

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 18 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25515010

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症の病態解明へ向けた基盤創成：In vitro上気道流体モデルの応用

研究課題名(英文) Mechanical properties of the collapsible upper airway in obstructive sleep apnea patients

研究代表者

對木 悟 (TSUIKI, Satoru)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：90376765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症患者(obstructive sleep apnea; OSA)の上気道弾性(Upper airway elastance; Euaw)とOSA重症化との関係性を検討した。息こらえをしたOSA患者の上気道に、口から瞬時に微量の空気を注入させる際に生じる陽圧により上気道を変形させ、この際の上気道内圧の変化を観察した。被験者のEuaw値と無呼吸低呼吸指数との間に有意な正の相関が確認されたことから、OSA患者の上気道拡張筋の活動レベルがOSA重症度によって異なる、すなわち、軽症OSAに比較して重症OSAではオトガイ舌筋などの覚醒時筋活動がより増大している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In individuals with obstructive sleep apnea (OSA), a neuromuscular compensation mechanism is augmented in defense of upper airway patency. We investigated the volume-pressure relationship of the isolated upper airway in 7 OSA patients. The volume-pressure properties were evaluated in terms of elastance of the upper airway (Euaw). A significant correlation was observed between Euaw and the Apnea Hypopnea Index. Accordingly, the upper airway is less collapsible in the more severe OSA patients probably due to the more increased upper airway muscle activity.

研究分野：睡眠学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 上気道

1. 研究開始当初の背景

OSA (Obstructive Sleep Apnea; OSA) は、睡眠中に舌が沈下し上気道が閉塞する疾患であり、その病態解明と対策は睡眠学における重要課題である。我々の研究グループでは、OSA の発症に上気道および顎顔面領域の形態的異常が関与することを明らかにしてきた。一方、上気道閉塞は流体力学的現象であるため、この側面から OSA 病態を把握する必要もある。Starling Resistor (SR) モデルは、柔らかくつぶれやすいチューブ (collapsible tube) の閉塞・開通を可視化する In vitro モデルである。「硬い容器」内に、一本の柔らかいチューブを設置しチューブ内に流体 (空気) を上流から下流へと通過させる際、チューブの閉塞・開通は、チューブ内圧と外圧の差である伸展圧に依存して機械的に決定される。例えば、チューブ外圧が高まればチューブは閉塞し、チューブ外圧が低くなればチューブは開大する。上気道は SR モデルに類似し、上気道閉塞は、筋・軟組織で構成される「チューブ」内を空気が通過する際に発生する陰圧と、軟組織自体の組織圧によって決定されるチューブの弾性にも影響を受けて生じると推測される。しかしながら、このチューブの弾性と OSA 重症度との関係性を明らかにした報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、上気道弾性 (Upper airway elastance; Euaw) と OSA 重症化との関係性を検討することである。

3. 研究の方法

本研究のプロトコールは公益財団神経研究所倫理委員会で承認され、対象者は終夜ポリグラフ検査により OSA と診断された患者とした。患者データの研究目的の使用に関する同意が初診時に得られた者を対象者の第一選択基準とし、医師により精神疾患、重篤な循環器疾患、OSA 以外の睡眠障害の合併がみられないと診断された OSA 患者に対し研究の詳細を説明し、研究参加の同意を得た。

本研究では、息こらえをした OSA 患者の上気道に、口から瞬時に微量の空気を注入させる際に生じる陽圧により上気道を変形させ、この際の上気道内圧の変化を観察した。実験系は、(a) PowerLab (アンプ機能を有し、PC と接続されたデータ記録・解析装置)、(b) PowerLab と接続されたニューモタコグラフ、(c) オクルージョンバルブならびにオクルージョンバルブに接続されたエアシリンジ、(d) オクルージョンバルブと接続された被験者マウスピースより構成される。被験者を椅子に座らせ、紙でできた筒状のディスプレイマウスピースを上下口唇で加えさせた状態で開眼、安静口呼吸を指示した。このとき鼻孔はノーズクリップを装着し、鼻呼吸はできない状態にした。記録開始 10 秒後、通常呼吸を 3 回行わせ、呼息終了時に息こら

えを指示し、オクルージョンバルブに装着されたシリンジより、術者が被験者の上気道内へ空気を一気に注入した。空気の注入量は、5ml, 10ml, 15ml とした。

データ解析はオフラインで行い、横軸を気流量、縦軸を上気道内圧とした流量 - 圧曲線を各被験者に対して作成し、この曲線の傾きである Euaw を最小二乗法を用いて求めた。

4. 研究成果

7 名の OSA 患者 (男性 5 名、女性 2 名) の年齢の中央値 (25-75%) は 53 (44-69) 才、BMI は 22 (19-27) kg/m²、無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index; AHI) は 15 (11-15)/hr、初診時 SpO₂ は 87 (74-89) % であった (表 1)。実験的空気注入量の増大に伴い、発生する陽圧値も大きくなった。Euaw は 0.26 (0.17-0.50) cmH₂O/ml と算出された。

表 1 OSA 患者背景と上気道エラスタンス

n	7
男/女	5/2
年齢 years	53 (44-69)
BMI kg/m ²	22 (19-27)
AHI /hr	15 (11-15)
nadir SpO ₂ %	87 (74-89)
Pressure cmH ₂ O	
5ml 注入時	2.4 (0.8-4.7)
10 ml 注入時	3.2 (1.5-6.9)
15 ml 注入時	5.6 (4.3-6.9)
Euaw cmH ₂ O/ml	
	0.26 (0.17-0.50)

BMI=Body Mass Index, AHI=Apnea Hypopnea Index, SpO₂ = percutaneous oxygen saturation, Euaw = upper airway elastance.

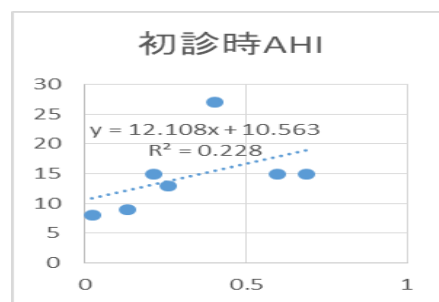


図 1 Euaw と OSA 重症度の関係
横軸は Euaw、縦軸は AHI。

また、被験者の Euaw 値と初診時 AHI との間に関連のある正の相関を認めた (r=0.48, p<0.05) (図 1)。

覚醒時の上気道拡張筋の筋活動は、健常者よりも OSA 患者で高まっていることがすでに報告され、これは OSA 患者では狭小化している上気道を代償的に拡張させる機構と解釈できる (引用文献)。その結果、Euaw は高

まり上気道は Stiffen (硬化) する。この筋活動の増大は、SR モデルにおけるチューブ外圧を低下させる作用と同じと解釈できる。OSA 重症化に伴い Euaw 値の増大がみられた本研究結果は、OSA 患者の上気道拡張筋の活動レベルが OSA 重症度によって異なる、すなわち、軽症 OSA に比較して重症 OSA ではオトガイ舌筋などの覚醒時筋活動がより増大している可能性を示唆する。裏を返せば、Euaw を計測することにより、終夜ポリグラフ検査による OSA 診断以前に、OSA の有無や重症度のある程度推測しうるかもしれない。本研究で用いた Euaw 計測手法は、非侵襲的、簡便かつ短時間で上気道の機械的特性の評価を可能とする。今回の一連の実験において、上気道拡張筋であるオトガイ舌筋筋活動の非侵襲的同時記録 (引用文献) を試みたが、安定した結果が得られず、この記録については断念した。今後、この同時記録を再度検討し、OSA 発症の神経学的要因の関与について考察していきたい。

<引用文献>

Mezzanotte et al. J Clin Invest 1992; 89: 1571-1579.

Almeida et al. Eur Respir J 2011; 37: 209-212.

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 12 件)

Takaesu, Y., Tsuiki, S., Kobayashi, M., Komada, Y., Nakayama, H., Inoue, Y. Mandibular advancement device as a comparable treatment to nasal continuous positive airway pressure for positional obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2016;12:1113-1119. 査読有 doi: 10.5664/jcsm.6048.

Ito, E., Tsuiki, S., Maeda, K., Okajima, I., Inoue, Y. Oropharyngeal crowding closely relates to aggravation of obstructive sleep apnea. Chest 2016; 150: 346-352. 査読有 doi:10.1016/j.chest.2016.03.005.

Yanagihara, M., Tsuiki, S., Setoguchi, Y., Inoue, Y. Treatment of Obstructive Sleep Apnea with a Tongue-Stabilizing Device at a Single Multidisciplinary Sleep Center. J Dent Sleep Med 2016; 3: 43-47. 査読有 doi: 10.15331/jdsm.5716

Maeda, K., Tsuiki, S., Nakata, S., Inoue, Y. Craniofacial contribution to residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children: a preliminary study. J Clin Sleep Med 2014; 10: 973-977. 査読有 doi: 10.5664/jcsm.4028.

Suzuki, K., Nakata, S., Tagaya, M., Yasuma, F., Moral, S., Miyao, E., Tsuiki, S., Nakashima, T. Prediction of oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnoea syndrome: a preliminary study. B-ENT. 2014;10:185-191. 査読有

Maeda, K., Tsuiki, S., Fukuda, T., Takise, Y., Inoue, Y. Is maxillary dental arch constriction common in Japanese male adult patients with obstructive sleep apnoea? Eur J Orthod 2014; 36: 403-408. 査読有 doi: 10.1093/ejo/cjt058.

Almeida FR, Vanderveken OM, Cistulli PA, Fleury B, Gagnadoux F, Hoekema A, Huynh NT, Hwang D, Kuna ST, Kushida CA, Lavigne G, Lowe AA, Marklund M, Masse JF, Quinnell TG, Tsuda H, Tsuiki S. ORal Appliance Network on Global Effectiveness (ORANGE): start-up and design description. J Dent Sleep Med 2014; 1: 17 - 20. 査読有 doi: http://dx.doi.org/10.15331/jdsm.3730

Ito, E., Tsuiki, S., Namba, K., Takise, Y., Inoue, Y. Upper airway anatomical balance contributes to optimal continuous positive airway pressure for Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med 2014; 10: 137-142. 査読有 doi: 10.5664/jcsm.3438.

Tsuiki, S., Ito, E., Isono, S., Matsuura, M., Inoue, Y. Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. Chest 2013; 144: 558-563. doi: 10.1378/chest.12-2609.

Kobayashi, M., Namba, K., Tsuiki, S., et al. Validity of sheet-type portable monitoring device (SD-101) for screening obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep Breath 2013; 17: 589-595. 査読有 doi: 10.1007/s11325-012-0725-z.

Fukuda, T., Tsuiki, S., Kobayashi, M., Nakayama, H., Inoue, Y. Selection of response criteria affects the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. Sleep Med 2014; 15: 367-370. 査読有 doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.007.

Tsuiki, S., Maeda, K., Inoue, Y. Rapid maxillary expansion for obstructive sleep apnea: a lemon for lemonade? J Clin Sleep Med 2014; 10: 233. 査読有 doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.007.

〔学会発表〕(計 10 件)

Fukuda, T., Tsuiki, S., Kobayashi, M., Nakayama, H., Inoue, Y. Effects of response criteria on the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 23 rd Annual Meeting, May 29, 2014, Minneapolis, USA.

Takaesu, Y., Tsuiki, S., Kobayashi, M., Komada, Y., Nakayama, H., Inoue, Y. Mandibular advancing splint as a comparable treatment to nasal continuous positive airway pressure for positional obstructive sleep apnea. Clinical Research Award, American Academy of Dental Sleep Medicine 25th Annual Meeting, June 8, 2016, Denver, USA.

Furuhata, A., Furuhashi, M., Inoue, Y., Tsuiki, S. Three-year effect of oral appliance use on mandibular position in patients with obstructive sleep apnea Effects of response criteria on the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 24th Annual Meeting, June 4-6, 2015, Seattle, USA.

Tsuiki, S. The tongue and oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 24th Annual Meeting, June 4-6, 2015, Seattle, USA.

Maeda, K., Tsuiki, S., Nakata, S., Suzuki, K., Inoue, Y. Contribution of Mandibular morphology to residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children: a pilot study. 22th Congress of the European Sleep Research Society, Sep. 16-20, 2014, Tallinn, Estonia.

Fukuda, T., Tsuiki, S., Kobayashi, M., Nakayama, H., Inoue, Y. Effects of response criteria on the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. American Academy of Dental Sleep Medicine 23 rd Annual Meeting, May 29, 2014, Minneapolis, USA.

Tsuiki, S., Ito, E., Isono, S., Ryan, C.F., Komada, Y., Matsuura, M., Inoue, Y. Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. 27th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS 2008), Jun. 1-5, 2013. Baltimore, USA.

Tsuiki, S., Inoue, Y. A dental

approach to snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident in 2011: a report. 22nd American Academy of Dental Sleep Medicine Annual Meeting, May 30 - June 1, 2013, Baltimore, USA.

Almeida, F.R., Vanderveken, O.M., Cistulli, P.A., Fleury, B., Gagnadoux, F., Hoekema, A., Huynh, N.T., Hwang, D., Kuna, S.T., Kushida, C.A., Lavigne, G., Lowe, A.A., Marklund, M., Masse, J.F., Quinnett, T.G., Tsuda, H., Tsuiki, S. Framework of a Multicenter Database on Oral Appliance Effectiveness: the ORANGE Registry. 22nd American Academy of Dental Sleep Medicine Annual Meeting, May 30 - June 1, 2013, Baltimore, USA.

Vanderveken, O.M., Almeida, F.R., Cistulli, P.A., Fleury, B., Gagnadoux, F., Hoekema, A., Huynh, N.T., Hwang, D., Kuna, S.T., Kushida, C.A., Lavigne, G., Lowe, A.A., Marklund, M., Masse, J.F., Quinnett, T.G., Tsuda, H., Tsuiki, S. Rationale and objectives of an oral appliance network on global effectiveness: the ORANGE Registry. SLEEP and BREATHING, The first international conference organised by the European Respiratory Society (ERS) and the European Sleep Research Society (ESRS), Apr. 11-13, 2013. Berlin, Germany.

〔図書〕(計 6 件)

對木 悟. 口腔内装置の適応と効果判定, クリニカル・ノート, 日本睡眠学会編. 改訂版 臨床睡眠検査マニュアル, ライフ・サイエンス, 2015, pp232-233

對木 悟, 中村真樹 Q166 保険診療に基づいた OSAS 治療の問題点は? Chapter 9 睡眠関連呼吸障害, 睡眠そとの障害のクリニカルクエスチョン 200, 松浦雅人編. 診断と治療社: 2014, pp288-289

對木 悟. Q165 OSAS に対する歯科関連 Sleep surgery は? Chapter 9 睡眠関連呼吸障害, 睡眠そとの障害のクリニカルクエスチョン 200, 松浦雅人編. 診断と治療社: 2014, pp286-287

對木 悟. Q164 OSAS になりやすい顔や顎の形は? その計測法は? Chapter 9 睡眠関連呼吸障害, 睡眠そとの障害のクリニカルクエスチョン 200, 松浦雅人編. 診断と治療社: 2014, pp283-286

對木 悟. Q163 OSAS に対する口腔内装置の適応は? Chapter 9 睡眠関連呼吸障害, 睡眠そとの障害のクリニカルクエスチョン 200, 松浦雅人編. 診断と

治療社：2014, pp281-283
對木 悟, 井上雄一. 口腔内装置, 非
薬物療法, 睡眠障害の治療法. 最新臨
床睡眠学 睡眠障害の基礎・臨床,
日本臨床, 71 巻増刊号 5, 2013,
pp251-255

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称：問診用スタンプ

考案者：對木 悟, 井上 雄一

権利者：公益財団法人神経研究所

種類：実用新案

番号：実用新案第 3209391 号

出願年月日：平成 28 年 11 月 10 日

取得年月日：平成 29 年 2 月 22 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

(1) Tsuiki, Satoru.

2014 Pierre Robin Academic Award

<http://aadsm.org/annualawards.aspx>

(2) 對木 悟. 優秀発表賞 閉塞性睡眠時無

呼吸症候群に対する次世代型治療装置の

開発現状と将来. 日本歯科医学会主催第

31 回「歯科医学を中心とした総合的な研

究を推進する集い」, 平成 27 年 9 月 19

日, 日本歯科医師会館, 東京.

<http://www.jads.jp/activity/search-h>

27.html#31thtsudo

6. 研究組織

(1) 研究代表者

對木 悟 (TSUIKI, Satoru)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：9 0 3 7 6 7 6 5

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

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：9 0 6 2 4 8 3 3

小林 美奈 (KOBAYASHI, Mina)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：4 0 5 9 6 0 3 7

中山 秀章 (NAKAYAMA, Hideaki)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：3 0 4 4 4 1 4 4

井上 雄一 (INOUE, Yuichi)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：5 0 2 1 3 1 7 9

(4) 研究協力者：

磯野 史朗 (ISONO, Shiroh)

武井 洋一郎 (TAKEI, Yoichiro)

江野 幸子 (ENO, Yukiko)

江波戸 ありさ (EBATO, Arisa)