

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09872

研究課題名(和文) 突然死の原因となり得る口腔病態の評価—Autopsy imagingをもとにして

研究課題名(英文) Evaluation of oral pathology that can cause sudden death - by Autopsy imaging

研究代表者

箕輪 和行 (minowa, kazuyuki)

北海道大学・歯学研究院・教授

研究者番号：30209845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と睡眠中突然死の口腔状態の関係について研究を行った。法医解剖施行50例(OSAS原因突然死25例, 対照群25例)、臨床例33例(OSAS患者9例, 対照群24例)に対しCTにて評価した。CTで口腔容積(OCV)、口腔軟組織体積(OSV)、口腔air space体積(OAV)とOCVに対するOAVの比(%air)を算出し、死亡例と臨床例のOSAS群と対照群の2群間で比較分析した。死亡例では、%air、OSV、OAV、で有意な相関があり、臨床例では、%air、OAVで有意な相関が見られた。さらに咽頭領域を含めた評価と今回の結果は同様の評価となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、睡眠中に繰り返し起こる呼吸停止を特徴とする睡眠障害で、循環器疾患等の重篤な合併症を引き起こし、突然死の原因となる疾患として知られている。死後・臨床例ともに、口腔体積に対する口腔air space体積の比(%air)、口腔咽頭腔体積に対する口腔咽頭領域のair space volumeの比(%air')の値が小さければ、OSAS発症のリスクが高く、OSASによる突然死の可能性が高いことが示された。咽頭領域を含めた検証でも、口腔領域のみの計測と同様の結果となった。突然死を惹起しやすい口腔形態がCTで評価でき、突然死の原因の一つを早期に評価可能となった。

研究成果の概要(英文)：This study sought to clarify the relationship between oral air space volume and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) onset, which is influenced by multiple factors, such as jawbone, dentition morphology, and oral soft-tissue volume. (1) 50 subjects from deceased cases were divided into two groups: OSAS (25 subjects) and controls (25 subjects). (2) 33 subjects from clinical cases were divided into two groups: OSAS (9 subjects) and controls (24 subjects). In all cases, the CT images of the facial region were obtained, and four parameters of oral area volume were analyzed in deceased and clinical cases, and comparisons and analyses were performed between OSAS and control cases. In deceased cases, oral soft-tissue volume (OSV), oral air-space volume (OAV), and the ratio of OAV to OSV (%air) showed a significant correlation. In clinical cases, OAV and %air showed a significant correlation. Furthermore, the evaluation including the pharyngeal area were similar to this results.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：突然死 autopsy imaging 口腔体積 口腔air space

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、睡眠中に繰り返し起こる呼吸停止と日中過眠などを特徴とする睡眠障害であり、循環器疾患や脳血管障害などの重篤な合併症を引き起こすとともに、睡眠中の突然死の原因となりうる疾病の一つとして知られている。OSASは、肥満に伴い発症リスクが増加し、肥満の罹患率が高い米国の研究では、OSAS患者が、男性の約3.3%、女性の約2%を占めるとの報告がみられている。一方で、顎顔面形態に起因する場合があり、上気道の狭窄・閉塞がOSAS発症に影響を与えることが知られている。日本を含むアジア人のOSAS患者では、顔面形態の特徴から、OSASの症状が重篤である症例が多いとの報告も見られる。日本でのOSASの罹患率は、男性で約3.3%、女性で約0.5%であり、患者数は約200万人との報告があるが、その85%以上が未治療であり、要治療患者の顕在化の遅れが指摘されている。

顔面形態を評価する際に、生存時では、閉口時や安静時に、口腔や咽頭部を直視できないことや、また、死亡例では、死後硬直のため開口不能な事例があり、観察が困難な場合がある。このため、気道形態や気道狭窄・閉塞の状態を、画像上とくにCTで評価することが重要であり、画像による評価が、OSASを診断する新たな一手法となる可能性がある。しかしながら、現時点においては、画像を用いてOSASを評価するための明確な診断基準はなく、この指標の確立が望まれると考える。

これまでのOSASに対する画像評価では、舌や上気道、特に中咽頭腔の体積や形態を、二次元または三次元画像にて計測・評価した報告が多くみられる。しかし、口腔内のair spaceを指標に用いてOSASを評価した研究や、死後画像を用いてOSASを検討した報告はみられない。

