

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17140

研究課題名（和文）口腔内装置の一体型と分離型の違いが、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療に与える影響

研究課題名（英文）A cross-over trial on efficacy of bi-block appliance in patients with obstructive sleep apnea

研究代表者

石山 裕之（ISHIYAMA, Hiroyuki）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・特任助教

研究者番号：50782273

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する口腔内装置（OA）療法は、構造的に上下一体型OAと上下分離型OAに分類される。本研究は、一体型OAと分離型OAの前向きでの比較研究を行う前に、エビデンスの評価を行うため、システマティックレビュー及びメタ解析を行い、どちらの構造が有効かを調査した。スクリーニング後、最終的には2本の論文が残り、メタ解析を行った所、一体型OAは分離型OAよりも無呼吸低呼吸指数（AHI）を有意に低下させ、患者満足度についても有意に高い結果となった。よってOSA患者に対しOA療法を行う際、分離型OAよりも一体型OAの方が有効である事が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OAの構造について、これまで一体型、分離型どちらが有効かについて議論が分かれていたが、本研究の結果は臨床医がOA療法を際、装置の設計を考える上での指標となる。一体型OAはOSA治療効果だけでなく、患者満足度も良いという事から、総合的にも有効な装置である事が示された。

研究成果の概要（英文）：Oral appliance (OA) therapy for obstructive sleep apnea (OSA) can be structurally classified into mono-block and bi-block OA. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis to determine which structure is more effective before proceeding with a prospective, comparative study of mono-block OA and bi-block OA. After secondary screening, two articles remained, and a meta-analysis showed that mono-block OA significantly reduced the apnea-hypopnea index (AHI) and significantly increased patient satisfaction compared to bi-block OA. Therefore, it was shown that mono-block OA was more effective than bi-block OA in OA therapy for OSA patients.

研究分野：歯科補綴学，睡眠歯学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 口腔内装置 上下一体型 上下分離型 治療効果 患者満足度 副作用 QOL

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) は、睡眠中に上気道の狭窄や虚脱が繰り返される疾患である。口腔内装置 (OA) 療法は、OA を装着すると下顎が前方に引き出され、上気道と口腔容積が拡大するため、睡眠中の上気道閉塞を防ぐ。OA には様々な種類があり、構造として上下一体型と分離型に分けられる。一体型 OA は、上顎と下顎を同じ装置で固定するため、顎の動きが制限され、睡眠時に窮屈感を感じることもある。また、下顎位が容易に調整できない装置も多くある。一方、分離型 OA は上顎と下顎が別々の構造になっており、下顎を前進させるコネクタやアタッチメントを装備している。OA 装着時開口及び側方に動かせるため、患者さんの拘束感や違和感を軽減することができる。分離型 OA の最大の特徴は、装置に内蔵されたネジやコネクタによって、下顎位の調整が容易に可能である。しかし下顎を前方に出すことで上気道を広げるという治療原理は、一体型及び分離型共に同じである。OA のデザインについて、これまでいくつかシステマティックレビューがあるものの、どのデザインが OSA 治療に最も有効であるかという結論はまだ得られていない。

2. 研究の目的

本システマティックレビュー (SR) では、過去の一体型と分離型 OA の比較研究から研究成果を抽出し、メタアナリシスを行う事により、OSA 治療においてどのデザインが有効かを評価することとした。1つのタイプが優れている場合は、異なるデザインを評価し、そのタイプの中で最も効果的なデザインを割り出すこととした。

