

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月13日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21592518

研究課題名（和文） 日本人睡眠時無呼吸症候群患者に対する上下顎骨前方移動術の適用基準を確立する

研究課題名（英文） Establishment of application criteria of maxillomandibular advancement surgery in Japanese patients with sleep apnea syndrome

研究代表者

齊藤 力 (SAITO CHIKARA)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：80103357

研究成果の概要（和文）：下顎前突症に対する下顎骨後方移動術では、術後に咽頭気道容積の有意な減少が認められたが、睡眠時無呼吸低換気指数の有意な増加は認めなかった。一方、睡眠時無呼吸症候群に対する下顎前方位型口腔内装置の治療では、下顔面高ならびに上顎骨の大きさと治療効果との間に関連を認めた。これらの睡眠時呼吸機能と顎顔面形態との関連データは、睡眠時無呼吸症候群患者に対する上下顎骨前方移動術の適用基準を検討する上で有用である。

研究成果の概要（英文）：Pharyngeal airway volume was decreased significantly after mandibular set back surgery in patients with mandibular protrusion, but apnea-hypopnea index was not changed significantly after surgery. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea syndrome is more effective in patients with large anteroposterior diameter of the maxilla and large lower facial height. These data linking maxillofacial morphology to respiratory function during sleep are useful to establish the application criteria of maxillomandibular advancement surgery in Japanese patients with sleep apnea syndrome.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：(1) 睡眠時無呼吸症候群 (2) 上下顎前方移動術 (3) 顎骨形態 (4) 気道形態 (5) 睡眠検査

1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症候群に代表される閉塞型睡眠呼吸障害は、脳・心疾患の罹患率が高く、日中の眠気から交通事故を引き起こす率が有意に高いなど社会的・産業医学的にも大きな問題となっている疾患である。

われわれは、これまでに様々な角度から日本人睡眠時無呼吸症候群患者について研究

を行ってきた。新潟県内の11病院を受診した睡眠時無呼吸症候群患者3659名について検討したところ、AHI（無呼吸低換気指数）の値より軽症が1034名（28%）、中等症が924名（25%）、重症が1701名（47%）に分類された。このうちBMIが25以上の肥満傾向を示す患者は2095名（57%）を示し、肥満の重症度とともにAHIの重症度も上昇する傾

向にあったが、314名(9%)はBMIの低い痩せた患者(BMI<18.5)であった。このような患者では肥満以外の要因の関与が疑われた。そこで、男性患者138名の重症度と肥満ならびに骨格形態との関連について多変量解析を用いて分析した。その結果、睡眠時無呼吸症候群患者の重症度と肥満ならびに骨格形態(小下顎、舌骨位置の低位、軟口蓋の過長)との間に関連が認められた。

現在の閉塞型睡眠呼吸障害治療の主たる治療法は、経鼻的持続陽圧呼吸装置(nasal CPAP)療法や口腔内装置などの保存療法であるが、これらの治療は対症療法である。一方で、欧米では本疾患の外科的治療として上下顎骨前方移動術により気道を拡大する手術が盛んに行われているが、本邦ではその適用基準は明確ではなく、限られた施設で行われているのみである。本邦で本治療の適用が限られている理由は、日本人睡眠時無呼吸症候群患者に対してどの程度前方に移動させれば効果があるかの目安が示されていない点と、短頭型の日本人では顎骨を前方移動させることによって上下顎前突様の顔貌になりやすい点である。

2. 研究の目的

本研究では上下顎骨移動術前後の顎骨形態と気道形態の変化を3次的に分析する手法を確立するとともに、顎骨移動術が気道形態に及ぼす影響を明らかにする。さらには、日本人睡眠時無呼吸症候群患者に対する下顎前方位型口腔内装置の治療効果に影響を及ぼす要因を明らかにすることで、上下顎骨前方移動術の適用基準を確立する。

3. 研究の方法

(1) 下顎前突症患者における顎矯正手術が咽頭気道形態と睡眠時の呼吸機能に及ぼす影響

対象は新潟大学医歯学総合病院口腔再建外科において顎矯正手術を施行した顎変形症患者40名(男性21名、女性19名、平均年齢23±8歳)とした。手術の術式は、下顎枝矢状分割法単独が22例(A群)、下顎枝矢状分割法とLe Fort I型骨切り術の併用が18例(B群)であった。

