

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09555

研究課題名(和文) 中等度以上の睡眠呼吸障害患者での持続陽圧呼吸器と口腔内装置の治療効果の客観的比較

研究課題名(英文) The objective comparison between the outcomes of the treatments using continuous positive airway pressure and oral appliance in the patients with moderate to severe obstructive sleep apnea.

研究代表者

安藤 真一 (Ando, Shin-ichi)

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：90575284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者において、CPAP/口腔内治療装置(MAD)治療の心血管系機能への影響を評価した。今回は使用時間の測定が可能なMADを用いることで使用時間を客観的に評価した。

主要評価項目であるCPAP/MAD各治療終了時におけるFlow mediated dilation (FMD)の変化率とABPMによる血圧では、治療前後で有意な差は認めなかった。副次評価項目である、眠気症状や夜間尿の回数などはいずれの治療法でも有意に改善した。また、夜間頻尿への影響を頻尿改善群、非改善群の患者群に分けて検討したが夜間尿の改善に影響を及ぼす有意な因子は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CPAPは重症OSASの標準的治療であるが、忍容性のない患者もみられ、一定の患者は二次的に口腔内装置(MAD)による治療を選択している。中等症から重症OSAS患者でCPAPとMAD治療前後で眠気や夜間頻尿は有意に改善したが、心血管系のマーカーである血管内皮機能と血圧の変化には差がなかったことは、この領域の患者ではいずれの治療を選択しても症状改善と心血管系指標変化の観点から同様に治療しうることを示し、今後のOSAS患者治療に対して有用な知見を得ることができた。また、夜間頻尿改善の原因は、通常の睡眠検査等から得られる指標等からは不明であり、他の因子の関連が強いことが示唆され今後の研究課題となった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) and mandibular advance device (MAD) with novel monitor that could measure use time objectively on cardiovascular system in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients by evaluating flow mediated dilation (FMD) in forearm artery and 24 hours blood pressure. We found that FMD and 24 hours blood pressure were not significantly changed by both therapies, though sleepiness or frequency of nocturia were significantly improved by both therapies. We further sought the factor that influenced the frequency of nocturia by dividing these patients into those whose nocturia was improved and not improved. We, however, could not identify any specific factor for improving nocturia in our patients.

研究分野：循環器内科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 口腔内装置 血管内皮機能 24時間血圧 夜間頻尿

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は、傾眠等で日中の生活の質を低下させるのみならず、高血圧、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害等の発症リスクを増加させ、さらにその増悪・再発に悪影響を与えるため適切な治療の継続が重要とされている。OSAS に対する治療法として、持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療の有用性が確立されているが、使用時間が短くなる傾向があることや、リース料が年間 14 万円余りと高額であることが問題となっている。一方、口腔内装置 (MAD) は CPAP に比べ構造が簡便で使用に対する違和感が少ないため、治療の受け入れと継続率が高く、治療コストも作成費用だけと CPAP よりはるかに安価であるという利点があるが、心血管系への影響に関する客観的なデータが少なく、一義的な治療としては推奨されていない。

これまでに行われた CPAP と MAD を比較した無作為化交差試験では、無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) の改善では CPAP 群が勝っていたが、問診で評価したコンプライアンスは MAD 群が良好であり、24 時間平均血圧、睡眠関連 QOL、動脈硬化の指標である脈波増大係数については、両群で同様の改善を認めている。しかし、MAD のコンプライアンスはあくまで主観的評価であるという不確実性も影響して、循環器学会が発行する睡眠呼吸障害の診療ガイドラインでは、心血管系に対する MAD の有効性の証明は不十分であるとして、軽症から中等症の患者群を対象に勧められており、重症の患者に対しては CPAP が不耐の場合に限り使用もやむを得ないという消極的姿勢がとられている。一方、肥満がないか軽度で体位依存性が強く、仰臥位以外での重症度が低くなる患者では、MAD は CPAP と同様の AHI 低減効果があるという報告があり、高度の肥満患者が少ない本邦では、中等症から更に重症な患者群でも MAD が有効であることが期待されるが、未だ十分検討されていない。特に OSAS の程度や治療への反応には人種差が大きいことも知られており、日本人における MAD の効果の検討はわが国で独自に行われる必要がある。

これまでの MAD 研究の大きな問題は、コンプライアンスの評価にある。CPAP は装置内に記録されたデータから客観的な判定が可能であるのに対し、MAD では患者の自己申告以外に把握する方法がなく、コンプライアンスの判定に客観性を欠いた。この度、使用時間が記録可能な温度センサーを内蔵した MAD が新しく開発され、本機を使用することで、CPAP/MAD 両機器の使用状況を客観的かつ正確に把握し、比較することが可能となった。

