

20021294

以降 P.272-P.304は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
下記の資料をご参照ください。

**Description of a 23.9-kilobase chromosomal deletion containing a region encoding *fsr* genes which mainly determines the gelatinase-negative phenotype of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* in urine.** Nakayama J, Kariyama R, Kumon H.  
Appl Environ Microbiol. 2002 Jun;68(6):3152-5.

**Molecular epidemiological studies of *Staphylococcus aureus* in urinary tract infection.** Araki M, Kariyama R, Monden K, Tsugawa M, Kumon H. J Infect Chemother. 2002 Jun;8(2):168-74.

**Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm.**  
Monden K, Ando E, Iida M, Kumon H.  
J Infect Chemother. 2002 Sep;8(3):218-26.

**新世紀の感染症学 ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート】  
感染症特論 感染症における特殊な病態と対応 バイオフィルム感染症**  
狩山 玲子, 公文 裕巳  
日本臨床(0047-1852)61 巻増刊 3 新世紀の感染症学 Page266-271(2003.03)

**Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship.**  
Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y.  
J Periodontol. 2003 Jan;74(1):97-102. Review.



## 糖尿病における動脈硬化

日本人では2型糖尿病が圧倒的に多い。発症機序は遺伝的素因に基づく $\beta$ 細胞からのインスリン分泌不全と、過食や運動不足、高脂血症、肥満、ストレスなど、環境因子によるインスリン抵抗性の両者が互いに影響しながら次第に耐糖能が低下して、通常は境界型（耐糖能異常）の時期を経て2型糖尿病が発症する。問題は糖尿病に合併する動脈硬化発症の時期と機序である。高脂肪食、内臓脂肪型肥満、運動不足、ストレスは抗インスリンホルモンの分泌を増加して、動脈硬化を促進する危険因子である。一般に境界型（耐糖能異常）は糖尿病の予備軍と考えられているが、健康人に比べて、この時期には既に糖摂取時の血糖値が高値を示すことが知られている。人体は高血糖状態防止のために防御反応として余分なインスリンを分泌するし、インスリン自体の作用も低下する（インスリン抵抗性）ために、全体的にみると膵臓からは過剰のインスリン分泌が起きていることになる。高インスリン血症の状態では、コレステロールや中性脂肪の代謝が低下して、高コレステロール血症や高中性脂肪血症（高脂血症）、高血圧症が惹起される。動脈硬化の危険因子には高血糖、高血圧、高コレステロール血症、内臓肥満、喫煙などが挙げられているが、境界型ではこれら全てを同時に持っている例が多く、動脈硬化は糖尿病境界型（耐糖能異常）の時期から既に始まっていると考えるべきである（図7-1）。また、動脈硬化の危険因子である高血圧は、糖尿病では非糖尿病に比べて高頻度に合併しており、最終的には糖尿病の40—60%に高血圧の合併がみられるし、高血圧合併糖尿病では心血管系の疾患による死亡は正常血圧非糖尿病患者に比べて6—7倍に達する。糖尿病の血圧コントロールの重要性が指摘される所以である。また、糖尿病では高脂血症の合併頻度も高く、動脈硬化の重大な危険因子である高脂血症対策が重要になる。高脂血症の治療は、高コレステロール血症や高中性脂肪の是正のみならず、その際に増加しているLDLコレステロールやレムナント、small, dense LDLコレステロールなどの動脈硬化性リポ蛋白の是正を図ることが大切である<sup>1,2)</sup>。さらに、近年、高感度CRP検査による成績から<sup>3)</sup>、動脈硬化の発症・進展に対する感染症の関わりがクローズアップされ

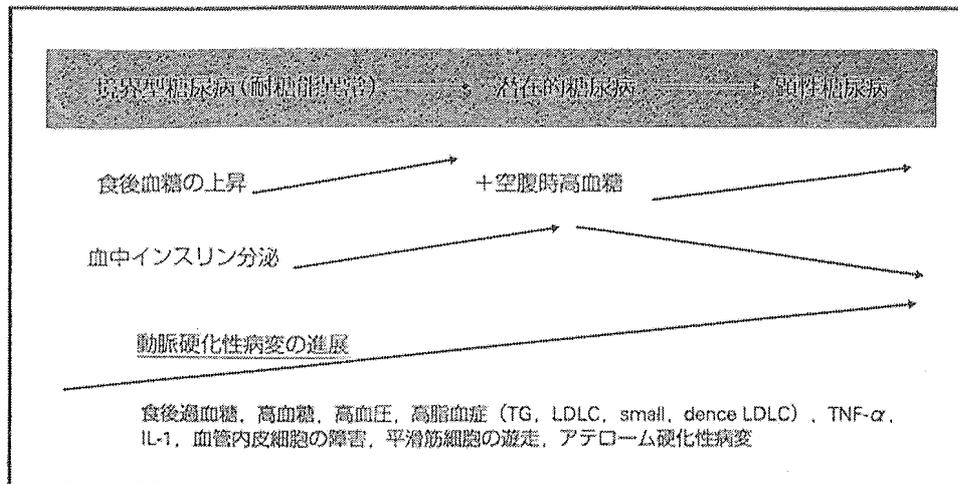


図 7-1 糖尿病では境界型の時期から動脈硬化性病変は始まる

食後の過血糖に対応する形でインスリンが分泌過剰になるが、インスリン抵抗性の出現でさらに過剰分泌が進行する。空腹時血糖も上昇し、血糖がさらに上昇すると $\beta$ 細胞のインスリン分泌は対応不能となりインスリン分泌不全を起こす。高血圧、高脂血症も加わり、アテローム性動脈硬化、さらには Moenkeberg 型病変を生じる。

ている。糖尿病患者は齲歯、歯肉炎、歯周病に罹患しやすく、特に、歯周病に感染した際に、ある種の細菌感染により、TNF- $\alpha$ の分泌が誘導され、血管内皮を障害、動脈硬化の進展、増悪に関係するという報告がある<sup>4, 5)</sup>。クラミジア感染が動脈硬化に影響を与えているとの報告もある<sup>6)</sup>。しかし、このような動脈硬化発症・進展への諸因子の関わりの中で、脂質代謝、糖代謝、高血圧が動脈硬化発症・進展に重大な危険因子としての役割を担っていることは間違いない。

## 1. 糖尿病の脳血管障害

65歳以上の高齢糖尿病患者の脳MRIではラクナ梗塞巣をみる率が高いし、脳血流シンチグラムや超音波法による脳血流検査成績でも脳血流量は低下する(表7-1)<sup>7)</sup>。また、糖尿病における脳梗塞の特徴は高齢者では多発性梗塞であり、中、小梗塞が主体であるが、太い血管閉塞による広範囲の梗塞例もある。しかし、比較的若年齢層ではアテローム血栓型脳梗塞である。プラークの破綻による発症であり、条件さえ揃えば若年者でも脳梗塞は起こり得る。急性期脳梗塞では選択的抗トロンピン薬であるアルガトロバンが48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に出血性合併症の発生頻度が少ないことから注目されている<sup>8)</sup>。

表 7-1 健康成人および 65 歳以上の高齢者における総頸動脈血流測定値

脳血流を超音波ドプラー法により測定した成績で、健康成人や合併症のない糖尿病に比べて、ラクナ梗塞を合併する糖尿病では脳血流は明らかに低下し、末梢血管抵抗は上昇している。(寺井 正ら：糖尿病患者の定量的頸動脈血流の測定と脳循環異常に関する研究。脳神経, 45: 945-949, 1993.)

