二次出版

内視鏡検査による重度閉塞性睡眠時無呼吸の 口腔内装置治療の適応症の診断

佐々生康宏^{1,2)}・野原 幹 司^{1,3)}・奥野健太郎¹⁾
中村 祐 己¹⁾・阪井 丘 芳^{1,3)}

Videoendoscopic diagnosis for predicting the response to oral appliance therapy in severe obstructive sleep apnea

SASAO Yasuhiro^{1,2)}・NOHARA Kanji^{1,3)}・OKUNO Kentaro¹⁾
NAKAMURA Yuki¹⁾・SAKAI Takayoshi^{1,3)}

Abstract:

Purpose: Oral appliance (OA) therapy is indicated for the treatment of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with mild-to-moderate OSA. However, since OA therapy has been reported to be effective in some patients with severe OSA, it may not be possible to determine the indications for OA therapy based on the severity alone. The purpose of this study was to determine the indications for OA therapy using endoscopy in awake patients with severe OSA.

Methods: The subjects were 36 patients (27 males and 9 females) who were given a diagnosis of severe OSA on all-night polysomnography. A nasoendoscope was inserted with each patient in the horizontal position during nasal breathing, and morphological changes in the airways of the velopharynx, oropharynx, and hypopharynx with mandibular advancement were evaluated.

Results: With mandibular advancement, the oropharynx and hypopharynx widened in all patients while the velopharynx widened in 29 patients, but did not widen in 7. The apnea hypopnea index (AHI) reduction rate after OA application was 79.8% (SD, 13.0%) in the group with velopharyngeal widening and 40.6% (SD, 27.0%) in the group without velopharyngeal widening; this difference was significant. In the group with velopharyngeal widening, evaluation of the direction of widening revealed two types: the “all-round type,” characterized by circumferential widening in the anteroposterior and/or lateral directions, and the “lateral dominant type,” characterized by widening mainly in the lateral direction. The AHI reduction rate was 80.1% (SD, 15.0%) for the all-round type and 79.3% (SD, 10.6%) for the lateral dominant type; this difference was significant.

Conclusions: 1. With regard to the indications for OA therapy, findings in the velopharynx may be more important than those in the hypopharynx. 2. The effects of OA therapy can be expected in the presence of velopharyngeal widening, irrespective of its direction. Our results suggest that endoscopic evaluation of morphological changes in the velopharynx with mandibular advancement might play an important role in determining whether OA therapy is indicated.

Key words: endoscopy (内視鏡検査), sleep apnea (睡眠時無呼吸), oral appliance (口腔内装置), velopharynx (鼻咽腔), predict (予測)

¹⁾ 大阪大学歯学部附属病院顎口腔機能治療部
(主任：阪井丘芳教授)

²⁾ ささお歯科クリニック口腔機能センター
(主任：佐々生康宏院長)

³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室
(主任：阪井丘芳教授)

¹⁾ Division for Oral-Facial Disorders, Osaka University Dental

Hospital (Chier: Prof. SAKAI Takayoshi)

²⁾ Sasao Dental Clinic, Center for Oral-Facial Disorders (Prof. Dr. SASAO Yasuhiro)

³⁾ Division for Oral-Facial Disorders, Osaka University Graduate School of Dentistry (Chier: Prof. SAKAI Takayoshi)

受付日：2015年9月17日

採択日：2016年3月29日

※本論文は、英文誌「Sleep and Breathing, 18: 809-815, 2014.」に掲載された論文「Videoendoscopic diagnosis for predicting the response to oral appliance therapy in severe obstructive sleep apnea」を二次出版したものである。

緒 言

閉塞性睡眠時無呼吸症 (OSA; Obstructive Sleep Apnea) の治療の 1 つに、下顎を前方移動させることで気道を開大あるいは気道抵抗を低下させて呼吸路を確保する口腔内装置 (OA; Oral Appliance) を用いた治療法がある。その有効率は 50 ~ 80% と報告されており^{1~5)}、治療効果のしやすい症例と出にくい症例が存在することが知られている。AASM (American Academy of Sleep Medicine) のガイドラインによると⁶⁾、OA 治療は軽度~中等度の OSA または CPAP を適用できない症例が適応とされており、無呼吸低呼吸指数 (AHI; Apnea Hypopnea Index) を指標とした重症度により OA 治療の適応症が選ばれているのが現状である。しかしながら、重度であっても OA 治療が有効であった症例が報告されていることから⁷⁾、重症度のみが OA 治療の適応症を判断する根拠にはならないと考えられる。OA 治療の適応症は AHI のみで判断するのではなく、治療前に適切な評価を行い治療効果を予測して適応症を診断する必要がある。

