

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11200

研究課題名(和文)新たに舌小帯押板が付いた睡眠時無呼吸症候群治療用口腔内装置の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Pilot study to assess the potential of oral appliance with lingual frenulum depressor therapy for improving respiration during sleep.

研究代表者

鈴木 浩司 (SUZUKI, Hiroshi)

日本大学・松戸歯学部・講師

研究者番号：80349977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)に対するどのような治療法にも利点や欠点があり、nCPAPや既存の口腔内装置(OA)の代替となる治療法が国内外で模索されている。睡眠時には舌筋活動低下により舌は沈下し、沈下した舌によって軟口蓋が押されるため、OSA患者では軟口蓋レベルの上気道に閉塞が発生する。しかし、舌背と軟口蓋の間に呼吸路を確保できれば、OSAは改善するかもしれない。そこで本研究は、この仮説を検証するために、Lingual Frenulum Depressor (LFD)を用いた新規OAによる舌形態の変化がOSAへ及ぼす影響について検討した。

研究成果の概要(英文)：Oral appliances (OAs) for obstructive sleep apnea (OSA) treatments are very effective. However, the forces generated by OAs can lead to a reduction in overjet and overbite, which can cause changes in dental occlusion during long-term treatment in patients with OSA. We hypothesized that changing the shape of the tongue and securing an airway between the dorsum of the tongue and soft palate without advancing the mandible would alleviate OSA symptoms. Therefore, we investigated the efficacy of an OA equipped with a lingual frenulum depressor (LFD) in patients with OSA.

In result, significant improvements in 3%ODI, SpO2min, and ESS score were observed following the use of the OA with LFD device at both 2 weeks and 3 months. To achieve this aim, we examined how changes in the shape of the tongue due to a novel OA equipped with an LFD would impact OSA. Our findings suggest that the OA with LFD represents a novel alternative to CPAP therapy and advancement of the mandible in patients with OSA.

研究分野：睡眠歯科学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症 口腔内装置 舌小帯

1. 研究開始当初の背景

Obstructive Sleep Apnea (OSA)は、睡眠中に咽頭部の筋弛緩により気道の閉塞や狭窄が起こり、無呼吸や低呼吸が生じる疾患を指す。OSA 患者では睡眠によりオトガイ舌筋や口蓋帆張筋などの咽喉開大筋の緊張が低下し、また仰臥位で寝ることにより重力も加わることで、舌根が沈下し、咽頭腔はますます狭小化、上気道抵抗が著しく高まる。この咽頭気道は、周囲を軟骨で支持された気管とは大きく異なり、その周囲は軟部組織であり、咽頭気道の開通性は周囲に存在する咽頭気道拡大筋の活動に大きく依存している。したがって、睡眠時にこの活動が大きく低下した場合、非常に閉塞性が高くなる。一方、もう一つの可動性軟組織である舌も睡眠時には舌筋活動が低下することにより、舌は沈下、沈下した舌によって軟口蓋が押される、また吸気時の気道内の陰圧が軟口蓋や舌根部を引き込むようにして咽頭を閉塞するため、多くの OSA 患者は、軟口蓋レベルの上気道に閉塞が発生すると言われ、いびきは、その狭い気道を空気が流れることで気道壁を振動させて生じていると言われている。

OSA に対する治療法は、経鼻的持続気道陽圧法 (Continuous Positive Airway Pressure : CPAP) が第一優先として用いられているが、CPAP の副作用として、鼻マスクの煩わしさ、装置の騒音、鼻粘膜の乾燥、マスクによるうっ血などの合併症が報告され、コンプライアンスの問題があげられる。そのため、手軽で安価な口腔内装置 (Oral Appliance : OA) に乗り換える患者も多い。一方 OA にも副作用があり、歯痛、唾液分泌過多、顎関節部の疼痛、咬合変化などがあり、唾液分泌の問題や顎関節は、治療の最初の数カ月間で減少する傾向を示すが、咬合の変化はこれと対照的に、治療時間の増加により悪化し、最も有害な副作用とされている。OA の中でも、下顎前方位型の口腔内装置 (Mandibular Advancement

