

【45】

氏 名 成 川 公 貴

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第725号

学位授与の日付 平成26年2月28日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 **Obesity and craniofacial abnormalities are independent causal factors for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome**

（閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群における肥満と顎顔面形態の異常はそれぞれが独立した原因因子である）

論文審査委員 (主査) 教授 平 田 幸 一

(副査) 教授 春 名 眞 一

教授 下 田 和 孝

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAHS）は、睡眠中の上気道狭窄によって、無呼吸・低呼吸を呈する疾患である。その原因として、肥満が最大のリスク因子として考えられているが、それ以外にも顎顔面形態、鼻閉・鼻中隔彎曲症などの鼻の問題、アデノイド・扁桃肥大、女性では妊娠や閉経、飲酒などがリスク因子としてあげられている。特に、日本人は解剖学的に睡眠呼吸障害を発症しやすい顔面頭蓋骨格をしているため、OSAHSが生じやすいと考えられているが、顎顔面形態と肥満との関係はいまだ明らかでない。

【目 的】

本研究では、OSAHSの原因として、肥満ならびに顎顔面形態の異常がリスク因子となり得るのか、そして、それぞれの因子は独立したものなのか、あるいは関連して相互に影響を及ぼすのか、明らかにすることを目的とする。

【対象と方法】

対象は、獨協医科大学倫理委員会の承認を得て、獨協医科大学神経内科でOSAHSと診断された、非無歯顎患者60名である。また、対照は、無作為に選んだ非OSAHSのボランティア40名である。方法は、肥満度にはbody mass index（BMI）を用い、BMI 25kg/m²以上を肥満群、BMI 25kg/m²以下を非肥満群と分類した。また、それぞれの顎顔面形態を側方頭部X線規格写真（セファロ）を用いて

Ricketts法とDowns-Northwestern法（D-N法）で以下の項目を測定し分析した。

①Fx (facial axis) ②TFH (total facial height) ③LFH (lower facial height) ④Xi axis ⑤mand. arc (mandibular arc) ⑥SNA ⑦ANB ⑧SNB ⑨Xi-PM ⑩Gn-Cd ⑪Pog-Go ⑫MP-H ⑬ANS-H ⑭H-VL ⑮N-Ba ⑯Ba-PNS ⑰AA-PNS ⑱ANS-PNS

まず、OSAHS患者と健常者の顎顔面形態を比較検討し、そして、OSAHS患者と健常者のBMIを比較検討し、さらにOSAHS患者を肥満群、非肥満群に分類し、それぞれの顎顔面形態について比較検討した。

統計検定には、Mann-Whitney U testを用い、解析には、Stat-View 5.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

【結 果】

1. OSAHS患者と健常者の顎顔面形態の比較

Fx : OSAHS ($74.7 \pm 12.6^\circ$) < 健常者 ($82.2 \pm 4.4^\circ$) $p=0.0026$ 、LFH : OSAHS ($59.5 \pm 13.1^\circ$) > 健常者 ($50.0 \pm 4.9^\circ$) $p<0.0001$ 、Gn-Cd : OSAHS ($127.3 \pm 7.4\text{mm}$) < 健常者 ($131.6 \pm 6.7\text{mm}$) $p=0.0034$ 、Pog-Go : OSAHS ($80.5 \pm 5.2\text{mm}$) < 健常者 ($83.0 \pm 5.2\text{mm}$) $p=0.0369$ 、MP-H : OSAHS ($21.2 \pm 5.7\text{mm}$) > 健常者 ($16.5 \pm 5.8\text{mm}$) $p=0.0002$ 、ANS-H : OSAHS ($101.8 \pm 7.0\text{mm}$) > 健常者 ($97.7 \pm 6.9\text{mm}$) $p=0.0052$ 、その他の項目では有意な差は認められなかった。

以上より、OSAHS患者は、健常者よりも、比較的下顎骨が小さく、後方に位置し、舌骨が低位であることが明らかになった。

2. OSAHS患者と健常者のBMIの比較

OSAHS患者の平均BMIは、 $25.0 \pm 3.6\text{kg/m}^2$ ($n=60$)、同様に健常者では、 $23.2 \pm 3.4\text{kg/m}^2$ ($n=40$) で、OSAHS患者の平均BMIが有意に高く ($p=0.0003$)、OSAHSの発症に肥満が関与するものと思われた。

3. OSAHS患者における肥満群と非肥満群の顎顔面形態の比較

OSAHS患者を肥満と非肥満で分類したところ、肥満群の平均BMIは $27.6 \pm 4.6\text{kg/m}^2$ ($n=32$)、非肥満群の平均BMIは $22.1 \pm 3.4\text{kg/m}^2$ ($n=28$) であった。

これら肥満群、非肥満群について、それぞれの顎顔面形態を比較検討したところ、いずれの計測項目においても有意な差を認めず、OSAHS患者では肥満と非肥満で顎顔面形態に相違はないと思われた。