OA 治療の適応症を判断するためには、実際の閉塞部位である上気道の形態が下顎前方移動に伴いどのように変化するかを捉えることが第一に必要と考えられる。形態を捉える方法として、Cephalometry (側方頭部 X 線規格写真検査)、Computerized Tomography (CT)、Magnetic Resonance Imaging (MRI)、経鼻内視鏡などが使用されている^{8,9)}。このなかでも、経鼻内視鏡は咽頭の水平面を観察することができ、呼気・吸気に伴う咽頭の前・後・左右方向の動的な形態変化を時間連続的にとらえることができることから、睡眠ファイバー検査のように上気道の検査法として活用されている⁷⁾。睡眠ファイバー検査は、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) で併用して行われるものの、検査上の煩雑さや診療システム上の手間から臨床的に使用する機会はほとんどない。本研究では、臨床での使用価値を高めるために、覚醒下で内視鏡を使用し、OA 治療の適応症を判断することを目的として、下顎前方移動時の気道の形態的变化が睡眠時の OA 治療の効果にどのように反映するかを検討した。

対象および方法

被験者

2005 年から 2012 年の 7 年間に大阪大学歯学部附属病院を受診した患者で、睡眠クリニックにて PSG で AHI が 30 以上の重度 OSA と診断されたすべての日本人 36 名 (男性 27 名、女性 9 名) を対象とした。平均年齢は 57.6 (± 11.6) 歳であった。肥満度 (BMI; Body Mass Index) は 24.5 (±

3.3) であった。なお、本研究は大阪大学歯学部倫理委員会の承認 (H19-E3-1) を得て、被験者の同意を得て行った。

終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG)

PSG における無呼吸は、10 秒以上の気流停止と定義した。低呼吸は呼吸イベントの活動が 50% 以上低下した状態、および 3 % 以上の末梢動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の降下が 10 秒間以上継続もしくは覚醒反応を伴った状態と定義した。AHI は 1 時間当たりの低呼吸と無呼吸の合計回数と定義した¹⁰⁾。

口腔内装置 (OA)

各症例に対して、下顎を前方位で固定する口腔内装置を作製した。上下顎の石膏模型を用いて、アクリル板 (ERKODENT[®]) を加熱加圧形成器にて上下顎それぞれのマウスピースを作製し、即時重合レジンを用いて被験者の口腔内で上下のマウスピースを固定した。下顎位は、歯や顎関節の疼痛などの副作用が生じない範囲でできるだけ前方の位置で固定するようにした。なお、下顎位はすべての被験者で最大前方移動量の 2/3 以上前方の位置となった。

内視鏡検査および被験作業

内視鏡検査は、経鼻軟性内視鏡 (FNL-10RP3, PENTAX) を用いて 7 年以上の内視鏡に関わる臨床経験のある歯科医師によって施行した。各症例について、ベット上で水平位、鼻呼吸の状態内で内視鏡を挿入し、鼻咽腔および中・下咽頭腔の 2 か所をそれぞれ観察した。被験作業として、中心咬合位から下顎を最前方位に移動する動作を 5 回以上繰り返すように指示した。このとき撮影した内視鏡動画を DVD 記録装置によって録画した。

評価方法

鼻咽腔および中・下咽頭腔の 2 か所について、被験作業によって観察された気道の変化を「開大する (widened)」 「開大しない (not widened)」の 2 段階で評価し (図 1)、さらに開大する方向を「前後」「左右」で評価した。なお、評価は 7 年以上の内視鏡に関わる臨床経験のある歯科医師 2 名による合議制で行った。各症例について OA を作製し、OA 装着時の PSG 検査を施行し、OA 装着前・後の AHI を求めた。得られた AHI から OA 装着による AHI の減少率を算出し、鼻咽腔および中・下咽頭腔それぞれについて気道が開大した群と開大しなかった群の AHI 減少率を比較した。さらに、開大した群のなかで、開大方向の違いによる AHI 減少率の影響を調べるため、前後方向主体の群と左右方向主体の群での AHI 減少率を比較した。

