閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置が 睡眠の質へ及ぼす影響

有坂 岳大¹⁾・伊藤智恵美¹⁾・森下 仁史¹⁾
塚本 裕介¹⁾・佐藤 一道²⁾・外木 守雄¹⁾
山根 源之^{1,2)}・中島 庸也³⁾

Effect of oral appliances on quality of sleep in obstructive sleep apnea syndrome

ARISAKA Takehiro¹⁾・Ito Chiemi¹⁾・MORISHITA Hitoshi¹⁾
TSUKAMOTO Yusuke¹⁾・SATO Kazumichi²⁾・TONOGI Morio¹⁾
YAMANE Gen-yuki^{1,2)}・NAKAJIMA Tsuneya³⁾

Abstract:

Purpose: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disease that can affect life prognosis, against a background of respiratory disorder during sleep and decreased quality of sleep. The first-choice treatment for OSAS is continuous positive airway pressure (CPAP), but dislodgment of the CPAP device has been described in a number of cases. Oral appliances (OA) work well in mild to moderate OSAS, even in cases where CPAP devices are displaced. Respiratory impairment has been evaluated in many institutions to assess therapeutic effectiveness. The present study evaluated and compared the quality of sleep before and after use of OA. We focused on changes in the quality of sleep.

Methods: The study group comprised 73 patients who underwent OA treatment at Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital between July 2003 and December 2008. The patients were divided into an improvement group and non-improvement group and studied. The improvement group comprised 42 patients in whom the apnea hypopnea index on overnight polysomnography improved to >50% or ≤5/h. The other 31 patients were in the non-improvement group. Sleep parameters (i.e., sleep stage, sleep latency, rapid eye movement [REM] sleep latency, sleep efficiency, and total arousal index) before and after treatment were compared, and the effect of OA on the quality of sleep was investigated, adjusting for disease severity.

Results: In patients with moderate and severe OSAS in the improvement group, the proportion of Stage REM significantly increased and the proportion of Stage I as well as the total arousal index significantly decreased. In addition, the proportion of Stage II in patients with moderate OSAS in the improvement group decreased significantly.

Discussion: The use of OA improved breathing disorders such as apnea and hypopnea in patients with moderate and severe OSAS and reduced the total arousal index, resulting in normalization of the sleep stage cycle. The present study demonstrates that treatment of OSAS requires not only improvements in respiratory disorders, but also adequate consideration of sleep quality.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome: OSAS (閉塞性睡眠時無呼吸症候群), oral appliance: OA (口腔内装置), quality of sleep (睡眠の質), polysomnography: PSG (終夜睡眠ポリソムノグラフィ検査)

¹⁾ 東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座
(主任: 片倉 朗教授)

²⁾ 東京歯科大学口腔がんセンター
(主任: 柴原孝彦センター長)

³⁾ 東京歯科大学市川総合病院耳鼻咽喉科
(主任: 中島庸也教授)

¹⁾ Department of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial Surgery,

Tokyo Dental College (Chief: Prof. AKIRA Katakura)

²⁾ Oral Cancer Center, Tokyo Dental college (Chief: Dr. TAKAHIKO Shibahara)

³⁾ Division of Otorhinolaryngology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College (Chief: Prof. NAKAJIMA Tsuneya)

受付日: 2010 年 7 月 26 日

採択日: 2013 年 2 月 26 日

緒 言

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome 以下 OSAS) は、睡眠中の繰り返す閉塞性の呼吸障害のために、睡眠が分断され睡眠不足となり日中傾眠や活動度の低下を示す疾患である。また、長期間未治療で経過した場合に心循環器疾患、内分泌疾患、精神疾患を合併し、その生命予後への影響も数多く報告されている^{1~3)}。

OSAS に対する確立した保存的治療には、経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure 以下 nCPAP) と口腔内装置 (oral appliance 以下 OA) がある。しかし nCPAP による治療は、その操作性、携帯性、マスクの違和感などにより継続的に使用できない症例も少なくない。

