

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461093

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症候群と頸部石灰化物の関連性の検討

研究課題名(英文) Assessment of the Calcification of the Nuchal Ligament and Osteophytes of the Cervical Spine in Obstructive Sleep Apnea Subjects and Snorers.

研究代表者

安藤 栄里子 (Ando, Eriko)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号：30410046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：終夜睡眠ポリソムノグラフィ検査でSASと診断された患者39名(男性25名、女性14名)を対象とし、血液検査結果の解析を行った。靱帯石灰化に関する過去の報告と同様、無機質代謝やアルカリフォスファターゼには、顕著な異常は認められなかった。靱帯骨化症に関連するとされるレプチン濃度は、男性で2.0～26.8ng/ml、女性で3.8～34.8ng/mlに分布し、39名中9名(男性5名、女性4名)が異常な高値(男性13.0 ng/ml以上、女性21.8 ng/ml以上)を示した。レプチン濃度は、肥満度(BMI)と正の相関が認められ、加えて、SAS重症度(AHI)との間にも正の相関が認められた。

研究成果の概要(英文)：Last year we investigated the characteristics of sleep apnea in patients from the results of their blood tests. The blood tests were performed on 39 patients (Male:25, Female:14) with sleep apnea syndrome (SAS) who were diagnosed using full-night polysomnography. There were no morbid findings in mineral metabolism or levels of Alkaline phosphatase. These results correspond to previous studies regarding the calcification of ligaments. In a previous study, it had been reported that Leptin may be related with ligament osteosis. The level of Leptin in the male SAS patients ranged from 2.0 to 26.8 ng/ml, and from 3.8 to 34.8 ng/ml in the female SAS patients. In nine (Male:5, Female:4) of the 39 patients, the level of Leptin indicated an abnormal value, over 13.0 ng/ml in the males, and over 21.8 ng/ml in the females. In addition, there were significant positive correlations between the level of Leptin and obesity (Body mass index: BMI), and SAS severity (Apnea-hypopnea index: AHI).

研究分野：睡眠時無呼吸症候群

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 靱帯石灰化 レプチン

1. 研究開始当初の背景

図1に本研究の位置づけを示す。これまで、睡眠時無呼吸症候群 (OSA) と肥満との関連についてはさまざまな検討がなされている。しかし、日本人においては、欧米とは異なり極度な肥満は少ない。そのため、顎顔面頭蓋形態との関連などさまざまな検討がされてきた (1~6)。その中には、下記に示すような、アテローム性動脈硬化症 (石灰化)、高カルシウム血症など石灰化やカルシウム代謝との関連 (2,3) を報告するものもある。

今回、検討対象とした項靭帯の石灰化・頸椎骨棘形成は OSA の主要リスクファクターである肥満との関連は報告 (1) されているものの、OSA との直接的な関連は報告されていない。研究代表者は 2009 年「A case of obstructive sleep apnea with anterior cervical osteophytes」(Journal of Oral Rehabilitation) のなかで、これらを有する OSA 患者について報告した。また過去には、広汎性特発性骨増殖を有する OSA 症例の報告もいくつか見られる。しかしながら、これまで項靭帯の石灰化と OSA の関連について詳細に検討した研究はみられない。

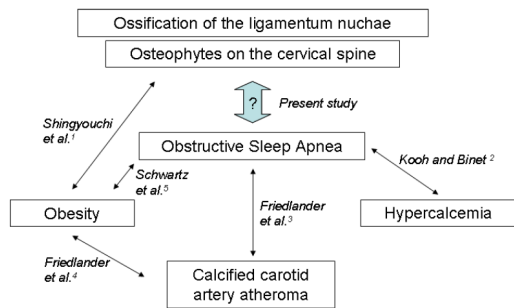


図1. Diagram representing the present study's hypothesis and its relationship with prior studies.

2. 研究の目的

OSA および単純いびき症患者における項靭帯石灰化と頸椎骨棘形成の発現率を明確にし、これら骨過形成の OSA 重症度に対する影響について検討すること

3. 研究の方法

鶴見大学歯学部附属病院いびき外来を受診し、終夜睡眠ポリソムノグラフィ検査で OSA または単純いびき症と診断された患者を対象とし、側方頭部 X 線規格写真上で、項靭帯石灰化の長さ、および骨棘が形成された頸椎の数を調査した。画像解析ソフトウェアを用いて、項靭帯の石灰化・頸椎上の骨棘形成の有無を観察した。また、項靭帯石灰化物の長径および骨棘が形成された頸椎の位置および数を調査した (図2)。

被験者は OSA 患者と単純いびき症 80 名 (男性 60、女性 20 名) とした (表1)。

	All (n = 80)	Male (n = 60)	Female (n = 20)
Age (years)	26-87	27-87	26-85
	55.1 ± 14.2	54.2 ± 14.0	57.7 ± 14.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.1-32.9	20.2-32.9	15.1-30.5
	24.2 ± 3.29	24.7 ± 2.85	22.7 ± 4.08
AHI (events/h)	0.0-88.6	1.8-88.6	0.0-54.5
	26.0 ± 20.3	28.7 ± 20.5	17.7 ± 18.0

BMI, body mass index, AHI, apnoea-hypopnoea index.