Devices : MAD) を装着すると、上顎歯列には後方に向けられた力が生じ、下顎歯列には前方に向かう力が生じる。これらの力は、オーバージェットおよびオーバーバイトの減少をもたらす、長期間の治療中に咬合の変化を生じさせる可能性がある。したがって、歯科医師は副作用を最小限にとどめ、最大の効果が発揮されるよう調整を繰り返している。

このように、OSA に対するいかなる治療法にも利点や欠点があり、既存の OA の代替となる治療法が各方面で模索されている。このような中、私たちも、代替療法の一つとして、口腔周囲筋の筋力トレーニング (oral myofunctional therapy : OMFT) を応用し、OSA 患者に実施したところ、睡眠中の AHI および SpO₂ は OMFT 後に有意に改善するという報告をした。しかし、OMFT は効果を発揮するまで期間を要すること、また、トレーニングの継続という患者の労力も必要なため、ドロップアウトする場合も少なくない。したがって、単純かつ速効性があり、それでいて違和感の少ない方法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

今回、我々は、下顎が前方位を取らずとも、舌形態を変化させ、舌背と軟口蓋の間に呼吸路を確保すれば、OSA は改善するという仮説を立て、舌小帯を後下方に押す lingual frenulum depressor (LFD) を考案、これを OA に付着した新規 OA (OA with LFD) を開発した。そして、OA with LFD を OSA 患者に装着したところ、治療の前後で大きな改善を示した。しかしこれは 1 例の臨床報告であるため、検証は十分でない。また新規治療であるため、慎重かつ十分に議論されるべきである。そこで、本研究はこの仮説をさらに継続検証するために、OA with LFD 装着 が OSA の改善に有効か否かについて検討した。

3. 研究の方法

(1) 被験者

被験者は、日中の眠気といびきを主訴にして

日本大学松戸歯学部付属病院いびき外来を受診し、本研究参加に書面による同意の得られた男性 OSA 患者 5 名(平均年齢 : 32.6 ± 7.1 歳、平均 Body Mass Index (BMI) : 29.1 ± 2.9、平均 ESS : 13.2 ± 1.8) とした。被験者にはヘルシンキ宣言に則り、インフォームドコンセントを十分に行い、同意を得たうえで実施した(日本大学松戸歯学部倫理審査委員会承認 EC17-12-012-1)。

Subjects (n)	5
Age (y)	32.6±6.3
Height (cm)	171.3±5.53
Weight (kg)	78.3±10.37
BMI (kg·m ⁻²)	29.1±2.6
Mallampati classification	III

(2) Sleep apnea test

呼吸障害指数 (Respiratory disturbance index (RDI))、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、and 3% Oxygen Desaturation index (3%ODI) は簡易型睡眠検査装置 SAS-2100 (Teijin Home Healthcare, Tokyo, Japan)を用いておこなった。測定後、専用解析ソフト QP-021W version 01-10 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan)にて、RDI を解析、その値によって 0-4.9, normal; 5-14.9, mild OSA; 15-29.9, moderate OSA; and ≥ 30, severe OSA と診断した。OA with LFD 装着後の睡眠呼吸状態の評価は、初診時をコントロールとし、2 週間後 (2W)、3 ヶ月後 (3M) の 3 時点で測定、比較した。評価項目は、3% ODI、平均動脈血酸素飽和度 (SpO₂ave)、最低動脈血酸素飽和度 (SpO₂min)の 3 項目とした。なお、初診時の OSA は、日本の保険医療制度に従い RDI の数値で診断し、その後の睡眠状態の評価は 3%ODI 値で行った。

(3) Daytime sleepiness evaluation

日中傾眠は JESS test 用紙を用いて調査した。ESS は日常的な状況において、うたたねをする頻度により眠気を測定する。8 項目の質問事項に対し 0-4 の点数で答え、点数が高い程、眠気が強いと判定される。ESS test は睡眠呼

吸状態測定時 (2W、3M) と同時に行った。

(4) Oral Appliance treatment

Oral Appliance (OA) は、日本大学松戸歯学部付属病院いびき外来の通法に従い、下顎前方位型 OA (Mandibular Advancement Devices : MAD)の作製に準じて行った。すなわち、上下顎模型に 2mm のハードプレート (Erkodule, Erkodent, Germany) を加圧成形し、スプリントを各々製作した。

(5) Lingual Frenulum Depressor

LFD はこれまでのいびき外来にて OA を作製した患者の歯列模型 100 個を用い、下顎中切歯切縁部と口腔底舌小帯附着部が直交する長さを計測した。得られた長さを参考に、シリコン樹脂にて縦 1mm、横 1mm の LFD を作製した。なお、舌小帯に接触する部分は、舌小帯を挟み、後下方に力が加わるよう二股の形態とした。

(6) Oral Appliance with Lingual Frenulum Depressor treatment

作製したスプリントを最初に下顎に装着し、舌小帯附着部を後下方に押す目的で、下顎前歯部切縁に LFD を付着させた。次に上顎にスプリントを装着し、上顎スプリントの前歯部切縁で挟むように固定した。装着時の顎位は、LFD が安定して付着できる位置 (おおよそ咬頭筋合位から約 20-30% 前方の位置) で固定した。

(7) MRI

OA with LFD 装着時の咽頭部の状態を確認する目的で MRI 撮影を企画したところ、5 名の被検者のうち、2 名から MRI 撮影の同意を得た。MRI は日本大学松戸歯学部付属病院が所有する、1.5 テスラーの装置である (Intera Achieva^R 1.5T Nova; Philips Medical Systems, Amsterdam, Netherlands)。なお、MRI は通法に従い撮影した。すなわち、被検者をフランクルト平面が床と垂直になるように位置付け、鼻呼吸を指示した。また、撮影は OA 非装着、OA 装着、OA with LFD の 3 条件で

行った。なお、MRI 撮影時の顎位は、OA 非装着時は咬頭筋合位、OA 装着時および OA with LFD 装着時は同一であり、咬頭筋合位から概ね 20-30% 前方の位置とした。

(8) 統計解析

3%ODI、SpO₂ave、SpO₂min、ESS の 4 項目に関して、統計解析を One-way Repeated-Measures ANOVA で行い、多重比較として Bonferroni 法を用いた。For all analyses, we presented 95% confidence intervals and considered values of p<0.05 as significant. All statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 20 software (SPSS, Chicago, IL).

4 . 研究成果

(1) 睡眠呼吸状態

全被験者は診断の結果、全ての被験者は RDI 15 であり、軽度の OSA と診断された。初診時の 3%ODI は 13.5 ± 3.1 回/h であったが、OA with LFD 装着後、2W 後の測定で 5.7 ± 1.58 回/h (p=0.002) に有意に改善した。また、3M 後の検査では、5.3 ± 1.69 回/h (p=0.002) と有意に持続していた。

(2) 酸素飽和度

初診時の SpO₂ave は 93.8 ± 1.7 % であったが、2W 後の測定で、95.2 ± 1.3%、3M 後の検査で 95 ± 0.71% だった。

一方、SpO₂min は初診時、87.8 ± 1.9 % であったが、OA with LFD 装着後、2W 後の測定で 91.4 ± 1.7% (p=0.003) と有意に改善した。また、3M 後の検査では 91.6 ± 1.5% (p=0.003) と有意に持続していた。

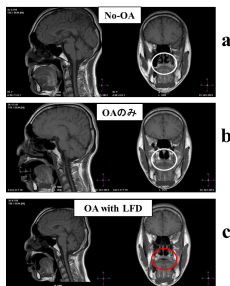
(3) ESS

初診時 ESS は 13.2 ± 1.79 であったが、2W 後の測定で 11 ± 1、3M 後の検査で 10.2 ± 1.1 (p=0.004) に減少した。

	Baseline (0weeks)		After wearing OA (2weeks)		After wearing OA (3 months)		F	P	multiple comparison
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
3%ODI	13.5	3.11	5.7	1.58	5.3	1.69	48.36	0.002	0week > 2weeks = 3 months
SpO ₂ ave	93.8	1.64	95.2	1.3	95	0.71	5.63	0.077	
SpO ₂ min	87.8	1.92	91.4	1.67	91.6	1.52	40.9	0.003	0week < 2weeks = 3 months
ESS	13.2	1.79	11	1	10.2	1.1	37.2	0.004	0week > 2weeks > 3 months

