

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11793

研究課題名(和文)舌弱陰圧負荷を応用した睡眠時無呼吸症候群に対する新規的治療の有効性検証

研究課題名(英文) Tongue position controlling in the treatment of obstructive sleep apnea

研究代表者

福田 竜弥 (FUKUDA, Tatsuya)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：90624833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに我々のグループで行ってきたフィージビリティ研究を発展させ、閉塞性睡眠時無呼吸(Obstructive Sleep Apnea: OSA)患者に対し舌を吸引保持することにより上気道を確保する治療法を開発した。プロトタイプ装置の改良を重ねた結果、吸引には電源を用いずに手動ポンプを用いる手法を確立した。COVID-19の流行と研究協力機関の関連部門の閉鎖によりサンプリングの中断と研究計画の変更を余儀なくされた。一方、開発したデバイスは新規性と進歩性を有すると判断され、このデバイスを用いたランダム化比較試験を行う道筋をつけ本研究を終了した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した治療法は、睡眠時に舌を吸引保持することにより上気道を確保する治療法であり、陽圧や下顎前方移動を治療手段に用いない点を特徴としている。つまり、持続陽圧呼吸(CPAP)や下顎前方移動型口腔内装置(MAD)など既存の治療法の副作用を回避でき、CPAPやMADを用いることのできない患者に対しても対応可能である。また、吸引のための電源を必要としないことも大きな特徴である。

研究成果の概要(英文)：Alternative approaches to nasal continuous positive airway pressure and/or mandibular advancement devices have been appealing in the treatment of obstructive sleep apnea (OSA) for decades. In our exploratory studies, we succeeded in demonstrating that the maintenance of awake tongue position during sleep is one possible concept for the development of an alternative therapy for OSA. The newly developed device (tongue position retainer: TPR) represents an OSA therapy without the use of positive airway pressure and mandibular advancement. It does not need power supply to generate the negative pressure to hold the tongue. A randomized-controlled crossover trial to investigate the efficacy of TPR is being planned in our next study. The TPR is currently patent pending.

研究分野：補綴歯科学、睡眠歯科医学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 口腔内装置 舌位置保持

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea; OSA) に対する保存的治療には、治療第一選択であり鼻より持続的に空気を上気道へ送り込む持続陽圧呼吸 (Continuous Positive Airway Pressure; CPAP) と、第二選択であって下顎を前方に移動した状態で維持する口腔内装置が世界的に普及している。CPAP の適応は中等症例ならびに重症例の OSA であるのに対し、口腔内装置の適応は、CPAP の適応とならない軽症例から中等症例、CPAP の使用が困難な症例であることから、その適応範囲は広い。一方、口腔内装置は下顎を前方に移動し、歯に維持を求めため、顎関節症患者、さらには歯周疾患や歯列欠損を有する高齢 OSA 患者に対し用いることはできない。また、CPAP の使用脱落者であって、上述の顎関節症や歯列欠損を有する患者では、持続陽圧呼吸も口腔内装置も用いることはできないため、適切な治療法を提供することができないことになる。近年高齢化に伴い、このように CPAP も口腔内装置も用いることができない患者も多くみられることから、従来型の治療法に替わる治療法が不可欠といえる。我々は先行研究において、舌吸引により睡眠時の舌位置を維持する OSA 治療法 (以下デバイス) を考案した。この治療法の大きな利点は、上気道への陽圧負荷や下顎前方移動を用いないため、CPAP や口腔内装置とは異なる第 3 の治療法となりうる点である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、先行研究で開発したデバイスの改良によりその実用性を向上させ、OSA 臨床におけるその有効性を検証することである。

### 3. 研究の方法

本研究のプロトコルは公益財団法人神経研究所倫理委員会により承認されている。対象となる被験者は終夜ポリグラフ検査によって OSA と確定診断され、書面によるインフォームドコンセントが得られた成人男性である。本研究で用いるデバイスは、口腔部分 (舌カプセル)、チューブ、陰圧発生装置を基本構造とする。我々の先行研究では、口腔部分の装着感の改良と、より弱い陰圧による舌位置維持の双方を達成することの 2 点が大きな課題として残った。本研究ではシリコン系素材を用いて口腔部分の試作を重ねた結果、両者は各段に改善され (図 1A) また、陰圧発生にマイクロプロア (村田製作所製) (図 1B) を用いることにより、交流電源を必要としない陰圧発生装置の駆動とその小型化をはかることができた。被験者にこのデバイスの 1 カ月間の使用を指示し、使用に慣れ、研究を中断すべき有害事象の発生がみられなかったことを確認した後に、デバイス使用前後での Respiratory Event Index (REI)/Apnea Hypopnea Index (AHI) の変化を評価した。

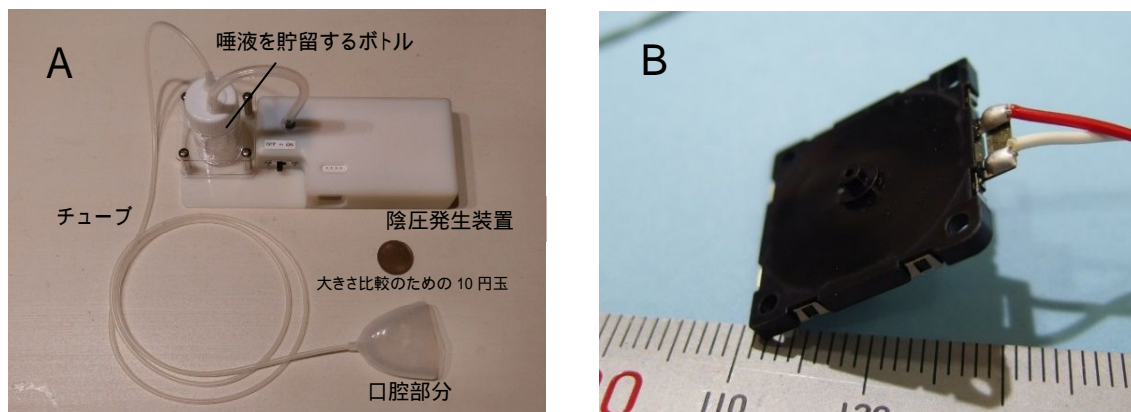
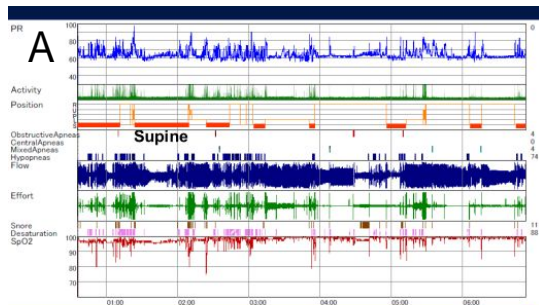


図 1 本研究で用いた舌吸引型口腔内装置(A)と陰圧発生装置に内蔵したマイクロプロア(B).

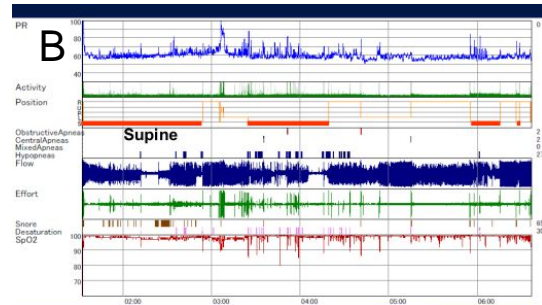
### 4. 研究成果

図 2 ならびに表 1 は、デバイスの使用前後における睡眠時の呼吸状態を評価した 2 例の結果である。図 2 に示す被験者#1 では、デバイスの装着により REI は 13.0/hr より 6.1/hr へ改善した。さらに詳細をみると、側臥位における REI は 10.4/hr より 3.8/hr へ、仰臥位における REI は 16.7/hr から 8.3/hr へ改善した。これに対し被験者#2 では、当初の予想に反しデバイス使用によっても OSA の改善はみられなかった (初診時 AHI=41.0/hr → デバイス使用時 AHI=41.7/hr)。側臥位の AHI は 23.8/hr より 30.8/hr へ、仰臥位の AHI は 75.0/hr から 55.9/hr へ変化した。デバイス装着下での終夜ポリグラフ検査後の被験者#2 の感想によれば、舌は終夜にわたり起床時まで吸引保持されていたとのことであった。



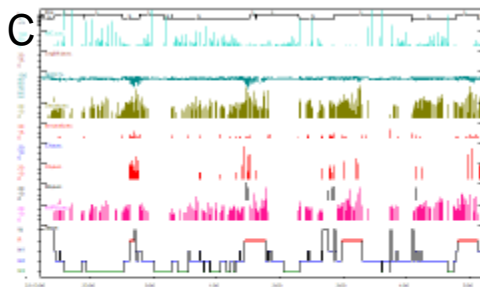
49 yrs ♂ BMI=20.1  
舌吸引なし REI=13.0 (LAT/SUP = 10.4 / 16.7)

被験者#1 デバイスなし



舌吸引あり REI=6.1 (LAT/SUP = 3.8 / 8.3)

被験者#1 デバイスあり



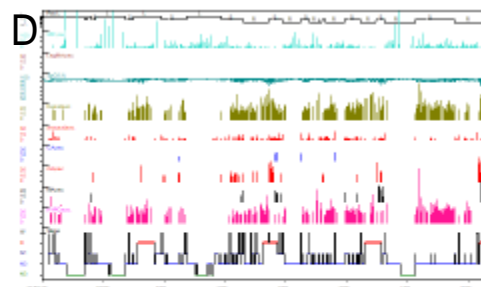
舌吸引なし

AHI = 41.0

AI / HI = 10 / 30.8

LAT/SUP : 23.8 / 75.0

被験者#2 デバイスなし



舌吸引あり

AHI = 41.7

AI / HI = 7.9 / 33.8

LAT/SUP : 30.8 / 55.9

被験者#2 デバイスあり

図 2 舌吸引型口腔内装置が OSA に及ぼす影響 1.

被験者no.	年齢(才)	性別	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	アウトカム (/hour)	デバイスなし	デバイスあり
#1	49	男	20.1	REI	13.0	6.1
				仰臥位REI	16.7	3.8
				側臥位REI	10.4	8.3
#2	39	男	30.1	AHI	41.0	41.7
				仰臥位AHI	75.0	55.9
				側臥位AHI	23.8	30.8

REI= Respiratory Event Index, AHI=Apnea Hypopnea Index

表 1 舌吸引型口腔内装置が OSA に及ぼす影響 2.

OSA は重症であっても、意識下で上気道閉塞が生じることはない。つまり、眠らなければ無呼吸は生じないという事実は、従来治療の改良や新規治療法の考案の際の大原則といえる。OSA の治療において防止したいのは、意識レベルの変化がもたらす上気道拡張筋への入力低下という生理的現象自体ではなく、入眠に伴う舌の背側への移動である。つまり、「舌の背側への移動を防止することができれば、上気道閉塞は防げるかもしれない」という仮説が成り立つ。我々はその仮説を支持するデータを得てきた一方で、被験者#2 にみられたように、肥満 OSA 患者など舌の大きい症例では、違和感の少ない舌吸引には成功しても覚醒時の舌位置を維持するみでは OSA の改善には不十分であり、舌体部や舌根部をも含めた舌の前方移動が必要と推測された。そこでデータ採得を一旦中止し舌前方保持機能を付与するための改良に取り組み、舌位置保持装置の開発に至った(図 3)。舌位置保持装置は口腔部分を任意の前方位にて固定することに

より、舌位置を前方に保持することも可能である。陰圧発生には動力を用いずに手動シリンジを用いるようにし、デバイスの簡素化をはかった。この新規装置を用いて新たにサンプリングを再開したが、COVID-19 の流行により新規サンプルのリクルートが極めて困難な状況が続き、さらに研究協力機関の当該研究が関連する部門が閉鎖されたため、サンプリングは中断を余儀なくされた。一方、舌位置保持装置は新規性と進歩性を有すると判断され（特許出願中）本研究の延長上にある次の研究において、同装置の有効性を検証するためのランダム化交叉比較試験を行う道筋をつけることができた。

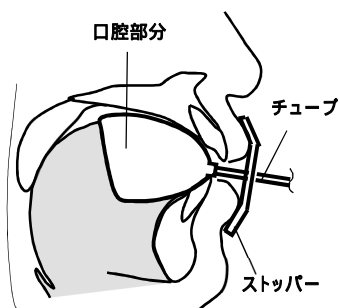


図3 舌位置保持装置.

