

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25515002

研究課題名(和文) 新規改良型TRDのダウン症に合併した重度閉塞型睡眠無呼吸難治症例に対する臨床応用

研究課題名(英文) Clinical Trial of Tongue Stabilizing Device for Down Syndrome Patients with Obstructive Sleep Apnea

研究代表者

井上 緩子(津田緩子)(Inoue, Hiroko)

九州大学・大学病院・研究員

研究者番号：50593795

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)：本研究で用いたTSD(舌前方整位装置)の適応患者数およびその患者特徴を調査するため、研究者の所属施設を装置治療目的で受診した睡眠時無呼吸患者について評価を行い約2割の患者にTSDの適応があることがわかり、その結果について日本睡眠学会において発表を行った。
続いて、日本ダウン症協会福岡支部の会員に対し同意が得られた10名について睡眠時無呼吸の評価及びTSDの使用効果を検討する研究を行った。研究期間を通じて統計解析に十分な被験者数を収集することができなかったこと、参加者においてTSDを継続使用することができた参加者がいなかったため統計解析には至らなかった。結果については国際学会において発表を行った。

研究成果の概要(英文)：To reveal the prevalence of tongue stabilizing device (TSD) candidate and these patient characteristics, we examined it at principal investigator's university hospital. As a result, it is suggested that almost 20 percent of obstructive sleep apnea (OSA) patients who aim to have oral appliance therapy are not appropriate for conventional mandibular advancement device, and TSD could be an only treatment option for them.

Following this study, we conducted a clinical trial of TSD for Down Syndrome Patients with OSA. Study subjects were recruited from member of Fukuoka branch of Japan Down Syndrome Society. To evaluate treatment efficacy of TSD in Down syndrome with OSA, ten subjects' data were collected. Because not enough number of participants for statistical analysis, and no participants who could tolerate TSD use in trial term, it was abandoned this recruitment and statistical analysis. These results were presented and discussed at Japanese and international scientific meetings.

研究分野：睡眠歯学

キーワード：睡眠 歯科 ダウン症 無呼吸

1. 研究開始当初の背景

睡眠中の気道閉塞によりいびきや頻回の呼吸停止により日中の眠気などの臨床症状を呈する閉塞型睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea: OSA) の有病率は 30-60 歳の男性の 4%、女性の 2% といわれている。OSA は高血圧や心血管障害を合併する頻度が高いだけでなく、高血圧、心血管障害、上気道局所および全身性炎症反応、インシュリン抵抗性、メタボリックシンドロームの発症リスクとなる可能性も指摘されてきている。またダウン症患者において小児の OSA 有病率は 30~50% と言われており、成人ダウン症患者の PSG 検査所見においても 95% に OSA 所見が認められ、重症度もダウン症を合併しない OSA 患者よりも重度であったとの報告もある。

SAS 治療の第一選択は終夜鼻マスクから加圧された空気を送る持続陽圧呼吸療法 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) である。しかし、CPAP 療法はマスクの違和感、CPAP 圧への不耐性などが副作用として知られており、受容性や長期コンプライアンスの障害となっている。実際、46-83% の CPAP 患者は non-adherent であるとの報告もある。成人ダウン症の報告においても CPAP を処方した 9 名中 4 名が圧への不耐や使用への不安から治療を拒否しており、代わりとなる治療法が求められている。

一方、口腔内装置 (Oral appliance: OA) は睡眠中に下顎を前方に引き出すことにより気道の狭窄を防ぐ装置であり、比較的軽症な患者、および CPAP の継続が困難な患者に対して適応されている。本邦においても OSA の重症度に関わらず保険適応にて製作することができる。OA 治療の問題点として、装置の維持に十分な歯数がない、歯周病があるダウン症に見られる高度歯列異常など適応不可能な症例が存在すること、OA 治療自体に時間 (製作期間及び調整期間) がかかることなどが挙げられる。Petit らは連続 100 名の SAS 患者について診査を行ったところ、34% が OA 不適応症例であったと報告している。舌前方保持装置 (Tongue Retaining Device: TRD) は初期に開発された舌を前に出すことによって気道閉塞を防ぐ装置である (Fig. 1)。



