

令和元年6月25日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11864

研究課題名(和文) 流体解析を応用したダウン症児OSASの部位特定と歯科的治療モデルの構築

研究課題名(英文) development of dental treatment model applied with computed fluid dynamics for obstructed sleep apnea syndrome with down syndrome

研究代表者

佐藤 秀夫 (Hideo, Sato)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師

研究者番号：40507125

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)：ダウン症児の睡眠時無呼吸症候群有病率は約50%と定型発達児と比較しても高く、治療法の早期確立が望まれる。治験例として、12歳の重度の睡眠時無呼吸症候群を有する、ダウン症男児に対して上顎急速拡大により、睡眠時無呼吸症候群が改善した例を経験した。これは従来の治療法である、アデノイド・口蓋扁桃摘出術を実施しても、OSASの著しい改善がみられず、予後が不良であることが多かったが、本治療法が有用であることを示唆する結果であるとともに、今後の治療法研究に関する展開が期待される。さらに、口腔筋機能訓練(MFT)が困難であるダウン症児に対して舌機能賦活装置を用いて、低位舌を改善する筋機能訓練方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年では認知症患者の増加を背景に臨床研究が盛んに行われている。認知症の原因であるアミロイドタンパク遺伝子はヒト21番染色体上に位置することが明らかとなっており、ダウン症の原因染色体と一致する。しかしながら、染色体過多のみでは、ダウン症患者のアルツハイマー型認知症の早期発症は解明が難しく、睡眠時無呼吸症候群との関連性が指摘されている。本研究はその解明の一端を担うことができ、さらに歯科的治療により改善できることが示唆された点で、社会的意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：The ratio of Down syndrome children with OSAS are higher than normal. We studied about Down syndrome with OSAS for evaluated with CFD and treated with maxillary rapid expansion(MRE) system. That means MRE is effective method to improve OSAS.

研究分野：小児歯科学分野

キーワード：ダウン症候群 睡眠時無呼吸症候群 上顎急速拡大 アルツハイマー型認知症 アミロイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児OSASは、重症例では成長障害、高血圧、呼吸不全、心不全、昏睡が生じるといわれている。その中でもダウン症児のOSASでは罹患率は50%から80%と著しく高いにもかかわらず、治療の第一選択とされるアデノイド切除・口蓋扁桃摘出術での治癒率は30%程度と報告され、効果的な診断と治療法が待ち望まれている。

2. 研究の目的

一般に小児OSASの原因部位は、鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭と広範囲で、半数の症例では複数部位に生じるといわれているが、その特定方法は確立されていない。ダウン症児ではそれに加えて、上顎骨の劣成長、相対的的巨大舌、筋の低緊張などの影響が加わるため、現行の検査方法では、複雑な形態をした上気道から障害部位を特定することは一層困難となる。そのため、障害部位に応じた適切な治療方法が選択できないので、良好な治療成績を得ていないと考えられる。通気障害の早期発見・治療は循環器系、内分泌系に好影響を及ぼし、成長発育や健康寿命の延伸に貢献する。このように、ダウン症児OSASにおいて、上気道形態の把握と通気障害部位を特定することは、治療成績向上のために最も重要であるが、これまで有効な方法は報告されていない。本研究の研究分担者である岩崎、山崎らによって開発された流体力学解析を応用した気道通気障害診断システム(鹿児島大学TLO 知的財産ノウハウ08K001 ならびに国際特許出願中14P011W0)は、コーンビームCTデータにより通気状態をシミュレーションできる画期的な方法である。本診断システムには通気障害部位が複雑に絡み合ったダウン症児の病態解析には非常に効果的な方法であると考え、本研究を立案した。

3. 研究の方法

(1) 上気道の3次元形態評価

CTデータは、64 bit ワークステーションPrecisionZ820/CT®(Dell社製:新規申請物品)にて、医用画像構築ソフトINTAGE Volume Editor®(CYBERNET社製:既存物品)で上気道の3次元画像構築を行い、上気道について気道断面積、気道長径、幅径および形態の計測を行う。

(2) 上気道流体シミュレーションの有効性の検討

3次元構築された上気道モデルをSTL化し、FEMメッシュモーフィングソフトウェアMeshWorks/Morpher®(CDAJ社製:既存物品)にてメッシュ処理し、流体-構造連成解析ソフトSTAR-CMM+®(CDAJ社製:新規申請物品)にて上気道流体シミュレーションを行い、上気道の圧力分布、速度分布の状況から通気状態を評価する。その後、通気障害部位の特定方法の有効性を検討するため、従来の形態的検査方法である上気道の断面画像や、3次元構築された画像と上気道流体シミュレーションの結果を比較検討する。