## A. 健康成人における総頸動脈血流測定値

年齢(例数)	≤34歳(24)	35-49歳(33)	50-64歳(45)	65歳≤(9)
平均血流量 (mL/sec)	12.2± 3.1	11.7± 4.1	10.8± 3.5	6.5± 2.4
平均血流速度 (cm/sec)	28.4± 5.2	27.1± 7.8	21.8± 9.3	16.6± 9.3
最大血流速度 (cm/sec)	82.2±17.0	67.1±17.2	48.8±18.7	39.3±18.3
総頸動脈内側径 (mm)	7.3± 0.9	7.4± 0.9	7.9± 1.3	8.0± 0.8
拍動偏位率 (%)	7.4± 2.3	6.4± 2.3	5.1± 2.8	4.7± 1.8
頸・脳動脈血管抵抗 (Ωc)	7.2± 2.1	7.7± 2.4	9.2± 5.7	14.2± 5.0
脳末梢循環抵抗 (Ωc)	5.7± 1.7	6.3± 1.9	7.3± 4.6	11.3± 4.0
脳末梢循環容量 (mFc)	79.8±44.7	58.9±45.8	68.3±47.8	64.4±59.4

M±SD

## B. 65歳以上の高齢者における総頸動脈血流測定値

	正常血糖値群	糖尿病群	無症候性脳梗塞を有する糖尿病患者群
症例数	24	86	19
年齢(歳)	71.3± 5.6	71.3± 5.5	71.3± 6.2
平均血流量 (mL/sec)	9.7± 0.5	9.1± 0.3	7.9± 0.6
平均血流速度 (cm/sec)	18.2± 0.9	17.5± 0.5	16.0± 0.7
最大血流速度 (cm/sec)	43.0± 1.8	43.4± 1.1	41.3± 2.0
総頸動脈内側径 (mm)	8.2± 0.1	8.1± 0.1	7.8± 0.2
拍動偏位率 (%)	5.7± 0.4	5.2± 0.2	3.4± 0.4
頸・脳動脈血管抵抗 (Ωc)	10.8± 0.7	11.0± 0.3	12.8± 0.8
脳末梢循環抵抗 (Ωc)	8.6± 0.5	8.6± 0.3	10.2± 0.7
脳末梢循環容量 (mFc)	45.7± 3.8	58.1± 2.9	50.5± 3.6

M±SEM

## 2. 糖尿病の冠動脈硬化

糖尿病患者の頸動脈エコー検査で、頸動脈の内膜・中膜複合体が非糖尿病患者に比べて有意に肥厚しており、肥厚例の冠動脈硬化が指摘されている<sup>9)</sup>。また、糖尿病患者の冠動脈造影所見の特徴は、1本の主冠動脈の狭窄病変に止まらず、2枝、3枝に同時に狭窄が認められる多枝病変であることが多く、部位も1カ所に限らず、例えば、前下降枝の起始部、中間部、末梢部などにも狭窄や石灰化が多発していることが多い。また、狭窄程度も様々で25%程度の狭窄から90%以上、完全閉塞に至るまで、様々の形の狭窄が混在する。特に、びまん性に広範囲の虫食い状狭窄が見られることが多い。また、心筋自体の代

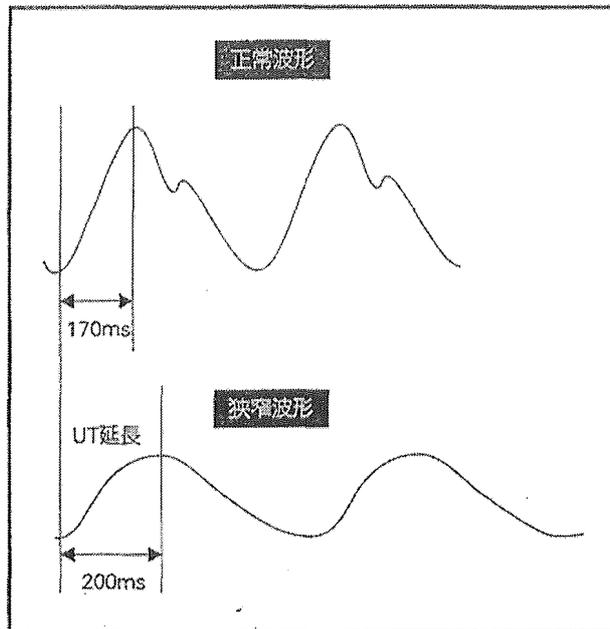


図 7-2 UT は血管内腔の指標になる

血管内腔が太いと、脈波のピークに達するまでの時間は短く、細いと長くなる。Up Stroke time は血管内腔の指標として用いられる。

謝異常に高血圧が合併すると拡張型心筋症や肥大型心筋症を合併するし、これらはうっ血性心不全の原因にもなるし、自律神経障害を合併すると無痛性心筋梗塞や突然死が起こることはよく知られている。診断は心電図、心エコー図の他、 $^{201}\text{Thallium chloride}$ 、または  $[^{123}\text{I}] \text{ methaiodobenzylguanidine (MIBG)}$  による心筋シンチグラム、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) による検査が有用<sup>10, 11)</sup>である。

### 3. 糖尿病の下肢動脈硬化

血管内腔を通過する脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV) は血液粘度や血管内径の大きさによる影響を無視できないが、血管壁の弾性率 (Young 率) が高いほど、脈波速度は明らかに速くなる。すなわち、動脈硬化の進行につれて脈波速度は速くなる。四肢 (両上腕部と両足首) に血圧測定用カフを巻いて測定した血圧、カフにより測定した脈波の波形起始部の時間差と身長を入力することで、自動的に上腕から足首までの脈波伝播速度 (baPWV) が測定可能 (PWV = 上腕部 - 足首部までの距離 / 脈波の時間差) である。しかも、上腕部 / 足首部の血圧比 (ankle-brachial index : ABI) も同時に測定可能な血

