

服薬コンプライアンスに関して調査をしておらず、服薬状況が効果に影響した可能性が否定できない。

以上のように、全体としては体重には変化がなかったが、d-ROMs 値、尿酸、総コレステロール、コリンエステラーゼ、赤血球数、ヘマトクリット (Ht) 値の有意な減少がみられた。減量群は血清インスリン値、HOMA インデックス、尿酸が有意に減少していた。非減量群では d-ROM 値、LDL コレステロール、総コレステロール、赤血球数、Ht 値の有意な減少がみられた。軟便以外には副作用はなかった。血清インスリン値や HOMA インデックス、尿酸値の低下は減量を介して得られた改善と思われる。防風通聖散により体重減少とともに内臓脂肪が減少し、空腹時インスリンおよび HOMA インデックスが改善したという報告があり⁵⁾、今回の成績はそれを裏付けるものとなった。赤血球数および Ht 値の減少は体液貯留の影響が推定されるが、今回の検査では詳細は明らかにできない。LDL-コレステロール、総コレステロール値の低下は減量効果とは関係なくみとめられた。同様に脂質代謝に影響する可能性を指摘した先行研究があるが、やはり有意な体重減少が得られていない状況での効果であった⁶⁾。今回、血清ヒドロペルオキシドを d-ROM テストとして測定したところ、非減量群および全体としても有意な減少がみられた。次亜塩素酸 (HClO) の消去能力として測定した血清の抗酸化力には変化がなかったことから、防風通聖散は活性酸素種などの産生を抑えることにより酸化スト

レスを軽減する可能性があり、この効果は体重減少とは関係がなかった。今後の本研究班の成果が期待される。

E. 結論

十分な減量効果を得るためには、食事・栄養指導や運動療法の指導など非薬物的介入の併用が必要と思われた。防風通聖散は減量を介さずに酸化ストレス、脂質代謝などに影響する可能性がある。

引用文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-1235, 1993.
- 2) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046-1053, 2005.
- 3) Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al: Metabolic syndrome in japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29:315-322, 2006.

- 4) Partinen M, Guilleminault C: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97: 27-32, 1990.
- 5) Hiroki C, Yoshimoto K, Yoshida T: Efficacy of BOFU-TSUSHO-SAN, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 31: 614-619, 2004.
- 6) Suzuki H, Kudo H, Ishikawa Y, et al: Effects of colestimide plus Bofu-tsusho-san on plasma lipids and fatty liver in perimenopausal patients. *Med Postgr* 44:169-174, 2006.
- 7) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al: A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 18:127-130, 1999.
- 8) Cornelli U, Terranova R, Luca S, et al: Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-Roms test as a marker of oxidative stress. *J Nutr.* 131:3208-3211, 2001.
- 9) Vassalle C, Masini S, Carpeggiani C, et al: In vivo total antioxidant capacity: comparison of two different analytical methods. *Clin Chem Lab Med.* 42:84-89, 2004.
- 10) Vassalle C, Pratali L, Boni C, et al: An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem.* 41: 1162-1167, 2008.
- 11) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, et al: Thermogenic, anti-obesity effects of bofu-tsusho-san in MSG-obese mice. *Int J Obesity* 19: 717-722, 1995.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 榊原博樹, 編集・執筆: 睡眠時無呼吸症候群: 診療ハンドブック, pp1-313, 医学書院, 東京, 2010.
- 2) 榊原博樹: 睡眠障害診断, 基礎からの睡眠医学, pp19-29, 2010.
- 3) 榊原博樹: 睡眠時無呼吸症候群の予後, 日本胸部臨床 69 (7) : 634-644, 2010.