図1 下顎前方移動に伴う中・下咽頭腔 (Oro-hypopharynx) および鼻咽腔 (Velopharynx) の形態変化の評価例

Oro-hypopharynx		Centric occlusal position	→	Advancing the mandible
Widened			→
	Not widened	— ※ No subject		
Velopharynx		Centric occlusal position	→	Advancing the mandible
Widened	All-round type		→
	Lateral dominant type		→
Not widened			→

図2 鼻咽腔が開大した群 (widened) と開大しなかった群 (not widened) の AHI 減少率の比較

鼻咽腔が開大した群では開大しなかった群に比べて有意に AHI 減少率が高い。

図3 鼻咽腔が開大した群における all-round type 群と lateral dominant type 群の AHI 減少率の比較

両者間に有意差はなく、いずれも AHI 減少率が高い。

統計処理

得られたデータはマイクロソフトエクセル統計[®]解析ソフトを用いて解析を行った。2群間の比較は平均値と標準偏差を算出し Welch's t test にて P values < 0.01 を統計的有意として行った。

結 果

すべての症例で OA 装着時の AHI は減少していた。表 1 のごとく AHI 減少率の大きい順に整理した結果、中・下咽頭腔はすべての症例で開大が認められた一方で、鼻咽腔は開大した症例と開大しなかった症例が混在し、開大しなかった症例の順位が低くなる傾向があった。鼻咽腔が開大した群と開大しなかった群の AHI 減少率を求めた結果、開大した群は 79.8% (SD 13.0%)、開大しなかった群は 40.6% (SD 27.0%) で、両群間に有意差が認められた ($t = 3.742$, $P = 0.004$; 図 2)。

次に、鼻咽腔が開大した群について、開大する方向を評価した結果、前後・左右方向に円周状に開大する「all-round type」と、左右方向の開大が主体である「lateral dominant type」に大別されることが明らかとなった (図 1, 表 1)。all-round type と lateral dominant type の AHI 減少率を求めた結果、all-round type は 80.1% (SD 15.0%) と lateral domi-

nant type は 79.3% (SD 10.6%) であり、両群間に有意差は認められなかった ($t = 0.166$, $P = 0.435$; 図 3)。

考 察

今回の結果では、下顎を前方移動したときの中・下咽頭腔はすべての症例で開大したものの、鼻咽腔では開大した症例と開大しなかった症例が認められた。また鼻咽腔が開大した症例では、OA による AHI 減少率が高い傾向があることが明らかになった。このことは、中・下咽頭腔だけではなく鼻咽腔が開大することが OA の治療効果が発揮されるために重要な要素の 1 つであることを示唆している。

文献的にもほとんどすべての OSA 症例で、睡眠時に鼻咽腔の閉塞が起こっていることが報告されており³⁾、閉塞部位としては鼻咽腔が重要であると考えられている。OSA の改善効果として、Isono らは下顎前方移動した前後での Cephalometry の所見を比較した結果、中・下咽頭腔よりも鼻咽腔の前後径が大きくなった症例で OA 治療の成功例が多かったと報告している¹¹⁾。また、外木らは顎矯正手術において下顎骨前方移動術を施行した症例よりも上顎骨前方移動術を施行した症例の方が OSA の改善効果が高かったことを報告しており、上顎骨前方移動により鼻咽腔が開大することが呼吸状態の改善に重要であると考察している¹²⁾。