3. 研究の方法

本レビューでは、18歳以上の OSA 患者を対象に、OA を用いた研究を参照した。OA については、(1)患者ごとに印象再得を行い、精密に作られたものであること、(2)OA のデザインは一体型と分離型のみで分類すること、(3)OA のタイトレーション (調整含む) が行われている事を条件とした。OA の構造の影響を総合的に評価するため、装置の大きさ・厚み、材質、設計、装置の細かい仕様 (分離型でのコネクタの種類や一体型での空気穴の存在など) については制限を設けなかった。終夜睡眠ポリソムノグラフィ (PSG) または OCST (検査施設外睡眠検査) による OSA の診断・治療効果を評価することも、研究の組み入れ基準とした。18歳未満の患者や他の睡眠障害を併発している患者を含む研究、既製の装置を使用した研究、舌保持装置により舌を前方に固定することで結果を得る研究などは除外した。

検索は、MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 医中誌のデータベースを用いて行った。文献検索では、発表された年や言語の制限は設けなかった。OA のデザインは、一体型と分離型の比較または類似のデザインを詳述したランダム化比較試験のみを選択した。横断研究および後ろ向き研究である非ランダム化研究、症例報告や学会抄録、レビュー論文などは除外した。本 SR にて主要アウトカムは死亡率や心血管イベントとし、副次アウトカムは AHI (REI も含む)、最低 SpO₂、覚醒反応指数、NREM 睡眠ステージ 3、睡眠効率、ESS、いびきスケール、副作用、患者の好みとした。

メタ解析は、Review Manager (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014 Copenhagen, Denmark) バージョン 5.3 ソフトウェアを用いた。データが欠落している場合は、利用可能なケース分析を適用した。複数の研究を組み合わせる場合は、リスク比 (RR) および平均差 (MD) を用いた。有効性は、各研究の RR または MD とその 95% 信頼区間 (CI) に基づいて評価された。各試験の結果変数の RR または MD を用いてフォレストプロットを作成した。すべての解析は、固定効果モデルを用いて行い、結果はフォレストプロットとして示した。

本 SR におけるエビデンスの質の評価は、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) プロセスを用いて実施した。GRADE の分類は、検討した 5 つの要因 (研究の限界、矛盾、間接性、不正確性、出版バイアス) ごとに 1 段階ずつ格下げされた。各アウトカムについて、5 つの要因が存在するかどうかを判断した。本レビューに含まれる研究のバイアスリスクは、「Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention」に記載されている Cochrane Risk of Bias ツールを用いて評価された。各臨床領域および有害事象について、GRADEpro ソフトウェアを用いて GRADE エビデンスプロファイルを作成した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

MEDLINE にて 201 論文、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) にて 385 論文、医中誌にて 31 論文が選定された。158 件の重複論文を除き、459 論文のタイトルと抄録を審査した。重複が 3 論文、非 RCT が 1 論文、OA の下顎位タイトレーションがなく OA 製作時に下顎位が固定されているものが 4 論文、会議録 2 件、論文所在不明 1 件のうち、そのうち 10 件を除外し、18 論文に絞り込んで、各論文の適格性を確認した。最終的に 7 本の論文が採択された (一体型 OA vs 分離型 OA の 2 本と分離型 OA vs 分離型 OA の 5 本の論文)。一体型 OA 同士の比較を取り上げた論文は見つからなかった。

