

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 小 豆 島 健 護
横浜市立大学大学院医学研究科 病態制御内科学 専 攻

審 査 員

主 査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 五 嶋 良 郎
副 査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 水 島 春 朔
副 査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 山 川 正

博士の学位論文審査結果の要旨

Impact of the integrative medicine using an oriental herbal medicine on hypertension with obesity

(肥満合併高血圧に対する漢方薬を用いた統合医療の効果)

論文内容の要旨

心血管病の根源である肥満合併高血圧に対する西洋医学と東洋医学の併用(統合医療)による治療効果向上のエビデンスを確立するため、基礎的・臨床的に検討を行った。

【基礎研究】

ヒトメタボリック症候群モデルとされる雄 KKAy マウスに防風通聖散含有餌を 8 週間投与 (BOF 群) し、普通餌を投与した対照群と比較検討した。BOF 群では対照群と比較して体重、摂餌量、収縮期血圧が低下し、内臓脂肪重量および脂肪面積も減少していた。また、BOF 群の脂肪組織におけるアディポネクチン、PPAR- α 、PPAR- γ の mRNA 発現が著明に増加し、血漿アディポネクチン濃度も有意差をもって上昇していた。一方で、脂肪組織での炎症性サイトカインの mRNA 発現は BOF 群で減少傾向にあった。褐色脂肪細胞では BOF 群の UCP-1 (ミトコンドリア熱産生の指標) の mRNA 発現が有意に増加し、またそれに伴い直腸温も上昇した。次に、胃ゾンデを用いた BOF 溶解液の投与を行ったところ、蒸留水を投与した対照群と比較して 24 時間摂餌量とともに強力な食欲増進ホルモンであるグレリンの血中濃度が有意に低下した。以上の結果より、BOF は脂肪細胞の活性化だけでなく、グレリン系の抑制により摂餌量を抑えることにより多面的に抗肥満効果および降圧効果を発揮するものと考えられた。

【臨床研究】

本臨床研究はプローブ法を用いた多施設共同無作為化比較試験であり、Intension to treat 解析を行った。対象は 4 週間以上の食事・運動療法を含む降圧治療歴を有する BMI 25 以上の本態性高血圧患者とし、同意書を取得後に従来療法群 (対照群) と BOF 併用療法群 (BOF 群) に無作為割付を行い、6 ヶ月間に渡り経過観察した。両群ともに個々の病態に応じた栄養指導 (25-30 kcal/kg 標準体重/日) を行い、日本高血圧学会ガイドライン記載の目標血圧までの降圧治療を行った。試験開始時、3 ヶ月目、6 ヶ月目に 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM)、診察室血圧測定、baPWV、血液尿検査、身体測定を行い、主要評価項目は ABPM 関連指標とした。計 107 名の症例登録が行われ、スクリーニング後に対照群に 52 名、BOF 群に 54 名が無作為に割り付けられた。試験開始時の患者背景は両群間で有

意差のある項目を認めなかった。主要評価項目である ABPM 関連指標に関しては、3 ヶ月目時点では両群間で有意差を認めなかったが、6 ヶ月目時点で昼間収縮期血圧変動性が BOF 群で対照群と比較して有意差を持って抑制された（対照群 vs BOF 群; Δ daytime SBP variability (CV) 1.0 ± 3.3 vs -1.0 ± 3.3 %, $P < 0.01$ ）。また、6 ヶ月目時点の血圧値は両群ともに同等の値まで降圧されており（対照群 vs BOF 群; 24-hour BP $132 \pm 12 / 79 \pm 8$ vs $132 \pm 11 / 79 \pm 8$ mmHg）、試験期間中の降圧薬内服状況も両群で同等であった。副次評価項目である体重および BMI は経過観察期間中に渡り BOF 群で有意差を持って減少し、HbA1c は 6 ヶ月目時点では両群間で有意差を認めなかったものの、3 ヶ月目時点において BOF 群で有意差を持って減少しその傾向は試験終了時まで継続した。昼間収縮期血圧変動性に対する重回帰分析の結果からは、BOF の投与が血圧値と体重の変化から独立した寄与因子である可能性が示された。以上の結果から、BOF は従来の西洋医学的治療法と併用することにより効率的に肥満症を改善し、糖代謝系および血圧変動性に好影響を与え心血管疾患の発症予防に貢献する可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究はマウスを用いた基礎研究において漢方薬「防風通聖散 (BOF)」が食欲抑制効果を示すことを初めて発見した。また臨床研究では BOF が肥満合併高血圧患者に対し、血圧変動性にも好影響を与える可能性を明らかにした。これらの知見は、BOF が多面的な抗肥満効果を発揮するだけでなく、血圧制御機能を正常化する効果を有することを示唆する。