Fig. 1
従来型 TRD

TRD は OA と同程度の治療効果を示す報告もあるが、患者の好みや違和感の強さなどからあまり用いてこられなかった経緯がある。

研究代表者が所属している九州大学病院

口腔総合診療科では、口腔内診査により OA が不適応と判断された患者に対し、新規改良型 TRD である舌前方整位装置 (Tongue Stabilizing Device: TSD) を治療応用している (Fig. 2)。



Fig. 2
新規改良型 TRD (TSD)

従来型 TRD との大きな違いは上下に付いた突起を口唇に保持することにより装置を維持するため、歯が必要なく口腔内の状況に影響されずに適応できること、既製であるため即日装着できることである。これまで受診患者の約 15% に相当する CPAP、OA 不適応症例 (一部ダウン症患者も含む) に適応し、良好な結果を得てきている。また、即時に適応できるため救急など緊急に処置が必要となる場面でも有用な選択肢になりうるものと考えられる。

しかし、治療効果、舌の機能に対する影響や副作用、他の治療法と比較した患者の受容性については十分な検討が行われてきていないのが現状である。

参考文献

- Young T, Palta M, Dempsey J, et al, N Engl J Med 1993;328:1230-5
- Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E, Chest 2008;133:496-506
- Trois MS, J Clin Sleep Med 2009;5:317-23
- Weaver TE, Proc Am Thorac Soc 2008;5:173-178
- Petit FX, Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:274-278
- Deane SA, Sleep 2009; 32:648-53

2. 研究の目的

OSA 治療の中での OA および TSD の現状を明らかにするとともに、今後の治療体系の中での OA および TSD の適応症例選択やプロトコルについての根拠を明らかにする。具体的には、

(1) 睡眠時無呼吸症候群のための口腔内装置 (Oral Appliance: OA) の製作目的で研究者が在籍する九州大学病院口腔総合診療科を受診した患者について、歯科的診査により OA 適応不可能な患者の割合、及びその患者の特徴を評価する。

(2) OA が適応可能な被験者について OA と TSD の治療効果、治療期間、継続率、患者の好み、舌に対する影響の比較検討のため、クロスオーバーの比較試験を行う。OA が適応不可な被験者については TSD のみを用い、同様に治療効果、継続率、舌に対する影響の検討を行う。

(3) TSD をダウン症および身体・知的障害

をもつ症例に適応し、治療効果の検討を行う。

3. 研究の方法

本研究では3段階の調査を行うことにより結論を導くよう計画された。研究対象は OSA のため OA 製作目的で研究者が診察を行った患者および日本ダウン症協会福岡支部の会員のうち研究の主旨を理解し同意を得られた者を対象とした。

・第一段階として、九州大学病院口腔総合診療科に OA 製作を目的として紹介受診した患者について歯科的診査により OA 適応の可否の診査、および OA 治療に対する知識、要望について質問調査を行い、適応不可な患者の割合、及びその患者の特徴を評価する。

・第二段階として、同意を得られた患者について OA が適応可能な被験者には OA と TSD の治療効果、治療期間、継続率、患者の装置別の満足度、舌機能に対する影響を比較検討するための、クロスオーバーの比較試験（各装置 6 週ずつ計 12 週）を行う。OA が適応不可な被験者については TSD のみを用い、同様に治療効果、継続率、舌機能に対する影響の検討を行う（12 週間）。

・第三段階として、ダウン症に合併した OSA 患者に TSD を適応し、その治療効果と継続率、中断理由などについて検討を行う。

当初研究計画を行った際には、研究者が所属する施設を受診するダウン症患者が少数であったため、上記のような計画を行った。科研費採択後、ダウン症協会の協力が得られる環境が整ったため、本研究の最終目的であるダウン症に合併した OSA 患者をリクルートできる研究環境が整ったと判断し、第 3 段階に比重を置いた研究計画に修正を行った。

日本ダウン症協会福岡支部の会員に対し、本研究への参加依頼について広報し参加者を募った。

被験対象選択基準

1) 日本ダウン症協会に登録しているダウン症患者及びその養育者

2) アンケート及びパルスオキシメーターを用いた事前調査において以下の基準を満たす患者。

・3%ODI が年齢正常値以上であり、かつ、3%ODI<30 の者または1つ以上の OSA 所見が認められた患者。(3%ODI = 3% oxygen desaturation index = 1 時間当たりの血中酸素飽和度が 3% 以上低下した回数、ODI 年齢正常値: 18 歳未満 3%ODI>2、18 歳以上 3%ODI>5)

3) 研究について文書で十分に説明しその親権者もしくは扶養義務者から研究参加への同意を得た 6 歳以上のダウン症患者。

被験者除外基準

1) 事前調査の結果により、CPAP 及び OA 治療を希望した患者。

2) 調査に協力するのが困難な重度の精神発達遅滞や精神疾患、認知症を持つと診察時に研究分担者（医師）により判断されたダ

ウン症患者。

参加希望があった対象者について、九州大学病院口腔総合診療科へ受診依頼し研究分担の医師、歯科医師による診察、研究の説明、同意取得を行った。事前調査のためのパルスオキシメーターと装着方法の説明書、通常の睡眠体位や就寝・起床時間等に関して調査票により評価を行った。事前調査にてパルスオキシメーターで軽症度以上の OSA が疑われた者、または臨床症状(いびき、無呼吸の目撃、日中の眠気など)が 1 つ以上認められた者を最終的な治療介入対象者とした。適応基準を満たし介入対象者となった者について TSD 治療を開始する(介入治療期間 4 週間)。対象者は使用開始 2 日目の夜に TSD の SAS 症状に対する治療効果評価のため再度自宅にてパルスオキシメーター検査を TSD 装着下で行った。参加者は 4 週間の治療期間においては自宅での使用状況の記録を行うよう指示された。4 週間経った時点での使用状況、使用効果、副作用、満足度に関するアンケート用紙を送付し、回答とともに使用記録の回収を郵送にて行った。(Fig.3)

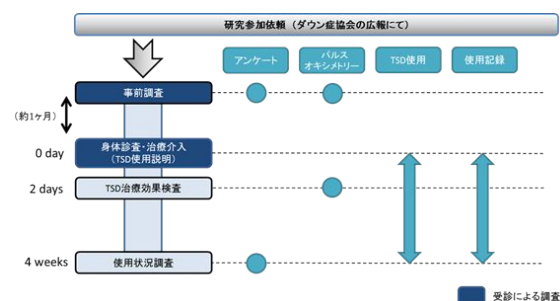


Fig.3 調査の流れおよび測定項目

4. 研究成果

(1) TSD 適応患者の有病率調査について

睡眠歯科外来を受診した患者 146 名(男性 105 名、年齢 53.4 ± 13.8 歳、BMI 24.7 ± 3.8 、AHI 21.9 ± 17.6)を対象とした調査を行った。その結果、OA 適応に際し歯科治療が必要と判断されたのは 27 名、OA 不適のために TSD 適応となったのは 15 名(男性 11 名、年齢 65.4 ± 12.7 歳、BMI 24.0 ± 2.6 、AHI 25.0 ± 19.3)であった。認められた歯科疾患は齲蝕(59.3%)、冠の脱離(11.1%)、歯周病(7.4%)であった。TSD 適応と判断された症例は歯数不足がその理由であった。要歯科治療者が OA 装着までに要した期間は歯科治療不要者と比較して有意に長期的傾向を示していた(79.7 ± 85.3 日 vs 23.1 ± 13.8 日、 $P < 0.05$)。また調査期間中に歯科治療が終了していない患者は 11 名であった。TSD を適応された症例の中には治療前 AHI が 14.9 から 0 まで減少した著効例もみられた。歯科紹介になった患者のうち約 2 割に歯科疾患が認められ、OA 装着までに長期間を要していた。結果については 2013 年日本睡眠学会第 38 回定期学術集会において招待講演にて発表を行った。