2005 年の American Academy of Sleep Medicine⁴⁾ が提唱した OSAS の治療指針によると OA の適応は軽症もしくは中等症以下の症例あるいは nCPAP のコンプライアンス不良な重症とされている。

現在、OA には数多くの種類が存在するが、その形態により二つに大別される。下顎を前方に牽引し保持する下顎前方移動型 (mandibular advancement device 以下 MAD) と舌を前方に突出させる舌前方保持型 (tongue retaining device) である。

これまでに OA の治療効果として呼吸障害に関する評価は数多く報告されているが、眠りの深さや睡眠時間などの睡眠の質への影響はあまり検討されていない。一方 nCPAP 治療では、以前より呼吸障害の改善が睡眠段階に影響を与えることが報告されている⁵⁾。OSAS の治療目標は、呼吸障害の改善だけでなく、呼吸障害の改善によって得られる睡眠の質の改善にもある。そこでわれわれは OA を使用することによる睡眠の質の変化に関して評価を行ったので報告する。

対象および方法

東京歯科大学市川総合病院では、耳鼻咽喉科にて終夜睡眠ポリソムノグラフィ (polysomnography 以下 PSG) 検査を行い、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index 以下 AHI) により重症度を分け、耳鼻咽喉科医師により OSAS の診断および治療方針の決定を行っている⁶⁾。

また当院では MAD タイプで上下固定式の OA (写真 1) を主に適応し、下顎の位置決定は下顎最大前方移動量の約 70% の位置で固定し作製している。装着後は約 3 か月で PSG 検査による効果判定を行っている。

1. 対 象

2005 年 7 月から 2008 年 12 月まで東京歯科大学市川総

写真 1 当院で使用している MAD
上・下顎固定式で、下顎を前方に牽引し保持する形態を使用している。

表 1 重症度別 症例数

	軽症	中等症	重症	合計
改善群 (例)	13	18	11	42
非改善群 (例)	11	15	5	31
合 計	24	33	16	73

合病院へいびき、もしくは就寝時の無呼吸を主訴に来院し、耳鼻咽喉科にて診断のため PSG 検査を施行後、OA 治療を行い効果判定の PSG 検査が行えた 73 例を対象とし、改善群と非改善群に大別し検討した。改善群は多くの文献で使用されている⁷⁾ AHI が 50% 以上の改善を認めた症例、または AHI が 5/h 以下に改善した 42 例とし、それ以外の 31 例を非改善群とした。改善群のうち軽症 ($5 \leq \text{AHI} < 15$) は 13 例、中等症 ($15 \leq \text{AHI} < 30$) は 18 例、重症 ($\text{AHI} \geq 30$) は 11 例であった。非改善群では軽症 11 例、中等症 15 例、重症 5 例であった (表 1)。

2. 評価項目 (図 1)

OA 装着前後で行われる PSG 検査項目のうち ①睡眠段階 (stage I~III+IV, REM) ②入眠潜時 ③ REM 潜時 ④睡眠効率 ⑤全覚醒指数を統計ソフト (SPSS 8.0J for windows) を使用し重症度別に Wilcoxon 検定を用いて評価した。また性別、年齢、BMI も調査した。

3. PSG 検査

当院では OSAS の診断および OA 装着後の効果判定に終夜 PSG 検査を施行している。終夜 PSG 検査には RESPIRONICS

図1 睡眠パラメータについて

- ① 睡眠段階は睡眠の深度を示し、Stage REM は浅い睡眠を、stage III+IV は深い睡眠を意味し、睡眠全体への割合 (%) で表現される。
- ② 入眠潜時は消灯から入眠までの時間 (分) で表される。
- ③ REM 潜時は入眠から最初の stage REM までの時間 (分) で表される。
- ④ 睡眠効率は入眠後の覚醒時間を除いた睡眠時間 (総睡眠時間) が就床から起床までの時間 (総就床時間) に占める割合 (%) で表現される。
- ⑤ 全覚醒指数は1時間平均の覚醒回数で表現される。

