

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18698

研究課題名（和文）閉塞性睡眠時無呼吸に対するOA治療評価のバイオマーカーの有用性

研究課題名（英文）Usefulness of biomarkers for evaluating OA treatment for obstructive sleep apnea

研究代表者

坂本 由紀（SAKAMOTO, Yuki）

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：60734168

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：今回の研究で分かったことは、口腔内装置を使用して睡眠時無呼吸が改善したとしても鋭敏にはバイオマーカーに反映はされてこない。口腔内装置での直接的なバイオマーカーの繁栄は明らかにできなかったものの、対象患者のうちで心疾患を治療したものは睡眠の質が改善していることが分かった。そのため、循環器疾患と睡眠には相関性があることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠時無呼吸は潜在的患者が多いといわれており、生活習慣病の一つである。高血圧、認知症、うつなど様々な疾患との関連が深く、睡眠時無呼吸の有無をスクリーニングすることは非常に現代社会にとっては重要なことである。今回我々はバイオマーカーにてそれを明らかにしようとしたが、明確なバイオマーカーは見つからなかった。しかし、今後新たなバイオマーカーを検討することにより、睡眠時無呼吸患者を血液検査で抽出して、経過を追うことにつなげていきたいと考える。

研究成果の概要（英文）：What we learned from this study is that even if sleep apnea is improved by using oral appliances, it is not reflected in biomarkers. Although we could not clarify the direct biomarker prognosis of oral appliances, we found that the quality of sleep improved in the subjects who were treated for heart disease. Therefore, we found a correlation between cardiovascular disease and sleep.

研究分野：睡眠時無呼吸

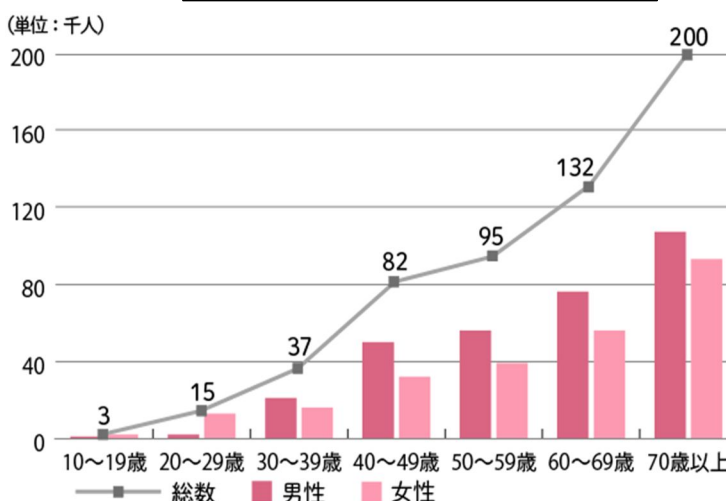
キーワード：睡眠時無呼吸 バイオマーカー 口腔内装置

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸 (OSA) は、睡眠中の上気道虚脱により無呼吸が繰り返されることを特徴とする疾患である。日本の睡眠障害の罹患率は、高齢になるほど多く、である [右図]。OSA は動脈硬化、心血管系障害などを引き起こす誘因となるのは周知の事実で不眠に次いで多いのが OSA である。健全な睡眠が得られないことは全身への負担が増大しあらゆる疾患を引き起こす。その中で注目したのが心血管系障害についてである。動脈硬化

睡眠障害の罹患率 (2017 年厚生労働省)