(2) ダウン症に合併した OSA 患者への適応

上記の(1)の検討後、ダウン症に合併したOSA患者へのTSD治療効果検討するための臨床研究を実施した。被験者を募集し、登録及びデータ収集を行ったが、研究計画にて設定した被験者目標数(主要評価項目であるTSDの治療効果について、「これ以上低い改善割合の場合は研究を継続しない」という閾値を30%。「たぶん継続してかつ効果ありのカテゴリーに入る割合」という期待値を50%と想定する。 $\alpha=0.05$ で検出力80%にするとサンプルサイズは37例となることを根拠)を達成できず、また調査期間にわたり実際に装置の使用が可能であった患者も観察することができなかった。

研究の進捗と結果については複数の国際学会で発表および、該当分野の研究者とディスカッションを行った。本研究の限りにおいてダウン症を合併したOSA患者にTSDが有効な選択肢であることを示す結果を得ることができなかった。

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2件)

Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, Cistulli PA. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. J Clin Sleep Med 2014;10(2):215-27. doi: 10.5664/jcsm.3460

Tsuda H, Ohmaru T and Higuchi Y. Requirement for sleep medicine education in Japanese pre-doctoral dental curriculum. Sleep and Biological Rhythms 2014; 12(4):232-34. doi: 10.1111/sbr.12068

[学会発表](計12件)

Tsuda H, Unrecognized craniofacial consequences of pediatric CPAP. The 4th International Pediatric Sleep Association Congress, 2016.3.10, Taipei (Taiwan)

津田 緩子, OA治療のエビデンスと歯科における臨床の流れ. 日本臨床医学会、2015年8月2日、梅田スカイビル(大阪府・大阪市)

Tsuda H, Dentofacial Consequences of CPAP, American Academy of Dental Sleep Medicine. 2015.6.5, Seattle (USA).

津田 緩子, 睡眠時無呼吸の現状と今後の展開. 日本補綴歯科学会、2015年5月30日、埼玉ソニックシティ(埼玉県・大宮市)

Tsuda H, Nasal CPAP, orofacial growth in children. World Congress on Sleep Medicine, 2015.3.21, Seoul (Korea)

Tsuda H, Complexity and efficacy of mandibular splints in adult OSA. Seminars of Orthodontics, 2015.1.9, タリン(エストニア)

津田 緩子, 閉塞型無呼吸に対する口腔内装置治療の治療効果と適応上の課題について. 日本睡眠学会 第39回定期学術集会、2014年7月4日、ホテルクレメント徳島(徳島県・徳島市)

津田 緩子, 睡眠時無呼吸に対する口腔内装置不適応症例の動向と舌前方整位装置(TSD)の応用. 日本睡眠学会 第38回学術集会、2013年6月26日、秋田キャッスルホテル(秋田県・秋田市)

波多野千尋, 津田 緩子, 津田徹, 他, 睡眠歯科外来の患者動向と治療成績の検討. 日本睡眠学会 第38回学術集会、2013年6月26日、秋田キャッスルホテル(秋田県・秋田市)

[図書](計1件)

津田 緩子(分担執筆) 塩見利明編、朝倉書店、睡眠時無呼吸症 広がるSAS診療 -、舌前方整位装置(Tongue Stabilizing Device: TSD) (分担タイトル)、2013年 264ページ。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津田 緩子 (TSUDA, Hiroko)

九州大学病院・口腔総合診療科・助教
研究者番号: 50593795