表2 性別、年齢、BMI の比較

性別 (例)	改善群	非改善群
男 性	30	22
女 性	12	9

年齢 (歳)	軽 症	中等症	重 症	全 体
改 善 群	46.54 ± 14.52	50.22 ± 11.22	47.64 ± 15.78	48.0 ± 13.16
非改善群	54.82 ± 15.40	51.80 ± 13.51	71.20 ± 4.82	56.0 ± 14.67

BMI (Kg/m ²)	軽 症	中等症	重 症	全 体
改 善 群	25.09 ± 3.35	23.79 ± 2.84	23.74 ± 3.27	24.15 ± 3.10
非改善群	23.36 ± 2.49	25.10 ± 3.41	23.14 ± 3.27	24.17 ± 3.13

社製 Alice 4 を使用し、脳波 (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1)、眼球運動、筋電図 (頤筋、前脛骨筋)、心電図、サーミスタによる鼻・口の気流、胸腹壁運動、鼾音、オキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度および体位測定を睡眠検査技師による終夜監視下に行っている。睡眠段階の判定は Rechtschaffen & Kales の国際基準⁸⁾ に則り視察判定を行い 10 秒以上の換気停止を無呼吸、10 秒以上の呼吸 flow の低下に、3 % 以上の desaturation または微小覚醒反応を伴った場合を低呼吸と定義した。

結 果

改善群は男性 30 例、女性 12 例、平均年齢 48.0 ± 13.16 歳、平均 BMI 24.15 ± 3.10 kg/m² であり、非改善群は、男性 22 例、女性 9 例、平均年齢 56.0 ± 14.67 歳、BMI 24.17 ± 3.13 kg/m² の症例群であった (表 2)。また、AHI は改善群で OA 装着前に平均 24.76 ± 14.38/h であったものが OA 装着後に平均 6.32 ± 3.30/h となり、非改善群では OA 装着前に平均 21.06 ± 13.24/h であったものが OA 装着後

に平均 $20.45 \pm 12.32/\text{h}$ となった (表 3)。

OA 装着前後の各検査項目の結果は、軽症例の改善群で全覚醒指数が装着前に平均 16.65 ± 6.56 から装着後に平均 12.55 ± 8.89 へと減少傾向を認めたが、睡眠段階には大きな変化を認めなかった (表 4)。

中等症例の改善群では StageREM の割合が装着前に平

均 $14.63 \pm 7.64\%$ から装着後に平均 $18.72 \pm 5.19\%$ と有意に増加した。また Stage I の割合は装着前に平均 $20.09 \pm 9.48\%$ から装着後に平均 $10.82 \pm 5.20\%$ と有意に減少した。Stage II の割合は装着前に平均 $61.72 \pm 9.91\%$ から装着後に平均 $67.97 \pm 9.76\%$ と有意に増加した。また全覚醒指数も装着前に平均 20.68 ± 8.58 回/h から装着後に平均 11.96 ± 4.89 回/h と有意に減少する結果となった (表 5)。

重症例の改善群では StageREM の割合が装着前に平均 $11.90 \pm 3.66\%$ から装着後に平均 $16.08 \pm 6.02\%$ と有意に増加した。Stage I の割合は装着前に平均 $33.31 \pm 21.39\%$ から装着後に平均 $22.89 \pm 15.61\%$ と有意に減少した。全覚醒指数は装着前に平均 38.41 ± 11.30 回/h から装着後に平均 17.26 ± 7.35 回/h と有意に減少した。そして REM 潜時は装着前に平均 147.18 ± 57.17 分から平均 105.86 ± 54.44 分と減少傾向を認めた (表 6)。

非改善群では、今回検討した睡眠パラメータに有意な差を認めなかった (表 7～9)。

考 察

OSAS の病態は、舌根部気道だけでなく軟口蓋部気道が閉塞する⁹⁾ ことで呼吸障害が生じ、無呼吸や低呼吸から

表 3 AHI の変化 (回/h)