- 4) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 林 正道, 齊藤雄二, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保: 日本人勤労女性の睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の有病率, 呼吸不全に関する調査研究班 H21 年度研究報告書, pp280-284, 2010.
- 5) 榊原博樹, 三重野ゆうき, 林 正道: 睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群の性差, 呼吸器内科 17(2) : 149-156, 2010.
- 6) 榊原博樹, 井水ひろみ, 三重野ゆうき, 内山康裕, 林 正道, 齊藤雄二, 佐々木文彦, 平田正敏, 吉川充史, 藤田志保: 高齢者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) : 代謝障害との関係, 厚生労働科学研究費補助金難知性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班平成 20 年度研究報告書, pp252-262, 2009.
- 7) 榊原博樹, 佐々木文彦: 睡眠時無呼吸症候群の遺伝的素因, Modern Pysician29(8) : 1111-1115, 2009.
- 8) 榊原博樹: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 別冊 日本臨牀新領域別症候群シリーズ No. 9, 呼吸器症候群 (II) , pp513-523, 2009.
- 9) 榊原博樹: 睡眠時無呼吸: 診断と疫学の新展開, 最新医学 64 (1) : 26-33, 2009.
- 10) 榊原博樹: 睡眠時無呼吸症候群, ガイドライン外来診療 2009, pp414-417, 日経メディカル開発, 東京, 2009.
- 11) Hattori M, Kitajima T, Mekata T, Kanamori A, Imamura M, Sakakibara H, Kayukawa Y, Okada T, Iwata N: Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. Psychiatry and Clinical Neurosciences 63 : 385-391, 2009.
- 12) 高崎雄司, 金子泰之, 榊原博樹, 佐々木文彦, 内山康裕, 三重野ゆうき, 村田 朗, 工藤翔二: 多点感圧シートを用いた SAS の無拘束簡易検査装置 (SD-101) の臨床評価と医療経済学的効果の推定, 日本呼吸器学会雑誌 46 (3) : 181-188, 2008.
- 13) 榊原博樹, 河野正己, 江崎和久, 宮崎総一郎, 山田史郎, 井上雄一: 睡眠呼吸障害の口腔内装置 (OA) 治療のための医療連携ガイドライン, 睡眠医療 2 (3) : 279-284, 2008.
- 14) 榊原博樹: 睡眠呼吸障害: 口腔内装置治療, 日本睡眠学会編集, 睡眠学, PP498-502, 朝倉書店, 東京, 2008.
- 15) 榊原博樹: 一般身体疾患による睡眠障害: 消化器内科疾患, 日本睡眠学会編集, 睡眠学, PP498-502, 朝倉書店, 東京, 2008.
- 16) 榊原博樹: 呼吸器疾患診療マニュアル: 睡眠時無呼吸症候群, 日本医師会雑誌特別号 137 (特別号 2) : 274-277, 2008.
- 17) 榊原博樹: 新時代の糖尿病学 (4) : 糖代謝異常と睡眠時無呼吸症候群, 日本臨床 66 (増刊号 9) : 454-463, 2008.
2. 学会発表
- 1) 榊原 博樹: 睡眠時無呼吸症候群を中心とした賢い医療連携. 日本呼吸器学会誌 48(増) : 37, 2010. (第 50 回日本呼吸器学会学術講演会総会, 京都, 2010)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし。
 2. 実用新案登録 なし。
 3. その他 なし。

8. 持続陽圧呼吸（CPAP）療法施行下での肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者の東洋医学的症候の特徴

研究分担者 塩見 利明

愛知医科大学医学部睡眠科睡眠医学 教授

研究要旨

肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療には随証治療が基本である。肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の“証”はどのようなものなのかは明らかではなく、東洋医学的所見から検討した。対象はOSASを診断され、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法のため、6か月以上外来通院中の患者で、体格指数（BMI）が25 kg/m²以上の肥満患者105名。方法は、東洋医学的所見として、舌所見（舌体色、舌苔色、裂の有無、歯痕の有無など）、胸脇苦満の自覚の有無などを観察した。[結果]舌体色は、青;1,赤黒;1,白;2,淡赤;13,赤;65,辺縁紅;7,やや紅;2,紅;14例であった。舌苔があったものは、42例あり、舌苔色の内訳は青;5,青白;1,白;10,黄;26例であった。歯痕の有無では、少しあり;10,はっきりあり;16,無しが79例であった。胸脇苦満の自覚の有無では、普段自覚する;4,時に自覚する;29,自覚しない;72例であった。[考察]同じ肥満であっても、東洋医学の観点からは、熱状のある例、冷えて水分が多い例や上腹部が張っている例および下腹部が張り出しているものなど、さまざまなタイプがあり、漢方薬を処方する上で、考慮に入れる必要がある。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群の治療では、患者に肥満を伴う場合、減量が非常に重要である。肥満に対する薬物治療には、漢方薬での治療も含まれるが、その治療には随証治療が基本である。しかし、肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の“証”はどのようなものなのかは明らかではない。そこ

