

8. 体格に関する指標と AHI および SpO_2 について

－性別と年齢を考慮すると－

研究分担者 塩見 利明 愛知医科大学病院 睡眠科 教授

共同研究者 篠原 龍二郎 愛知医科大学病院 睡眠科 准教授

研究要旨

【背景】睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに CPAP 治療に際して、AHI のみが基準とされており、ESS や SpO_2 の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI が同程度の場合でも、 SpO_2 が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢といった個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。

【目的】SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討する。【方法】過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、 SpO_2 の底地の平均値(SpO_2 nadir mean; $\text{SpO}_{2\text{nm}}$)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ との関係を洗い出した。また、AHI と SpO_2 低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を基準 SpO_2 と $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ の差 (SpO_2 低下量) と AHI を掛け合わせ算出した。【結果】年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ では、年齢が高齢になると $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、 $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も $\text{SpO}_{2\text{nm}}$ も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係に似ている。AHI は、BMI と良く相関($r^2=0.32$)したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関($r^2=0.27$)が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量は、BMI との相関が $r^2=0.33$ に比し、BMR とは $r^2=0.35$ となり、BMR との相関が若干良かった。【考察】SDB の重症度は、単純に AHI のみで

判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での eGFR のように性別、年齢、体格で標準化したように、SDB)の重症度もまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害(SDB)の重症度は、とくに持続陽圧呼吸(CPAP)治療に際して、無呼吸低呼吸指数(AHI)のみが基準とされており、エプワース眠気尺度(ESS)や動脈血酸素飽和度(SpO_2)の低下などの所見は加味されていないことが多い。一方、AHI と SpO_2 の低下は、体格指数(BMI)が大きくなると漸増するが、高齢になるほど漸減する。また、AHI が同程度の場合でも、 SpO_2 が非常に低下する例とそれほど低下しない例をしばしば経験する。これらの肥満や加齢といった個体差の影響は異なっているはずであるが、SDB の病態を考える上では考慮されていない。そこで SDB の重症度を考える上で、PSG 上の各指標において AHI 以外に重視すべき新たな指標がないか否かについて再検討した。

B. 研究方法

解析対象は、過去に SDB を疑われ、PSG 検査をされた症例の年齢、性別、BMI、頸周囲径、腹囲、AHI、呼吸イベント持続時間、 SpO_2 の底地の平均値(SpO_2 nadir mean; SpO_2nm)などを集計し、改めて、年齢、性別、BMI などと AHI と SpO_2nm との関係性を洗い出した。また、AHI と SpO_2

低下の程度を加味した指標として、1 時間あたりの低酸素暴露量を入眠前安静臥床時の基準 SpO_2 と SpO_2nm の差(SpO_2 低下量)と AHI を掛け合わせ算出した。

[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。

C. 研究結果

年齢と AHI の関係では、高齢になるに従い AHI は漸減した。また、年齢と SpO_2nm では、年齢が高齢になると SpO_2nm も漸減する傾向があった。性別では、男性の方が、同じ BMI でも AHI は高値で、 SpO_2nm は低値であった。BMI との関係では、BMI が増加すると AHI も SpO_2nm も増大した。つまり、身体に対する影響度には男女差があるが、加齢に伴い漸減し、BMI の増加に伴い漸増する傾向があった。これは所謂、成人の基礎代謝量(BMR)との関係に似ている。AHI は、BMI と良く相関($r^2=0.32$)したが、年齢、性別、身長、体重から算出した BMR とは若干相関($r^2=0.27$)が弱かった。1 時間あたりの低酸素暴露量 (図 1,2) は、BMI との相関が $r^2=0.33$ に比し、BMR と

