

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 2012 年 4 月 19 - 21 日 名古屋市
- 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 2012 年 4 月 19 - 21 日 名古屋市
- 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 2012 年 4 月 13 - 15 日 京都市
- 14) 赤水尚史 : The Year 2 「甲状腺」. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 - 28 日 浜松市
- 15) 高木伴幸, 形部裕昭, 中谷宗幹, 古川安志, 太田敬之, 石橋達也, 松野正平, 稲葉秀文, 中川貴之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 中尾大成, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 偽性副甲状腺機能低下症に洞不全症候群を合併した 1 例. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 - 28 日 浜松市
- 16) 松野正平, 原田沙耶, 井畑淳子, 太田敬之, 高木伴幸, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 妊娠中に発見された糖尿病から診断に至った Cushing 症候群の 1 例. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012 年 1 月 27 - 28 日 浜松市
- 17) 鈴木敦詞, 佐藤哲郎, 磯崎収, 脇野修, 飯降直男, 坪井久美子, 門傳剛, 幸喜毅, 金本巨哲, 大谷肇, 手良向聡, 赤水尚史 : 臨床重要課題 I 「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」 3. 甲状腺クリーゼ診断基準 (第一版) 改訂と治療指針作成に向けての検証ー全国疫学調査の結果を踏まえてー. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 - 23 日 大阪市
- 18) 稲葉秀文, Leonard Moise, William

- Martin, Anne De Groot, 駒津光久, 赤水尚史 : TSH レセプター (TSH-R) 蛋白/ペプチドにより免疫された HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおけるエピトープ認識と T 細胞受容体結合モチーフ. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 - 23 日 大阪市
- 19) 渡邊幹夫, 井上直哉, 森田麻美, 巽圭太, 日高洋, 赤水尚史, 岩谷良則 : IL5, IL6, IL13 遺伝子プロモータ領域の一塩基多型を用いた自己免疫性甲状腺疾患の病態予後予測. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 - 23 日 大阪市
- 20) 玉川えり, 田中宏典, 太田敬之, 宮本和佳, 山岡博之, 村田有子, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 精神症状を呈し抗 NAE 抗体陽性で橋本脳症が疑われた粘液水腫の 1 例. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 - 23 日 大阪市
- 21) 有安宏之, 岩倉浩, 勝浦五郎, 後藤伸子, 越智ゆかり, 山下唯, 赤水尚史, 寒川賢治, 中尾一和 : グレリン分泌低下マウスの絶食・再摂食およびストレス状況下における摂食調節についての検討. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会 2011 年 11 月 21 - 23 日 大阪市
- 22) Hidefumi Inaba, Leonard Moise, William Martin, Anne Searls De Groot, George Buchman, Takashi Akamizu, Leslie J. De Groot : Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides. 81st Annual Meeting of the ATA October 26-30, 2011 Indian Wells, USA
- 23) 渡邊幹夫, 井上直哉, 森田麻美, 巽圭太, 日高洋, 赤水尚史, 岩谷良則 : IL-5、IL-6、IL-13 遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連. 遺伝医学合同学術集会 2011 2011 年 6 月 16 - 19 日 京都市
- 24) T Akamizu, K Kangawa : Ghrelin: Physiological Significance & Therapeutic Potential . ENDO 2011: The Endocrine Society' s 93rd Annual Meeting and Expo June 4-7, 2011 Boston, USA
- 25) H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, K Hosoda, K Nakao, K Kangawa, T Akamizu : Effects of Peptide Hormones and Neurotransmitters on In Vitro Ghrelin Secretion by Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1. ENDO 2011: The Endocrine Society' s 93rd Annual Meeting and Expo June 4-7, 2011 Boston, USA
- 26) 赤水尚史, 寒川賢治 : ミニシンポジウム 6 悪液質の研究と臨床の展開「カヘキシアに対するグレリンの臨床応用」. 第 84 回日本内分泌学会学術総会 2011 年 4 月 21 - 23 日 神戸市
- 27) 赤水尚史 : クリニカルアワー 3 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」. 第 84 回日本内分