術前(T0)および術後6か月以上経過時(T1)に撮影したコーンビームCT(CBCT)データを用いて顎顔面ならびに咽頭気道形態の計測を行った。CBCT撮影は、対象者に椅子に着座してもらい、フランクフルト平面が床と平行になり咬頭嵌合位で撮影した。DICOMデータから三次元画像解析ソフトウェアINTAGE RealiaProを用いて三次元画像を構築し、右側眼窩下点と両側外耳道上縁の最上方点の3点を通過するフランクフルト平面を水平面、両側外耳道上縁の最上方点を通過し

フランクフルト平面に直行する平面を前額面、鼻骨前頭縫合の最前点を通過し水平面と前額面に直行する平面を矢状面とした。顎矯正手術に伴う顎骨移動の計測点は、前鼻棘(ANS)、後鼻棘(PNS)、オトガイ隆起の最突出点(pogonion)とした。咽頭気道形態の計測範囲は、鼻咽頭上縁から喉頭蓋基部とした。三次元画像より気道を抽出してその容積を自動計測し、さらに、容積を気道の上下径で除して平均断面積を算出した。また、鼻腔部、口蓋部、口腔部、口峡部にフランクフルト平面と平行な4レベルの計測断面を設定し、これらの断面画像において、気道の断面積、前後径、左右径を測定した(図1)。

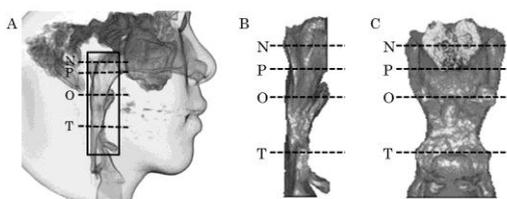


図1. CBCT画像解析

A:咽頭気道の抽出、B:咽頭気道の側面像、C:咽頭気道の正面像

フランクフルト平面と平行な4レベルの計測断面N:鼻腔部(耳管咽頭口レベル)、P:口蓋部(口蓋突起下縁レベル)、O:口腔部(口蓋扁桃レベル)の気道の断面積(N-area、P-area、O-area、T-area)、気道の前後径(N-ap、P-ap、O-ap、T-ap)、気道の左右径(N-lr、P-lr、O-lr、T-lr)を測定した。

同時期に睡眠評価装置(パルスリープLS-120、フクダ電子株式会社)を用いて睡眠時の呼吸機能を解析し1時間当たりの無呼吸と低呼吸の回数を表す無呼吸低呼吸指数(AHI)を算出した。

統計分析については、Friedman検定で有意であった計測項目についてはWilcoxonの符号付き順位検定を用いて各計測時期の多重比較を行なった。また、各測定項目間の相関関係については、Spearmanの順位相関係数を求めて検討した。

(2) 日本人睡眠時無呼吸症候群患者に対する下顎前方位型口腔内装置の治療効果に影響を及ぼす要因

対象は新潟大学医歯学総合病院口腔再建外科いびき外来を受診し、終夜睡眠ポリソムノグラフィ(以下PSGと略す)において閉塞型睡眠時無呼吸症候群と診断され、下顎前方位型口腔内装置(以下OAと略す)を用いて治療を行った男性77名、女性12名、計89名を対象とした。平均年齢は52.4歳(range:20歳から78歳)、平均mean body mass index(BMI)は23.9 kg/m²(range:17.3 to 32.2 kg/m²)

であった。

側面頭部 X 線写真上の計測点 (図 2) の座標値をパーソナルコンピュータに入力し、画像解析ソフトを用いて角度的計測 15 項目 (図 3)、距離的計測 15 項目 (図 4)、面積計測 5 項目 (図 5) を算出した。治療効果の判定には OA 治療前と OA 治療後数か月経過時に測定した PSG の検査結果を用い、OA 治療後 AHI が 15 回/時以下で、OA 未装着時の AHI の 50% 以下となった場合を有効と判定した。

