

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05301

研究課題名(和文)日本人睡眠時無呼吸症の顕在化の真相：コーカソイドとの比較による実証的研究

研究課題名(英文) Difference in dentofacial structure between Japanese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea: An international comparison study

研究代表者

對木 悟 (TSUIKI, Satoru)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：90376765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：白人を対照とした人種間比較により、日本人閉塞性睡眠時無呼吸症(Obstructive Sleep Apnea: OSA)に特有な形態的特徴を歯列弓形態を含めた解析により明らかにした：日本人OSAでは白人OSAと比較し歯列弓幅径が、犬歯・小臼歯付近において大きい傾向がみられた。画像解析結果も併せると、白人OSAと比較した際の日本人OSAの形態的特徴は、上下顎骨ならびに歯列弓が大きいため、口腔内容積は絶対的に大きいものの、それに応じて舌も絶対的に大きいことと考えられる。しかし、口腔内容積に対する舌の相対的大きさ(解剖学的バランス)が両人種で同程度であったことは、両人種の類似点であり興味深い。

研究成果の概要(英文)：Obesity is a major factor which increases the collapsibility of the upper airway in Caucasian patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). In contrast, cranio- and dentofacial factors could be mainly involved in the development of OSA in Asian people who are less obese in comparison with Caucasians. However, clinically, not all Caucasian OSA patients are obese, similarly not all Japanese OSA patients have OSA due to craniofacial factors. We hypothesized that, when the severity of OSA in addition to obesity was matched between the two races, there would be lesser anatomic differences between Japanese and Caucasian OSA patients. Based on our dental model and cephalometric analysis, we conclude that (1)Japanese OSA have larger tongue and dental arch /maxillo-mandibular sizes in comparison with Caucasian OSA and (2)if the degrees of oropharyngeal crowding are the same between the two races, it will lead to the same degree of OSA severity, independent of race.

研究分野：睡眠学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 歯列弓 解剖学的バランス

1. 研究開始当初の背景

欧米と同様に我が国でも顕在化している閉塞性睡眠時無呼吸症(Obstructive Sleep Apnea: OSA)は、心脳血管障害の発現要因である。OSA 発症には古くより神経学的要因(上気道拡張筋活動の異常)と解剖学的要因(口腔咽頭領域の形態的異常)が関与することが報告されている(Remmers et al. J Appl Physiol 1978)。近年では換気コントロールや覚醒閾値の異常が OSA に及ぼす影響も指摘されるが、程度の差こそあれ、多くの OSA 患者に解剖学的異常が関与することを示唆する知見が集積され(Eckert et al. Sleep Med Rev 2018)、OSA の病態生理的研究は新しい局面を迎えている。

我々の研究グループは、日本人 OSA サンプルを用いた一連の研究により、ヒトの上気道閉塞性は、上下顎をはじめとする顎顔面の硬組織「箱」の大きさと、その内側に存在する舌などの軟組織「肉」の大きさととの相対的バランスに依存して決定され、「肉量」を相対的に増大させる諸要因は OSA 発症のリスクを高めることを証明した(解剖学的バランス理論)(Tsuiki et al. Anesthesiology 2008)。この理論を用いると、上下顎骨の大きさ以外に上下顎歯列弓の狭小化も口腔内容積の減少による「箱」を小さくする要因となると推測される。OSA にみられる口腔咽頭領域のこれらの特徴が日本人 OSA に特異的にみられるのか、他人種にもみられるのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、白人を対照とした人種間比較により、日本人 OSA に特有な形態的特徴を歯列弓形態を含めた解析により明らかにする。