- 泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 28) 赤水尚史, 有安宏行, 岩倉浩, 寒川賢治: クリニカルアワー7 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症班報告「神経性食欲不振症における新規治療薬としてのグレリン」. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 29) 山岡博之, 西理宏, 若崎久生, 下村裕子, 中野好夫, 古田浩人, 佐々木秀行, 南條輝志男, 赤水尚史: 粘液水腫昏睡の経過中に副腎皮質機能低下症が顕在化した1例. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 30) 大星隆司, 廣峰義久, 山内孝哲, 岸谷讓, 小河健一, 赤水尚史, 南條輝志男: 内臓脂肪蓄積を認める糖尿病患者の臨床像. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 31) 有安宏行, 岩倉浩, 赤水尚史, 山田豪, 寒川賢治, 中尾一和: 後天的グレリン分泌低下マウスを用いたグレリン生理的役割の検討. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 32) 吉松卓, 松野正平, 石橋達也, 中野好夫, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 南條輝志男, 赤水尚史: 自己免疫性下垂体炎の3例. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 33) 岩倉浩, 有安宏行, 細田洋司, 細田公則, 中尾一和, 寒川賢治, 赤水尚史: 新規グレリン分泌細胞株 MGN3-1 を用いたグレリン分泌調節の検討. 第84回日本内分泌学会学術総会 2011年4月21-23日 神戸市
- 34) 赤水尚史: 臨床内分泌入門6 「甲状腺クリーゼの診断と治療」. 第20回臨床内分泌代謝 Update 2011年1月28-29日 札幌市
- 35) 高木伴幸, 中山宜昭, 坂頭節哉, 下村裕子, 中野好夫, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 南條輝志男, 赤水尚史: 急速に呼吸不全の進行した SIADH 合併筋萎縮性側索硬化症の1例. 第20回臨床内分泌代謝 Update 2011年1月28-29日 札幌市
- 36) T. Akamizu: Diagnosis and epidemiology thyroid crisis. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology December 2-5, 2010 Kuala Lumpur, Malaysia
- 37) T. Akamizu: Subclinical hyper/hypothyroidism. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology December 2-5, 2010 Kuala Lumpur, Malaysia
- 38) 磯崎収, 佐藤哲郎, 鈴木敦詞, 脇野修, 飯降直男, 坪井久美子, 門傳剛, 幸喜毅, 大谷肇, 手良向聡, 赤水尚史: 「甲状腺クリーゼ」1. 全国疫学調査と診断基準(第一版)の検証. 第53回日本甲状腺学会 2010年11月11-13日 長崎市
- 39) 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 2010年10月22-23日
京都市

- 40) Akamizu T : Pathophysiology and
Pathogenesis of Graves' disease.
14th International Thyroid Congress
September 11-16, 2010 Paris,
France
- 41) Akamizu T : Ethnic differences in the
Genetics of AITD. 14th International
Thyroid Congress September 11-16,
2010 Paris, France.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に、作用機序の異なる 2 種の漢方薬である防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果を比較検討する目的で、上記当該患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為割付け、6 ヶ月間投与の後に臨床的、病態生理的効果を明らかにする多施設共同研究が立案された。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し、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 とする中で、分担研究者は、上記試験のプロトコル立案に参画するとともに、データセンターの責任者として登録・割付け業務を実施した。最終的には予定された期間内に目標症例数を上回る 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されている。従って OSA 治療は、眠気の改善などの短期効果に留まらず、心血管障害の重複リスクを持つ OSA 患者への、合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチとして不可欠である。

しかし、持続気道陽圧(CPAP)療法、口腔内装具療法は OSA への根本的治療ではな

く、通常肥満は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効果が期待される。

B. 研究方法

京都大学病院とその共同研究施設において、6 ヶ月間以上の CPAP 療法もしくは口腔内装置療法にもかかわらず、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 OSA 症例を対象とする。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、無作為前向き割付け法による多施設共同研究で、分担研究者の所属する京都大学 EBM 研究センターにて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 2 年間で、京都大学では 40 例を、他施設では合計 72 例を予定とし、合計 112 例とする。口腔内装置例は 40 例を目標とする。登録期間は最大 3 年とし、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、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。