#### 謝辞

陰圧発生装置についての専門的アドバイスをご提供下さいました株式会社村田製作所 栗原 潔様、加納 健太郎様、ならびに竹内 進様に心より深謝致します。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tsuiki Satoru, Nagaoka Takuya, Fukuda Tatsuya, Sakamoto Yuki, Almeida Fernanda R., Nakayama Hideaki, Inoue Yuichi, Enno Hiroki	4. 巻 25
2. 論文標題 Machine learning for image-based detection of patients with obstructive sleep apnea: an exploratory study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11325-021-02301-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Narahara-Eno Yukiko, Fukuda Tatsuya, Taga Hitoshi, Nakayama Hideaki, Inoue Yuichi, Tsuiki Satoru	4. 巻 65
2. 論文標題 Gradual reduction in the STOP score in patients with obstructive sleep apnea undergoing oral appliance therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 360 ~ 364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPR_D_20_00118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukuda Tatsuya, Takei Yoichiro, Nakayama Hideaki, Inoue Yuichi, Tsuiki Satoru	4. 巻 7
2. 論文標題 Continuous tongue suction as a potential therapy for obstructive sleep apnea: A feasibility study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 XXX ~ XXX
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15331/jdsm.7134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ebato Arisa, Tsuiki Satoru, Kohzuka Yuuya, Fukuda Tatsuya, Suzuki Hiroshi, Takei Yoichiro, Almeida Fernanda, Inoue Yuichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Cessation of Snoring Without Apnea-Hypopnea Improvement During Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 131 ~ 135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15331/jdsm.7048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Hiroshi, Fukuda Taiga, Tsuiki Satoru, Iwata Yoshihiro, Yoshimura Mayuko, Sakamaki Tatsuo, Kaneda Takashi, Kawara Misao	4. 巻 4
2. 論文標題 Using a Lingual Frenulum Depressor to Create an Airway in a Patient With Obstructive Sleep Apnea: A New Method	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 77 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15331/jdsm.6684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 對木 悟, 福田竜弥, Fernanda Almeida
2. 発表標題 体位変化に伴う舌骨の位置変化から推測する閉塞性睡眠時無呼吸患者の上気道閉塞性
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 對木 悟, 福田竜弥
2. 発表標題 舌位置に着目した睡眠時無呼吸症治療法の開発現状と近未来.
3. 学会等名 日本睡眠学会第43回定期学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸塚裕也, Fernanda Almeida, 田中恭恵, 福田竜弥, 桑迫勇登, 井上雄一, 對木 悟.
2. 発表標題 口腔内装置治療効果の人種による相違: 国際間比較研究.
3. 学会等名 日本睡眠歯科学会第17回総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eno Y, Tsuiki S, Fukuda T, Taga H, Inoue Y.
2. 発表標題 When to perform follow-up polysomnographic evaluation of oral appliance therapy for obstructive sleep apnea.
3. 学会等名 American Academy of Dental Sleep Medicine 26th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 對木悟, 福田竜弥
2. 発表標題 口腔内に陰圧を作用させる閉塞性睡眠時無呼吸症治療の現況と近未来
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 駒田 陽子、井上 雄一, 對木悟分担執筆ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 184
3. 書名 子どもの睡眠ガイドブック	

1. 著者名 宮崎泰成・秀島雅之編, 對木悟分担執筆ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 269
3. 書名 いびき!?眠気!?睡眠時無呼吸症を疑ったら	

1. 著者名 井上雄一・山城義広編、 對木悟・福田竜弥分担執筆ほか	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ライフサイエンス	5. 総ページ数 256
3. 書名 睡眠呼吸障害Update2022	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 Questionnaire stamp	発明者 Tsuiki S, Inoue Y, et al.	権利者 Institute of Neuropsychiatry
産業財産権の種類、番号 特許、US15/611,758	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 舌位置保持装置	発明者 對木悟, 福田竜弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-125898	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	對木 悟 (TSUIKI Satoru) (90376765)	公益財団法人神経研究所・研究部・研究員  (82644)	
研究分担者	依田 哲也 (YODA Tetsuya) (60242210)	埼玉医科大学・医学部・客員教授  (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------



カナダ	The University of British Columbia			
-----	---------------------------------------	--	--	--