3. 研究の方法

本研究は、公益財団法人神経研究所と Faculty of Dentistry, The University of British Columbia (UBC)との共同研究であり、研究プロトコルは双方の研究機関の倫理委員会より承認されている。白人の OSA サンプル抽出は UBC の Clinical Research Coordinator が担当し、Inclusion criteria は、(i)白人であること、(ii)終夜ポリグラフ検査にて OSA (無呼吸低呼吸指数[Apnea Hypopnea Index (AHI)]>5)と確定診断された患者、(iii)カルテおよび患者背景が同定できる記録を有する、(iv)歯列模型とセファログラムを有する者であり、Exclusion criteria は(v)上記資料の不十分な症例、(vi)他人種との混血症例、(vii)歯列模型の保存状態が悪い、(viii)セファログラム上でアデノイド・扁桃肥大が確認される者とした。患者の属性や特記事項をデータベースに入力・保存し、ID 番号にて管理した。同様に日本側での資料収集も開始した。Inclusion/Exclusion criteria は日本人症例であること以外は(ii)~(viii)と同じとした。さらに(ii)以外の Inclusion/Exclusion

criteria を満たす症例、すなわち non-OSA 患者のサンプル調査も両人種に対して行った。

各歯列模型は 3D スキャナーを用いてデジタル化データとして PC 取り込み、STL ファイルとして保存し、Maeda et al. (J Oral Rehab 2012)らの方法を用いて歯列弓形態の計測を行った。う蝕、歯周病、歯科矯正治療のための便宜抜歯等により歯牙欠損のみられる症例は解析から除外した。セファログラムの解析には Tsuiki et al. (Anesthesiology 2008)の手法を用いた。

4. 研究成果

神経研究所所蔵のサンプル 1,397 症例、UBC 所蔵のサンプルは 184 症例であった。白人女性サンプル数が十分に得られなかったため以後解析には男性サンプルを用いた。また、解剖学的バランス(=セファログラムにおける舌/上下顎)や歯列弓形態に関連するパラメーターより OSA 罹患閾値の設定も試みるために、non-OSA サンプルも調査したが、特に白人サンプルが不足し断念した。

日本人サンプル(n=790)と白人サンプル(n=121)の年齢、Body Mass Index (BMI)、AHI、身長をマッチさせた後に両群を比較したところ(日本人 n=20, 白人 n=20) 上下顎(日本人 70.3±1.9 vs 白人 61.9±1.6 cm²)、舌(日本人 39.8±1.0 vs 白人 35.9±0.8 cm²)、解剖学的バランス(日本人 0.6±0.0 vs 白人 0.6±0.0%)であり、上下顎ならびに舌の大きさは日本人において有意に大きかったが、解剖学的バランスに有意な人種差はなかった。一方、上顎犬歯間(Upper 3-3; 日本人 27.3±0.5 vs 白人 24.6±0.6 mm)、上顎第一小臼歯間(Upper 4-4; 日本人 31.9±1.2 vs 白人 27.1±1.5 mm)、下顎第一小臼歯間(Lower 4-4; 日本人 28.5±0.5 vs 白人 27.0±0.6 mm)、下顎第二小臼歯間(Lower 5-5; 日本人 34.1±0.7 vs 白人 31.3±0.8 mm)の歯列弓幅径は日本人において有意に大きかった(表 1)。上顎第二小臼歯間、上顎第一大臼歯間、下顎犬歯間、下顎第一大臼歯間幅径、ならびに上下顎歯列弓長径に有意差はなかった。

	日本人OSA	白人OSA	P value
Upper 3-3 (mm) †	27.3±0.5	24.6±0.6	<0.001**
Upper 4-4 (mm) †	31.9±1.2	27.1±1.5	0.019*
Upper 5-5 (mm) †	34.0±2.1	33.5±2.5	NS
Upper 6-6 (mm) ‡	36.7±2.3	35.9±2.7	NS
Lower 3-3 (mm) †	20.3±0.4	19.2±0.5	NS
Lower 4-4 (mm) †	28.5±0.5	27.0±0.6	0.039*
Lower 5-5 (mm) †	34.1±0.7	31.3±0.8	0.011*
Lower 6-6 (mm) †	36.6±1.6	35.4±1.9	NS
Upper Arch Length (mm) ‡	34.1±2.1	36.0±2.5	NS
Lower Arch Length (mm) †	31.2±1.4	32.4±1.7	NS