は $r^2=0.35$ となり、BMR との相関が若干良かった。

図 1. 1 時間あたりの低酸素暴露量と BMI

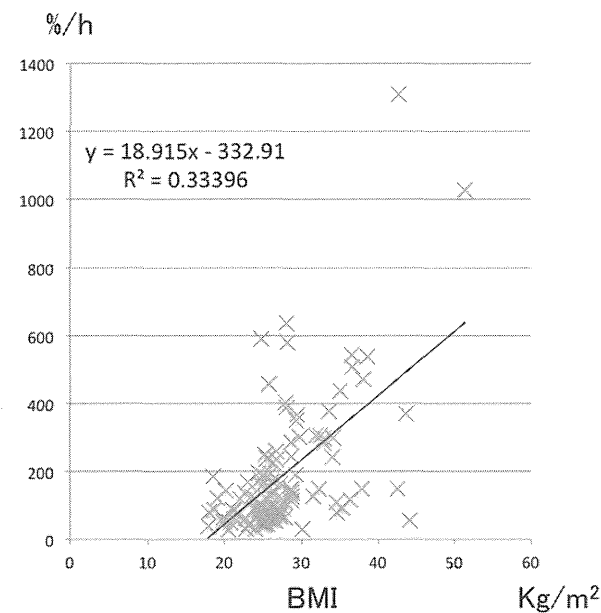
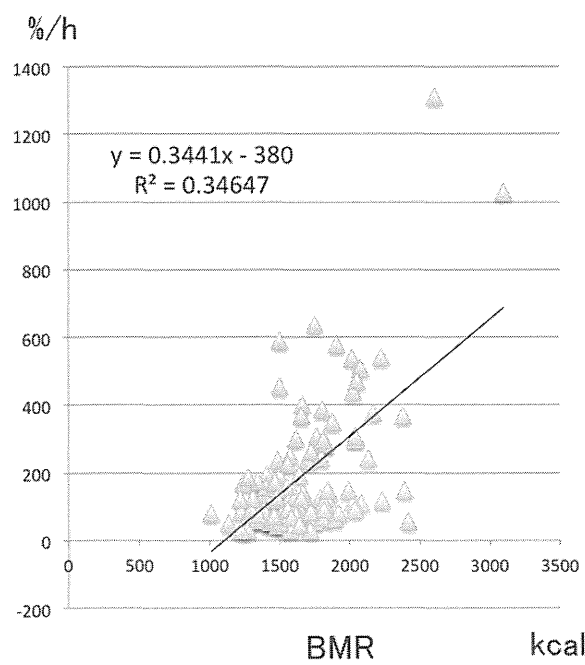


図 2. 1 時間あたりの低酸素暴露量と BMR



D. 考察

SDB の重症度は、単純に AHI のみで判断せず、低酸素の影響も同時に加味しなければならないと考えられる。たとえば、慢性腎臓病での推定糸球体濾過量(eGFR)のように性別、年齢、体格などで標準化したように、SDB の重症度もまた年齢や性別を考慮すべきで、標準化あるいは補正された新しい重症度の指標が必要であると考えられた。

E. 結論

SDB の重症度を考える上で、年齢、体格などを勘案し、個体にたいする影響度を考慮する必要もあると考えられた。

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

9. レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響

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

共同研究者 北村 拓朗 滋賀医科大学睡眠学講座 特任助教

研究要旨

【目的】レム睡眠期優位に呼吸障害が出現する病態はレム関連睡眠呼吸障害と呼ばれ、女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いといわれている。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかにすることを目的として、以下の調査を行った。【方法】NREM 期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 214 名の成人 OSAS 患者を対象とし、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無によって次の 4 群に分類し、群間比較を行った。①仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群(SLR 群)、②仰臥位でのみレム関連性が認められる群(SR 群)、③側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR 群)、④仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群(NR 群)。【結果】1) 各群の割合は、SLR 群:5.6%、SR 群:20.0%、LR 群:13.1%、NR 群:60.3%であった。2) SLR 群、SR 群は LR 群、NR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。3) SLR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高かった。【考察】仰臥位、側臥位それぞれのレム関連性の有無を確認することで、より詳細な OSAS の病態把握が可能となることが示唆された。

A. 研究目的

レム睡眠中は上気道神経筋活動が低下し、呼吸調節の不安定性が増すことから、呼吸障害の悪化が生じることはよく知られている。OSAS の中でもレム睡眠期優位に呼吸障害が出現する病態はレム関連睡眠時無呼吸 (REM related sleep apnea) と呼ばれ、

一般的には $AHI_{REM}/AHI_{NREM} \geq 2$ (かつ $AHI_{NREM} < 15$) と定義されている。女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いといわれている。レム関連睡眠時無呼吸の OSAS 全体に占める割合は 10-36%と報告されている。臨床的にレム関連睡眠時無呼吸の出現が睡眠体位によって異なる症例にしばしば

遭遇するが、レム関連性と睡眠体位の関係性については不明な点が多い。本研究ではレム関連睡眠時無呼吸の発現に対する睡眠体位の影響を明らかにすることを目的として、以下の調査を行った。

