

舌下神経電気刺激装置使用要件等基準策定一式
報告書

平成 31 年 3 月

舌下神経電気刺激装置使用要件等基準策定ワーキング

基準策定ワーキンググループ委員名簿

百村伸一(日本循環器学会、委員長)

安藤眞一(日本循環器学会、日本睡眠学会)

葛西隆敏(日本循環器学会、日本睡眠学会)

高田佳史(日本循環器学会)

義久精臣(日本循環器学会)

巽 浩一郎(日本呼吸器学会)

陳 和夫(日本呼吸器学会、日本睡眠学会)

山内基雄(日本呼吸器学会、日本睡眠学会)

吉川雅則(日本呼吸器学会)

片田彰博(日本耳鼻咽喉科学会)

千葉伸太郎(日本耳鼻咽喉科学会、日本睡眠学会)

中田誠一(日本耳鼻咽喉科学会、日本睡眠学会)

山嵜達也(日本耳鼻咽喉科学会)

1. 舌下神経電気刺激装置（品名：Inspire）の概要

舌下神経電気刺激装置の使用目的は持続気道陽圧（CPAP）療法が不適または不十分な中等症～重症の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者の呼吸と同期して舌下神経を刺激し舌基底部の神経筋反応を導き気道の開存性を改善させることである。

品目の構成は以下のとおりである

- ・ 植込み型パルスジェネレータ（IPG：implantable pulse generator；刺激装置本体として、センサーリードからの信号に合わせて刺激リードへ電気刺激を送る。）
- ・ 刺激リード（舌下神経周囲に植え込まれ、電気刺激を舌下神経に与える。）
- ・ センサーリード（胸部の肋間に植え込まれ、呼吸に伴う呼吸サイクルを感知し、IPG に信号を送る。）
- ・ 医師用プログラマ（IPG の刺激強度設定などを行う。）
- ・ 患者用プログラマ（本品を起動させるための患者が就寝前に使用する。医師が設定した範囲内での刺激強度の調整も可能）

本品の作用原理：肋間に植え込まれたセンサーリードが患者の呼吸サイクル（胸郭の圧変化）を検知し、IPG が刺激リードを介して舌下神経に刺激パルスを送り、オトガイ舌筋を収縮させることにより、気道の開存が維持される。

就寝時に患者が患者用プログラマを用いて本品システムを ON にし、一定時間経過後に自動的に OFF となる。

植込み手技：植込みは約 2 時間の手術によって行われ、頸部に 1 か所、胸部に 2 か所の小切開を置きリードおよび神経刺激装置を植込む。患者は 2～3 日で通常生活に戻るが、システムの起動は植込術後 30 日から開始される。

2. 対象疾患について

睡眠時無呼吸のひとつである OSA のうち後述の CPAP が不適または忍容性がない患者が対象となる。

OSA は睡眠中に見られる呼吸の異常である睡眠呼吸障害(SDB: Sleep Disordered Breathing)のなかで最も多いもので睡眠中の上気道の狭小化～閉塞によりもたらされる。上気道（咽頭腔）の狭小化を来す因子としては、軟部組織、頭蓋顔面形態、体位の 3 つがあり、そのなかでも肥満は OSA 発症の最大のリスク因子であり、肥満者の上気道は軟部組織の発達や過度の脂肪沈着のため、狭小となる。一方、非肥満の OSA では、しばしば頭蓋顔面形態の異常がみられ、特に、我が国を含めたアジア人種では、長顔、下顎の後退、小顎症などのため、仰臥位で咽頭部が狭小化するため肥満がなくとも OSA を発症する。

いずれにしても、OSA は肥満をもたらす生活習慣とも深く関連しており、成人男性に比較的に高率に見られる。さらに OSA では、夜間の睡眠の質が低下し、就寝中の覚醒反応も頻繁におこり、その結果、昼間の過度の眠気をはじめとして、夜間のいびき、熟睡感の欠如、起床時の頭痛などの様々な症状がもたらされ、いわゆる睡眠時無呼吸症候群(SAS: Sleep Apnea Syndrome)を呈する。また、居眠り運転の原因となり重大