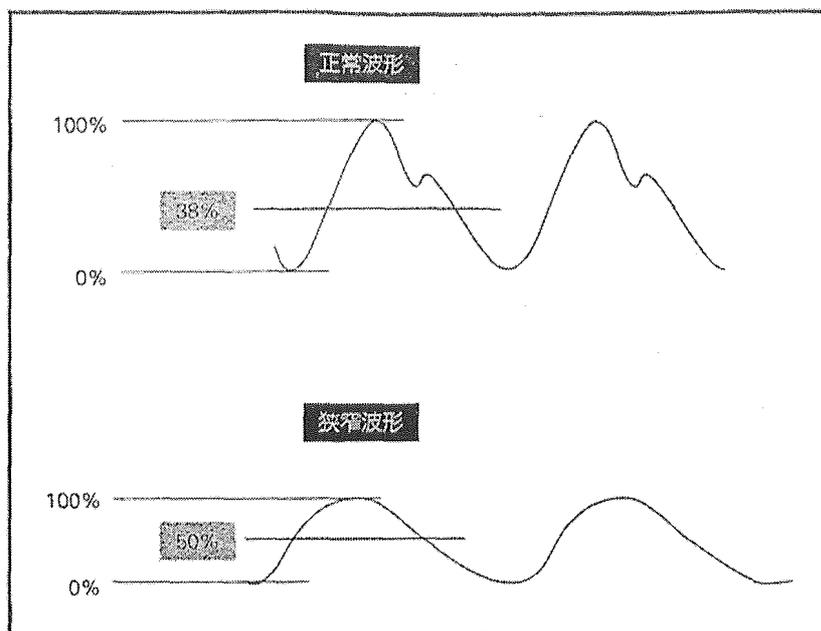


図 7-3 %MAP は血管内腔の状態を反映する

%MAP は単位時間内の血流量が低下すると脈波高は低下するため、波形平均面積を波高で割り、Mean Arterial Pressure の割合を示したもので血管内腔の状態を判断する指標として用いる。

圧脈波検査装置（フォルム PWV/ABI, 日本コーリン社製）が市販され、簡便、かつ非侵襲的検査機器として全国的に普及してきた。ただし、高血圧状態では PWV は高値になるし、閉塞性動脈硬化症などにより、ABI が異常低値になると PWV も低くなり、測定値の信頼度は低下する。すなわち、PWV は血圧に影響されるし、血管内腔の狭窄が進み ABI が低下するような状態では血流速度が遅くなり、血管の stiffness を正確に反映しなくなる。また、血管内径が太いと脈波の立ち上がりは急峻で、短時間でピークに達するが、内径の狭窄が進行してくると血流減少に伴い、脈波の立ち上がりからピークに達するまでに時間がかかる。すなわち、Up Stroke Time は狭窄が進むにつれて延びる（図 7-2）。また、狭窄が進行して血管内腔が狭くなり、単位時間内の血流量が減少すると脈波高は低下する。基線から上の波形面積平均値を脈波振幅で割り、%で示したものが Mean Arterial Pressure の割合（%MAP）で、狭窄が進行して波形が平坦化すると %MAP は高値になる（図 7-3）。PWV のみでなく、これら各指標の特長を考慮しながら血管障害の様子を判断すべきである。

ABI が 0.9 以下を異常として閉塞性動脈硬化症を疑い、数値により閉塞性動脈硬化症の進行状態を判定しているが、これは足首から上の動脈閉塞の指標にはなるが、踵や足背部、足底部に分布する血管については判断できない。

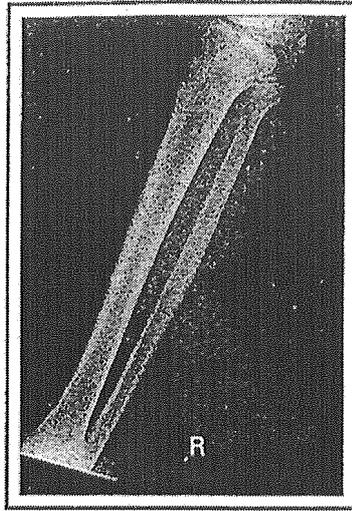


図 7-4 下肢動脈壁の石灰化が認められる例  
 下肢のPWVが2,000 cm/sec以上に速くなっている例では、動脈壁の石灰化がみられる例が多い。

表 7-2 対象とした糖尿病患者 264 例の背景因子

年齢	: 61.1±10.5 (25-90歳)
男:女比	: 105:159
罹病期間	: 11.2±8.4年
T-chol	: 198.3±36.0mg/dL (74.0-302.0)
TG	: 123.2±86.9mg/dL (34.0-659.0)
HDLC	: 57.2±17.6mg/dL (22.0-142.0)
HbA <sub>1c</sub>	: 7.4±1.8% (4.7-15.0)
FBS	: 185.4±84.2mg/dL (66.0-670.0)

また、下肢動脈壁の石灰化が認められる例では (図 7-4)、石灰化による擬似高血圧による修飾のために偽陰性になることもある。ABI, PWV, UT, %MAP の他にも、脈波波形, 足関節部の脈圧などの指標も参考にしながら、総合的に動脈硬化の状態を判断すべきである。無作為に抽出した糖尿病患者を対象に ABI, PWV, UT, %MAP の測定を行い、患者の背景因子: 年齢, 性別, 罹病期間, 血清総コレステロール値 (T-chol), トリグリセリド (TG), HDL コレステロール (HDLC), 空腹時血糖 (FBS), HbA<sub>1c</sub> を検討した (表 7-2)。糖尿病患者は 264 例, 年齢 61.1±10.5 歳 (25-90 歳), 男性 159 例, 女性 105 例, 罹病期間: 11.2±8.4 年, T-chol: 198.3±36.0 mg (74.0-302.0), TG: 123.2±86.9 mg/dL (34.0-659.0), HDLC: 57.2±17.6 mg/dL (22.0-142.0), HbA<sub>1c</sub>: 7.4±1.8% (4.7-15.0), FBS: 185.4±84.2 mg/dL (66.0-670.0) で fair control の状態であった。ABI が 0.9 以下は 6 例 (2.2%), 1.3 以上は 13 例 (4.9%) であった。0.5 以下の症例はなかった。PWV が 1,600 cm/sec 以上に速くなり、動脈硬化が示唆された例は 105 例 (39.8%),

収縮期血圧	<.0001
年齢	<.0001
血糖値	0.0058
中性脂肪	0.0313
拡張期血圧	0.0697
男性	0.0932
罹病期間	0.1883

表 7-3 脈波伝播速度と背景因子の相関関係  
PWV と背景因子の相関関係を多変量解析により検討した結果、収縮期血圧と加齢に高い影響が見られた。

2,000 cm/sec 以上は 31 例 (11.7%) であった。血管内腔の狭窄が示唆される Up stroke time (UT) が 180 msec 以上例は 17 例 (6.4%) であった。

糖尿病患者では Moenkeberg 型の動脈石灰化を示す症例が多いことが知られているが、石灰化病変と PWV の関連を調べるために PWV 2,000 cm/sec 以上例について下肢単純 X-P 検査を行ったところ、下肢 X-P を検索できた 22 例中 8 例 (36%) に明瞭な動脈壁の石灰化像が認められた。

PWV 2,000 cm/sec の症例で下肢動脈壁石灰化像の認められる症例と認められない症例で患者背景因子 (年齢, 罹病期間, 空腹時血糖, HbA<sub>1c</sub>, T-cholesterol, TG, HDLC) に関する有意差検定を行ったところ、下肢動脈壁の石灰化像を認める症例では HDLC が石灰化像を認めない症例に比べて有意 ( $p=0.0355$ ) に低値であった。下肢動脈壁の石灰沈着は PWV 2,000 cm/sec 以上例の 36% に認められ、その中で ABI が 0.9 以上を示したもの 66%, UT : 180 msec 以上は 31% であった。PWV は糖尿病患者で上昇例が多く、収縮期血圧, 血糖値, 中性脂肪と相関した。下肢の石灰化は PWV 2,000 cm/sec で UT 延長例に高頻度に見られた。