B. 研究方法

2010 年 10 月から 2012 年 9 月までの 2 年間に滋賀医科大学およびサテライト施設にて PSG を受け、 $AHI \geq 5$ にて OSAS と診断された成人症例 505 名のうち、NREM 期の仰臥位、側臥位、レム期の仰臥位、側臥位の全ての条件で 10 分以上の睡眠が記録された 214 名を対象とした。各条件での AHI を算出し、仰臥位、側臥位における呼吸障害のレム関連性の有無を評価した。

「仰臥位でのレム関連性あり」は、
Supine $AHI \geq 5$, Supine $AHI_{REM}/Supine AHI_{NREM} \geq 2$, Supine $AHI_{NREM} < 15$ と定義した。「側臥位でのレム関連性あり」は、
Lateral $AHI \geq 5$,
Lateral $AHI_{REM}/Lateral AHI_{NREM} \geq 2$,
Lateral $AHI_{NREM} < 15$ と定義した。仰臥位でのレム関連性、側臥位でのレム関連性の有無によって対象者を①仰臥位、側臥位ともにレム関連性が認められる群(SLR 群)、②仰臥位でのみレム関連性が認められる群(SR 群)、③側臥位でのみレム関連性が認められる群(LR 群)、④仰臥位、側臥位ともにレム関連性の認められない群(NR 群)の 4 群に分類し、群間比較を行った。

4 群の比較には名義変数に対しては χ^2 検定を、連続変数に対しては一元配置分散分析およびクラスカル・ワーリスの H 検定を用

いた。

C. 研究結果

- 1) 従来のレム関連睡眠時無呼吸の定義に従うとその割合は全体の 28.0%であった。体位別にレム関連性の群分けを行うと、各群の割合は、SLR 群：5.6%、SR 群：20.0%、LR 群：13.1%、NR 群：60.3%であり、仰臥位、側臥位のいずれかもしくは両方でレム関連性を認めるものの割合は 39.7%であった。

(図 1)

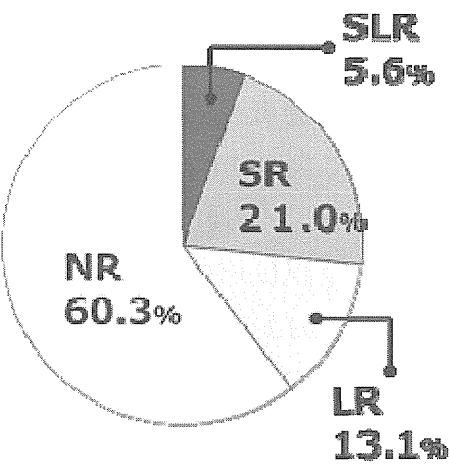


図 1 各群の割合

- 2) SLR 群、SR 群は LR 群、NR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。また SR 群では Supine AHI_{REM} のみが高い値を示し、LR 群は Lateral AHI_{NREM} のみが低い値を示した。(図 2)

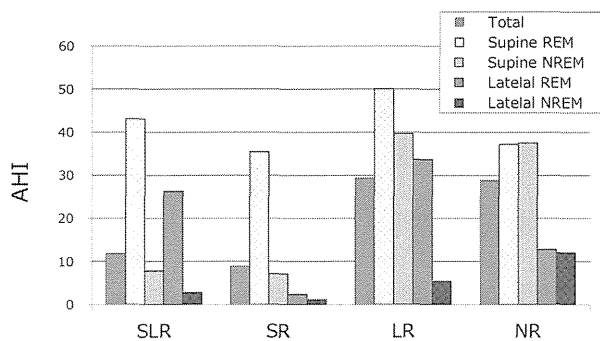


図 2 各条件での AHI

- 3) SLR 群では他群に比べ、有意に女性の占める割合が高かった。(図 3、表 1)

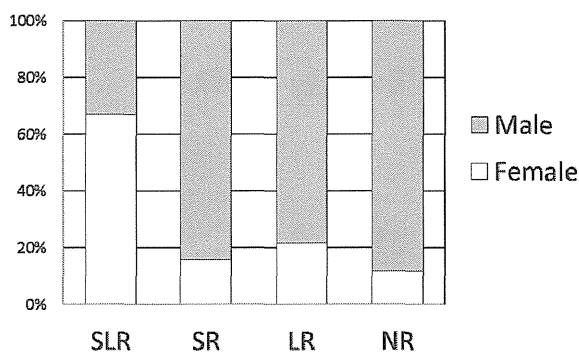


図 3 各群の男女比

- 4) 各群で年齢、REM 期、NREM 期の割合に差はなかったが、SLR 群では体位依存性のないものの割合が高かった。(表 1)