な事故に結びつく可能性もある。さらに、重症 OSA 患者では高血圧や心血管イベントが増加することや、様々な心血管疾患に OSA を高率に合併することが知られており、心血管疾患の危険因子ととらえることもできる。

3. 諸外国での使用状況

本品は米国では 2014 年 4 月 30 日に FDA(food and Drug Administration; **アメリカ食品医薬品局**)によって承認されている。また欧州連合 (EU) ではこの治療法に対して 2010 年 10 月 10 日に CE マークが与えられている。このような経緯から OSA 治療のための植込み型舌下神経刺激装置は、米国および欧州連合では選択しうる治療法のひとつとして採用されており、2018 年末時点で米国では 3,445 人、欧州では 719 人に行われている。

海外臨床試験概要：

STAR 試験：Inspire 社の出資により FDA も試験計画の作成に参画し行われた多施設共同、前向き、単群試験である¹⁾。選択基準としては 22 歳以上で OSA の確定診断がなされ、AHI(apnea hypopnea index；無呼吸低呼吸指数)が 20 以上 50 以下、CPAP 治療が無効又は忍容性のない患者が対象となり、中枢性または混合性イベントが無呼吸低呼吸の 25%を超えるもの、重度の解剖学的異常を有する患者などは除外された。一次エンドポイントは AHI と酸素飽和度低下指数(ODI: oxygen desaturation index)、二次エンドポイントはエプワース眠気尺度(ESS: Epworth sleepiness scale)、および質問票による機能的アウトカム(FOSQ: the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)、そして酸素飽和度が 90%未満の睡眠時間の割合であった。さらに舌下神経刺激に反応した連続症例が次に治療中止無作為対照試験に組みこまれた。結果として 126 例が組み込まれ、12 カ月の時点での AHI の減少率は 68%(AHI 29.3 から 9.0 に低下,<0.001)、ODI の減少率は 70%、二次エンドポイントも改善した。さらに治療中止無作為対照試験では治療継続群では AHI は不変であった(7.2 から 8.6)が、治療中止群では AHI は 7.6 から 25.8 へと有意に増加した($p<0.001$)。また手技に関係した非重篤な有害事象としては切開に関連する有害事象(痛み、しびれ)、一過性の舌の脱力、機器関連としては、電気刺激による不快感などがあったが、重大な有害事象の発生は 2%未満であった。

4. 諸外国におけるガイドラインでの位置付け

(1) 米国

ガイドラインにおける明らかな位置づけはなされていないが、American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery の 2016 年 3 月の position statement²⁾では舌下神経を介しての上気道刺激は陽圧換気療法に忍容性のない、あるいは効果のない

中等症以上の成人閉塞性睡眠時無呼吸の治療に有効な第二選択治療法であるとの立場をとっている。

(2) 欧州

2017年のドイツ睡眠学会(German Sleep Society)の Guideline on Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders では、舌下神経刺激は解剖学的異常がなく中等症～重症の閉塞性睡眠時無呼吸があり、CPAP が不耐容または無効で AHI が 15～50/h で、肥満重症度が I 以下(BMI 30 未満)、睡眠内視鏡で気道の求心性閉塞の無い場合に使用できると記載されている³⁾。

5. 対象疾患に対する本邦での治療方法

OSA は生活習慣と関連していることが多いため、まず生活習慣の改善を勧める。これには肥満のある場合の減量、節酒、禁煙、運動などが含まれる。

OSA 自体に対する標準治療法 CPAP (持続気道陽圧) がある。CPAP は気道の閉塞圧を上回る陽圧を気道内に供給することにより無呼吸の発生を防止する装置で、鼻マスク等を装着することによって使用される。わが国では簡易モニターで AHI 40 以上の場合、PSG で AHI が 20 以上の場合に保険適応がある。

CPAP 使用上の最大の問題は耐容性であり、そのための脱落症例が多いことである。海外の心血管イベントをエンドポイントとした無作為試験では全体として CPAP の心血管イベント予防効果は有意ではなかったものの、一晩あたり 4 時間以上の使用を達成できた患者についての層別解析ではイベント予防効果が確認されている。