次に PWV と患者背景や血圧などとの相関関係を多変量解析により検討した結果 (表 7-3), 収縮期血圧が PWV と高い相関を示したが、拡張期血圧や脈圧とは関係がなかった。年齢は高齢になるほど PWV が速く、中性脂肪が高い例や、空腹時血糖の高い症例では PWV は速くなる傾向があった。罹病期間はあまり影響しなかった。PWV 2,000 cm/sec 以上の異常高値を示す例の糖尿病合併症を検討した。糖尿病性血管障害, 神経障害を明らかにするために神経伝導速度, 下肢のサーモグラフィー, Uroflowmetry, 呼吸負荷心電図, 糖尿病性網膜症の有無, 尿中微量アルブミン, BNP, 脳 MRI, 心筋シンチグラムなどを行い糖尿病性細小血管症, 大血管障害の合併について調べた。サーモグラフィーの結果は冷感などの自覚症状に一致した部位が低温傾向にあった。神経伝導速度は誘発電位が出現せず検査不能例があった。Uroflowmetry では平均尿流量率が 5 mL/sec 以下の高度低値例が 13 例中 7 例に認められた。また、呼吸負荷心電図では CV<sub>R-R</sub> 値が 2% 以下の症例が 20 例中 12 例あり、自律神経障害の合併例がみられた。眼底検査では 29 例中 11 例が光凝固を受け

図 7-5 バイパス手術後の経過観察

77歳，男性例でFontain分類Ⅲ度左右の下肢動脈閉塞が進行しており，ABIは両側共低下し，UTも著名に遅延していた。シロスタゾール，リボPGE1も奏効せずバイパス手術により，ABI，UTともに回復し，自覚症状もほとんど消失した。

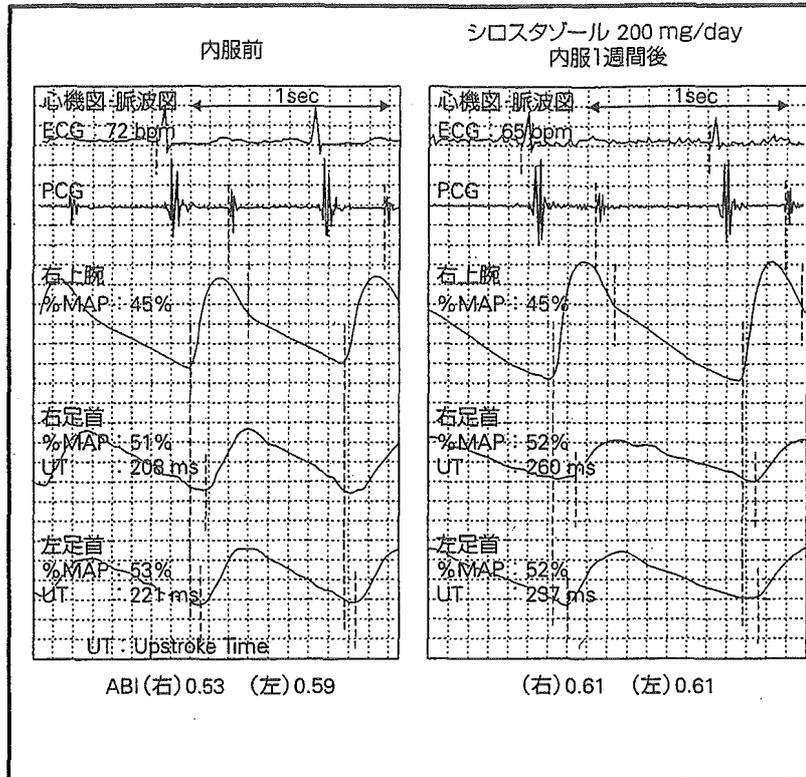
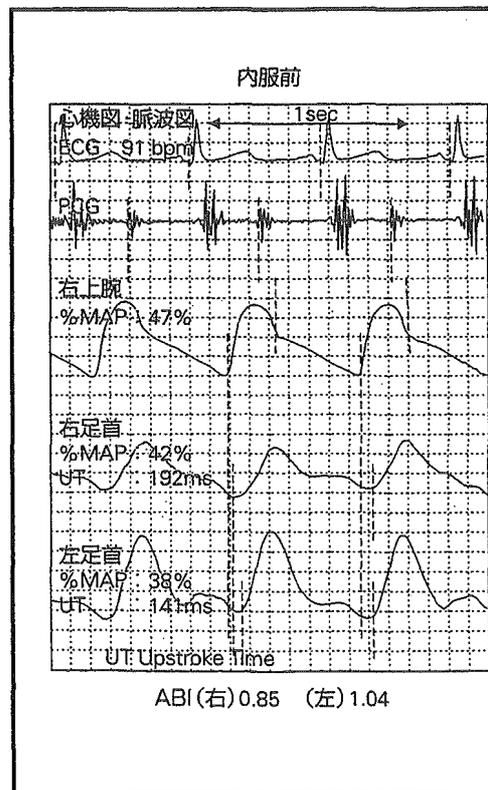
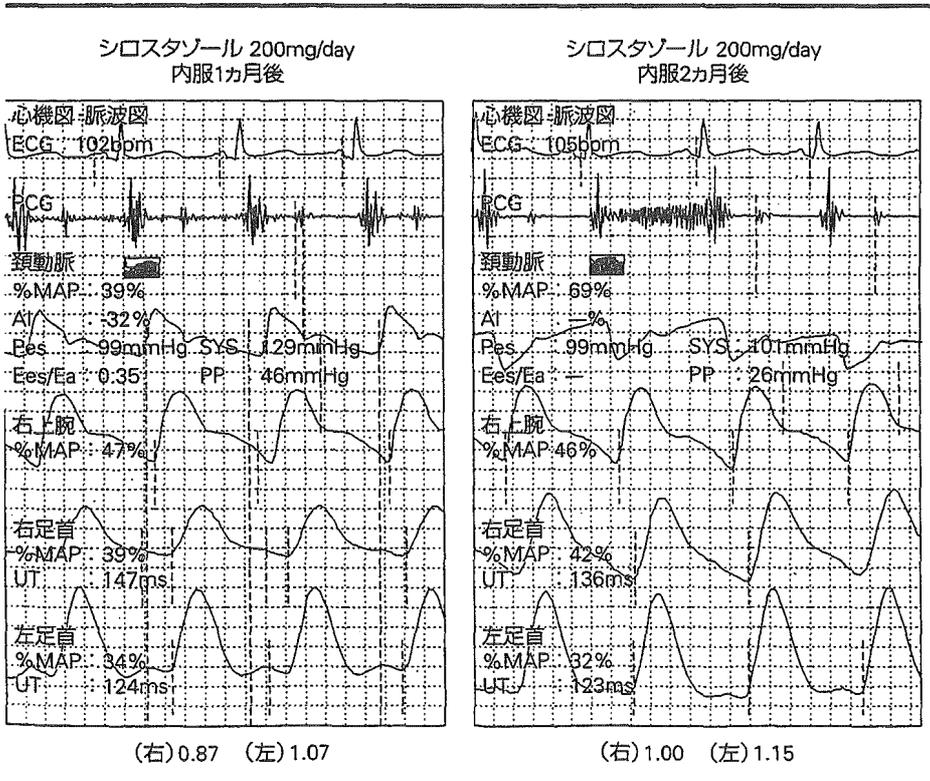
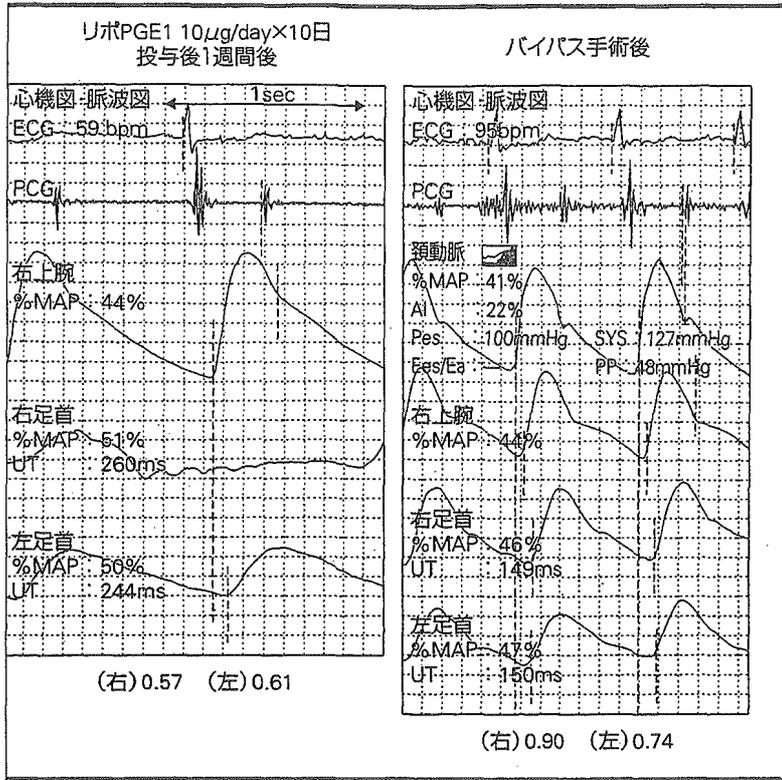


