

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 23 日現在

機関番号：82644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861877

研究課題名(和文) 口腔内弱陰圧負荷を応用した睡眠時無呼吸症候群に対する新規的治療

研究課題名(英文) Continuous tongue suction as a potential therapy for obstructive sleep apnea: A feasibility study

研究代表者

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：90624833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：入眠に伴いヒトの上気道拡張筋の活動は低下し、舌は咽頭方向へ沈下する。しかし、覚醒時の舌の位置を維持することができれば睡眠中の無呼吸発現を防止できるかもしれない。この仮説の検証を目的に、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS)患者に対し、良好な治療成績とコンプライアンスの向上に貢献でき、かつ、副作用の少ない治療法を新規に考案した。この装置は口腔部分と陰圧発生装置、および両者をつなぐチューブから構成され、OSAS患者の睡眠中の呼吸障害指数を有意に減少させたことから、今後、臨床における実用化を目指す。

研究成果の概要(英文)：During wakefulness, apneic events, even in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA), hardly occur regardless of the presence or absence of such episodes while asleep, because the augmented activity of the genioglossus muscle acts to patent the upper airway by maintaining the tongue in position. Hence, it is reasonable to hypothesize that OSA could be alleviated if the awake tongue position is maintained despite a sleep-related reduction in genioglossus muscle activity. It was found that continuous tongue suction to maintain the tongue in the awake position improved OSA. This approach represents a potential alternative for OSA treatment without application of positive airway pressure and mandibular/tongue advancement treatment.

研究分野：睡眠歯科医学、補綴歯科学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 口腔内装置

1. 研究開始当初の背景

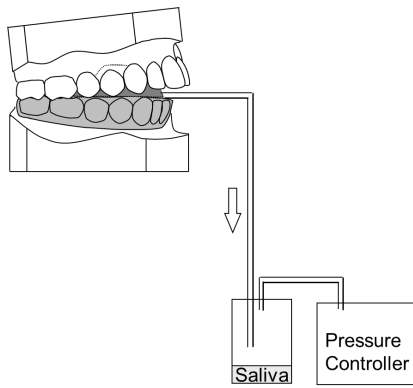
口腔咽頭領域に解剖学的異常が存在する場合、入眠に伴う舌の沈下は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSAS) 発症のトリガーとなる。一方で、覚醒時の舌位置を睡眠時にも維持できれば OSAS 発症は防げるかもしれない。この仮説を検証するために、研究代表者らのグループでは弱陰圧負荷により舌位置を維持するデバイスを考案し (特許) そのデバイスを Prototype として重症 OSAS 症例 (N=1) に用いたところ、既存の OSAS 治療法と比肩する治療効果を確認した (Sleep Breath 2012;16:957-960)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、その Prototype デバイスに改良を加えたものをシーズとした feasibility study を行い、従来型 OSAS 治療法の代替となる治療法としての実用化可能性を検討することである。

3. 研究の方法

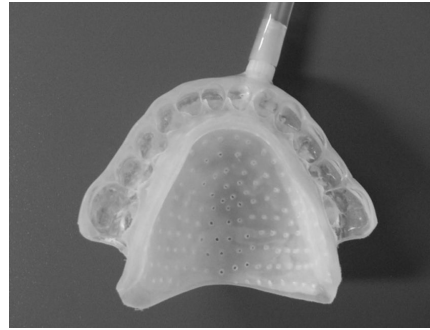
本研究のプロトコールは公益財団神経研究所倫理委員会で承認され、対象者は終夜ポリグラフ検査により OSAS と診断された患者である。本研究で用いる Prototype デバイスは、下顎歯列に装着された際に舌を一部覆うような構造を持つマウスピースの内部を、圧コントローラーを用いて陰圧にし、睡眠中の舌位置を保持するものである。



Prototype デバイスの基本構造



口腔部分の咬合面観



口腔部分の下方面観

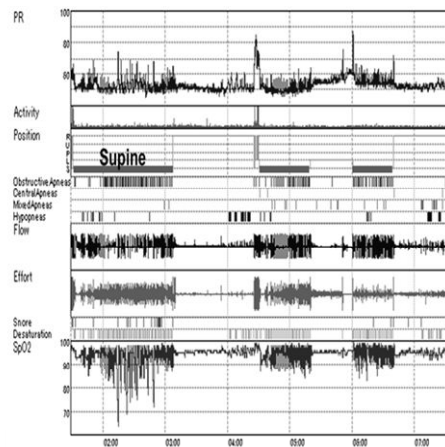
個々の患者に対し、Prototype デバイスを作製し、簡易呼吸モニター (PMP-300E, Pacific Medico Co., Ltd., Japan) を用い、デバイス使用前後での Respiratory Event Index (REI) の変化を統計学的に評価した。

