

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09678

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症の治療効果の予測モデルの確立と検証 - 口腔内装置療法の非接触評価 -

研究課題名(英文) Prognosis model of treatment effect for sleep apnea - Non-contacting Evaluation of oral appliance therapy

研究代表者

秀島 雅之 (HIDESHIMA, Masayuki)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・講師

研究者番号：50218723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)は日中傾眠による仕事の能率低下、運転事故等に加え、生活習慣病を悪化させる現代病と言える。通常重度のOSAにはCPAP、軽～中等度のOSAには口腔内装置(OA)が保険適用されるが、重度OSAにもOAが有効な場合もあり、その有用性が認められつつある。しかしOAの治療効果は予測が難しく、装着するまで効果は分からないという問題もある。

本研究では医科の睡眠検査値、歯科での術前診査の情報から、OA作製前に治療効果を推測する、治療予測モデルの構築を図り、性別、年齢、下顎最大前方可動量、Mallampati分類、術前AHI等が、OA療法の効果に影響の大きいことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はOAの効果予測の研究として、母集団となる症例数も多く、日常臨床で多用する検査値、診査情報を用いた予測モデルとして汎用性も高く、従来の研究報告よりも良好な予測精度を得られた。

本研究のOA効果の予測モデルを多施設で適用し、その有用性を検証できれば、OSAのOA療法効果の診断を容易にスクリーニングでき、歯科のみでなく医科領域でも、推定500万人以上潜在するOSA症例の診断に適用でき、社会への貢献は多大と期待される。

研究成果の概要(英文)：Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a modern disease that aggravates lifestyle-related diseases in addition to decreasing work efficiency and causing driving accidents due to daytime somnolence. Usually, CPAP is covered by insurance for severe OSA, and oral appliance (OA) is covered for mild to moderate OSA. However, the effectiveness of OA is difficult to predict and is not known until the patient wears the device.

In this study, we attempted to construct a treatment prediction model to estimate the efficacy of OA treatment before OA is applied, based on information from medical sleep tests and preoperative examinations in dentistry. The results showed that gender, age, maximal mandibular advancement distance, Mallampati classification, and preoperative AHI were found to have a significant effect on the efficacy of OA therapy.

研究分野：睡眠歯学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA) 口腔内装置(OA; Oral Appliance) AHI 下顎前方移動量 マランパチ分類 側方顔貌 睡眠検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年閉塞性睡眠時無呼吸症(Obstructive Sleep Apnea: OSA)は、日中傾眠による仕事の能率低下、運転事故等で社会生活に支障を来すだけでなく、生活習慣病をも悪化させるため、社会的な注目度も高まっている。我が国では重度の OSA には持続陽圧呼吸(Continuous Positive Airway Pressure; CPAP)、軽度～中等度の OSA には口腔内装置(Oral Appliance: OA)が保険適用されるが、重度の OSA にも OA は有効な場合もあり、医科でも歯科の OA 療法の有用性が認められつつある。

しかし OA は全ての症例に有効なわけではなく、奏功するか否かは治療を行ってみなければ、分からないのが現状である。OA 治療が奏功するかを事前に見極められれば、個々の症例に応じた CPAP と OA のいずれが最適かを判定でき、よりテーラーメイドな治療が可能となるため、その果たす役割は大きい。

2. 研究の目的

本研究では術前の診査、問診、簡便な計測値より、治療効果を予測するモデルを構築し、その臨床応用を目的とした。さらにその有用性について、非接触計測装置を使って検証することを目指した。

3. 研究の方法

OA を作製した OSA 患者を調査対象とし、そのうち CPAP が主治療、術前・術後の睡眠検査が適切でない症例を除外した 428 症例を解析対象とした。対象者の性別は男性 300 名、女性 128 名、平均年齢は 56.0 歳、BMI の平均は 23.8、術前の AHI の平均は 23.8 だった。

治療効果の有無については、従来の報告を参考とし、1) 術後 AHI が 5 未満、2) 術後 AHI が 10 未満かつ術前の 50%以上の減少、3) 術後 AHI が 50%以上減少のいずれかとし、アウトカム変数とした。また予測因子として性別、年齢、BMI、飲酒、喫煙習慣、オーバージェット(前歯部の被蓋；上下前歯切縁部間の水平距離)、下顎最大前方可動量(図 1)、Mallampati(マランパチ)分類(図 2)、術前 AHI、側方顔貌の E ライン分類とし、独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。

欠測値の補完は多重代入法を用い、各アウトカムに対する予測モデルに含める変数は Akaike Information Criteria (AIC) に基づき決定した。一連の解析は、統計ソフト SAS および R を用いて行い、各プロファイルの予測確率を算出し、予測チャートを作成した。



図 1：オーバージェット(前歯部の水平被蓋)と下顎最大前方可動量の計測

図 2: 舌と喉の奥のスペースの分類(マランパチ分類)