図 7-6 薬物治療の効果判定

50歳男性で右下肢の閉塞性動脈硬化症 (Fontain分類Ⅱ度)。壊疽はない。右ABIは2カ月間のシロスタゾール内服で改善したが，1カ月目にすでにUTの改善が認められており，ABIの改善前に血管内腔の狭窄が改善されつつあったことを示している。





ていた。尿中微量アルブミンは下肢動脈の血管壁石灰化のある症例で高い傾向にあったが、ない例との間に有意差はなかった。BNPは石灰化のある例では高い傾向にあったが有意差はなかった。脳MRIでは高齢者でラクナ梗塞合併例が多く認められた。また、baPWVと脳梗塞の関連も指摘<sup>12)</sup>されているが、PWVが2,000 cm/sec以上の例では細小血管合併症、大血管合併症が高頻度に認められ、治療効果の判定でも、バイパス手術後の経過観察(図7-5)や薬物治療の効果判定(図7-6)にフォルムPWV/ABIを用いてPWV、ABI、UT、%MAPなどを求め、血管閉塞状態、血管内腔の広さの改善効果、血管壁の柔軟性改善効果等々を考慮しながら、これらを指標として治療効果の判断が可能になったと考える。

## まとめ

フォルムPWV/ABIによる糖尿病患者を対象とした検査は、簡便かつ非侵襲的に大血管障害を早期からスクリーニングすることを可能にした。糖尿病では60%以上の例でPWVが1,600 cm/sec以上を示し、高率に動脈硬化性病変が存在することが示唆された。動脈壁の硬化が示唆される例では糖尿病性合併症が多く認められたが、単にPWVのみでなくABI、UT、%MAPなどの指標を含めた総合的な血管病変の判断が合併症の早期発見と重症化の防止・予後判定上必要と考えた。

[姫井 孟・青山 雅]

## 文 献

- 1) 三島康男ら：脂質代謝異常合併NIDDMに対するシロスタゾールの血清脂質およびLDL粒子サイズにおよぼす影響。動脈硬化, 27:17-22, 1999.
- 2) 芳野 原ら：糖尿病とレムナント。動脈硬化, 26:287-293, 1999.
- 3) Koenig W, et al: C-Reactive protein, a sensitive maker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study,1984-1992. Circulation, 99: 237-242, 1999.
- 4) Beck JD, et al: Dental infections and atherosclerosis. Am Heart J, 138: s528-s533, 1999.
- 5) Nishimura F, et al: Peridontal inflammation and insulin resistance-lessons from obesity. J Dent Res, 80: 1690-1694, 2001.
- 6) Virok D, et al: Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic middle cerebral artery. Stroke, 32: 1973-1976, 2001.
- 7) 寺井 正ら：糖尿病患者の定量的頸動脈血流の測定と脳循環異常に関する研究。脳と神, 45: 945-949, 1993.
- 8) Yamasaki Y, et al: Asymptomatic hyper-glycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. Diabetologia, 38: 585-591, 1995.

- 9) 田崎義昭ら：脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬MD-805161の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設2重盲検群間試験. 医のあゆみ, 161:887-907, 1992.
- 10) 吉川昌樹ら：糖尿病性無症候性心機能障害発見指標としての脳性ナトリウム利尿ペプチド測定の意義. 糖尿病, 41:801-806, 1998.
- 11) 門脇 孝ら：糖尿病患者における血漿BNP濃度測定の臨床的意義. 糖尿病, 44:927-933, 2001.
- 12) 小川 理ら：2型糖尿病患者における脳高速の危険因子としてのbaPWV. 日循予防誌, 36:113, 2001.

厚生労働科学研究補助金（医療技術評価総合研究事業）

分担研究報告書

口腔保健と全身的な健康状態の関係について

口腔の状態と睡眠についての研究

分担研究者 石川達也（東京歯科大学学長）

研究協力者

下野正基（東京歯科大学教授）  
石井拓男（東京歯科大学教授）  
佐藤 亨（東京歯科大学教授）  
吉田友明（老年歯科医学総合研究所）  
飯島国好（飯島口腔科医院院長）  
巽 浩一郎（千葉大医学部助教授）

研究要旨：

口腔内状態と睡眠の関係、睡眠と健康の関係に関する報告は多いが、口腔内咬合状態と睡眠との関係に関する研究報告は少ない。特に、高齢者の多くが使用している義歯の就寝時における取り扱いに関しては、床下粘膜の安静と血液循環の活性化を図るために義歯を取り外して就寝する指導と、残存歯と粘膜との関係、顎機能、ブラキシズム、就寝時の審美性、動揺歯のプリントなどを考慮し義歯を使用して就寝する指導の相反する指導がある。しかし、これらの指導は経験則にて行なわれており、義歯の使用あるいは咬合関係の確保が、睡眠状態、睡眠の質などにどのように影響を与えているかを考慮したものではない。