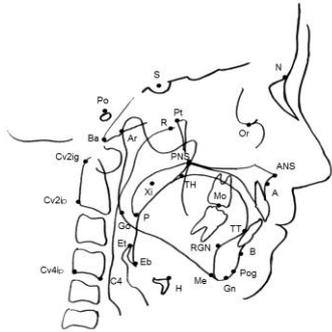


図 2. セファロ分析の計測点

S: トルコ鞍の中点、N: 鼻骨前頭縫合の最前点、Or: 左右の眼窩骨縁最下点の中点、Pt: 翼口蓋窩後壁と正中孔下縁の交点、Po: 骨外耳道の上縁の中点、Ar: 下顎顎関節突起後縁と外頭蓋底の交点、ANS: 前鼻棘の最先端点、PNS: 後鼻棘の最先端点、A: 上顎歯槽基底の前方限界点、B: 下顎歯槽基底の前方限界点、Pog: 下顎骨オトガイ隆起の最突出点、Gn: 顔面平面と下顎下縁平面のなす角の二等分線が下顎角骨縁と交わる点、Me: オトガイの断面図の最下縁点、Go: 下顎下縁後縁平面と下顎下縁平面のなす角の二等分線が下顎角骨縁と交わる点、Ba: 大後頭孔の前下縁部、U1: 上顎中切歯切縁、L1: 下顎中切歯切縁、Mo: 上下第 1 大臼歯の咬頭嵌合位中点、H: 舌骨最前縁、PP1: 口蓋平面と咽頭後壁が交わる点、PP2: Go と B を結んだ直線が咽頭後壁に交わる点、TT: 舌の最前点、TH: TT と Eb を結んだ直線から伸ばした垂線で最も遠方をとる舌背の点、P: 軟口蓋の先端、Eb: 喉頭蓋谷、Co: 下顎頭の最突出点、CV2tg: CV2ip を通る歯突起背側接線の上方接線、CV2ip: 第 2 頸椎歯突起背側の最下点、CV4ip: 第 4 頸椎椎体の背側の最下点

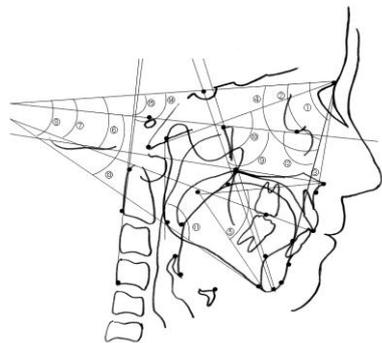


図 3. 角度的計測項目

①SNA, ②SNB, ③ANB, ④SNpog, ⑤LFH, ⑥SN-PP, ⑦SN-OP, ⑧SN-MP, ⑨Y-axis, ⑩ Facial axis, ⑪Gonial angle, ⑫Facial angle, ⑬ MP, ⑭OPT/NSL, ⑮CVT/NSL

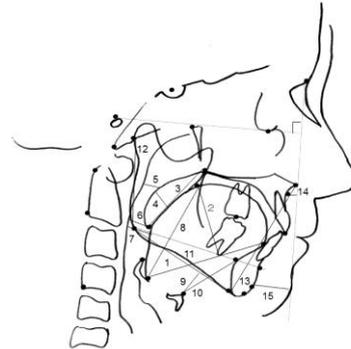


図 4. 距離的計測項目

1:TGL, 2:TGH, 3:PNS-P, 4:MPT, 5SPAS, 6:MAS, 7:IAS, 8:VAL, 9:MP-H, 10:H-RGN, 11:Go-Me, 12:Ar-Go, 13:ANS-Me, 14:McN-A, 15: McN-Pog, (McNamara's line: a line drawn perpendicular to the FH from Nasion)

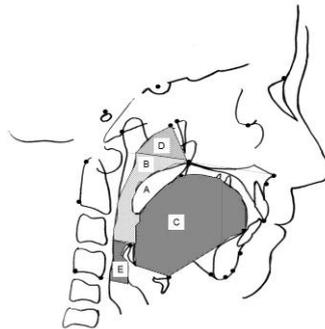


図 5. 面積計測項目

A:Soft palate, B:Oropharynx, C:Tongue, D:Nasopharynx, E:Hypopharynx

測定した BMI、セファロ計測項目、Epworth sleepiness scale ならびに術前の PSG の結果を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行い、OA の治療効果の予測因子を解析した。

4. 研究成果

(1) 下顎前突症患者における顎矯正手術が咽頭気道形態と睡眠時の呼吸機能に及ぼす影響

手術に伴う顎骨移動量は、A 群では pogonion が後方に $4.9 \pm 2.2\text{mm}$ 、上方に $1.0 \pm 1.4\text{mm}$ 移動し、B 群では ANS が前方に $0.6 \pm 1.2\text{mm}$ 、上方に $0.3 \pm 0.9\text{mm}$ 、PNS が前方に $2.1 \pm 0.9\text{mm}$ 、上方に $1.0 \pm 1.5\text{mm}$ 移動し、pogonion が後方に $3.2 \pm 3.2\text{mm}$ 、上方に $1.8 \pm 2.4\text{mm}$ 移動していた。A 群において、術

