

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07429

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症候群に対する患者負担の少ない、新しい治療戦略の確立

研究課題名(英文) Establishment of new treatment strategy for sleep apnea syndrome with less burden on patients

研究代表者

渡邊 和彦 (Watanabe, Kazuhiko)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・講師

研究者番号：70742758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と胃食道逆流症(GERD)の関連性を多角的に検討した。

改訂Fスケール問診票を用いた前向き調査から、OSASではGERDを合併することが日中の眠気に繋がる要因であること、OSAS治療に用いられるCPAPがGERD症状の改善にも有効であることが示唆された。

初診時の睡眠ポリグラフ検査、食道pH/インピーダンス検査の同時測定では、OSASでは逆流が少なくてもインピーダンス測定でのみ判明する軽度の逆流が多くみられ、無呼吸・低呼吸指数(AHI)と逆流回数には正の相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

問診による主観的症状、及び睡眠中に採取した客観的データによる調査ともに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と逆流性食道炎(GERD)に関連性があることを示した。また各々の治療が他方の症状軽減に繋がる可能性があることが示唆された。

OSASにおいては、患者負担の少ない問診票を用いることで容易にGERD合併の有無が評価できるため、問診評価は是非行うべきである。問診で判明したGERDに対する薬物治療を行うことは、OSASに伴う日中の眠気の軽減に繋がる可能性がある。

OSASとGERDの関連性について、社会的に認識を広める必要性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and gastroesophageal reflux disease(GERD) multilaterally.

From prospective interview research with modified FSSG, it was suggested that complication with GERD on OSAS was related to daytime sleepiness, and CPAP therapy for OSAS was also effective for improvement of GERD symptoms.

On simultaneous measurement with polysomnography and esophageal intraluminal pH/impedance monitoring at the first visit, mild reflux proved by only impedance monitoring was commonly seen in even cases with few reflux in OSAS patients, and there was a positive correlation between apnea/hypopnea index (AHI) and reflux number of times.

研究分野：内科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 胃食道逆流症 食道pH/インピーダンス検査

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は睡眠中の上気道閉塞により無呼吸を反復し、脳血管障害、循環器疾患とも密接な関連性を持つが、傾眠をきたし交通事故の原因となる。本邦では重度過眠症状がみられる OSAS 患者は自動車運転を控えるように勧告されている。OSAS に対して CPAP 治療が第一選択治療として行われ、これにより夜間無呼吸がコントロールでき、日中の眠気が改善する患者が多い中、CPAP のアドヒアランスが良好でも眠気が改善しない患者が一定数存在する。自動車運転の権利を保障し、かつ居眠り運転による損害を回避するために、眠気症状が残る患者への対応が急務である。

(2) OSAS においては、胃食道逆流症(GERD)の合併率が 20-40%と高率で、GERD 診療ガイドラインには OSAS の原因の一つとして GERD があるとステートメントされている。しかし肥満という共通するリスクファクターもあり、両者の病態が相互に関連しているか否かについては議論が多く、明確にはされていない。

(3) 近年、食道 pH/インピーダンス検査や high resolution manometry といった上部消化管検査が確立され、以前より逆流現象を詳細に捉えることが可能となり、正確な GERD の病態生理の解明に寄与している。

(4) 研究代表者は内科臨床医師でもあり、以前から OSAS 患者の診療を日々行う中で、GERD を合併する OSAS 患者では日中の眠気が残る患者が多いように感じていた。それを実証するべく、当院で CPAP 管理を行っている OSAS 患者についてカルテベースで後ろ向き調査を行い、OSAS 患者においては GERD を合併することが日中の眠気に繋がることを確認した(JDDW2016 にて発表)。この事前調査を行う中で、本研究を着想した。

### 2. 研究の目的

(1) OSAS と GERD の関連性を、臨床症状、及び睡眠中に採取した客観的データを基に多角的に検討し、両者の関連性を明らかにする。

(2) 最終的には、日中の眠気を有する OSAS 患者への、眠気の改善を目指した薬物治療アルゴリズムを案出する。

### 3. 研究の方法

(1) OSAS と GERD の合併、眠気指数(ESS)の関連について、実臨床での自覚症状から分析するため、新規 OSAS 患者を対象に、GERD 診断に用いられる改訂 F スケール問診による前向き調査を行った。同時に、CPAP が GERD 症状に及ぼす影響も追跡調査した。

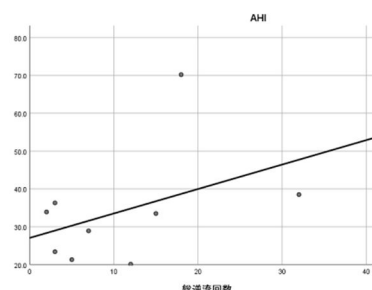
(2) OSAS と GERD の関連性を睡眠中に採取した客観的データから明らかにするため、新規 OSAS 患者を対象に、睡眠ポリグラフ検査(PSG)と食道 pH/インピーダンス検査の同時測定調査を行った。

### 4. 研究成果

(1) 問診による前向き調査では、3 か月以上 CPAP を継続した新規 OSAS 患者 55 例を対象とした。GERD 合併は 38.2%(21/55)にみられた。GERD の有無に関して性別、年齢、BMI では差はみられなかった。GERD 合併群は初診時 ESS が平均 11.4 と、非合併群(平均 7.5)と比較して高値であった( $p=0.005$ )。CPAP 治療開始後、両群とも体重は変化していなかったが、GERD 合併群では改訂 F スケールが 3 か月後で平均 5.0 低下していた。

OSAS における GERD 合併は既報通り高率であった。初診時 ESS 高値であることから、やはり OSAS では GERD を合併することが眠気に繋がる要因になると思われた。また OSAS に対する治療である CPAP が、GERD 症状の改善に対しても有効であることが分かった。

(2) 同時測定調査では、OSAS が疑われ PSG を行う症例で、食道 pH/インピーダンス検査の同意が得られた 9 症例を対象とした(対照群として、健常人ボランティア 3 例の食道 pH/インピーダンス測定も行った)。食道 pH/インピーダンス検査における酸逆流(%time pH<4 5%以上)は 33.3%(3/9)にみられた。食道検査で酸逆流を認めた症例は全例で改訂 F スケール問診も高値であった。睡眠中に逆流が強くみられた症例は 2 例であった。2 例とも逆流時間が長かった(食道クリアランス低下)。睡眠中逆流回数は OSAS 群、健常人で差はみられなかったが、インピーダンス測定でのみ判明する軽度の逆流は OSAS 群で多くみられた。



無呼吸と逆流との関係を検討したところ、無呼吸・低呼吸指数(AHI)と総逆流回数、総インピーダンス逆流回数にやや強い正の相関を認めた(各々0.419、0.547)。低酸素の指標であるCT90%との総逆流回数、総インピーダンス逆流回数にもやや強い正の相関を認めた(各々0.516、0.439)。OSASでは典型的な酸逆流が少ない症例であっても、食道内の精密な測定で判明するような軽度の逆流は多く存在することが示唆された。無呼吸、及び無呼吸による低酸素状態と、逆流回数には関連性がみられた。

(3) 当初の最終目的である、日中の眠気を有するOSAS患者での、眠気の改善を目指した薬物治療アルゴリズムを案出することは、実際にはコロナ禍の影響で日常診療に制限をかける必要が生じ、新規OSASの検査入院がストップしたため、患者リクルートが困難となり、実行困難となった。

(4) 代替研究として、OSAS、GERDの関連性を既に得られたデータから再度分析し直すこととした。上述の同時測定結果を詳細に分析したところ、夜間酸逆流が多くみられたOSAS患者の一部で、逆流現象が起こる数十秒前に、PSGでようやく判明するわずかな嚥下様反応が先行する所見があることを発見した。

一般的に、酸逆流の主原因は一過性下部食道括約筋弛緩(TLESR)であり、TLESRは嚥下を伴わないLSE弛緩とされている。しかし今回発見した所見では、顕性嚥下ではないわずかな嚥下様反応が、TLESRの発生に関わる可能性があることになる。この所見はこれまでの概念に一石を投じる、睡眠中の逆流、嚥下に関する生理反応の新たな知見であるかもしれないため、コロナ禍が収束した際には同時測定調査を継続していきたいと考えている。

(5) OSASとGERDの関連性は、臨床的自覚症状、睡眠中に同時採取した睡眠・食道データ分析の両面から十分確認できたものと思われる。OSASに対するCPAP治療がGERD症状の改善に有効であったことは前向き研究から確認された。各々の病態、及び治療が他方にも関連していることは確認できたため、今後、コロナ禍が収束した際にはGERDへの薬物治療がOSAS、眠気の改善に有効か否かを確認するべく臨床調査を継続したい。

(6) 本研究を通して、OSASにおいては患者負担の少ない問診票を用いることで、容易にGERD合併の有無が評価できることが確認された。OSASの日常診療において問診評価は是非積極的に行うべきである。この問診で判明した情報が患者の負担軽減に繋がる可能性がある。OSASとGERDの関連性については、患者の症状軽減といった個人的要因だけでなく、居眠り運転事故被害などの社会的要因にも影響も及ぼす可能性があることから、医療者・患者のみならず社会全般への積極的な広報活動で認識を広める必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡辺和彦、廣野玄、長谷川勝彦、大越章吾
2. 発表標題 改訂Fスケール問診を用いた、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と胃食道逆流症の関連性及び治療効果の検討
3. 学会等名 第62回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺和彦、廣野玄、長谷川勝彦、大越章吾、河野茜、猪子芳美、河野正己
2. 発表標題 夜間睡眠ポリグラフと食道pH/インピーダンス同時測定から検討した、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と胃食道逆流症の関連性
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 渡辺和彦、廣野玄、長谷川勝彦、大越章吾
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における夜間の一過性下部食道括約筋弛緩 (TLESR) の発生には、わずかな嚥下反応が関与する可能性がある - PSG・食道pH/インピーダンス同時測定からの考察 -
3. 学会等名 第63回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2021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	河野 正己  (Kohno Masaki)  (20170201)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授    (32667)	

6. 研究組織（つづき）

	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	猪子 芳美  (Inoko Yoshimi)  (50386265)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授   (32667)	
研究分担者	大越 章吾  (Ohkoshi Shogo)  (70231199)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授   (32667)	
研究分担者	廣野 玄  (Hirono Haruka)  (80386268)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授   (32667)	

	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
研究協力者	長谷川 勝彦  (Hasegawa Katsuhiko)  (60328870)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授   (32667)	

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