4. 研究成果

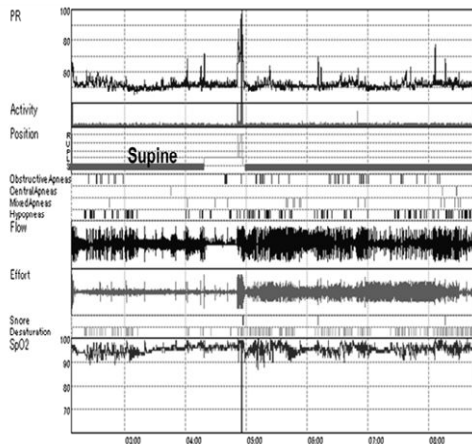
図 1 AB は、Prototype デバイス使用前後における一被験者 (KM) の睡眠時の呼吸状態を示す。トレース最下段の動脈血酸素飽和度の著しい低下 (A) が、デバイス装着により大きく改善していることがわかる (B)。

図 1

A. W/O device



B. W/ device



1 hour

6名中1名のOSA患者では、夜間に装置が外れたため解析から除外した。残りのOSAS患者5名(男性3名、女性2名)の年齢の中央値(25-75%)は65(41-69)歳、Body Mass Index (BMI)は25(21-26)kg/m²であった。この5名の被験者において(表1)、デバイス使用前のREIは23(12-32)/hrであり、デバイスを使用することにより8(5-15)/hrへと有意な改善を認めた(p=0.043)。動脈血酸素飽和度については有意差を認めなかった。

表1. Prototype デバイスの OSAS 治療効果

n	5
男/女	3/2
年齢 years	65 (41-69)
BMI kg/m ²	25 (21-26)
初診時 REI /hr	23 (12-32)
装置装着時 REI /hr	8 (5-15)*
初診時 SpO ₂ (%)	70(56-89)
装置装着時 SpO ₂ (%)	87(74-89)

BMI=Body Mass Index, REI=Respiratory Event Index, Lowest SpO₂ = nadir percutaneous oxygen saturation. *: p<0.05.

本治療コンセプトは国内外にみられず新規的であり、今後も研究継続に値すると考えている。特にPrototype デバイスは、陽圧や下顎および舌前方移動に依存せずに上気道閉塞性の改善をはかり、マウスピースが下顎のみに装着されるため、経鼻持続陽圧呼吸療法(nCPAP)や下顎前方移動型口腔内装置の非適応となる患者や、口呼吸患者への対応も可能である。したがって、既存のOSAS治療法と一線を画し、第3のOSAS治療法を提供しうる。

一方で、試験中にみられた装置脱落(n=1)や、装置使用時の舌の違和感に対する対策を含め、副作用の調査をもとにしたデバイスの口腔部分の改良は解決すべき最重要課題であり、シリコン系素材を用いて作製する口腔部分を用いてデータ採得を行っていく予定である。さらに、舌に負荷する陰圧の設定方法と円滑な調整方法についても課題が残っている。

新規デバイスの実用化が本研究の将来的ゴールであることから逆算すると、戦略の明確化と有効性検証を考慮した研究計画の再立案が望まれる。このため現在、技術面ならびに医療機器戦略などのエキスパートを含めたグループを再形成し、費用対効果の側面も含め、本課題終了後にも引き続き実用化に向けた研究に取り組んでいる。

<引用文献>

Tsuiki et al. Tongue position controller as an alternative treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 957-960.

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)

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.

doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.007.

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.

doi: 10.1093/ejo/cjt058.

[学会発表](計 4 件)

江野幸子, 對木 悟, 福田竜弥, 田賀仁, 井上雄一. 終夜ポリグラフ検査による口腔内装置の治療効果判定はどのタイミングで行うか? 日本睡眠歯科学会第15回総会・学術集会, 日本大学会館, 東京, 2016年11月13日.

福田竜弥, 大河原陽子, 前田恵子, 小林美奈, 井上雄一, 對木 悟. 歯科矯正治療における上下顎小臼歯便宜抜歯と閉塞性睡眠時無呼吸症候群重症化との関係性. 日本睡眠歯科学会第14回総会・学術集会, 豊明市, 2015年11月22-23日.

福田竜弥, 對木 悟, 小林美奈, 中山秀章, 井上雄一. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置治療の成功率は治療成功判断基準によって変化する. 日本睡眠学会第40回定期学術集会, 宇都宮市, 2015年7月2-3日.

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, Minnesota.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

Tatsuya Fukuda, 2014 Graduate Student Research Awards (GSRA) Winner

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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：90624833

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者：

對木 悟 (TSUIKI, Satoru)
武井洋一郎 (TAKEI, Yoichiro)
小林 美奈 (KOBAYASHI, Mina)
南野 脩 (MINAMINO, Osamu)
曾我 雄作 (SOGA, Yusaku)
磯野 史朗 (ISONO, Shiroh)
井上 雄一 (INOUE, Yuichi)