で、肥満を伴うOSASの“証”はどのようなものなのかを、東洋医学的所見から検討した。

B. 研究方法

解析対象は、OSASと診断され、現在、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法の指導管理のため、6か月以上外来通院中の患者で、体

格指数 (BMI) が 25 kg/m² 以上の肥満患者 105 名であった。外来診察時、東洋医学的所見として、舌所見 (舌体色、舌苔色、舌苔の厚さ、裂の有無、歯痕の有無など)、胸脇苦満の自覚の有無などを観察した。

C. 倫理面への配慮

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上数値データとして集計された。

D. 研究結果

舌体色は、青が 1、赤黒が 1、白が 2、淡赤が 13、赤が 65、辺縁紅が 7、やや紅が 2、紅が 14 例であった。舌苔があったものは、42 例あり、舌苔色の内訳は青が 5、青白が 1、白が 10、黄が 26 例であった。舌苔の厚さは、薄いものが 33、厚いものが 9 例であった。裂の有無では、浅い裂が 10、深い裂が 20 例で裂がないものは 75 例であった。歯痕の有無では、少しあるものが 10、はっきりあるものが 16 例で、無いものが 79 例であった。胸脇苦満の自覚の有無では、普段自覚するのが 4、前屈みなどの時に自覚するのが 29 例で、自覚しないのが 72 例であった。

E. 考察

本研究の対象の肥満を伴う OSAS では、同じ肥満者であっても、東洋医学の観点から見ると、熱状のある例、冷えて水分が多い例や上腹部が張っている例および下腹部が張り出しているものなど、さまざまなタイプに分類された。そのため、漢方薬を処方

する際には、治療効果をあげるために東洋医学的診断を取り入れ、きめ細やかな配慮を行う必要があると考えられた。

F. 結論

肥満治療で漢方薬を処方する上で、その治療効果をあげるためには、東洋医学的診断を取り入れる必要もあると考えられた。

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

9. 小児OSASスクリーニング検査における無拘束携帯型検査装置(SD101)の有用性に関する研究

研究分担者 宮崎 総一郎
滋賀医科大学睡眠学講座 特任教授

研究要旨

小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニング装置として、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価した。

A. 研究目的

小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニングとして、無拘束測定が可能である SD-101 の有用性を評価した。

B. 研究方法

年齢が 10 歳未満、体重が 15kg 以上の睡眠時無呼吸症の疑い小児を対象とし、SD-101 とポリソムノグラフィーを行った。

倫理面への配慮)

個人のプライバシー保護のため、被験児名は匿名化のために定められた ID を使用。

C. 研究結果

1 名を除く 43 名（男児 26 名、女児 17 名）を解析対象とし、平均年齢 5.02 ± 1.58 (SD) 歳、平均体重 20.37 ± 4.94 (SD) kg であった。両装置における RDI の相関は、 $r=0.945$ ($p<.0001$)、平均 RDI 値の差は 0.71 回/h、95%信頼区間は $-0.159 \sim 1.588$ であっ

た。AHI ≥ 1 および AHI ≥ 5 をカットオフ値とした場合、感度は、0.955 と 0.750、特異度は、それぞれ 0.048、0.943 であった。陽性尤度比は 1.002 と 13.125、陰性尤度比は、それぞれ 0.955、0.265 であった。両カットオフ値による受信者動作特性曲線下面積は、それぞれ 0.792、0.975 であった。

D. 考察

除外の 1 名は、SD-101 の記録が得られなかったためであり、検査不良率は 2.3% である。SD-101 の操作性から、在宅検査でも同様な結果が得られる可能性が高い。両装置間に強い有意な相関関係が認められた。両者の平均 RDI 値の差の 95%信頼区間から、両値に有意差は認めない。カットオフ値を AHI ≥ 1 とした場合、感度は 0.955 と高いが、陽性尤度比が低く、検査を受けた多くの被験児が疑陽性となることを示している。AHI ≥ 5 の場合、感度はやや低いが、特