後に気道容積、平均断面積ならびに主に口腔部、口峽部レベルにおける気道断面積などに有意な減少が認められた(表1)が、B群では気道容積や気道断面積などに有意な減少は認められなかった(表2)。

表1. A群の咽頭気道形態計測結果

	T0	T1
Volume		
Nasopharynx (cm ³)	8.6±3.4	7.8±2.6
Oropharynx (cm ³)	16.5±7.5	12.5±4.7
Total (cm ³)	25.1±10.6	20.3±6.8
ACSA (cm ²)	3.12±1.15	2.36±0.76
Nasal section (N)		
N-CSA (cm ²)	3.98±0.9	4.02±1.06
N-APL (mm)	18.1±3.3	17.7±3.9
N-LTW (mm)	23.5±2.7	22.9±2.6
Palatal section (P)		
P-CSA (cm ²)	5.21±1.71	4.92±1.62
P-APL (mm)	20.3±4.1	19.8±4.4
P-LTW (mm)	23.8±5.3	22.6±5.4
Oropharyngeal section (O)		
O-CSA (cm ²)	3.31±1.78	2.27±1.07
O-APL (mm)	13.4±4	11.3±3.3
O-LTW (mm)	19.8±6.6	17.6±6.5
Tongue section (T)		
T-CSA (cm ²)	2.99±1.22	2.29±0.79
T-APL (mm)	11.6±2.8	10±2.1
T-LTW (mm)	29.8±5.5	28.6±5.6

The values are given as mean ± SD. **P<0.01, *P<0.05.

表2. B群の咽頭気道形態計測結果

	T0	T1
Volume		
Nasopharynx (cm ³)	6.7±2.7	7.2±2.6
Oropharynx (cm ³)	14.8±5.7	14.2±6
Total (cm ³)	21.5±7.9	21.3±8
ACSA (cm ²)	2.74±0.83	2.7±0.8
Nasal section (N)		
N-CSA (cm ²)	3.3±0.83	3.55±0.72
N-APL (mm)	16.2±3.9	17.1±3.5
N-LTW (mm)	22.9±1.7	22.7±2.1
Palatal section (P)		
P-CSA (cm ²)	4.19±1.66	4.49±1.3
P-APL (mm)	17.4±4.9	18.9±3.4
P-LTW (mm)	21.5±5.5	22.6±4.9
Oropharyngeal section (O)		
O-CSA (cm ²)	3.02±1.48	2.79±1.23
O-APL (mm)	12.6±3.9	12.2±4
O-LTW (mm)	19.5±6.9	18.9±7.4
Tongue section (T)		
T-CSA (cm ²)	2.79±1	2.7±0.9
T-APL (mm)	10.9±3.4	10.6±3.1
T-LTW (mm)	30.5±4	30.5±3.5

The values are given as mean ± SD. *P<0.05.

AHIはA、B群ともに術前後で統計的に有意な変化は認められず、肥満度(BMI)についても手術に伴う有意な変化は認められなかった(表3)。しかし、術前のAHIが14.9回/時間と軽度の睡眠時無呼吸症候群の症状を呈していたA群の54歳男性症例において、術後のAHIが19回/時間に増加していた。本症例では、術後の気道容積などに明らかな減少は認められなかったが、pogonionでの後方移動量が10.1mm、下方移動量が1.1mmとやや大きな移動量であり、BMIが術前で34.4kg/m²、術後6か月経過時で33.8kg/m²とobesity class I (30≤BMI<35)であった。

表3. 治療前後の無呼吸低呼吸指数(AHI)

	T0	T1
A群	3.1±3.2	3.4±4.1
B群	1.9±1.7	2.2±2.1

(回/h)

顎骨移動量と気道の各計測項目における変化量との相関については、A群においてpogonionの上方移動量と気道容積、口蓋部、口腔部レベルにおける気道断面積などの術後の減少量との間に正の相関関係が認められた。B群においては、pogonionの上方移動量と口蓋部レベルにおける気道断面積の術後の減少量との間にのみ正の相関関係が認められた。

(2) 日本人睡眠時無呼吸症候群患者に対する下顎前方位型口腔内装置の治療効果に影響を及ぼす要因

多変量ロジスティック回帰分析からOA治療効果の独立した予測因子として、LFHとMcN-Aが算出され(表4)、OA治療効果と下顔面高ならびに上顎骨の大きさとの間に関連を認めた。

表4. OA治療効果の予測因子

Variables	OR	95%CI	p-value
LFH	0.35	0.13 - 0.93	0.035*
McN-A	0.28	0.10 - 0.73	0.010*

OR : odds ratio, CI: confidence interval, *: p<0.05

OA治療効果の予測式は $p = 1 / (1 + \exp(-0.405 - 1.050 \times \text{LFH} - 1.289 \times \text{McN-A}))$ となり、その適中度は74.2%で、陽性反応適中度は78.2%、陰性反応適中度は68.4%であったことから予測式として有用であると思われた。

本研究において明らかとなった睡眠時呼吸機能と顎顔面形態ならびに顎骨移動との関連データは、睡眠時無呼吸症候群患者に対する上下顎骨前方移動術の適用基準を検討する上で有用である。

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4件)

- ① Tadaharu Kobayashi, Akinori Funayama, Daichi Hasebe, Yusuke Kato, Michiko Yoshizawa, Chikara Saito: Changes in overnight arterial oxygen saturation following mandibular setback surgery. Br. J. Oral Maxillofac. Surg, 51: 312-318, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.07.004> 査読有.
- ② Tadashi Iwamoto, Yoshiyuki Takata, Nobutaka Kitamura, Daichi Hasebe, Tadaharu Kobayashi, Chikara Saito: Prognostic predictors on the efficacy of oral appliance therapy for obstructive sleep apnea syndrome. Open Journal of Stomatology, 2: 210-221, 2012. doi:10.4236/ojst.2012.23038 査読有.
- ③ Daichi Hasebe, Tadaharu Kobayashi, Mayumi Hasegawa, Tadashi Iwamoto, Kensuke Kato, Naoya Izumi, Yoshiyuki Takata, Chikara Saito : Changes in oropharyngeal airway and respiratory function during sleep after orthognathic surgery in patients with mandibular prognathism. Int J Oral Maxillofac Surg. 40(6): 584-92, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2011.01.011> 査読有.
- ④ Keishi Ishiguro, Tadaharu Kobayashi, Nobuo Kitamura, Chikara Saito: Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 107(3) : 343-349, 2009. doi:10.1016/j.tripleo.2008.08.021 査読有.

[学会発表] (計6件)

- ① 上杉崇史、小林正治、長谷部大地、田中礼、池真樹子、齊藤 力：顎矯正手術が咽頭気道形態と睡眠時の呼吸機能に及ぼす影響について。平成24年度新潟歯学会第二回例会、2012年11月10日、新潟。
- ② 上杉崇史、小林正治、高田佳之、泉直也、長谷部大地、齊藤 力：閉塞型睡眠呼吸障害に対する口腔内装置の治療効果。平成24年度新潟歯学会総会、2012年4

月21日、新潟。

- ③ 長谷部大地、小林正治、上杉崇史、小田陽平、泉直也、高田佳之、齊藤 力：日本人男性における閉塞型睡眠時無呼吸症候群のリスクファクター。日本睡眠学会第36回定期学術集会、2011年10月15、16日、京都。
- ④ 長谷部大地、小林正治、泉直也、高田佳之、齊藤 力：下顎骨前方移動術が気道形態と睡眠時の呼吸状態に及ぼす影響について。日本睡眠学会第35回定期学術集会、2010年7月1日2日 名古屋。
- ⑤ 小林正治、長谷部大地、泉直也、高田佳之、芳澤享子、齊藤 力：骨格性下顎前突症患者に対する顎矯正手術が睡眠時血中酸素飽和度に及ぼす影響。第20回日本顎変形症学会総会、2010年6月15日16日、札幌。
- ⑥ 長谷部大地 小林正治 長谷川真弓 岩本忠士 加藤健介 泉直也 高田佳之 齊藤 力：下顎骨後方移動術が気道形態と睡眠時の呼吸状態に及ぼす影響について。第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34回定期学術集会・第16回日本時間生物学学会学術大会合同大会、2009年10月24-27日、大阪。

[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]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 力 (SAITO CHIKARA)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：80103357

(2)研究分担者

小林正治 (KOBAYASHI TADAHARU)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：80195792

高田 佳之 (TAKATA YOSHIYUKI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40313548

泉 直也 (IZUMI NAOYA)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10361908