

氏名（本籍） あおやぎ なおこ  
**青柳 直子** (福岡県)

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1492 号

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

**Short-term Effects of Prosthetic Mandibular Advancement on Glycemic Control in Diabetic Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome**

(OSAS を合併する糖尿病患者に対する下顎前方位型装置導入による短期間の血糖コントロールへの影響)

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	喜久田 利弘
（副査）	福岡大学	教授	中川 尚志
	福岡大学	教授	小玉 正太
	福岡歯科大学	教授	内藤 徹

## 目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と糖代謝異常との関連性は以前から報告されている。しかしながら下顎前方位型装置（PMA）の血糖値やインスリン抵抗性への有効性は評価されていない。本研究の目的は、OSASを合併する2型糖尿病患者へのPMA治療の短期間での影響を観察することである。

## 対象と方法

対象：2010年8月～2013年4月の間、当院内内分泌糖尿病科に糖尿病の教育入院となった患者のうち、本研究に同意した74人に簡易睡眠ポリグラフ（PSG）検査を施行した。脳血管疾患、神経学的疾患、慢性呼吸器疾患を有する患者は対象から除外した。28人はRespiratory disturbance index（RDI） $<5$ 回/hであった。46人はRDI $\geq 5$ 回/hであり、OSASと診断された。そのうち12人は3か月間の経過観察が不可能であり、34人（男性：19人、女性：15人、平均年齢：64.8 $\pm$ 9.7歳）が本研究を完遂した。このうちPMA装着に同意が得られた18例をGroup1、同意が得られずPMAを装着することなく経過観察を行った16例をGroup2とした。

方法：Group1に対し就寝時に下顎前方位型のPMAを装着し退院後も継続使用とした。2チャンネル（鼻圧信号、SpO<sub>2</sub>）の簡易モニター（LS-120/120S, Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan）を使用し、PMA装着前と装着後2日目に簡易PSG検査を行った。無呼吸はイベントが10秒以上持続しており、かつ持続時間の90%以上において無呼吸の振幅低下基準を満たす。低呼吸は鼻圧信号の振幅が基準値より30%以上低下した状態が10秒以上持続している。かつ、SpO<sub>2</sub>がイベント前の基準値より4%以上低下している場合を低呼吸と判定する。RDIは睡眠時間中の無呼吸、低呼吸数から算出した。

臨床検査：Group1ではPMA装着前、1、3か月目に空腹時血糖（FBS）、HbA1c、LDLコレステロール（LDL-C）、HDLコレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）および血圧（SBP/DBP）の測定を行った。PMA装着2日後にはFBS、BPの測定を行った。Group2は入院後、1、3か月目に測定を行った。

PMA：すべてのPMAは同一の歯科医師が作成した。PMAはone-piece型で、最大下顎前方移動距離の70%以下にとどめた。PMA装着時に上咽頭、中咽頭の気道の開大が得られているかを内視鏡および側方セファロX線規格写真で確認した。

## 結果

Group1、2間の年齢、性別、Body mass index（BMI）、Epworth Sleepiness Scale（ESS）、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病治療内容、罹病期間、基礎疾患、FBS、BP、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、PSGの結果に有意差はなかった。Group1においてPMA装着前後ではRDIに有意差を認めた。（Base:17.7 $\pm$ 6.0%、Wear:8.3 $\pm$ 7.7%、 $p<0.001$ ）PMA使用時に最少酸素飽和度（Min SpO<sub>2</sub>）は79.8 $\pm$ 6.0%から85.7 $\pm$ 4.5%（ $p<0.001$ ）に、平均酸素飽和度（Mean SpO<sub>2</sub>）は94.6 $\pm$ 1.8%から95.9 $\pm$ 1.8%（ $p=0.03$ ）に有意に改善した。4%以上の酸素飽和度の低下はPMA装着前後で有意差を認めた。FBSは装着2日後に有意に改善を認めた（Base:152.1 $\pm$ 39.9mg/dl、Wear:133.6 $\pm$ 30.7mg/dl、 $p<0.01$ ）。HbA1cは1か月目、3か月目に有意に改善を認めた（Base:8.3 $\pm$ 1.4%、1M:7.6 $\pm$ 1.2%、3M:7.3 $\pm$ 1.1%、 $p<0.05$ ）。BP、LDL-C、HDL-C、TGに関