化や心血管系リスクを評価する際に、近年では心血管系のバイオマーカーの CRP や IL-6 が注目されている。正常な血管内皮は血管の拡張と収縮、血管平滑筋細胞の増殖/抗増殖、凝固/抗凝固作用、炎症/抗炎症作用、酸化/抗酸化作用を有しており、これらのバランスにより血管構造の調節・維持に働いている。血管内皮が障害を受けると、これらのバランスが崩れ、血管構造の破綻を来して動脈硬化を発症し、さらに進行すれば狭心症、心筋梗塞、脳卒中などを引き起こすことが知られている。そのため、血管内皮機能を知ることは、動脈硬化の程度や心血管疾患発症の予測と予防および治療効果の判定にも有用であり、その意義は大変大きい。その血管内皮機能を鋭敏に反映するのがバイオマーカーである。本研究の主な学術的問いは、障害の中の OSA に注目し、バイオマーカーが OA の治療効果を反映するのかである。前向き研究の長期予後や心血管系への影響の評価をしている報告は存在しない。今回の研究は、OA の効果を生命と直結する心血管系イベントというアウトカムに目を向けたものである。

2. 研究の目的

閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea; OSA) によって心血管合併症のリスクが増大し、OSA 自体が炎症反応を惹起し、動脈硬化を促進するともいわれている。今回われわれは動脈硬化や心血管系障害のバイオマーカーである CRP (hsCRP)、IL-6、TIMP などを用いて、OSA に対する口腔内装置 (Oral appliance; OA) の効果と動脈硬化の相関関係を調査する。バイオマーカーの使用にて、口腔内装置が心血管合併症のリスクを下げるのが可能かどうかを評価し、OA の効果の新たな科学的根拠を証明することを目的とする。

3. 研究の方法

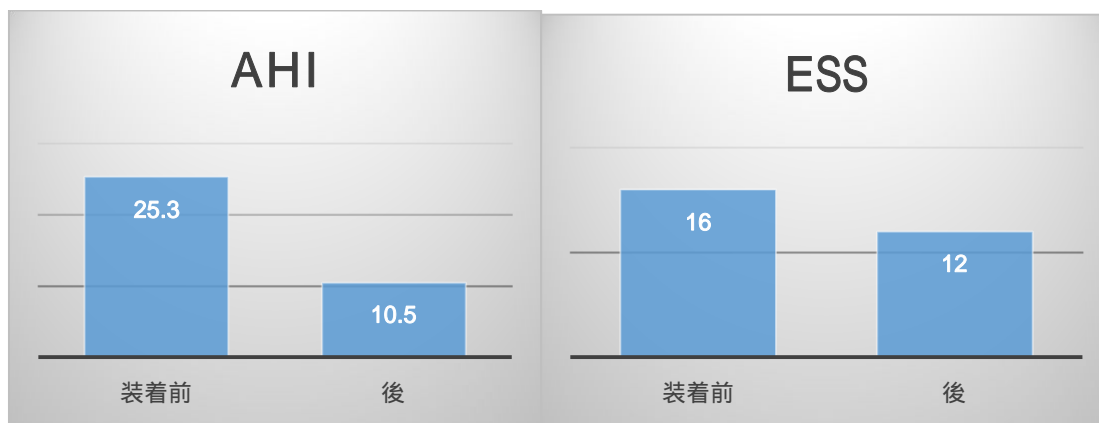
動脈硬化や心血管系障害のバイオマーカーである CRP (hsCRP)、IL-6、TNF- α を用いて、OSA に対する口腔内装置 (Oral appliance; OA) の効果と動脈硬化の相関関係を調査した。バイオマーカーの使用にて、口腔内装置が心血管合併症のリスクを下げるのが可能かどうかを評価し、OA の効果の新たな科学的根拠を証明することを目的とする。OA 作製前にバイオマーカーとして、CRP、IL-6、TNF- α の定量評価、および睡眠検査を行い、OA 装着前後でのバイオマーカーの変化の統計学的解析を行い、OA の効果を明らかにする。口腔内装置は上下一体型で毎日夜間にしようしてもらい、装着前と装着後 3 か月後のバイオマーカーを測定し、眠気の自覚には ESS を使用した。睡眠検査はフィリップスのウォッチパッドを用いて、簡易睡眠検査を装置装着前と装着後 3 か月後に測定した。



