

機関番号：82644
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20592422
 研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症候群に有効な治療システムの新規開発：ランダム化比較試験
 研究課題名(英文) Tongue position controller as an alternative treatment for obstructive sleep apnoea
 研究代表者
 對木 悟 (TSUIKI SATORU)
 財団法人神経研究所・研究部・研究員
 研究者番号：90376765

研究成果の概要(和文)：閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnoea Syndrome; OSAS)に対し、入眠による舌の咽頭方向への沈下を防止する OSAS 治療装置(舌位置制御装置)を開発した。この装置は、弱陰圧による非侵襲的な舌位保持を目的とし(i)口腔部分(舌を覆うマウスピース)、(ii)陰圧発生装置、(iii)コネクション(iiとiiiを連結するカテーテル)により構成される。パイロットスタディの結果から、同装置は既存の口腔内装置と同等の OSAS 治療効果を有する可能性が示唆され、今後、改良と副作用の調査を進めつつ実用化をはかる予定である。

研究成果の概要(英文)：The sleep-related reduction in upper airway muscle activity precipitates tongue collapse and leads to Obstructive Sleep Apnoea (OSA). We hypothesize that OSA could be alleviated if the awake tongue position is maintained during sleep through the use of a newly-developed tongue position controller (TPC). The TPC, which incorporates a closed-loop system where the tongue is held by a custom-made tongue positioner together with continuously-applied negative pressure, improves the severity of OSA and subjective sleepiness. This approach offers a potential alternative for OSA treatment without the application of positive airway pressure and mandibular/tongue advancement.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正小児系歯学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群、舌位置制御装置、口腔内装置、CPAP

1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS)の成人有病率は約2~4%と高く、本症候群に対する治療の重要性が認識されている。OSASの治療第一選択の持続陽圧呼吸療法[continuous positive airway pressure (CPAP); 鼻腔より空気を送り込み気道内陽圧により上気道を確保する

治療法]の有効性は高いが、コンプライアンス(患者が指示通りに治療装置を使用できる割合)に問題が残り治療脱落者も多い。治療第二選択の口腔内装置(下顎や舌の前方移動により上気道を拡大するマウスピース型装置)は、CPAPに比較して治療効果は劣るもののコンプライアンスや簡便性に優り、CPAP脱落者への対応も可能である。しかし、口腔内

装置の長期使用により顎口腔系への副作用の出現率は高まる。以上より、陽圧や下顎/舌前方移動に依存せず入眠による舌の咽頭方向への沈下を防止する新たな治療法が切望されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、OSAS 患者に対し治療成績とコンプライアンスの向上に貢献でき、かつ副作用の少ない新規治療法を開発し、その有効性を検証することである。

3. 研究の方法

上述の背景を踏まえ我々は、弱陰圧による非侵襲的な舌位保持を目的とした舌位置制御装置(Tongue Position Controller; TPC)を開発した。TPCは(i)口腔部分(舌を覆うマウスピース)、(ii)陰圧発生装置、(iii)コネクション(iiとiiiを連結するカテーテル)により構成される。識者からの専門的意見を聴取しつつ被験者(軽症 OSAS 患者 N=1)の協力による基礎実験を並行し、口腔部分の形態と材質(polyolefin)を決定した。さらに、簡易呼吸モニター(PMP300E, パシフィックメディコ)を用いて TPC プロトタイプ装着前後での呼吸障害指数(Respiratory Disturbance Index; RDI)の変化を検討した。

次に、基本構造が決定された TPC プロトタイプの有効性を検討するためにパイロットスタディを行った。対象は、終夜ポリグラフ検査によって OSAS と診断された患者(N=6)であり、被験者を舌位置制御装置使用群(A群, N=3)と Tongue Stabilizing Device(Deane et al. Sleep 2009)使用群(TSD 群, N=3)の2群に振り分けた。A群の被験者に対し、舌位置制御装置の口腔部分を作製し、同部分と圧コントローラーをカテーテルを用いて連結した後、圧コントローラーから口腔部分内側へ弱陰圧を作用させ、就寝時の舌位置保持をはかった。約1~2カ月の装置使用により、いびきおよび日中の過眠の改善が確認され、このときの陰圧を適正処方圧と判断した。口腔内診査および問診により、舌、歯牙、歯周組織、および顎関節に副作用がみられないことを確認後、簡易呼吸モニターを用い、同システムの有効性を呼吸障害指数(Respiratory Disturbance Index; RDI)を指標に検討した。一方、B群の被験者に対して TSD を処方し、使用に慣れた段階で A 群同様に治療前後での RDI の変化を検討した。

さらに、重症 OSAS 患者 1 名に対し、TPC プロトタイプが無呼吸低呼吸指数(Apnoea Hypopnoea Index; AHI/hr)に及ぼす効果を終夜ポリグラフ検査により評価した。

4. 研究成果

パイロットスタディにおいて、A 群の

RDI(mean±sd /hr)は 26.7±14.1 より 12.3±8.8 へ、B 群の RDI は 28.2±22.4 より 12.2±6.2 へ減少し、RDI の減少率はそれぞれ 51.2%と 50.4%であった。さらに、重症 OSAS 患者 1 名に対する終夜ポリグラフ検査の結果、AHI が 40.9 より 9.9(/hr)へと減少した。またパイロットスタディでは、舌に対する若干の違和感以外に、鼻腔、歯牙、顎関節への短期的副作用はみられなかった。

以上の結果から、TPC プロトタイプは既存の口腔内装置と同等の OSAS 治療効果を有する可能性が示唆された。さらに、この装置は陽圧や下顎/舌前方移動に依存せずに舌の咽頭方向への沈下を防止することから、CPAP や口腔内装置の副作用を回避することが可能と考えられる。これは同装置の新規的かつ進歩的な点であり、今後、改良と副作用の調査を進め、産学連携を視野に入れつつ実用化をはかる予定である。

