

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2021
課題番号：17K12042
研究課題名（和文）矯正・呼吸器内科連携による閉塞性睡眠時無呼吸発症・重症化リスク予測システムの開発

研究課題名（英文）Development of a system for predicting the risk of onset and severity of obstructive sleep apnea through orthodontic and respiratory medicine collaboration

研究代表者
竹山 雅規（Takeyama, Masaki）
新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：10397135
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）：本研究において男性の方が女性よりも閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の重症度は高い傾向にあることが示された。さらに、男性でも50歳を超え高齢化するに従いOSAの重症度が高くなる可能性が示唆された。男性においては女性よりも、加齢による顎顔面領域の形態変化がOSAの病態により大きく関与していることが示唆された。また、男性OSA患者においては顎顔面形態やBMIなどが主に関与していると考えられるが、女性OSA患者においては、今回の分析項目以外の要因も関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OSAに対する現在の治療および検査体系はおもに男性患者を主体に確立したものであるが、今回の結果から、男女間、さらに年代間でもOSAの病態は異なっていることが示され、今後OSAに対する治療については、性別や年代による要因の差に配慮した検査方法や治療法を模索する必要がある。今回の研究結果から舌骨の低位がOSAの重症化に関与することが示されたことは、今後、舌骨や舌が低位であるOSA患者に対してContinuous positive airway pressureや口腔内装置などの標準的な治療法に加えMyofunctional therapyを適用する根拠となる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we analyzed the clinical characteristics of OSA in Japanese adult OSA patients by sex and age with a focus on maxillofacial morphology and BMI. The results indicated that the clinical features of OSA vary between men and women and between different age groups, and suggest that factors such as the vertical position of the hyoid bone and the cross-sectional area of the tongue may have a greater effect than the position of the jawbone on the severity of OSA.

In addition, our results suggest that OSA in female patients is possibly affected by factors other than maxillofacial morphology and BMI, and that female hormone tests should be included in OSA-related parameters in the case of females.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 Polysomnography 側面セファログラム 性別 年代別

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

Obstructive Sleep Apnea (OSA) の原因究明、発症抑制および治療管理法の確立には、内科、耳鼻科といった医科領域のみならず、矯正歯科、口腔外科といった歯科領域との学際的連携が不可欠であることから、今回、高齢者の OSA スクリーニング基準を確立し、OSA 発症・重症化予測システムを開発すべく、医科歯科連携型の包括的 OSA リスク因子検索に関する研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

OSAS に関連した呼吸機能検査と①側面セファログラムによる顎顔面・気道形態の計測結果との関連、②ホルモン検査との関連、③血液検査との関連をそれぞれ検索するとともに、形態と機能を統合した包括的 OSAS リスク因子について、多方面から検討を進める。呼吸機能検査および、ホルモン検査、血液検査の結果と側面セファログラムによる形態計測結果を統合することで、内科的な因子が気道形態に与える影響ならびに相互の連関性を明らかにし、OSAS 発症リスク予測システムを開発する。

3. 研究の方法

対象は、2004 年から 2017 年までの 14 年間に新潟大学医歯学総合病院呼吸器感染症内科にいびきを主訴として来院した日本人成人患者から無作為に抽出した 112 名〔男性 56 名 平均年齢 54.0 歳 (30.0~76.0 歳)、女性 56 名 平均年齢 56.4 歳 (21.2~75.6 歳)〕とした。資料は、OSA の治療前に撮影した側面セファログラムと Polysomnography (PSG) 検査結果とした。側面セファログラムのトレース後、頭蓋骨、上下顎骨、上下顎切歯、舌骨、頸椎、咽頭気道、軟口蓋長径、舌断面積について計測した。PSG 検査結果からは Apnea Hypopnea Index (AHI; event/h)、BMI (kg/m^2)、Lowest SpO_2 (%)、CT90(%) を抽出した。性別および 50 歳をカットオフ値として年代別に 2 群に区分し、合計 4 群に分類した。PSG 検査結果の 4 群間の平均値について Steel-Dwass 検定を用いて比較検討した。また、Wilcoxon の順位和検定を用いて、男女それぞれ 50 歳未満群と 50 歳以上群の 2 群間の平均値比較を行った。さらに、各群における AHI と計測結果について Spearman の順位相関係数を求めた。

