

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2005 ～ 2008

課題番号：17591802

研究課題名（和文）閉塞型睡眠時無呼吸症候群における体位依存性および REM 睡眠依存性について

研究課題名（英文）Three-dimensional morphological analyses of positional dependence in patients with obstructive sleep apnea syndrome

研究代表者

鈴木 雅明（SUZUKI MASAOKI）

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：40261630

研究成果の概要：

体位依存性 OSAS 患者と非体位依存性 OSAS 患者の間には上気道に解剖学的構造の違いが存在した。この解剖学的特徴は側臥位睡眠時に気道開存性を保つメカニズムに寄与していると考えられた。OSAS の治療として側臥位睡眠があるが、解剖学的特徴がその有効性に影響を及ぼすという意義ある結果が得られた。

Anesthesiology 2009 Apr;110(4):885-90 にて論文として発表された。この号の表紙としてわれわれの作成した図が採用されている。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005（H17）年度	2,200,000	0	2,200,000
2006（H18）年度	600,000	0	600,000
2007（H19）年度	500,000	150,000	650,000
2008（H20）年度	500,000	150,000	650,000
2009（H21）年度	該当なし	該当なし	該当なし
総計	3,800,000	300,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科学臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：神経科学、生理学、外科学

1. 研究開始当初の背景

夜間のいびきおよび無呼吸発作は、肥満と関連した Pickwick 症候群として 1956 年に報告されていたが、1976 年に Guilleminault らにより睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS）という疾患概念として定義された。SAS 患者の大多数は閉塞型睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea

syndrome：OSAS）であり、ここ数年本邦においても注目されてきている。それはひとつには OSAS により夜間の睡眠が分断され、熟睡感の欠如、日中傾眠および日中作業能率低下をもたらし、ひいては労働災害や交通事故を惹き起こすためであり、もうひとつには OSAS は高血圧や虚血性心疾患、脳血管障

害など生命予後を脅かす疾患の発症と深く関与するためである。現在では日本人男性における OSAS の有病率は 22.3% と報告され、本邦においても OSAS はますます頻度の高い疾患となってきた。

現在 OSAS に対する治療は、経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nasal continuous positive airway pressure therapy: CPAP)、下顎を前方に移動させ咽頭気道を拡張させる口腔内装置、口蓋垂口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty: UPPP) や上下顎前方移動術 (maxillo-mandibular advancement: MMA) などの咽頭拡大術、および減量が主に行われている。しかし治療用装置が必要であること、侵襲的な治療であること、また患者の治療意欲が継続しないことなど、いずれの方法も問題点がある。一方で睡眠中の体位変換により呼吸障害イベントを減少させる体位変換療法はより簡便で非侵襲的な治療方法として注目される。具体的には背中にテニスボールを縫い込んだパジャマ、クッションをリュックサックのように背負う方法 (背枕)、側臥位睡眠支援枕などがあり、これら睡眠体位指導により側臥位睡眠時間が増え、OSAS が著明に改善する症例も多く経験する。仰臥位から側臥位への体位変換により無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) が半分以下になる OSAS は体位依存性 OSAS (positional OSAS) と呼ばれている⁷⁾。OSAS 患者の咽頭をつぶれやすさを全身麻酔下に研究した Isono らは、仰臥位時に比べ側臥位時は咽頭気道が閉塞しにくいということを生理学的に証明している⁸⁾。

Oksenberg らは OSAS 患者の体位依存性を有意に予測するもっとも重要な決定因子は AHI が低いことであり、続いて body mass index (BMI) が低いこと、年齢が低いことであると報告している。しかしすべての軽症、中等

症の OSAS 患者に必ずしも体位依存性があるわけではなく、またすべての重症 OSAS 患者が非体位依存性を示すわけではない。OSAS の体位依存性について 2 次元 CT による解析では体位依存性と非体位依存性 OSAS との間で、咽頭気道の断面積に差がある事が示されている。しかし OSAS 患者の咽頭気道の開閉性を考える上で、咽頭軟部組織の容量と骨構造物の大きさとのバランスが重要であるが、咽頭軟部組織や下顎骨形態、顎顔面形態を評価している報告は未だない。

2. 研究の目的

そこで今回我々は、OSAS 患者における体位依存性に寄与する因子として、体位依存性 OSAS 患者と非体位依存性 OSAS 患者の間には上気道に解剖学的構造の違いが存在するという作業仮説を立て検証した。