4. 研究成果

ダウン症児の睡眠時無呼吸症候群有病率は約50%と定型発達児と比較しても高く、治療法の早期確立が望まれる。我々は米国スタンフォード大学との共同研究を実施し、ダウン症モデルマウスである、DP16モデルマウスを用いて、気道の流体解析を行い、ダウン症若年者の睡眠時無呼吸症候群の現象解析と、マウス顎骨の形態計測を行い、顎顔面形態の発育異常に関して解析を行った。結果として、DP16モデルマウスはワイルドタイプと比較して、有意に気道通気障害および下顎骨の過成長が見られた。さらに、DP16モデルにおいて脳脊髄液(CSF)のオレキシン/ハイポクレチン濃度を測定して、DP16マウスのサーカディアンリズムを調査した。結果的にDP16マウスは徐波睡眠(SWS)の傾向が減少し、REM睡眠の増加傾向が見られた。これは、睡眠中のアミロイドタンパク質の排出阻害要因と考えられ、ダウン症の認知症の早期発症の関連因子の可能性が本研究により明らかとなった。また、治験例として、12歳の重度の睡眠時無呼吸症候群を有する、ダウン症男児に対して上顎急速拡大により、睡眠時無呼吸症候群が改善した例を経験した。これ

は従来の治療法である、アデノイド・口蓋扁桃摘出術を実施しても、OSASの著しい改善がみられず、予後が不良であることが多かったが、本治療法が有用であることを示唆する結果であるとともに、今後の治療法研究に関する展開が期待される。さらに、口腔筋機能訓練（MFT）が困難であるダウン症児に対して舌機能賦活装置を用いて、低位舌を改善する筋機能訓練方法を開発した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1) Iwasaki T, Sato H, Suga H, Minami A, Yamamoto Y, Takemoto Y, Inada E, Saitoh I, Kakuno E, Kanomi R, Yamasaki Y. Herbst appliance effects on pharyngeal airway ventilation evaluated using computational fluid dynamics. Angle Orthod. May;87(3), 2017. (査読有)

2) Iwasaki T, Sato H, Suga H, Takemoto Y, Inada E, Saitoh I, Kakuno K, Kanomi R, Yamasaki Y. Influence of pharyngeal airway respiration pressure on Class II mandibular retrusion in children: A computational fluid dynamics study of inspiration and expiration. Orthod Craniofac Res. 20(2):95-101, 2017. (査読有)

〔学会発表〕(計2件)

1) ダウン症候群児の口呼吸が睡眠に及ぼす影響 アンケートによる定型発達児との比較
山本 祐士, 佐藤 秀夫, 金田 尚子, 柳澤 彩佳, 橋口 真紀子, 菅 北斗, 伴 祐輔, 宮川 尚之, 岩崎 智恵, 山崎 要一

第35回日本障害者歯科学会, 2018年11月18日

2) 上顎急速拡大により Down 症候群児 OSAS の改善を認めた1症例 流体シミュレーションを用いた閉塞原因部位の特定

山本 祐士, 佐藤 秀夫, 岩崎 智恵, 南 彩佳, 菅 北斗, 橋口 真紀子, 稲田 絵美, 奥 猛志, 山崎 要一

第33回日本障害者歯科学会, 2016年10月2日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 3Dカメラを用いた摂食嚥下機能検査システム

発明者: 佐藤秀夫、山本祐士、岩下洋一朗、山崎要一

権利者: 国立大学法人鹿児島大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2018/015342

出願年: 2018

国内外の別: 国内、国際特許

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：岩崎 智憲

ローマ字氏名：Tomonori Iwasaki

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯（薬）学総合研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：10264433

研究分担者氏名：山崎 要一

ローマ字氏名：Youichi Ymasaki

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯（薬）学総合研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30200645

研究分担者氏名：丸山 慎介

ローマ字氏名：Shinsuke Maruyama

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯（薬）学総合研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：00773780

研究分担者氏名：弘中 祥司

ローマ字氏名：shoji Hironaka

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：20333619

2) 研究協力者

該当なし

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。