そこで、義歯の使用の有無による咬合確保と睡眠状態および睡眠の質との関係を解明するため、研究方法の確立とその検討をおこなった結果、以下の結論を得た。

- 1) 義歯の使用の有無による咬合の影響を Polysomnography により計測することで睡眠状態を確認することが可能であった。
- 2) 無歯顎症例における就寝時の義歯の取り扱いは、義歯未装着の睡眠より義歯を装着した睡眠のほうが良好な睡眠が得られていることが認められ、就寝時は全部床義歯を装着しているほうが望ましいことが示唆された。
- 3) 無歯顎症例において、義歯装着による咬合の確保と睡眠時無呼吸症候群の関連は認められなかった。

今後さらに症例数を増し、咬合の確保と睡眠状態への影響について検討するとともに、睡眠時無呼吸症候群と顔面形態や咬合との関連についても検討する。

## 研究目的

睡眠時に良質の睡眠を確保するためには、局所的には上気道が十分に開存されていることが必要であり、この開存が不十分であることと睡眠時無呼吸症候群発生とは密接な関係のあることが示唆されている<sup>1)</sup>。また睡眠時無呼吸症候群患者をスプリント使用群と非使用群にわけ、睡眠ポリグラフを用いて睡眠時無呼吸の状況を評価し、さらに診断用歯科石膏模型およびセファログラムによる口腔内形態的特徴との関連を検索した研究では、スプリント使用によって睡眠時無呼吸指数が著明に減少したと報告されている<sup>2)</sup>。そして、スプリントの使用は、小顎症の傾向を示す患者においてより効果的であったとしている。

睡眠と健康について、Breslow L.の生活習慣と健康において、通常睡眠時間は7～8時間であると述べている。一方、1997年から1998年にかけて4県24市町村において実施された8020データバンク調査から、口腔状態と睡眠時間との関係について分析<sup>3)</sup>した結果では、70歳群よりも80歳群の方が睡眠時間8時間以上という人が明らかに多く、いずれの場合も男性が女性より睡眠時間は長いとする傾向にあった。また70歳群、80歳群ともに、現在歯の多い群ほど8時間以上寝るとする割合が少なくなり、7時間未満とする割合が多くなった。この傾向は80歳群の女性でとくに明確であった。無歯顎者は有歯顎者に比べ8時間以上寝るとする人の割合が多く、80歳群ではその傾向がより明確であった、と報告している。

このように口腔内状態と睡眠の関係、睡眠と健康の関係が報告されているが、口腔内咬合状態と睡眠との関係を報告したものは少ない。とくに高齢者の多くが使用している義歯

の就寝時における取り扱いに関しては、床下粘膜の安静と血液循環の活性化を図るために義歯を取り外して就寝する指導と、残存歯と粘膜との関係、顎機能、ブラキシズム、就寝時の審美性、動揺歯のスプリントなどを考慮し義歯を使用して就寝する指導の相反する指導がある。しかしこれらは経験に基づいて判断されており、義歯の使用あるいは咬合関係の確保が、睡眠状態、睡眠の質などにどのような影響を与えているかを考慮したものではない。

そこで、義歯の使用の有無による咬合確保と睡眠状態との関係を解明するため、研究方法の確立の検討を行なった。

## 方法

被験者はインフォームドコンセントにより本研究の意義を理解し、協力可能であった60歳以上の無歯顎の男性4名、女性1名とした。

睡眠の判定のため、脳波(electroencephalogram : EEG)、眼電図(electrooculogram : EOG)、頤筋電図(electromyogram : chin EMG)の測定を同時に行い、睡眠段階の判定を行うと共に、動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)、いびき、無呼吸などの測定を行い、呼吸情報を記録した。

計測条件は、義歯を装着した就寝を1晩、義歯を装着しない就寝を1晩として、睡眠状態を計測した。なお睡眠時の計測装置、通常睡眠場所からの変更、等を考慮し、計測日前日に計測装置等を装着した計測状態と同様の就寝を1日とってもらうこととした。

## 結果および考察

Polysomnography : clinical report および睡眠ポリグラフィ検査結果から、義歯装着時

と未装着時の Total sleep time, Arousal (覚醒回数), Sleep Efficiency (Total sleep/全検査時間), Sleep latency, REM latency, REM sleep, stage 1, 2, 3, 4, 睡眠時無呼吸回数 (Central Apnea, Obstructive Apnea), Lowest SaO<sub>2</sub>, Average SaO<sub>2</sub> Minimum, Mean Apnea / Hypopnea duration を比較した結果を表に、各症例の睡眠ステージ結果を図に示す。

各症例において、症例 1 では Total sleep time(総睡眠時間)は義歯装着時で 386.0 min、未装着時で 285.5 min、Sleep latency (睡眠までの導入時間)、REM latency (REM 睡眠までの時間)は、それぞれ義歯装着時、112.0 min, 152.5 min, 義歯未装着時、39.5 min, 39.0 min であった。また、深睡眠の Stage 3、4 は、義歯装着時に 54.5min (14.1%)、未装着時では 42.5 min (14.9%)の割合であった。この症例における義歯装着の影響は、Total sleep time (総睡眠時間)の増加、Sleep Efficiency (Total sleep/全検査時間)の増加、Stage 1 の割合の低下が認められ、義歯装着は睡眠状態に良い影響を与えていると考えられた。

症例 2 では Total sleep time (総睡眠時間)は義歯装着時で 298.5mm、未装着時で 344.5mm、Sleep latency (睡眠までの導入時間)、REM latency(REM 睡眠までの時間)は、それぞれ義歯装着時、49.5 min, 153.5 min, 義歯未装着時、60.0 min, 57.5 min であった。また、深睡眠の Stage 3、4 は、義歯装着時に 82.5 min (27.7%)、未装着時では 123.5 min (35.8%)の割合であった。この被験者における義歯装着の影響は Sleep latency (睡眠までの導入時間)の減少という点で認められた。またこの症例は、睡眠時無

呼吸低換気回数が 5/hour であったことより、睡眠時無呼吸症候群であることが判明した。

症例 3 では Total sleep time (総睡眠時間)は義歯装着時で 328.5 min、未装着時で 219.5 min、Sleep latency (睡眠までの導入時間)、REM latency (REM 睡眠までの時間)は、それぞれ義歯装着時、20.5 min, 61.0 min, 義歯未装着時、82.0 min, 177.0 min であった。また、深睡眠の Stage 3、4 は、義歯装着時 44.0min (13.4%)、未装着時では 27.0min (12.3%)の割合であった。この被験者における義歯装着の影響は、Sleep latency、REM latency、の短縮、Arousal (覚醒回数) の減少、Sleep Efficiency (Total sleep/全検査時間)の増加が認められた点であり、睡眠がより深くなる傾向が認められた。