表1 下顎前方移動したときの中・下咽頭腔 (Oro-hypopharynx) および鼻咽腔 (Velopharynx) の内視鏡所見

Gender	Age	BMI	AHI		AHI reduction rate	Oro-/hypopharynx	Velopharynx	Type of velopharyngeal widening
			Pre-OA	With OA				
M	60	16.9	64.3	2.1	96.7	widened	widened	all-round
M	35	23.5	34.3	1.3	96.2	widened	widened	all-round
M	72	24.6	33.1	1.4	95.8	widened	widened	all-round
M	60	22.9	32.0	1.7	94.7	widened	widened	lateral dominant
M	68	19.1	33.8	2.4	92.9	widened	widened	lateral dominant
F	51	24.7	30.2	2.4	92.1	widened	widened	all-round
F	60	24.9	45.2	3.7	91.8	widened	widened	lateral dominant
F	54	29.4	50.0	4.5	91.0	widened	widened	all-round
M	69	23.9	38.5	3.7	90.4	widened	widened	all-round
M	37	26.0	51.6	5.3	89.7	widened	<i>not widened</i>	—
F	57	22.2	46.1	6.1	86.8	widened	widened	all-round
M	40	18.9	39.6	5.4	86.4	widened	widened	lateral dominant
M	69	26.6	60.0	8.5	85.8	widened	widened	lateral dominant
M	59	21.6	36.8	5.3	85.6	widened	widened	all-round
F	65	21.6	39.0	6.2	84.1	widened	widened	lateral dominant
F	48	26.1	37.1	6.0	83.8	widened	widened	all-round
F	64	17.8	37.5	7.0	81.3	widened	widened	all-round
M	56	24.0	34.0	8.4	75.3	widened	widened	lateral dominant
M	62	23.4	34.1	8.8	74.2	widened	widened	lateral dominant
M	58	25.6	54.5	14.2	73.9	widened	widened	all-round
M	59	21.7	40.8	11.0	73.0	widened	widened	lateral dominant
M	71	23.7	48.8	13.8	71.7	widened	widened	all-round
M	50	26.2	50.4	14.3	71.6	widened	widened	lateral dominant
M	78	23.5	55.8	15.9	71.5	widened	widened	lateral dominant
F	60	30.0	41.9	12.7	69.7	widened	widened	lateral dominant
F	73	27.6	36.1	11.3	68.7	widened	widened	all-round
M	69	26.2	34.7	13.5	61.1	widened	widened	all-round
M	54	28.8	30.6	12.1	60.5	widened	widened	all-round
M	54	25.7	51.1	20.3	60.3	widened	widened	lateral dominant
M	36	24.6	56.6	25.7	54.6	widened	<i>not widened</i>	—
M	72	27.0	35.6	19.1	46.3	widened	widened	all-round
M	41	25.4	44.9	24.5	45.4	widened	<i>not widened</i>	—
M	53	24.6	38.6	24.7	36.0	widened	<i>not widened</i>	—
M	47	24.8	64.1	43.9	31.5	widened	<i>not widened</i>	—
M	40	31.6	32.6	25.4	22.1	widened	<i>not widened</i>	—
M	71	28.1	37.3	35.5	4.8	widened	<i>not widened</i>	—

これらの報告は、鼻咽腔が開大した症例で AHI 減少率が大きかったという今回の結果を支持するものであり、OA の適応症を診断するためには、下顎前方移動による鼻咽腔の形態的变化を捉えることが重要な所見になると考えられた。

本研究では、鼻咽腔が開大した群について開大する方向を評価した結果、前後・左右方向に円周状に開大する all-round type と、左右方向の開大が主体である lateral

dominant type が存在することが明らかとなった。これまでの報告においても、下顎前方移動の際に鼻咽腔は前後方向だけでなく左右方向にも開大することが内視鏡下で確認されている¹³⁾。しかしながら、開大方向の違いが OA の治療効果にどのように反映されるかを示したものは報告されていない。そこで、本研究で all-round type と lateral dominant type の OA の治療効果の違いを調べた結果、OA による AHI の減少率に有意差はなかった。すなわち、鼻咽

腔の開大方向に関係なく、鼻咽腔の開大変化さえ認められれば OA の治療効果が発揮される可能性があることが示唆された。

臨床において鼻咽腔の形態的变化を評価する際、all-round type のような咽頭腔の前後的な変化は Cephalometry にて評価することが可能である。しかしながら、Cephalometry では左右方向への形態的变化を捉えることができないため、lateral dominant type のようなタイプでは鼻咽腔の形態的变化を評価することは困難である。福田ら¹⁴⁾は、Cephalometry にて舌骨が上方移動した症例では左右方向への開大を反映している可能性を示唆しているものの、確認は行われていない。咽頭腔の左右方向の変化を捉える方法として、CT 検査や MRI 検査などの方法があり⁸⁾、OA の治療効果予測に手助けとなることが報告されているものの、設備が限られていること、高額な費用がかかること、CT では被曝量が多い、などの点から通常の臨床で行われることはほとんどない状況にある。一方、経鼻内視鏡検査は、咽頭腔の左右方向の変化を捉えることができ、上記のような欠点を補充することが可能であることから今後本領域において普及することが期待される。

本研究で得られた結果の傾向に反して、鼻咽腔が開大しても AHI 減少率が大きくなかった症例や、逆に鼻咽腔が開大しなかったにもかかわらず AHI 減少率が大きかった症例も少数存在した。その理由の 1 つとして、今回の研究では、下顎前方移動に伴って上気道で起こる変化を咽頭腔の大きさ (Airway) という面から評価を行ったものの、その変化に伴って咽頭腔の形状も変化するため、気道抵抗性 (Airflow)^{15~17)} などの要素も影響を受けている可能性がある。すなわち、必ずしも Airway の評価のみですべての適応症を捉えるには限界があり、今後 Airflow の面からも検討されることが望まれる。もう 1 つの理由として、今回の研究は覚醒時の Airway の変化が睡眠時の呼吸状態にどのように反映されるかを検討したものであり、覚醒時と睡眠時の評価時期の違いが結果に影響した可能性も考えられる。評価時期を統一する方法として、睡眠時の Airway を評価する睡眠ファイバー検査があり有効性が報告されているものの⁹⁾、検査上の煩雑さや診療システム上の手間から臨床的に使用する機会はほとんどない。これらの立場から、覚醒時と睡眠時の評価時期の違いによる影響を踏まえた上で本手法を行えば、臨床での使用価値を高めることができるのではないかと考えられた。

臨床において、下顎位の調整 (タイトレーション) を行う際に OA 治療に最適な下顎位を予測する方法があれば臨床的価値は高い¹⁸⁾。内視鏡検査では下顎前方移動に伴って気道が開大していく変化を観察することが可能であり、最大開大量に達するために必要な最小下顎前方移動量を見

つけることは可能である。しかしながら、睡眠時には咽頭周囲筋の筋緊張性が低下して気道が維持できない可能性もあるため、これらの覚醒時の所見が睡眠時の OA 治療の結果にどのように反映されるは不明である。本研究ではこの課題を解決することはできないが、今後、内視鏡所見と下顎前方移動量の関係が明らかにされ、OA が効果を発揮するために必要な下顎前方移動量を予測する方法が確立されることが望まれる。

AASM のガイドラインでは⁶⁾、OA 治療は AHI を指標として軽度～中等度の OSA または CPAP が適応できない症例に適応とされている。しかしながら、本研究では重度であっても OA が有効であった症例が認められた。このことは、OA の適応症は AHI による重症度のみを指標にするのではなく、他の指標も判断根拠に入れなければならないことを示している。AHI 以外にも、性別、年齢、BMI、頸部周囲長などの全身的な指標や Cephalometry, CT, MRI などでの局所的な指標を用いてさまざまな角度から病態をとらえ、患者ごとに適応の有無を診断する試みがなされている^{19~26)}。本研究の内視鏡検査所見の結果は、このような診断学という立場からも、他の報告されている指標と同様、もしくはそれ以上に適応症の診断に有効な示唆を与えるものと考えられる。睡眠医療における歯科医療の役割として、OA 治療の効果を予測し、医科の主治医に情報提供を行う必要性が唱えられているが²⁷⁾、診断力が向上することで主治医と患者による治療方法の選択がより適切に行われることが期待される。

結 語

覚醒下で内視鏡を使用し、OA の適応症を判断することを目的として覚醒時の気道の形態的变化が睡眠時の OA 治療の効果にどのように反映するかを調べた。その結果、以下のような所見が得られた。

1. 下顎を前方移動したときの中・下咽頭腔はすべての症例で開大したものの、鼻咽腔では開大した症例と開大しなかった症例が認められた。鼻咽腔が開大した症例では OA による AHI 減少率が有意に大きかった。

2. 鼻咽腔の開大する方向を評価した結果、前後・左右方向に円周状に開大する all-round type と、左右方向の開大が主体である lateral dominant type が存在することが明らかとなった。鼻咽腔の開大方向に関係なく、鼻咽腔の開大変化さえ認められれば OA の治療効果が発揮される可能性があることが示唆された。