分担研究者はプロトコル立案に参画するとともに、症例登録用に京都大学 EBM 研究センターに専用 e-mail アドレス：kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp を開設し、下記の研究協力者を配置して登録および割付けを受付ける。

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。2010 年 10 月に第 1 例目の症例登録を受付

け、2012 年 5 月には参加 11 施設から目標症例数を上回る 128 例が登録された。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。その中で、割付け調整因子を考慮して質の高い登録・割付けを実施した当センターは、本研究の質を担保する上でも重要な役割を担ったものと考ええる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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. 顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗の関係について

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関係について検討を行った。

【対象と方法】デザインは観察的横断研究。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、顎顔面側貌の形態顎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の頭部X線規格写真による顎顔面側貌の形態学的因子と中枢気道抵抗は男女ともに有意な相関関係を認めた。

A. 研究目的

【目的】OSAにおいて頭蓋顔面骨に対する上下顎骨の後方偏位が形態学的要因の一つとされている。最近、OSAに中枢気道抵抗のような生理的要因が関連することが報告された。顎顔面の形態と中枢気道抵抗は関連することが予想されるが、その詳細は明らかではない。本研究では顎変形症患者における顎顔面形態と中枢気道抵抗の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

【対象ならびに方法】

研究デザイン：横断的観察研究

セッティング：2010年3月から2011年10月までの期間で当科を受診し、顎変形症と診断して手術を行った患者

選択基準：16歳以上の患者で本研究に同意を得られた患者

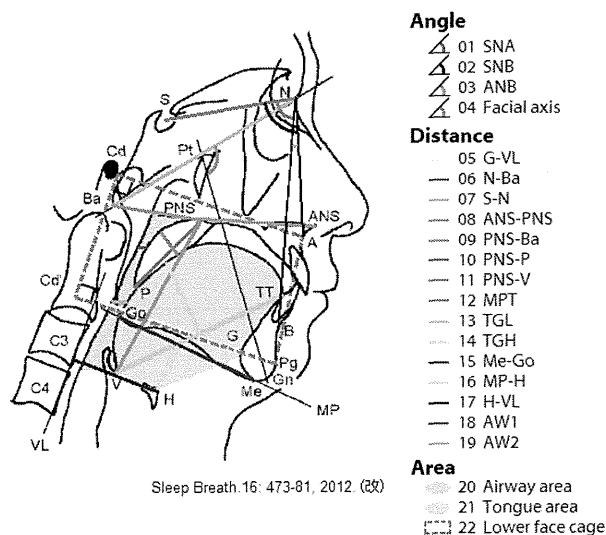
除外基準：顎変形の主体が前後的な変形で

なく非対照である患者、口蓋裂または顎顔面の変形をきたす症候群の患者、呼吸器疾患を有する患者

変数: 年齢、性別、身長、体重、肥満度 (BMI)、中枢気道抵抗 (R20)、顎顔面側貌の骨格的評価、咽頭腔幅径 (PAS)、エプワース眠気尺度 (ESS)

データソース: インパルスオシロメトリー (IOS)、頭部 X 線規格写真

統計・分析方法: 2 変数の解析についてはピアソンの相関解析。多変量回帰分析についてはステップワイズ法により当てはまりの良いモデルを検討した。本研究は京都大学医学部医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行った。