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 16 件)

- ① Almeida F. R., Tsuiki, S., Hattori, Y., Takei, Y., Inoue, Y., Lowe, A. A. Dose-dependent effects of mandibular protrusion on genioglossus activity in sleep apnoea. Eur Respir J 査読有 2011; 37: 209-212
- ② Asaoka, S., Namba, K., Tsuiki, S., Komada, Y., Inoue, Y. Excessive daytime sleepiness among Japanese public transportation drivers engaged in shift-work. J Occup Environ Med 査読有 2010; 52: 813-818
- ③ Kobayashi, M., Namba, K., Tsuiki, S., Matsuo, A., Sugiura, T., Inoue, Y. Differences in clinical characteristics between two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly- comparison between cases with elderly and middle age onset-. Chest 査読有 2010; 137: 1310-1315
- ④ Tsuiki, S., Kobayashi, M., Namba, K., Oka, Y., Komada, Y., Kagimura, T., Inoue, Y. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance treatment response to sleep apnoea. Eur Respir J 査読有 2010; 35: 1098-1105
- ⑤ Matsuo, A., Inoue, Y., Tsuiki, S., Enomoto, M., Chiba, H. Clinical

characteristics of familial obstructive sleep apnea syndrome in Japanese. *Respirology* 査読有 2010; 15: 93-98

- ⑥ Komada, Y., Nishida, Y., Namba, K., Tsuiki, S., Abe, T., Inoue, Y. Motor vehicle accident (MVA) risk factors for drivers with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in the Tokyo metropolitan area. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 査読有 2009; 219: 11-16
- ⑦ Tsuiki, S., Isono, S., Ishikawa, T., Yamashiro, Y., Tatsumi, K., Nishino, T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 査読有 2008; 108: 1009-101

[学会発表] (計 26 件)

- ① Tsuiki, S., et al. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance treatment response to sleep apnoea. European Respiratory Society 2010, September 18-22, 2010, Barcelona, Spain.
- ② Almeida F.R., et al. How mandibular advancement modulates genioglossus muscle activity in obstructive sleep apnoea? European Respiratory Society 2010, September 18-20, 2010 Barcelona, Spain.
- ③ Tsuiki, S., et al. Posttreatment objective evaluation of oral appliances for obstructive sleep apnoea. 20th Congress of the European Sleep Research Society, September 14-18, 2010, Lisbon, Portugal.
- ④ Maeda, K., et al. Does dental arch size affect obstructive sleep apnea? International Association for Dental Research General Session, July 14 - 17, 2010, Barcelona, Spain.
- ⑤ Almeida F.R., et al. Dose-dependent effects of mandibular protrusion on genioglossal activity in obstructive sleep apnoea. American Thoracic Society 2010 Louisiana International Conference, May 19-24, 2010, Louisiana.
- ⑥ Tsuiki, S., et al. A comparison of oral

appliance efficacy with CPAP in patients with positional-dependent obstructive sleep apnea. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, The 34th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research and The 16th Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology Joint Congress. Oct. 24-27, 2009, Osaka, Japan.

- ⑦ Tsuiki, S., et al. Can we predict oral appliance treatment response to obstructive sleep apnea based on optimal positive airway pressure? American Academy of Dental Sleep Medicine 18th Annual Meeting. June 5-7, 2009, Seattle, USA.
- ⑧ Maeda, K., et al. Tongue size and dental arch changes in obese obstructive sleep apnea patients. American Academy of Dental Sleep Medicine 18th Annual Meeting. June 5-7, 2009, Seattle, USA.
- ⑨ Tsuiki, S. The interaction between upper airway configuration and function in obstructive sleep apnea. World Congress on Sleep Apnea 2009, Seoul, Korea, Mar. 25-Mar. 28, 2009.
- ⑩ Tsuiki, S., et al. Mallampati score and obesity as simple predictors of oral appliance efficacy in patients with obstructive sleep apnea. 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS 2008), June 9 - 14, 2008, Baltimore, Pennsylvania.

[図書] (計 5 件)

- ① 對木 悟、他、ライフ・サイエンス、睡眠呼吸障害Update2011、2011、188-194
- ② 對木 悟、克誠堂出版、睡眠時無呼吸症候群—改訂第2版—、2009、152-156
- ③ 對木 悟、新興医学出版社、睡眠検査学の基礎と臨床、2009、176-179
- ④ 對木 悟、朝倉書店、睡眠学、2009、637-639
- ⑤ 對木 悟、他、日本臨床、臨床睡眠学—睡眠障害の基礎・臨床—、2008、66巻増刊号2、182-186

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：Tongue position controller
発明者：TSUIKI Satoru, MINAMINO Osamu
権利者：同上
種類：特許
番号：PCT/JP2009/051427
出願年月日：2009年1月29日
国内外の別：国外

○取得状況（計1件）

名称：舌位置制御装置
発明者：對木悟、南野脩
権利者：同上
種類：特許
番号：第4445565号
取得年月日：平成22年1月22日
国内外の別：国内

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

對木 悟 (TSUIKI SATORU)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：90376765

(2) 連携研究者

井上 雄一 (INOUE YUICHI)
財団法人神経研究所・研究部・センター長
研究者番号：50213179

杉浦 建生 (SUGIURA TATSUKI)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：30378202

笹井 妙子 (SASAI TAEKO)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：70412096

(3) 研究協力者

磯野 史朗 (ISONO SHIROH)
千葉大学・医学研究科・准教授
研究者番号：80212908

前田 恵子 (MAEDA KEIKO)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：30529938