表 1

	全体 (n=214)	SLR (n=12)	SR (n=45)	LR (n=28)	NR (n=129)	P
年齢	53.8 ± 13.1	56.5 ± 10.3	49.9 ± 12.7	52.9 ± 14.8	55.2 ± 13.0	ns
性別 (F), %	16.8	66.7	15.6	21.4	11.6	<0.001
BMI, kg/m ²	26.5 ± 4.5	28.7 ± 5.0	25.2 ± 3.9	28.3 ± 6.1	26.4 ± 4.1	0.012
REM sleep, %	18.3 ± 5.2	18.1 ± 4.1	19.2 ± 4.7	17.4 ± 5.2	18.2 ± 5.5	ns
NREM sleep, %	81.6 ± 5.2	81.8 ± 4.1	80.7 ± 4.7	82.5 ± 5.2	81.7 ± 5.5	ns
体位依存性, %	82.3	33.3	93.3	89.3	81.4	<0.001

D. 考察

レム睡眠中は「自律神経系の嵐」と呼ばれる自律神経機能の不規則な変化が生じ、脈拍・呼吸・血圧は不安定な状態となり、また上気道筋群の活動性が低下するため、上気道が虚脱しやすくなる。そのため OSAS 患者ではレム期に呼吸障害の頻度が増加し、無呼吸時間の延長や酸素飽和度低下の増大が見られることが知られている (Findley et al. Chest 1985)。レム関連睡眠時無呼吸の特徴として、女性や若年者、呼吸障害の軽症例に多いとの報告があるものの、その詳細な病態生理学的な特徴や予後への影響は不明な点が多い。レム期に生じる無呼吸はノンレム期よりも重度になる傾向があることから、レム関連睡眠時無呼吸は心血管イベントの発症と強い関連性を持つ可能性がある。またレム睡眠には記憶を固定させる働きがあることから、レム関連睡眠時無呼吸は高次認知機能や精神運動機能を低下させることも考えられているが、レム睡眠関連睡眠時無呼吸のアウトカムについて十分なエビデンスはまだない。さらにレム関連睡眠時無呼吸が将来的にノンレム期にも呼吸障害が生じる OSAS に進展するのか、それともレム依存性のない OSAS とは独立した病態なのかについても不明である (Mokhlesi and Punjabi. Sleep 2012)。

本研究の結果、レム関連性睡眠時無呼吸の出現様式は体位によって同一ではなく、

従来の定義ではレム関連睡眠時無呼吸に分類されない OSAS 患者の中にも、体位によってはレム関連性の認められるものが存在することが明らかとなった。また体位別のレム関連性の有無によって群分けを行うと、SLR 群は 5.6%と少なく、SR 群(21.0%)、LR 群(13.1%)の割合が高かった。

SLR 群、SR 群は LR 群、NR 群に比べ AHI_{total} が有意に低値であった。すなわち、仰臥位でのレム関連性の有無が OSAS の重症度に関与していると考えられ、レム関連性の評価は仰臥位のみで行った方が良い可能性が示唆された。

体位別にレム関連性の群分けを行うと、重症度や男女比などに差が認められ、各群が異なる病態を有していることが明らかとなった。SLR 群で女性の占める割合が高い理由としては、女性では体位依存性を有するものの割合が少ないことが関与していると考えられた。

今後レム関連性出現の体位による違いが、心血管イベントの発症や高次認知機能や精神運動機能低下にどのような影響を及ぼすのかどうか、さらなる検討を行う予定である。

E. 結論

- 1) レム関連睡眠時無呼吸の出現は体位による影響を受け、出現しやすい体位は症例によって異なる。
- 2) 仰臥位のレム関連性が OSAS の重症度に関連していることから、レム関連性の評価は仰臥位のみで行った方が良い可能性がある。

- 3) SLR 群では女性の占める割合が高く、体位依存性が少ないことが関与していると考えられた。

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

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

10. グレリン分泌調節機構に関する研究

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

睡眠時無呼吸症候群において、グレリンを含めた種々のホルモンや神経伝達物質が変動することが知られており、その病態との関連が興味を持たれている。一方、グレリン分泌が種々の栄養素、ホルモン、神経伝達物質などによって影響を受ける事が *in vivo* を中心に知られている。しかしながら、それらの影響が直接作用か間接作用かは不明であり、分子レベルでの調節機構はほとんどなされていない。その大きな理由の一つは有用なグレリン分泌細胞が不在であることにある。そこで我々は、グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。

A. 研究目的

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析する。

B. 研究方法

まず、グレリン遺伝子プロモーターを有する SV40-T 抗原トランスジェニックマウスを作成し、胃由来のグレリン分泌細胞株を樹立した。次に、その細胞株を用いて種々のホルモンや神経伝達物質によるグレリン分泌調節機構を検討した。

C. 研究結果

インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激した。同細胞にはオキシトシン受容体しか存在せず、バソプレッシンの作用はオキシトシン受容体を介した交叉反応と考えられた。また、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンもまたグレリン分泌を増加した。ドーパミンに関しては、D1a と D2 に対する受容体が存在していた。D1 アゴニストは刺激作用を示したが、D2、D3 アゴニストは作用を示さないことから D1a 受容体を介した作用と推察された。

D. 考察

グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

E. 結論

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。その結果、インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激することを見いだした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012
- 2) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012
- 3) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H,

Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012

- 4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
- 5) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012
- 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 22(7):661-79. 2012
- 7) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012

2. 学会発表

- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tastumi, Yuichi Inoue, Makoto Satoh, Shigeru Sakurai, Hiroki Sakakibara, Toshiaki Shiomi, Hiroshi Kimura, Soichiro Miyazaki, Toru Tsuda, Kazuhisa Bessho, Kazuya Yoshida, Kenji Ueshima, Takashi Akamizu, Hiroshi Kadotani, Yuma Hoshino, Toru Oga : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR December 14-16, 2012 Hong Kong
- 2) 舩橋友美, 竹島健, 若崎久生, 西理宏, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 佐々木秀行, 赤水尚史 : チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. - 12.1.
- 3) 竹島健, 原田沙耶, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. - 12.1.
- 4) 稲葉秀文, 竹島 健, 古川安志, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 太田敬之, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : 妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. - 12.1.
- 5) 宮本和佳, 舩橋友美, 玉川えり, 竹島健, 早川隆洋, 山岡博之, 古川安志, 稲葉秀文, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. - 12.1.
- 6) 古川安志, 松野正平, 玉川えり, 竹島健, 宮本和佳, 稲葉秀文, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. - 12.1.
- 7) 赤水尚史 : シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 横浜市 2012.10.4 - 5.
- 8) 石橋達也, 稲葉秀文, 田中宏典, 古川安志, 太田敬之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来とし, 続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 - 21.
- 9) Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki,

Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston, USA

- 10) T. Akamizu, N. Sakura, Y. Shigematsu, G. Tajima, A. Ohtake, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa : Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy

- 11)有安宏之, 岩倉浩, 寒川賢治, 中尾一和, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果

に関するクロスオーバー試験. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 - 21.

- 12) 稲葉秀文, 赤水尚史, Leslie J De Groot : シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「バセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 - 21.
- 13)有安宏之, 岩倉浩, 村山敏典, 湯川尚一郎, 吉村健一, 横出正之, 三森経世, 中尾一和, 寒川賢治, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験. 第 109 回日本内科学会講演会 京都市 2012.4.13 - 15.

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

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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。当センターが、データセンターとなり上記試験の登録・割付け業務を実施し、最終的には 128 例が登録された。

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

内装具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、登録および割付けを受付けた。

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/m²以上または未満）を割付け調整因子として、登録・割付けを行った。2012年5月には参加11施設から、目標症例数を上回る128例が登録され、その内訳は、防風通聖散群と大柴胡湯群が各々65例と63例ずつであった。

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

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

(研究協力者：田中佐智子・井上房子・
長谷部美代子)

12. 顎変形症患者の術前術後における咽頭気道の形態学的変化と 中枢気道抵抗に関する検討

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

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)において上気道閉塞をきたす形態学的要因の一つとして頭蓋顔面骨に対する上下顎骨の後方偏位が考えられている。また OSA の重症度と中枢気道抵抗が関連することが報告されている。一方、顎矯正手術により顎顔面形態の変化だけでなく咽頭気道形態も変化する。今回われわれは、顎変形症の患者において顎顔面形態と中枢気道抵抗の術前術後の変化について検討を行った。【対象と方法】デザインは前向き研究。対象は、2010 年の 3 月から 2012 年の 2 月までの期間に顎変形症と診断して顎変形手術を施行し術前術後に CT を撮影した患者を対象とした。年齢、性別、身長、体重、肥満度、中枢気道抵抗、エプワース眠気尺度、顎顔面側貌の形態学的因子について解析を行った。【結果】顎変形症の患者において術前後の形態学的因子と中枢気道抵抗は必ずしも関連しなかった。

A. 研究目的

顎変形症患者に対する下顎骨後方移動術術後の合併症として閉塞性睡眠時無呼吸症候群の可能性が指摘されている。これまで、当科では顎変形症患者対象として形態学的因子であるセファロ分析と機能的因子である中枢気道抵抗の関連について報告してきた。今回、あらたな形態学的因子として CT の 3D 構築により咽頭容積を計測し、術前後の軟組織の変化について明らかにする

ため検討を行った。

B. 研究方法

症例	移動方法	女性	男性
1	上顎前方 下顎前方移動	1 例	—
2 3 4	下顎後方移動	2 例	1 例
5	上顎前方 下顎後方移動	1 例	—

対象は、2010 年 3 月から 2012 年 2 月までの 2 年間に顎変形症と診断され、本研

究の同意をえられ、顎矯正手術を施行した患者 77 症例のうち、術前術後に CT 撮影を行なった 5 例としました。症例ごとに術前術後の中枢気道抵抗値、側面セファロによる咽頭気道断面積と CT3D 構築による咽頭気道体積を計測した。

C. 研究結果

側面セファロ分析において下顎前突症患者（症例 1，2，3）に対して行った下顎骨後方移動術にともない上気道面積が全例で減少していたが、上顎を前方移動した症例 5 では面積は拡大していた。CT3D 構築による気道容積や中枢気道抵抗は下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術により必ずしも減少しなかった。

	症 例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
I O S	前/後 0.35 /0.29	前 /後 0.3 /0.25	前 /後 0.23 /0.24	前/後 0.19 /0.22	前/後 0.25 /0.2
セファロ 面積A	137 %↑	95.3%↓	66.2%↓	70.3%↓	155 %↑
セファロ 面積B	143 %↑	93.5%↓	74.6%↓	62.2%↓	107 %↑
C T 容 積 A	180 %↑	98.6%↓	95.8%↓	134%↑	114% ↑
C T 容 積 B	151 %↑	98.9%↓	107%↑	112%↑	110% ↑

D. 考察

Achilleos らは側面セファロ分析において下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術にともない上気道面積が減少すると報告している¹⁾。また、Jae らは CT3D 構築による気道容積は下顎前突症患者に対して行った下顎骨後方移動術により必ずしも減少しないことを報告²⁾しており、それ

らは今回の結果と一致していた。その要因として、Kawamata らは CT 軸位断面において気道前後径は減少し、気道幅径は変化がないか増加傾向を示すことを報告³⁾している。以上から、これまで側面セファロ分析において下顎後方移動により咽頭気道面積が有意に減少するため、睡眠時無呼吸のリスクが増大すると考えられていましたが、今回の気道容積の比較により下顎後方移動術後に必ずしも気道の狭窄を認めないことがわかりました。

IOS の計測において、下顎前突症患者の後方移動術後に気道抵抗が増加する症例のみでなく、減少する症例もありました。つまり、気道抵抗は断面積や体積だけでなく、気道の形態などさまざまな要因が関連していると考えられ、顎変形症手術後の気道の変化を評価する上で有用ではないかと考えられた。

E. 結論

顎変形症の患者において術前後の形態学的因子と中枢気道抵抗は複雑に関連していることが考えられた。今後はさらに症例を重ねて、顎変形症術後に睡眠時無呼吸を発症するリスク因子や術式の選択の基準などについて検討する予定である。

【引用文献】

1) Achilleos S et al;EJO 22
383-394,2000
2) Jae W et al; AJODO 138
292-299,2010
3) Kawamata A et al;OSOMOP
89;278-287,2000