以上から、OA の適応症を診断するためには、下顎前方移動による鼻咽腔の形態的变化を捉えることが重要な所見になると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、PSGに関する格別な御協力・御指導を賜りました医誠会病院総合内科の吉田良子先生に深く感謝申し上げます。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Engleman HM, McDonald JP, et al : Randomized cross-over trial of two treatments for sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 855-859, 2002.
- 2) Ferguson KA, Ono T, et al : A randomized crossover study of an oral appliance vs. nasal continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 109: 1269-1275, 1996.
- 3) Clark GT, Blumenfeld I, et al : A crossover study comparing the efficiency of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 109: 1477-1483, 1996.
- 4) Lowe AA, Sjöholm TT, et al : Treatment, airway and compliance effects of a titratable oral appliance. *Sleep* 23 (Suppl 4) : S172-S178, 2000.
- 5) Fleetham JA, Ferguson KA, et al : Oral Appliance therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19: S288-S290, 1996.
- 6) 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, 2005.
- 7) Ama J, Joanna MB, et al : Sleep nasoendoscopy: a diagnostic tool for predicting treatment success with mandibular advancement splints in obstructive sleep apnoea. *European Journal of Orthodontics* 27: 607-614, 2005.
- 8) Mayer G and Meier-Ewert K : Cephalometric predictors for orthopaedic mandibular advancement in obstructive sleep apnea. *Eur J Orthod* 17: 35-43, 1995.
- 9) Sanner BM, Heise M, et al : MRI of the pharynx and treatment efficacy of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 20: 143-150, 2002.
- 10) American Academy of Sleep Medicine Task Force : Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22: 667-689, 1999.
- 11) Isono S, Tanaka A, et al : Advancement of the mandible improves velopharyngeal airway patency. *J Appl Physiol* 79: 2132-2138, 1995.
- 12) 外木守雄, 有坂岳大, 他 : 顎矯正手術前後における睡眠呼吸障害の変化に関する検討—第1報 無呼吸低呼吸指数の変化について. *日顎変形誌* 17: 9-15, 2007.
- 13) Isono S, John ER, et al : Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 82: 1319-1326, 1997.
- 14) 福田てる代, 真野隆充, 他 : 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における下顎前方移動型口腔内装置の効果. *日口外誌* 53: 414-419, 2007.
- 15) Mihaescu M, Mylavarapu G, et al : Large eddy simulation of the pharyngeal airflow associated with obstructive sleep apnea syndrome at pre and post-surgical treatment. *Journal of Biomechanics* 44: 2221-2228, 2011.
- 16) Chan AS, Lee RW, et al : Dental Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 132: 693-699, 2008.
- 17) Ng AT, Qian J, et al : Oropharyngeal collapse predicts treatment response with oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Sleep* 29: 666-671, 2006.
- 18) Remmers J, Charkhandeh S, et al : Remotely Controlled Mandibular Protrusion during Sleep Predicts Therapeutic Success with Oral Appliances in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 36: 1517-1525, 2013.
- 19) Otsuka R, Almeida FR, et al : A comparison of responders and nonresponders to oral appliance therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 129: 214-221, 2006.
- 20) Horiuchi A, Suzuki M, et al : Measurement techniques predicting the effectiveness of an oral appliance for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Angle Orthod* 75: 1003-1011, 2005.
- 21) Liu Y, Lowe AA, et al : Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120: 639-647, 2001.
- 22) Hoekema A, Doff MH, et al : Predictors of obstructive apnea-hypopnea treatment outcome. *J Dent Res* 86: 1181-1186, 2007.
- 23) Tsuiki S, Lowe AA, et al : Effects of an anteriorly titrated mandibular position on awake airway and obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 125: 548-555, 2004.
- 24) Biao Zeng, Andrew TNG, et al : Use of flow-volume curves to predict oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 726-730, 2007.
- 25) Mehta A, Qian J, et al : A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1457-1461, 2001.
- 26) Marklund M, Stenlund H, et al : mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest* 125: 1270-1278, 2004.
- 27) 佐々生康宏, 奥野健太郎, 他 : 睡眠呼吸障害における歯科の役割. *総合臨床* 60: 1700-1708, 2011.