

## 最近のトピックス

## 睡眠時における反射性舌筋活動の変調

### Changes in tongue reflex responses during sleep

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
口腔生命科学専攻  
摂食環境制御学講座  
顎顔面機能学分野  
井上 誠

Division of Oral Physiology, Department of Oral Biological Science,  
Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School  
of Medical and Dental Sciences

Makoto Inoue

#### 1. はじめに

睡眠は人間の三大欲求のひとつであり、健全な生活には健康な睡眠は欠かせない。睡眠の研究は、1929年にBergerによって脳波が記録されてから飛躍的に発展してきた。1953年にAserinskyとKleitmanが睡眠時に急速眼球運動が見られることを発表して、脳波や眼球運動、また自律神経活動や筋電図などから、睡眠にはレム睡眠とノンレム睡眠があることが発見された。人間の睡眠の場合、入眠後、比較的浅いノンレム睡眠から入って、徐々にレム睡眠へと移っていく周期をもち、約90分の周期を一日(一晚)約3-5回繰り返すのが正常であるが、いびきや睡眠時無呼吸がある人は、レム睡眠に入る前に息苦しくなったり、途中で目を覚ましてしまったりすることが多く、なかなか熟睡できない。昨今、これらの睡眠障害が原因となって、新幹線や長距離トラックの運転手が、仕事中の居眠りによる事故を起こしてしまうのではないかという可能性が指摘され、睡眠時無呼吸症に対する世間の注目が集まってきている。我々は睡眠時無呼吸の病態生理の解明の一環として、無呼吸の原因となる睡眠時の舌筋活動の低下に注目した研究に取り組み始めたので、ここに紹介する。

#### 2. 閉塞型睡眠時無呼吸症

睡眠時無呼吸は、呼吸が停止する原因によって三つの型に分けることができる<sup>1)</sup>。それは1)呼吸のリズムを作り出している脳の中樞(延髄にある)が、そのリズム形成を睡眠中に止めてしまう中枢型無呼吸、2)呼吸中枢では呼吸をしようとしても上気道が閉塞してしまうために呼吸が出来ない状態になってしまう閉塞型無呼吸、

3)それらの混合型、である。このうち閉塞型の病因については以下のように考えられている。睡眠時に全身の筋が弛緩し、上気道が狭くなる-さらに舌根部が落ち込み、気道がさらに狭窄する。健常者の場合、呼吸に影響を与えるほどの形態変化は起こらないが、気道の形態的もしくは機能的な障害がある場合にはいびきとなり、さらに上気道が完全に閉鎖されると睡眠時無呼吸を引き起こす。これを増悪させる因子には1)肥満、2)軟口蓋の余剰粘膜が多い、舌・扁桃が大きい、3)顎が小さい、4)鼻づまりがあり、口呼吸をしているなどがある。治療法として現在多くの症例に適應されているのは、1)体重減少を目的とした食事や運動療法、2)上気道の外科手術、3)鼻腔持続陽圧呼吸などである。

#### 3. 睡眠時における舌下神経活動の変調

舌筋には舌全体の位置を決める働きをもつ外舌筋と、舌の形状を変化させる働きをもつ内舌筋がある。外舌筋はオトガイ舌筋、舌骨舌筋、茎突舌筋に分けられ、それぞれが舌の突出、下引、牽引に関わる(口蓋舌筋も舌と口蓋を結ぶ外舌筋の一部と考えられるが、神経支配の違いから口蓋筋に分類される)。神経支配に関しては、オトガイ舌筋および内舌筋が舌下神経内枝の支配を受けており、茎突舌筋、舌骨舌筋は外枝の支配を受ける。

舌筋はさまざまな顎顔面領域の運動に関与することが知られている。呼吸時には、オトガイ舌筋や舌骨舌筋は、吸気に伴って横隔膜や外肋間筋などとともに活動し、気道確保に寄与している。一方咀嚼・嚥下時においては、オトガイ舌筋は舌突出筋として開口時に活動し、茎突舌筋は舌牽引筋として閉口時に活動することで顎舌協調運動を担っており、食物の効率的な咀嚼と食塊形成、そして嚥下に寄与している<sup>2)</sup>。

他の骨格筋と同様、舌筋活動は睡眠時に強い抑制を受けることが知られている。筋電図記録では、呼吸筋との比較により、その抑制は横隔膜や外肋間筋よりも強いことが示されており<sup>3)</sup>、睡眠時に起きる上気道の閉塞がこのような呼吸筋と舌筋の抑制度の違いから来ることも考えられている。また、舌下神経の細胞内記録を行った動物実験において、実験的レム睡眠(アセチルコリンの作動性薬物であるカルバコールを脳幹の橋被蓋部に局所注入することで誘発されるレム睡眠様状態。この部位にレム睡眠のジェネレータがあるといわれている)時に舌下神経は強い抑制を受け<sup>3)</sup>、この抑制はstrychnine(抑制性神経伝達物質glycineの拮抗薬)やbicuculline(同GABA<sub>A</sub>の拮抗薬)では完全に回復しなかったことから、舌下神経は脊髄神経系や三叉神経系の運動神経とは異なる