(4) MRI

2名の被験者に MRI 撮影を行った結果、2名とも OA with LFD 装着時において、OA 非装着、OA 装着時には見られなかった上咽頭部に空隙を認めた。代表して 1名の写真を示す。



以上の研究成果より、LFD 装着は舌中隔を窪ませることによってクレバス様の呼吸路を新たに形成し、OSA を改善しうる。本結果から、LFD により呼吸路を形成するという治療コンセプトは、陽圧負荷や下顎前方移動に代わる新たな OSA 対策である。

<引用文献>

Suzuki H, Watanabe A, Takao M, et al. Pilot study to assess the potential of oral myofunctional therapy for improving respiration during sleep. J Prosthodont Res. 2013; 57(3); 195-199.

Suzuki H, Fukuda T, Tsuiki S, et al. Using a Lingual Frenulum Depressor to Create an Airway in a Patient With Obstructive Sleep Apnea: A New Method. J Dent Sleep Med. 2017; 4(3); 77-79.

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 7 件)

J Lloyd, W Nakamura, H Suzuki, J Rock, David Lazarchik et al. Mouthguards and Their Use in Sports (Report of the 1st International Sports Dentistry Workshop, 2016). Dental Traumatology Dental Traumatology, 33/6 421-426, 2017 査読有.
Suzuki H, Ebato A, Iwata Y et al. Sleep Apnea and Neck Circumference in Japanese

Rugby Union Athletes. Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care. Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care. 6/ 3, 1-6. 2017. 査読有.

Suzuki H, Fukuda T; Tsuiki,S et al. Using a Lingual Frenulum Depressor to Create an Airway in a Patient With Obstructive Sleep Apnea: A New Method. Journal of Dental Sleep Medicine. Vol.4, No.3. 77-79. 2017. 査読有.

H Suzuki, M Yoshimiura, Y Iwata et al. Lip muscle training improves obstructive sleep apnea and objective sleep: a case report. Sleep Science. Sleep Science, 10/ 3, 128-131, 2017 査読有.

R Asakawa, H Suzuki, T Yagi et al. Pilot Study to Access the Potential on New Moisturizing Agents for Oral Dryness. International Journal of Oral Medical Science. Inter National Journal of Oral-Medical Science. 16 (2), 1-6, 2017.査読有.

M Takahashi, H Suzuki, K Koide, et al. The Evaluation of reliability of perioral muscle pressure measurement using a newly device with a lip piece. Acta of Bioengineering and Biomechanics,18(1),145-153,2016. 査読有.

M Yoshimiura, H Suzuki, H Tanaka, et al. Lip muscle training improves halitosis and obstructive sleep apnea syndrome: a case report. Journal of Dental Sleep Medicine, 3/ 3, 32-33, 2016. 査読有.

[学会発表](計6件)

江波戸ありさ、鈴木浩司、岩田好弘他 . 閉塞性睡眠時無呼吸症患者に対する新たな口腔内装置について .第 17 回日本補綴歯科学会東関東支部総会・学術大会 2018.

吉村万由子、鈴木浩司、岩田好弘他. な

ぜ口腔周囲筋の筋力トレーニングが睡眠時無呼吸を改善するのか? 症例報告 第 16 日本睡眠歯科学会 2017.

鈴木浩司、江波戸ありさ、岩田好弘他. 睡眠時無呼吸性患者における Lingual Flenulum Dipressor を用いた新規的治療:パイロット研究 第 16 回日本睡眠歯科学会 2017.

奥野健太郎、古橋明文、鈴木浩司他. 閉塞性睡眠時無呼吸症の口腔内装置治療に関する多施設調査研究 Japanese Multicenter Survey for Oral Appliance Therapy (JAMS) Study-第 16 回日本睡眠歯科学会 2017.

竹内広樹、鈴木浩司、吉村万由子他. 口腔周囲筋の筋力トレーニングにより睡眠時無呼吸が改善した症例 第 15 回日本睡眠歯科学会 2016 .

岩田好弘、鈴木浩司、吉村万由子他. 上下顎分離型口腔内装置に顎間ゴムを付与し症状の改善認めた一症例 第 15 回日本睡眠歯科学会 2016.

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 浩司 (SUZUKI, Hiroshi)

日本大学・松戸歯学部・講師

研究者番号：80349977

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()