4. 研究成果

PSG 検査結果の平均値比較を行ったところ、AHI、BMI、CT90 はともに男性全体で有意に高い値を、Lowest SpO_2 は女性全体で有意に高い値を示し、男性全体の方が女性全体より OSA は重症傾向かつ肥満が顕著であった。また、4 群の中で AHI の平均が最高値であったのは男性 50 歳以上群で、BMI の平均が最高値であったのは男性 50 歳未満群であった。セファログラムの計測結果から、年代間における平均値の比較から、男性 50 歳未満群と比較して男性 50 歳以上群では舌骨が低位にあり、舌断面積が大きいことが示された。一方、女性では年代間での形態的相違はわずかであった。各因子と AHI との相関についてみると、男性 50 歳未満群において AHI と M^{pH} との間に有意な正の相関を、男性 50 歳以上群においては AHI と BMI との間に有意な正の相関を認めた。一方、女性 50 歳以上群においては AHI と M^{pH} との間に有意な正の相関、AHI と PNSPP1 との間に有意な負の相関を認めたものの、女性 50 歳未満群では AHI と有意な相関を認める項目はなかった。

PSG の検査結果から、男性全体の AHI の平均値は女性全体のそれより有意に大きく、男性の方が女性よりも OSA の重症度は高い傾向にあることが示され、過去の報告と一致した。さらに、本研究では年代別に群分けして AHI 平均値を比較したところ、男性でも 50 歳を超え高齢化するに

従い OSA の重症度が高くなる可能性が示唆された。側面セファログラム計測結果から、顎顔面形態の年代差を比較したところ、男性では 50 歳未満群と比較して 50 歳以上群で舌骨や舌が下方に下がり気道の狭窄化をきたしていたが、女性では OSA に直接影響する形態の違いはほとんど認められず、過去の報告と類似していた。以上のことから、男性においては女性よりも、加齢による顎顔面領域の形態変化が OSA の病態により大きく関与していることが示唆された。また、OSA 重症度と各因子との相関を検討したところ、各群で OSA 発症や重症化の要因が異なることが示された。すなわち、男性 OSA 患者においては今回計測した顎顔面形態や BMI などが主に関与していると考えられるが、女性 OSA 患者においては、今回の計測項目以外の要因も関与している可能性が考えられる。過去の報告から、その一つとして女性ホルモンの関与が考えられるが、その詳細については未だ不明な点が多い。今回は結局女性ホルモンの検査を行うことが出来なかったが、更なる知見を得るために女性ホルモンの検査が必要である。また、女性全体群や対象者全体群などにおいて、BMI や舌骨の位置、舌断面積などが AHI と有意な正の相関を認めることはあったものの、いずれの群においても下顎骨の計測項目と AHI との間には有意な相関関係を認めなかった。過去の報告では、下顎骨の後退や後方回転が OSA のリスク因子として挙げられていたが、実際には舌骨上筋群を介して下顎骨と連結する舌骨の位置関係が OSA により影響を及ぼしている可能性が考えられる。

引用文献

1. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;173(1):7-15.
2. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest. 1988;94(1):9-14.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. The New England journal of medicine. 1993;328(17):1230-5.
4. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. Chest. 2001;119(1):62-9.
5. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest. 2004;125(1):127-34.
6. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(10):1108-13.
7. Duran J, Esnaola S, Fau - Rubio R, Rubio R, Fau - Iztueta A, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. (1073-449X (Print)).
8. Ohdaira F, Nakamura K, Nakayama H, Satoh M, Ohdaira T, Nakamata M, et al. Demographic characteristics of 3,659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. 2007;11(2):93-101.

9. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
10. deBerry-Borowiecki B, Kukwa A, Blanks RH. Cephalometric analysis for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 1988;98(2):226-34.
11. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1995;108(2):375-81.
12. Higurashi N, Kikuchi M, Miyazaki S, Itasaka Y. Comparison of Ricketts analysis and Downs-Northwestern analysis for the evaluation of obstructive sleep apnea cephalograms. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2001;55(3):259-60.
13. Hou HM, Hagg U, Sam K, Rabie AB, Wong RW, Lam B, et al. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. *The Angle orthodontist*. 2006;76(6):962-9.
14. Hui DS, Ko FW, Chu AS, Fok JP, Chan MC, Li TS, et al. Cephalometric assessment of craniofacial morphology in Chinese patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory medicine*. 2003;97(6):640-6.
15. Ishiguro K, Kobayashi T, Kitamura N, Saito C. Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(3):343-9.
16. Kikuchi M, Higurashi N, Miyazaki S, Itasaka Y. Facial patterns of obstructive sleep apnea patients using Ricketts' method. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2000;54(3):336-7.
17. Lowe AA, Ono T, Ferguson KA, Pae EK, Ryan CF, Fleetham JA. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structure by skeletal subtype and gender in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 1996;110(6):653-64.
18. Mashtakow PS, Tanaka JL, da Rocha JC, Giannas LC, de Moraes ME, Costa CB, et al. Cephalometric analysis for the diagnosis of sleep apnea: a comparative study between reference values and measurements obtained for Brazilian subjects. *Dental press journal of orthodontics*. 2013;18(3):143-9.
19. Silva VG, Pinheiro LA, Silveira PL, Duarte AS, Faria AC, Carvalho EG, et al. Correlation between cephalometric data and severity of sleep apnea. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2014;80(3):191-5.
20. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: multiple comparisons of cephalometric variables of obese and non-obese patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2000;28(4):204-12.
21. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive

pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):260-5.