しては1か月目、3か月目ともに有意差はなかった。Group1、2ともに介入時と3か月目のBMIに有意差を認めた。(Group1:p=0.007、Group2:p=0.002)

#### 考察

FBS や HbA1c の改善を認めた理由として断続的な低呼吸が改善したことが考えられた。インスリン抵抗性の評価のため、HOMA-IR の代わりに血清 C-ペプチドの測定を行ったところ計測した5例中4例でPMA使用2日後の数値に改善を認めた。しかし、PMAのOSASを合併した2型糖尿病患者のインスリン抵抗性の改善への影響を検討するためには、さらに症例を重ねる必要がある。また、我々の結果はFull PSGを用いた検査を行っていないため睡眠の欠乏に関する問題を分析できていない。なお、肥満群と非肥満群ではFBSやHbA1cの改善に有意差は認めなかったことから、酸素飽和度の低下はBMIよりもインスリン抵抗性と関連があるのかもしれない。

#### 結論

本研究はPMAによる血糖コントロールへの効果を検討した初めての研究である。睡眠中にPMAを使用した患者群は、断続的な無酸素状態が改善され、血糖コントロールに有意な改善を認めた。しかし、PMAがOSASを合併する2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善させるメカニズムを解明するためには、Full PSGを用いて、さらに多くの患者を評価する必要がある。

福岡大学大学院 医学研究科 病態機能系 口腔病態学専攻 青柳直子

本論文は糖代謝異常の患者で閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を合併する症例に対し、下顎前方位型装置(PMA)を用いた治療を行い、睡眠呼吸障害指数(RDI)の改善、血糖値やHbA1cが低下することを評価した世界で初めての報告である。

#### 1. 斬新さ

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を合併する2型糖尿病患者への下顎前方位型装置(PMA)治療3か月間の短期間での血糖変動への影響を観察する初めての研究である。

#### 2. 重要性

OSASは肥満とは独立してインスリン抵抗性を生じると報告されており、間欠的低酸素状態の繰り返しや、交感神経の活性化、短期覚醒、これに伴うカテコールアミンの放出、コルチゾールの分泌から、インスリン抵抗性や血糖上昇が生じ、糖尿病に移行するといわれている。間欠的低酸素状態の改善方法として、OSAS治療が重要となる。

#### 3. 研究方法の正確性

それぞれの対応する分析値の比較には、2群間の有意差検定には unpaired t-test と chi-square、群内の時系列の比較には two-way repeated measure ANOVA を用いて検討した (SPSS, version 12.0J)。

#### 4. 表現の明瞭性

目的、方法、結果については明瞭かつ詳細に表現されている。また、考察は、過去の文献を適宜引用して適切に行われている。

#### 5. 主な質疑応答

1) Q:PMA装着群の脱落症例12例の理由は何ですか。

A:口内炎を繰り返し、装着の継続が困難であった症例や糖尿病治療が当院でないため当科のみへの受診を継続して貰えなかった症例。

2) Q:CPAPで糖尿病が改善したという報告はあったか？

群内だけでなく群間比較で有意差が出た報告はあったか？

A:既存の報告でCPAP治療による血糖値やHbA1cの改善の報告があった。CPAP治療では治療群、非治療群の群間にも有意差の報告があった。

3) Q:PMAの影響以外に、歯周病や齲歯が症例の結果に与える影響はどう判断したか？

A:今回の研究では入院期間中にPMAを作成しRDIの改善を確認して開始する計画であったため、抜歯や齲蝕治療が必要な症例は除外している。歯石除去のみでPMA導入が可能な症例が対象のため歯周病治療の影響からの血糖変動は少ないものとする。

4) Q:糖尿病評価として、空腹時血糖、食後の検討変動があるが、それ以外に日内の血糖変動(MAGE)があり、このような手段でPMAを用いた評価を行い差が出たら興味深かったのではないか。

A:発表中に提示した症例報告はCGMによる持続血糖モニタリングを行った症例です。今回、研究で有意な結果が出なかった原因としてコンプライアンスの問題があると考えられる。退院後は食事が自己管理となり個々の状況が異なってくると考えられ、結果の評価が行いにくい。この点、入院中に研究が完結できる研究法としてCGMで72時間血糖モニタリングを行い、PMA装着日、非装着日での血糖変動を評価すると有意

なものになるのではないかと考える。実際 CPAP の効果を CGM で血糖変動を評価した論文もある。

5) Q:対象のばらつきが多いが n の数が増えれば P 値は 0.01 以下になるのか、数が増えても 0.05 にとどまるのか？

A:症例を増やす段階で何度か統計処理を行った際に、群間でも有意差を認めていた時期もあることから、n の増加で結果に変化が出てくる可能性は考えられる。

6) Q:対象の 2 群間に有意差がないのを示していたが年齢の違いや性別の違いで変化が出やすいなど統計は行ったか？

A:今回の研究の中では行っていない。推察としては高齢になるに伴い筋力の低下が生じるため、PMA の効果がしにくい可能性があると考えます。

7) Q:人によって下顎の形態や咽頭の形、幅、狭窄部位が異なるが、どのように引っ張れば改善があるかなど装置の質的な点の考察は？

A:下顎を水平前方移動することができれば改善が見込めるが、開口を伴う下顎前方位では数値の改善率が低下する。内視鏡で下顎前方位の咽頭の開大を確認する際に開口すると視覚的に咽頭の開大が減少することからもこのことが推察された。

8) Q:下顎を前に出すだけでは改善が困難な症例は？

A:Mallampati 分類で Class III、IV のような口蓋垂が見えにくい症例や、口蓋扁桃が肥大している症例。

9) Q:別の要素が入ってくる症例の場合、PMA を UPPP のような手術と組み合わせると効果が高かったのか？という点に関してどう考えるか？

A:PMA の利点として簡便でコンプライアンスが良好ということがあり、CPAP 脱落症例や、手術を希望しない方へ推奨できることが治療に貢献すると言える。また、実際に CPAP と PMA の併用症例もあり、併用することでより改善を望めると考える。

10) Q:ESS 高値の症例がなかったが、例えば UPPP は軽症は無効、中等症は有効、重症は無効など程度によって異なるが、血糖という視点から見て重症例に関しては効果の適応はどうか？

A:患者のコンプライアンスが大きく影響すると考えられ、実際介入時に血糖や血圧が非常に高かった症例も 3 か月目に改善している。しかし PMA だけの効果とは断定できない。

11) Q:「PMA の使用は OSAS を合併する糖尿病治療のひとつの手段になることが示唆された。」という表現は少し飛躍しているのではないか。

A:「PMA による RDI の改善によって血糖が改善する可能性がある」という程度にとどめる。

12) Q:PMA ははずすと OSAS は元に戻るか？

A:使用しなければ無呼吸が生じる、可逆的なもの。

13) Q:外科的な手技によって OSAS を改善するならば、下顎を扱う分野として考えられる手技はあるか？

A:上下顎を骨切りで前方に移動して OSAS を改善する方法がある。

14) Q:統計処理に関する質問

A:分散分析を行うにあたり Levene の誤差分散の等質性検定を行ったところ、等質で

あることが証明され、分散分析を行った。ペアごとの比較では Bonferroni 法で多重比較検定を行った。

15) Q:PMA の材料は？軟性のものは？

A:1mm のエルコプレスを用いて、上下歯列の装置をレジンで固定する。軟性のものは脱離しやすいこと、固定がレジンでできないことから硬性を使用している。

16) Q:上気道の開大を内視鏡でする際、座位で確認するのか？

A:仰臥位で確認している。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑内容の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。