3. 研究の方法

1. 対象

いびきと日中の眠さを訴えて帝京大学耳鼻咽喉科外来を受診し、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) において OSAS と診断された男性患者 180 名から、体位依存性 OSAS 患者 (OSAS 患者の 13.9%) および、非体位依存性 OSAS 患者 (OSAS 患者の 8.9%) を年齢、BMI、AHI が一致するようにそれぞれ 10 名を抽出し対象とした。また、比較として BMI を一致させた健常者 10 名も対象に加えた。体位依存性 OSAS 患者と非体位依存性 OSAS 患者の定義を以下の通りとした。体位依存性 OSAS は OSAS 患者において側臥位における睡眠中の AHI が仰臥位睡眠中の AHI の半分以下であり、側臥位の AHI が時間あたり 15 イベント以下であることとした。非体位依存性 OSAS は、より体位に依存していないことを著明にするために OSAS 患者において側臥位における睡眠中の AHI が仰臥位睡眠中の AHI の 0.8 倍以上であることとした。AHI < 5 を健常者の定義とした。側臥位で 90 分未満の睡

眠あるいは側臥位での REM 睡眠が 15 分以下の患者は対象から除外した。また、OSAS に対する外科的治療の既往がある患者および口蓋扁桃肥大や、重篤な鼻閉の既往がある患者は対象から除外した。本研究プロトコールは帝京大学医学部倫理委員会の承認が得られている (帝医倫 07-0205)。

2. 方法

PSG (Alice 4&5: Respiration; Pittsburgh, PA, USA) を用いて記録したデータをマニュアル解析した。体表に取り付けた電極より脳波 (C4/A1 と C3/A2)、眼球運動、オトガイ筋筋電図、下肢筋電図、心電図を記録した。鼻および口からの気流測定は温熱センサーを、胸腹部換気運動はストレインゲージセンサーを用いたインダクタンス方式のセンサーを、経皮的動脈血酸素飽和度測定はフィンガーパルスオキシメーターを、いびきの計測はマイクロフォンタイプのセンサーを用いた。また体位計測は胸部ベルト上に体位センサーを取り付けて記録した。睡眠深度は Rechtschaffen & Kales が確立した基準に従って解析した。覚醒反応は米国睡眠学会の提唱する基準に従って同定した。閉塞型無呼吸は換気努力を伴う 10 秒以上の呼吸停止とした。潜在性の無呼吸は気流の振れ幅が基準値の 10%以下に低下した場合とした。また低呼吸は気流が 10 秒以上明らか (50%以下) に減少するとともに 3%以上の動脈血酸素飽和度の低下、もしくは覚醒反応を伴うものとした。

咽頭気道軟部組織、咽頭気道、および下顎骨の三次元的解析は、対象者の仰臥位ならびに側臥位の単純 MRI T1 強調画像 (Signa Horizon LX1. 5Tesla CVi (GE Medical Systems, Milwaukee, USA) を用いて行った。MRI は CPAP 治療を開始する前に施行した。全ての MRI は覚醒時に施行し、硬口蓋から下咽頭下端の範囲を 2.0 mm スライスで撮影した。硬口蓋から

下咽頭下端の範囲の MRI を三次元画像解析ソフトウェア V-works (Cybermed Inc., Seoul, Korea) に取り込み、舌の上端から喉頭蓋谷までスライス毎に舌、側臥位時の上側の咽頭側壁軟部組織、咽頭気道、下顎骨をそれぞれに軸位断、冠状断、矢状断の三方向から同定し着色した。咽頭側壁軟部組織の範囲は外側縁を内側翼突筋内縁と頸動脈の内側縁のライン、前縁を舌後縁、内側縁を咽頭粘膜、後縁を椎前筋前縁と定めた。着色した部分だけを抽出して積み上げ、舌、側臥位時の上側の咽頭側壁軟部組織、咽頭気道、下顎骨をそれぞれに立体構築した。立体構築した舌、側臥位時の上側の咽頭側壁軟部組織、咽頭気道、下顎骨を 360 度回転させて表面が平滑であるように着色作業を繰り返した (図 2a、2b、2c、2d)。立体構築した舌、上側の咽頭側壁軟部組織の体積を測定した。