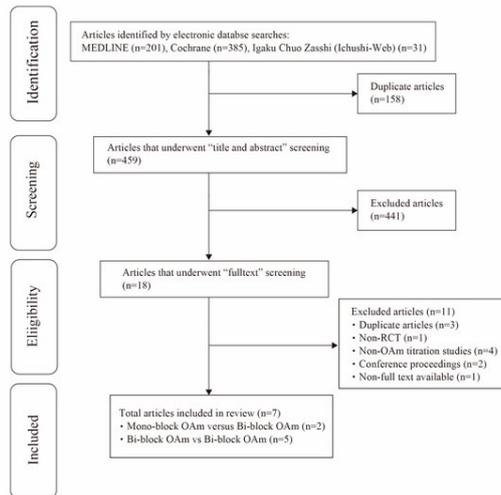


図1 PRISMA フローチャート

採択された7論文のうち、6論文はランダム化クロスオーバー試験、1論文はランダム化並行群間比較試験であった。短期フォローアップが6論文、長期フォローアップが1論文であった。Cochranのツールによる一体型OA vs 分離型OAのランダム化試験のリスクオブバイアスの評価において、選択した研究のうちで採用された試験デザインはランダム化クロスオーバー試験であり、実行バイアスのリスクが高いと判断した。しかし、2論文のアウトカム評価では、バイアスは小さいと判断されたため、低リスクと評価した。また研究費として補助金が支給されたこともバイアスの可能性がある。しかし、これは大学が受け取ったものであるため、バイアスのリスクは低いと評価した。コクランツールによる分離型OA vs 分離型OAのランダム化比較研究のリスクオブバイアスの評価において、5論文で4論文で採用された試験デザインはランダム化クロスオーバー試験であり、実行バイアスのリスクが高いと判断した。また、減少バイアスについては、1つの研究の途中で脱落が記録された。ITT (intention-to-treat) 分析が行われていないため、症例削減バイアスのリスクが高いと評価した。もう一つのバイアスの可能性は、研究費として補助金が支給されたことである。しかし、これらは公的資金であるため、バイアスリスクは低いと評価した。

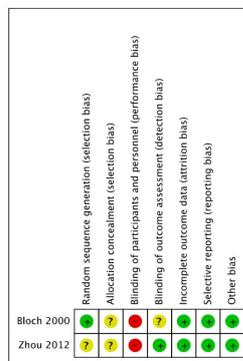


図2 一体型 OA vs 分離型 OA の比較研究における、リスクオブバイアスの評価

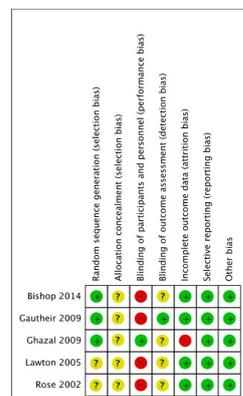


図3 分離型 OA vs 分離型 OA の比較研究における、リスクオブバイアスの評価

メタ解析において、本 SR に含まれる論文のほとんどは短期報告であり、死亡率や心血管イベントに関する報告はなかった。収録された論文から副次アウトカムを抽出し評価した。一体型 OA と分離型 OA を比較すると、一体型 OA は AHI を有意に低下させ (2.92 ; 95%CI, 1.26 to 4.58; p=0.0006), 一体型 OA に対する患者の好みは有意に高かった (2.06; 95%CI, 1.44 to 2.06; p<0.0001)。最低 SpO₂, 覚醒反応指数, NREM 睡眠ステージ 3, 睡眠効率, ESS, SS, 副作用は 2 群間で有意差はなかった (最低 SpO₂: -11.18; 95%CI, -26.90 to 4.54; p=0.16, 覚醒反応指数: 4.40; 95%CI, -6.00 to 14.80; p=0.41, NREM 睡眠ステージ 3: -2.00; 95%CI, -6.00 to 14.80; p=0.41, 睡眠効率: -1.42, 95%CI, -4.71 to 1.86; p=0.40, ESS: 0.12; 95%CI, -1.55 to 1.79; p=0.89, SS: 0.55; 95%CI, -0.73 to 1.83; p=0.55, 副作用: 1.00; 95%CI, 0.62 to 1.6; p=1.00)。

