

修士論文

臨床病態に対する分子状水素含有水投与による影響

東邦大学大学院 薬学研究科 修士課程

李 静

指導

臨床薬学研修センター 柳川 忠二 教授

目次

はじめに	・・・4
1.活性酸素と酸化ストレスの関係	
2.分子状水素による研究	
3.分子状水素含有水とは	
4.2型糖尿病腎症の研究	
5.頭痛の研究	
第1部 分子状水素含有水投与による2型糖尿病腎症患者への影響	・・・8
第1章 目的	
第2章 方法	
第一節. 対象	
第二節. 材料	
第三節. 研究方法	
第3章 結果	
第一節. 対象	
第二節. 血液と尿の検査結果	
第三節. 酸化ストレスマーカーの検査結果	
第四節. 飲用実態調査書	
第4章 考察	
第2部 分子状水素含有水投与による頭痛患者への影響	・・・19
第1章 目的	
第2章 方法	
第一節. 対象	
第二節. 材料	

第三節. 研究方法	
第3章 結果	
第一節. 対象	
第二節. 血液と尿の検査結果	
第三節. アンケート調査結果	
第4章 考察	
総括	・・・30
参考文献・資料	・・・32
別紙資料：アンケート調査用紙	・・・36
アンケート調査用紙①	
アンケート調査用紙②	
アンケート調査用紙③	
アンケート調査用紙④	
謝辞	・・・50

はじめに

日々の生活における環境因子の変化や加齢に伴い、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などの生活習慣病が増加している。それらの生活習慣病とのかかわりの 1 つとして酸化ストレスが生活習慣病の発症の一因と考えられている¹⁻⁴⁾。また、酸化ストレスは頭痛の原因にもなるとも言われている⁵⁾。そこで、最近の話題の 1 つに酸化ストレス対策として分子状水素を臨床病態に応用した太田⁶⁾の報告がある。われわれもそこに注目して探索的研究を試みた。

1. 活性酸素と酸化ストレスの関係

活性酸素(ROS)は好気性生物が酸素(O₂)を消費する過程で発生する反応性の高い副産物であり、スーパーオキシドアニオン($\cdot\text{O}_2^-$)、ヒドロキシラジカル(HO \cdot)、過酸化水素(H₂O₂)、一重項酸素($^1\text{O}_2$)の 4 種類が知られている⁷⁾。活性酸素のうち、スーパーオキシドアニオンラジカルやヒドロキシルラジカルはフリーラジカルであり、過酸化水素や一重項酸素はフリーラジカルではないと言われている。

酸化ストレスとは、活性酸素の生成と除去のバランスが崩れた状態を一般的には酸化ストレスと言っている。体に必要なエネルギーを得るため、ミトコンドリアで活性酸素が作り出される。その活性酸素は細胞内における恒常性維持のための役割を担っていることが指摘されている。外部から入り込んできた異物(微生物)を排除するため、免疫細胞は NADPHoxidase を使って活性酸素が作られ、異物を分解するのに役に立てることがわかってきた⁸⁾。その一方、過剰な活性酸素が、細胞中の蛋白や DNA などの分子と反応し、細胞自身を傷害することや老化の原因になると言われている。生体は余った活性酸素による細胞傷害を防ぐために多くの抗酸化酵素や抗酸化物質を備えている⁹⁾。スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素が挙げられるが、抗酸化酵素は余分な活性酸素すべてを分解することはできない。そこで、生体はビタミン E、ビタミン C、コエンザイム Q10 などの抗酸化物質を用いて余分な活性酸素を全て消去できるわけではない⁶⁾。最近の研究により、抗酸化サ

プリメントでは活性酸素が十分に除去され切れていないという報告もある⁸⁾。

2.分子状水素による研究

2007年、太田らにより分子状水素は毒性の強い活性酸素であるヒドロキシラジカルの発生を抑制、または減少させることが *Nature Medicine* に報告された¹⁰⁾。また、彼らは脳虚血モデルを用いて、分子状水素の吸引で虚血により発生するヒドロキシラジカルが消去されることも報告がしている¹¹⁾。それ以来、分子状水素の治療および予防効果の研究が多く報告され出した。

分子状水素の細胞実験において、分子状水素含有水を用いて、ヒト線維肉腫 HT-1080 細胞の成長を抑制し、HSC-4 細胞内で活性酸素を産生することを抑制される。しかし、正常ヒト舌上皮様細胞の増殖は抑制されない¹²⁾。それ故、分子状水素は体細胞突然変異を抑制することにより癌の発達の抑制に有益な効果を有する可能性があると予想されている¹³⁾。

国際的には分子状水素に関する研究の現状は動物実験において脳、肝、肺、腎などのいくつかの臓器に応用され、分子状水素投与による抗炎症、抗アポトーシスなどの機能、および抗アレルギー作用またはエネルギー代謝を刺激することが明らかにされている¹⁴⁾。Buchholz らは、小腸移植の際に水素ガスの吸入により移植片に引き起こされる酸化ストレスの軽減と組織障害の抑制効果を報告した¹⁵⁾。Nagata らは、マウスの慢性的身体拘束ストレスにより誘発される学習能力の低下に対する水素の予防効果を確認した¹⁶⁾。Ohsawa らは、分子状水素含有水の投与による *aplipoproteinE* ノックアウトマウスにおいて生じる動脈硬化の進行が抑制され、心筋梗塞、脳血管障害の進展が予防される可能性を示したと報告している¹⁷⁾。

分子状水素は分子量が極めて小さいために、細胞内に入り込み、ヒドロキシラジカルのみを消去する。この特徴は新規抗酸化物質としてビタミン C、コエンザイム Q10 では効果が得られないとされる疾患に関しても何らかの臨床効果が得られる可能性があるとして期待されている¹⁸⁾。

分子状水素は高濃度であっても細胞毒性を持っていないという利点があり、ここ数年で、様々な投与方法で多様な疾患に対する有用性に関して臨床研究が

多数報告されはじめている^{14,19)}。分子状水素気体として吸入させるのみならず、水溶液として経口投与、静脈内投与、あるいは局所投与、入浴剤として使用しても効果を発揮するなど、多方面で有効性が報告されている。Nakayama らは、血液透析の患者における分子状水素含有透析液を用いて12セッションのオープンラベルプラセボ対照クロスオーバー試験と78セッションの非盲検試験を実施し、短期試験では、血漿メチルグアニジンが有意に減少した。長期的な研究では、MCP-1(Monocyte Chemotactic Protein-1)およびMPO(Myeloperoxidase)が有意に減少した^{20,21)}。Kang KM らの研究において、肝臓悪性腫瘍に対して放射線治療中である患者各25人に分子状水素含有水、およびプラセボを毎日飲用させた結果、消化器症状や疲労などの副作用が有意に軽減した²²⁾。Qiang.L らは、寝たきり老人の床ずれに有効な方法はないと言われ、分子状水素含有水の抗酸化機能等を応用して寝たきりの入院患者の老人22人に対して分子状水素含有水を経チューブで2ヶ月間投与し、損傷皮膚面積の縮小・回復効果と入院期間の短縮等有意な効果が認められたと報告している²³⁾。

3.分子状水素含有水とは

水素分子が水に溶けた溶液を分子状水素含有水と呼ぶ。太田²⁴⁾により水素分子は、1気圧の水素ガスと水が接していれば常温で0.8mM(1.6ppm)程度溶ける。また、水素分子の溶解度は温度によってあまり変動せず、食品として使うことは厚生労働省から認められている。現在の研究においては、水素ガスを吸引することが難しいため、分子状水素を水溶液として経口的に与えることが広く行われている。

4.2型糖尿病腎症の研究

糖尿病は日本における新規透析導入の原疾患第一位だと言われ、さらに透析導入後、生命予後が不良であるとともに、生存率は低く、糖尿病腎症による透析患者数は今もなお増加しつつあるため、医療経済的にも大きな負担と考えられ²⁵⁾。糖尿病性腎症の成因には、高血糖により内メサングウム細胞の代謝異常と機能障害、AGEsなどの関与が報告され、NO系の低下、TGF- β 線維化の調節障

害など多様な因子が複雑に関連し病態を形成することと言える²⁶⁾。また、2型糖尿病腎症の発症因子の1つに酸化ストレスの関与が示唆されている²⁷⁾。しかし、2型糖尿病患者の病態進行に伴う腎機能の低下を抑制したとする物質は確認されていない。その中であって、Sharma Aらは糖尿病患者へ抗酸化物質ビタミンEの投与がフリーラジカルにより誘導される酸化損傷を低減するのに役立つ可能性を示唆していたが、有意な差が得られなかった²⁸⁾。また、具然和らは、モデルマウスと正常マウスを用いて、分子状水素含有水と水素を含まない水道水とで、発症予防及び軽減作用を比較検討した。3ヶ月間の連続投与により、分子状水素含有水には抗酸化作用及び、血糖値の低下作用が認められ、2型糖尿病の発症を軽減することが示唆された²⁹⁾。さらに、梶山らは高濃度水素溶解精製水を開発し、糖尿病患者に毎日900mlを飲用させた結果、血中の酸化ストレスマーカーが減少し、軽度糖尿病の改善が見られたと報告している³⁰⁾。井手らの報告ではモデルマウスにおいて増加した尿中アルブミンおよび8-OHdG排泄量は分子状水素含有水投与にて有意に減少している。腎組織の酸化ストレス亢進およびNOX4蛋白量も有意に抑制され、分子状水素含有水は酸化ストレス抑制作用により糖尿病腎症を改善する可能性が示唆されたと報告している³¹⁾。したがって、糖尿病腎症の基礎の研究において分子状水素含有水を応用することが増加するとともに、臨床研究への期待が高まっている。

5.頭痛の研究

近年、頭痛に対する関心が高まりつつあり、WHOも慢性頭痛を患者の生活を阻害する疾患としてとりあげるようになった³²⁾。日本人の15歳以上の約40%程度が頭痛持ちともいわれ、有病率は成人の約30%に上るとされる³³⁾。また、外来初診患者の約10%が頭痛を主訴とするなど、頭痛は最もありふれた症状の1つである³⁴⁾。一方、これを主症状とする致命的疾患があるにもかかわらず、原因が特定できないことも多く、症候学上非常に重要な症状である。頭痛の臨床診断上の分類は、国際頭痛第2版³⁵⁾が広く使用されている(Fig.1)。片頭痛や緊張型頭痛などの機能的な要因による頭痛(一次性頭痛)、脳血管障害や脳腫瘍などによる脳の器質的疾患による症候性頭痛(二次性頭痛)、または三叉神経痛や後頭

神経痛などの頭部神経痛の鑑別診断をする必要がある。頭痛の発症原因としてストレスが大きく関わっていることは一般に良く知られている。中でも酸化ストレスはいろいろな病態でおこる頭痛との関連が報告され、その指標としてCoenzyme Q10、Superoxide dismutases (SOD)、 glutathione peroxidase (GPx)などとの関連が報告されている^{37~39)}。しかし、頭痛患者の病態進行に伴う頭痛発生回数を抑制したとする抗酸化ストレス物質は報告されていない。そこで、酸化ストレス抑制作用がある分子状水素含有水に着目し、探索的試験を試みた。