また、血管内皮機能の障害は心血管イベントの発症に大きく寄与しており、OSAS による低酸素血症の総和が血管内皮機能障害に強く関連していることを我々も報告している。循環器系に対する治療効果の判定には 24 時間血圧のみならず血管内皮障害への影響を比較・検討することが重要と思われる。

以上より、本研究の学術的特色は以下となる。

#### (1) MAD の使用時間を最も客観的に証明できる新機構を使用する点

これまで、MAD の使用時間や日数は患者への問診票で評価するほかなかった。今回の我々の検討では、長期間記憶可能な温度センサーを内蔵した Somnodent® という新たな MAD を使用することで、極めて正確に客観的な使用時間を計測する事が可能となる。これによって、MAD と CPAP のコンプライアンスに関する情報を正確に評価できる。

#### ➤ 使用 MAD: Somnodent® (ソムノデント)

温度センサー埋め込み式

(受診時に非接触でデータのダウンロード可能)



#### (2) 治療効果を血流依存性血管拡張能を含む指標で評価する点

OSAS 治療がもたらす効果の指標として、これまで血圧や脈波増大係数などが測定されてきたが、OSAS の身体への悪影響を早期から捕捉できない可能性があり、比較的短時間に大きく変化することが知られている血流依存性血管拡張能の計測の方がより鋭敏と考えられる。血管内皮機能を測定する方法としては、Flow mediated dilation: FMD による計測が多くの血管系の研究に用いられている。FMD と OSAS の関連については、我々のグループでも、1 晩の酸素飽和度の低下を積算した指標が FMD の障害の程度と強く相関することを報告した。MAD と CPAP の比較研究でこれまで行われていなかった前腕の FMD の評価を含む検討を行うことによって、より詳細に両装置の治療効果を比較検討することが可能となる。

### 2. 研究の目的

OSAS は心血管系疾患を新たに発症させ、また既存の心血管疾患を悪化させる。OSAS 治療は、CPAP 治療が第一選択であるが、継続率の低さ・コストの高さが問題である。一方、MAD は、CPAP に比し継続率がよく医療費が安いという利点があるものの、心血管系への影響に関する客観的なデータが少なく、中等症・重症の OSAS 患者での一義的な治療としては推奨されていない。

以上より、本研究では中等症から比較的重症の OSAS 患者においても、両機器を同程度使用可能であれば心血管系昨日への好影響が同等であることを証明する。そのため、使用時間を正確に計測できる新規 MAD を使用し、心血管系への影響を 24 時間血圧や内皮依存性血管拡張能で比較して上記仮説を証明し、新たな治療指針の構築に資することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)を行った20歳以上のOSAS患者で、AHIが20/hから40/h、かつ仰臥位AHI/非仰臥位AHI $\geq 2$ と体位依存性を認める患者50例を対象とする。

<50例の設定根拠>

軽症の症候性OSAS例では、FMDは、CPAP治療群は無治療群に比して2.1%ポイント高かったとの報告がある(2013, Kohler et.al)。今回両群間でのFMD変化率の差の標準偏差(SD)を3%ポイントと仮定し、2群間片側t-検定( $\alpha = 0.05$ )を想定し、両群のFMD変化率(%)の差の値を変化させ、有意水準5%検出力80%での必要症例数を推定し以下のような例数となった。

変化率の差:3%ポイントでは21例、4%ポイントでは36例

今回Kohlerらの報告よりも重症OSAS例が多く含まれる可能性が高く、FMDの変化率も大きくなると想定し、変化率の差を4%ポイントと仮定。脱落率を30%と予想し50例とした。

#### (2) 介入

CPAP、MADによる無作為化交差での治療介入をOpen labelで同意取得症例に行う。

本研究に関係のない第三者の管理のもと無作為に以下のいずれかの群に割り付ける。

・CPAPでの治療を行った後MADに変更し治療を継続する群(CPAP-MAD群)