22. Tsai HH, Ho CY, Lee PL, Tan CT. Sex differences in anthropometric and cephalometric characteristics in the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2009;135(2):155-64.
23. Faul F, Erdfelder E Fau - Lang A-G, Lang Ag Fau - Buchner A, Buchner A. *G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. (1554-351X (Print)).
24. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2003;70(3):320-7.
25. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23(8):515-9.
26. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2001;144(5):491-7.
27. Lee JJ, Ramirez SG, Will MJ. Gender and racial variations in cephalometric analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;117(4):326-9.
28. Matsuda Y, Ito E, Kimura Y, Araki K. Hyoid bone position related to gender and aging using lateral cephalometric radiographs. *Orthodontic Waves*. 2018;77(4):226-31.
29. Feng X, Todd T, Hu Y, Lintzenich CR, Carr JJ, Browne JD, et al. Age-related changes of hyoid bone position in healthy older adults with aspiration. *The Laryngoscope*. 2014;124(6):E231-6.
30. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax*. 1994;49(7):699-702.
31. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1998;84(3):1055-62.
32. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(10):962-6.
33. Villa MP, Evangelisti M, Martella S, Barreto M, Del Pozzo M. Can myofunctional therapy increase tongue tone and reduce symptoms in children with sleep-disordered breathing? *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2017;21(4):1025-32.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Amitani K, Takeyama M, Nihara J, Takahashi K, Ohshima Y, Kobayashi T, Saito I	4. 巻 17(3)
2. 論文標題 The Relationship between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Maxillofacial Morphology and BMI; from the Point of View of Sex and Age Distribution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Sci Int	6. 最初と最後の頁 147-157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1061	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 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原 惇, 高橋功次朗, 大島康義, 小林正治, 齋藤 功	4. 巻 48
2. 論文標題 男女別, 年代別にみた閉塞性睡眠時無呼吸症の重症度と顎顔面形態, BMIとの関連	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 新潟歯学会雑誌	6. 最初と最後の頁 121-121
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 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原惇, 高橋功次朗, 大嶋康義, 小林正治, 齋藤功	4. 巻 4
2. 論文標題 閉塞性睡眠時無呼吸症の重症度と顎顔面形態、性別、年代ならびにBMIとの関連	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 睡眠口腔医学	6. 最初と最後の頁 82-82
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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 竹山雅規, 齋藤 功, 小林正治
2. 発表標題 叢生および片側性交叉咬合を伴う著しい顔面非対称症例
3. 学会等名 第30回日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹山雅規, 網谷季莉子, 丹原 惇, 高橋功次朗, 大島康義, 小林正治, 齋藤 功
2. 発表標題 性別および年代別にみた閉塞性睡眠時無呼吸と顎顔面形態, BMIとの関連
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 長谷部大地, 齋藤大輔, 遠藤 諭, 三上俊彦, 竹山雅規, 齋藤 功, 小林正治
2. 発表標題 閉塞型睡眠時無呼吸症 (OSA) を伴う下顎前突症患者に対して顎矯正手術を行った1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 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原 惇, 高橋功次朗, 大島康義, 小林正治, 齋藤 功
2. 発表標題 性別、年代別にみた閉塞性睡眠時無呼吸と顎顔面形態、BMIとの関連性
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 功
2. 発表標題 外科的矯正治療における形態と機能を考察する - 治療例と臨床研究をもとに - . シンポジウム4「技術と知識の伝承(次世代を担う若手矯正界のためのセミナー)」
3. 学会等名 第28回特定非営利活動法人日本顎変形症学会総会・学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Amitani K, Takeyama M, Ohshima Y, Kobayashi T, Saito I
2. 発表標題 The correlation between severity in obstructive sleep apnea and lateral cephalometric analysis for Japanese male and female
3. 学会等名 94th European Orthodontic Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷部大地, 竹山雅規, 片桐 涉, 齋藤 功, 小林正治
2. 発表標題 外科的矯正治療の適応基準と矯正治療単独とのボーダー症例の検討
3. 学会等名 形成外科学会新潟地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原 惇, 高橋功次朗, 大島康義, 小林正治, 齋藤 功
2. 発表標題 男女別, 年代別にみた閉塞性睡眠時無呼吸症の重症度と顎顔面形態, BMIとの関連
3. 学会等名 平成30年度第2回新潟歯学会例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原惇, 高橋功次朗, 大嶋康義, 小林正治, 齋藤功
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症の重症度と顎顔面形態、性別、年代ならびにBMIとの関連
3. 学会等名 第16回日本睡眠歯科学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原惇, 高橋功次朗, 大嶋康義, 小林正治, 齋藤功
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸患者における重症度と側面セファログラム分析項目との相関について
3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 網谷季莉子, 竹山雅規, 丹原惇, 高橋功次朗, 大嶋康義, 小林正治, 齋藤功
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症の重症度と顎顔面形態、性別、年代ならびにBMIとの関連
3. 学会等名 第14回新潟睡眠呼吸障害研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田智美, 竹山雅規, 網谷季莉子, 長谷部大地, 小林正治, 齋藤 功
2. 発表標題 口腔内装置(OA)を用いた閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者における顎顔面構造の経時的変化
3. 学会等名 第20回日本睡眠歯科学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田智美, 竹山雅規, 網谷季莉子, 長谷部大地, 小林正治, 齋藤 功
2. 発表標題 口腔内装置(OA)を用いた閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者における顎顔面構造および咬合の経時的変化
3. 学会等名 第17回新潟睡眠呼吸障害研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

〔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
研究分担者	丹原 惇 (Nihara Jun) (10636228)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	
研究分担者	高橋 功次朗 (Takahashi Koujiro) (40736625)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	齋藤 功 (Saito Isao) (90205633)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

	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
連携研究者	小林 正治 (Kobayashi Tadaharu) (80195792)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
連携研究者	大嶋 康義 (Ohshima Yasuyoshi) (90621657)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
連携研究者	網谷 季莉子 (Amitani Kiriko) (00846066)	新潟大学・医歯学総合病院・医員 (13101)	

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
---------	---------