今回我々は、法医学者が基準に基づいて診断したOSASが原因の死亡例及びOSAS患者を対象とし、正常例と比較し、CT画像を用いた口腔領域の画像計測からOSASの評価に有用な指標を探り、同指標を臨床におけるOSAS診断に利用できるか否かを検討した。

2. 研究の目的

OSASの原因として一般的に中咽頭を中心とする咽頭喉頭領域の形態や体積減少などが知られている。しかしながら、咽頭喉頭領域の形態は顎顔面や顎骨形態に深く関係があり、顎顔面形態は口腔の形態をも決定している。そこで、口腔の形態や咬合状態もOSASに関与することが容易に想像できる。

そこで本研究では、OSASが原因の死亡例と、OSAS患者に対し、従来指標とされてきた中咽頭腔を中心とする咽頭喉頭領域の形態や体積だけでなく、顎顔面形態や咬合による口腔の状態がOSASに影響する口腔領域の新指標を作り、OSASの口腔領域の原因評価を目的とした。そしてOSASへの口腔領域状態の関与を表すパラメーターをCT画像計測データから策定し、死亡例及び臨床例ともに正常例と比較し、OSASへの口腔形態の影響を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

研究方法は後ろ向き臨床研究である。

対象1：死亡例については2016年から2019年に、本学で法医解剖を行った遺体50例(OSAS有り25例、OSAS無し25例)とした。OSASが死亡原因であると法医学者が判断した基準は(1)体

格に対し、口蓋扁桃が大きい、舌が大きい、下顎が小さい、あるいは高口蓋であるもの、(2) 胸腺残存またはリンパ節腫大等の胸腺・リンパ体質を認めたもの、(3)他に死因となりうる所見がない急死であることとされている。そして上記の(1)から(3)の全てを満たしたものを死亡例の対象とした。

対象2：臨床例については2012年から2019年に本院を受診した患者33例(OSAS有り9例、OSAS無し24例)とした。

臨床例のOSASの診断基準は、(1)日中過眠、睡眠中の窒息感やあえぎ、繰り返す覚醒、起床時の爽快感欠如、日中の疲労感、集中力の欠如のうち2つ以上を認める、(2)ポリソムノグラフィー(PSG)で無呼吸・低呼吸指数(AHI: apnea hypopnea index)が5以上である、(3)そのうち閉塞性無呼吸が50%以上であることとされている。そして上記の(1)～(3)の全てを満たすものを臨床症例とした。

全ての死亡例及び臨床症例でCT検査を行い、画像再構成後に、口腔体積(OCV)、口腔軟組織体積(OSV)、口腔air space体積(OAV)、OCVに対するOAVの比(%air)と、これらに咽頭領域を含めた口腔咽頭腔体積(OPCV)、口腔咽頭領域の軟組織体積(OPSV)、口腔咽頭領域のair space volume(OPAV)、OPCVに対するOPAVの比(%air')を設定した。各々のパラメータに対してROC曲線を用いてOSASの検出率を評価した。統計学的解析にはMann-WhitneyのU検定とPearsonのカイ二乗検定を用いて行った。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った(自017-0393)。

4. 研究成果

CTから得られた各パラメータを測定し、検討した。

死亡例では、%air、OSV、OAV、%air'、OPSV、OPAVでOSAS発症に有意な相関が見られた。

臨床例では、%air、OAV、%air'、OPAVでOSAS発症に有意な相関が見られた。

口腔咽頭領域の評価において、死亡例ではOSV、OPSVが大きく、OAV、OPAVが小さい場合にOSASの特徴が得られた。

死後および臨床症例ともに、%air、%air'の値が小さければ、OSAS発症のリスクが高く、OSASによる突然死の可能性が高いことが示された。

咽頭領域を含めた検証にて、口腔領域のみの計測と同様の結果となり、口腔領域の画像計測でもOSASの評価に有用であることが示唆された。

結論

OSASの評価に対して、口腔咽頭領域での指標としては、%air、%air'が有効であると考えられた。

歯科臨床においてコーンビームCT普及により口腔領域全体を低侵襲で検査可能となってきた。今回の結果を踏まえ、歯科臨床医でもOSAS予備軍を日常臨床で指摘できる可能性が十分あり、歯科臨床で普及しつつあるコーンビームCTを利用し、日常歯科臨床を通じて突然死の予防につなげられる可能性が示唆された。