異度、陽性尤度比が著明に高く、陰性尤度比が1以下と良好である。

E. 結論

小児睡眠時無呼吸症スクリーニングにおけるSD-101の検査能は高いと評価できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

10. グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義

研究分担者 赤水 尚史

和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨

グレリンは、成長ホルモン分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。また、血中グレリン濃度は、BMI と逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治療によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討することとした。本年度は、まず測定試料の準備を行った。

A. 研究目的

グレリンは主に胃で産生されるが、成長ホルモン(GH)分泌促進作用、摂食促進、エネルギーバランスに対する生物作用、糖代謝への影響、など多彩な生理・薬理作用を有する。グレリン投与によって、除脂肪体重の増加と体脂肪率の低下が認められる。また、血中グレリン濃度は、BMI と逆相関してエネルギー状態を反映していると考えられており、肥満患者では低下している。我々は以前、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療前後の血中グレリン濃度を測定し、同治療

によって血中グレリン濃度が低下することを報告した。さらに、睡眠時無呼吸患者の食後負荷における血中グレリン濃度の変動を現在検討している。そこで本研究では、防風通聖散及び大柴胡湯治療による同患者の血中グレリン濃度の変動を測定し、同治療や同症におけるグレリンの臨床病態的意義を検討する。

B. 研究方法

既存治療(栄養運動療法に CPAP または口腔内装置)が 3 カ月以上行われている肥満

残存(高血圧合併)、治療対象閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者に、肥満・高血圧の改善を目指して、肥満・高血圧に薬効を持つ防風通聖散、大柴胡湯の2剤を使用する randomized control trail (RCT)法にて臨床研究を行う。京大にて行われる年間20例2年間で40例の薬剤投与群(CPAP使用群にて防風通聖散や大柴胡湯を投与)に関して、血中グレリン(活性型グレリンとデスアシルグレリン)濃度を治療前と6カ月薬剤治療後に測定する。測定条件と方法は、午前中の可及的空腹時にEDTA-aprotinin入りスピッツに採血し、冷蔵遠心分離した血漿に1/10量の1N HClを加えたサンプルを用いて蛍光酵素免疫測定法(FEIA)で行う。同時に、体重、血圧、腹囲、CTによる内臓脂肪量、QOL(SF-36, J-ESS, PSQI, HADR, SAQLIなど)問診票、血球数、血糖、HbA1C、総コレステロール、HDL、LDLコレステロール、中性脂肪、レプチン、アディポネクチンなども測定する。

倫理面への配慮)

臨床試験の実施に際しては、京都大学医学研究科医の倫理委員会の承認を受ける。

C. 研究結果

本年度は、京大で20例のサンプルを収集する予定である。

また、グレリンの分泌調節や作用を解明するために、グレリン分泌細胞株の樹立とグレリンノックダウンマウス、グレリンとグレリンアシル化酵素(GOAT)のトランスジェニックマウスの作製を行った(論文発表

①②③、学会発表③~⑨)。

D. 考察

臨床研究はすでに開始され、サンプルの収集は順調に進んでいる。また、また、グレリン分泌細胞株の樹立とグレリンノックダウンマウス、グレリンとグレリンアシル化酵素(GOAT)のトランスジェニックマウスの作製に成功し、今後のグレリンの分泌調節や作用を解明に利用できると期待される。

E. 結論

臨床研究が開始され、サンプルの収集中である。また、グレリン分泌細胞株の樹立と、グレリンノックダウンマウスやグレリンとグレリンアシル化酵素(GOAT)のトランスジェニックマウスの作製に成功した。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. A post-weaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters GH responsiveness to GHRH in male mice, but does not affect somatic growth. *Endocrinology*. 151(4):1743-50, 2010.
- 2) Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, Hosoda H,