Class I Class II Class III Class IV

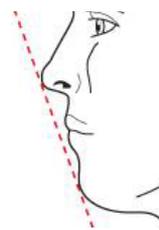
喉の奥のスペースが狭く見えにくい程、睡眠時無呼吸になりやすい。

4. 研究成果

各アウトカムに対する予測モデルでは、1) AHI < 5 で OSA を完全に治す場合、性別、年齢、下顎前方可動量、術前 AHI が予測因子として、3) 術後 AHI を 50%以上減少させる場合、性別、年齢、マランパチ分類、術前 AHI が予測因子として選定され、ROC 曲線下面積は 0.66 ~ 0.75 となった(図 4, 5)。

例えば AHI < 5 で OSA 完治させる場合、女性で年齢 45 歳未満、術前 AHI < 20、最大下顎前突量が 7mm 以上あれば、OA 装着により AHI < 5 となる確率は 70%となり、治療効果が期待できる

図 3：横顔と鼻・口唇・オトガイの位置関係



E-line(Esthetic line)：鼻・口唇を結ぶ線よりオトガイが後方にあると睡眠時無呼吸症になりやすい。

と予測される(図 4) . 一方, 男性で年齢 65 歳以上, 術前 AHI ≥ 20 の場合, OA 効果の確率は 20%未満となり, OA 治療の効果は得にくいと予測される(図 5) .

また, 術後 AHI の 50%以上減少を目標とする場合, 女性で年齢 65 歳未満, 術前 AHI が 20 以上, マランパチ分類が IV 未満であれば, OA 装着により AHI が術前より半減する確率は, 80%以上となり治療効果を期待できると予測される(図 5) .

逆に男性で年齢 65 歳以上, 術前 AHI が 20 未満, マランパチ分類が IV の場合, OA 装着により AHI が術前より半減する確率は 20%未満となり, OA 治療の効果は得にくいと予測される(図 5) .

従来の報告では OA 効果の得やすい因子として, 以下の要素が挙げられていた . 女性, 若年齢, 低 BMI, 診断時 AHI が低い, 首回りが小さい, 体位依存性; 仰臥位で AHI 高く, 横向きで減少, 被蓋が小さい, 気道閉塞部位が主に軟口蓋等 . しかし, 今回性別・年齢・術前 AHI 等の要素の影響は認められたものの, BMI, 被蓋等の要素の影響は不明確で, 下顎前方可動距離, マランパチ分類等の要素は影響のあることが分かった .

本研究は OA の効果を予測する研究として, 母集団となる症例数も多く, 日常臨床で多用する検査値, 診査情報を用いた予測モデルとして汎用性も高く, 従来の研究報告よりも良好な予測精度を得られた .

本研究の OA 効果の予測モデルを多施設で適用し, その有用性を検証できれば, OSA の OA 療法効果の診断を容易にスクリーニングでき, 歯科のみでなく医科領域でも, 推定 500 万人以上潜在する OSA 症例の診断に適用でき, 社会への貢献は多大と期待される .

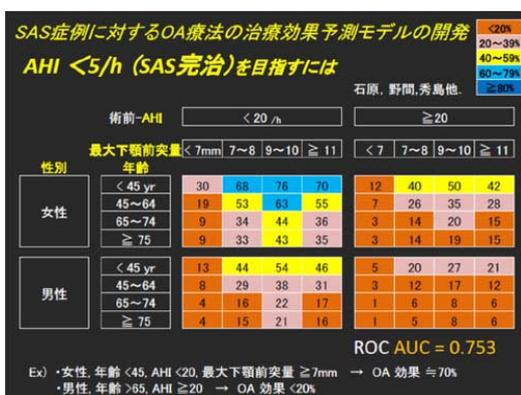


図 4: 術前診査データより作成した OA 治療効果の予測モデル表
 AHI < 5 で OSA 完治が目標

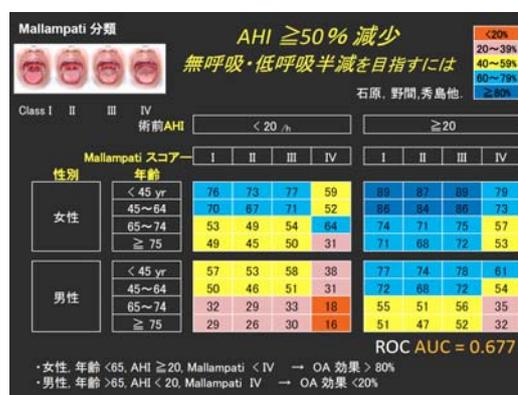


図 5: 術前診査データより作成した OA 治療効果の予測モデル表
 AHI 半減が目標

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hiroyuki Ishiyama, Masayuki Hideshima, Shusuke Inukai, Meiyo Tamaoka, Akira Nishiyama and Yasunari Miyazaki | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Evaluation of Respiratory Resistance as a Predictor for Oral Appliance Treatment Response in Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J. Clin. Med. | 6. 最初と最後の頁 1255-1267 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10061255 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 秀島雅之, 石原直樹, 石山裕之. | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 閉塞性睡眠時無呼吸症の口腔内装置療法とその治療効果の予測モデルの構築. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 細胞 | 6. 最初と最後の頁 570, 573 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 渡邊 真央, 乙丸 貴史, 李 娜, 秀島 雅之, 谷口 尚, 隅田 由香 | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 閉塞性睡眠時無呼吸症を伴う上顎欠損患者にオーラルアプライアンスを適用し、2年の経過観察をした1症例 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 顎顔面補綴 | 6. 最初と最後の頁 45-50 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34333/jamp.42.1_45 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 石山裕之, 秀島雅之, 犬飼周佑, 玉岡明洋, 西山 暁, 宮崎泰成 | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 閉塞性睡眠時無呼吸症における, 口腔内装置療法の効果予測因子としての呼吸抵抗の評価: 予備研究. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 睡眠口腔医学 | 6. 最初と最後の頁 64~72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 秀島雅之 | 4. 巻 5-5 |
| 2. 論文標題 コロナ禍での睡眠障害と閉塞性睡眠時無呼吸症の口腔内装置療法の治療効果予測モデル. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 月刊「 Precision Medicine 」特集 体内時計のprecision medicine, 研究者の最新動向 | 6. 最初と最後の頁 401-405 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮地 舞, 秀島 雅之, 石山 裕之, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成, Arman Sherwin, Merrill Robert |
| 2. 発表標題 米国での閉塞性睡眠 時無呼吸に対する口腔内装置療法における副作用への対応. |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石山裕之, 西山 暁, 秀島雅之, 前田 茂. |
| 2. 発表標題 起床時の頭痛に対し, 睡眠時無呼吸の影響を疑った 1 例. |
| 3. 学会等名 第 20 回日 本睡眠歯科学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宮地舞, 秀島雅之, R. Merrill, S. Arman. |
| 2. 発表標題 米国における睡眠歯科医学の臨床現場と教育制度. |
| 3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第19 回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本裕明, 秀島雅之. |
| 2. 発表標題 中枢性無呼吸混在型OSA 患者, lip incompetence(口唇閉鎖不全) を伴う就寝中口呼吸患者の無随意呼吸の特徴 過換気呼吸と睡眠時無呼吸・口呼吸との関係. |
| 3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第19 回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 柳沢治之, 秀島雅之 |
| 2. 発表標題 保険適用OA の効率的な下顎前方移動および固定法の提案. |
| 3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第19 回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤七海, 佐藤晴瑞, 佐藤哲大, 二宮健司, 齋藤滋子, 片平治人, 秀島雅之. |
| 2. 発表標題 OA 装着後に簡易検査で数値が悪化した症例について. |
| 3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第19 回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村周平, 秀島雅之, 石山裕之, 飯田知里, 佐藤光生, 古畑升, 鈴木達, 松原恒, 玉岡明洋, 宮崎泰成. |
| 2. 発表標題 快眠歯科(いびき・無呼吸) 外来の閉塞性睡眠時無呼吸における口腔内装置療法の臨床的有効性の検討. |
| 3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第19 回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秀島雅之 |
| 2. 発表標題 欠損歯列症例のOA治療・教育セミナー：OA治療における臨床でのヒント。 |
| 3. 学会等名 第18 回日本睡眠歯科学会総会，学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林 颯太，玉岡明洋，立石知也，藤江俊秀，稲葉雄一郎，鈴木康弘，上里彰仁，治徳大介，秀島雅之，中村周平，飯田知里，石山裕之，室田勇騎，半田伊吹，宮崎泰成。 |
| 2. 発表標題 いびき音解析による閉塞性睡眠時無呼吸症重症度判定の新たな指標について。 |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石山 裕之，秀島 雅之，西山 暁，中村 周平，玉岡 明洋，宮崎 泰成，嶋田 昌彦 |
| 2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置治療により、関節円板の位置が変化したと考えられる一症例。 |
| 3. 学会等名 第18 回日本睡眠歯科学会総会，学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三間 裕子，中村 周平，飯田 知里，犬飼 周佑，玉岡 明洋，秀島 雅之 |
| 2. 発表標題 舌前方保持装置の臨床的有用性に関する検討。 |
| 3. 学会等名 第18 回日本睡眠歯科学会総会，学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石山裕之, 秀島雅之, 玉岡明洋, 藤江俊秀, 白井 剛, 増尾昌宏, 中村周平, 西山 暁, 嶋田昌彦, 宮崎泰成 |
| 2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症における口腔内装置(OA)療法の適応症の新たな判定法 - 呼吸抵抗(10S検査)によるOA適否の判定 - |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第43回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石山裕之, 秀島雅之, 玉岡明洋, 藤江俊秀, 中村周平, 林奨太, 飯田知里, 西山 暁, 嶋田昌彦, 宮崎泰成 |
| 2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症における口腔内装置の適応症に関する新たな診断法の確立 - 呼吸抵抗の有用性について - |
| 3. 学会等名 第17 回日本睡眠歯科学会総会, 学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 宮崎泰成, 秀島雅之 編 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 269 |
| 3. 書名 いびき!? 眠気!? 睡眠時無呼吸症を疑ったら - 周辺疾患を含めた, 検査, 診断から治療法までの診療の 実践 - | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|