人が咀嚼筋の痛みと疲労を訴え、全員が朝の顎のこわばりを報告した。RMMA エピソードの頻度が低い SB 患者は、咀嚼筋の痛みを報告するリスクが高かった。34,39 そのため、BoNT-A 注射に対する治療反応は、SB の重症度および付随する疼痛状態の影響を受ける可能性がある。第 2 に、対照群 (すなわち、プラセボ注射) がなく、追跡期間中に咀嚼筋痛を体系的に評価していないため、PSG データと関連した BoNT-A の自覚症状への影響が不明瞭になる。第 3 に、本研究のサンプル サイズは、費用が高く患者募集が困難だったため、小さかった。第 4 に、PSG 評価はベースラインで 1 晩行われた。RMMA の発生には初日の夜の影響がある可能性があり、RMMA の夜ごとの変動も知られています。2,40 しかし、2 つの記録間で睡眠変数に大きな違いは見られなかったため、このような要因の影響は最小限であると思われます。長期的な影響の評価も考慮する必要があります。BoNT-A の単回注射による咀嚼力への影響は 2 週間から最大 24 週間持続し、33 注射後 4 週間で効果は低下し始めました。以前の研究では、BoNT-A の単回注射による顎筋の EMG 活動への影響は最大 12 週間持続したことが報告されています。2 したがって、将来の研究では 2 週間の追跡調査とより長期の追跡調査 (例: 8、12、16 週間) の両方を含める方がよいでしょう。最後に、この研究では、BoNT-A 注射は少なくとも 1 か月間は重大な副作用を引き起こしませんでした。しかし、注射の安全性は長期的に評価する必要があります。将来の研究では、本研究の限界に対処する必要があります。

要約すると、この研究は、vPSG を使用して SB に対する BoNT-A の短期的影響を評価した最初の研究であるという点で重要です。BoNT-A は睡眠中の咬筋と側頭筋の収縮の発生には変化を与えなかったが、収縮の強度を低下させたことが確認された。BoNT-A が SB 患者の睡眠中の顎運動活動を制御して過度の力から口腔顔面構造を保護するための安全で効果的な治療選択肢となるには、さらなる研究が必要である。

参考文献

1. 米国睡眠医学会. 国際睡眠障害分類第 2 版: 診断およびコーディングマニュアル. イリノイ州ウェスチンスタール: 米国睡眠医学会; 2005 年。

2. Lavigne GJ, Manzini C, Huynh NT. 睡眠時歯ぎしり。Kryger MH, Roth T, Dement WC 編。睡眠医学の原理と実践。第 5 版。セントルイス、ミズーリ州: Elsevier Saunders; 2011:1129-39。

3. Carra MC, Huynh N, Morton P, 他 「7〜17 歳人口における睡眠時歯ぎしりと起床時の歯の食いしばりの有病率とリスク要因」 Eur J Oral Sci 2011;119:386-94。

4. 加藤 孝, Velly AM, 中根 孝, 増田 裕, 牧 聡. 年齢は歯の喪失とは無関係に、自己申告による睡眠時歯ぎしりと関連している。睡眠呼吸 2012;16:1159-65。

5. Carra MC, Huynh N, Lavigne GJ. 睡眠時歯ぎしり : 睡眠医学に関心のある歯科医師のための包括的な概要。Dent Clin North Am 2012;56:387-413。

6. Okeson JP. 咀嚼機能障害の原因。顎関節疾患および咬合の管理。第 7 版。ミズーリ州モスビー、2011 年。

7. Clarke NG, Townsend GC, Carey SE. 睡眠中の人間の歯ぎしりパターン。口腔リハビリテーションジャーナル 1984;11:123-7。

8. Lavigne GJ, Rompré PH, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir JY. ヒトの睡眠中のリズムカルな咀嚼筋活動。J Dent Res 2001;80:443-8。

9. ファン・デル・ザーグ J, ロベーズ F, ウィックス DJ, ヴィッシャー CM, ハンバーガー HL, ナエジェ M. 睡眠時歯ぎしりに対する咬合安定化スプリントの有効性に関する対照評価。J Orofac Pain 2005;19:151-8。

10. Clark GT, Beemsterboer PL, Solberg WK, Rugh JD. 咬合スプリント療法を受けている患者の筋腹痛機能障害の夜間筋電図評価。J Am Dent Assoc 1979;99:607-11。

11. Van Zandijck M, Marchau MM. ボツリヌス毒素による歯ぎしりの治療注射。J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:530。

12. Ivanhoe CB, Lai JM, Francisco GE. 脳損傷後の歯ぎしり : ボツリヌス毒素 A による治療成功。Arch Phys Med Rehabil 1997;78:1272-3。

13. Pidcock FS, Wise JM, Christensen JR. ボツリヌス毒素 A による重度の外傷後歯ぎしりの治療 : 症例報告。J Oral Maxillofac Surg 2002;60:115-7。

14. SJ, Tan EK 「重度のアンプルタミン誘発性歯ぎしり : ボツリヌス毒素による治療」 Acta Neurol Scand 2003;107:161-3 を参照。

15. Tan EK, Jankovic J. ボツリヌス毒素による重度の歯ぎしりの治療。J Am Dent Assoc 2000;131:211-16。

16. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. 歯ぎしり患者の筋性疼痛の治療におけるボツリヌス毒素の有効性: 対照プラセボパイロット研究。クランニオ 2008;26:126-35。

17. Bolayir G, Bolayir E, Coskun A 他 「歯ぎしりにおけるボツリヌス毒素 A 型の使用」症例。Neurol Psychiat Br 2005;12:43-5。

18. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. ボツリヌス毒素の歯ぎしりに対する有効性 : エビデンスに基づくレビュー。Int Dent J 2012;62:1-5。

19. Lee SJ, McCall WD Jr., Kim YK, Chung SC, Chung JW. 夜間の歯ぎしりに対するボツリヌス毒素注射の効果 : ランダム化比較試験。Am J Phys Med Rehabil 2010;89:16-23。

20. 加藤 剛, 山口 剛, 大倉 功, 阿部 誠, ラヴィーニョ GJ. 睡眠時間が短く、噛み合わせが悪くなる : 睡眠中の咬合荷荷に関連する睡眠障害。J Prosthodont Res 2013;57:69-81。

21. Hu KS, Kim ST, Hur MS, Park JH, Song WC, Koh KS, Kim HJ. ボツリヌス毒素 A 型による治療に関連した咬筋のトポグラフィ。Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:167-71。

22. Ziccardi VB, Mu L, Schneider RE, Sanders I. 側頭葉の神経支配パターン : 筋肉。J Craniofac Surg 1998;9:185-89。

23. Hwang K, Cho HJ, Chung IH. 選択的側頭筋の神経支配 : 電気的神経除去術。J Craniofac Surg 2004;15:352-57。

24. Lavigne GJ, Rompré PH, Montplaisir JY. 睡眠時歯ぎしり : 対照ポリソムノグラフィ研究における臨床研究診断基準の妥当性。J Dent Res 1996;75:546-52。

25. Franco L, Rompré PH, de Grandmont P, Abe S, Lavigne GJ. 朝の頭痛のある患者では、下顎前進装置により痛みと咀嚼筋の律動活動が軽減される。J Orofac Pain 2011;25:240-9。

26. Montecucco C, Molgo J. ボツリヌス神経毒 : 古い殺人者の復活。Curr Opin 薬理学 2005;5:274-9。

27. Dutra KM, Pereira FJ, Jr., Rompré PH, Huynh N, Fleming N, Lavigne GJ. 睡眠時歯ぎしり患者と健康者の口腔顔面活動 : 対照ポリグラフィおよびオーディオビデオ研究。J Oral Rehabil 2009;36:86-92。

28. Kato T, Montplaisir JY, Guitard F, Sessle BJ, Lund JP, Lavigne GJ. 1. 実験的に誘発された睡眠時歯ぎしりは一時的な覚醒の結果であるという証拠。
ジャーナルオブデントリサーチ 2003;82:284-8。

29. Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle BJ. 睡眠時歯ぎしり。Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:30-46。

30. Clark GT. ボツリヌス毒素注射による顎口腔運動障害および顔面けいれんの管理。Phys Med Rehabil Clin N Am 2003;14:727-48。

31. Kim JH, Shin JH, Kim ST, Kim CY. ヒト咬筋のコンピューター断層撮影と筋電図測定により評価した 2 種類のボツリヌス毒素 A 型の効果。Plast Reconstr Surg 2007;119:711-7。

32. Kim KS, Byun YS, Kim YJ, Kim ST. ヒト咬筋の咬合力測定による A 型ボツリヌス毒素反復注射後の筋力低下の評価。Dermatol Surg 2009;35:1902-6。

33. Ahn KY, Kim ST. 咬筋肥大症の治療におけるボツリヌス毒素 A 型注射後の最大咬合力の変化。Plast Reconstr Surg 2007;120:1662-6。

34. ロンブレ PH, デイグルランドリー D, ギタード F, モンブレジュール JY, ラヴァンジュ GJ. 睡眠時歯ぎしりのサブグループのうち、痛みのリスクが高いグループを特定。J Dent Res 2007;86:837-42。

35. 吉澤 誠, 菅沼 剛, 高場 正之, 他 「睡眠時歯ぎしりの臨床的兆候および症状の有無にかかわらず、健康な被験者における一過性顎運動エピソード : パイロットスタディ」 Sleep Breath 2013 年 6 月 18 日。[印刷前の電子版]

YJ Shim,MK Lee,T Kato 他

36. Svensson P,Jadidi F,Arima T,Baad-Hansen L,Sessle BJ.頭蓋顔面痛と歯ぎしりの関係。J Oral Rehabil 2008;35:524-47。

37. Laskin DM. 筋膜痛および機能障害の治療におけるボツリヌス毒素A :その使用に反対するケース。J Oral Maxillofac Surg 2012;70:1240-2。

38. Manfredini D,Winocur E,Guarda-Nardini L,Lobbezoo F. 自己申告による歯ぎしりと顎関節症 :2つの専門センターの調査結果。J Oral Rehabil 2012;39:319-25。

39. Raphael KG,Sirois DA,Janal MN,et al. 睡眠時歯ぎしりと筋膜性顎関節症 :実験室ベースの睡眠ポリグラフ検査。J Am Dent Assoc 2012;143:1223-31。

40. Lavigne GJ,Guitard F,Rompré PH,Montplaisir JY.睡眠中の歯ぎしり活動の経時的変化。J Sleep Res 2001;10:237-44。

謝辞

Kyoung Heo 医師と Seong Taek Kim 医師は、この研究に等しく貢献しました。著者らは、この研究に参加した患者と、この研究に協力してくれた Severance 病院睡眠障害クリニックのすべての睡眠技術者に感謝します。この研究は、韓国ソウルの延世大学歯科病院口腔顔面痛・口腔内科で実施されました。

提出および通信情報

2013年6月に出版予定
最終改訂版は2013年10月に提出
2013年11月に出版承認

連絡先 :Kyoung Heo 医学博士、延世大学医学部神経科、50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752、韓国。電話 :+82 2 2228 1607。ファックス :+82 2 393 0705。電子メール :kheo@yuhs.ac または Seong Taek Kim 歯科医学博士、延世大学歯学部口腔顔面痛・口腔医学科、50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752、韓国。電話 :+82 2 2228 3110。ファックス :+82 2 393 5673。電子メール :k8756050@yuhs.ac

開示声明

これは、韓国のメディトックス社が全面的に支援する研究者主導（CLM）研究です。メディトックス社は、この臨床試験で使用されたボツリヌス毒素（ニューロノックス）を提供し、この研究の研究助成金を支援しました。すべてのデータ収集、統計分析、および原稿執筆は、メディトックスとは無関係の研究者によって実施されました。すべての著者は、金銭的な利益相反がないことを表明しています。この研究には、睡眠時歯ぎしりの管理のためのボツリヌス毒素A型の適応外使用が含まれます。