第1部：一次性頭痛	1 片頭痛 2 緊張型頭痛 3 群発頭痛および三叉神経痛・自律神経性頭痛 4 その他の一次性頭痛
第2部：二次性頭痛	5 頭頸部外傷による頭痛（例：外傷による急性硬膜下血腫） 6 頭頸部血管障害による頭痛（例：くも膜下出血・脳内出血） 7 非血管性頭蓋内疾患による頭痛（例：脳腫瘍） 8 物質またはその離脱による頭痛（例：薬物乱用） 9 感染症による頭痛（例：脳炎・髄膜炎） 10 ホメオスターシスの障害による頭痛（例：高血圧性） 11 頭蓋骨・頸・眼・耳・鼻・副鼻腔・歯・口に起因する頭痛 12 精神疾患による頭痛（例：心身症・疼痛性障害）
第3部：頭部神経痛・中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛	13 頭部神経痛および中枢性顔面痛（例：三叉神経痛） 14 その他の頭痛・頭部神経痛・中枢性あるいは原発性顔面痛

Fig.1 国際頭痛分類第2版の概略³⁶⁾

第1部 分子状水素含有水飲用による2型糖尿病腎症患者への影響

第1章 目的

分子状水素含有水飲用による2型糖尿病患者の病態に対する影響を確認することを目的とした臨床的検討を実施する。

第2章 方法

第一節 対象

東京都立墨東病院内科外来に、2013年12月~2014年4月の間に糖尿病を主訴として受診した患者のうち、インホームド・コンセントとして十分な説明を同一医師より受け承諾をされた患者を対象とした。

第二節 材料

使用した分子状水素含有水は、分子状水素含有水として市販されている株式会社 K-TOP「高分子ナノ水素水[スパシア]®」を用いた。容量は550ml、含有水素濃度0.7ppm~1.4ppm(商品表示)(以後分子状水素含有水を水素水と略す)。

第三節 研究方法

1.研究倫理対応

東京都立墨東病院倫理委員会に研究目的、研究方法、検査項目、検体の採取量、説明書同意書を諮り、承認が得られた上で実施する。

2.測定項目

対象患者は飲用する前後で体重、血圧を測定し、通常健康保険診療の生化学、血液学検査を行う。測定項目はmAlb、NAG、eGFR、GOT、GPT、LDH、ALP、 γ GTP、TC、HDL-C、TG、HbA1c、ホモシステイン、高感度CRPである。また、酸化ストレスマーカーとしては8-OHdGと酸化LDLの測定を行った。

3.実施方法

3-1. 飲用方法

対象患者に水素水を1日1本(550ml)で、できる限り少ない回数で飲用することを指示した。

3-2.研究実施方法

水素水の飲用前に対象患者に飲用実態調査書(アンケート調査用紙①参照)を送付し、日々の飲用過程を記入してもらい、飲用実態を収集した。受診時、飲用する前後で血液、尿検査をする。アンケート調査書は水素水飲用終了過去2

ヶ月後、担当医師に提出してもらうように依頼した。

4.検定方法

統計手法は、T検定を行った。

第3章 結果

第一節 対象

1. 患者背景

同意が得られた対象患者は合計6名であった。男性5名、女性1名であり、平均年齢は 54.33 ± 9.67 歳であった(表1)。

2. 対象患者の病態

対象患者の罹患情報は表を示したように全員の主な症状は2型糖尿病で、腎症と高血圧症の病気を併発していた(表1)。

表1 患者の疾患情報

患者 No.	1	2	3	4	5	6
性別	M	M	M	F	M	M
年齢	65	45	54	63	41	58
疾患	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病
情報	腎症1期	腎症1期	腎症1期 高血圧症	腎症2期	腎症3期 高血圧症	腎症1期

第二節 血液と尿の検査結果

血液と尿の検査結果について表2に示した。腎機能に関する検査値のうち、尿中微量アルブミン補正(mAlb/Cr)の平均値は水素水を飲用1ヶ月後に上昇する傾向が見られた。推算糸球体濾過量の平均値は水素水を飲用1ヶ月後に一旦低下し、2ヶ月後では飲用前より上昇する傾向を示した。また、NAG(N-acetyl- β -D-glucosaminidase)の平均値は飲用前と比べ、飲用後のほうが減少する傾向が見られ、尿中クレアチニン濃度で補正したNAG指数の平均値も

NAG の平均値と同じ変化傾向を示した。

しかし、血糖コントロールに関する HbA1c の平均値は飲用前後の大きい変化は見られなかった。

脂質について総コレステロール(TC)の平均値は飲用 1 ヶ月後に一旦上昇し、2 ヶ月後では飲用前より低下する傾向を示した。また、中性脂肪(TG)の平均値は飲用前と比べ、飲用後のほうが減少する傾向が見られる。

表 2 飲用前と飲用後 1 ヶ月、2 ヶ月血液、尿中各項目の変化状況(Mean±SD)

検査項目(Mean±SD)	飲用前	1 ヶ月後	2 ヶ月後(5 人)
体重(Kg)	75.17±16.33	74.93±16.20	79.82±10.88
収縮期血圧(mmHg)	146.33±17.59	147.50±11.00	147.60±21.61
拡張期血圧(mmHg)	89.17±16.33	92.83±13.24	92±13.60
mAlb(mg/l)	121.08±252.39	94±176.31	172.92±274.24
mAlb/Cr(mg/g-Cr)	91.18±169.12	141.22±240.21	146.36±216.27
NAG(U/l)	11.57±9.39	3.62±3.28	9.6±15.32
NAG/Cr(U/g-Cr)	10.66±8.40	8.01±4.17	9.56±11.31
eGFR	79.72±20.58	75.65±14.79	84.56±23.43
HbA1c	8.18±1.20	8.30±1.25	8.84±1.38
GOT(U/l)	25.83±16.22	27±12.85	28.2±20.66
GPT(U/l)	30±19.60	31.5±15.54	31.4±16.41
LDH(U/l)	162.83±8.47	163±22.05	170.8±25.13
ALP(IU/l)	217.83±56.93	246.17±86.84	217.4±62.83
γGTP(IU/ml)	52.17±56.36	47.33±41.44	52.4±45.28
TC(mg/dl)	198.33±32.92	200.17±22.89	183.6±18.45
HDL-C(mg/dl)	45.83±7.14	47.83±7.28	42±4.47
TG(mg/dl)	342.17±476.06	232.17±206.99	258.8±255.63
ホモシステイン(nmol/ml)	12.17±4.43	11.7±3.40	11.52±3.66
高感度 CRP(mg/l)	0.16±0.18	0.12±0.14	0.11±0.10

さらに、対象患者個々の値を詳しく見ると (Fig.2~8)、対象患者それぞれの病態進行状況により水素水飲用前後で各項目の変動状況は大きいですが、個人の差による影響も大きいことがわかる。しかし、各項目で有意差は見られなかった。

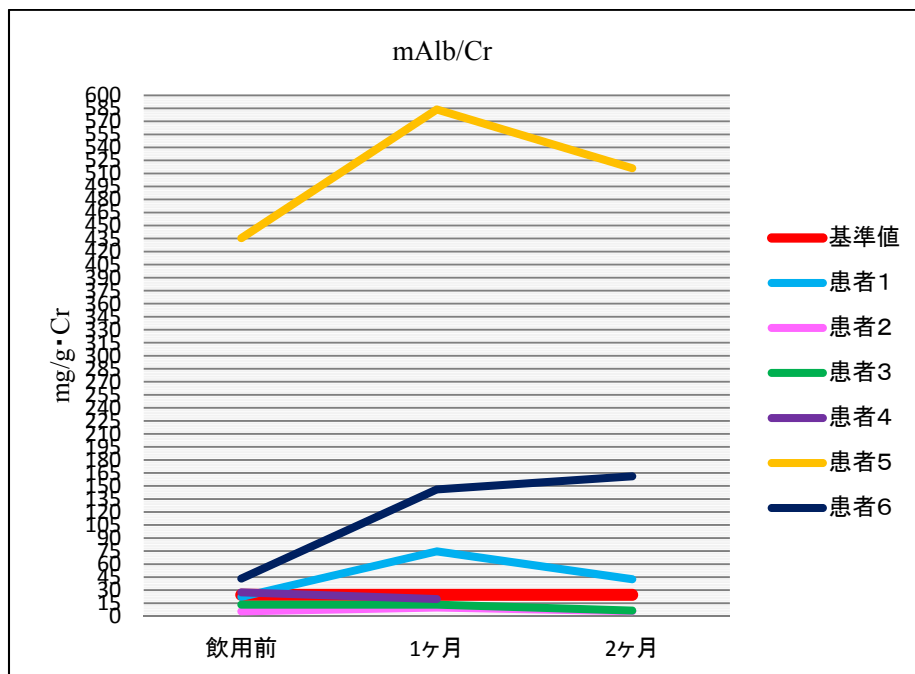


Fig.2 飲用前後 mAlb/Cr の変化状況

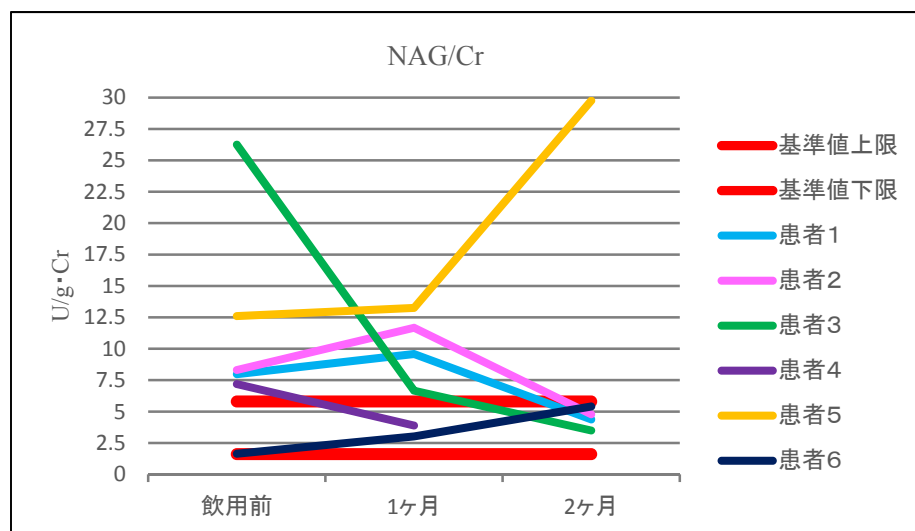


Fig.3 飲用前後 NAG/Cr の変化状況

mAlb/Cr 値は対象患者 1、5、6 においていずれも基準値以上であるが水素水飲用に伴う変化が見られた。対象患者 1、5 では飲用後一旦上昇した後に低下したが、対象患者 6 では飲用後若干増加傾向であった(Fig.2)。NAG/Cr 値に関しては、対象患者 6 以外は、水素水飲用前は基準値を越えていたが、飲用したことで対

対象患者 5 以外はすべて基準内の値になった。詳細に見ると対象患者 1 と 2 は飲用後一旦上昇した後に低下する傾向が見られ、対象患者 5 が大きく増加し、対象患者 6 は若干の上昇する傾向が見られた(Fig.3)。

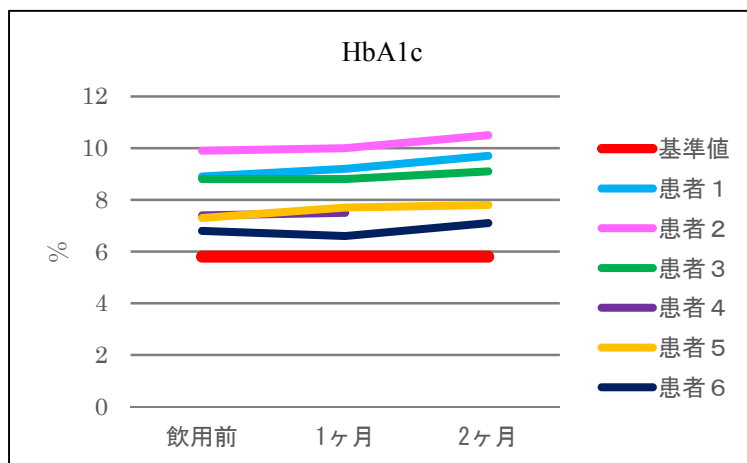


Fig.4 飲用前後 HbA1c の変化状況

HbA1c は、全ての対象患者が基準値以上であり、何れも水素水飲用後に上昇傾向があるように見えるが、明らかに影響があると思われる変化は認められなかった (Fig.4)。