- Kanamoto N, Bando M, Yamada Go, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Establishment of a novel ghrelin-producing cell line. *Endocrinology*, 151(6):2940-5, 2010.
- 3) Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K: Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog. *Endocrinology*. 151: 5935-5940, 2010
- 4) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Ghrelin and Functional Dyspepsia. *International Journal of Peptides*. pii: 548457. Epub 2010 Jan 12
- 5) Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H: C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2010. 17(3):219-28.
- 6) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, Hidaka Y, Iwatani Y: Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010. 162(3):402-406.
- 7) Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y: Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: Comparison with human pheochromocytoma. *International Journal of Oncology*. 2010. 37: 695-705.
2. 学会発表
- 1) T. Akamizu: 「Clinical applications of ghrelin. 14th International Congress of Endocrinology」, 2010. 3. 26-30, Kyoto
- 2) 岩倉浩、有安宏之、坂東美佳、細田公則、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史: グレリノーマモデルマウスの作製と解析. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. ホテルグランビア岡山ほか(岡山市). H22年5月27日~29日.
- 3) G. Yamada, H. Ariyasu, H. Iwakura, H. Arai, H. Hosoda, K. Kangawa. T. Akamizu, K. Nakao: 「Development and analysis of ghrelin derivatives overexpressing transgenic mice」、2010. 3. 26-30, Kyoto
- 4) H. Iwakura, H. Ariyasu, Y. Li, N. Kanamoto, M. Bando, G. Yamada, H. Hosoda, K. Hosoda, A. Shimatsu, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu: 「Establishment of a transgenic mouse model of ghrelinoma」, 4th International Congress of Endocrinology, 2010. 3. 26-30, Kyoto
- 5) H. Ariyasu, H. Iwakura, G. Yamada, N.

- Kanamoto, K. Kohno, T. Sato, M. Kojima, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu: 「Roles of ghrelin in the control of growth hormone secretion」, 4th International Congress of Endocrinology, 2010. 3. 26-30, Kyoto
- 6) H. Ariyasu, T. Akamizu: 「Generation of transgenic mice-over-expressing ghrelin analog. 14th International Congress of Endocrinology」, Official Satellite Symposium-Obesity and Metabolic Syndrome. 2010. 3. 30-31, 2010, Kyoto
- 7) 有安宏之、岩倉浩、寒川賢治、赤水尚史: 「ヒトの糖代謝に対するグレリン投与の影響」、第83回日本内分泌学会学術集会、2010. 3. 25-28、京都
- 8) Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Generation of Transgenic Mice Over-expressing a Ghrelin Analog. 28th JES Summer Seminar on Endocrinology & Metabolism, ハウステンボス・ユトレヒト会議室（長崎県佐世保市），2010年7月8日～10日。
- 9) 有安宏之、岩倉浩、赤水尚史、山田豪、中尾一和、寒川賢治: 後天的グレリン分泌低下マウスにおける成長ホルモン分泌の検討。_第37回日本神経内分泌学会学術集会。 京都大学芝蘭会館。 2010年10月22・23日。
- 10) Akamizu T: Novel diagnostic criteria for thyroid storm. Thyroid Satellite Symposium of ICE 2010, March. 25. Shiran Kaikan
- 11) Hinata T, Watanabe Y, Morita K, Kimura F, Akamizu T: Influence of sera and TSH monoclonal antibodies from patients with Graves' disease/ophthalmopathy on growth and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto International Conference Center , Kyoto, March. 26-30, 2010. P. 465
- 12) Akamizu T: Ethnic differences in the Genetics of AITD. 14th International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept. 11-16, 2010. P. 66
- 13) Akamizu T: Pathophysiology and Pathogenesis of Graves' disease. 14th International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept. 11-16, 2010. P. 68
- 14) T. Akamizu: Diagnosis and epidemiology thyroid crisis. Programme book of 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, p18, 2010.
- 15) T. Akamizu: Subclinical hyper/hypothyroidism. Journal of Endocrinology and Metabolism Vol 1, suppl No 2, p18, 2010.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

11. 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び 大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明