り、シナプス後抑制以外の機構が働いていることが示されている。さらに近年、呼吸中枢からの入力を受ける舌下神経のプレモーターニューロン活動は実験的レム睡眠時には大きな変調を見せなかったことから、睡眠時の舌下神経活動の強い抑制は、呼吸関連ニューロン群の影響ではなく、その他の入力系が関与していることも示唆されている<sup>4)</sup>。舌下神経核は睡眠依存性に活動を変化させるセロトニン作動性ニューロンやアドレナリン作動性ニューロンの入力を受けることから、これらのニューロン活動の変化も睡眠時の舌筋活動に大きな影響を及ぼしていると思われられる。

#### 4. 反射から見た睡眠時における舌筋活動性の変調

睡眠時における三叉神経系の運動神経の興奮性に注目して、自由行動下の動物を用いて閉口反射、開口反射を誘発し、その変調を調べた我々の実験では、いずれの反射も覚醒安静時とノンレム睡眠時には興奮性の変化が見られなかったが、レム睡眠時には強い抑制を示す結果が得られた<sup>5)</sup>。しかし、筋活動が強い抑制を受けているレム睡眠時には、閉口筋にのみ特有の速いリズムをもつ自発活動が見られ、また眼球運動に一致して閉口筋に反射性活動の一過性の上昇が見られた。この活動が睡眠時ブラキシズムを生むような強い、そして顎口腔領域への破壊的な影響力を及ぼす閉口筋活動につながるかどうかは疑問であるが、細胞内記録では得られなかった閉口筋活動の睡眠中の興奮性の変化が観察されたことや、同じ咀嚼筋の中で興奮性に違いが見られたことは注目に値する。

そして我々は、先に述べた理由から1) 開口反射と同じ低閾値の下歯槽神経への電気刺激によって引き起こされた舌筋反射が睡眠時にどのような変調を見せるか、2) 開口反射との変調の相違、3) 呼吸に伴う舌筋反射の変調、などを検討するため、睡眠時の反射性舌筋活動を記録し、これまでのところ以下の知見を得た。

- 1) 覚醒安静時に比較して、ノンレム睡眠、レム睡眠と進むに従い、舌筋反射は抑制を受けた。これは開口反射が覚醒時とノンレム睡眠時では差がなかったことと異なる結果であった。また、覚醒時に対するレム睡眠時の約50%の抑制は三叉神経系の反射活動の抑制の割合とほぼ一致していた。
- 2) レム睡眠時に閉口筋に見られた特徴的な自発性の活動は舌筋には観察されなかった。また舌筋反射の一過性の活動の上昇は見られず抑制は持続した。
- 3) レム睡眠時、吸気時と呼気時で比較したところ、吸気時の方が反射活動は大きかった。
- 4) レム睡眠時の反射活動の変調を連続的に記録したところ、眼球運動の発生に伴い、反射活動の抑制が観

察された。

これらの結果は、これまで行われてきた舌下神経活動の記録から得られたものを支持するものであった。また変調は運動神経レベルのみならず、最短2シナプス性であると思われる反射経路の感覚神経の終末部位や介在神経のレベルでも起きている可能性もあると思われた。

#### 5. これから

実験的レム睡眠時に舌下神経の単一ニューロン活動を記録した実験は広く行われてきたが、自然睡眠時の記録や無麻酔無拘束動物を用いた実験は技術的な問題から未だ進んでいない。また末梢性に与えた刺激によって誘発された舌筋活動が睡眠依存性にいかなる変化を見せるかについてもこれまでのところ報告がない。我々が行っている反射性筋活動の観察は電気生理学実験としては古典的な手法ではあるが、自然睡眠や呼吸活動と反射性舌筋活動との関連を知る上で重要な位置を占める。これまでのところ、得られたデータ量は結論を得るには十分でなく、定量的な解析は今後進めていく予定である。

#### 参考文献

- 1) 井上雄一, 挟間秀文: 睡眠時無呼吸症候群の治療。「睡眠学ハンドブック」日本睡眠学会(編), 407-415頁, 朝倉書店, 東京, 1994.
- 2) Naganuma, K., Inoue, M., Yamamura, K., Hanada, K., Yamada, Y. Tongue and jaw muscle activities during chewing and swallowing in freely behaving rabbits. *Brain Res.*, 915(2): 185-94, 2001.
- 3) Kubin, L., Davies, R.O., Pack, A.I.: Control of upper airway motoneurons during REM sleep. *News Physiol. Sci.*, 13: 91-97, 1998.
- 4) Woch, G., Ogawa, H., Davies, R.O., Kubin, L.: Behavior of hypoglossal inspiratory premotor neurons during the carbachol-induced, REM sleep-like suppression of upper airway motoneurons. *Exp. Brain Res.*, 130(4): 508-520, 2000.
- 5) Inoue, M., Yamamura, K., Nakajima, T., Yamada, Y.: Changes in reflex responses of the masseter and digastric muscles during sleep in freely behaving rabbits. *Neurosci. Res.*, 34(1): 37-44, 1999.