下顎骨立体構築像を用いて下顎骨の形体を計測した。左右のオトガイ棘の間と左右の骨上の gonion (下顎体下縁と下顎枝後縁が移行する部分のうち最も外側に突出する点) を通る平面を作成しこれを基底面とした。基底面において、下顎骨内側左右径、下顎骨内側角度、下顎骨幅、下顎骨内側前後径、下顎骨内側面積を計測した。

顎顔面形態の二次元的解析は対象者の頭部 X 線規格写真 (cephalometric radiography: セファロメトリー) (CX-90SP, Asahi Roentgen Co., Tokyo, Japan) を用いて行った。SNA (脳頭蓋底に対する上顎の前後的位置関係を表す指標、解剖学的には前頭蓋窩底正中と上顎骨歯槽部基部前端がなす角度)、SNB (脳頭蓋底に対する下顎の前後的位置関係を表す指標、解剖学的には前頭蓋窩底正中と下顎骨歯槽部基部前端がなす角度)、ANB (上顎に対する下顎の後退度を表す指標、解剖学的には上顎骨歯槽部基部前端と前頭

鼻骨縫合最前方点と下顎骨歯槽部基部前端のなす角度)、TFH (全顔面高、解剖学的には前頭鼻骨縫合最前方点と大後頭孔前縁を結んだ線と、オトガイ隆起の上縁と下顎枝部の中心点を結んだ線のなす角度)、LFH (下方顔面高、解剖学的には上顎骨間縫合最前方点と下顎枝部の中心点を結んだ線と、オトガイ隆起の上縁と下顎枝部の中心点を結んだ線のなす角度)、および MP-H (下顎舌骨間距離) を計測した。

3) 統計解析

統計学的検定は Bonferroni 検定、Unpaired-Student's-t 検定を用いた。これらの解析には SPSS (version 11.01、Statistical Package for Social Science Inc、Chicago、IL、USA) を用いた。

4. 研究成果

舌体積は三群間において有意差を認めなかった。一方、側臥位時の上側にあたる咽頭側壁軟部組織体積は三群間で有意差を認め、非体位依存性 OSAS 患者群、体位依存性 OSAS 患者群、健常者群の順にて有意に大きかった (体依存性 OSAS 患者群 VS 非体位依存性 OSAS 患者群: $p=0.01$ 、体依存性 OSAS 患者群 VS 健常者群: $p=0.03$ 、非体依存性 OSAS 患者群 VS 健常者群: $p<0.01$)。

下顎骨内側左右径、下顎骨内側前後径、下顎骨幅、下顎骨内側角度は三群間において有意差を認めなかった。下顎骨内側面積は健常者群と比較して体位依存性 OSAS 患者群 ($p=0.041$) と非体位依存性 OSAS 患者群 ($p=0.045$) は有意に小さかったが、体位依存性 OSAS 患者群と非体位依存性 OSAS 患者群間においての有意差は認めなかった。

SNA、SNB、TFH、MP-H は三群間において有意差を認めなかった。体位依存性 OSAS 患者群の ANB は非体位依存性 OSAS 患者群 ($p=0.038$) および健常者群 ($p=0.006$) に比

べて有意に大きかった。体位依存性 OSAS 患者群の LFH は非体位依存性 OSAS 患者群に比べて有意に小さかった ($p=0.015$)。健常者群の LFH も非体位依存性 OSAS 患者群に比べて有意に小さかった ($p<0.01$)。

ステップワイズ法による重回帰分析の結果 1. 咽頭側壁軟部組織体積 ($t=4.30$, $\beta=0.56$, $p=0.001$)、2. LFH ($t=4.10$, $\beta=0.65$, $p=0.001$)、3. ANB ($t=2.83$, $\beta=0.43$, $p=0.012$) がこの順にて体位依存性に寄与していた。

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 1 件)

Saigusa H, Suzuki M, Higurashi N, Kodera K. Three-dimensional morphological analyses of positional dependence in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesthesiology* 2009;110:885-90

〔学会発表〕 (計 1 件)

Suzuki M. 3D morphological analyses of positional dependence. 5th Symposium Positional dependence in OSAS. World Congress on Sleep Apnea 2009

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 雅明 (SUZUKI MASAOKI)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号: 40261630

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: