

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15417

研究課題名(和文)高齢者閉塞性睡眠時無呼吸に対する新規治療法とバイオマーカーの有用性の検討

研究課題名(英文)New treatment and biomarker for elderly obstructive sleep apnea patients

研究代表者

本行 一博(Hongyo, Kazuhiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70817155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、中等度以上の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)を認め持続的陽圧呼吸(CPAP)の適応があり治療を開始したものの、装用時違和感等からCPAPを離脱した高齢者に対する代替治療として3種類の新規口腔筋機能療法(MFT)を考案してその有効性につき検討を行った。3種類のMFTは上気道開大筋群を鍛え、高齢者が毎日継続して行うことが現実的に可能と考えられる運動を元に作成した。しかし、CPAPの治療を開始したが離脱した患者(本研究のエントリー基準を満たす患者)が6名にとどまり、うち2名は登録に至ったが、2名とも毎日運動を継続する煩わしさ等から途中で離脱し、検討に値するデータを得られていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在中等度以上のOSAに対する治療の第一選択はCPAPであるが、CPAPは特に高齢者においては一般的には装用時違和感等から離脱者が多く、原則として生涯続ける必要がある、心血管予後を改善しないことが示唆されている等の問題点があり、CPAPに代わる治療が模索されてきた。使用時間帯のみ効果を発揮するCPAPとは異なり、上気道開大筋群を鍛えるMFTは能動的にOSAを改善し、就寝全時間帯での効果が持続することが期待される。またMFTのOSAに対する効果が一定期間残存する、或いは長期的に心血管リスクを低減する可能性もあり、今後の研究結果次第ではCPAPに代わるOSA治療の第一選択となる可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)：We targeted elderly patients with moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) who required and started continuous positive airway pressure (CPAP) but withdrew the treatment, to seek for an alternative treatment for OSA. We devised 3 kinds of new myofunctional therapy(MFT) which trains upper airway muscles, and they all consisted of simple movements that elderly patients would not find difficult to continue everyday. However, only 6 patients met the criteria for our study. 2 patients were enrolled, but both patients withdrew MFT as they found it troublesome to do the exercise everyday.

研究分野：睡眠時無呼吸

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 口腔筋機能療法

1. 研究開始当初の背景

OSA の治療はメタアナリシスを含む報告が多いものとして肥満者の減量、口腔内装置、持続的陽圧換気 (CPAP) などが挙げられ、CPAP が自覚症状改善の点で最も効果的であると報告されている。しかし、CPAP は日本においては高齢者で増加する無症候性 OSA 患者には保険適応が認められていない、高齢者では CPAP を導入しても治療の脱落率が高い(1)等の難点がある。CPAP 以外の治療法である減量は非肥満者の多い高齢 OSA 患者にとって効果的ではなく、マウスピース等の口腔内装置も CPAP と同様、残存歯がある程度あることが前提であるため、残存歯が少ない高齢者においては不可能なことが多い。

そこで我々は OSA に対する myofunctional therapy (MFT:口腔筋機能療法)に注目した。OSA の病因の一つとして舌を挙上する上気道開大筋群の筋力低下が挙げられるが、MFT とはこれらの筋肉を鍛えることを目的として舌の挙上や後方への引き込み等の多様な運動を組み合わせで行うものである(2)。

これまで OSA に対しては CPAP が最も有効な治療と考えられてきたが、近年では CPAP は心血管予後を改善しないという報告も複数存在する(3, 4)。特に CPAP の平均使用時間が 4 時間未満等の条件下においてその様な報告が多く、使用時間帯のみ効果を発揮する CPAP の限界を示唆する結果であるといえる。一方で MFT は能動的に OSA を改善することが期待され、就寝全時間帯での効果が持続する事が予測される点において CPAP よりも優れていると考えられる。高齢 OSA 患者に対する CPAP に代わる OSA 治療としての MFT の有効性、アドヒアランスについて検討するべく、本研究を計画するに至った。

さらに、我々は OSA に関連するバイオマーカーとして血中 miRNA にも着目し検討を行っている。miRNA は相補的な RNA に結合し、蛋白合成を停止させることで多くの遺伝子の発現調節を担っており、細胞で産生された miRNA の一部は血中に放出され循環するため疾患バイオマーカーとして有用と考えられている。我々は症状の乏しい高齢 OSA 患者を発見する手段として、OSA の有無や程度で変化する血漿中 miRNA の探索を行っている。これまでの検索においては、低酸素に関連することが知られている miRNA である miR192-5p が重症 OSA においてその発現量が増加し、また miR192-5p の発現量が多い患者では OSA の重症度が高いという結果を得た。このことから、MFT 治療に伴う miR192-5p をはじめとする miRNA の発現量の変化を観察し、OSA のバイオマーカーとして有用であるか否かについても検討を行うこととした。

2. 研究の目的

上記の背景を元に高齢 OSA 患者に対して適切な MFT を模索し、その治療効果について検討することで、高齢者 OSA に適した MFT を開発する。

また、高齢 OSA 患者に適した MFT 導入に伴う血漿中 miRNA の変動の関連についても検討し、OSA バイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

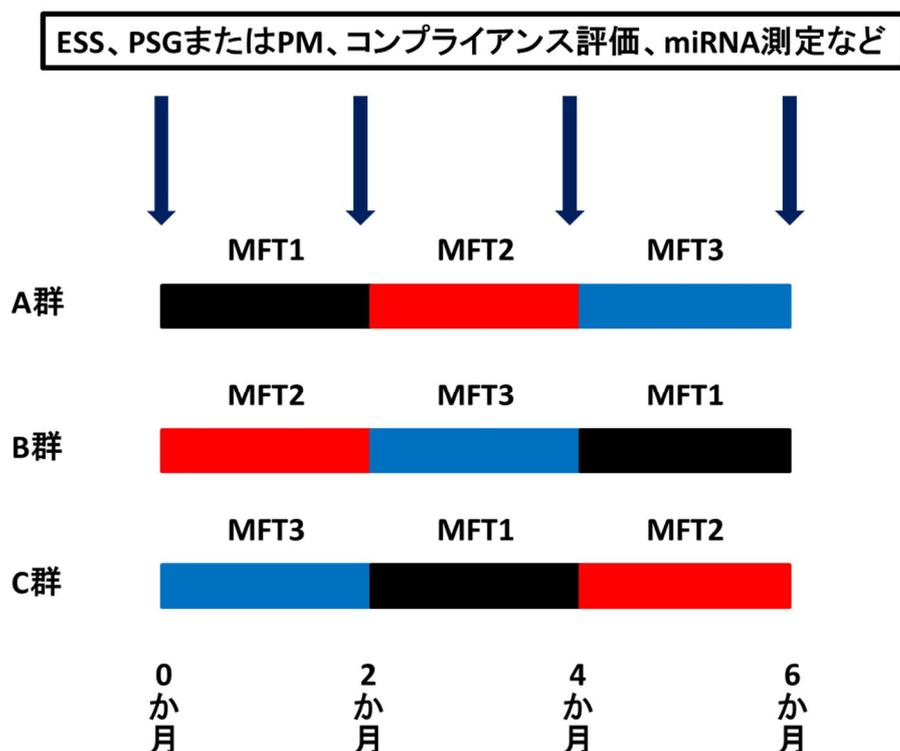
老年・高血圧内科通院中で自覚症状や家人への問診から OSA の存在が疑われ、検査の結果 OSA の診断に至り当研究の趣旨を説明し同意を得られた 65 歳以上の患者を対象とし、眠気に関する問診 (ESS)、ポータブルモニター (PM) もしくはポリソムノグラフィー (PSG) を行う。PM または PSG にて CPAP 治療の適応のある患者に対しては CPAP 導入を行う。OSA (AHI>20) を認めるが CPAP の適応のない患者、CPAP の適応はあるが拒否あるいは 1 か月以内に CPAP 装着時の不快感などにより CPAP 治療を離脱した患者に対して MFT を行う。MFT は 3 種類のものを用いる (それぞれ MFT1、MFT2、MFT3 とする)。MFT1 は Guimaraes らの提唱した運動(5)の中から母音の発声、口角の挙上、口すぼめ運動を 1 日 5 分を 2 セット、毎日継続する。MFT2 は一般的に児童の玩具として用いられる笛「吹き戻し」を用いて行う。呼気にて笛を進展させた状態を 3 秒間維持した後に吸気にて元の伸縮した状態に戻す動作を 10 回連続で行い、これを 1 日 2 セット毎日継続する。MFT3 は、高齢者において誤嚥を予防する目的で用いられる「ぺこパンダ」を使用する。舌で突起部を押しつぶす動作を 10 回連続で行い、これを 1 日 2 セット毎日継続する。

計 24 名の患者を A 群、B 群、C 群の各 8 名ずつに無作為に割り付けを行う。

A 群では MFT1、MFT2、MFT3 の順に各 2 カ月ずつ連続で行い、各 MFT が終了するごとに ESS、AHI、コンプライアンスにつき評価を行う。また、OSA に関連する可能性のある血漿中 miRNA の測定を行う。コンプライアンスは運動を指示通り実施することができた日数の割合、そして主観的な運動のしやすさ (1 から 10 まで 10 段階で) の報告に基づき行う。

同様に B 群では MFT2、MFT3、MFT1 の順に行い、C 群では MFT3、MFT1、MFT2 の順に行う。それぞれ各 MFT が終了するごとの評価方法は A 群と同様に行う (図 1)。

図 1.



4. 研究成果

本研究開始後、CPAP の治療を開始したが装用時違和感等の理由から離脱した患者（本研究のエントリー基準を満たす患者）は6名のみにとどまった。うち2名は本研究に関する同意を得られ登録に至ったが、2名とも毎日運動を継続する煩わしさ等から途中で離脱し、現時点で検討に値する十分なデータを得られていない。今後は本研究の対象となりうる被紹介患者を増やす等の方法によりエントリー数を増やし、新規 MFT 治療の有効性につき検証を重ねる必要がある。また、MFT の内容、或いは運動の頻度などにつき再検討を行う必要がある可能性も考えられる。CPAP と異なり MFT では OSA に対する効果が残存する、或いは長期的に心血管リスクを低減する可能性もあり、今後の研究結果次第では CPAP に代わる OSA 治療の第一選択となることも考えうるため、引き続きの検討が重要であると考えられる。

<引用文献>

1. Janson C. et al. Respir Med. 2000;94(2):145-9.
2. Camacho M. et al. Sleep. 2015;38(5):669-75.
3. McEvoy RD et al. The New England journal of medicine. 2016;375(10):919-31.
4. Barbe F et al. Jama. 2012;307(20):2161-8.
5. Guimaraes KC et al. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;179(10):962-6.

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〕

-

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