

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461180

研究課題名(和文) 上気道3次元画像解析による閉塞型睡眠時無呼吸症候群の重症化過程の理解と臨床応用

研究課題名(英文) Understanding of the aggravation process and clinical application about obstructive sleep apnea syndrome by the upper airway three-dimensional image analysis

研究代表者

伊藤 永喜 (Eiki, Ito)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：90287681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、これまでに閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS)の発症機序として、上下顎の大きさに対し舌が相対的に大きいとする、上気道解剖学的バランスが悪いことを提唱してきた。本研究は、この理論を発展させ、(1)解剖学的バランスはOSAS肥満群・非肥満群のいずれも崩れていること、(2)従来の2次元頭部側面セファログラム解析による解剖学的バランスと3次元MRI画像による解剖学的バランス解析結果には有意な相関があること、(3)減量治療前後における上気道形態変化から、減量治療が有効である症例は軟口蓋長が大きいことを解明した。

研究成果の概要(英文)：Anatomical imbalance between the size of craniofacial rigid enclose (formed dentitions, maxilla, and mandible) and soft tissue (tongue, adipose, and parapharyngeal tissue) lead to develop and exacerbate the Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). In this study, we investigated as follows. (1) Upper airway anatomical balance was signify factors of the severity of OSAS both obese and non-obese OSAS patients; (2) There were significant correlative relationship between 2-D cephalometry radiograph imaging analyses and 3-D MRI analyses related to maxillofacial morphology; (3) OSAS patients who had longer distance from the posterior nasal spine to the tip of the soft palate using cephalometry analyses had beneficial weight reduction therapy for OSAS. These findings suggest that anatomical balance theory calculated using both cephalometry and MRI imaging analyses is significant correlated with pathogenesis and deterioration of OSAS.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 睡眠呼吸障害 顎顔面形態

1. 研究開始当初の背景

肥満が睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) の発症と増悪に最も大きく関与している。肥満により脂肪組織が増加することで上気道が狭窄し、OSAS は発症しやすくなる。しかし、日本人 OSAS 患者の約 7 割以上は、Body Mass Index (BMI) 値が $30\text{kg}/\text{m}^2$ 未満であり、日本人 OSAS はその発症に関して顔面頸部骨格への依存度が高く、欧米人より低体重で発症するという指摘がある。この点に対し、これまで申請者らは、上下顎をはじめとする硬組織「箱」とその内部に存在する舌などの軟組織量「肉」の大きさを、それぞれ単独で解析するのではなく、それらの相対的バランス (解剖学的バランス) による評価を行ってきた。(Tsuiki S. et al: Anesthesiology 2008) その結果、肥満によって「肉量」が増大しても、「箱」が大きければ OSAS は軽症化するし、同じ「箱」のサイズであれば、「肉量」が大きい患者で OSAS が重症化する、すなわち解剖学的バランスの OSAS の発症と重症度予測に対する可能性を示した。よって、この解剖学的バランスは、軟組織量の異なる肥満・非肥満のいずれにおいても、OSAS 発症機序や重症化に寄与する可能性が示唆される。

また、近年 CT や MRI 画像解析は、3 次元的 (立体的) に上気道の構造・軟部組織の形態を解析し、咽頭容積・舌体積・軟口蓋や上気道周囲の脂肪組織の体積を測定することが可能である。しかし、これまでの報告において、OSAS 病態解明における解剖学的なバランスの視点に立って、3 次元的に顎顔面形態を解析した研究は皆無である。また、3 次元画像解析と 2 次元セファログラム画像解析を用いて解剖学的バランスを比較検討した研究はない。

さらに、体重減少に伴って上気道の軟部組織に形態的变化が加わった後に再度解剖学的バランスを評価した報告もない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 頭部側面 X 線規格 (セファログラム) を用いて、肥満及び非肥満 OSAS 患者群において、上気道解剖学的バランスが OSAS の重症度に与える影響度を検討する。(2) MRI 画像検査を用いて、舌の体積量と上顎・下顎骨で構成される口腔/咽頭内の容積量を算出し、3 次元的に解剖学的バランスを求める。次に、MRI 検査で得られた解剖学的バランスと、セファログラムによる 2 次元解剖学的バランス解析を比較検討し、2 次元のセファログラムの有効性・妥当性を評価する。(3) 減量治療を実行した OSAS 群において、減量前後のセファログラム画像解析を用いた上気道形態変化を解析し、減量治療の有効例の上気道形態の特徴を明らかにする。