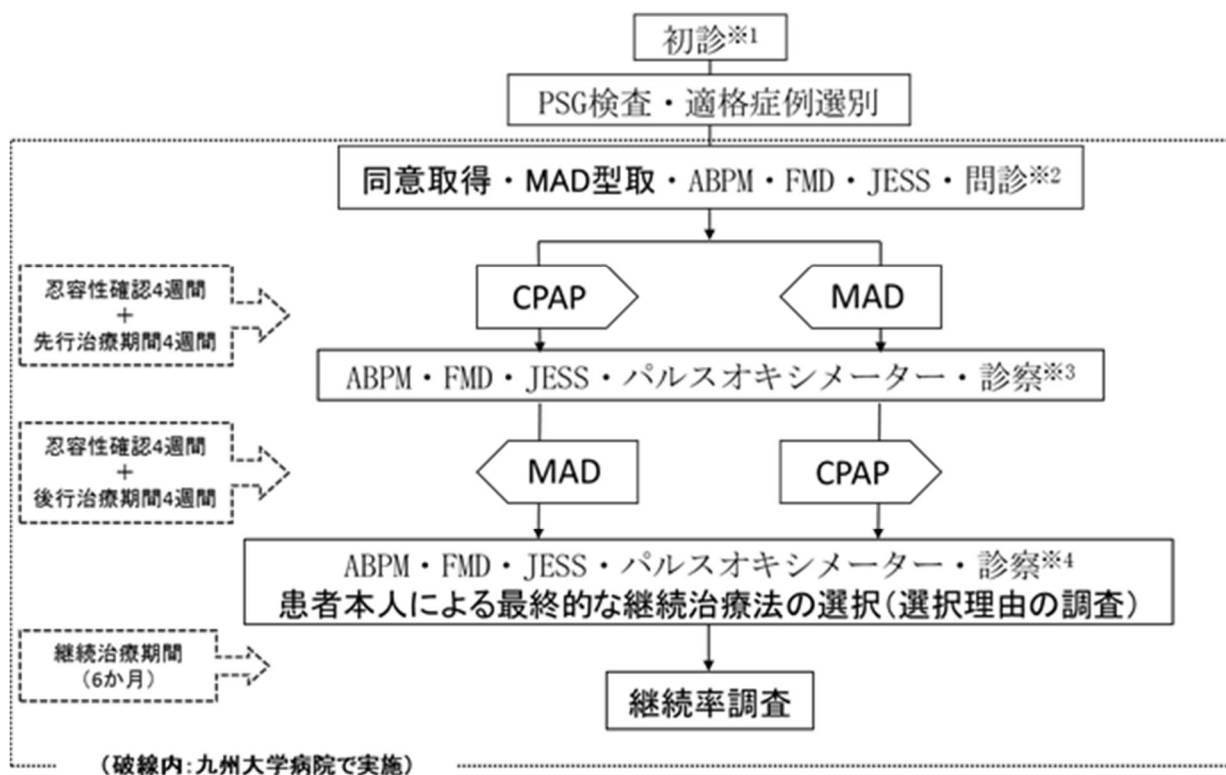
・MADでの治療を行った後CPAPに変更し治療を継続する群(MAD-CPAP群)

MADの型取・調整は、九州大学病

院睡眠時無呼吸センター所属歯科医師が行う。

上記群分類に沿って、MADないしはCPAPを用い約1ヶ月間OSAS治療を行う。その後、各種検査を実施する。MAD治療時はコンプライアンスモニターで装着状況も併せて記録を行う。

治療方法を入れ替え、再度忍容性を確認後(約1ヵ月)所定の治療を約1ヶ月間行う。その後、各種検査を再度行い得られた検査結果を2群間で比較検討する。



#### (3) 測定、計測項目 (1は2病院にて施行、2以後すべて九州大学病院にて施行)

1:身長、体重、終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG): AHI、覚醒指数、3%ODI、最低酸素飽和度、平均酸素飽和度、積算酸素飽和度((100-平均酸素飽和度(%)) $\times$ 総睡眠時間)

2:日中の眠気に関する問診票(JESS)、血圧(5分間の安静後2回測定の平均)、24時間血圧計(24 hour ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)、血流依存性血管拡張性反応(flow-mediated dilatation: FMD)、採血(尿素窒素・クレアチニン・尿酸・グルコース・C反応性蛋白・BNP・HDL-C・中性脂肪・総コレステロール・HbA1c(NGSP))

3、4:体重、JESS、診察室での血圧、ABPM、FMD、各々1回自宅で就寝中にアクチウオッチ(体動等が評価可能)と簡易PSGを装着し3%ODI、AHI、最低SPO<sub>2</sub>、積算SPO<sub>2</sub>、平均SPO<sub>2</sub>を測定した。また、各治療の選好性、満足度を質問票にて評価した。

#### 4. 研究成果

今回中等度から高度の体位依存を伴う OSA(AHI 20-40/h)患者に対する無作為クロスオーバー試験では以下のことを示すことができた。

- (1) FMD で評価した内皮機能と 24 時間血圧計で測定した夜間血圧は CPAP、MAD いずれの治療でも変化しなかった
- (2) いずれの治療後も OSA に関連した指標である 3% ODI、最低 SpO<sub>2</sub>、平均 SpO<sub>2</sub>、TDS は有意に改善し、REI で評価した OSA の重症度も軽度であった。
- (3) いずれの治療後も JESS で評価した主観的な日中傾眠は改善し、夜間頻尿も改善した。
- (4) 4 時間以上治療した日数の割合は両治療とも同様であったが客観的な一晩あたりの使用時間は MAD の方が CPAP より長い傾向にあった。
- (5) 患者は治療機器としては質問した全ての点において CPAP より MAD を好んでいたが両治療とも同様に満足していた。

今回の検討では内皮機能、24 時間血圧計で測定した血圧では CPAP、MAD いずれも治療前後で有意な改善を認めなかった。

過去の報告では内皮機能はより高度の OSA で強く障害されることが示されている。また、血圧に関して他のメタ解析では CPAP 治療後の血圧改善と OSA の重症度が相関していることが示されており、さらには治療前の血圧の重症度が血圧低下に影響するという報告もある。今回は高血圧患者を選択的に募集しておらず、参加者の 37.5%のみが高血圧であったこと、また登録時の血圧も既に正常範囲内となっていたことから血圧に関して高血圧に対する良好な薬物治療による天井効果により OSA 治療による降圧効果が示せなかった可能性がある。また今回の対象患者において OSA の重症度が比較的良かったことが有意な改善を認めなかった要因の一つではないかと考える。

また、OSA 患者においては近年 AHI よりも低酸素の程度が種々の心血管疾患の進展に密接に関連していると考えられている。そのため我々は最低 SpO<sub>2</sub>、平均 SpO<sub>2</sub>、我々が考案した終夜の低酸素暴露の積算値としての TDS といった低酸素を表す指標と血圧、FMD との関連の検討を試みた。低酸素の指標は両治療とも有意に改善し、その効果は特に CPAP において顕著であった。その一方で低酸素指標の改善と血圧あるいは FMD には相関を認めなかった。この結果に関して今回の登録患者での重度の低酸素を示す症例が少ないことと関連している可能性がある。より重症な患者群で検討することで低酸素と血圧もしくは内皮機能との関連を明らかにすることができる可能性がある。

日中傾眠、夜間頻尿といった自覚症状に関しては CPAP、MAD とも同程度の有意な改善を認めた。今回の検討では夜間頻尿の原因となるような泌尿器科疾患の併存、治療に関しての評価が不十分であるが、今までに MAD で夜間頻尿の改善を検討した報告はなくその意味では今回の検討は有意義であったと考える。

今回の患者群では CPAP、MAD で同様な自覚症状の改善を認めたが、心血管系の指標には両治療とも改善を認めなかった。今回の検討のように主観的症状の改善が必ずしも心血管系指標の改善を意味するものではないことに留意する必要がある、今後症例数、対象患者の選択等を再検討したうえで評価を行うことが必要と考える。

結論としては MAD と CPAP の客観的にほぼ同等の治療期間で中等度からやや重症の OSA 患者において自覚症状と OSA に関連する諸指標を同程度改善したが血管内皮機能や 24 時間血圧といった心血管系の指標は改善を認めなかった。今回の結果からこの重症度の患者群において CPAP、MAD いずれの治療も心血管指標において好ましい効果は期待できないが MAD は特に自覚症状と QOL の改善という点において CPAP の代替治療として推奨できることが確認された。また、多くの患者が治療として CPAP より MAD を好んだ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto Umpei, Nishizaka Mari, Tsuda Hiroko, Tsutsui Hiroyuki, Ando Shin-ichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1692-1702
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-019-01392-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 山本 雲平
2. 発表標題 中等度～高度閉塞性睡眠呼吸障害患者におけるCPAP, マウスピースの心血管系に対する効果の検討
3. 学会等名 第14回 Dream Heart Conference
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuko Yoshioka, ST, Umpei Yamamoto, MD, Hiroko Tsuda, DDS, PhD, Sakiko Handa, MD, PhD, Chikara Yoshimura MD, PhD, Tomotake Tokunoh, MD, PhD, Mari Nishizaka MD, PhD, Shin-ichi Ando, MD. PhD.
2. 発表標題 The factors that affect to the better compliance of mandibular advancement device when compared with continuous positive airway pressure in the patients with moderate to severe sleep apnea syndrome.
3. 学会等名 World Sleep 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin-ichi Ando
2. 発表標題 Effects of mandibular advancement device with compliance monitor and continuous positive airway pressure among moderate to severe sleep disordered breathing.
3. 学会等名 The 11th Sleep Respiration Forum (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 雲平
2. 発表標題 夜間頻尿に対する睡眠呼吸障害、血管内皮機能、血圧の影響に関する検討
3. 学会等名 第16回夜間頻尿を考える会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 雲平 (Yamamoto Umpei)  (50814638)	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・共同研究員  (17102)	
研究分担者	井上 緩子(津田緩子) (Inoue Hiroko)  (50593795)	九州大学・大学病院・学術研究員  (17102)	
研究分担者	得能 智武 (Tokuno Tomotake)  (50567378)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	半田 早希子 (Handa Sakiko)  (40745197)	九州大学・大学病院・学術研究員  (17102)	