*p < 0.05, **p < 0.01, NS: Not significant, †: T-test, ‡: U-test

表 1 両人種 OSA の歯列形態

これまでに日本人 OSA と白人 OSA の歯列弓形態を比較した報告はない。本研究において、日本人 OSA では白人 OSA に比較し歯列弓幅径

が、犬歯・小臼歯付近において大きい傾向が示された。レントゲン画像解析結果も併せると、白人 OSA と比較した際の日本人 OSA の形態的特徴は、上下顎骨が大きいばかりでなく歯列弓も大きく、口腔内容積は大きいものの、それに応じて舌も大きいことといえる。しかし、解剖学的バランスは両人種で同程度となっていることは両人種の類似点であり興味深い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Ebato A, Tsuiki S, Kohzuka Y, Takei Y, Suzuki H, Almeida FR, Inoue Y. Cessation of snoring without apnea hypopnea improvement in OSA patient. J Dent Sleep Med 2018 (印刷中). 査読有 Suzuki H, Fukuda T, Tsuiki S, Iwata Y, Yoshimura M, Sakamaki T, Kaneda T, Kawara M. Using a lingual frenulum depressor to create an airway in a patient with obstructive sleep apnea: a new method. J Dent Sleep Med 2017;4:77-9. 査読有 doi: 10.15331/jdsm.6684

Takaesu Y, Tsuiki S, Kobayashi M, Komada Y, Nakayama H, Inoue Y. Mandibular advancement device as a comparable treatment to nasal continuous positive airway pressure for positional obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2016;12:1113-9. 査読有 doi: 10.5664/jcsm.6048.

Ito E, Tsuiki S, Maeda K, Okajima I, Inoue Y. Oropharyngeal crowding closely relates to aggravation of obstructive sleep apnea. Chest 2016;150:346-52. 査読有 doi:10.1016/j.chest.2016.03.005.

Yanagihara M, Tsuiki S, Setoguchi Y, Inoue Y. Treatment of Obstructive Sleep Apnea with a Tongue-Stabilizing Device at a Single Multidisciplinary Sleep Center. J Dent Sleep Med 2016;3:43-7. 査読有 doi: 10.15331/jdsm.5716

Maeda K, Ito E, Okawara Y, Takei Y, Kobayashi M, Inoue Y, Tsuiki S. A Pitfall of an Orthodontic Approach to Pubescent Obstructive Sleep Apnea: A Case Report. J Dent Sleep Med 2016; 3: 73-4. 査読有 doi: 10.15331/jdsm.

[学会発表](計19件)

對木 悟. いまなぜ歯科と閉塞型睡眠時無呼吸症なのか. 日本全身咬合学会第27回学術大会, 日本大学歯学部2号館, 東京,

2017年.(シンポジスト)

坂梨公亮, 井上雄一, 小森 成, 對木 悟. 顎顔面形態からみる日本人 OSA 患者の特徴は何か? 第76回日本矯正歯科学会学術大会, 札幌市, 2017年.

Sasai T, Tsuiki S, Inoue Y. Does REM sleep without atonia suppress obstructive sleep apnea/hypopnea in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder? World Sleep 2017: The joint congress of the World Association of Sleep Medicine and World Sleep Federation, Prague, Czech Republic, 2017.

江野幸子, 福田竜弥, 田賀 仁, 井上雄二, 對木 悟. 閉塞性睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置の治療効果を推測する方法: STOP 質問票の経時的利用. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 横浜市, 2017年.

小林美奈, 中山秀章, 柳原万理子, 井上雄一, 對木 悟. 顎顔面形態に着目した睡眠時無呼吸スクリーニング指標の開発. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 横浜市, 2017年.

田賀 仁, 江野幸子, 河野奈津子, 對木 悟, 松尾 朗. 閉塞性睡眠時無呼吸症患者の Mallampati スコアと最大開口量. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 横浜市, 2017年.