C. 研究結果

患者背景について Table1 に示す。骨格的な分析と IOS の相関については Table2 に示す。

	Male (n=19)	Female (n=45)
Age(years)	25.5±7.2	26.3±8.2
Height(cm)	172.2±5.5	160.6±4.9
Weight(kg)	63.1±4.7	52.6±5.1
BMI(kg/m ²)	21.3±1.6	20.4±2
ESS	7.7±3.2	9.1±4.2
R20(kPa/L/s)	0.25±0.06	0.29±0.6
PAS(mm)	13.7±3	13.2±4.3
Facial plane to SN (°)	88.6±6.8	87.0±6.5
Convexity (°)	-1.3±12	2.7±10.7
A-B plane (°)	0.0±6.7	-2.4±6.7
Mandibular plane to SN (°)	29.4±9.1	32.4±7.8
Y-axis to FH (°)	62.6±5.8	64.2±5.8
Occlusal plane to SN (°)	9.8±6.5	13.0±6.9
FH to SN (°)	7.2±5.4	8.4±5.4
SNP (°)	81.4±6.5	78.6±7.8
Y-axis to SN (°)	69.8±5.1	72.6±7.2
SNA (°)	80.8±3.1	79.9±6.1
SNB (°)	81.0±5.9	78.4±7.6
ANB (°)	-0.3±5.4	1.6±5.0
Gonial angle (°)	126.0±6.6	126.0±10.6
Ramus plane to SN (°)	90.6±7.5	94.8±11.4
Ramus plane to FH (°)	83.4±8.6	86.4±10.1
Convexity(mm)	-0.9±7.1	1.4±5.9
Lower Facial Height(°)	49.8±5.1	51.6±5.3
Occlusal Plane to Ramus(Xi)(mm)	-1.0±5.5	-2.7±6.1
Occlusal Plane to corpus axis (°)	24.2±4.1	23.2±5.7
Facial Depth (°)	88.6±6.8	87.2±6.7
Facial Axis(°)	87.1±6.4	83.7±7.1
Facial Taper (°)	62.1±5.4	60.8±4.5
Maxillary Depth (°)	87.7±4.9	88.4±5.2
Maxillary Height (°)	63.1±4.3	65.7±6.4
Palatal Plane to FH (°)	2.7±3.8	2.1±5.0
Mandibular Plane to FH (°)	29.3±9.0	32.0±8.0
Cranial Deflection (°)	26.4±3.9	27.3±4.4
Anterior Cranial Base(mm)	60.1±4.0	56.3±4.0
Posterior Facial Height(mm)	69.9±6.0	70.7±7.6
Ramus Position(°)	75.1±6.0	72.5±5.8
Porion Location(mm)	-44.9±4.7	-44.1±4.5
Mandibular Arc(°)	34.7±5.1	33.0±5.4
Corpus Length(mm)	78.6±8.2	73.2±6.7

Table 1. Clinical characteristics on 64 patients with dentofacial deformity

Data presented as mean±SD、BMI Body Mass Index, ESS Epworth Sleepiness Scale, R20: proximal airway resistance, PAS: distance base of tongue and posterior pharyngeal wall on line B to Go

Variables (Downs-Northwestern)	Male (n=19)		Femal (n=45)	
	r ²	p	r ²	p
Facial plane to SN (°)	0.42	0.003	0.10	0.035
Convexity (°)	0.48	0.001	—	—
A-B plane (°)	0.48	0.001	—	—
Mandibular plane to SN (°)	0.34	0.009	0.12	0.018
Y-axis to FH (°)	0.38	0.005	0.13	0.015
Occlusal plane to SN (°)	0.36	0.009	0.09	0.040
FH to SN (°)	—	—	—	—
SNP (°)	0.42	0.008	—	—
Y-axis to SN (°)	0.44	0.002	—	—
SNA (°)	—	—	—	—
SNB (°)	0.40	0.004	—	—
ANB (°)	—	—	—	—
Gonial angle (°)	—	—	—	—
Ramus plane to SN (°)	0.52	0.001	0.09	0.048
Ramus plane to FH (°)	0.43	0.002	0.12	0.017