表1. Characteristics of the patients. Range and mean · standard deviation

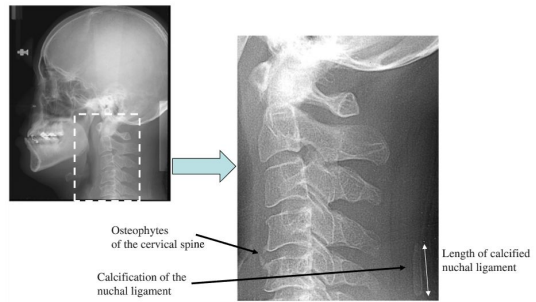


図2. Investigation items on the cephalometric image.

4. 研究成果

結果を下記に示す (図3, 表2-4)。

項靭帯の石灰化は、男性 (51.7%) において、女性 (30.0%) と比較し、高い頻度で認められた (表1)。

項靭帯の石灰化と AHI との間に有意な正の相関が認められ、OSA と靭帯の石灰化の間に関連性があることが示唆された。OSA 患者では、狭窄した気道を広げるため、代償的に頭位変化が生じる。この頭位変化による頸部への機械的ストレスが、項靭帯の石灰化に影響していることが考えられた。

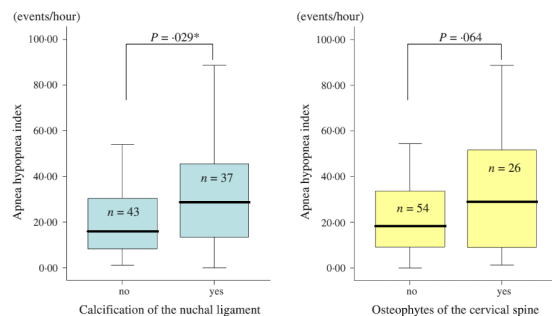


図3. Difference in apnoea-hypopnoea index between patients with or without calcification of the nuchal ligament (Left panel) and between patients with or without osteophytes of the cervical spine (right panel) (Wilcoxon \*P < 0.05).

Variables	Calcification of the nuchal ligament (yes/no)	Osteophytes of the cervical spine (yes/no)
AHI	0.247 ( $P = 0.027$ )*	0.209 ( $P = 0.063$ )
AHI (adjusted for BMI)	0.232 ( $P = 0.040$ )*	0.129 ( $P = 0.257$ )

BMI, body mass index; AHI, apnoea-hypopnoea index.

\*Spearman  $P < 0.05$ .

表 2 . Correlations of the presence of calcification of the nuchal ligament and osteophytes of the cervical spine with AHI

Variables	Age	BMI	AHI	Sex (Female = 1)
Age (years)	-	-0.191 <sup>†</sup> ( $P = 0.090$ )	0.107 ( $P = 0.346$ )	0.108 ( $P = 0.342$ )
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	0.398 ( $P = <0.001$ )*	-0.289 ( $P = 0.009$ )*
AHI (events/h)	-	-	-	-0.282 ( $P = 0.012$ )*
Sex (Female = 1)	-	-	-	-
Calcification of the nuchal ligament (yes/no)	-	-	-	-
Osteophytes of the cervical spine (yes/no)	-	-	-	-

Variables	Calcification of the nuchal ligament (yes/no)	Osteophytes of the cervical spine (yes/no)
Age (years)	0.129 ( $P = 0.255$ )	0.103 ( $P = 0.364$ )
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.088 ( $P = 0.438$ )	0.237 ( $P = 0.034$ )*
AHI (events/h)	0.247 ( $P = 0.027$ )*	0.209 ( $P = 0.063$ )
Sex (Female = 1)	-0.188 ( $P = 0.095$ )	-0.216 ( $P = 0.055$ )
Calcification of the nuchal ligament (yes/no)	-	0.320 ( $P = 0.004$ )*
Osteophytes of the cervical spine (yes/no)	-	-

BMI, body mass index; AHI, apnoea-hypopnoea index.

\*Spearman's test  $P < 0.05$ .