【考 察】

OSAHSの原因因子のひとつとして、顎顔面形態の異常が挙げられているが、現在のところ、必ずしも見解の一致はみられていない。本研究の結果では、OSAHS患者の顎顔面形態は、健常者と比較して、下顎骨が前後的に小さく、下後方に位置し、舌骨が低位であり、顎顔面形態の異常はOSAHSの一因であることを明らかにした。本研究では、顎顔面形態の分析には、D-N法ならびにRicketts法を用いたが、OSAHS患者における下顎骨の形態異常は、D-N法では明らかにすることはできなかった。OSAHSの発症に顎顔面形態は関連しないとした従来の報告では、顎顔面形態の分析を行うに当

たり、D-N法を用いていることより、分析方法に問題があるものと考えられ、Ricketts法は、OSAHS患者の顎顔面形態を分析する上で、とても有効な手段と考えられた。

また、肥満と顎顔面形態との関連について、肥満のOSAHS患者には顎顔面形態の異常はみられず、肥満による軟組織の異常により発症するが、非肥満患者では、顎顔面形態の異常により気道幅の狭小化をきたしOSAHSを発症するとし、肥満と非肥満患者ではOSAHS発症の原因が明らかに異なるとされている (Paoli, 2001)。しかしながら、本研究では、OSAHS患者の顎顔面形態は、肥満患者と非肥満患者の間で有意な差は認められず、肥満患者においても顎顔面形態の異常がみられた。この相違は、人種間における骨格の違いが関係していることが考えられ、日本人におけるOSAHSの原因は、肥満と顎顔面形態はそれぞれが独立した因子ではあるものの、従来の報告のように必ずしも明確に分けられるものではなく、OSAHSのリスク因子として相互に影響することが考えられた。

【結 論】

本研究より、日本人におけるOSAHSの原因として、肥満と顎顔面形態の異常は完全に独立したのではなく、相互に影響することが考えられ、OSAHSの診断や治療方法を選択する上で、顎顔面形態の特徴を分析することは重要であると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) の原因は、形態的異常と機能的異常に大別されるが、形態的異常のひとつである肥満は、特に重要な危険因子であると考えられている。また、口腔外科領域においては、顎顔面形態異常がOSAHSの原因因子となることが報告され、欧米人と比べ、肥満の少ない日本人では、重要な危険因子であるとされている。近年では、肥満と顎顔面形態との関係について検討されており、OSAHS患者における肥満患者には顎顔面形態異常はなく、非肥満患者にのみ顎顔面形態異常がみられるとする報告がみられる一方、それを否定するものなど、なお一定の見解が得られていない。申請論文は、OSAHS患者と健常者の肥満度と顎顔面形態の特徴を分析し、その関係について明らかにすることを目的としている。対象は、OSAHSと診断された60名で、健常者ボランティア40名を対照としている。方法は、肥満度はbody mass index (BMI) を用い、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を肥満群、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以下を非肥満群と分類し、また、それぞれの顎顔面形態を側方頭部X線規格写真 (セファロ) を用いてRicketts法とDowns-Northwestern法 (D-N法) により分析を行い、①OSAHS患者と健常者のBMI、②OSAHS患者と健常者の顎顔面形態、③OSAHS患者における肥満と非肥満患者の顎顔面形態について検討した。その結果、①OSAHS患者は、健常者に比べ肥満患者の占める割合が有意に多く、また、OSAHS患者の平均BMIは健常者の平均BMIに比べ有意に高いこと、②OSAHS患者の顎顔面形態は、健常者よりも下顎骨が小さく後方に位置し、舌骨が低位であること、そして、これらの分析にはRicketts法が有用であったこと、③OSAHS患者における肥満群と非肥満群の顎顔面形態には、有意な差は認められず、また、健常者に比較し、OSAHS患者は、肥満・非肥満に関わらず、下顎は小さく、舌骨は後下方に位置していた。としている。これらの結果が

ら、日本人のOSAHS患者は、肥満・非肥満に関わらず、顎顔面形態の異常が認められることより、OSAHSの原因として、肥満と顎顔面形態はそれぞれが影響を受けることなく独立した危険因子であり、OSAHSの診断にあたり、顎顔面形態の分析は重要であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

OSAHS患者と健常者の顎顔面形態を、通法に基づき頭部X線規格写真を用い分析し、それぞれの計測項目の比較検討を行っている。研究目的を明確に設定し、それに即した検討が行われており本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

顎顔面形態の分析に、従来は単独で用いられていたDowns-Northwestern法とRicketts法の両者を用いることで、測定方法の有用性のみならず、報告されている矛盾点が解明され、OSAHS患者における顎顔面形態に関する今後の研究に重要な示唆を与えた。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象例を設定の下、標準的な方法による顎顔面形態の分析と統計解析を用いて、OSAHS患者と健常者、ならびにOSAHS患者における肥満群と非肥満群の関係を比較・検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものでなく、解剖学、歯科矯正学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、OSAHS患者において、肥満と顎顔面形態の異常が、OSAHSの原因としてそれぞれが影響を受けることなく、独立した危険因子であると結論づけている。今後、OSAHS患者の顎顔面形態を詳細に分析することは、治療方法の選択や治療効果を予測するために必要であり、治療成績の向上に寄与する大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、日本人のOSAHS患者における原因因子上の問題点とアプローチ方法を明確に設定し、顎顔面形態の分析の理論と実践を学んだ上で、研究計画および方法を立案し、さらに適切に本研究を遂行し貴重な知見を得ており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Dokkyo Journal of Medical Sciences

41 : 13-19, 2014