Variables (Ricketts)	Male (n=19)		Female (n=45)	
	r ²	p	r ²	p
Convexity(mm)	0.49	0.001	—	—
Lower Facial Height(°)	—	—	0.09	0.041
Occlusal Plane to Ramus(Xi)(mm)	0.22	0.042	—	—
Occlusal Plane to corpus axis (°)	—	—	—	—
Facial Depth (°)	0.53	0.0004	—	—
Facial Axis(°)	0.38	0.005	0.13	0.013
Facial Taper (°)	—	—	—	—
Maxillary Depth (°)	—	—	0.12	0.022
Maxillary Height (°)	—	—	—	—
Palatal Plane to FH (°)	—	—	—	—
Mandibular Plane to FH (°)	0.42	0.003	0.11	0.029
Cranial Deflection (°)	—	—	—	—
Anterior Cranial Base(mm)	—	—	—	—
Posterior Facial Height(mm)	—	—	—	—
Ramus Position(°)	—	—	—	—
Porion Location(mm)	—	—	—	—
Mandibular Arc(°)	—	—	—	—
Corpus Length(mm)	0.41	0.003	0.12	0.022

Table 2. Relationship between cephalometric measurements of craniofacial skeletal morphology and proximal airway resistance (R20)

	Male (n=19)		Female (n=45)	
	β	SE	β	SE
Downs-Northwestern				
Ramus plane to SN(°)	0.006	0.001	—	—
Ramus plane to FH(°)	—	—	0.002	0.001
Y-axis to FH(°)	—	—	0.005	0.002
A-B plane(°)	—	—	0.004	0.001
	r ² =0.52, p=0.0005		r ² =0.28, p=0.0031	
Ricketts				
Facial Depth(°)	-0.006	0.001	—	—
Post Facial Height(mm)	—	—	-0.003	0.001
Porion Location(mm)	—	—	0.004	0.002
Facial Axis(°)	—	—	-0.004	0.001
	r ² =0.53, p=0.0004		r ² =0.29, p=0.0026	
Downs-Northwestern + Ricketts				
Facial Depth(°)	-0.006	0.001	—	—
Corpus Length(mm)	—	—	-0.005	0.002
Facial Axis(°)	—	—	-0.003	0.002
A-B plane(°)	—	—	0.006	0.002
	r ² =0.53, p=0.0004		r ² =0.33, p=0.0008	

骨格的な因子と IOS とのステップワイズ回帰分析については Table3 に示す。軟組織の因子と IOS の単相関については Table4 に示し、ステップワイズ分析については Table5 に示す。

Correlated item	Female(n=48)	Male(n=20)
	r	r
Facial axis	0.41‡	
G-VL	-0.32†	
PNS-Ba	-0.41‡	
PNS-V	0.31†	0.66‡
AW2	-0.32†	

Table4. Correlations of Clinical characteristics and Cephalometric measurements With FR20

Adoption item	Female(n=48)	Male (n=20)
	r ²	r ²
PNS-Ba	0.16	-
PNS-P	-	0.14
PNS-V	0.11	0.32
TGL	-	0.18
H-VL	-	0.24
Cumulative r ²	0.27	0.88

Table5. Stepwise multiple regression analysis to FR20

D. 考察

非肥満患者において顎顔面の形態学的異常は OSA の誘因であると報告されており¹⁾ OSA 患者の形態学的特徴において以下の項目がある。

- 1) 頭蓋に対する上顎骨・下顎骨の後方位
- 2) 小さな下顎骨
- 3) 前顔面高の増大
- 4) Mandibular plane angle の増大、Occlusal plane angle の増大
- 5) 上下顎大臼歯部の挺出

今回の検討した中枢気道抵抗は 1) 下顎骨の後方位と 4) 角度に関連しており、OSA と関連する形態的異常と一致する項目が存在した。一方で Lin らは、座位での気道抵抗は OSA に関連していると述べている²⁾。今回の検討では、顎変形症患者において術前の形態学的因子が中枢気道抵抗に関連する可能性が示唆された。これらのことから顎顔面の形態的因子と中枢気道抵抗のようは生理的因子が相互に関連して OSA と関わっていることが推測された。・Downs-Northwestern 法による分析と比較して顎顔面形態の垂直成分を評価している Ricketts 法による分析が OSA 患者の顔面形態の特徴を捉えやすいと報告されている³⁾。今回の中枢気道抵抗との関連における検討では、いずれの分析方法においても関連を認めた。より多くの評価項目で詳細に検討する必要がある。

OSAS 患者において中枢気道抵抗と無呼吸・低呼吸指数が関連すると報告されている⁴⁾。中枢気道抵抗は顎変形矯正手術における咽頭気道の生理学的変化を評価するのに

良い指標となるかもしれない。

【参考文献】

- 1) Sakakibara H, et al: Eur. Respir. J 13: 403-10, 1999
- 2) Lin C-C et al: Respiratory Physiology & Neurobiology: 139: 215-224, 2004.
- 3) Kikuchi S et al. Psychiatry Clin Neurosci 54 336-337, 2000
- 4) Aihara et al. Sleep Breath 15 May 2011 on line

E. 結論

顎変形症の患者において術前の頭部 X 線規格写真による顎顔面側貌の形態学的因子と中枢気道抵抗は男女ともに有意な相関関係を認めた。中枢気道抵抗は顎変形矯正手術における咽頭気道の生理学的変化を評価するのに良い指標となることが予想された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) T Sakata, K Takahashi, J Kang, H Kiso, K Irie, H Tsukamoto, Y Nakashima, K. Bessho: Repeated surgical reduction for fibrous dysplasia of the mandible over a nineteen-year course: a case report. Asian J Oral Maxillofac Surg. 22 : 33-36, 2010.
- 2) T Abdelraham, K Takahashi, K Bessho: Post-traumatic temporomandibular joint ankylosis in adults; Is it mandatory to do

- interposition arthroplasty. J Craniofac Surg.21 : 1301-1304, 2010.
- 3) N Koyama, Y Okubo, K Nakano, K Osawa, K Bessho: Experimental study of osteoinduction using a newmaterial as a carrier for bone morphogenetic protein-2. Br J Oral Maxillofac Surg. 49 : 314-318, 2011.
 - 4) T F Abdelrahman, K Takahashi, K Tamura, K Nakao, K M Hassanein, A Alsuity, H Maher, K Bessho: Impact of Different Surgery Modalities to Correct Class III Jaw Deformities on the Pharyngeal Airway Space. The Journal of Craniofacial Surg. 22 : 1598-1601, 2011.
 - 5) M Yamori, M Njelekela, J Mtabaji, Y Yamori, K Bessho: Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker African women on no medication, Int J Hypertens.695719, 2011.
 - 6) N Koayama, Y Okubo, K Nakao, K Osawa, K Fujimura: Pluripotency of mesenchymal cells derived from synoial fluid in patients with temporomandibular joint disorder. Life Sci. 89:741-747, 2011.
 - 7) Kazuma Fujimura, Kazuhisa Bessho: Rigid Fixation of Intraoral Vertico-Sagittal Ramus Osteotomy for Mandibular Prognathism. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 70: 1170-1173, 2011.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.

12) 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.

13) Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K: Assessing anteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index. *Angle Orthod*, 2012 in press.

2. 学会発表

1) 家森正志, 田村佳代, 喜早ほのか, 高橋克, 小賀徹, 相原顕作, 荏原雄一, 原田有香, 陳和夫, 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の前向き介入観察研究, OHOK Study、平成 22 年度

総会 京都 2010.12.10.

2) 吉田信介, 家森正志, 田村佳代, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎変形症患者における顎骨移動手術に伴うセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と閉塞性睡眠時無呼吸障害に関する研究—第 1 報 気道抵抗の計測—第 160 回京都歯科口腔外科集談会, 京都市, 2010.12.19.

3) 田村佳代, 家森正志, 磯部悠, 喜早ほのか, 高橋克, 別所和久: 顎矯正手術前後のセファロメトリーによる口腔咽頭腔の形態学的評価と上気道抵抗測定による機能的評価, 第 21 回日本顎変形症学会総会, 東京都, 2011.6.15-17.

4) 家森正志, 高橋克, 小林友里恵, 磯部悠, 喜早ほのか, 田村佳代, 外山善朗, 村瀬公彦, 小賀徹, 相原顕作, 荏原雄一, 原田有香, 人見健文, 陳和夫, 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との関係についての横断的研究, OHOK Study, 平成 23 年度総会, 京都, 2011.12.10.

