閉塞性睡眠時無呼吸（OSA） におけるCPAP以外の治療

加 烟

中等症以上 (AHI (apnea-hypopnea index) ≥ 15) の閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) に対する世界的標準治療は、持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure : CPAP) 療法である。日常診療では、日本の保険診療基準である脳波を含む終夜睡眠ポリグラフ検査においても AHI < 20 のために CPAP 療法の適応がない患者や、CPAP 療法への十分な忍容性 (acceptance) や継続性 (adherence) が得られない患者が相当数存在する。このような患者では、多くの場合、CPAP 療法以外の治療手段を選択せざるを得ない。本稿では、CPAP 療法以外の治療手段として、口腔内装置、口蓋垂軟口蓋咽頭形成術、顎矯正手術 (orthognathic surgery)、肥満に合併した OSA に対する肥満手術ならびに植込み型舌下神経刺激療法 (upper-airway stimulation system) に関して概説する。

[日内会誌 109:1082~1088, 2020]

西島 嗣生

佐藤 和朗

櫻井 滋

Key words 口腔內裝置, 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術, 顎矯正手術, 肥滿手術, 植込み型舌下神經刺激療法

1. 口腔内装置 (OA)

口腔内装置 (oral appliance : OA) には, 下顎を前方に移動・保持するmandibular advancement device (MAD) と舌自体を前方に引き出すように保持することが目的のtongue retaining device (TRD) があるが, より一般的に用いられているのはMADである.

解剖学的に舌と軟口蓋は口蓋舌筋でつながっている。そのため、下顎を前方に移動させれば、舌や軟口蓋が前方に移動させることができる。

このことがMADの作用機序¹⁾であり、睡眠中に最も虚脱性が高まる部位²⁾である、鼻咽頭と口腔咽頭の移行部分 (velopharynx) が拡大されて効果が発現する^{3~6)}。Tsaiらは、他動的に下顎を移動させる装置を用いて睡眠中に下顎を前方移動すると、睡眠段階stage 2においては吸気・呼気におけるオトガイ筋活動が低下し、AHI (apnea-hypopnea index) は減少したと報告している⁷⁾。Kushidaらは、CPAP療法への忍容性が不良な中等症から重症のOSAを対象に、AHI 10以下を効果良好と定義してOA治療を試みた結果、

岩手医科大学附属内丸メディカルセンター睡眠医療センター

Sleep Apnea Syndrome. Topics : IV. Treatments for sleep apnea syndrome ; 2. Management without positive airway pressure for obstructive sleep apnea (OSA).

Tsuguo Nishijima, Kazuro Satoh and Shigeru Sakurai : Division of Behavioral Sleep Medicine and Sleep Disorder Center, Iwate Medical University School of Medicine Uchimaru Medical Center, Japan.

図1 治療圧低減効果 (average device pressure $\leq 90\%$ of time) の変化

軽症 ($5 \leq \text{AHI} < 15$ 回/時間) から中等症 ($15 \leq \text{AHI} < 30$ 回/時間) OSAでは57～81%に、重症 (≥ 30 回/時間) OSAに対しては14～61%に効果を認めたと報告した⁸⁾。しかし、その後のLimらの報告では、OAの効果はCPAPに勝るものではないと報告されている⁹⁾。

一方、著者らは、CPAP治療圧に対する不耐に対し、CPAP療法とOAの併用による治療圧低減効果を検証した。その結果、無移動 (0%OA) と個人の移動限界に対して70%前方移動したOA (70%OA) を併用し、auto CPAP使用時の平均治療圧を比較すると、0%OAでは 10.0 ± 1.5 mmHgで、70%OAを併用すると 9.0 ± 2.1 mmHgと有意に治療圧が低下した ($p < 0.05$) (図1)。しかし、70%OAでは睡眠効率の悪化がみられた。CPAPの治療圧に対する不耐改善を目的にOAを併用する場合は睡眠の悪化を