改善群	OA 装着前	OA 装着後
軽 症	12.81 ± 1.68	4.32 ± 2.18
中 等 症	21.11 ± 4.58	6.17 ± 3.02
重 症	44.85 ± 12.43	8.95 ± 3.24
全 体	24.76 ± 14.38	6.32 ± 3.30

非改善群	OA 装着前	OA 装着後
軽 症	11.66 ± 2.57	11.65 ± 4.01
中 等 症	19.71 ± 4.84	21.11 ± 9.45
重 症	45.80 ± 14.19	37.86 ± 13.83
全 体	21.06 ± 13.24	20.45 ± 12.32

表 4 軽症例 改善群の結果

改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	17.60 ± 12.37	65.30 ± 13.66	1.58 ± 3.31	15.52 ± 4.54
OA 装着後	12.33 ± 4.97	69.85 ± 9.43	1.53 ± 3.99	16.28 ± 7.67
P 値	0.084	0.182	0.672	0.506

改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回/h)
OA 装着前	15.85 ± 13.98	122.77 ± 60.40	79.38 ± 8.63	16.65 ± 6.56
OA 装着後	12.16 ± 8.59	125.62 ± 8.59	79.85 ± 13.03	12.55 ± 8.89
P 値	0.29	0.813	0.917	0.055

表 5 中等症例 改善群の結果

改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	<u>20.09 ± 9.48</u>	<u>61.72 ± 9.91</u>	3.56 ± 8.08	<u>14.63 ± 7.64</u>
OA 装着後	<u>10.82 ± 5.20</u>	<u>67.97 ± 9.76</u>	2.49 ± 5.55	<u>18.72 ± 5.19</u>
P 値	<u>0.001</u>	<u>0.01</u>	0.433	<u>0.013</u>

改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回/h)
OA 装着前	22.14 ± 25.10	116.89 ± 16.87	81.84 ± 10.88	<u>20.68 ± 8.58</u>
OA 装着後	19.86 ± 16.87	105.75 ± 53.88	86.11 ± 7.90	<u>11.96 ± 4.89</u>
P 値	0.74	0.155	0.21	<u>0.0004</u>

表6 重症 改善群の結果

改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	<u>33.31 ± 21.39</u>	51.33 ± 19.23	3.45 ± 4.13	<u>11.90 ± 3.66</u>
OA 装着後	<u>22.89 ± 15.61</u>	58.54 ± 13.15	2.40 ± 4.57	<u>16.08 ± 6.02</u>
P 値	<u>0.033</u>	0.131	0.463	<u>0.033</u>

改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回 /h)
OA 装着前	13.91 ± 7.61	147.18 ± 57.17	75.16 ± 15.30	<u>38.41 ± 11.30</u>
OA 装着後	10.23 ± 3.83	105.86 ± 54.44	81.81 ± 11.71	<u>17.26 ± 7.35</u>
P 値	0.154	0.059	0.062	<u>0.004</u>

表7 軽症例 非改善群の結果

非改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	13.21 ± 9.51	68.00 ± 9.25	2.25 ± 5.73	16.55 ± 7.14
OA 装着後	14.34 ± 6.79	66.23 ± 10.64	1.08 ± 1.54	18.32 ± 7.74
P 値	0.374	0.248	0.327	0.374

非改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回 /h)
OA 装着前	27.09 ± 20.87	97.91 ± 57.31	82.78 ± 11.62	13.04 ± 5.36
OA 装着後	14.5 ± 8.41	113.36 ± 77.18	82.25 ± 13.26	14.31 ± 4.56
P 値	0.083	0.213	0.929	0.374

表8 中等症例 非改善群の結果

非改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	14.51 ± 6.41	64.31 ± 12.14	4.82 ± 8.18	16.35 ± 6.08
OA 装着後	17.42 ± 6.31	59.75 ± 9.94	4.65 ± 7.96	18.16 ± 8.12
P 値	0.084	0.061	0.724	0.974