5) 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.

6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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

特になし

13. 睡眠時無呼吸症候群の歯科的治療法および病態に対する顎口腔系機能が及ぼす影響に関する研究

研究分担者 吉田和也

京都医療センター歯科口腔外科 医長

研究要旨

1. 睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の歯科的治療法の効果および OSAS の病態に対する顎口腔系機能の影響を臨床的、神経生理学的さらに疫学的に検討した。OSAS に合併する高血圧症や糖尿病が口腔内装置の装着により改善させ得る可能性が示唆された。また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

1. 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や糖尿病へ及ぼす影響を検討する。
2. OSAS患者における認知機能の低下を近赤外線スペクトロスコピーにて評価する。
3. OSAS患者における食習慣と咀嚼の特徴を分析する。

B. 研究方法

1. 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。

2. OSAS患者11名(男性10名、女性1名、平均AHI:18.9、平均年齢:52.5歳)と正常人11名(男性10名、女性1名、平均年齢:50.8歳)において日立メディコ社製近赤外線スペクトロスコピー(Hitachi ETG-4000 Optical Topography)にて顎機能課題(開口、舌前突、発声)と語流暢性課題時のヘモグロビン濃度変化を前頭葉と両側側頭葉から記録した。

3. 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

1. 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。
2. 顎機能課題では運動に関連して両側側頭部にヘモグロビン濃度の増加を認めた。語流暢性課題では課題に伴って前頭葉および両側側頭部に濃度の上昇を認めた。語流暢課題の回答数はOSAS患者で13.2、正常群で18.8であり、有意差はなかった。顎機能課題ではヘモグロビン濃度の増加に両群に有意な差はなかったが、語流暢性課題では患者群では正常群と比較して有意に($p<0.01$)低下していた。
3. 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

1. 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。

2. 近赤外線スペクトロスコピーは脳機能を非侵襲的に計測可能であり、装置が小型であり、高速性が少ないなどの利点がある。前頭葉賦活課題である語流暢性課題でのOSAS患者におけるヘモグロビン濃度上昇の低下はうつ状態や眠気が影響していることが推察された。
3. 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で満腹感が得られるとされている。咀

嚙指導を行い、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

1. 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。
2. ヘモグロビン濃度上昇の低下はOSAS患者におけるうつ状態や眠気が影響していることが推察された。
3. 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

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) Yoshida K : Sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. Nova Science Publishers, New York, p1-123, 2010.

2. 学会発表

- 1) Yoshida K : Brain functions in response to oral and cognitive tasks assessed by near-infrared spectroscopy in obstructive sleep apnea syndrome. Worldslepp2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto, 2011, 10, 16-20.
- 2) Yoshida K : Glycated hemoglobin improvement by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients with diabetes mellitus. Worldslepp2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation) and the 36th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research. Kyoto, 2011, 10, 16-20.
- 3) 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.
- 4) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

14. 細胞レベルでの間歇的低酸素曝露による睡眠時無呼吸症病態メカニズム 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

睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を評価する細胞実験系を検証した。気相法では液相法よりも安定して培養細胞を間歇的低酸素に曝露させることができた。これらの装置を用い、HIF-1 pathway は持続的低酸素によって、一方 NF- κ B pathway は間歇的低酸素によって誘導されることを示した。この現象が実験系に依存しない普遍的な現象であることが確認でき、睡眠時無呼吸症候群の病態を細胞レベルで解明するために必要な実験系の確立に成功した。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群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。睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を細胞レベルで検討することも有用と考えられ、この目的のため間歇的低酸素曝露装置を開発して実験系の確立を試みた。

B. 研究方法

1. 細胞を酸素溶解度の異なる培地に交互に入れる、液相法による低酸素曝露装置を作成し、その実験系の確率を目指した。
2. さらに長時間、安定して間歇的低酸素

に培養細胞を曝露するため、培養用のディッシュを入れた密閉容器内を低酸素ガス(酸素 1%)と常酸素ガス(同 21%)を交互に封入できる装置を作成した(気相式間歇的低酸素曝露装置)。低酸素ガスと常酸素ガスの封入条件を様々に変えて密閉容器内と液体培地内の酸素分圧を測定し、細胞を間歇的低酸素に曝露できる条件を検討した。

3. これらの間歇的低酸素曝露装置を用いて HeLa 細胞を間歇的低酸素に曝露した。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 で測定すると共に、炎症応答に関して TNF- α の mRNA 発現を real-time PCR 法で検討した。同系列の細胞

を持続的低酸素にも暴露して、間歇的低酸素に暴露した細胞との反応の違いを検討した。また対照とするため、常酸素条件下でも同様の実験・解析を行った。

C. 研究結果

1. 液相法により、約 6 回/時(無呼吸低呼吸指数=AHI 6 に相当)の間歇的低酸素曝露が可能となった。これにより 4 時間の間歇的低酸素曝露が可能となった。

2. 気相式間歇的低酸素曝露装置を用いた場合、間歇的に約 8 回/時(AHI 8 相当)で培養液を低酸素化することが可能となった。さらにこの周期変化が 8 時間以上にわたり安定して得られることも確認できた。

3. 液相法で 4 時間、気相法で 8 時間の間歇的低酸素曝露実験を行って細胞応答を解析した。同時間の持続低酸素曝露群および対照群の応答と比較した。いずれの実験系でも HIF (Hypoxia Inducible Factor) -HRE pathway の誘導は間歇的低酸素曝露群および対照群では認められず、持続的低酸素曝露群でのみ認められた。また 8 時間曝露細胞では、HIF 経路の誘導指標として RT-PCR により VEGFa の mRNA 発現も検討を行ったが、これも対照群に比し持続的低酸素群でのみ亢進していた。RT-PCR で検討した TNF- α の mRNA 発現亢進は間歇的低酸素曝露群の場合はいずれの実験系でも認められたが、持続的低酸素群では認められなかった。

D. 考察

液相法も気相法も間歇的低酸素曝露実験に利用することが出来たが、気相法を用いるこ

とで液相法より安定かつ長時間の間歇的低酸素曝露実験が可能であった。

持続的低酸素はHIF-1経路を誘導するのに対し、間歇的低酸素はNF- κ Bを誘導していた。この結果は、我々の液相式間歇的低酸素曝露装置を用いた検討およびRyanらの報告 (*Circulation* 2005)と合致しており、持続的および間歇的な低酸素曝露に対する細胞応答の違いが実験系に依存しない普遍的な現象であることを示唆するものと考えられた。

細胞レベルでの低酸素刺激実験により間歇的低酸素に特異的な細胞応答を認めることが示され、我々の開発した実験系は睡眠時無呼吸症候群の病態を細胞レベルで解明するのに有用であると考えられた。

E. 結論

本装置により睡眠時無呼吸を *in vitro* で模した間歇的低酸素モデルが確立できた。さらにその他の睡眠関連分子についても間歇的低酸素の影響を検証していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kondoh H, Kubo T, Hoshino Y, Oguma E, Hirai T, Mishima M: Impact of COPD. Exacerbations on Osteoporosis Assessed by Chest CT Scan. *COPD*. 9(3): 235-42: 2012.6.

- 2) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 17(1): 167-71. 2012.1.
- 3) Tanabe N, Muro S, Hirai T, Oguma T, Terada K, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Mishima M: Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respire Crit Care Med*. 15.183(12): 1653-9. 2011.1.
- 4) Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M: Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells. *Respirology*. 15(4): 669-76. 2010.5.

2. 学会発表

- 1) 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スイン民事無呼吸症候群 2010 年 4 月 25 日

- 2) Kiminobu Tanizawa, Kazuo Chin: Effects of Intermittent Hypoxia On Several Parameters for Cardiovascular Risk Factors. *World Sleep 2011. Industrial Symposium 4. October 18th, 2011.*

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