もたらす場合があるため、呼吸と睡眠それぞれへの効果を確認する必要がある。OA単独治療、CPAPとの同時併用のいずれにおいても、AHI変化のみでなく、睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) による睡眠への影響評価を行うことが望ましい。

2. 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (UPPP)

口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulo-palato-pharyngoplasty: UPPP) は上気道の解剖学的改変の一術式であるが、多くの場合、扁桃摘出術が同時に行われる。CPAP及びOA治療への忍容性が得られない例において、手術リスク及び期待される効果と副作用について十分説明したうえで、行うべき介入である。

Sherらのメタアナリシスでは、無呼吸指数

図2 上下顎同時前方移動術 (maxillo-mandibular advancement)

(apnea index : AI) またはAHIが術前より50%以上減少したものを有効とした場合の有効率は57.9%で、術後AI $\leq$ 10あるいはAHI $\leq$ 20が得られたのは40.7%と報告されているが、長期予後に関する有効性のエビデンスは得られていない¹⁰⁾。理由としては、OSAは器質的障害と共に機能的障害でもあるためと考えられる。OSA治療を目的とする場合、局所的変換手術であるUPPPは、常に肥満等の全身因子、呼吸調節等の機能的要素を考慮して行うべきである。

3. 顎矯正手術 (orthognathic surgery)

顎矯正手術の一術式である下顎骨骨切り術 (mandibular osteotomy) を施された患者におけるPSG所見の改善は1980年代初頭に報告された¹¹⁾。以降、OSAに用いられる術式としては、上下顎同時前方移動術 (maxillo-mandibular advancement : MMA) がある。MMAは、OSAの治療法として効果的且つ信頼性の高い外科的選択肢とされ¹²⁾、627例の成人症例を含む27の論文のメタ解析では、術前後のAHI変化は63.9 $\pm$ 26.7から9.5 $\pm$ 10.7と有意 ($p<0.001$) に減少していた¹²⁾。この術式は上顎と下顎を同時に骨

植込み型舌下神経刺激療法装置 (Inspire Medical Systems 社製)

図3 植込み型舌下神経刺激療法

切りするもので、上顎骨梨状口側縁から犬歯窩、翼口蓋窩を通る水平骨切りであるLe Fort 1型骨切り術と、両側の下顎枝を分割して骨体部と分離し上下顎骨体部を可及的に前方に移動する術式である。これにより、中咽頭及び下咽頭の気道の両方を拡大が期待でき¹³⁾、諸外国では、OSAの最も効率的な外科治療として知られている。MMAの適応は中等症から重症のCPAP療法に不耐のOSA¹²⁾であるが、Stanford大学ではOSA治療における第二段階の手術であり、UPPPを含む第一段階手術の効果が十分に得られない例に推奨されている¹⁴⁾。

歯科においては、骨格的要因から咬合異常を認める場合は「顎変形症」との診断で顎矯正手術が検討される。下顎後退症を有する自験例では、上顎骨の上方移動と下顎骨の前方移動を施行した結果、術前AHI 22.4から術後はAHI 4.2と改善し、上気道容積も拡大していた(図2)。

術後の合併症は他の目的で行われるMMAと同様であるが、顔面の感覚異常、不正咬合等の軽度の合併症は3.1%と報告されているほか¹⁵⁾、下歯槽神経損傷もみられる^{16, 17)}。

顎矯正手術は、OSAに対して根本的な治療法としての可能性があるが、適応、周術期管理ならびに合併症等を踏まえた今後の検討が期待される。

4. 植込み型舌下神経刺激療法 (upper-airway stimulation system)