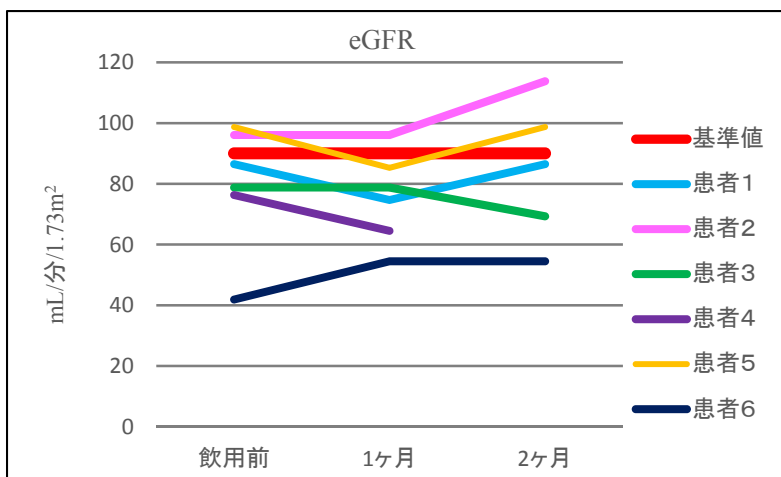


Fig.5 飲用前後 eGFR の変化状況

eGFR 値は、全体に上昇傾向が認められたが、対象患者 1, 4, 5 のように飲用後、1ヶ月では一端低下する症例もあった(Fig.5)。

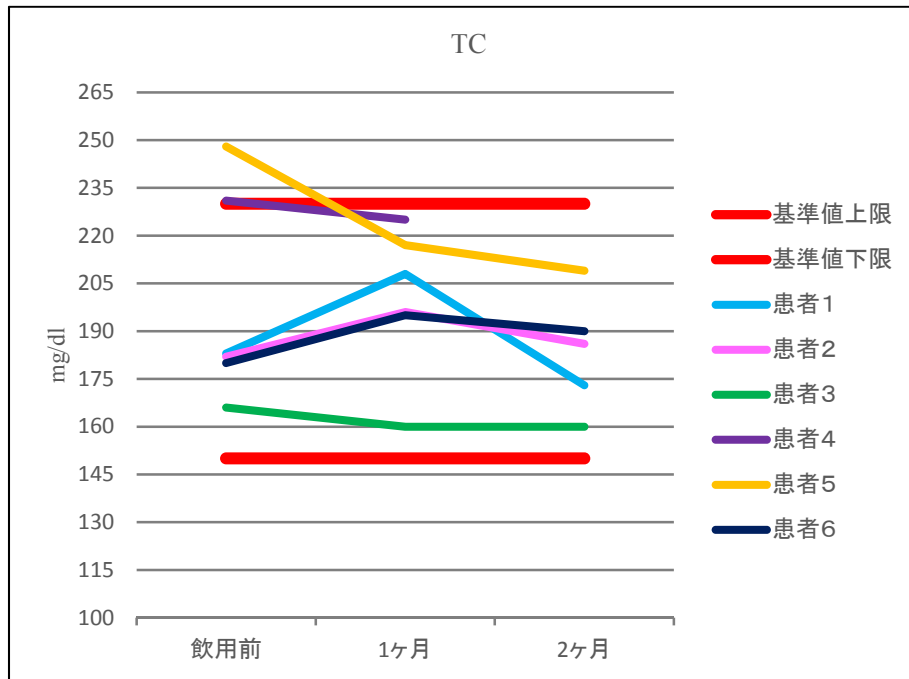


Fig.6 飲用前後 TC の変化状況

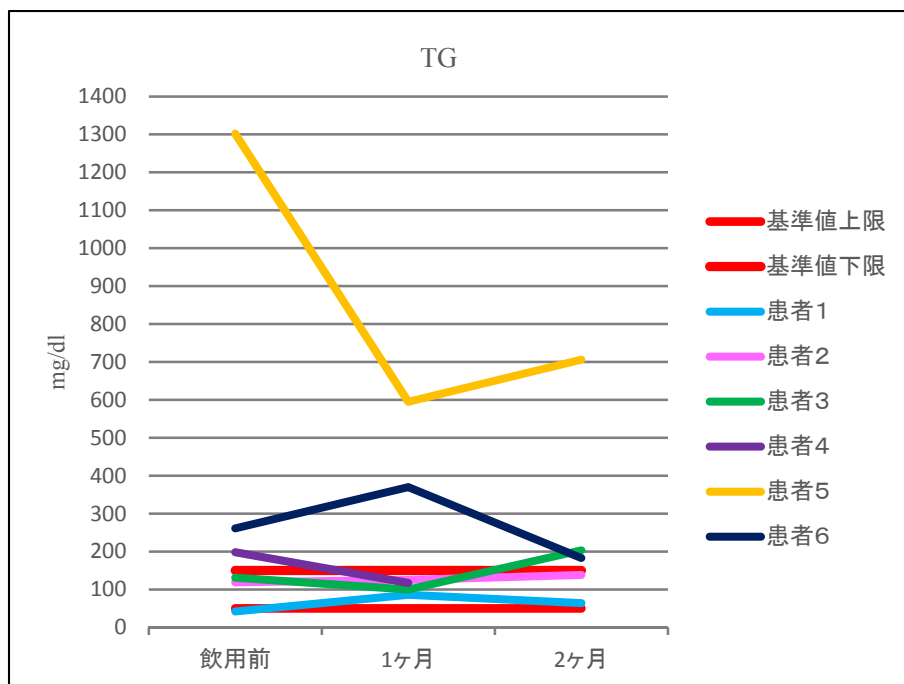


Fig.7 飲用前後 TG の変化状況

TC 値は、対象患者 5 で飲用後に基準値範囲内に戻り低下傾向が見られるが、他の患者はすべて基準範囲内での変動であった(Fig.6)。TG 値はあまり統一性が認められず、個々の患者の変化であると思われる(Fig.7)。

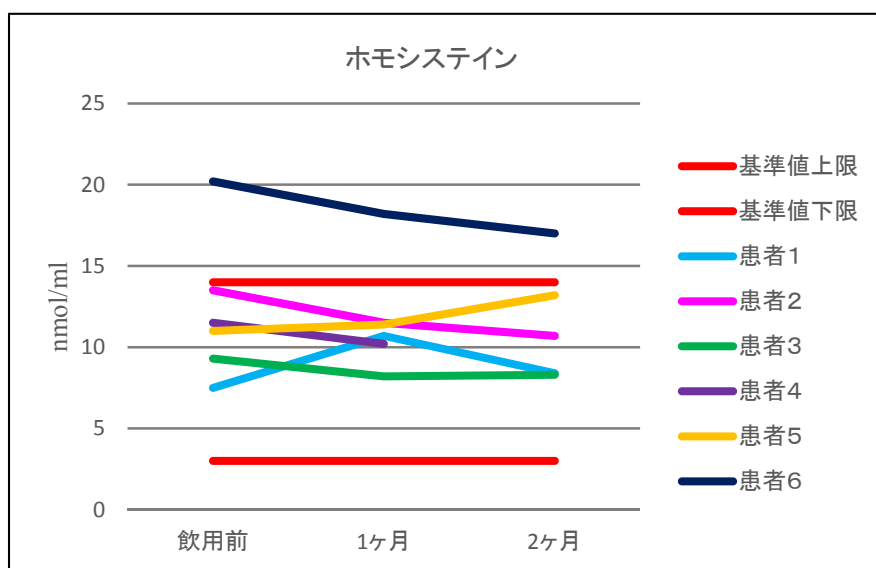


Fig.8 飲用前後ホモシステインの変化状況

ホモシステイン値は、対象患者 6 が基準値を超えているものの、水素水飲用により低下傾向が見られた(Fig.8)。

第三節 酸化ストレスマーカー(酸化 LDL、8-OHdG/Cr)の検査結果

活性酸素の攻撃によって傷ついた遺伝子、8-OHdG(8 ヒドロキシデオキシグアノシン)という物質が尿中に直接排出されると言われている。そこで尿を採取し、解析することにより、対象患者が受けている酸化ストレスの度合いを測定する方法である。対象患者の 8-OHdG/Cr 値は 14 ng/mg CRE 以上になると DNA 酸化ダメージを受け、8-OHdG/Cr 値は 20 ng/mg CRE 以上になれば強度の DNA 酸化ダメージを受けていると考えられている⁴⁰⁾。

今回、対象患者 1~4 に対して酸化ストレスマーカーの測定を行った。酸化 LDL 平均値においては、飲用 1 ヶ月後に一旦上昇し、2 ヶ月後では低下する傾向が見られた。8-OHdG/Cr 平均値では飲用前より飲用後のほうが減少する傾向が見られた(表 3)。

表3 飲用前と飲用後1ヶ月、2ヶ月酸化ストレスマーカーの変化状況(Mean±SD)

検査項目(Mean±SD)	飲用前	1ヶ月後	2ヶ月後(3人)
酸化 LDL(U/l)	146.75±26.5	164.75±52.61	129.33±22.81
8-OHdG/Cr(ng/mg·Cr)	32.98±8.53	30.38±2.18	29.03±3.97

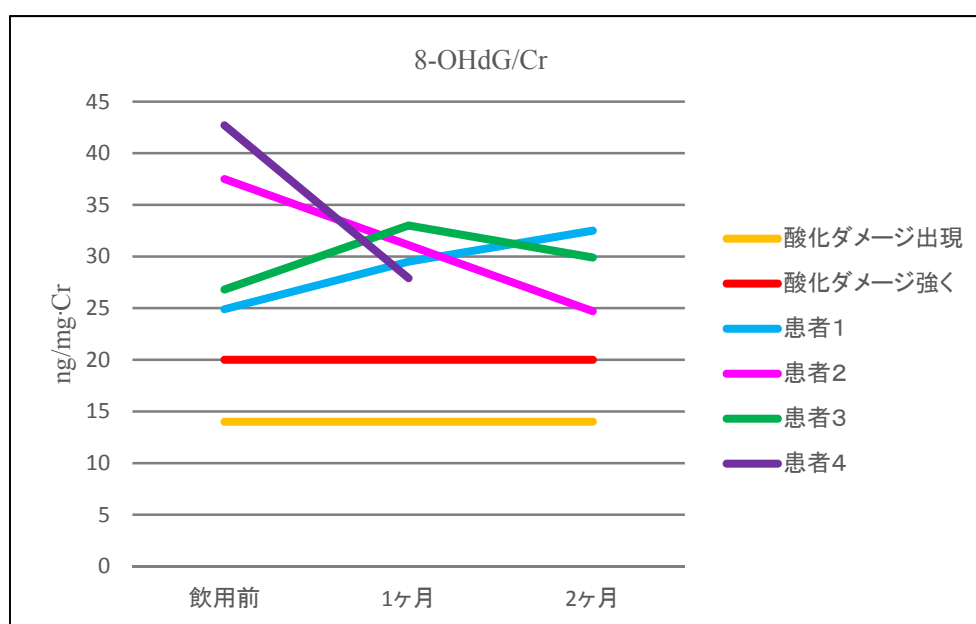


Fig.9 飲用前後 8-OHdG/Cr の変化状況

Fig.9 おいて、対象患者の全員は 20 ng/mg cre を越えていたことから、強度の DNA 酸化ダメージを受けていることが明らかになった。また、対象患者 1 を除く、全員は飲用 2 ヶ月後に 8-OHdG/Cr が低下する傾向が見られた。

