

論文審査の結果の要旨

氏名：澤 ありさ

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Influence of combined oral appliance and nose breathing stimulator treatment for obstructive sleep apnea
(閉塞性睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置と新規鼻腔拡大装置を併用した場合の治療効果)

審査委員：(主査) 教授 牧山 康秀
(副査) 教授 河相 安彦
教授 小見山 道

閉塞性睡眠時無呼吸症(Obstructive Sleep Apnea: OSA)は、睡眠中に筋肉が弛緩し、舌根や軟口蓋が沈下することにより、上気道抵抗が著しく高まり、気道が閉塞することで発生する病態を示す。わが国での OSA 治療は口腔内装置(Oral Appliance: OA)による治療が主流となっている。OA には舌を前方に保持する装置あるいは下顎を前方に誘導する装置(Mandibular Advancement Devices: MAD)があり、上下一体型の MAD は保険適応であり、頻繁に使用されている。この上下一体型 MAD は高い治療効果を有すが、装着することにより口からの呼吸路が制限されるため、主に鼻呼吸のみで呼吸路を確保することとなる。

一方で、OSA 患者は鼻閉を有し、口呼吸の可能性が高いことが報告されている。OA における治療においては閉口かつ鼻呼吸のみで呼吸することが重要であるため、鼻呼吸による吸気流量を促進させるシステムが必要であると考えた。そこで、本研究では鼻閉を有する OSA を改善する新システムを開発し、その有効性を検討することを目的とした。

実験 1 では OA 治療を依頼された OSA 患者の鼻閉を確認するために、OSA 患者群とコントロール群における鼻腔通気関連検査の比較検討および OSA 患者群の生体基本情報と鼻腔通気関連検査の関係性を検討した。実験 2 では新たな鼻腔拡張器具(Nose Breathing Stimulator: NBS)の開発に加え、NBS と既存の鼻腔拡大装置における最大鼻腔吸気流速(Peak Nasal Inspiratory Flow: PNIF)を比較すると共に、OA と NBS 装着を併用するシステムにて PNIF と睡眠呼吸状態を比較検討した。

実験 1 において、被験者は日本大学松戸歯学部付属病院いびき外来に OSA 治療用の OA 製作を目的に来院した初診 OSA 患者 97 名で、終夜ポリソムノグラフ検査を実施した者(男性 65 名、女性 32 名、平均年齢: 48.7 ± 15.3 歳)を患者群、自覚的、他覚的にいびきを認めない成人 105 名(男性 68 名、女性 37 名、平均年齢: 35.0 ± 11.1 歳)をコントロール群とした。被験者には、鼻腔通気の主観的評価を質問紙である、Nasal obstruction symptom evaluation scale (NOSE)を用いて行い、客観的評価は PNIF とし、これは吸気流量測定ツール(In-check™, Clement Clarke International Limited, Harlow, UK)を使用した。また、患者群 97 名の診療録から初診時の診査項目である年齢、性別、肥満度(Body Mass Index: BMI)、無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)、最低酸素飽和度(Lowest SpO₂)、Mallampati 分類、Epworth Sleepiness Scale: ESS の値と、初診時の鼻腔通気検査項目である NOSE と PNIF の結果を抽出し、相関関係を算出した。

実験 2 では、新規鼻腔拡大装置(Nose Breathing Stimulator: NBS)の開発を試みた。日本大学松戸歯学部付属病院いびき外来の初診で、かつ耳鼻咽喉科的治療を受けていない 13 名(男性 7 名、女性 6 名、平均年齢: 49.4 ± 12.4 歳)の患者を対象に、口腔内診査・ESS によるアンケート・睡眠検査を行った。睡眠検査は在宅にて簡易睡眠検査装置(WatchPAT: Itamar-medical, Caesarea, Israel)を用いて検査し、睡眠呼吸障害指数(Respiratory Disturbance Index: RDI)、Lowest SpO₂を測定した。なお、本被験者は全員が OSA と診断され、OA 治療の適応となり、OA の製作、装着、調整を行った。OA は下顎前方位型とし、前方移動量は下顎最大前方位の約 70%とした。この被験者に対し、通常の呼吸状態で 15 分間の NBS 装着後、耳鼻科医が鼻腔内外からの出血、発赤、腫脹、裂傷など異常の有無を診査し、安全性を確認した。また、NBS に加え、既製品である Max-Air Nose Corns®: NC (Sanostec Corp., MA, U.S.A)、Mute®: MT (AceJAPAN, Tokyo, Japan)、

Breathe Right®: BR (GlaxoSmithKline, Brentford, U.K) を装着し、ビジュアルアナログスケール(Visual analogue scales: VAS)を用いて鼻呼吸の状態を主観的に評価した。さらに、装置未装着、NBS 装着、NC 装着、MT 装着、BR 貼付の 5 条件で、PNIF を測定し鼻腔通気を比較検討した。

次に、NBS における臨床応用を実施した。まず全ての被験者に対し、OA のみ装着状態で再度睡眠検査を行った。さらに全ての被験者に対し、OA と NBS 装着を併用した状態と NBS 単独装着の状態それぞれ二週経過後に睡眠検査を行い、各条件間で比較検討した。また、睡眠検査当日に、OA と NBS をそれぞれ装着あるいは未装着の 4 条件で、PNIF を測定し、比較検討した。

実験 1 より、患者群の平均 PNIF はコントロール群と比較し、有意に低い値を示した ($P < 0.001$)。患者群の生体基本情報と鼻腔通気関連検査の相関関係において、NOSE と Mallampati 分類の間に有意な正の相関 ($r = 0.203, P = 0.047$) が認められた。また、AHI と Lowest SpO₂ の間に有意な負の相関 ($r = -0.628, P < 0.01$)、AHI と BMI のとの間には有意な正の相関 ($r = 0.364, P < 0.01$)、年齢と ESS で有意な負の相関 ($r = -0.321, P < 0.01$)、BMI と Lowest SpO₂ との間に有意な負の相関 ($r = -0.20, P = 0.048$) が認められた。

実験 2 より、NBS 装着時の VAS と PNIF は他の状態と比較し、有意に高い値を示した ($P < 0.001$)。PNIF と Lowest SpO₂ は OA と NBS の併用において、他の状態と比較し、有意に高い値を示した ($P < 0.001$)。RDI と ESS は、OA と NBS の併用において、他の状態と比較し、有意に低い値を示した ($P < 0.001$)。

以上より、OA 治療を依頼された OSA 患者は有意に最大鼻腔吸気流速度が低いことが示唆され、歯科においても鼻腔通気状態の確認を実施することの必要性が示唆された。OA 単独装着時に比べて OA と NBS を併用した場合には RDI や Lowest SpO₂ の改善を認めることから、NBS は、有効性が高く、臨床応用の可能性がある装置であることが示唆された。今後、OA 単独の治療では効果が奏功しない症例を改善する新しい治療法の可能性が考えられる。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 3 年 1 月 2 1 日