

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19932

研究課題名（和文）非肥満若年成人の閉塞性睡眠時無呼吸における上気道虚脱の関与と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Impact of sleep-related dynamic upper airway collapse and developing of new strategy in non-obese young adults with obstructive sleep apnea

研究代表者

外山 貴之（TOYAMA, TAKAYUKI）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70569425

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）：“咽頭壁の緩み”を証明するために覚醒時“疑似的いびき音”発声時の咽頭部のダイナミックMRI検査を実施した。非肥満かつ他の危険因子を有さないOSAの被験者8名のうち、6名が咽頭部ダイナミックMRI検査に同意した。“疑似的いびき音”発声時の内視鏡検査で得られた分類の左右型、前後型および全周型は、それぞれ0名、2名および4名であった。ダイナミックMRIではOSA患者は健常人と比較して、咽頭腔の虚脱率は大きく、前後型より全周型の方が咽頭腔の虚脱率は大きかった。ただし虚脱率と無呼吸・低呼吸指数との間には相関は無かった（相関係数=0.38、P値=0.13）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題を通じて、後ろ向きおよび前向き試験において、睡眠障害の約10%に睡眠時無呼吸の危険因子が不明なOSA患者が存在することがわかった。またダイナミックMRIを用いた検討で、その原因として、咽頭腔の虚脱、いわゆる“咽頭壁の緩み”が原因であろうと推察された。おそらく女性は閉経との関係が予想される。本研究結果はOSAの新たな治療開発に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：A dynamic MRI of the pharynx during awake "pseudo-snoring" vocalizations was performed to prove "collapse of the pharyngeal wall". Among 8 subjects with OSA who were non-obese and had no other risk factors, 6 were obtained written informed consents. Number of subjects with left-right, antero-posterior, and all-around types based on the classifications during awake "pseudo-snoring" vocalization by a laryngeal endoscopy were 0, 2 and 4, respectively. In dynamic MRI, OSA subjects had a higher rate of collapse of the pharyngeal cavity than healthy subjects, and the rate in subjects with the all-around type was higher than that in the anterior-posterior type. However, there was no correlation between the collapse rate and Apnea Hypopnea Index among those subjects (correlation coefficient = 0.38, P value = 0.13).

研究分野：呼吸器内科

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 機能的MRI 疑似的いびき音

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は、睡眠中に上気道が閉塞するために、就寝中に低酸素血症状態に陥る。OSAによる間欠的な低酸素血症暴露が生命予後を悪化するばかりでなく（He Jら. Chest 1988）、心臓（Shahar Eら. AJRCCM 2001）や脳血管系（Neau JPら. Acta Neurol Scand 1995）の異常、肝機能あるいは腎機能障害などの臓器障害および糖尿病（Elmasry Aら. J Inter Med 2000）や高血圧（Peppard PEら. NEJM 2000）などの生活習慣病を発症させ、患者に生活の質（QOL）の低下や医療経済的な負担をもたらす（Yu Jら. JAMA. 2017）。肥満や顔面骨格の異常に伴うOSAは、生活習慣の見直し、食事や運動療法あるいは顎形成術や耳鼻科の手術によって根治が可能である。

一方、顔面骨格に異常を伴わない非肥満型OSA患者の場合は、軽症や中等症OSAでは口腔内装置（OA）の装着、重症OSAであれば持続陽圧呼吸療法（CPAP）の導入は不可避である。しかも、本患者に対する有効な根治療法が無いために、OAやCPAPの治療導入は半永久的に継続しなければならない（Yu Jら. JAMA. 2017）。2018年の保険改正によってCPAPは遠隔モニタリングを導入すれば2から3ヵ月に1度の定期診察を可能になったが、依然として大部分の患者は1度/月の定期受診が必要である。患者QOLの低下および医療経済的な負担が長期にわたることになる。

### 2. 研究の目的

“咽頭壁の緩み”の存在の有無を証明し、次に“咽頭壁の緩み”の程度とAHIに相関関係があるかを証明し、さらに“咽頭壁の緩み”が舌骨筋群の脆弱性にあるかを証明し、最後に“咽頭壁の緩み”が舌骨筋群のリハビリテーションがAHIを抑制できるかを証明する。①（後ろ向き研究）OSAの危険因子が無いと思われる患者の頻度と“咽頭壁の緩み”の関係を調べる。②（前向き研究）“咽頭壁の緩み”を咽頭虚脱率としてAHIの相関関係を解析する。③（前向き研究）咽頭虚脱率が下顎と舌骨の距離（舌骨筋群の弛緩）との関係性を明らかにする。④舌骨筋群のリハビリテーションが舌骨筋群力の回復が睡眠時無呼吸のAHIを減少させうるかを検証する。

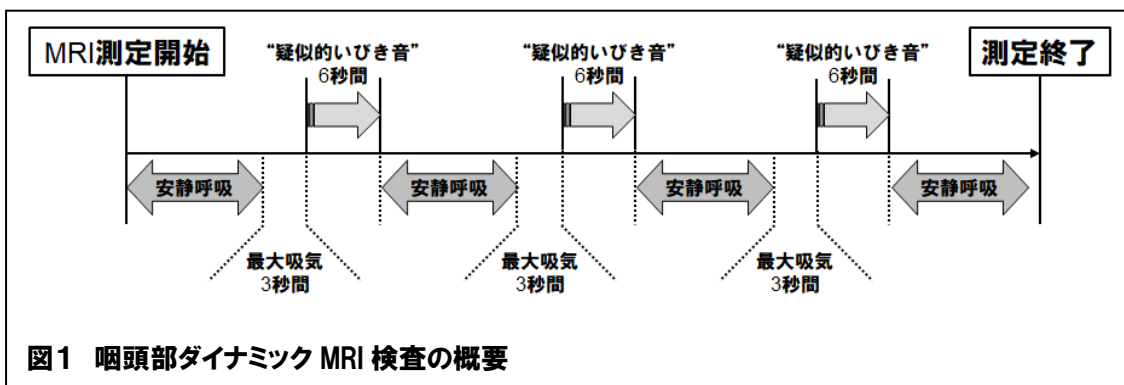
### 3. 研究の方法

（1）後ろ向き研究でOSAの危険因子が無いと思われる患者の頻度として、2002年から2009年まで久留米大学病院睡眠外来を受診し、PSG検査を受けた1,761名の解析を行った。

（2）前向き研究として、2020年1月から12月までに久留米大学病院睡眠外来を受診し、PSG検査を受けた66名に対して、説明・同意のもと、OSAの危険因子が無いと思われる患者背景を調査した。

（3）（2）の前向き研究で、OSAの危険因子が無いと思われる患者のうち、“咽頭壁の緩み”が疑われた患者に対して、咽頭部ダイナミックMRI検査を行い、咽頭腔の虚脱を確認した。

磁気共鳴診断装置（MRI）は、久留米大学病院では、画像診断装置であるMRIは、3テスラ（T）MRI装置（Magnetom Skyra®、Siemens Healthineers社、東京）を用いて撮像し、高速MRIの静止画を用いて、咽頭腔の3D-画像構築は、3D解析ソフト（ziostation2®、ザイオソフト株式会社、



東京）を用いて解析した。撮像方法は、被験者には、ヒトが深呼吸時の耐用時間から最大吸気3秒間および“疑似的いびき音”を6秒間継続してもらい、同様の状態を3回反復しデータを回収した（図1）。

また、咽頭部高速MRI検査は、MRI-3D解析ソフトを用いた心筋運動および冠動脈狭窄解析法

を利用して、3D-構築画像による経時的な咽頭腔体積および水平断面積を計測した。最大吸気時の咽頭腔体積および水平断面積を 100%開大として基準値とした。喉頭内視鏡検査では覚醒時のみ、咽頭部 MRI 検査では覚醒時の吸気時と“疑似的いびき音”試験時の咽頭腔体積および水平断面積虚脱率を算出した。ただし、3 回のうち最も良い値のみを解析には採用した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 後ろ向き研究

1,761 名のうち OSA に影響を及ぼす危険性のある全身併存症を除き、解析が可能な 20 歳から 64 歳（高齢者）までの 455 名の被験者を抽出した。

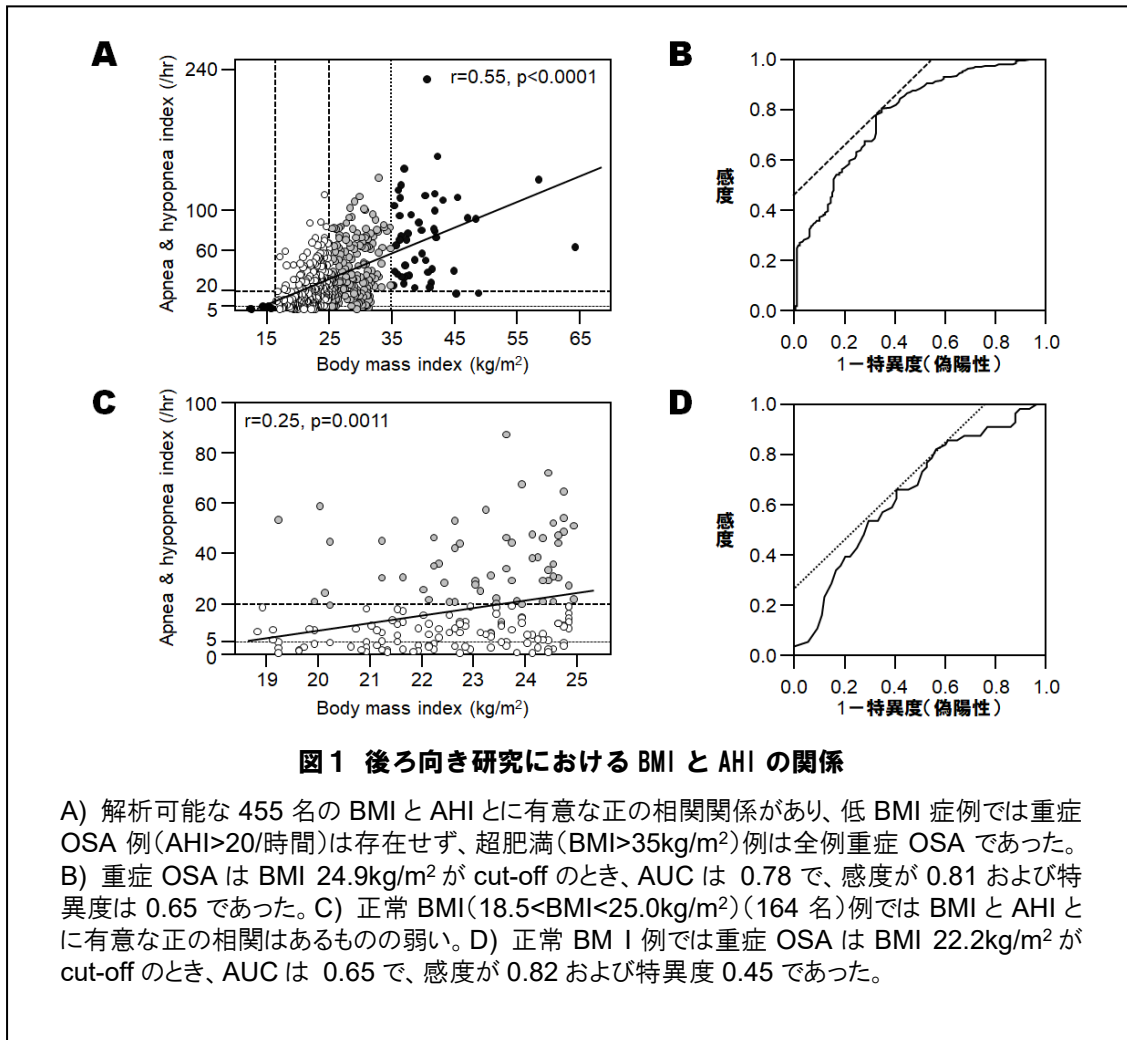


図 1 後ろ向き研究における BMI と AHI の関係

A) 解析可能な 455 名の BMI と AHI とに有意な正の相関関係があり、低 BMI 症例では重症 OSA 例(AHI>20/時間)は存在せず、超肥満(BMI>35kg/m<sup>2</sup>)例は全例重症 OSA であった。B) 重症 OSA は BMI 24.9kg/m<sup>2</sup> が cut-off のとき、AUC は 0.78 で、感度が 0.81 および特異度は 0.65 であった。C) 正常 BMI(18.5<BMI<25.0kg/m<sup>2</sup>)(164 名)例では BMI と AHI とに有意な正の相関はあるものの弱い。D) 正常 BMI 例では重症 OSA は BMI 22.2kg/m<sup>2</sup> が cut-off のとき、AUC は 0.65 で、感度が 0.82 および特異度 0.45 であった。

低 BMI (BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>)、正常 BMI (18.5<BMI<25.0kg/m<sup>2</sup>) および高 BMI (肥満) (BMI>25.0kg/m<sup>2</sup>) の被験者数 (%) はそれぞれ 18 名 (1.8%)、164 名 (36.0%) および 284 名 (62.2%) であった。したがって、OSA の危険因子が無いと考えられた患者は、1,761 名はやせおよび正常体重を合わせた 182 名で、睡眠障害が疑われた患者全体の 10.3%に存在することが解った。また 182 名のうち AHI>5 回/時間の OSA の診断が得られたのは 137 名で、全体の 7.8%であった。肥満であっても、非肥満であっても、AHI は BMI と関連があることが示された (図 1)。ただし、年齢と AHI には相関関係は無かった (p>0.05)。

被験者背景	非肥満かつ他の危険因子が無い被験者	肥満かつ他の危険因子が無い被験者	P値
被験者数	8	11	
男性, n (%)	7 (87.5)	6 (54.6)	0.1770
年齢, 歳	51.8 ± 13.9	45.8 ± 8.3	0.2596
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.9 ± 1.9	32.3 ± 5.8	0.0002*
OSAの診断例, n (%)	8 (100)	11 (100)	1.0
OSAの重症度, n (%)			0.6375
軽症 OSA	2 (25.0)	1 (9.1)	
中等症 OSA	4 (50.0)	7 (63.6)	
重症 OSA	2 (25.0)	3 (27.3)	
平均 AHI, 回/時間	35.0 ± 26.1	49.6 ± 31.0	0.2927

表 1 前向き研究における非肥満および肥満被験者背景の比較

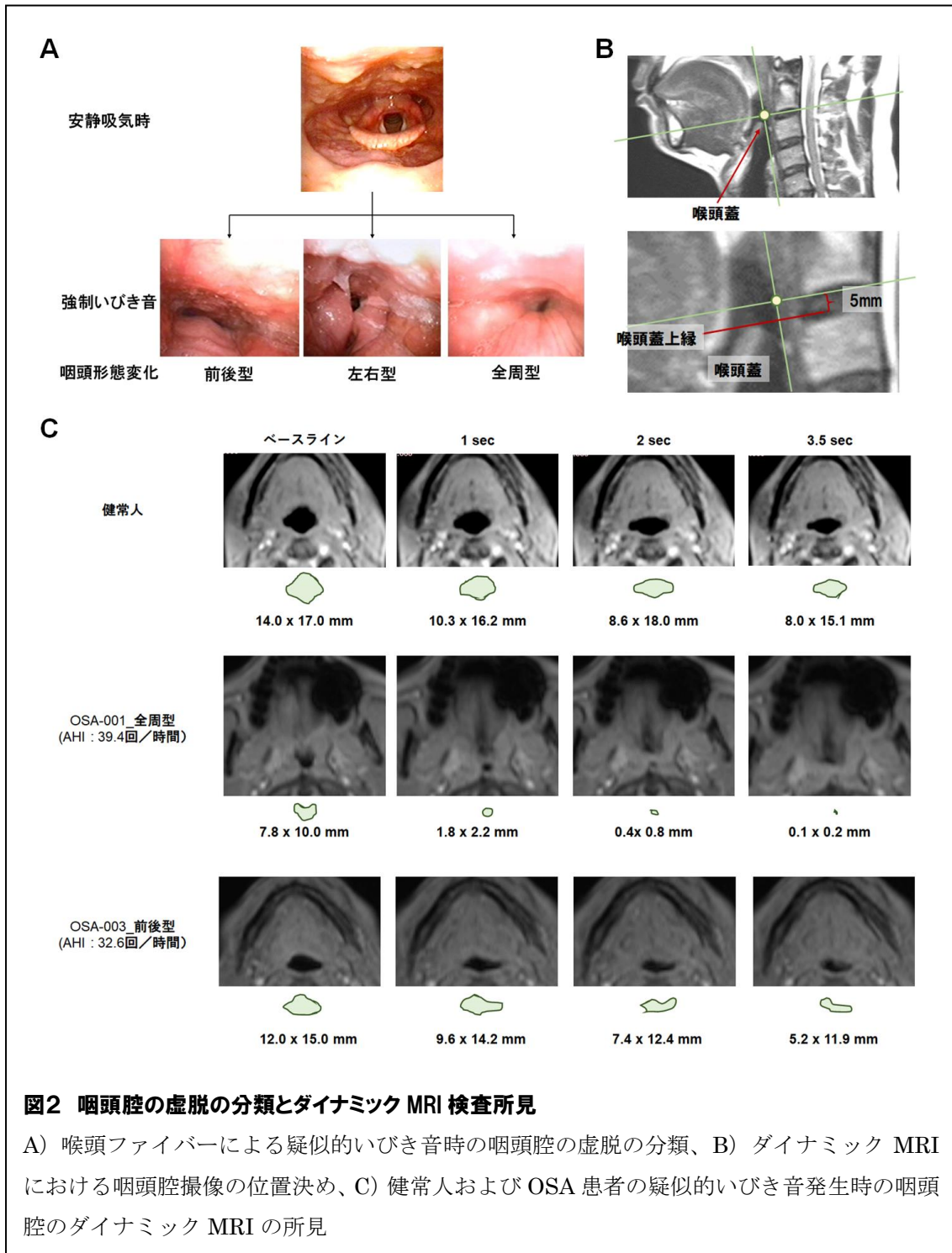
AHI=無呼吸・低呼吸指数、OSA=閉塞性睡眠時無呼吸

(2) 前向き研究

66名の被験者が参加した。20歳未満は6名および65歳以上は12名を除外した48名で解析した。48名のうち19名が非肥満で、29名が肥満であった。非肥満例と肥満例のうち、8名と11名が他のOSAの危険因子が認められなかった。またこれらの8名と11名は全例AHI>5回/時間でOSAの診断を得た。したがって66名のうち、8名がOSAの危険因子を持たない被験者で、睡眠障害のうちOSAの危険因子を持たないOSA患者割合は、12.1%であった。後ろ向き研究の7.8%よりは若干大きい割合であった。

(3) 咽頭部ダイミックMRI検査による“咽頭壁の緩み”の検出

非肥満かつ他の危険因子を有さないOSAの被験者8名のうち、6名が咽頭部ダイナミックMRI検査に同意した。疑似的いびき音発声時の内視鏡検査で得られた分類(図2A)の左右型、前後型および全周型は、それぞれ0名、2名および4名であった。MRIでは矢状断で最も咽頭腔が狭い



とされる位置を脊椎に垂直となるように水平断を撮像した(図2B)。疑似的いびき音発声時のダ

イナミック MRI では OSA 患者は健常人と比較して、咽頭腔の虚脱率は大きく、前後型より全周型の方が咽頭腔の虚脱率は大きかった (図 2C)。ただし、虚脱率と AHI との間には相関は無かった (相関係数=0.38、P 値=0.13)。

本研究課題を通じて、後ろ向きおよび前向き試験において、睡眠障害の約 10%に睡眠時無呼吸の危険因子が不明な OSA 患者が存在することがわかった。またダイナミック MRI を用いた検討で、その原因として、咽頭腔の虚脱、いわゆる“咽頭壁の緩み”が原因であろうと推察された。おそらく女性は閉経との関係が予想される。

前向き研究においては、新型コロナウイルス流行に伴い被験者の登録が困難となり、登録者数が予定より少なかった。したがってバイオマーカーの検索やリハビリテーションの有用性までの研究を行うことは出来なかった。

#### 参考文献

1. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. —Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study—. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
3. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92(1):63-8.
4. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a10-year follow-up study in a male population. *J Inter Med* 2000;248(1):13-20.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
6. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, Neal B. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(2):156-166.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

前向き研究においては、新型コロナウイルス流行に伴い被験者の登録が困難となり、登録者数が予定より少なかった。したがってバイオマーカーの検索やリハビリテーションの有用性までの研究を行うことは出来なかった。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------