症例 4 では Total sleep time (総睡眠時間)は義歯装着時で 395.0 min、未装着時で 373.5 min、Sleep latency (睡眠までの導入時間)、REM latency (REM 睡眠までの時間)は、それぞれ義歯装着時、39.5 min, 109.0 min, 義歯未装着時、62.5min, 118.5 min であった。また、深睡眠の Stage 3、4 は、義歯装着時に 55.5min (14.1%)、未装着時では 42.0min (11.2%)の割合であった。この被験者における義歯装着の影響は、Sleep latency の短縮、Stage 1、Stage 3 の延長と REM sleep の延長、Arousal (覚醒回数)の減少、Sleep Efficiency (Total sleep/全検査時間)の増加であり、義歯装着により睡眠状態の改善が得られた。

症例 5 では Total sleep time (総睡眠時間)は義歯装着時で 245 min、未装着時で 153 min、Sleep latency(睡眠までの導入時間)、REM latency (REM 睡眠までの時間)は、それぞれ義歯装着時、84.5min, 301 min, 義歯

未装着時、98.5 min, 241 min であった。また、深睡眠の Stage 3、4 は、義歯装着時に 11.5 min(4.7%)、未装着時では 50.0 min (32.7%)の割合であった。この被験者における義歯装着の影響は、Sleep latency の短縮、REM sleep の延長、Arousal (覚醒回数)の減少、Sleep Efficiency (Total sleep/全検査時間)の増加という点で認められた。またこの症例は、睡眠時無呼吸低換気回数が 5/hour であったことより、睡眠時無呼吸症候群であることが判明した。

睡眠・覚醒リズムの Total sleep time (総睡眠時間)、Arousal(覚醒回数)における検討において、Total sleep time (総睡眠時間)は、成人では単相型睡眠、高齢者においては多相型睡眠で、夜間睡眠時間は減少するといわれている。また 70 歳群よりも 80 歳群の方が睡眠時間 8 時間以上という人が明らかに多く、いずれの場合も男性が女性より睡眠時間を長い、70 歳群、80 歳群ともに現在歯の多い群ほど 8 時間以上寝るとする割合が少なくなり、7 時間未満とする割合が多くなった、さらに 80 歳群の女性により強くその傾向が認められた。また、無歯顎者は有歯顎者に比べ 8 時間以上寝るとする人の割合が多く、80 歳群ではその傾向がより明確であった<sup>3)</sup>。また一般的には、加齢とともに総睡眠時間は減少するといわれている<sup>8)</sup>。しかし Bixer ら<sup>9)</sup>は、年齢が進むにつれて覚醒回数も覚醒時間も増加すると報告しており、この睡眠時間の延長は加齢による睡眠の質の低下が原因していると思われる。今回の研究では、Total sleep time (総睡眠時間)は症例 1、3、4、5 においては義歯装着により延長する傾向が、症例 2 においては減少する傾向であった。

Arousal(覚醒回数)とは脳波が 3 秒以上覚

醒反応にある状態をいうが、高齢者になると深夜の覚醒回数の増加と途中覚醒時間の増加が認められるようになる。今回の研究では、症例 1 は増加、症例 3、4、5 は減少する傾向であった。

Sleep Efficiency(Total sleep/全検査時間)は症例 2 において減少するものの、症例 1、3、4、5 は増加する傾向であった

Sleep latency (睡眠までの導入時間)、REM latency (REM 睡眠までの時間)は、一般に短いほうが良いといわれている。Foley ら<sup>4)</sup>は、入眠困難や睡眠の継続困難、さらに早朝覚醒は高齢者の方が若人よりも多いにもかかわらず、高齢者は不健康や慢性疾患等で夜間の睡眠時間と昼寝の時間が若人よりも長くなる傾向にあり、そのためか昼間の眠気を訴える人の割合は若人より少ないとしている。また、睡眠時無呼吸症候群の患者では Sleep latency は短いといわれている。一方、今回の研究では、Sleep latency (睡眠までの導入時間)は症例 1 においては増加するものの、症例 2、3、4、5 においては明らかに減少した。REM latency (REM 睡眠までの時間)は、症例 1、2、5 では増加したものの、症例 3、4 は減少する傾向であった。

睡眠の量的変化である REM sleep、Stage 1,2,3,4 の検討において、REM sleep は、その比率が多いほうが睡眠が深く、睡眠状態がよいといわれている。一般に成人では睡眠時間の 20~25%をしめ、高齢者になると REM sleep の比率は減少し、睡眠は浅く不安定になるといわれている。今回の研究では、症例 4、5 において増加する傾向にあり、特に症例 5 においては義歯装着による明らかな改善が見られた。他の症例 1 は 14.0%、症例 3 は 26.8%であったが、症例 2 は 6.2%とい

う比率で、先にも述べたが今回の研究で睡眠時無呼吸症候群であることが判明した症例であった。

睡眠ステージにおいて、若年成人群（平均年齢  $20.9 \pm 0.8$ ）では REM sleep  $23.2 \pm 3.9\%$ 、Stage1 =  $15.5 \pm 2.3\%$ 、Stage 2 =  $50.1 \pm 5.2\%$ 、Stage 3 =  $8.3 \pm 4.3\%$ 、Stage 4 =  $10.4 \pm 5.1\%$ 、70 歳代（平均年齢  $74.6 \pm 2.9$ ）では REM sleep =  $15.1 \pm 6.1\%$ 、Stage1 =  $14.4 \pm 5.0\%$ 、Stage 2 =  $50.5 \pm 9.3\%$ 、Stage3 =  $1.3 \pm 1.8\%$ 、Stage 4 =  $0.1 \pm 0.3\%$ 、80 歳代（平均年齢  $82.6 \pm 2.5$ ）では REM sleep =  $14.7 \pm 5.0\%$ 、Stage 1 =  $16.9 \pm 7.1\%$ 、Stage 2 =  $41.7 \pm 8.4\%$ 、Stage 3 =  $1.9 \pm 2.8\%$ 、Stage 4 =  $0.0 \pm 0.2\%$ ともいわれている<sup>10)</sup>。また成人における各 Stage の比率は、Stage 1 は 5~10%、Stage 2 は 50%、Stage 3+4 は 10~20%ともいわれている。今回の研究では、Stage 1 に関して、義歯装着により症例 1 は 10.5%、症例 3 は 9.0%と改善したが、症例 5 は 36.5%と増加する傾向であった。Stage 3+4 は症例 4 において義歯装着により 11.2%から 14.1%に増加する傾向であったが、症例 2、4 は義歯装着により減少する傾向であった。

睡眠時無呼吸回数において、Central Apnea は中枢型の無呼吸を、Obstructive Apnea は上気道閉塞による無呼吸を表している。睡眠障害の一因として睡眠時無呼吸症候群があり、そのうち 9 割は閉塞型 (OSAS) といわれるもので、その病因として上気道開存性の低下が考えられている。さらに上気道開存性の改善方法として、歯科的治療装置の有用性が確認されている。無歯顎者の睡眠について、睡眠時の義歯の装着との関係を含め

詳細な研究の必要性が認められたことから、無歯顎者の睡眠についての検討をおこなった。

この OSAS の病因となる上気道開存性に影響を及ぼす因子として、形態的異常と機能的異常に分類することができる<sup>5)</sup>。形態的異常としては、肥満、顎形態異常、咽喉頭異常、鼻疾患、睡眠体位、機能的異常としては、上気道筋の活動性低下、上気道のうっ血、上気道粘膜の癒着性増加、換気調節機構の異常、性ホルモン<sup>6)</sup>などが因子として考えられている。

上気道開存性の改善のための治療としては、保存的治療と外科的治療に大別される。歯科に関連した治療法としては歯科的治療装置（オーラルアプライアンス）がある<sup>5)</sup>。この歯科的治療装置は上気道の機械的（解剖学的）狭窄にたいする改善効果があると考えられるが、上気道保持筋（拡張筋）の活動性との関連もある可能性がある。横隔膜はレム睡眠中もノンレム睡眠中も筋の活動水準は不変であるが、それ以外の呼吸筋および上気道保持筋の活動性はレム睡眠中に著しく低下する。ノンレム睡眠中は呼吸筋および上気道保持筋の活動性は不変あるいは軽度の低下である。しかし健常人にたいするオトガイ舌骨筋の筋

7) 電図活動を調べた Wiegand らの報告<sup>7)</sup>は、重力による上気道上の歪みが予想以上に大きいことを示している。

歯科的治療装置はたくさんの方が考案され効果も報告されているが<sup>5)2)</sup>、この方法が OSAS の治療に効果をあげているということは、口腔の状態や歯の状態が睡眠と密接な関係があるといえる。健常人では、睡眠中の呼吸は主に鼻呼吸によっておこなわれている。鼻腔には圧および気流の変化を感知する受容

器が存在し、鼻呼吸時にはこの反射系が働いて吸気時の咽頭周囲筋活動を高め上気道の開存性を保持している。何らかの原因で鼻腔通気性が不良となり、口呼吸状態になると、解剖学的な咽頭腔狭小化が起こるだけでなく、上記の反射系が消失しさらに上気道狭窄が起こりやすくなり、いびきの増強や無呼吸の発生につながる<sup>5)</sup>。歯科臨床においては、咬合の改善によって睡眠時の呼吸が口呼吸から鼻呼吸に変わることを経験している。また問診等によって口呼吸患者が熟睡できることは少ないこともわかっている。今回の研究では、義歯装着の有無による影響は認められなかったが、症例2は上気道閉塞を伴う閉塞型の睡眠時無呼吸症候群、症例5も閉塞型の睡眠時無呼吸症候群を有することが判明した。

Lowest SaO<sub>2</sub>, Average SaO<sub>2</sub> Minimum, Mean Apnea / Hypopnea duration においても症例1、3、4、5においては義歯装着の有無による影響は認められなかった。

睡眠の重要性が増しつつある昨今、睡眠時無呼吸症候群の患者のみならず、正常者においても睡眠の質の向上すなわち熟睡のための上気道の確保あるいは改善にたいする研究は急務である。また高齢者において咬合の有無が睡眠に関係すると、一つには根尖部を介した脳との神経系の断裂によるものが推測され、また、睡眠時無呼吸症候群と無歯顎との関係も影響が推測されるが、今回の研究においては咬合の確保と睡眠時無呼吸症候群の関連は認められなかった。

今後、睡眠時無呼吸や呼吸のチェアサイドにおける簡便な診断法の確立や共通の問診票の作成、咬合と睡眠の関係、睡眠時の望ましい咬合、咬合と睡眠中の口腔周囲筋の活動性との関連など、科学的な裏付けとなる基礎的

な研究の積み重ねがなによりも必要と考える。

## 結論

義歯の使用の有無による咬合確保と睡眠状態および睡眠の質との関係を解明するため、研究方法の確立とその検討をおこなった結果、以下の結論を得た。

1) 義歯の使用の有無による咬合の影響を Polysomnography により計測することで睡眠状態を確認することが可能であった。

2) 無歯顎症例における就寝時の義歯の取り扱い、義歯未装着の睡眠より義歯を装着した睡眠のほうが良好な睡眠が得られていることが認められ、就寝時は全部床義歯を装着しているほうが望ましいことが示唆された。

3) 無歯顎症例において、義歯装着による咬合の確保と睡眠時無呼吸症候群の関連は認められなかった。

今後さらに症例数を増し、咬合の確保と睡眠状態への影響について検討するとともに、睡眠時無呼吸症候群と顔面形態や咬合との関連についても検討する。

## 参考文献

- 1) 木村弘：睡眠時無呼吸症候群の概念と予後、日本臨床、58,1571-1574,2000.
- 2) Yoshida K: Prosthetic therapy for sleep apnea syndrome. J Prosthetic Dent, 72:296-302,1994.
- 3) 厚生科学研究「口腔保健と全身的な健康状態の関係」運営委員会編：8020 者のデータバンクの構築について、(財)口腔保健協会、東京、2000
- 4) Foley,D.J., et al: Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three

- communities. Sleep 18,425-432,1995
- 5) 中川健三,市岡正彦,小野卓史 編著: いびきと睡眠時無呼吸症候群の歯科的治療—スリープスプリントの効果と製作法, 砂書房,東京,1999.
- 6) 木村弘: 性ホルモンと呼吸中枢,呼吸
- 7) Wiegand DA et al:Upper airway resistance and genioid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep,J Appl Physiol 69:1252-1261,1990.
- 8)太田保世編: 日本人の睡眠呼吸障害, 5(8),887-896,1986.
- 東海大学出版会,1994.
- 9) Bixler EO,Kales A,Jacoby JA,Soldators CR,Vela-Bueno A:Normal sleep and wakefulness:effects of age and sex in normal sleepness.Intern J Neurosci, 23:33-42,1984.
- 10)林 泰, 小林敏孝, 遠藤四郎, 大友英一, 渡辺晴雄: 高齢者の終夜睡眠ポリグラフィ(第3報). 70歳代と80歳代の睡眠の比較. 臨床神経 20: 651-659,1980.

	成人	症例1(M)		症例2(M)	
		義歯無し	義歯有り	義歯無し	義歯有り
睡眠・覚醒リズム	単相型睡眠	285.5min	386.0min	344.5min	298.5min
睡眠の量的変化	REM Sleep	46.0min(16.1%)	54.0min(14%)	34.5min(10%)	18.5min(6.2%)
	Stage1	43.0min(15.1%)	40.5min(10.5%)	26.0min(7.5%)	28.0min(9.4%)
	Stage2	154.0min(53.9%)	237.0min(61.4%)	160.5min(46.6%)	169.5min(56.8%)
	Stage3+4	42.5min(14.9%)	54.5min(14.1%)	123.5min(35.8%)	82.5min(27.7%)
入眠時間	REM latency	39.0min	152.5min	57.5min	153.5min
覚醒回数/H	Sleep latency	39.5min	112.0min	60.0min	49.5min
	Arousal	12.8回	16.0回	21.7回	22.4回
Total sleep/全検査時間	Sleep Efficiency	51.3%	69.4%	61.9%	53.6%
睡眠時無呼吸回数/H	Central Apnea	0.1回	0回	5回	3.5回
	Obstructive Apnea	0回	0回	11.8回	17.5回
Lowest SaO2		85%	87%	65%	68%
Average SaO2 Minimum		94%	95%	93%	93%
Mean Apnea/Hypopnea duration		10.0sec	12.2sec	44.8sec	49.9sec