Ebato A, Tsuiki S, Almeida FR, Kohzuka Y, Suzuki H, Inoue Y. Cessation of snoring with an increased apnea hypopnea index during mandibular advancement device therapy: A case report. American Academy of Dental Sleep Medicine 26th Annual Meeting, Boston, Massachusetts, 2017.

Eno Y, Tsuiki S, Fukuda T, Taga H, Inoue Y. When to perform follow-up polysomnographic evaluation of oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 26th Annual Meeting, Boston, Massachusetts, 2017.

Kohzuka K, Taga H, Almeida FR, Tsuiki S. Difference in dental arch size between Japanese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea: An international comparison study. American Academy of Dental Sleep Medicine 26th Annual Meeting, Boston, Massachusetts, 2017.

Kobayashi M, Nakayama H, Tsuiki S, Inoue Y. Predictive ability of anthropometric indices for Asian

obstructive sleep apnea. 31th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Boston, Massachusetts, 2017.

江野幸子, 對木 悟, 福田竜弥, 田賀 仁, 井上雄一. 終夜ポリグラフ検査による口腔内装置の治療効果判定はどのタイミングで行うか? 日本睡眠歯科学会第 15 回総会・学術集会, 日本大学会館, 東京, 2016 年.

江波戸ありさ, 對木 悟, 大河原陽子, 鈴木浩司, 井上雄一. いびきの著明な改善が無呼吸低呼吸指数の減少を示すとは限らない: 症例報告. 日本睡眠歯科学会第 15 回総会・学術集会, 日本大学会館, 東京, 2016 年.

伊藤永喜, 對木 悟, 前田恵子, 井上雄一. 減量により AHI の改善が期待できる閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の形態的特徴は何か. 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年.

小林美奈, 對木 悟, 中山秀章, 井上雄一. 簡易型 PSG 装置を用いた閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニングの有用性. 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年.

柳原万里子, 駒田陽子, 小林美奈, 中島 俊, 中山秀章, 對木 悟, 井上雄一. CPAP 治療中の OSAS 患者の行動特性と肥満に関する実態調査. 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年.

對木 悟. 口腔内に陰圧を作用させる閉塞性睡眠時無呼吸症治療の現況. 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年. (シンポジスト)

Takaesu Y, Tsuiki S, Kobayashi M, Komada Y, Nakayama H, Inoue Y. Mandibular advancing splint as a comparable treatment to nasal continuous positive airway pressure for positional obstructive sleep apnea. Clinical Research Award, American Academy of Dental Sleep Medicine 25th Annual Meeting, Denver, USA, 2016.

Furuhata A, Furuhata M, Inoue Y, Tsuiki S. Three-year effect of oral appliance use on mandibular position in patients with obstructive sleep apnea Effects of response criteria on the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 24th Annual Meeting, Seattle, USA, 2015. Tsuiki S. The tongue and oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep

Medicine 24th Annual Meeting, Seattle, USA, 2015. (招待講演)

〔図書〕(計 3 件)

對木 悟. 睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置治療, 千葉 茂編. 新興医学出版社, 2018 (印刷中)

對木 悟. 睡眠時無呼吸症特有の顎顔面形態, いびき!?眠気!?睡眠時無呼吸症を疑ったら, 周辺疾患も含めた, 検査, 診断から治療法までの診療の実践, 宮崎泰成・秀島雅之編. 羊土社, 2018, pp148-51

對木 悟. 口腔内装置の適応と効果判定, クリニカル・ノート, 日本睡眠学会編. 改訂版 臨床睡眠検査マニュアル, ライフ・サイエンス, 2015, pp232-3

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: Questionnaire Stamp
考案者: TSUIKI Satoru, INOUE Yuichi,
NARAHARA-ENO Yukiko

権利者: Institute of Neuropsychiatry

種類: 特許

番号: US-2018-0126762-A1

出願年月日: 平成 29 年 6 月 1 日

国内外の別: 国外

取得状況 (計 1 件)

名称: 問診用スタンプ

考案者: 對木 悟, 井上雄一

権利者: 公益財団法人神経研究所

種類: 実用新案

番号: 実用新案第 3209391 号

出願年月日: 平成 28 年 11 月 10 日

取得年月日: 平成 29 年 2 月 22 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

對木 悟. いまなぜ閉塞性睡眠時無呼吸症と AI なのか. 株式会社富士通研究所, 川崎市, 2018 年. (研究紹介)

對木 悟. 閉塞性睡眠時無呼吸症の病態・治療. スピード矯正研究会. バイオデント本社, 東京, 2017 年. (招待講演)

對木 悟. 口腔内装置の治療効果判定のタイミング. 第 51 回 Sleep Apnea カンファレンス. 那覇市, 2017 年.

對木 悟. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置に関連した研究. 第 13 回新潟睡眠呼吸障害研究会, 新潟医療人育成センター, 新潟市, 2016 年. (招待講演)

對木 悟. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と口腔内装置治療：近年のトピックス. 日本歯科大学歯学会エキスパートセミナー. 日本歯科大学新潟歯学部, 新潟市, 2016年. (招待講演)

對木 悟, 田賀 仁. 日本人睡眠時無呼吸症の顕在化の真相：コーカソイドとの比較による実証的研究. 東京外国語大学アジア・アフリカ言語文化研究所 フィールドサイエンス研究企画センター (FSC) 海外学術調査総括班 (OSC) 主催 平成 28 年度海外学術フォーラム, 海外学術フェスタ, 東京外国語大学, 東京, 2016 年. (フェスタ)

<http://www.aa.tufs.ac.jp/~gistr/forum/2016/festa.html>

對木 悟. 睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置治療の現況. 睡眠呼吸障害フォーラム, 上海市浦東新区浦南病院, Shanghai, China, 2016.

對木 悟. 優秀発表賞 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する次世代型治療装置の開発現状と将来. 日本歯科医学会主催第 31 回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」, 日本歯科医師会館, 東京, 2015 年.

<http://www.jads.jp/activity/search-h27.html#31tthsudo>

對木 悟. 顔やあごの形といびき. すいみん・ライフ・バランス～いきいきすごそう、眠りの講座～ 市民公開講座(共催：東京医科大学睡眠学講座, 睡眠総合ケアクリニック代々木, 新宿区医師会, 後援：公益財団法人精神・神経科学振興財団 睡眠健康推進機構) ベルサール新宿グランド コンファレンスセンター, 東京, 2015 年.

對木 悟. 閉塞型睡眠時無呼吸症 (OSA) の早期発見：産業保健専門職の役割. 第 14 回産業職域睡眠セミナー (共催：産業職域睡眠の会, 医療法人社団絹和会, 東京医科大学睡眠学講座, アルフレッサファーマ株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 株式会社 MAGnet, フィリップス・レスピロニクス合同株式会社), 渋谷サンスカイルーム, 東京, 2015 年.

昭和大学・医学部・講師
研究者番号：00568917

(3) 連携研究者

伊藤 永喜 (ITO, Eiki)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：90287681

小林 美奈 (KOBAYASHI, Mina)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：40596037

中山 秀章 (NAKAYAMA, Hideaki)
東京医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30444144

井上 雄一 (INOUE, Yuichi)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：50213179

磯野 史朗 (ISONO, Shiroh)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：80212968

(4) 研究協力者

幸塚 裕也 (KOHZUKA, Yuuya)
江野 幸子 (ENO, Yukiko)
江波戸 ありさ (EBATO, Arisa)
Fernanda Almeida
Benjamin Pliska
Sandra Harrison
Mary Wong
Ingrid Ellis

6. 研究組織

(1) 研究代表者

對木 悟 (TSUIKI, Satoru)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：90376765

(2) 研究分担者

田賀 仁 (TAGA, Hitoshi)