CPAP の耐容性が確保できない場合の代替治療法として口腔内装置がある。口腔内装置は耐容性においては CPAP よりも優れているがその効果は CPAP に劣る。また、アセタゾラミドなどの薬物が有効であったとの報告もあるが効果は限定的で一般的に行われる治療法ではない。

口腔咽頭の解剖学的な気道狭窄を有する場合には侵襲的外科手術(咽頭口蓋形成術や上下顎前方移動術なども行われることがあるが、全身麻酔に伴う侵襲、効果のばらつき、不可逆性変形をもたらす可能性などの問題点がある。

6. 導入時における治療上の位置づけ

OSA の治療の第一選択はあくまで CPAP であり、本品は CPAP が不適又は不耐容の場合に限って使用されるべきである。したがって対象患者はわが国の CPAP の保険適応基準を満たしている必要がある。

7. 使用する際の留意事項

本品はわが国において使用する場合は、有効性と安全性を確保するための適正使用基準を作成したうえで、当面、市販後の全例調査を行うことが望まれる。

8. 実施施設基準

実施施設基準策定の考え方

本品の植込みにあたっては全身麻酔を必要とすることから適切な全身麻酔手術の管理および、周術期管理を行いうる人員と設備を備えた施設において行われるべきである。また、長期管理については OSA 診療に十分な知識を有する医師が関与し、監視下 PSG を含む適切な管理が行える施設であることが要求される。

1) 植込み実施施設

- ・頭頸部外科手術に十分な経験と知識を有する医師が常勤していること
- ・安全な周術期管理を行える施設であること

2) 長期管理の施設

- ・OSA 治療に十分な経験と知識を有する医師が常勤していること
- ・監視下（アテンド）で PSG 検査を行えること
- ・本品の不具合発生時に対応が可能な体制を有すること

9. 実施医基準

実施医基準策定の考え方

本品は侵襲的治療法であり、その植込み実施にあたっては、頭頸部手術に精通した医師であることが必須である。また植込み実施医師は本品の植込みに関する講習を受講することが義務づけられる。

一方、長期管理に関しては頭頸部手術に精通した医師に限らず、むしろ睡眠時無呼吸の診療に精通した医師が担当すべきで、長期管理に関する講習を受講していることが求められる。

1) 植込み実施医

- ・頭頸部外科手術に十分な経験と知識を有すること
 - 耳鼻咽喉科専門医の資格があり、50 例以上の頭頸部手術の経験のある医師
- ・植込みにあたり必要な講習を受講していること
- ・各術者の経験 1 例目は、本品の植込み経験を十分有する医師（プロクター）が立ち会うこと

2) 長期管理の担当医

- ・OSA 治療に十分な経験と知識を有すること
- ・長期管理に必要な講習を受講していること

10. 適正使用基準

適正使用基準策定の考え方

既に述べたように本品の植込みにはOSAの診療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症などの知識を十分に習得したうえで実施すべきである。したがって本品を用いた治療に係る体制が整った医療機関において使用目的および使用方法を遵守して本品が用いられるよう、関連学会の協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施など必要な措置が講じられなければならない。

参考文献

- 1) Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT et al. STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014;370:139-49.
- 2) Position Statement: Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea (OSA).
<https://www.entnet.org/content/position-statement-hypoglossal-nerve-stimulation-treatment-obstructive-sleep-apnea-osa>
- 3) Gerlach M, Sanner B. Guidelines in Practice: The New S3 Guideline "Sleeping Disorders - Sleep-Related Abnormal Breathing. Laryngorhinotologie. 2017;96:685-690.