3. 研究の方法

以下の研究は、医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木において行った。

(1) 肥満群・非肥満群において、上気道解剖学的バランスが OSAS の重症化へ与える影響度に関する研究：2010 年から 2012 年に終夜睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: PSG) によって OSAS と診断した男性 OSAS 患者のうち 20 歳以上 60 歳未満の 706 例を対象。全症例にセファログラムを行って、舌と上下顎骨の大きさから、解剖学的バランス値を計測した。肥満群 $\text{BMI} \geq 30\text{ kg}/\text{m}^2$ (158 例) と非肥満群 $\text{BMI} < 30\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満 (545 例) の 2 群に分類し、OSAS の重症度である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) に与える影響を統計学的に解析した。

(2) 上気道解剖学的バランス理論の観点から、3 次元 MRI 画像解析と 2 次元セファログラムの比較評価に関する研究：PSG 検査により OSAS と診断され、咽喉頭 MRI を撮影した男性 27 例を対象。顎顔面および上気道領域の形態的評価には、初診時に撮影したセファログラムと咽喉頭 MRI を用いた。それぞれの

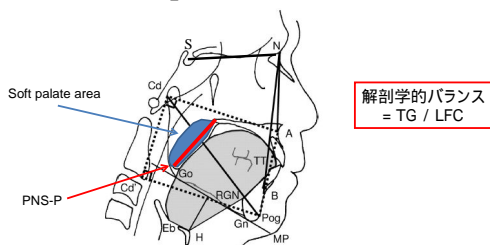
画像解析において舌と上下顎骨の大きさを求め、その比である解剖学的バランスを求めた。次に、セファログラム、およびMRIの測定値の相関関係を統計学的に検討した。

(3) セファログラムを用いた減量有効例の上気道形態上の特徴を明らかにする研究：PSG検査によりOSASと診断した男性症例のうち、診断時から体重が5%以上減量できた14症例を対象。身体計測を行い、減量効果判定のため再度PSG検査を行ってAHIを求めた。また、再度セファログラムを撮影し、舌と上下顎骨の大きさから、解剖学的バランスを計測。診断時と減量後におけるAHIとセファログラム測定値の変化量に関してSpearman順位相関係数を用いて統計学的に解析を行って、減量治療の有効症例におけるセファログラムの特徴を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 肥満群・非肥満群において、解剖学的バランスがOSASの重症化へ与える影響度に関する研究：セファログラムの測定方法を図1に示す。解剖学的バランスはTGをLFCで除した比(TG/LFC)と定めた。軟口蓋面積(soft palate area: SPA)と、後鼻棘から軟口蓋の先端までの距離(post nasal spine(PNS)からtip of the soft palate(P): PNS-P)を求めた。舌骨の位置を評価するため、舌骨から下顎下縁平面(メントンから下顎下縁にかけての接線)に垂線を引き、この距離(the distance from Mandibular plane to hyoid bone:MP-H)を測定した。

Definitions of cephalometric variables



LFC(Lower Face Cage)は点線で囲んだ台形部分、TG(Tongue)は灰色部分、MP-H(Mandible Plane-hyoid bone)はH(Hyoid bone)からMP(Mandible Plane)へ下ろした垂線の長さ

[図1]セファログラムにおける顎顔面計測方法

次に、肥満群・非肥満群の測定値とAHIとの相関関係をピアソン相関係数で検討した。[表1] 肥満群では、BMI、ANB、MP-H、TG、さらにTG/LFCがAHIと有意な正の相関関係を認めた。一方、非肥満群では、Age、BMI、MP-H、TG、そしてTG/LFCがAHIとそれぞれ有意な正の相関関係を認めた。

[表1] Obese(肥満群)と Non-obese(非肥満群)におけるAHIと各測定値の相関関係

Parameter	Obese		Non-obese	
	CC	p value	CC	p value
Age	0.102	NS	0.341	< 0.001
BMI	0.254	0.001	0.278	< 0.001
SNA	-0.036	NS	0.011	NS
SNB	-0.154	NS	-0.033	NS
ANB	0.168	0.034	0.069	NS
MP-H	0.255	0.001	0.092	0.032
TG	0.326	< 0.001	0.215	< 0.001
LFC	-0.151	NS	-0.017	NS
TG/LFC	0.472	< 0.001	0.233	< 0.001

さらに、AHIに有意な相関を認めた項目を独立変数として、AHIを予測する重回帰分析をおこなった。(表2) 肥満群では、TG/LFC(β=0.480)、BMI(β=0.268)が選ばれた。また、非肥満群では、Age(β=-0.307)、BMI(β=-0.226)、TG/LFC(β=0.123)、MP-H(β=0.098)が選ばれた。

肥満群と非肥満群ではAHIに寄与する因子が異なったが、解剖学的バランスは両群ともに影響することがわかった。肥満群では、脂肪量の増加により与えられた上下顎の大きさに対して舌が大きくなる。一方、非肥満群では、軟部組織量の影響を受けることが少ないが、下顔面硬組織の狭小化により、肥満群と同様に上気道の解剖学的バランスが悪化すると考えられる。

[表2]肥満群・非肥満群におけるAHIを従属変数とした重回帰分析

Obese(肥満群: BMI≥30kg/m², n=158)

R ² (AdR ²)	Predictor	B (95.0% CI)	β (95.0% CI)	t value	p value
	(Constant)	-1.249 (-1.960 / -0.539)		-3.474	0.001
0.294 (0.285)	TG/LFC	3.130 (2.261 / 4.000)	0.480 (0.347 / 0.613)	7.112	<0.001
	BMI	0.028 (0.014 / 0.043)	0.268 (0.134 / 0.412)	3.972	<0.001

Non-obese (非肥満群: BMI < 30 kg/m², n=545)

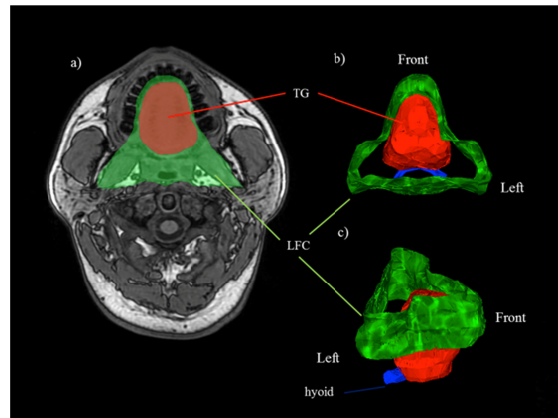
R ² (AdR ²)	Predictor	B (95.0% CI)	β (95.0% CI)	t value	p value
	(Constant)	-1.723 (-2.252 / -1.195)		-6.407	<0.001
	Age	0.019 (0.014 / 0.024)	0.307 (0.226 / 0.388)	7.927	<0.001
0.205 (0.200)	BMI	0.044 (0.029 / 0.059)	0.226 (0.149 / 0.345)	5.628	<0.001
	TG/LFC	1.220 (0.429 / 2.011)	0.123 (0.043 / 0.203)	3.030	0.003
	MP-H	0.009 (0.002 / 0.016)	0.098 (0.022 / 0.174)	2.541	0.011

AdR² = adjusted R squared; B = unstandardized coefficients; CI = confidence interval; β = standardized coefficients.

(2) 上気道解剖学的バランス理論の観点から、3次元MRI画像解析と2次元セファログラム解析の比較評価を行う研究：MRIによる上気道3次元画像解析ができた男性OSAS患者(27例)は、年齢：47.1 ± 10.3歳、BMI：28.1 ± 4.6 kg/m²、AHI：34.5 ± 19.7回/時であった。MRI撮影時の頭頸部の解剖図譜を図2に提示する。MRI正中位・矢状断にて舌骨から軟口蓋上部までの直線距離(MRI-PNSH)を測定した。

舌の体積はretropalatalからretroglossal領域における舌面積をトレースし測定(MRI-TG)。[図2 赤色] また、上下顎骨の大きさ(MRI-Lower face cage: MRI-LFC)は軟口蓋上部から下顎角の高さまでの領域のMRIT1画像においてトレースし、容積を測定した。[図2 緑色] 3次元の解剖学的バランス(MRI-TG/LFC)は(MRI-TG)を(MRI-LFC)で除して求めた。セファログラムの測定方法は、方法(1)と同じ手法を用いた

[図1]、舌(CI-TG)、下顔面硬組織(CI-LFC)、解剖学的バランス(CI-TG/LFC)、舌骨の位置(CI-MPH)としてMRI測定値と区別して表記



[図2] MRI撮影時の舌(赤) 上下顎骨の大きさ(緑) および舌骨(青)

[表3] セファログラムとMRI測定値との相関関係

	MRI-PNSH	MRI-TG	MRI-LFC	MRI-TG/LFC
CI-MPH	0.722 [#]	0.367	-0.243	0.505 [#]
CI-TG	0.361	0.498 [#]	-0.001	0.452 [#]
CI-LFC	-0.080	0.249	0.393 [*]	-0.131
CI-TG/LFC	0.394 [*]	0.312	-0.205	0.456 [*]

[#]: p < 0.01, ^{*}: p < 0.05

セファログラムとMRIでの測定値での相関関係を[表3]に示す。舌骨の位置(CI-MPHとMRI-PNSH)、舌の面積及び体積(CI-TGとMRI-TG)、上下顎骨の大きさ(CI-LFCとMRI-LFC)は、セファログラム解析とMRI解析で相関が見られた。また、解剖学的バランスは、従来の2次元セファログラム解析(CI-TG/LFC)とMRI画像解析(MRI-TG/LFC)に有意な正相関があった。(r=0.456, p<0.05) これらの結果から、セファログラムは2次元的上気道画像解析ではあるものの、3次元的な情報を予測できることが示唆された。

(3) セファログラムを用いた減量有効症例の上気道形態上の特徴を明らかにする研究：14症例の減量前後の測定値の変化を[表

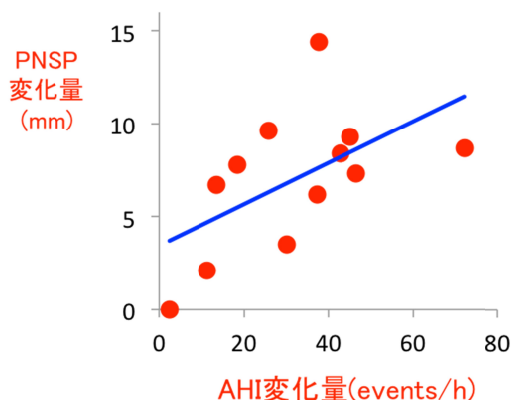
4]に示す。

[表 4]減量前後の計測値の変化

n=14	Before diet	After diet	p value
Age; years	44.4 ± 8.7	49.6 ± 9.0	0.001
Body weight; kg	84.3 ± 14.5	70.9 ± 14.1	0.001
BMI; kg/m ²	29.4 ± 5.1	24.7 ± 4.8	0.001
AHI; event/h	46.0 ± 21.3	21.5 ± 24.1	0.008
SPA; cm ²	6.7 ± 10.8	2.7 ± 0.5	0.003
PNS-P; mm	40.2 ± 2.9	33.2 ± 2.89	0.001
MP-H; mm	22.0 ± 6.6	21.1 ± 7.7	0.530
TG; cm ²	39.0 ± 5.3	37.7 ± 4.9	0.177
LFC; cm ²	65.2 ± 7.1	63.9 ± 7.4	0.157
TG/LFC	0.600 ± 0.066	0.592 ± 0.066	0.594

減量前後で有意差のあった項目を赤字で示す

特に、AHI 変化量と PNS-P 変化量には有意な正相関を認めた ($r=0.587, p=0.045$)。[図 3]



[図 3]BMI の変化量と PNSP 変化量との相関関係

PNS-P の長い OSAS 症例は、減量効果による重症度の改善が期待できることが示唆された。

以上の結果から、セファログラムや MRI 画像解析による解剖学的バランス理論を用いることによって、OSAS の発症と重症化病態を把握し、減量治療効果も予測することが可能であると判断された。また、特にセファログラム撮影は、MRI 施設のないクリニックにおいても施行でき、利便性や医療費削減に優れることが示唆される。今後、セファログラムや MRI による画像解析を用いた前向き研究を行い、より精度の高い OSAS の病態把握法の開発や減量治療の効果判定を行っていく予定である。

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 5 件)

1. Oropharyngeal crowding closely relates to aggravation of obstructive sleep apnea. Ito E, Tsuiki S, Maeda K, Okajima I, Inoue Y. Chest. 2016 Mar 17. pii: S0012-3692(16)41643-0. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.005. [Epub ahead of print] (査読有)
2. Progression of obstructive sleep apnoea syndrome in Japanese patients. Hayashida K, Kobayashi M, Namba K, Ueki Y, Nakayama H, Ito E, Higami S, Inoue Y. Sleep Breath. 2016 May;20(2):711-8. doi: 10.1007/s11325-015-1286-8. (査読有)
3. Maeda K, Tsuiki S, Nakata S, Suzuki K, Itoh E, Inoue Y. Craniofacial contribution to residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children: a preliminary study. J Clin Sleep Med. 2014 Sep 15;10(9):973-7. doi: 10.5664/jcsm.4028. (査読有)
4. Upper airway anatomical balance contributes to optimal continuous positive airway pressure for Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Ito E, Tsuiki S, Namba K, Takise Y, Inoue Y. J Clin Sleep Med. 2014 Feb 15;10(2):137-42. doi: 10.5664/jcsm.3438. (査読有)
5. Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. Tsuiki S, Ito E, Isono S, Ryan CF, Komada Y, Matsuura M, Inoue Y. Chest. 2013 Aug;144(2):558-63. doi:

10.1378/chest.12-2609. (査読有)

[学会発表](計6件)

主な学会発表

.伊藤永喜 對木悟 柳原万里子 前田恵子 井上雄一 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者におけるセファログラムとMRIを用いた上気道解剖学的バランス理論の検討 日本睡眠歯科学会第14回学術集会 2015年11月23日 藤田保健衛生大学(愛知県豊明市)

.伊藤永喜 對木悟 柳原万里子 前田恵子 井上雄一 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における2次元と3次元画像解析を用いた上気道解剖学的バランス理論の検討 日本睡眠学会第40回定期学術集会 2015年7月2日 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市)

.伊藤永喜 柳原万里子 井上雄一 對木悟 活動量計による運動管理:閉塞性睡眠時無呼吸症候群臨床への応用 日本睡眠歯科学会第13回学術集会 2014年11月8日 日本大学会館(東京都千代田区)

.伊藤永喜 對木悟 柳原万里子 鍵村達夫 菊池隆 井上雄一 分類回帰樹木法を用いた閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度の多変量回帰モデルの構築 日本睡眠学会第39回定期学術集会 2014年7月3日 あわぎんホール(徳島県徳島市)

.伊藤永喜 對木悟 難波一義 滝瀬雄二 前田恵子 井上雄一 肥満を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における重症度と顎顔面形態との関連 日本睡眠学会第38回学術定期術集会 2013年6月28日 秋田市にぎわい交流館あう(秋田県秋田市)

.伊藤永喜 井上雄一 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のCPAP至適圧と顎顔面形態 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013年4月20日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

[図書]筆頭のみ記載する(計2件)

.伊藤永喜 井上雄一 睡眠障害国際分類 第3版 日本臨床 73(6):916-923.2015

.伊藤永喜 井上雄一 睡眠呼吸障害の病態生理 JOHNS 30(4):453-458 2014

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 永喜(ITO EIKI)
公益財団法人神経研究所・研究部・
研究員

研究者番号 90287681

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携協力者 なし

(4) 研究協力者

井上 雄一(INOUE YUICHI)
公益財団法人神経研究所・研究部・
センター長

研究者番号 50213179

對木 悟(TSUIKI SATORU)
公益財団法人神経研究所・研究部・
研究員

研究者番号:90376765

前田 恵子(MAEDA KEIKO)
公益財団法人神経研究所・研究部・
研究員

研究者番号 30529938

中村 真樹(NAKAMURA MASAKI)
公益財団法人神経研究所・研究部・
研究員

研究者番号 70375054