以上の研究内容が説明された後、次のような質疑応答がなされた。

はじめに、水島副査より (1) BOF には麻黄が含まれているため、エフェドリンによる交感神経への影響はないのか、(2) 臨床研究で交感神経系に対する影響の評価 (LF/HF など) を行っていないのか、(3) 便秘解消による血圧や体重への影響はないのか、などの質問がなされた。

これに対し、(1) BOF における麻黄の含有量は少なく、血圧や心拍数の変化として捉えることはできない。交感神経系への影響は少なくとも臨床的にはみられないものと考えている。(2) 今回使用した ABPM は 24 時間ホルター心電図の機能を有しておらず、交感神経系の評価は困難である。(3) 漢方薬は多種生薬の混合製剤であり、相互相乗作用的な効果をもたらす。便秘解消も BOF の効果の一つであり、血圧および体重への影響は否定できない、との返答がなされた。

次に、山川副査より (1) 基礎研究で BOF 群のマウスの摂餌量が低下した一因に餌の味の変化があるのではないかと、(2) グレリンと拮抗関係にあると言われているレプチンに関しては検討していないのか、(3) 体重が減少しているがインスリン感受性は変化したのか、(4) 臨床研究で血圧変動性が改善しているが、これは体重減少の影響ではないのか、などの質問がなされた。

これに対し、(1) マウスの味覚への影響を考慮して、胃ゾンデを用いた BOF 投与実験を行った。BOF 溶解液を直接腸管内に投与後に 24 時間摂餌量や血液グレリン濃度を測定し、

ともに BOF 群で有意に低下した。BOF の摂餌量抑制効果は味覚によるものでなく、食欲関連ホルモンを介したものと考えられる。(2) レプチンの血液濃度は測定していないが、内臓脂肪の mRNA 発現は BOF 群で有意に増加していた。(3) 随時のインスリンおよび血糖値は両群で有意差がなかった。詳細に検討するためには GTT や ITT を行う必要がある。

(4) 血圧短期変動性の変化量に対する単相関および重回帰分析にて BMI の変化量は全く有意差がなかった。この結果より、BOF の血圧変動性に対する効果は減量からは独立したものだと考えられる、との返答がなされた。

最後に、五嶋主査より (1) 統合医療の研究を行う上で、何故 BOF を使用することになったのか、(2) 血圧変動性に何故着眼したのか、(3) 血圧短期変動性のメカニズムはどの程度分かっているのか (中枢性、末梢性など)、(4) 摂餌量の低下は本当にグレリンの変化によるものなのか、(5) 本研究を踏まえて、今後どのように研究活動を展開していくのか、などの質問がなされた。

これに対し、(1) 肥満症に対して使用される漢方薬のなかで最も頻度が多いものが BOF である。しかしながら、その副作用も含めた効果を検討したエビデンスはとても少ない現状があるため、本研究の対象とした。(2) 現在では血圧を目標値まで降圧したうえで更に血圧変動性も考慮した治療を行うことが心血管疾患の発症予防に重要とされている。当研究グループでは以前より ABPM を用いた血圧短期変動性に着眼した臨床研究を多く行っており、本研究でも同指標を主要評価項目とした。(3) 血圧変動性は主に交感神経系の活動性を反映すると言われている。現時点では中枢と末梢のどちらが血圧変動性を主に司るかは不明であるが、動脈硬化や血管内皮障害などが血圧変動性を悪化させるという報告はある。(4) 本研究においてはグレリン低下と摂餌量低下との因果関係を直接示す実験は行っていない。グレリン受容体欠損マウスが存在するので、本マウスに BOF を投与して摂餌量を測定するのが一つの方法と考える。(5) 本研究で明らかになった BOF の食欲抑制効果や血圧変動性改善効果の機序は未だ全く不明である。今後は BOF の作用機序や有効成分に焦点を当てた研究を行っていきたいと考えている。

その他、いくつかの質疑があったが、いずれにおいても適切な回答がなされた。以上のように、本研究は肥満合併高血圧に対する統合医療の重要なエビデンスの一つになり得ると考えられ、博士 (医学) の学位に値するものと判断された。