4. 研究成果

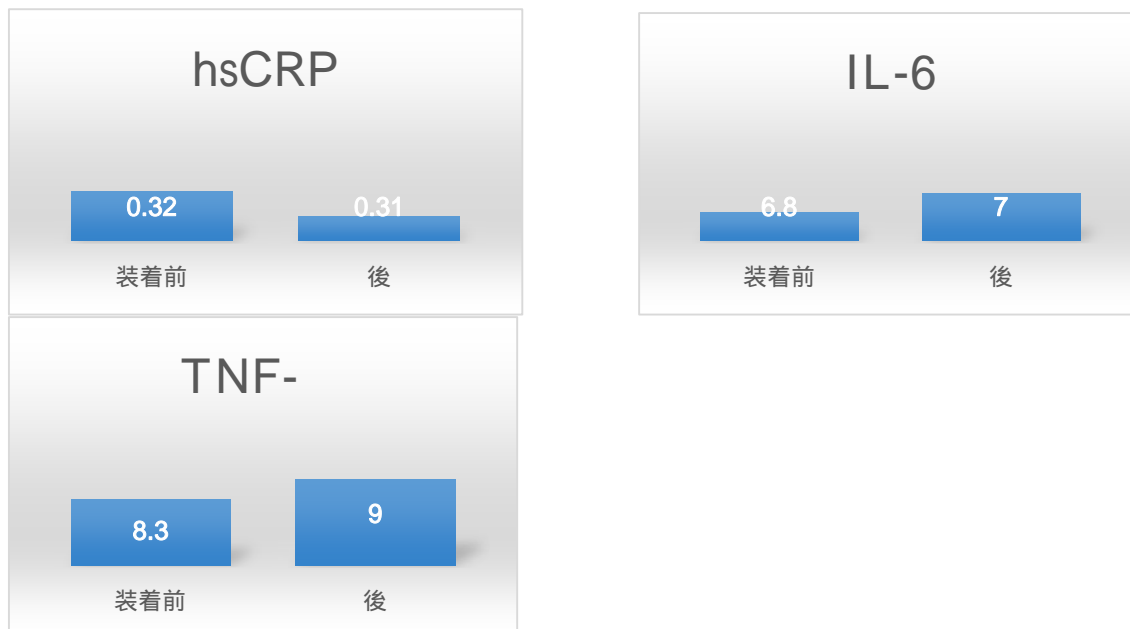
症例数は 20 例。AHI の変化は平均値で 25.3 → 10.5 と口腔内装置による効果はあった。ESS16 → 12 と低下がみられた。バイオマーカーを口腔内装置前と後で測定をして、Man-Whitney 検定で統計学的処置を行ったところ、OA による AHI の効果はあるもののバイオマーカーには有意な変化はなく、OA が直接的にバイオマーカーまで変化を与えるものとは言えなかった。AHI、ESS によって眠気などの自覚症状は改善はされているが、採血上までの反映はもしかするともう少し時間がかかるのかもしれない。患者の中には口腔内装置での治療中に循環器系疾患の治療の介入するものもあり、その患者の睡眠の質はその治療によって改善するものもあった。その患者はバイオマーカーの変化はあまりなく、微量に炎症性マーカーは増加していた。そのため、循環器系疾患とバイオマーカーは鋭敏な変化は示さないのではないかと考えた。口腔内装置で OSA が改善したとしても、採血上で現れるのがさらに遅いのも考えられる。今回の研究では 3 カ月後のみ採取したため、その後の追跡調査を今後していく必要、また症例数が少ないために今後さらなる症例数を増やした検討が必要と考える。

AHI・ESS の変化



AHI、ESS は改善が認められた。

バイオマーカーの変化



いずれのバイオマーカーにも有意差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakamoto Yuki, Oyama Gohei, Umeda Masahiro, Funahara Madoka, Soutome Sakiko, Nakamura Wataru, Kojima Yuka, Iwai Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Effect of decreased tongue pressure on dysphagia and survival rate in elderly people requiring long-term care	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 856-862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2021.09.031	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------