米国において臨床応用され始めている植込み型舌下神経刺激療法装置は、オトガイ舌筋の支配神経である舌下神経に直接電気刺激を与える新たに登場した装置である。鎖骨下の皮下に植え込まれるパルスジェネレータには圧検知用リードがあり、内肋間筋層と外肋間筋層の間に設置され、呼吸サイクルを圧情報として検出する。圧情報に基づき、舌下神経に留置して電気刺激を送る刺激リードからなる。就寝前に患者自身が体外からパルスジェネレータと通信し、装置の電源をオンにすることができる患者用プログラマや刺激強度の調整等を行うことができる医師用プログラマで構成される。この装置により、オトガイ舌筋とオトガイ舌骨筋の筋活動を選択的に刺激し、舌を前方に移動、また、舌骨を前方に挙上させることで上気道容積を増加させる¹⁸⁾(図3)。さらに、無呼吸低呼吸の有無にかかわらず、毎吸気時に舌下神経に刺激を与え、吸気に伴う上気道内陰圧化による上気道虚脱性に対して代償的に働くことで、就寝中を通して呼吸を安定化させるとされている¹⁹⁾。研究では、12カ月AHIが29.3から9.1へ、ODIが25.4から7.4へとそれぞれ有意に減少(<0.001)し、

表 病的肥満に合併したOSAの有病率

	N (男性)	% (男性)	累積% (男性)
非OSA	1 (0)	0.7 (0)	0.7 (0)
軽症OSA	18 (3)	12.8 (4.0)	13.5 (4.0)
中等症OSA	20 (9)	14.2 (12)	27.7 (16.0)
重症OSA	102 (63)	72.3 (84)	100 (100)
計	141	100	

臨床症状でも改善を認めた。97名における5年間の追跡調査でも効果が持続し、44%でAHI<5, 78%でAHI<15に減少していた^{20, 21)}。現状では、CPAPに不耐な例が適応とされており、治療効果の最終的評価や予後への影響は不明である。同機器は、我が国においても医療機器として承認を受けたことから、CPAP不耐の症例における新規治療手段となる可能性があるが、臨床応用と評価はこれからの課題である。

5. 肥満手術 (BS)

OSAのリスクファクターとしては、肥満²²⁾、上気道周囲軟部組織の容積増加²³⁾ならびに顎顔面骨格の個体差等が挙げられる。しかし、OSAの最も重大な発症要因は過体重あるいは肥満である。OSA患者の60~70%にみられると報告されている²⁴⁾。韓国人、トルコ人ならびに中国人において、BMI (body mass index) ≥ 30 kg/m²における有病率は13.5%、15.1%ならびに64.0%と報告されているものの、中等症から重症OSAの90%は未診断の状態にあるとされている²⁵⁾。

高度肥満に対する1つの治療法として肥満手術 (bariatric surgery : BS) がある。BSは、重度の肥満に対する最も効果的治療であり、持続的な体重減少²⁶⁾及び肥満関連の併存症と死亡率の減少をもたらす^{27, 28)}。

本邦で行われているBSは、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (laparoscopic sleeve gastrectomy : LSG) である。LSGは、胃を約80%スリーブ状

に切除し胃管を形成する術式で、食事制限を目的とした手術である。手術合併症が少なく、早期退院及び減量効果が認められ、本邦では、高度肥満者に対する肥満外科手術として、国内で唯一保険収載されている。

OSAに対する効果は、BSとライフスタイルに関する介入 (lifestyle intervention : LI) を比較した研究があり、BSではLIよりも明らかな体重減少 (30%対8%) がみられ、AHIは、LIで40%、BSでは66%が寛解したとの報告がある²⁹⁾。また、BSによる16 kg/m²のBMI減少により、AHIが34減少すると報告されている³⁰⁾。

日本人における高度肥満 (BMI ≥ 30 kg/m²) におけるOSA有病率と治療効果に関しては、岩手医科大学附属内丸メディカルセンター睡眠医療センター、四谷メディカルキューブ病院、RESM新横浜 睡眠・呼吸メディカルケアクリニックにおける141名 (男性75名、女性66名) の調査では、重症度別ではOSAなし0.7% (n=1)、軽症12.8% (n=18)、中等症14.2% (n=20) ならびに重症72.3% (n=102) と、大多数が重症のOSAであり、男性では女性よりも重症者が多かった (表)。