研究分担者 上嶋 健治

京都大学大学院医学研究科EBM研究センター 特定教授

研究要旨

肥満かつ高血圧症を合併し、かつCPAP療法で継続加療中のOSA患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為に6ヶ月間投与して、その臨床的、病態生理的效果を明らかにする。主要評価項目を投与前後の体重の変化として両薬剤の優劣を判定する。また、副次的項目は1)血圧、2)内臓脂肪量、3)グレリンなどの食欲・肥満関連因子、4)基礎代謝量・血管内皮機能、5)健康関連QOLとする。また、減量効果が著しく、従来の治療の中止を希望する患者では、薬剤投与前後で睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）検査を施行し、治療中止の可否を判定する多施設共同研究である。当EBM研究センターが、データセンターとなり上記試験の登録・割り付け業務を実施する。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）は高血圧、不整脈、心不全、脳血管障害発症と関連し、致命的な心血管病発症の危険因子と報告されている。また治療対象となるOSAは成人男子肥満患者の30%以上、肥満患者の60%以上とされている。従ってOSA治療は、眠気の改善に代表される短期効果に留まらず、OSA患者を心血管障害の重複リスク群として捉え、長期的な合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチが不可欠である。

OSAは持続気道陽圧（CPAP）療法、口腔内装置療法により治療可能であるが、根本的治療ではなく、肥満は通常残存し効果も十分でない。一方、防風通聖散と大柴胡湯は、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告され、OSA患者においてもCPAP療法および口腔内装置療法に併用することで、肥

満および高血圧症に対する相加効果、あるいは代替効果が期待される。本研究はCPAP療法、口腔内装置療法によって治療中のOSA患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯の追加投与の効果を検討する多施設共同研究である。

B. 研究方法

京都大学病院もしくは共同研究施設において、PSGによって治療対象のOSAと診断され、既に6ヶ月間以上のCPAP療法もしくは口腔内装置療法を継続されているにもかかわらず、肥満、血圧に大きな変動がなく、既存療法を行いつつも肥満かつ高血圧症を合併している症例（20歳以上、性別不問）のうち、本研究への参加を同意したものを対象とする。京都大学病院および国立病院機構京都医療センターを除く共同研究施設で

はCPAP療法中の患者のみを対象とし、国立病院機構京都医療センターでは口腔内装置療法中の患者のみを対象とする、Randomized control trail (RCT) 法による多施設共同臨床介入研究で、防風通聖散群と大柴胡湯群に割付ける（口腔内装置具使用患者は全例防風通聖散群）。目標症例数は、京都大学では2年間で40例を、他施設では2年間で合計72例を予定とし、合計112例とする。口腔内装置例は2年間で40例を目標とする。登録期間は最大3年、追跡期間は割り付け後6ヶ月間で、主要評価項目は投与前後の体重の変化であり、副次評価項目は1) 血圧、2) 内臓脂肪量、3) グレリンなどの食欲・肥満関連因子、4) 基礎代謝量、血管内皮機能、5) 健康関連QOLである。

分担研究者は研究の中でとくにプロトコル立案に参画し、また、症例登録用に京都大学EBM研究センター宛のe-mailアドレス：kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jpを開設し、割付けおよび登録態勢を築いた。

C. 研究結果

最小化法を用いた層別ランダム割付けを実施し、年齢（57歳以上または未満）とBMI（ 29Kg/m^2 以上または未満）を割付け調子因子として、現在登録が進行中であり、防風通聖散群と大柴胡湯群が各々、8例ずつ、

合計16例が登録されている。今後さらなる症例収集と登録を進めていく。

D. 考察

防風通聖散と大柴胡湯は和漢薬として、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告されており、OSA患者でもCPAP療法や口腔内装置療法の併用による相加効果と代替効果の検証が求められている。本研究でその効果を検証する意義は大きい。

E. 結論

本研究はOSAに対する新たな追加療法ないしは代替療法に貢献するだけでなく、和漢薬におけるエビデンスの作成という面でも医療従事者に対して、大きなインパクトを与えるものである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

第2回臨床試験研究会など 論文は別紙に詳述

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

（研究協力者：山中真由美・田中佐智子）

12. 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学変化と上気道抵抗との関係についての前向き介入観察研究