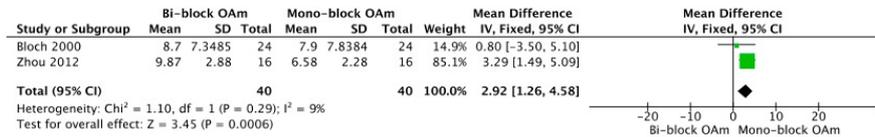


図 4 一体型 OA と分離型 OA の AHI 比較に関するフォレストプロット

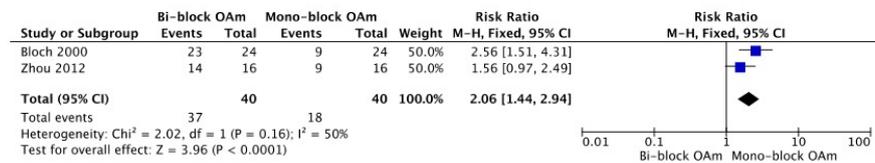


図 5 一体型 OA と分離型 OA の副作用比較に関するフォレストプロット

分離型 OA vs 分離型 OA について、5 つの論文で採用された研究デザインはすべてランダム化比較試験であるが、Herbst, Thornton Adjustable Positioner (TAP), Klearway, IST モデルなど、さまざまな OA が使用されていた。さらに、各デバイスの素材、厚み、詳細なデザインも異なるため、結果を包括的に解釈することは困難であった。したがって、今回のシステムティックレビューでは、これら 5 つの研究に関してメタアナリシスは行わなかった。

GRADE のエビデンスプロファイルを図 6 に示す。今回行ったメタ分析では、適格論文の数が 10 論文未満であったため、出版バイアスを評価するために漏斗図を使用しなかった。バイアスリスク、矛盾性、間接性、不正確さ、およびその他の考慮事項の結果として、AHI と患者の好みに関する全体的なエビデンスの質は低いと評価された。最低 SpO₂, 覚醒反応指数, NREM 睡眠ステージ 3, 睡眠効率, ESS, いびきスケール, 副作用のエビデンスの質は、非常に低いと評価された。

No. of Studies	Study Design	Certainty Assessment					Other Considerations	No. of Patients		Effect		Certainty
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Mono-Block OAm		Bi-block OAm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AHI												
2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	40	40	-	MD 2.92 higher (1.26 higher to 4.58 higher)	LOW	
Lowest SpO₂												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	24	24	-	MD 11.18 lower (26.9 lower to 4.54 higher)	VERY LOW	
Arousal Index												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	24	24	-	MD 4.4 higher (6 lower to 14.8 higher)	VERY LOW	
Non-REM Stage 3												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	24	24	-	MD 2 lower (7.54 lower to 3.54 higher)	VERY LOW	
Sleep Efficiency												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^d	not serious	very serious ^{b,c}	none	40	40	-	MD 1.42 lower (4.71 lower to 1.86 higher)	VERY LOW	
ESS												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	16	16	-	MD 0.12 higher (1.55 lower to 1.79 higher)	VERY LOW	
Snoring Scale												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	16	16	-	MD 0.55 higher (0.73 lower to 1.83 higher)	VERY LOW	
Side effect												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,c}	none	14/24 (58.3%)	14/24 (58.3%)	RR 1.00 (0.62 to 1.61)	0 fewer per 1000 (from 222 fewer to 356 more)	VERY LOW	
Patient preference												
2	randomised trials	serious ^a	not serious ^e	not serious	serious ^b	none	37/40 (92.5%)	18/40 (45.0%)	RR 2.06 (1.44 to 2.94)	477 more per 1000 (from 198 more to 873 more)	LOW	

図 6 一体型 OA と分離型 OA 比較に関する GRADE エビデンスプロファイル

(2) 結論

サンプル数が少なく、短期間の報告が多いもの、現状のエビデンスでは、OSA 患者に対して、一体型 OA は分離型 OA よりも有効であることが示唆された。しかし、患者にとっての有益性を判断するためには、さらに大規模な臨床試験が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shoko Tobe, Hiroyuki Ishiyama, Akira Nishiyama, Keisuke Miyazono, Hiroko Kimura, Kenji Fueki.	4. 巻 19
2. 論文標題 Effects of Jaw-Opening Exercises with/without Pain for Temporomandibular Disorders: A Pilot Randomized Controlled Trial.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health.	6. 最初と最後の頁 16840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph192416840	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 Kay Thwe Ye Min Soe, Hiroyuki Ishiyama, Akira Nishiyama, Masahiko Shimada, Shigeru Maeda.	4. 巻 19
2. 論文標題 Effect of Different Maxillary Oral Appliance Designs on Respiratory Variables during Sleep.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health.	6. 最初と最後の頁 6714
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19116714.	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 Ishiyama Hiroyuki, Hideshima Masayuki, Inukai Shusuke, Tamaoka Meiyo, Nishiyama Akira, Miyazaki Yasunari	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 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1268
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 秀島雅之, 石原直樹, 石山裕之	4. 巻 9
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 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 Ishiyama Hiroyuki, Hasebe Daichi, Sato Kazumichi, Sakamoto Yuki, Furuhashi Akifumi, Komori Eri, Yuasa Hidemichi	4. 巻 16
2. 論文標題 The Efficacy of Device Designs (Mono-block or Bi-block) in Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3182 ~ 3182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16173182	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 Sakamoto Yuki, Furuhashi Akifumi, Komori Eri, Ishiyama Hiroyuki, Hasebe Daichi, Sato Kazumichi, Yuasa Hidemichi	4. 巻 16
2. 論文標題 The Most Effective Amount of Forward Movement for Oral Appliances for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3248 ~ 3248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16183248	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15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石山裕之, 西山 暁
2. 発表標題 顎関節症に起因するとされた起床時頭痛に対して, 睡眠時無呼吸の影響を疑った一症例
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 伸, 能村義一, 栗林亜実, 道泰之, 石山裕之, 三浦雅彦
2. 発表標題 顎顔面領域の症状を発端として血液疾患の最終診断に至った2症例
3. 学会等名 日本歯科放射線学会 第234回関東地方会・第41回北日本地方会・第29回合同地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸邊昌子, 石山裕之, 宮園敬資, 木村浩子, 西山 暁
2. 発表標題 顎関節症の機能時痛に対する, 最適な開口訓練の強さの検討: ランダム化比較試験
3. 学会等名 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石山裕之
2. 発表標題 OA療法における顎関節, 咀嚼筋への影響-副作用および予防について
3. 学会等名 第21回日本睡眠歯科学会学術集会
4. 発表年 2022年

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 2021年

1. 発表者名 Kay Ye Min Soe, Akira Nishiyama, Hiroyuki Ishiyama.
2. 発表標題 Effect of different Upper Oral Appliance Designs on Sleep-associated Respiratory Status.
3. 学会等名 99th General Session & Exhibition of the IADR
4. 発表年 2021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・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮園敬資, 石山裕之, 西山 暁
2. 発表標題 企業就労者における睡眠時ブラキシズムおよび覚醒時歯牙接触の頻度と関連要因の検討
3. 学会等名 第33回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石山裕之, 長谷部大地, 佐藤一道, 坂本由紀, 古橋明文, 古森垂理, 湯浅秀道
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸に対する口腔内装置療法における, 装置の形態(一体型または分離型)に関する系統的レビューおよびメタ解析
3. 学会等名 第19回日本睡眠歯科学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本由紀, 古橋明文, 古森垂理, 石山裕之, 長谷部大地, 佐藤一道, 湯浅秀道
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)に対する口腔内装置治療を行う最も有効な前方移動量の検討 システマティックレビュー
3. 学会等名 第19回日本睡眠歯科学会総会・学術集会
4. 発表年 2020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 石山裕之, 西山暁, 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の治療で, 短期に咬合変化を発症した一症例
3. 学会等名 第32回日本顎関節学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 奨太, 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, 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

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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮崎泰成(編集), 秀島雅之(編集), 石山裕之(分担執筆), 他.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 267
3. 書名 いびき!?眠気!?睡眠時無呼吸症を疑ったら～周辺疾患も含めた、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
---------	---------