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 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Aimi Taguchi, Shun Shishido, Yafei Ou, Masayuki Ikebe, Kazuyuki Minowa et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Quantification of joint space width difference on radiography via phase-only correlation (POC) analysis: a phantom study comparing with various tomographical modalities using conventional margin-contouring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 journal of digital imaging	6. 最初と最後の頁 96-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10278-020-00406-1	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 K.Ooi, N.Inoue, K.Matsushita, K.Mikoya, K.Minowa, S.Kawashiri, K.Tei	4. 巻 58
2. 論文標題 Relations between anterior disc displacement and maxillomandibular morphology in skeletal anterior open bite with changes to the mandibular condyle.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The British journal of oral and maxillofacial surgery.	6. 最初と最後の頁 1084-1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjoms.2020.05.023	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 金山純一、Alam Mohammad Towfik、Ishraque Ahmed、松田彩、北村 哲也、箕輪和行、北川 善政、東野史	4. 巻 41
2. 論文標題 腫瘍溶解ウイルスと5-FU との併用効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 北海道歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 30-37
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 Tomoka Shima, Noriyuki Fujima, Shigeru Yamano, Kohsuke Kudo, Kenji Hirata, Kazuyuki Minowa	4. 巻 75
2. 論文標題 Evaluation of non-Gaussian model-based diffusion-weighted imaging in oral squamous cell carcinoma: comparison with tumor functional information derived from positron emission tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2019.12.018	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 Dorcas A. Annan , Nako Maishi , Tomoyoshi Soga , Randa Dawood , Cong Li , Hiroshi Kikuchi , Takayuki Hojo , Masahiro Morimoto , Tetsuya Kitamura , Mohammad Towfik Alam , Kazuyuki Minowa , Nobuo Shinohara , Jin-Min Nam , Yasuhiro Hida , Kyoko Hida	4. 巻 17
2. 論文標題 Carbonic anhydrase 2 (CAII) supports tumor blood endothelial cell survival under lactic acidosis in the tumor microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell communication and signaling	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0478-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kazuhiro Ooi, Nobuo Inoue, Kazuhiro Matsushita, Hiro-o Yamaguchi, Tadashi Mikoya, Kazuyuki Minowa, Shuichi Kawashiri, Satoshi Nishikata, Kanchu Tei	4. 巻 47
2. 論文標題 Incidence of anterior disc displacement without reduction of the temporomandibular joint in patients with dentofacial deformity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 505-510
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jumond P. Jehung , Tetsuya Kitamura , Aya Yanagawa-Matsuda , Takeshi Kuroshima , Alam Towfik , Motoaki Yasuda , Hidehiko Sano, Yoshimasa Kitagawa , Kazuyuki Minowa, Masanobu Shindoh, Fumihiko Higashino	4. 巻 495
2. 論文標題 Adenovirus infection induces HuR relocalization to facilitate virus replication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1795-1800
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 箕輪和行
2. 発表標題 口腔「今さら聞けない顎変形症の画像診断、病因と病理、治療」
3. 学会等名 第40回日本画像医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志摩智香、箕輪和行
2. 発表標題 制限拡散モデルに基づく口腔扁平上皮癌の拡散強調像の評価：TNM分類，Ki-67，PET検査による腫瘍機能的情報との比較
3. 学会等名 第39回 口腔腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内明子，山野茂，鈴鹿正顕，志摩朋香，箕輪和行
2. 発表標題 舌扁平上皮癌の後発リンパ節転移が疑われた形態異常を伴う局所性顎下腺炎の1例
3. 学会等名 第39回 口腔腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内明子、箕輪和行
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における口腔領域の画像評価
3. 学会等名 北海道歯学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 箕輪和行
2. 発表標題 歯科医師が知っておくべき顎関節画像診断
3. 学会等名 第5回先進歯科画像研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 箕輪和行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 282
3. 書名 歯科臨床における画像診断アトラス第2版	

〔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	兵頭 秀樹 (Hyoudou Hideki) (30306154)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	

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