- 4) Aihara et al; Sleep
Breath,57:197-204,2011

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoko Sakata-Goto, Katsu Takahashi, Honoka Koso, Boyne Huang, Hiroko Tsukamoto, Mitsuru Takemoto, Tatsunari Hayashi, Mamabu Sugai, Takashi Nakamura, Yoshifumi Yokota, Akira Shimizu, Harold C. Slavkin, Kazuhisa Bessho: Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis. Bone 50: 69-78, 2012.
- 2) Hiromitsu Yamamoto, Mariko Kawai, Noriko Shiotsu, Minori Watanabe, Yasuhiro Yoshida, Kazuomi Suzuki, Hiroki Maruyama, Jun-ichi Miyazaki, Mika Ikegame, Kazuhisa Bessho, Toshio Yamamoto: BMP-2 Gene Transfer under Various Conditions with in vivo Electroporation and Bone Induction. Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 24: 49-53, 2012.
- 3) Ahmed Hussain, Kazuhisa Bessho, Katsu Takahashi, Yasuhiko Tabata: Magnesium Calcium Phosphate as a Novel Component Enhances Mechanical/Physical Properties of Gelatin Scaffold and Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. Tissue Engineering Part A 18: 768-774, 2012.
- 4) Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K. Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. Bone, 51, 882-887, 2012.
- 5) Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 41, 1397-1403, 2012.
- 6) Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K. Assessing nteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index. Angle Orthod, 2012 in press.
2. 学会発表
 - 1) 磯部悠, 家森正志, 喜早ほのか, 田村佳

代, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究、第22回日本顎変形症学会総会 福岡 2012.6.18-19.

- 2) 喜早ほのか, 家森正志, 小林友里恵, 磯部悠, 田村佳代, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗に関する検討、第43回日本口腔外科学会近畿地方会 大阪 2012.6.23.

- 3) 家森正志, 磯部悠, 喜早ほのか, 田村佳代, 高橋 克, 別所和久: Ricketts法による形態学的評価と中枢気道抵抗の関係について～顎変形症患者における横断的研究～、日本睡眠学会定期学術集会 横浜 2012.6.28.

- 4) 家森正志, 三島清香, 喜早ほのか, 田村佳代, 高橋克, 小賀徹, 外山善朗, 東正徳, 原田有香, 陳和夫, 別所和久: 顎変形症患者における咽頭気道形態と中枢気道抵抗に関する検討—CT と中枢気道抵抗によるパイロット研究—、OHOK Study、平成24年度総会 京都 2012.12.7.

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

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

13. 睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴

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

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析するために OSAS 患者 88 名に食習慣に関するアンケートを行い、BMI あるいは睡眠検査のデータとの関連を解析した。食事時間が短いほど、BMI が高い傾向がみられ、咀嚼や食習慣を改善することにより、減量できる可能性が推測された。

A. 研究目的

本研究の目的は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析することである。

B. 研究方法

対象は OSAS 患者 88 名(男性 70 名、女性 18 名、平均 AHI : 18.4、平均年齢 : 52.1 歳)とした。食習慣に関するアンケートを行い、睡眠検査のデータとの関連を解析した。

C. 研究結果

食事の速度が「非常に速い」、「早い」、「普通」、「遅い」と答えた患者の順に BMI が低かった。BMI が高い群ほど 1 日の総食事時間が短かった。満腹まで食べると答えた群が腹八分目にしていると答えた群に比較し

て有意に BMI が高く、朝食を抜くことがあると答えた群がないと答えた群より有意に BMI が高かった。

D. 考察

食べる速さと BMI には強い正の相関があり、早食いの人ほど BMI が高いことが報告されている。また咀嚼回数が少ない被験者ほど BMI と HbA1c が高いことが確認されている。時間をかけて咀嚼することによって神経ヒスタミンの量が増え、満腹中枢を刺激して少ない食事量で満腹感が得られるとされている。咀嚼指導を行い、咀嚼法を実践することにより BMI が減少したとの報告もあり、OSAS 患者に対しても咀嚼指導により減量できる可能性が推測された。

E. 結論

咀嚼や食習慣を改善することにより、減量できる可能性が推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida K. Treatment and research of sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. International Journal of Medical and Biological Frontiers, 17, 1-88, 2011.

2. 学会発表

- 1) Yoshida K. Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012, 8/27-9/1.
- 2) Yoshida K. Functional brain imaging in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. 10th World Conference on Sleep Apnea. Roma, 2012, 8/27-9/1.
- 3) 吉田 和也, 福原 紫津子, 小川 卓二, 大野 純, 兵 行忠. 睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置治療が高血圧と HbA1c に

及ぼす影響. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会 横浜 2012.10.19-21.

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