非改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回 /h)
OA 装着前	13.47 ± 8.13	133.53 ± 78.21	78.55 ± 14.49	17.24 ± 5.55
OA 装着後	15.77 ± 13.67	112.87 ± 53.83	81.72 ± 8.48	19.77 ± 8.97
P 値	0.556	0.363	0.629	0.334

表9 重症 非改善群の結果

非改善群	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III + IV (%)	Stage REM (%)
OA 装着前	37.20 ± 19.73	49.54 ± 14.80	0.96 ± 1.11	12.30 ± 8.82
OA 装着後	35.58 ± 19.02	50.44 ± 16.89	0.76 ± 1.54	13.22 ± 5.20
P 値	0.893	0.893	0.593	0.686

非改善群	入眠潜時 (分)	REM 潜時 (分)	睡眠効率 (%)	全覚醒指数 (回 /h)
OA 装着前	16.40 ± 15.08	165.60 ± 100.40	62.02 ± 14.33	37.08 ± 12.18
OA 装着後	10.40 ± 4.16	107.40 ± 93.74	73.58 ± 7.99	31.66 ± 11.60
P 値	0.465	0.08	0.138	0.5

の呼吸再開時に覚醒反応を起こす¹⁰⁾。これを繰り返すことにより、睡眠は分断化され睡眠時間および深睡眠 (Stage III+IV) は減少し、結果として熟眠感の欠落、日中傾眠や日中活動度の低下をきたし、社会的・経済的に影響を及ぼすとされている。

MAD は、睡眠中の舌根部気道だけでなく軟口蓋部気道を拡大することで、その効果があるとされている¹¹⁾。MAD 作製における下顎の位置決定は最大前方位の約 60～70%の位置が望ましいとされ、67%～最大前方位で軟口蓋部気道の広がり認められ、また、鼻腔抵抗の減少がみられるとも報告されている^{12,13)}。しかし、最大前方位の 50%以上下顎を前方移動させることにより、副症状が発現しはじめるという報告もある¹⁴⁾。副症状としては、装置の不快感、顎関節症状、口腔乾燥や咬合の変化などが報告^{15～17)}されており、装置を使用すること自体が睡眠の妨げとなることも考えられ配慮が必要である。今回われわれは OSAS に対し OA 治療を行った症例を対象とし重症度別に、OA 装着前後で PSG 検査を行い、どのように睡眠の質が変化しているかを検討した。

今回の結果より軽症例の改善群において、睡眠段階に変化がなかったことは、軽症例では睡眠を大きく変化させる程の呼吸障害が少ないため、装着前後でその割合に変化がなかったものと考えられた。そして全覚醒指数が減少傾向にあったということは、呼吸障害の改善による覚醒回数の減少のためと考えられた。

また中等症例および重症例の改善群において、OA 装着前後で StageREM の割合が有意に増加したことは、以下の理由が考えられる。StageREM においては筋肉が弛緩しやすいため、呼吸障害が起こりやすく、覚醒反応も起こりやすい。しかし OA 治療を行うことにより StageREM の覚醒反応を伴う呼吸障害が減少し、StageREM が分断されずに継続できたため、その割合が増加したものと考えられた。次に、OA 装着前後で Stage I の割合が有意に減少したことは、Stage I で発生していた覚醒反応を伴う呼吸障害が、OA 装着により改善し、睡眠の段階が Stage I から Stage II へと順調に移行できたものと考えられた。そのため、中等症例では、Stage II の割合が有意に増加したと考えられた。

また、重症例で REM 潜時が減少したという結果は、正常な睡眠で StageREM は睡眠の最後に出現し、それが終了することで一つの睡眠周期となる。OA 装着前には呼吸障害による覚醒反応で StageREM までの到達が妨げられていたものが、OA 治療により睡眠周期を分断していた覚醒反応が減少し StageREM までの到達時間が短縮した結果、REM 潜時が短縮したものと考えられた。