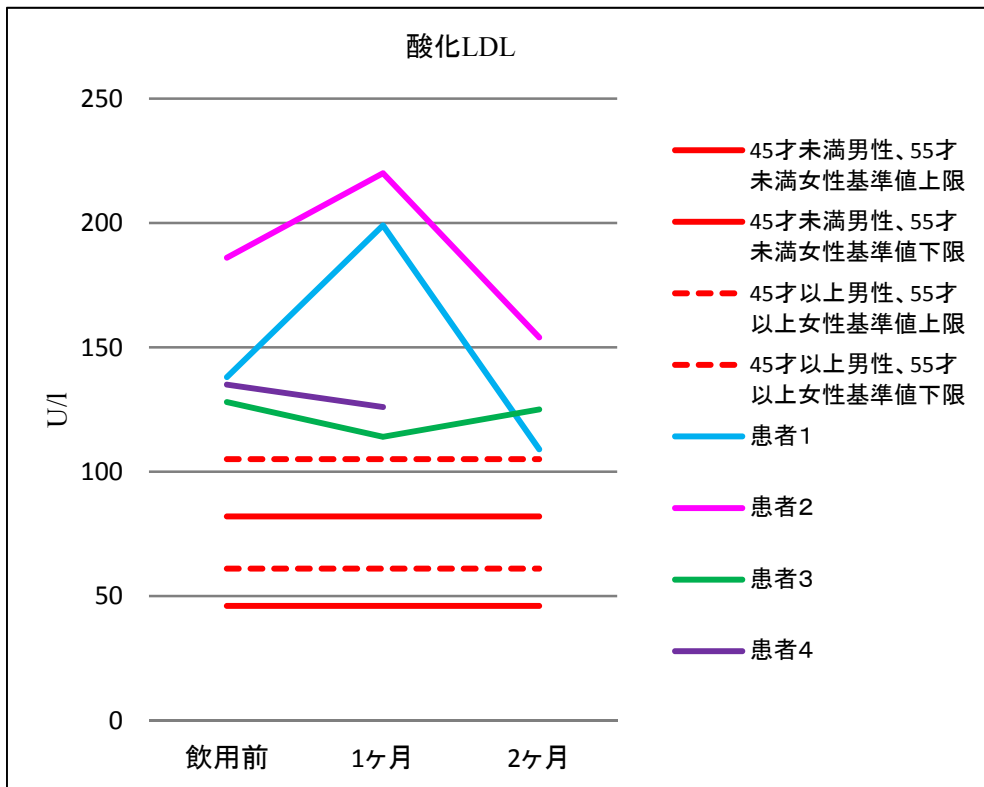


Fig.10 飲用前後酸化 LDL の変化状況

Fig.10 おいて、対象患者全員の酸化 LDL 値は基準値よりかなり高かった。また、対象患者 1 と 2 において飲用 1 ヶ月後に一旦上昇し、2 ヶ月後では低下する傾向が見られた。

第四節 飲用実態調査書(アンケート調査用紙①参照)

今回、対象患者 6 人に調査書を送付し受診時に医師に提出してもらうように依頼したが、最終的に対象患者 3 人の回収しか行えなかった。

第 4 章 考察

糖尿病腎症の診断について、早期腎症の診断は微量アルブミン尿の出現の有無によって行い、腎機能の評価に用いられる GFR と eGFR を指標にすることが推奨されている⁴¹⁾。本研究では、対象患者それぞれの病態進行状況により水素水飲用前後で各項目の変動状況は大きい、病態のレベル・水素水の飲用量・

飲用回数等の個人の差による影響も大きいと思われる。

対象患者 1 においては mAlb/Cr 値が一旦上昇した後に減少する傾向が見られたが、eGFR 値が飲用 1 ヶ月後に一旦低下し、2 ヶ月後に上昇する傾向が見られた。その変化により、水素水の効果は 2 型糖尿病腎症病態進行状態に対して、効果発現には時間が必要と思われる。

腎症 3 期の対象患者 5 の結果について、HbA1c 値を除く、各検査項目の変動状況は大きかった。その原因は対象患者 5 が水素水を飲用する前後において生活関与があると思われた。水素水の飲用量との関連性があるとも考えられる。また、水素水は本研究の飲用量での単独では、顕性腎症期の対象患者に対する水素水の病態進行抑制効果は著しくないと考えられる。

対象患者 6 では mAlb/Cr 値と eGFR 値が飲用 1 ヶ月後に一旦上昇し、2 ヶ月後ではそのまま推移した。その結果から、水素水の効果は 2 型糖尿病腎症 1 期の病態進行状態に対して抑制していると考えられる。

対象患者 1~4 は水素水飲用 2 ヶ月後に NAG/Cr 値は基準値の範囲に戻ることが見られた。一方、対象患者 5、6 は水素水飲用 2 ヶ月後に NAG/Cr 値は上昇する傾向が見られた。尿中 NAG は、主として近位尿細管由来の逸脱酵素であり、尿細管障害の早期発見に有用であると言われている。その変化により、2 型糖尿病腎症 3 期の患者より病態が軽度である腎症 1 期の患者に対する方が、水素水の病態進行抑制効果は顕著であると考えられる。

ホモシステイン(homocysteine)は動脈硬化性疾患、糖尿病との関連が示唆されている物質であり、対象患者 6 において水素水飲用後、ホモシステイン値が減少する傾向が見られたが、水素水のホモシステインに対する影響をさらに検討する必要があると考える。

また、酸化ストレスマーカーの検査結果について、対象患者の全員は強度の酸化ダメージを受けていることが明らかになった。対象患者 2~4 は飲用 2 ヶ月後に 8-OHdG/Cr が低下する傾向が見られた。一方、対象患者 1 では、飲用 2 ヶ月後に 8-OHdG/Cr が上昇する傾向が見られた。さらに、酸化 LDL の結果について、対象患者 1 と 2 において飲用 1 ヶ月後に一旦上昇し、2 ヶ月後では低下することが見られた。これらの結果から、対象患者の飲用する状況により水素水の

病態進行抑制効果と対象患者の飲用する方法は関連性があると思われる。

したがって、2型糖尿病腎症の患者において水素水の飲用量と飲用方法に関する研究をさらに検討すべきと考える。

第2部 分子状水素含有水飲用による頭痛患者への影響

第1章 目的

臨床的に頭痛に有効とされている抗酸化物質は余分な活性酸素を消去すれば頭痛の病態にアプローチできる可能性が考えられる。そこで、頭痛の症状の実態とそれらの症状の変化を分子状水素含有水摂取前後で比較し、有効性について検討することを目的とする。

第2章 方法

第一節 対象

医療法人湘清会さだもとクリニックに、2013年11月~2014年2月の間に頭痛を主訴として受診した患者のうち、インホームド・コンセントとして十分な説明を同一医師より受け承諾をされた患者を対象とした。

第二節 材料

使用した水素水は、分子状水素含有水として市販されている株式会社 K-TOP「高分子ナノ水素水[スパシア]®」を用いた。容量は 550ml、含有水素濃度 0.7ppm~1.4ppm(商品表示)。以後分子状水素含有水を水素水と略す。

使用した調査書②：対象患者の頭痛背景、頭痛状態、頭痛現状を調査することを目的としたアンケート調査を実施する。(アンケート調査用紙②)

調査書③：水素水を飲用中、対象患者の飲用実態について把握することを目的としたアンケート調査を実施する。(アンケート調査用紙③)。

調査書④：水素水を飲用後で対象患者の頭痛変化状況を調査することを目的としたアンケート調査を実施する。(アンケート調査用紙④)。

第三節 研究方法

1.研究倫理対応

医療法人湘清会さだもとクリニック倫理委員会(委員は外部委員を含む 5 人)に研究目的、研究方法、検査項目、検体の採取量、説明書同意書を諮り、承認が得られた上で実施する。

2.測定項目

対象患者は飲用する前後で通常健康保険診療の生化学、血液学検査を行う。測定項目は UA、BUN、CRE、随時血糖、HbA1c(NGSP)、CRP、TP、TG、動脈硬化指数、GOT、GPT、ALP、 γ GTP、LDH、HDL、LDL、TCH、CPK であった。

3.実施方法

3-1. 飲用方法

頭痛人、一日、550ml 一本を規定量としてできるだけ少ない回数で飲用するように指示をした。

3-2.研究実施方法

受診時、説明同意が得られた対象患者に飲用前の血液検査を行い、同時にアンケート調査書(アンケート調査用紙②～④)を手渡す。アンケート調査書は水素水飲用終了過去 1 ヶ月後、担当医師に提出してもらうように依頼した。

4.検定方法

頭痛の状態と飲用実態についてマイダス(MIDAS : Migraine Disability Assessment Scale)と VAS(Visual Analogue Scale)を使用。また、統計手法は、wilcoxon の順位和検定を使用。

第3章 結果

第一節 対象

1. 患者背景

同意が得られた対象患者は合計10名であった。男性3名、女性7名であり、平均年齢は42.30±12.81歳であった(表4)。

2. 対象患者の病態

対象患者の罹患情報ではすべての対象患者の主な症状は頭痛であり、その他の合併症を確認した(表4)。また、今回受診した対象患者の頭痛は頭痛ガイドラインによる分類では片頭痛5名、緊張性頭痛4名、群発頭痛1名であった。

頭痛は他の診断名が明らかになる以前より存在し、他の疾患の病状は調査期間中変化がなかったことを確認した。

表4. 対象患者の頭痛の分類と受診の情報

患者番号	性別	年齢	頭痛の分類	受診の病名
1	F	56	片頭痛	頭痛、高血圧
2	F	30	片頭痛	頭痛、胃炎
3	F	27	片頭痛	頭痛、胃炎、腰痛
4	F	48	緊張性頭痛	頭痛、胃炎、逆流性食道炎
5	F	60	緊張性、群発傾向	頭痛、甲状腺機能低下症
6	M	59	緊張性	頭痛、高血圧
7	F	46	緊張性	頭痛、高脂血症
8	M	23	緊張性	頭痛
9	F	37	片頭痛	頭痛、不安神経症
10	M	37	片頭痛	頭痛

第二節 血液と尿の検査結果

血液と尿の検査結果について表 5 を示した。CRP、TG、ALP、HDL 等で数値的に変化はあるものの、正常値範囲内の変動であるため疾病や異常な変化とは考えられない。しかし、影響がなかったとも言い切れない結果である。

表 5 頭痛対象患者の血液と尿の検査結果

検査項目(Mean±SD)	飲用前平均値	1ヶ月後平均値
UA(mg/dl) (8 人)	3.99 ±1.30	3.98 ±1.58
BUN(mg/dl)	10.73±2.72	11.14±4.42
CRE(mg/dl)	0.62±0.10	0.64±0.11
随時血糖(mg/dl) (9 人)	81.44±12.03	85.78±12.66
HbA1c(NGSP) (7 人)	5.04±0.27	5.00±0.32
CRP(mg/dl) (9 人)	0.31±0.56	0.23±0.18
TP(g/dl)	7.28±0.34	7.19±0.42
TG(mg/dl)	99.90±53.85	86.70±37.64
動脈硬化指数 AI (9 人)	1.99±0.50	2.02±0.53
GOT(U/l)	17.90±4.61	18.40±4.63
GPT(U/l)	17.10±5.01	16.20±5.40
ALP(U/l) (9 人)	200.33±54.68	192.67±54.36
γGTP(U/l)	27.50±22.62	26.10±17.00
LDH(U/l) (9 人)	175.33±23.91	165.67±13.78
HDL (mg/dl)	65.67±9.68	66.00±13.21
LDL(mg/dl)	125.56±20.77	129.67±24.71
TCH(mg/dl)	210.33±22.74	211.33±28.27
CPK(U/l) (6 人)	78.83±18.32	81.17±17.73

第三節 アンケート調査結果

3-1. 対象患者の頭痛背景

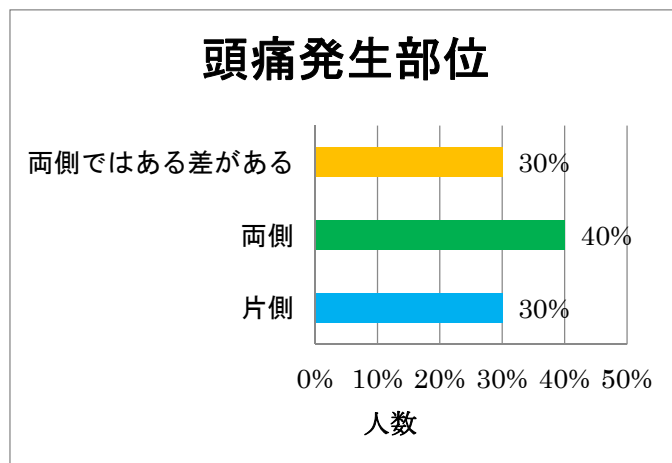


Fig.11 頭痛発生部位

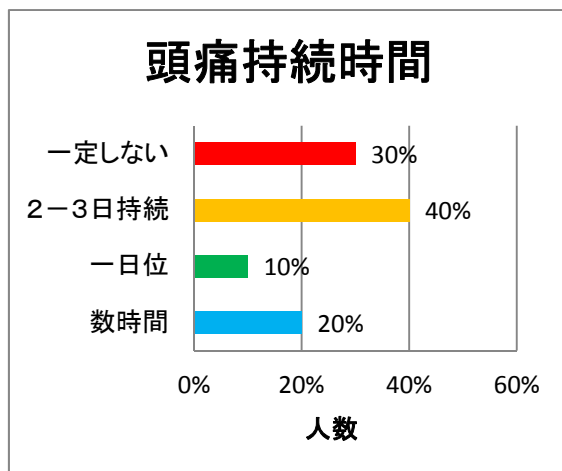


Fig.12 頭痛持続時間

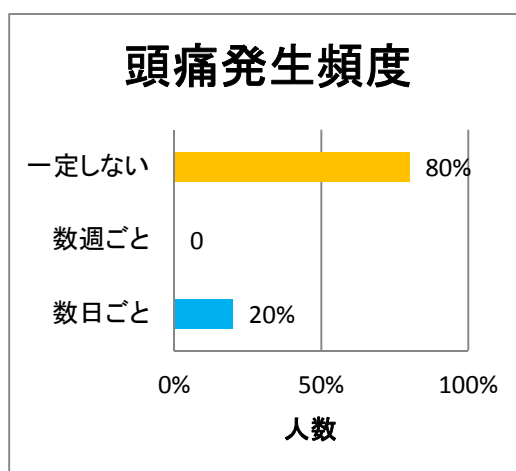


Fig.13 頭痛発生頻度

対象患者に対して頭痛発生部位、持続時間などの頭痛と関連する疾患や背景を調査した。アンケート(別紙資料②、④参照)は10名回収した。頭痛発生部位は両側が4名(40%)、片側が3名(30%)であった(Fig.11)。また、頭痛が発生する持続時間について、2-3日持続すると答えた人は4名と一番多く、発生頻度においては一定しないと答えた人が割りと多かった。(Fig.12,13)。

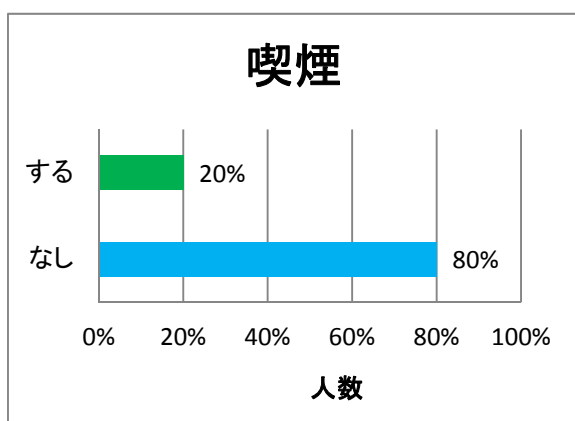


Fig.14 対象患者の喫煙の有無

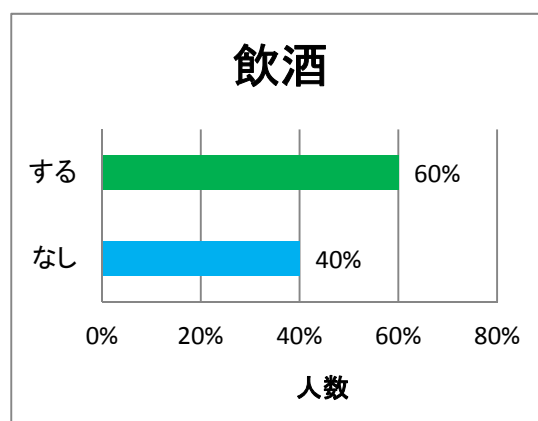


Fig.15 対象患者の飲酒の有無

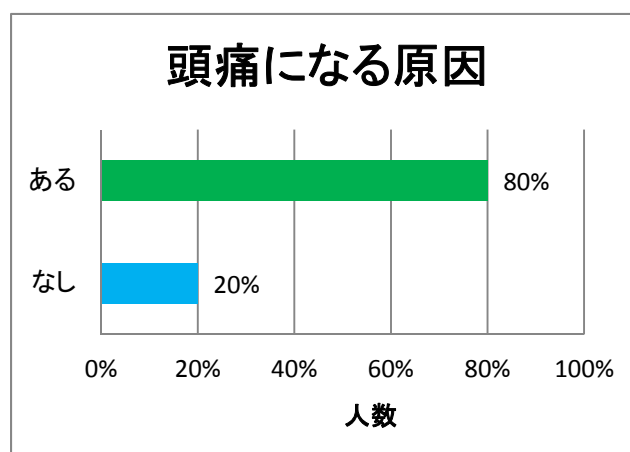


Fig.16 頭痛を誘引するきっかけの有無

頭痛を患う対象患者のうち、喫煙者は2名(20%)であった。(Fig.14)。一方、飲酒をする人は半数以上を超えた(Fig.15)。また、「頭痛になる何かきっかけがあったか」についてあったと答えた人は80%と高い割合を占めていた(Fig.16)。その理由は睡眠不足、ストレス、血圧高め、生理前、肩凝り、メガネを常にかけている、気疲れなどであった。

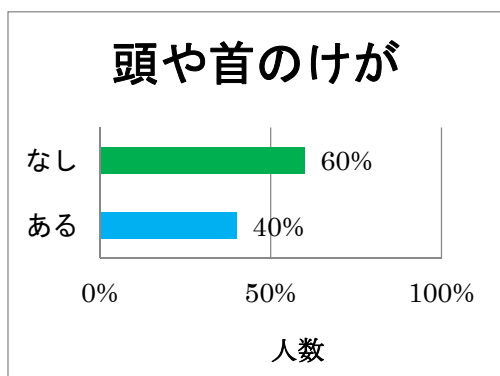


Fig.17 対象患者の頭や首のけがの有無

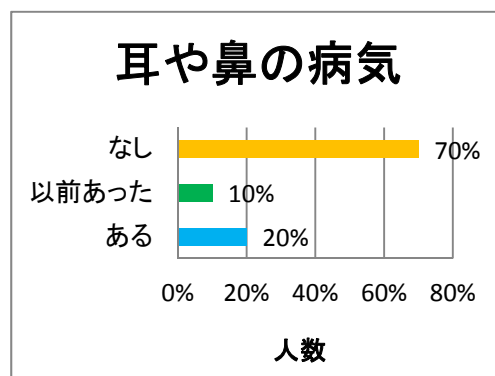


Fig.18 対象患者の耳や鼻の病気の有無

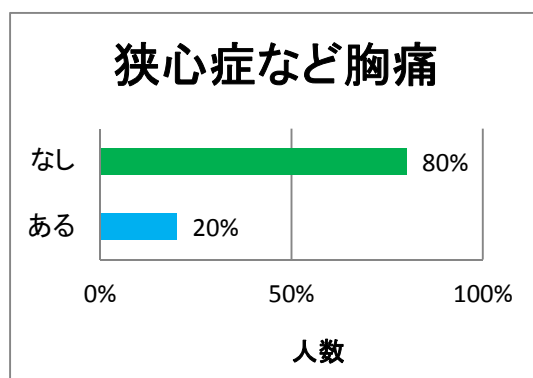


Fig.19 対象患者の狭心症などの胸痛の有無

「頭や首のけがや肩が悪いために頭痛が出たか」という質問に対しては「そうではない」と答えたのは60%を占め(Fig.17)、「耳や鼻の病気がなし」と答えた人と「いままで胸がいたくなったり、狭心症と言われたことはない」と答えた人の割合もそれぞれ70%、80%と高かった。(Fig.18,19)。

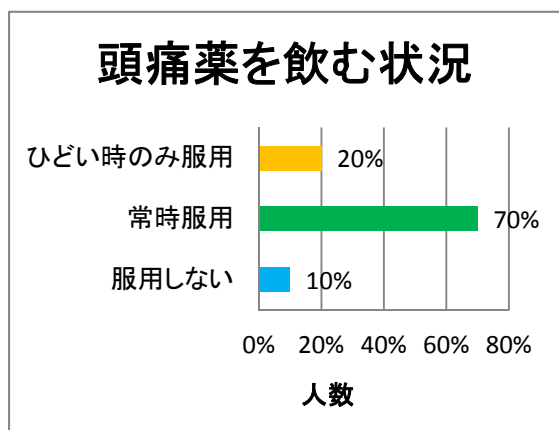


Fig.20 頭痛時の頭痛薬服用の有無

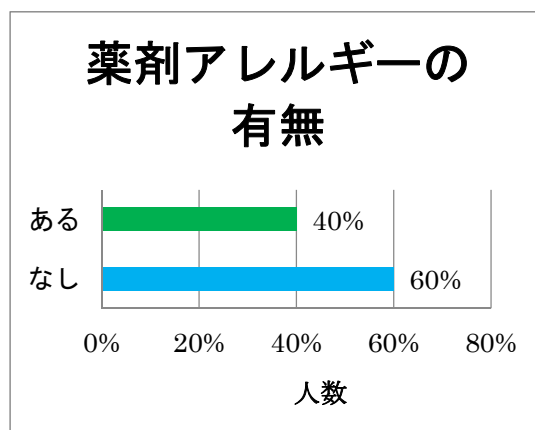


Fig.21 薬剤アレルギーの発症歴

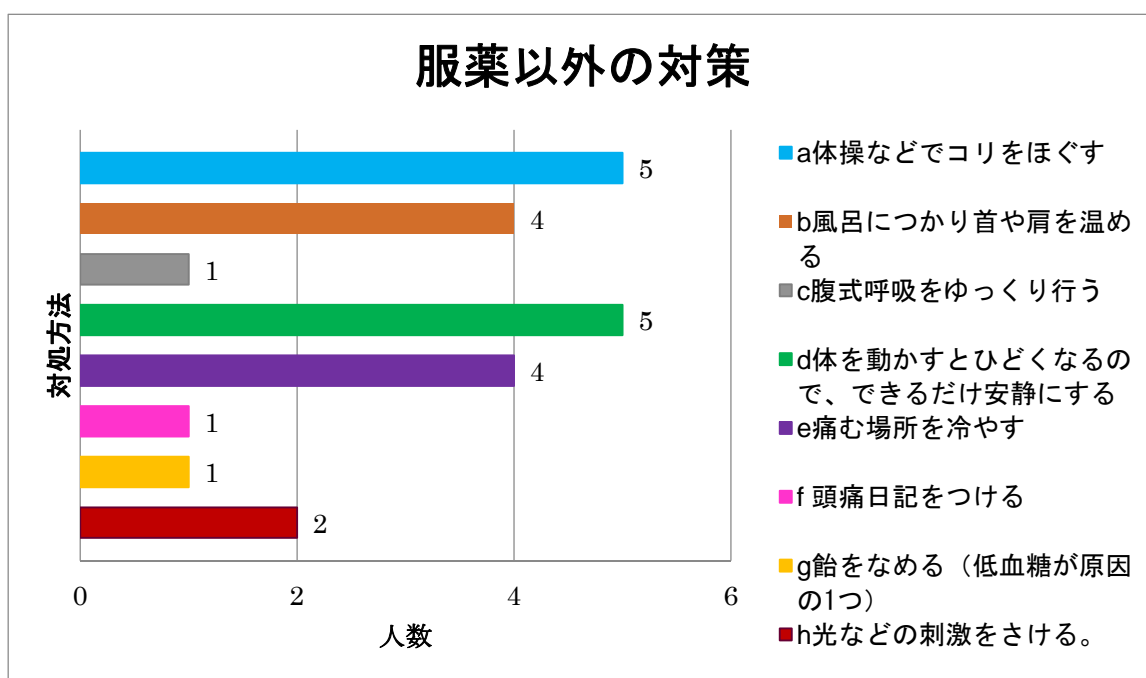


Fig.22 頭痛時の服薬以外の対処方法

また、頭が痛いとき薬を内服する人の割合が高かった(Fig.20)。薬でアレルギーが出たことがある人の割合は 40%であった(Fig.21)。なお、頭痛がある時、服薬以外の対策について、「体操などでコリをほぐす」、「体を動かすとひどくなるので、できるだけ安静にする」、二つの方法を多く選んでいることが明らかであった(Fig.22)。さらに、「シップを貼ったり、塗り薬を塗る」の対策を利用することなどの回答であった。

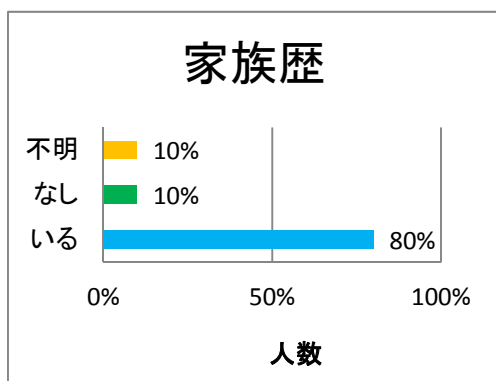


Fig.23 家族に頭痛もちの人の有無

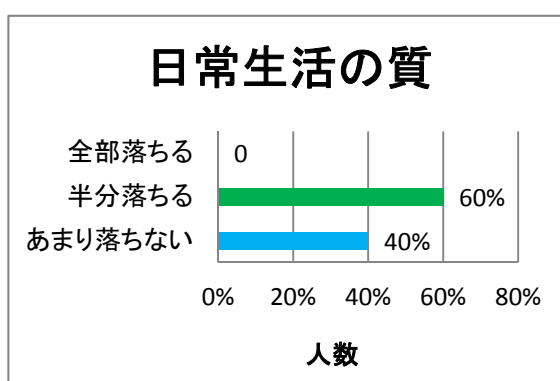


Fig.24 頭痛による日常生活の質の低下状況

「両親、祖父母、兄弟などに頭痛もちの人がいる」と答えたのは80%を占め(Fig.23)、頭痛のために日常生活の質が落ちるかどうかについて「約半分程度質が落ちる」と答えた人が60%、「あまり落ちない」と答えた人が40%の結果を示した(Fig.24)。

3-2. 頭痛の状態について評価

頭痛随伴症状の多くは、痛みを主訴とする自覚的症状であるため客観的に把握することは難しいとされてきた。現在「痛み」を客観的にとらえるための指標がいくつか提示されている。とくに、定量的な評価法として VAS (Visual Analogue Scale)は頭痛の痛みを客観的に評価する方法として利用される⁴²⁾。VAS (Visual Analogue Scale)は痛みの評価尺度のひとつ、10センチの線に、考えられうる最高の痛みを10、痛みなしを0としてその線上に痛みの程度を示してもらう方法とした。

今回、10名対象患者に頭痛の状態についてVASで調査を行った(Fig.25)。10名対象患者中、7名はVASの評価法で頭痛の程度の改善を確認された。統計的にも頭痛を有意な抑えることが認められた($p < 0.05$)。

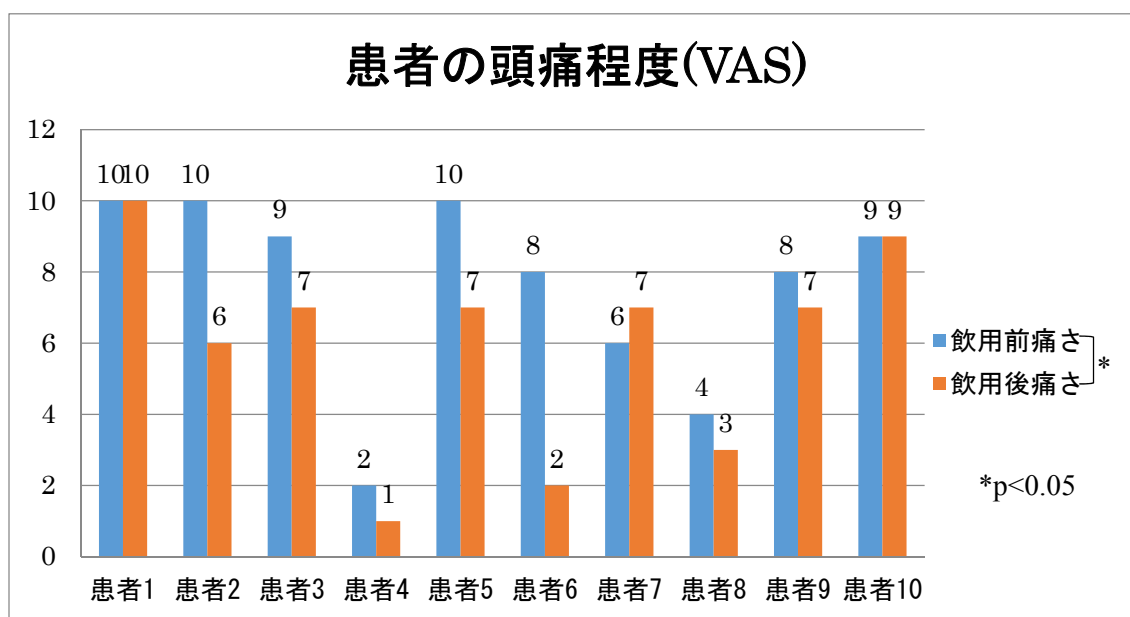


Fig.25 頭痛患者の頭痛程度(VAS)

同様に、VAS の評価を用いて、頭痛随伴症状の激しさを評価した結果、頭痛を有意に抑える対象患者 2 では、頭痛と一緒に起きている肩凝りが飲用前、8 から水素水を飲用後 4 に著しく変わった。対象患者 5 では頭痛と一緒に起きている悪心、嘔吐などの症状は飲用前 10 から飲用後 5 に減っていることをわかった。

さらに、対象患者から水素水を飲用したのち、「薬が効くやすくなった、気持ち悪いのが少しよくなった」、「SG の飲む回数が以前より少なくなった」、「精神的にも、イライラ感が少なくなった、体調が良くなった」、「頭痛の出現頻度が減った」などの改善があったと回答していた。

3-3. 頭痛の現状について評価

頭痛のために日常生活に支障があるかどうかについて、水素水を飲用後、対象患者のうち、頭痛のために仕事や勉強や家事ができなくなったり、付き合いの用事ができなくなった回数を減ったという回答であった。

3-4. 分子状含有水を飲用する状況

対象患者は水素水を飲用する状況について 10 名のアンケート調査表(別紙資料③)を回収し、データをまとめた(表 6)。水素水を飲用し、何らかの効果を感じた対象患者 2,3,5,6,7 は毎日、水素水の規定量 1 本を飲みきれていることが判明した。一方、頭痛に何ら効果を感じていない対象患者のうち対象患者 4 以外の 4 名は水素水を飲みきれないという結果であった。

表 6 1 ヶ月中、水素水を飲用する情報

患者番号		1	2*	3*	4	5*
頭痛分類		片頭痛	片頭痛	片頭痛	緊張性頭痛	緊張性、群発傾向
性別		F	F	F	F	F
年齢		56	30	27	48	60
飲み切れた	1 回	26%	50%	100%	3%	
	2 回	35%	50%		35%	19%
	3 回	6%			61%	39%
	3 回以上	23%				29%
飲み切れな い	半分以上					
	半分程度					
	半分以下	10%				

患者番号		6*	7*	8	9	10
頭痛分類		緊張性	緊張性	緊張性	片頭痛	片頭痛
性別		M	F	M	F	M
年齢		59	46	23	37	37
飲み切れた	1 回			3%		
	2 回	10%	19%	67%		
	3 回	87%	29%	10%	16%	
	3 回以上	3%	52%		52%	90%
飲み切れな い	半分以上			6%	6%	10%
	半分程度					
	半分以下			16%	26%	

第4章 考察

今回、対象患者は全体として一次性頭痛の患者であり、ほとんどの対象患者が、頭痛の家族歴を持ち、頭痛になる何かきっかけがあったことが明らかになった。且つ、頭痛の再発を抑えるため、患者自身は色々な対策を行っているが、有効な方法が見出せていなかった。本研究の患者アンケート調査によると、水素水飲用により、頭痛を発生する前に表れる症状や頭痛と一緒に起きている症状を減らせるとの回答があり、頭痛の程度を有意に抑えることがわかった。少なくとも痛みに対してはVAS評価で70%の対象患者において、水素水が頭痛に対して有効であった。また、効果が感じられなかった対象患者は、充分水素水を飲んでいなかったことが判明した。随伴症状の改善に対しても有効性が示唆された。対象患者の飲用する状況により頭痛を抑える程度と対象患者の飲用する方法は関連性があると考えられる。水素水を飲む量に関しては、可能であれば1日あたり1.5Lを目安にすると良いと言われている。日常水分をあまり摂取しない人であっても、毎日550mlずつ飲む習慣をつけるだけでも随分とその効果を実感することができると思われる。また、一度に大量に飲むのではなく何回かに分けて飲んだほうが効果は高いと言われていたが、実は水素水に含まれている水素は、その取扱いが非常にデリケートなものである。入っている容器をあけるとその瞬間から水素が逃げると考えられる。そのため、水素水の飲用の仕方と1容器当りの飲用回数の兼ね合いは難しく、開封したらきちんとフタをするなど工夫し、あるいは容器を開封した後できるだけ早く飲むようにするなどの指示はしたが、どの程度遵守して飲用できたが定かではない。今後は対象患者が飲用方法の実際を体験した上で、研究の実施をするべきと考える。

総括

現在、分子状水素は生体内における体内動態や分布に関する研究が進んでいる。分子状含有水を飲用した30分後の呼気には、体積比で50ppmの分子状水素が検出され、筋肉質の人は分子状水素の出現時間が遅くなると言われている²⁴⁾。

下内章人ら⁴³⁾の研究結果により、摂取した水素分子のうち 59%は呼気中に排気されるが、残り 41%は消失していることが判明した。また、開放系に置いた水素水中の水素消失は 1 分間で 2%以内であること、全身皮膚からの水素分子放出量は摂取量の 0.1%程度であること、水素水摂取に伴う呼気メタンの上昇はないことを示した。したがって、分子状水素はどのくらい患者体内にとどまっているか、どこに水素分子は分布しているかなど詳細はさらに検討する必要があると考えられる。

また、分子状水素に関する研究の進展により分子状水素の作用メカニズムを解明されつつある。川村ら⁴⁴⁾は 2%水素ガス吸入が高濃度酸素に暴露されたラットにおける肺傷害を軽減させることを報告している。この軽減作用の機序として、NrF2 を介した HO-1 蛋白の過剰誘導が確認された。NrF2 遺伝子のノックアウトマウスでは、水素分子による保護作用も HO-1 の誘導も見られなかったことより、水素分子の肺傷害軽減作用には NrF2 を介した HO-1 の過剰誘導およびその他の抗酸化酵素の誘導が関与していると報告している。Fujita ら⁴⁵⁾の研究より、神経細胞やアストロサイト(グリア細胞)が酸化ストレスを防御するため、NrF2 に代表されるような様々な転写因子を介して HO-1 を誘導し、また転写調節因子の活性化補助因子である PGC-1 α を介して様々な抗酸化酵素(SOD、グルタチオンペルオキシダーゼなど)を誘導することが、神経保護作用に繋がると報告された。さらに、玉木ら⁴⁶⁾は口蓋創傷治癒モデルを用い、水素水投与により NrF2 が活性化されたことによって、抗酸化反応を主体とする生体防御反応が誘導され、炎症や酸化ストレスが抑制されることが示唆された。なお、NrF2 ノックアウトマウスを用いた糖尿病腎症モデルにおいて、NrF2 は酸化ストレス抑制を介して TGF- β の抑制、細胞マトリクス産生抑制していることが示されている⁴⁷⁾。これらのことから今回の研究結果では、水素水の効果は 2 型糖尿病腎症 1 期の病態進行状態に対して抑制していると考えられる。今後、対象患者の数を増やし、対象疾患のレベルの統一を検討し、飲用量と飲用方法を考慮した研究を行う必要があると考える。

頭痛において片頭痛患者の血小板内 superoxide dismutase(SOD)活性が低下し、また脂質過酸化反応が充進していることが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。また、

Shimomura ら⁴⁹⁾は、片頭痛患者において、健常対照者および緊張型頭痛患者に比べ有意に血小板内 Cu、Zn-superoxide dismutase の活性および含有量が低下していることを報告している。水素水投与による直接体内に酸化ストレスを減少させることではなく、SOD、カタラーゼ及びペルオキシダーゼを含む抗酸化系を誘導し、ストレスを減少させると言われている^{14,51)}。本研究においては痛みに対しては70%有効性が認められたことから、今後、水素水投与による頭痛を抑える発症機序や頭痛に対する影響をさらに検討する必要がある。

参考文献・資料

- 1) Touyz R.M.: Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells -- implications in cardiovascular disease, Braz.J. Med Biol Res, Aug, 37(8), 1263 (2004)
- 2) Olivares-Corichi IM., et al.: Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin in vitro, including alterations in its immunoreactivity, Front Biosci, Jan, 10, 838 (2005)
- 3) Agarwal S, et al.: Relationship between aging and susceptibility to protein oxidative damage, Biochem Biophys Res Commun, 194, 1203(1993)
- 4) Sohal.R.S., et al.: Protein oxidative damage is associated with life expectancy of houseflies, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7255(1993)
- 5) Yukio Ikeda, et al.: Free radical scavenging activities of antimigraine drug, Pain research, 16, 13(2001)
- 6) 太田成男: 水素水とサビない身体, 41, 2013
- 7) Gillian G., et al.: Hydrogen peroxide as a cell survival signaling Molecule, Antioxid Redox Signal. Nov, 11(11), 2655(2009)
- 8) Chandel NS., et al.: The promise and perils of antioxidants for cancer patients, N Engl J Med, Jul 371(2), 177(2014)
- 9) Betteridge D.J.: What is oxidative stress, Metabolism, 49, 3(2000)
- 10) Ohsawa I., et al.: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, 13, 688(2007)
- 11) Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury, Biochem Biophys Res Commun, 373:30 (2008)
- 12) Saitoh .Y., et al.: Neutral pH hydrogen-enriched electrolyzed water achieves tumor-preferential

- clonal growth inhibition over normal cells and tumor invasion inhibition concurrently with intracellular oxidant repression, *Oncology Research*, 17, 6, 247(2008).
- 13) Ohno K.et al: Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases, *Oxid. Med. Cell Longev.* Jun 8, 2012
 - 14) Ohta S.: Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic Medical gas: initiation development and potential of hydrogen Medicine, *Pharmacol Ther.* Oct, 144, 1(2014)
 - 15) Buchholz BM, et.al: Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *AM J Transplant*, 8, 2015 (2008)
 - 16) Nagata K.et.al Consumption of Molecular hydrogen prevents the stress induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in Mice, *Neuropsychopharmacology*, 34: 501(2009)
 - 17) Ohsawa I, et.al: Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in Apo lipoprotein E knockout Mice, *Biochem Biophys Res Commun.*, 377, 1195(2008).
 - 18) 太田成男、大澤郁郎:水素分子による新しい概念の抗酸化治療法と予防医学,実験医学, 26: 2074-2080(2008)
 - 19) Abraini, J. H.et.al: Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 M with a hydrogen-helium-oxygen Mixture, *J Appl Physiol*,76, 1113 (1994).
 - 20) Nakayama M. et.al: A novel bioactive hemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25, 9, 3026(2010)
 - 21) Nakayama.M., et al.: Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis, *Nephron*, 112, 1, 9(2009)
 - 22) Kang KM. et al.: Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy For liver tumors,*Med Gas Res*, 1,11(2011)
 - 23) Qiang.L. et al.: Hydrogen water intake via tube-Feeding For patients with pressure ulcer and its reconstructive effects on normal skin cell in vitro, *Med Gas Res.*, Sep,10,3(2013)
 - 24) 太田 成男: 水素水の生体への効果,*アンチ・エイジング医学* 4,6, 778-784(2008)
 - 25) 福井道明: 糖尿病腎症に対する集学的治療, *京府医大誌* 122(2),83(2013)
 - 26) 小寺 亮.et.al:糖尿病性腎症の最新治療戦略, *医学のあゆみ* 238, 9,851-856(2011)
 - 27) Prabhakar S.et.al: Diabetic Nephropathy Is Associated with Oxidative Stress and Decreased Renal Nitric Oxide Production, *J AM Soc Nephrol.* Nov, 18(11), 2945(2007)
 - 28) Sharma A.et.al: Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients, *Metabolism*,Feb,49(2),160,2000
 - 29) 具然和.et.al: Anti-oxidation Effect and Anti -Type 2 Diabetic Effect in Active Hydrogen Water, *医学と生物学*, No.11,1~9 (2006)
 - 30) Kajiyama S, et.al: Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose

- Metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance, *Nutr Res*, Mar, 28(3), 137-43, (2008)
- 31) 井手 誠 et.al: 水素水の抗酸化作用による糖尿病性腎症改善効果の検討(会議録), *糖尿病*, 55, 1, 1 PageS-279(2012)
 - 32) 五十嵐久佳: 慢性頭痛: 診断と治療の進歩, *日本内科学会雑誌*, 90, 4(2001)
 - 33) 五十嵐久佳: 頭痛診療 up to date—基礎から心理的側面まで—頭痛概論頭痛の分類と疫学, *Mod Physician*, 31(8), 923(2011)
 - 34) Sakai, F. et al. Prevalence of Migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*. 17(1), 15 (1997)
 - 35) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 2013
 - 36) 田中 俊生.et.al: 頭痛を訴える患者, *EMERGENCY CARE*, 25, 11, 1050 (2012)
 - 37) Vurucu S. et, al: Relationship between oxidative stress and chronic daily headache in children, *HuM Exp Toxicol*, Feb, 32(2)113-9(2013)
 - 38) Cordero MD et.al: Oxidative stress correlates with headache symptoms in Fibromyalgia: coenzyme Q₁₀ effect on clinical improvement, *PLOS One*, 7(4), 2012
 - 39) Shimomura T et, al: Platelet superoxide dismutase in Migraine and tension-type headache, *Cephalalgia*, Jun, 14(3):215-8(1994)
 - 40) <http://www.kenkoin.jp/kensa/k01.html> 医療法人財団健康院
 - 41) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2013
 - 42) 小林大輝, 頭痛入門～頭痛なんて怖くない, *レジデント*, 4, 8, 2011
 - 43) 下内章人.et.al: 水素水摂取に伴う水素消失と生体内活性酸素種生成量の間接的推定, *日衛誌*, 第 67 巻, 第 2 号, 2012
 - 44) 川村知裕、重村周文、田中雄悟 他 : O-2 水素ガス吸入による高濃度酸素肺傷害軽減作用効果の検討, 第 2 回分子状水素医学シンポジウム プログラム・抄録集, p37. (2012)
 - 45) Fujita K, Yamafuji M, Nkabeppu Y, et al: Therapeutic approach to neurodegenerative disease by Medical gases: Focusing on redox signaling and related antioxidant enzymes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 9
 - 46) 玉木直文.et.al: 口蓋創傷治癒モデルにおける水素水摂取の効果, 第 4 回分子状水素医学シンポジウム プログラム・抄録集, p50, 2014
 - 47) Jiang T, Huang Z, Lin Y, et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*. 59: 850-60(2010)
 - 48) 下村登規夫, 村上文代, 猪川嗣朗: 片頭痛の発症機序, *神経化学と分子生物学*, 米子医誌, 50, 211(1999)
 - 49) Shimomura, T.et.al: Platelet superoxide dismutase in Migraine and tension-type headache, *Cephalalgia*, 14, 215(1994)
 - 50) Tozzi – Ciancarelli, et.al: Oxidative stress and platelet responsiveness in Migraine,

Cephalalgia,17,580(1997)

51) Zhai, X., Chen, X., Shi, J., Shi, D., Ye, Z., Liu,W., et al. Lactulose ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inducing hydrogen by activating Nrf2 expression, Free Radic Biol Med 65, 731–741. (2013).

