

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591059

研究課題名(和文) 簡便で非侵襲的な覚醒中の口輪筋トレーニングによる、閉塞性睡眠時無呼吸の治療法確立

研究課題名(英文) ESTABLISHMENT OF A NEW FUNDAMENTAL THERAPY FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA DURING WAKEFULNESS: UTILITY OF AN EASY, NON-INVASIVE TRAINING OF ORBICULARIS ORIS MUSCLE.

研究代表者

西坂 麻里(小西麻里)(NISHIZAKA, MARI)

九州大学・大学病院・研究員

研究者番号：00448424

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)：3か月間の日中の簡便な口輪筋トレーニングは、軽症から中等症の睡眠時無呼吸症候群患者の病態の軽減、眠気症状の緩和、血管内皮機能の改善に有用であることが示された。さらにはメタボリック症候群に関連する脂質異常や高尿酸血症の改善、左室収縮能にも改善の可能性が示唆された。また、トレーニング中断後3か月でも病態重症度(酸素飽和度減少指数ODIの低下)と血管内皮機能はコントロール時より改善しており、その効果は部分的に維持されているものの、治療継続群で有意に効果は大きいことが示唆された。ただし脱落率35%とCPAP継続率より優れるものの、効果を維持できるだけの継続は必ずしも容易でない可能性も示された。

研究成果の概要(英文)：Current study have shown beneficial effects of the 3 months' training of orbicularis oris to treat mild-to-moderate obstructive sleep apnea. The training significantly improved the severity of sleep apnea by decreasing in ODI, decreased the subjective daytime sleepiness and improved the endothelial function indexed by flow mediated vasodilatation. Furthermore, it improved dyslipidemia, hyperuricemia, and left ventricular systolic function, though they do not reach statistical significance.

Similar evaluations were repeated in selected subjects who agreed to have a follow-up 3months after completion or termination of the protocol, to determine if the beneficial effects continue. The temporary results indicate that the continuation would provide better results on ODI and FMD, and that the beneficial effects continues partly, even in 3-months, but worse than continuous training group. In total, 35% of the enrolled dropped out, which suggests the continuation is not much easier than CPAP.

研究分野：医歯薬学

キーワード：睡眠時無呼吸 血管内皮機能 治療学 心不全 メタボリック症候群 高血圧

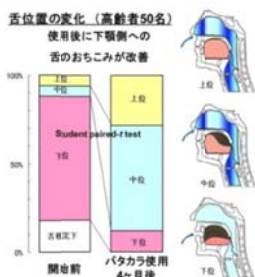
1. 研究開始当初の背景

1) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、生活習慣病である糖尿病・高血圧、冠動脈疾患、心不全、脳血管障害の発症リスクを2-4倍に高める強い危険因子である。その治療は心血管予後を改善することも明らかであるため、2010年に日本循環器学会からも睡眠呼吸障害診療ガイドラインが発表された。我が国でのOSAS罹患率は、OSAS発症の一因である肥満の合併率が欧米の1/10程度にもかかわらず欧米と同程度である。これには解剖学的要因として、アジア人に多い小顎や後退顎といったユニークな解剖学的特性とともに舌骨低位や軟口蓋低緊張、舌根の沈下、扁桃肥大等の関与が伺われる。

2) OSASに対する治療として睡眠中に装着する持続陽圧呼吸(CPAP)や口腔内装置(OA)といった器具の有用性は確立されているが、解剖学的気道閉塞に対しあくまでも姑息的治療であること、特に長期にわたるCPAPは高額で、かつ両器具共に患者によっては不快感が強く使用できない場合も多いという問題点がある。重症度や眠気症状により幅があるものの、半年を超えての治療継続確認は概してCPAPで50%程度、OAで25%

程度と報告されている。他方、耳鼻咽喉科的手術である口蓋垂口蓋咽頭形成術などは侵襲的かつ適応を選ぶ。数多くの患者が存在するOSASの治療はこのような不満足な状況であるため、非侵襲的で、安価、容易で受け入れやすく、かつ恒久的解決となり、就眠中の不快感のない治療が求められている。

3) 歯科用口唇筋力増強装置M-パタカラ(株)パタカラは摂食機能訓練に適用され、臨床の現場で13年にわたり使用され、この間有用例の報告が増加している。本機器による口唇筋トレーニング(右図上)が嚥下機能改善のみならず、舌骨及び舌位置の拳上(右図中)、小児教育施設(保育園・小学校)での扁桃肥大退縮や口呼吸改善などへの有効性も確認されている(右図下)。こうした睡



眠呼吸障害の悪化要因の是正とともに睡眠の改善効果も観察されている(下図)が、診断のGolden Standardである終夜睡眠検査(PSG)による治療効果の客観的かつ定量的な評価・効果判定は行われていない。



申請者はこれらの点に注目し、覚醒中の口輪筋トレーニングが、顔面筋のみならず舌筋や口腔底筋力を増強し、その結果、舌骨の拳上とそれによる咽頭空間の拡大、(特に小児のOSASの主因である)扁桃肥大の改善など、OSASの解剖学的要因への直接介入となると考えた。その効果をPSGによる客観的定量的評価で確立できれば、OSASを根本的に改善する従来とは全く異なる治療戦略となり得ると考えた。

2. 研究の目的

「簡便で非侵襲的な覚醒中の口輪筋トレーニングによる、閉塞性睡眠時無呼吸の治療法を確立し、OSASの改善をもたらす心血管予後の改善をも検討する」ことである。

- 1) 健康人で、パタカラを用いた口輪筋トレーニングの持続時間、頻度などの最適化を図る。
- 2) 最適化されたプロトコールに基づいて口輪筋トレーニングをOSAS患者に3か月実施し、その効果を比較・検討する。
- 3) トレーニング前後での評価:急性効果
  - a. 解剖学的要素:セファログラム、MRIを用いて舌骨垂直高、上気道長などの数値化を行う。
  - b. 睡眠呼吸障害:脳波を含むPSG検査を行い、無呼吸・低呼吸、睡眠構築の改善評価を行う。
  - c. 心血管予後規定因子:心血管機能、睡眠を含むQOLなどの評価を行う。
- 4) 長期的治療効果(慢性効果、中断群の効果継続、予後改善効果等)の検討、解析。
- 5) 解剖学的特性の異なる他人種(アメリカ人OSAS患者)でも同様の検討を行い、比較検討する。

3. 研究の方法

- 1) トレーニングプロトコールの確立: 健康人コントロールにおいて持続時間、頻度など最大の効果とコンプライアンスが得られる設定条件を検討しトレーニングの最適化を図る。  
**口輪筋トレーニング(詳細前述)**: 歯科用口唇筋力増強装置M-パタカラを用い、最適化されたプロトコールで最低3か月間トレーニングを継続する。
- 2) OSAS患者での実施: 最適化されたプロ

トコールで口輪筋トレーニングを OSAS 患者に実施する。治療継続率などコンプライアンス確認にて既存の治療との比較も行う。

**対象患者:** 当院睡眠時無呼吸センターの新患で OSAS の診断 (PSG にて AHI>5) を得た者 40 名\*。治療の既往は問わない。プロトコールに則って口輪筋トレーニングを行い、トレーニング開始前、後 3, 6, 12 月後に下記の項目を検討。

\*治療中断率 50%, 無呼吸低呼吸指数 (AHI) 正規分布標準偏差 40%, AHI の 40% 軽減を効果として設定した場合の Paired T test: two-tailed  $\alpha$  0.05, 検出率 90% ( $\beta$  = 0.1) で統計学的有意を得られる推定値 26 人をもとに設定。

**CPAP 他治療:** すでに導入されている通常の治療は、基本的に継続の方針とする。CPAP 不耐例など、治療の選択は被験者の自由意思に基づくものとする。

3) **短期効果判定:** 下記項目の評価を行う。

**評価・検討項目:**

- a) 解剖学的要素: MRI を用いて舌骨垂直高、上気道長、気道断面積等の数値化。
- b) SAS 改善効果: PSG 検査にて AHI や酸素化、睡眠構築の評価。
- c) QOL、心血管予後規定因子: 内皮依存性血管拡張反応、心エコーでの左心室収縮・拡張能および左心室拡張末期径、心血管イベント発症率、Quality of life (QOL)、Brain Natriuretic Peptide の評価。内皮依存性血管拡張反応の変化: FMD (flow-mediated vaso-dilation) の評価。問診表 (Epworth Score, BDI: Beck うつ指数) にて QOL の評価。

4) **長期的効果判定:** 慢性効果、予後改善効果等、前述の評価項目に準じて検討・解析。中断群においても、中断後の効果継続について評価を行う。

5) **多人種間比較:** Caucasian に対し、African American や Mauri での有病率の高さ、CPAP 治療継続率の低さが知られている。民族的多様性の高いアメリカ人 OSAS 患者で上記同様の検討を行い比較する。

4. **研究成果**

1) **トレーニングプロトコールの確立:**

健常人 3 名及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) の患者ボランティア 4 名において、本研究で用いる歯科用口唇筋力増強装置 M-パタカラ (株) パタカラ) トレーニングプロトコールの検討を行った。

患者ボランティアのうち 2 名は CPAP 使用中患者で、2 名共 12 週間継続はできたがトレーニング回数、時間はまちまちであり、一定した継続は叶わなかった。他 2 名はパタカラ単独使用で毎日 3 分×4 回以上のトレーニングを継続され、主観的な症状の改善を確認した。1 名においては簡易 PSG 検査にて、RDI 18.5 (前) から

9.9 (後) へと著しい改善を確認できた。以上の結果が 8 週間後から確認できたため、治療介入期間を当初予定の 6 カ月から 12 週間に変更した。また、実施可能と判断した 1 回 3 分×1 日 3 回以上を標準プロトコールと設定した。

また、CPAP など必要な標準治療を妨げることをないように、対象患者を比較的軽症者 (PSG にて  $30 \geq \text{AHI} > 5$ ) とした。

2) **OSAS 患者での実施:**

上記のプロトコールで OSAS 患者対象口輪筋トレーニングの実施に対し倫理委員会の承認を得た。統計学者との検討及び本施設の患者重症度分布を考慮し予定登録数 40 名と設定、2012 年 11 月より患者登録開始、初回トレーニングを 11 月に開始した。2014 年 12 月 30 日時点で登録期間終了。計 17 名の同意を得て介入開始、6 名が脱落及び中止 (脱落 3 名、副作用にて中止勧告 1 名、転居にて 1 名追跡不能、1 名認知症増悪入院のため継続不能、1 名歯科治療のため中断: 脱落率 35%)。

計 11 名が 12 週間の治療プロトコール完了にて介入後評価まで完遂。有害事象は上述の口内炎の増悪 1 名、脱落例の 2 名は 1 日 3 回以上のトレーニング維持困難、1 名はプロトコール通りの受診不能が脱落理由であった。被験者数は当初の目標数の半数を得られなかった。

3) **短期効果判定:** 下表 参照

		Before		After		P
		Mean	SD	Mean	SD	
PSG	AHI	25.74	± 8.099	21.74	± 5.886	0.1674
	AI	9.064	± 6.245	6.318	± 4.493	0.1795
	<b>ODI</b>	<b>16.36</b>	± <b>6.558</b>	<b>11.09</b>	± <b>5.705</b>	<b>0.0460</b>
	MinSpO2	77.0	± 9.176	77.64	± 8.066	0.7128
	Snore	315.7	± 260.9	253.8	± 231	0.1121
Lab.	TP	7.03	± 0.30	7.06	± 0.27	0.1547
	Alb	4.38	± 0.34	4.73	± 1.05	0.1902
	BUN	15.82	± 2.93	15.11	± 2.09	0.6953
	Cr	0.77	± 0.18	0.73	± 0.20	0.6938
	UA	4.76	± 0.82	4.50	± 1.12	0.0582
	T Bil	0.74	± 0.16	0.71	± 0.24	1.0000
	$\gamma$ GTP	52.36	± 68.85	32.63	± 22.18	0.3738
	Glu	115.00	± 41.58	106.40	± 22.59	0.5016
	BNP	19.72	± 16.24	17.85	± 14.37	0.4734
	HDL chol	55.73	± 12.76	74.67	± 42.47	0.2335
	LDL chol	108.2	± 24.81	105.3	± 13.38	0.4452
HbA1c	5.673	± 0.3901	5.943	± 0.3047	0.1996	
	FMD	4.81	± 3.151	5.773	± 2.537	0.1883
UCG	LVEF	68.04	± 5.605	74.2	± 8.137	0.0684
<b>QOL</b>	<b>ESS</b>	<b>6.182</b>	± <b>5.382</b>	<b>2.889</b>	± <b>2.713</b>	<b>0.0111</b>

a) **解剖学的要素:**

MRI での気道周囲組織の水分含有量評価については現在解析中である。CPAP 使用前後では有意な改善、すなわち水分含有量の減少を確認しているが、中間評価時点では本トレーニングで前後では有意な変化は認めなかった。

b) **SAS 改善効果:**

治療介入前後で、最も一般的な重症度指標である無呼吸指数 (AI) 9.1 ± 6.2 → 6.3 ±



4. 5、無呼吸低呼吸指数(AHI)  $25.7 \pm 8.1 \rightarrow 21.7 \pm 5.9$  は統計学的有意ではないものの軽減した。酸素飽和度低下指数(ODI)は  $16.4 \pm 6.6 \rightarrow 11.1 \pm 5.7$  へと有意に減少、いびき指数も  $315.7 \pm 260.9 \rightarrow 253.8 \pm 231.0$  といずれも改善もしくは疾患の軽症化を窺わせる結果を得ている。

c) QOL、心血管予後規定因子:

Epworth 眠気指標スコアは  $6.2 \pm 5.4 \rightarrow 2.9 \pm 2.7$  と有意に軽減し、主観的な眠気の改善が示唆された。Becks うつ指標スコア  $3.6 \pm 3.2 \rightarrow 2.5 \pm 3.5$  へ軽減している。血管内皮機能指標である FMD は  $4.8 \pm 3.3 \rightarrow 5.8 \pm 2.5$  へ改善、左室収縮能 LVEF(左室駆出率分画)  $68.0 \pm 5.6 \rightarrow 74.2 \pm 8.1\%$  へ増加、他採血指標も、BNP 値の軽減に加え尿酸値、 $\gamma$ GTP、空腹時血糖、LDL chol 値の低下と HDL chol 値の上昇を確認している。～以上、データの固定と詳細解析中項目も残存している状態ではあるが、交付申請書に記載した「研究の目的」を果たすべく「研究実施計画」に挙げた初年から3年度目の年度計画を概ね達成した。

4) 長期的効果判定:

(詳細解析途中、暫定結果: 下表)

完遂または中断によるプロトコール期間終了後3ヶ月目の結果を示す。

		3ヶ月後				p
		完了群6名		中断群5名		
		Mean	SD	Mean	SD	
簡易 PSG	RDI	17.033	$\pm 12.038$	22.460	$\pm 5.933$	0.167
	ODI	<b>16.456</b>	<b><math>\pm 9.100</math></b>	<b>24.620</b>	<b><math>\pm 11.835</math></b>	<b>0.036</b>
	Min.SpO <sub>2</sub>	81.200	$\pm 3.701$	77.625	$\pm 8.651$	0.083
	FMD	<b>6.230</b>	<b><math>\pm 4.600</math></b>	<b>4.340</b>	<b><math>\pm 3.720</math></b>	<b>0.048</b>

プロトコールを完遂できた11名のうち6名、中断群のうち5名においては、期間終了後も3ヶ月ごとの経過追跡に同意が得られ、長期効果の判定を行うことができた。6名の完了群ではうち5名(最長18ヶ月間)が継続できており、簡易PSGでの良好な効果と血管内皮機能の良値を維持できている。血管内皮機能 FMD 測定値あは、長期使用で僅かながらもさらなる改善が示唆される。

5) 多人種間比較: 当施設単独での目標被験者数の半数に満たず、海外での研究展開に至らなかった。

## 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3件)

1) Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Matsuoka F, Yoshimura C, Kuroda H, Rahmawati A, Hashiguchi N, Miyazono M, Ono J, Ohkusa T, Ando S. A Nationwide Cross-sectional Study on Congenital Heart Diseases and

Symptoms of Sleep-disordered Breathing among Japanese Down's Syndrome People.

*Intern Med.* 2015;54(9):1003-8.

2) Ono J, Chishaki A, Ohkusa T, Sawatari H, Nishizaka M, Ando S.

Clinical and Epidemiological Features of Obstructive Sleep Apnea in a Survey of Down Syndrome Subjects in Japan.

*Nursing & Health Sciences.* (In-Press)

3) Rahmawati A, Chishaki A, Ohkusa T, Sawatari H, Hashiguchi N, Ono J, Kuroda H, Nishizaka M, Ando S.

Relationship between Sleep Postures and Sleep-Disordered Breathing Parameters in People with Down Syndrome in Japan.

*Sleep and Biological Rhythms* (In Press)

[学会発表] (計42件)

1) Sawatari H, Ando S, Nishizaka M, Miyazono M, Sakamoto T, Chishaki H, Ohkusa T, Magota C, Sunagawa K, Chishaki A.

Accumulated nocturnal hypoxemia was a better predicting factor in vascular endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure and sleep disordered breathing.

World Congress on Sleep Medicine 2015 (March 21-25, 2015, Seoul, KOREA)

2) Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Matsuoka F, Kuroda H, Hashiguchi N, Rahmawati A, Ono J, Miyazono M, Ando S.

Cross-sectional general survey on the relationship between congenital heart diseases and sleep disordered breathing in patients with Down syndrome.

ESC Congress 2013 (August 31-September 5, 2013, Amsterdam, NETHERLANDS)

3) Anita Rahamawati, Chishaki A, Nagao M, Adachi K, Nishizaka M, Ando S.

Magnetic resonance imaging study of peripharyngeal mucosal intensity in obstructive sleep apnea patients. Final Program : 137,2013.

World Congress on Sleep Medicine (September 28-October 2, 2013, Valencia, SPAIN)

4) Nishizaka M, Sawatari H, Rahamawati A, Yanai A, Eura E, Ide T, Inoue S, Takemoto M, Chishaki A, Ando S.

Leg Thermal Therapy Could Improve Sleep Structure without Changing

Sleep Disturbed Breathing in Patients with Chronic Heart Failure.

The 21st Congress of the European Sleep Research Society. (September 4-8, 2012, Paris, FRANCE)

- 5) 西坂麻里、安藤眞一  
ラウンドテーブルディスカッション 10  
循環器疾患に合併する睡眠時呼吸障害の  
機序と治療—新たな概念・新たな介入法  
The 77th Annual Scientific Meeting of  
the Japanese Circulation Society. (2013  
年 03 月 15 日～17 日, 横浜)

[図書] (計 3 件)

- 1) 西坂 麻里、安藤 眞一  
『臨床検査』2014 年 3 月号 (第 58 巻 3 号)  
テーマ②知っておくべき睡眠呼吸障害の  
あれこれ『6. 睡眠呼吸障害の治療』
- 2) 西坂 麻里  
日経メディカル 2013 年 6 月号  
抗アルドステロン薬による睡眠時無呼吸  
の改善に期待
- 3) 西坂麻里、安藤眞一  
循環制御 2012 年 33(3):150-163  
循環器疾患と睡眠呼吸障害: 新たな治療  
戦略 ASV の意義とは

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西坂 麻里 (NISHIZAKA, MARI)  
九州大学・大学病院・特任講師  
研究者番号: 00448424

### (2) 研究分担者

安藤 眞一 (ANDO, SHIN-ICHI)

九州大学・大学病院・特任教授

研究者番号: 90575284

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

秋廣 良昭 (AKIHIRO, YOSHIKI)  
日本大学 松戸歯学部・歯科医師

橋下 そのみ (HASHIMOTO, SONOMI)  
九州大学・大学病院・研究補助員

長尾 充展 (NAGAO, MITSUNOBU)  
九州大学・大学病院・特任准教授

樗木 晶子 (CHISHAKI, AKIKO)  
九州大学・医学研究院・教授

澤渡 浩之 (SAWATARI, HIROYUKI)  
九州大学・大学院・大学院生

アニタ・ラハマワティ (RAHMAWATI, ANITA)  
九州大学・大学院・大学院生

安達 一雄 (ADACHI, KAZUO)  
九州大学・大学病院・助教

市來 俊弘 (ICHIKI, TOSHIHIRO)  
九州大学・大学病院・特任教授

井手 友美 (IDE, TOMOMI)  
九州大学・大学病院・講師

柳井 愛香 (YANAI, AIKA)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

吉本 麻衣子 (YOSHIMOTO, MAIKO)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

松浦 陽子 (MATSU-URA, YOUKO)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

河原 吾郎 (KAWAHARA, GOROU)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

多田 千恵 (TADA, CHIE)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

堀川 詩織 (HORIKAWA, SHIORI)  
九州大学・大学病院・生理検査技師

佐藤 翼 (SATO, TASUKU)  
九州大学・大学病院・生理検査技師