表 3 . Simple correlations between the variables in all patients

そこで、さらに機械的ストレス以外の要因を抽出すべく、本学内科を受診し終夜睡眠ポリソムノグラフィ (PSG) 検査で SAS と診断された患者を対象とし、血液検査結果の解析を行った。被験者は、SAS 患者 39 名 (男性 25 名、女性 14 名) である。靭帯石灰化に関する過去の報告と同様、無機質代謝やアルカリフォスファターゼには、顕著な異常は認められなかった。レプチン濃度は、男性で 2.0 ~ 26.8ng/ml (平均 9.2 ± 6.31ng/ml)、女性で 3.8 ~ 34.8ng/ml (平均 16.3 ± 9.91ng/ml) に分布し、39 名中 9 名 (男性 5 名、女性 4 名) が異常な高値 (男性 13.0 ng/ml 以上、女性 21.8 ng/ml 以上) を示した。

レプチンは、脂肪組織から分泌され、摂食抑制やエネルギー消費を促進するホルモンで、体脂肪量と相関し肥満者で高値傾向を示す。本研究においても、BMI と正の相関が認められ、加えて、SAS 重症度 (AHI) との間に

も正の相関が認められた。

過去の報告において、脊柱靭帯骨化症におけるレプチン濃度が検討されており、女性脊柱靭帯骨化症群では平均 9.79 ± 5.06ng/ml で、女性対照群 7.31 ± 3.47ng/ml と比較し有意に高値であったとしている。これら過去の報告と比較し、本研究の女性 SAS 患者のレプチン濃度はさらに高値を示しており、項靭帯の石灰化および頸椎の骨棘形成へのレプチンの関与が示唆された。

- 1) Shingyouchi, Yoshihiro, Nagahama, Akinobu, Niida, Masakuni. Ligamentous Ossification of the Cervical Spine in the Late Middle-Aged Japanese Men: Its Relation to Body Mass Index and Glucose Metabolism. Spine 1996; 21(21): 2474-2478.
- 2) S W Kooch and A Binet. Hypercalcemia in infants presenting with apnea. CMAJ. 1990 September 15; 143(6): 509-512.
- 3) Friedlander AH, Yueh R, Littner MR. The prevalence of calcified carotid artery atheromas in patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Oral Maxillofac Surg. 1998 Aug; 56(8): 950-4.
- 4) Friedlander AH, Golub MS. The significance of carotid artery atheromas on panoramic radiographs in the diagnosis of occult metabolic syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Jan; 101(1): 95-101.
- 5) Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 185-92.
- 6) Terayama K, Ohtsuka K, Merlini L, Albisinni U, Gui L. Ossification of the spinal ligament. A radiographic reevaluation in Bologna, Italy. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1987; 61(12): 1373-8.

#### 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 3 件)

Ando E, Shigeta Y, Nejima J, Yamanaka H, Hirai S, Ogawa T, Clark G. T, Enciso R. Assessment of the Calcification of the Nuchal Ligament and Osteophytes of the Cervical Spine in Obstructive Sleep Apnea Subjects

and Snorers. J Oral Rehabil 2016; 43(2): 96-102.

Yamazaki Y, Shigeta Y, Ogawa T, Enciso R, Ando E, Ikawa T, Hosoya N, Clark GT. The Relationship between Anterior Tubercle of the Atlas to the Adjacent Oropharyngeal Airway Volume: Implication of Normalized Variables and Gender Differences. Journal of Dentistry and Oral Care Medicine 2016; 2(1): 2454-3276.

Shigemoto S, Shigeta Y, Nejima J, Ogawa T, Matsuka Y, Clark GT. Diagnosis and treatment for obstructive sleep apnea: Fundamental and clinical knowledge in obstructive sleep apnea. J Prosthodont Res 2015; 59(3): 161-171.

〔学会発表〕(計1件)

Eriko Ando, Yuko Shigeta, Tomoko Ikawa, Rio Hirabayashi, Shinya Hirai, Takumi Ogawa. Cervical Curvature Variations in Patients with Infraocclusion. Indonesian prosthodontic society and Japan prosthodontic society joint meeting. Grand Nikko, Nusa Dua, Bali. October 30th to November 1st, 2014.

6. 研究組織

(1)研究代表者

安藤 栄里子 (ANDO, Eriko)  
鶴見大学・歯学部・助教  
研究者番号：30410046

(2)研究分担者

小川 匠 (OGAWA, Takumi)  
鶴見大学・歯学部・教授  
研究者番号：20267537

重田 優子 (SHIGETA, Yuko)  
鶴見大学・歯学部・講師  
研究者番号：40367298

石川千恵子 (ISHIKAWA Chieko)  
鶴見大学・歯学部・臨床教授  
研究者番号：70176163