非改善群において、今回検討した睡眠パラメータに変化がなかったことは、OA 使用による呼吸障害の改善がなく

睡眠自体にも変化が起こらなかったものと考えられた。

Petitjean ら¹⁸⁾ は、OA を装着し AHI < 10 に改善した症例に対し睡眠の質の変化を検討し、Stage I の減少と Stage REM および Stage III+IV の増加、覚醒反応の減少を報告している。今回のわれわれの検討でも同様に Stage I、Stage II と覚醒反応は変化していたが、Stage III+IV には変化がなかった。これは対象群に若年者が少なく、また検査回数が 2 回目ということもあり検査への順応が十分でなかったためと考えられた¹⁹⁾。

また欧米と比較し非肥満の OSAS が多い本邦において、体重の減少が AHI に影響しにくく、生涯 OA や CPAP を装着し続けなくてはならない症例が多いと考えられる。そのため OA 装着による副作用はもちろんのこと睡眠の質の変化にも着目し、総合的によりよい睡眠を提供していかなくてはならないと考えられた。

結 語

今回の検討により、OSAS に対する OA 治療は、呼吸障害を改善することによって、特に中等症以上の症例で「睡眠の質」を改善することが示唆された。

謝辞

今回、PSG 検査にあたり東京歯科大学市川総合病院の臨床検査技師の皆様に深謝いたします。

引用文献

- 1) He J, Keyger MH, et al : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. experience in 385 male patients. Chest 94: 9-14, 1988.
- 2) Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, et al : Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive air way pressure. Chest 128: 624-633, 2005.
- 3) Marin JM, Carrizo SJ, et al : Long-term cardiovascular outcomes in men with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365: 1046-1053, 2005.
- 4) Kushida CA, Morgenthaler TI, et al : Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. Sleep 29: 240-243, 2006.
- 5) Issa FG and Sullivan CE : The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 63: 10-17, 1986.
- 6) Nakajima T, Hayama T, et al : Approach to obstructive sleep apnea syndrome at Tokyo Dental College,

- Ichikawa General Hospital. Bull Tokyo Dent Coll 45:181-187, 2004.
- 7) Ferguson KA and Lowe AA : Oral Appliances for Sleep-Disordered Breathing. Principles and Practice of SLEEP MEDICINE, 2005. 1098-1108
  - 8) Rechtschaffen A and Kales A : A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stage of Human Subjects: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1986.
  - 9) Morrison DL, Launois SH, et al : Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea: Am Rev Respir Dis 148: 606-611, 1993.
  - 10) Goncalves MA, Paiva T, et al : Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. Chest 125: 2091-2096, 2004.
  - 11) Tsuiki S, Lowe AA, et al : Effects of mandibular advancement on airway curvature and obstructive sleep apnoea severity. Eur Respir J 23: 263-268, 2004.
  - 12) Tsuiki S, Hiyama S, et al : Effects of a titratable oral appliance on supine airway size in awake non-apneic individuals. Sleep 24: 554-560, 2001.
  - 13) Okawara Y, Tsuiki S, et al : Oral appliance titration and nasal resistance in nonapneic subjects. Am J Orthod Dentofacial Orthop 26: 620-622, 2004.
  - 14) Aarab G, Lobbezoo F, et al : Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. Clin Oral Investig 18: 339-345, 2010.
  - 15) de Almeida FR, Lowe AA, et al : Long-term compliance and side effects of oral appliances used for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med 15: 143-152, 2005.
  - 16) Chen H, Lowe AA, et al : Three-dimensional computer-assisted study model analysis of long-term oral appliance wear. Part 2. Side effects of oral appliances in obstructive sleep apnea patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 134: 408-417, 2008.
  - 17) Cunali PA, Almeida FR, et al : Prevalence of temporomandibular disorders in obstructive sleep apnea patients referred for oral appliance therapy. J Orofac Pain 23: 339-344, 2009.
  - 18) Petitjean T, Chammas N, et al : Principles of mandibular advancement device applied to the therapeutic of snoring and sleep apnea syndrome. Sleep 23 Suppl 4: S166-171, 2000.
  - 19) 白川修一郎：睡眠学 日本睡眠学会編集。第2版，朝倉書店，東京，25-29頁，2009。