研究分担者 別所 和久

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野 教授

研究要旨

顎変形症患者に対して顎矯正手術前後の気道幅径の形態学的変化と気道抵抗変化を計測し、上下顎骨の前後的な移動量との関連について検討した。

A. 研究目的

近年、重度の睡眠時無呼吸症候群の外科的治療法として、顎変形症患者に対して行う顎矯正手術が新たな治療法として注目されている。しかし、顎矯正手術による口腔咽頭形態の変化と上気道抵抗との関係についての詳細は不明である。今回われわれは、顎変形症患者における顎骨移動術症例のセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的変化と上気道抵抗との関係について手術前後で比較検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2010年3月～9月に当科で顎矯正手術を施行した17名（男性7名，女性10名）とした。方法は、術前、術後3か月に頭部X線規格写真撮影とImpulse Oscillation System (IOS)による呼吸抵抗測定を行い、顎矯正手術による顎骨移動量と術前と術後3か月の下咽頭気道幅径と呼吸抵抗値について検討

した。

A)	下顎の後方移動のみ	7例
B)	下顎の前方移動のみ	2例
C)	上顎前方移動+下顎の後方移動	5例
D)	上顎前方移動+下顎の前方移動	2例
E)	オトガイ形成	1例

倫理面への配慮)

本研究は京都大学医学部附属病院歯科口腔外科にて顎矯正手術を施行する患者を対象とし、京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会に承認を得て行った。

C. 研究結果

顎骨移動量と気道幅径、IOSの関係

Group	下顎前後の移動量 (mm)	上顎前後の移動量 (mm)	下咽頭気道幅径		IOS	
			術前	術後	術前	術後
A-1	-8	—	20	14 ↓	0.19	0.19
A-2	-2	—	11	6 ↓	0.32	0.22
A-3	-4	—	14	11 ↓	0.34	0.34
A-4	-8	—	20	13 ↓	0.23	0.23
A-5	-6	—	11	11	0.2	0.22 ↑
A-6	-7.5	—	19	11 ↓	0.36	0.47 ↑
A-7	-3	—	15	N.D.	0.3	N.D.

Group	下顎前後的移動量 (mm)	上顎前後的移動量 (mm)	下咽頭気道幅径		IOS	
			術前	術後	術前	術後
B-1	7	—	6	9 ↑	0.34	0.3 ↓
B-2	2	—	11	16 ↑	0.18	0.36
C-1	-7	1.5	15	19	0.17	0.21 ↑
C-2	-12	4.5	13	10 ↓	0.27	0.35 ↑
C-3	-6	3	16	14 ↓	0.26	0.15
C-4	-7	3	16	14 ↓	0.24	0.27 ↑
C-5	-3	2	15	N.D.	0.25	N.D.
D-1	2.5	9	12	13 ↑	0.17	N.D.
D-2	9	1	11	11	0.22	0.2 ↓
E-1	0	—	16	16	0.2	0.15

D. E. 考察・結論

過去の報告と同様に、本研究においても下顎骨の前后的移動による変化とセファロメトリーによる下咽頭気道幅径の変化とは一致する傾向を認めた。理論的には気道幅径が減少すると気道抵抗が増加することが予想されたが、予想に反する症例が存在した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

13. 睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置治療が血圧とHbA1cに及ぼす影響

研究分担者 吉田 和也

国立病院機構京都医療センター歯科口腔外科 医長

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群患者 653 名に対して口腔内装置療法と歯周病治療を行った結果、有意な血圧と HbA1c の改善を認めた。合併する高血圧症や糖尿病に対して歯科的療法により生活習慣病のリスクを低減できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者への口腔内装置治療が高血圧症や糖尿病へ及ぼす影響を検討することである。

B. 研究方法

対象は口腔内装置治療を行ったOSAS患者653名（男性：492名、女性：161名、平均AHI：18.5、平均年齢：53.6歳）とした。自動血圧計にて血圧を測定し、口腔内装置治療の前後で比較した。糖尿病を合併する患者86例のHbA1cを口腔内装置装着前後で比較した。糖尿病患者を歯周病治療を行った群と対照群の2群に分けた。歯周病治療群は重症群、軽症・中等症群、正常群の3群に分けた。