術後の改善度を判定するためにPSGを施行した63名 (男女比31 : 32) では、観察期間内にAHI<15が得られた例は35名 (55.5%) であった。また、体重10 kgあたりAHIが7.37減少していたが、術後AHI<5に改善した例は4名 (6.3%) であった。以上の成績から、日本人においても、BS手術を受けた患者の半数以上で致死性の血管障害の回避が期待できるAHI<15に改善する可能性が示唆される。

まとめ

OSA発症の背景には、単に肥満や顎顔面形態によって狭小化した上気道が睡眠中に虚脱するといった物理的要因以外に、呼吸中枢の不安定性 (呼吸調節の過敏反応 : 高いループゲイン)

や気道内陰圧に対する咽頭筋の代償性（反応性）の低下，覚醒閾値の低下（覚醒しやすさ）等4つのコンポーネントが症例毎に異なる病態を形成すると説明され，いわゆる，フェノタイプの存在が示唆されている^{31,32}．今後，CPAP等の気道陽圧療法やOAのみでなく，BS，顎矯正手

術，植込み型舌下刺激療法ならびに新たな薬剤等の複数のモダリティを組み合わせる治療する時代が到来するかもしれない．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：西島嗣生；寄附金（フィリップス・ジャパン），櫻井 滋；寄附金（フィリップス・ジャパン）

文献

- 1) Isono S, et al : Pharyngeal patency in response to advancement of the mandible in obese anesthetized persons. *Anesthesiology* 87 : 1055-1062, 1997.
- 2) Kuna ST, Remmers JE : Anatomy and physiology of upper airway obstruction, Kryger MH, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000, 840-858.
- 3) Ryan CF, et al : Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea : effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax* 54 : 972-977, 1999.
- 4) Tsuiji S, et al : Functional contribution of mandibular advancement to awake upper airway patency in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 11 : 245-251, 2007.
- 5) Hiyama S, et al : Effects of mandibular advancement on supine airway size in normal subjects during sleep. *Sleep* 26 : 440-445, 2003.
- 6) Tsuiji S, et al : Effects of mandibular advancement on airway curvature and obstructive sleep apnoea severity. *Eur Respir J* 23 : 263-268, 2004.
- 7) Tsai WH, et al : Remotely controlled mandibular positioner predicts efficacy of oral appliances in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 366-370, 2004.
- 8) American Academy of Sleep Medicine : Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 29 : 375-380, 2006.
- 9) Lim J, et al : Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD004435, 2004.
- 10) Sher AE, et al : The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 19 : 156-177, 1996.
- 11) Powell N, et al : Mandibular advancement and obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 19 : 607-610, 1983.
- 12) Holty JE, Guilleminault C : Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea : a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 14 : 287-297, 2010.
- 13) Smith DF, et al : Surgical management of OSA in adults. *Chest* 147 : 1681-1690, 2015.
- 14) Riley RW, et al : Obstructive sleep apnea syndrome : a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 51 : 742-747, discussion 748-749, 1993.
- 15) Giarda M, et al : Efficacy and safety of maxillomandibular advancement in treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 33 : 43-46, 2013.
- 16) Passeri LA, et al : Morbidity and mortality rates after maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 74 : 2033-2043, 2016.
- 17) Yip L, Korczak P : Clinical audit on the incidence of inferior alveolar nerve dysfunction following mandibular sagittal split osteotomies at the Derby Royal Infirmary, England. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 16 : 266-271, 2001.
- 18) Schwab RJ, et al : Anatomic predictors of response and mechanism of action of upper airway stimulation therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 41, 2018.
- 19) Strollo PJ, et al : Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370 : 139-149, 2014.
- 20) Woodson BT, et al : Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea : 5-year outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 159 : 194-202, 2018.
- 21) Woodson BT, et al : Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea : the STAR trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154 : 181-188, 2016.
- 22) Kyzer S, Charuzi I : Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg* 22 : 998-1001, 1998.
- 23) Schwab RJ, et al : Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 168 : 522-530, 2003.