舌下神経電気刺激装置適正使用指針

【適応基準】

- 終夜睡眠ポリグラフ (PSG) で AHI (無呼吸低呼吸指数) が 20 以上の閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) であること
- CPAP (持続気道陽圧) が不適又は不忍受であること
- 18 歳以上であること
- BMI (body mass index) が 30 未満であること
- 薬物睡眠下内視鏡検査で軟口蓋の同心性虚脱 (※) を認めないこと
 - 本品の植込み手術の入院時 (植込みの際の麻酔導入時も含む) に確認してよいが、その際に軟口蓋同心性虚脱を認めた場合、手術は行われたい旨の同意を予め患者側から得たうえで行う。
- 中枢性無呼吸の割合が 25% 以下であること

※薬物睡眠下内視鏡検査による気道の虚脱状態の観察



前後方向の虚脱 (本品が有効)



同心性の虚脱 (本品の有効性が得られにくい)

【実施医の基準】

1) 植込み実施医

- 頭頸部外科手術に十分な経験と知識を有すること
 - 耳鼻咽喉科専門医の資格があり、50 例以上の頭頸部手術の経験のある医師
- 植込みにあたり必要な講習を受講していること
- 各術者の経験 1 例目は、本品の植込み経験を十分有する医師 (プロクター) が立ち会うこと。

※注: 本邦でのプロクターが認定されるまでは、海外の医師 (プロクター) が立ち会う。
本邦のプロクターの認定要件は別途定める。

2) 長期管理の担当医

- ・OSA 治療に十分な経験と知識を有すること
- ・長期管理に必要な講習を受講していること

【実施施設の基準】

1) 植込み実施施設

- ・頭頸部外科手術に十分な経験と知識を有する医師（上記植込み実施医）が常勤医として勤務していること
- ・安全な周術期管理を行える施設であること

2) 長期管理の施設

- ・OSA 治療に十分な経験と知識を有する医師が常勤医として所属していること
- ・監視下（アテンド）で PSG 検査を行えること
- ・本品の不具合発生時に対応が可能な体制を有すること

【留意事項】

1) 術後の注意点について

- ・作動開始は、植込み後 1 か月を目安とする
- ・作動開始後は、速やかに短期入院し不具合/有害事象の把握、呼吸（吸気）同期性刺激の確認、刺激強度など機器のパラメータ調整、患者教育を行う
- ・上記の作動開始後の入院時は監視下 PSG のもと、刺激強度調整を行う。
- ・作動開始後は 3 か月を経過するまで月 1 回受診のうえ作動状況の確認が必要。安定していれば、以降は 3 か月に 1 度の受診間隔で確認を行ってもよい。
- ・作動後 6 か月を過ぎて十分な臨床効果が得られない場合は中止し、他の治療法への切り替えを検討する。
 - ・なお本品の中止後の除去に伴うリスクについても植込み前に説明し、術後に患者が除去を希望した場合には再度医師と患者が十分に話し合うこと
 - ・中止および除去の手順に関しては医師向けマニュアルを参照のこと。

2) 講習・トレーニングについて

本品の使用と長期管理について、以下のような講習とトレーニングの受講が必要である。

講習及びトレーニングは Inspire Medical 社が提供する。

- ・術前検査、植込み手技についてのトレーニング及び講習
- ・機器のパラメータ調整についての講習
- ・長期管理に関する講習

3) CPAP 不適又は不耐容と判断する基準について

- ・本品は CPAP を一度は処方された患者への使用が前提である。
- ・「CPAP 不適又は不耐容」の定義は以下のとおり。

CPAP の使用ができない

CPAP の使用を望まない

- ・以上を確認し、さらに CPAP 不適又は不耐容の場合にわが国で行う他の治療法（口腔内装置、減量療法、側臥位睡眠指導など）についても患者に説明した上で本品の植込みを総合的に判断する。

4) 日常生活における注意点

- ・患者（インプラント）手帳を携帯すること

5) 使用成績調査

- ・本品の市販後一定期間は製造販売業者が使用成績調査を行い、本品を使用した患者の情報収集に努める。実施施設および実施医師、追跡施設および追跡医師はこれに協力すること。
- ・また患者には継続して追跡施設に通院可能であることを確認しておくこと。

6) 指針の改訂

- ・本指針は臨床使用の状況、使用成績調査の結果等により見直し、適宜必要な改訂を行う。

7) その他

- ・本品は添付文書の使用上の注意を遵守の上、使用すること。