C. 研究結果

治療開始前の収縮期血圧と拡張期血圧は

（各々、130.9mmHg、81.2mmHg）口腔内装置装着後に有意に（ $p<0.001$ ）低下した（126.3mmHg、78.2mmHg）。HbA1cは装着前の6.89%から装着後6.53%に有意に（ $p<0.001$ ）低下した。歯周病治療群と対照群も有意な低下を認めたが、軽症・中等症群、正常群では有意差は認められなかった。

D. 考察

口腔内装置でも十分な効果があれば、CPAPと同様の降圧効果があると考えられた。

CPAP治療後の血糖値とHbA1cの改善は意見が一致していない。本研究ではHbA1cは口腔内装置治療後有意に改善した。CPAP治療にはない他の歯科的要因を検討する必要があると思われた。

歯周病治療によって炎症性サイトカインが減少し、HbA1cの改善を認めたとの報告があり、本研究のHbA1cの改善にも歯周病の影響が大きいと思われる。また歯周病治療を

受けていない患者でも、口腔内装置装着により口呼吸が抑制され、口腔乾燥の防止が歯周病を軽快させ、HbA1cが改善した可能性が推測される。

特になし

E. 結論

OSASに合併する高血圧症や糖尿病が口腔内装置の装着や歯周病治療などの歯科的療法により改善させ得る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida K. Sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. Nova Science Publishers, New York, p1-123. 2010.
- 2) 前澤仁志, 松橋眞生, 吉田和也他. 脳磁図計測における歯科用金属に由来するアーチファクト. 認知神経科学, 11: 258-267, 2010.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

14. 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び 大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明

研究分担者 星野 勇馬

京都大学医学部附属病院呼吸器内科 助教

研究要旨

睡眠時無呼吸症の病態メカニズムを解明し、漢方治療反応性の評価を行うため、*in vitro* の間歇的低酸素曝露装置を開発した。間歇的低酸素に特異的な細胞応答を確認し、実験系の妥当性を照明した。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症の病態メカニズムは、しばしば併存する肥満、高血圧などの疾患要素の影響により、生体レベルの検討のみでは解明が困難である。睡眠時無呼吸症に特異的な病態を解明し、漢方製剤の治療効果を検討する上で、細胞レベルでの検討を追加することは有用と考えられる。こういった目的で我々は間歇的低酸素曝露装置を独自に開発した。

B. 研究方法

液相法による低酸素曝露装置を用い、細胞を間歇的低酸素、持続的低酸素、通常濃度酸素下で4時間培養した。低酸素応答の評価として、*hypoxia responsive element* (HRE) を介した転写活性を *luciferase assay* により測定すると共に、炎症応答に関して

NF- α の mRNA 発現を *real-time PCR* 法で検討した。

(倫理面への配慮)

現時点で臨床検体を用いるに至っていないが、今後の臨床検体の使用に際しては、倫理委員会の承認済みであり、患者の同意の下で行う予定である。

C. 研究結果

液相法により、無呼吸低呼吸指数6相当の間歇的低酸素を実現した。HREを介した低酸素応答は間歇的低酸素で亢進するが、持続的低酸素ではより亢進を認めた。逆にTNF- α の発現は、持続的低酸素に比し、間歇的低酸素でより増強された。

D. E. 考察・結論

細胞レベルでの低酸素刺激により、間歇的低酸素に特異的な細胞応答を認め、今後の漢方治療反応性を検討するにあたり、実験系の妥当性が証明された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. Chest; 138(3):635-40.
- 2) Haruna A, Oga T, Muro S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. BMC Pulm Med;10:10.
- 3) Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, et al. Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells. Respirology; 15(4):669-76.
- 4) Terada K, Muro S, Ohara T, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. Chest; 137(2):326-32.

2. 学会発表

谷澤公伸、陳和夫、星野勇馬、小賀徹 間歇的低酸素と SAS. 第 50 回日本呼吸器学

会学術講演会 シンポジウム12 全身性疾患としての睡眠時無呼吸症候群 2010年4月25日 京都国際会館 京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし