

令和元年6月21日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11463

研究課題名(和文)顎顔面形態に着目した睡眠時無呼吸スクリーニングの開発

研究課題名(英文) Development of sleep apnea screening tool focused on maxillofacial morphology.

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea; OSA)の発症には、肥満の要因の他に顎顔面口腔領域の形態的異常が深く関与するが、欧米人より肥満度の低いアジア人のOSAスクリーニングのための身体指標やカットオフ値は存在しない。本研究では、OSAに特有な形態的アンバランスを客観的に評価する指標を取り入れたスクリーニングを考案し、その実用性を検証した。

中等症OSAの予測因子として、男性はBMIと顎下部距離、女性は年齢と顎下部距離が有意な因子であった。本スクリーニングは、患者や術者の主観に依存せず、簡便かつ容易に計測可能で、OSAの早期発見が期待できる有効な指標である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、OSAの歯科的病態に着目し、患者や担当医療従事者の主観に依存しない客観的なスクリーニング項目であり、小下顎によりアンバランスが生じやすい日本人OSAの人種の特徴を反映している。また、歯科医学的な根拠に基づき、簡便かつ実用的なOSAスクリーニング手法を提供することで、医療機関や健康診断のみならず、歯科医療機関におけるOSAスクリーニングと治療円滑化への道を拓きうる。OSAS発症予防にも貢献し、睡眠衛生や生活習慣に関する意識向上をはかる端緒ともなりうる。

研究成果の概要(英文)：Obesity and small jaw are a major risk factor for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). However, it is unclear whether the anthropometric cut-off value for screening OSAS could be adapted to Asian people who are less obese in comparison with Caucasians. The aim of this study was to formulate and validate the anthropometric and maxillofacial morphology indices for detecting moderate to severe Asian OSAS. We reconfirmed that distance of submandibular region is important risk factors for moderate and severe OSAS in Japanese male and female population. Our screening score worked well in the detection of moderate OSAS on clinic base. This screening score is objective, non-invasive, and simple to measure.

研究分野：睡眠学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 睡眠呼吸障害 顎顔面形態

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSA）は、中・高年期に好発する common disease である。OSA では、夜間の無呼吸による酸素飽和度の低下と睡眠分断が、日中の過眠とこれに伴う労働効率の低下や居眠り事故を引き起こすことや、心・脳血管障害の発現ならびに増悪因子であることも明らかにされている<sup>1)</sup>。

現在国内外において、OSA 早期発見を目的として、大きないびき、日中の疲労と眠気、無呼吸の指摘、高血圧の合併を評価する質問紙<sup>2)</sup> や、それを発展させたスクリーニングツール<sup>3)</sup> を用いた OSA 検診が行われている。しかし、眠気は睡眠不足などの他の要因で容易に起こる現象であり、OSA では眠気の自覚が鈍化し過小評価しがちである。また、いびきや無呼吸などの睡眠中の症状はベッドパートナーがいない場合には見落とされることが多い。これらの理由により、上記スクリーニングツールの精度は不十分である<sup>2,3)</sup>。また、パルスオキシメータは、主に医科領域における OSA スクリーニングに用いられており、一定の有効性が確認されているものの、本手法は OSA 検出感度が低い上に、軽～中等症 OSAS では判定結果が呼吸障害頻度の日差変動の影響を受けるため、OSA 判別能は 50% にすぎないと指摘されている<sup>4)</sup>。また、パルスオキシメータは高コストなため、汎用化に難点がある。これらの理由から、客観的信頼性が高くかつ簡便な OSA スクリーニングの新規開発が切望されてきたが、歯科領域よりこれらの問題点に取り組みられることは皆無であった。

これまでの国内外における OSA の病態研究において、ヒトの上気道閉塞性が、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軟組織（肉）量との相対的バランスに依存し、OSA では「肉」量が相対的に過剰な状態にあることが示された<sup>5,6)</sup>。肥満による上気道の肉量過剰は首周囲径測定で評価可能であり、これを OSA 予測指標として応用する提案がなされている<sup>2,7)</sup>。また、小下顎あるいは肥満によって「箱」の大きさと「肉量」にアンバランスが生じると、側貌からみた OSA 患者の顎下部は、特徴的な「二重顎」状態を呈する<sup>8)</sup>。その際、セファログラム上で舌骨は下方に移動し、MP-H（下顎下縁平面と舌骨間距離）は大きくなる。顎下部距離と MP-H との間には負の相関関係が存在することから、顎下部距離を計測することで、「肉」と「箱」のバランスを評価できる可能性がある。マランパチ分類は、麻酔科領域において顎に対する舌の大きさを簡便に示す指標として知られているが、この分類が III 類か IV 類である場合に OSA リスクが高くなることが確認されている<sup>9)</sup>。以上より、これらの三指標を組み合わせて OSA に特有な形態的アンバランスを定性的・定量的に評価することは、OSA 検出能の向上に貢献しうるものと推測される。

### 2. 研究の目的

(1) OSA を疑い、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行して OSA の有無を確定診断した患者の診断結果と、客観的な身体指標、高血圧などの合併症との関係を調べ、OSA に特有な顎顔面形態的アンバランスを客観的に評価する指標を取り入れた男女別の OSA スクリーニング法を新規に考案する。

(2) 顎顔面形態指標による OSA 新規スクリーニング法の精度を、既存の OSA スクリーニング指標やパルスオキシメータの精度と比較する。

### 3. 研究の方法

(1) OSA を疑い、PSG 検査を実施した 60 歳未満の勤労世代の男性患者を、スクリーニング開発群、有効性確認群の 2 群に分類。

(2) スクリーニング開発群において、顎顔面形態指標、身体指標、ならびに合併症の有無を調べると共に、PSG 検査によって OSA の確定診断を行う。スクリーニング指標開発群において、Apnea hypopnea index (AHI) 15 回/h 以上を OSAS ありとし、開発群において、中等症 OSA の有意な因子を抽出し、カットオフ値を ROC 曲線から決定した。その後、感度/特異度を目安に OSA の新規スクリーニング指標を作成し、必須因子による予測式を作成した。

(3) 有効性確認群において、睡眠外来受診患者を対象として、作成された新規スクリーニング指標の精度をパルスオキシメータや、現在、国内外で使用されている OSA スクリーニング指標の精度と比較検討した。

(4) 女性患者についても同様に、PSG 検査を実施した OSA 疑い患者を対象に、AHI  $\geq$  15 回/h 以上の OSA あり・なしの 2 群に分類し、各種身体指標および合併症の有無から中等症 OSA 検出に有意な因子を抽出し、女性患者のみでのカットオフ値を決定した。その後、感度/特異度を目安に OSA の新規スクリーニング指標を作成し、必須因子による予測式を作成した。女性の新規スクリーニング指標の有効性を男性患者の指標や、国内外で使用されている OSA スクリーニング指標の精度と比較検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 60歳未満の勤労世代の男性患者のスクリーニング指標開発群において、BMI と顎下部距離の2項目の組み合わせが有意な OSA 予測の身体指標因子であった。

(2) 有効性確認群において、BMI と顎下部距離のうちいずれかが陽性である場合、 $AHI \geq 15$  回/h 以上の中等症 OSA の検出精度は、感度はパルスオキシメータより若干落ちるが、特異度はパルスオキシメータと同程度であり、簡便かつ客観的な本指標は、歯科・口腔外科領域でも使用できるツールとなりうる。

(3) 勤労世代の男性患者に対し、顎下部距離計測値がセファロメトリ指標の代用になりうるのか検証を行った。

開発群において、中等症 OSA の有意な予測因子の組み合わせは BMI と MP-H の2項目であった。2項目のうちいずれかが陽性である場合、有効性確認群における OSAS スクリーニングの精度は、前述した BMI と顎下部距離の指標を用いたスクリーニング指標と同等の結果であった。

顎下部距離は容易に計測可能であるため、セファロメトリ撮影を行えない施設における OSA のスクリーニング手段として有益である。

(4) 女性患者において、 $AHI \geq 15/h$  を予測する身体指標のカットオフ値を決定し、OSA を予測する指標の組み合わせを検討したところ、顎下部距離と高血圧の2項目の組み合わせが有意な予測因子であった。女性 OSA 患者は男性患者と身体的特徴が異なるため、独自の OSA スクリーニング指標が必要であると考えられる。

#### <引用文献>

- (1) Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, et al. Sleep. 2008; 31: 419-425.
- (2) Silva GE, Vana KD, et al. J Clin Sleep Med. 2011; 7: 467-472.
- (3) Takegami M, Hayashino Y, Chin K, et al. Sleep. 2009; 32: 939-948.
- (4) Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, et al. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 50-53.
- (5) Isono S. Anesthesiology. 2009; 110: 908-921.
- (6) Tsuiki S, Isono S, et al. Anesthesiology. 2008; 108: 1009-1015
- (7) Caffo B, Diener-West M, et al. Sleep. 2010; 33: 1641-1648.
- (8) Isono S, Tsuiki S. Anesthesiology 2009; 110: 431.
- (9) 磯野史朗ら. 日臨麻学誌. 2010; 30: 931-941.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計5件)

- ① 小林美奈, 中山秀章, 柳原万里子, 對木悟, 井上雄一. 睡眠時無呼吸スクリーニングにおいて顎下部距離はセファロメトリ指標の代用となりうるか? 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 2018年7月11-13日, 札幌
- ② Kobayashi M, Nakayama H, Tsuiki S, Ito E, Yanagihara M, Inoue Y. Predictive Ability of Anthropometric Indices For Asian Obstructive Sleep Apnea. The 31th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, June 3-7, 2017, Boston, MA.
- ③ 小林美奈, 中山秀章, 柳原万里子, 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41回定期学術集会, 2017年6月29-30日, 横浜
- ④ Kobayashi M, Nakayama H, Tsuiki S, Ito E, Yanagihara M, Inoue Y. Usefulness of adding forehead EEG signals to portable respiration monitors for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. The 23rd Congress of the European Sleep Research Society, September 13-17, 2016, Bologna, Italy.
- ⑤ 小林美奈, 對木悟, 中山秀章, 井上雄一. 簡易型 PSG 装置を用いた閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニング有用性日本睡眠学会第41回定期学術集会, 2016年7月7-8日, 東京

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 永喜

ローマ字氏名：Ito Eki

所属研究機関名：公益財団法人神経研究所

部局名：研究部

職名：研究員

研究者番号（8 桁）：90287681

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：井上 雄一

ローマ字氏名：Inoue Yuichi

研究協力者氏名：對木 悟

ローマ字氏名：Tsuiki Satoru

研究協力者氏名：中山 秀章

ローマ字氏名：Nakayama Hideaki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。