アンケート調査用紙①：

分子状水素含有水投与による2型糖尿病患者への影響

水素水を飲用する状況調査表

記入日：

姓名： 性別： 年齢： 体重：

携帯番号：

連絡先：

1. 今迄水素水を飲んだことがありますか？

- ①ある ②なし

1-1. あるの方はどのくらい期間飲んでいましたか？

- ①数回程度 ② \geq 1週間 ③ \geq 1ヶ月 ④ \geq 一年

2. 500ml(1本)の水素水は一日中に飲み切れ了吗か？

今回の水素水の飲用結果を次2ページの表に○でご記入してください

①飲み切れる日は一日中に何回で飲み切れたかご記入してください

②飲み切れない日は最後どのくらい残されたのかをご記入してください

3. 自分で血圧を測る方は3ページの表で毎日血圧値をご記入してください

日付	①飲み切れた場合				②飲み切れない場合		
	1回	2回	3回	3回以上	半分以上	半分程度	半分以下
1日							
2日							
3日							
4日							
5日							
6日							
7日							
8日							
9日							
10日							
11日							
12日							
13日							
14日							
15日							
16日							
17日							
18日							
19日							
20日							
21日							
22日							
23日							
24日							
25日							
26日							
27日							
28日							
29日							
30日							
31日							

	血压値(mmHg)	
日付	朝数值	晚数值
1日	/	/
2日	/	/
3日	/	/
4日	/	/
5日	/	/
6日	/	/
7日	/	/
8日	/	/
9日	/	/
10日	/	/
11日	/	/
12日	/	/
13日	/	/
14日	/	/
15日	/	/
16日	/	/
17日	/	/
18日	/	/
19日	/	/
20日	/	/
21日	/	/
22日	/	/
23日	/	/
24日	/	/
25日	/	/
26日	/	/
27日	/	/
28日	/	/
29日	/	/
30日	/	/
31日	/	/

アンケート調査用紙②：

頭痛に対する水素豊富水の有効性に関する研究 事前アンケート

記入日：

姓名： 性別： 年齢：

連絡先：

携帯番号：

●頭痛の背景：

1. 頭痛の部位は頭の何処ですか？
①片側 ②両側 ③両側ではあるが両側の痛みの強さが違う
2. 頭痛が発生する頻度がどうですか？
①数日ごと ②数週ごと ③一定しない
3. 頭痛がある時どのくらい持続しますか？
①数時間 ②1日位 ③長くて2～3日持続する ④一定しない
4. 現在の喫煙について伺います
①しない ②する(_____本/日)
5. 現在の飲酒について伺います
①しない ②する(_____日/週, 日本酒_____合/週
ビール_____本/週)
6. 頭や首のけがや肩をわるくしてから頭痛がし出したわけではありませんか？
①ある ②なし
6-1 ある方はどのようなものを記入してください
7. 頭痛になる何かきっかけはありますか？(例えば、血圧高い、睡眠不足など)
①ある ②なし

7-1 ある方はどのようなものを記入してください。

8. 鼻や耳の病気(蓄膿や中耳炎など)はありますか？

①ある ②なし ③以前あった

9. 両親, 祖父母, 兄弟などに頭痛もちの人はいますか？

①いる ②いない ③わからない

10. いつも頭が痛いとき薬を内服しますか？

①はい ②ひどいときのみ服用 ③いいえ

10-1①と②と答えた方はどのようなものをどれだけ内服するか書いてください

11. 頭痛のためにどのくらい日常生活の質が落ちていますか？

①あまり落ちていない②半分くらいに落ちている ③全く日常生活ができない

12. いままで胸が痛くなったり, 狭心症といわれたことはありますか？

①ある ②なし

13. 薬でアレルギーが出たことはありますか？

①ある ②なし

14. 胃腸は弱いですか？

①はい ②普通 ③いいえ

15. その他何か気になること, 聞いておきたいことがあればお書きください

16. 頭痛がある時、服薬以外の対策について以下の項目から日常行っていることを選んでください。

○でご記入してください

対策	a. 体操などでコリをほぐす。 b. 風呂につかり首や肩を温める c. 腹式呼吸をゆっくり行う。	d. 体を動かすとひどくなるので、できるだけ安静にする。 e. 痛む場所を冷やす f. 頭痛日記をつける。 g. 飴をなめる(低血糖が原因の1つ) h. 光などの刺激をさける。
----	--	--

17.頭痛がある時、上記以外で自分が行っている対策があったら記入してください。

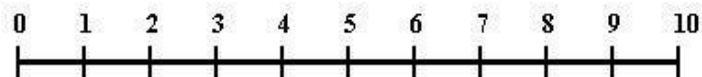
●頭痛の状態について評価

18.頭痛の程度

0：痛みがない状態

10：今迄に最も激しく痛んだ時の状態

どのような程度の痛み、○でご記入してください



頭痛がしている時に一緒に起きている症状がありましたらご記入してください
(ある場合は○をつける)

- a. 肩こり
- b. めまい
- c. 光に過敏
- d. 音に過敏
- e. 臭いに過敏
- F. 悪心、嘔吐

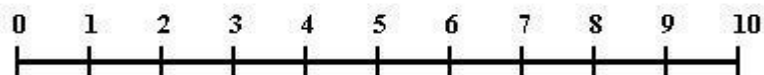
19. 19の症状がありましたら場合

どのような程度、○でご記入してください

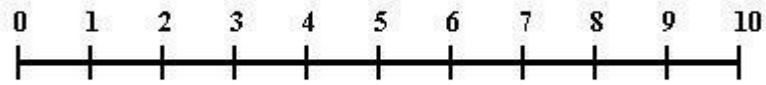
0：症状なし

10：今迄最も激しく時の状態

aの症状



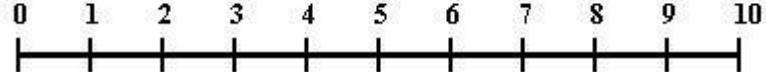
b の症状



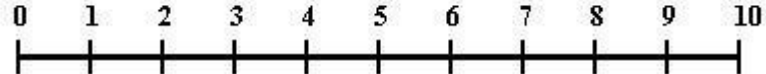
c の症状



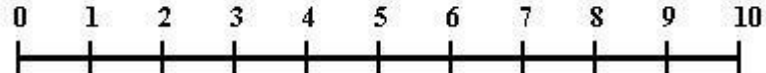
d の症状



e の症状



F の症状



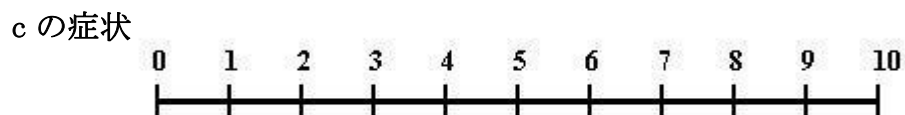
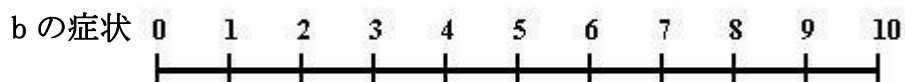
18. 頭痛が起きる前に表れる症状がありましたらご記入してください(ある場合は○をつける)

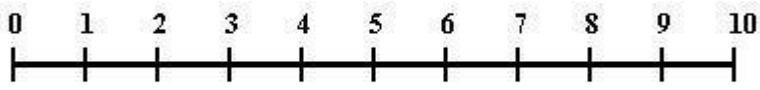
- a. 目のちかちか
- b. 生あくび
- c. 不安の予知感
- d. 圧迫
- e. 締め付け

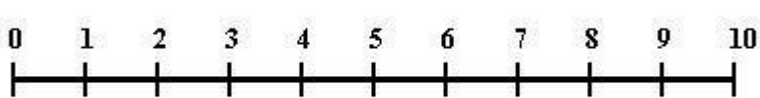
19. 18 の症状がありましたら場合どのような程度、○でご記入してください

0 : 症状なし

10 : 今迄最も激しく時の状態



d の症状 

e の症状 

20. 頭痛の誘発あるいは強化数がありましたらご記入してください(ある場合は○をつける)

- a. 運動
- b. 動きによる悪化
- c. ストレスからの解放
- d. 雑踏
- e. 寝過ぎ
- f. 炎天下
- g. 飲酒
- h. うつむき姿勢

●頭痛の現状

過去3ヶ月以内にあった頭痛で評価します。

次の5つの質問で答えた合計の日数でご記入してください

21. 過去3ヶ月の間で頭痛のために仕事または学校を休んだ日が何日ありましたか？

_____日

22. 過去3ヶ月の間で頭痛のために仕事や、学校での勉強がいつもの半分以下しかできなかった日が何日ありましたか？(21で休んだ日数は除いてください)

_____日

23. 過去3ヶ月の間で頭痛のために家事(仕事)ができなかった日は何日ありましたか？

_____日

24. 過去3ヶ月の間で頭痛のために家事(仕事)がいつもの半分以下しかできなかった日が何日ありましたか？(23で答えた家事【仕事】ができなかった日数のぶんは除いてください)

_____日

25. 過去3ヶ月の間で、頭痛のために、家族での行事や、付き合いの用事、遊びができなくなった日は何日ありましたか？

_____日

アンケート調査用紙③：

分子状水素含有水投与による2型糖尿病への影響

水素水を飲用する状況調査表

記入日：

姓名： 性別： 年齢：

携帯番号：

連絡先：

1. 今迄水素水を飲んだことがありますか？

- ①ある ②なし

1-1. あるの方はどのくらい期間飲んでいましたか？

- ①数回程度 ② \geq 1週間 ③ \geq 1ヶ月 ④ \geq 一年

2. 500ml(1本)の水素水は一日中に飲み切れましたか？

今回の水素水の飲用結果を次の表に○でご記入してください

①飲み切れる日は一日中に何回で飲み切れたかご記入してください

②飲み切れない日は最後までどのくらい残されたのかをご記入してください

日付	①飲み切れた場合				②飲み切れない場合		
	1回	2回	3回	3回以上	半分以上	半分程度	半分以下
1日							
2日							
3日							
4日							
5日							
6日							
7日							
8日							
9日							
10日							
11日							
12日							
13日							
14日							
15日							
16日							
17日							
18日							
19日							
20日							
21日							
22日							
23日							
24日							
25日							
26日							
27日							
28日							
29日							
30日							
31日							

アンケート調査用紙④：

頭痛に対する水素豊富水の有効性に関する 飲用後アンケート

記入日：

姓名： 性別： 年齢：


携帯番号：

連絡先：

●頭痛の背景：

20. 現在の喫煙について伺います
①しない ②する(_____本/日)
21. 現在の飲酒について伺います
①しない ②する(_____日/週, 日本酒_____合/週
ビール_____本/週)

●頭痛の状態について評価

22. 頭痛の程度
0：痛みがない状態
10：今迄最も激しく痛んで時の状態
どのような程度の痛み、○でご記入してください
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- 

23. 頭痛がしている時に一緒に起きている症状がありましたらご記入してください

(ある場合は○をつける)

- a. 肩こり
- b. めまい
- c. 光に過敏
- d. 音に過敏
- e. 臭いに過敏

F. 悪心、嘔吐

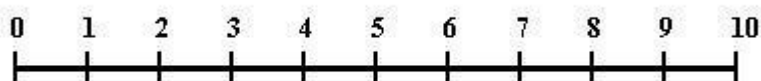
24.4 の症状がありましたら、

どのような程度、○でご記入してください

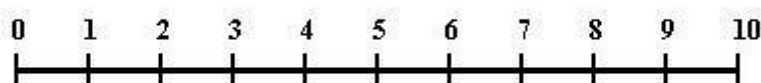
0 : 症状なし

10 : 今迄最も激しく時の状態

A の症状



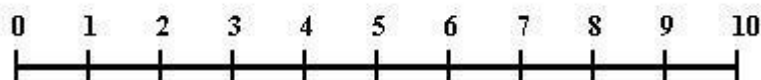
B の症状



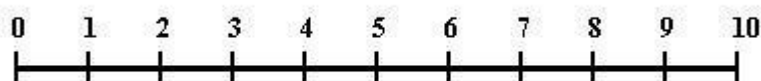
C の症状



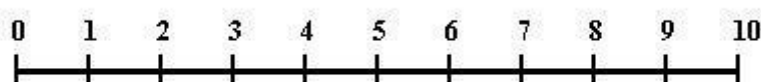
D の症状



E の症状



F の症状



25. 頭痛が起きる前に表れる症状がありましたらご記入してください

(ある場合は○をつける)

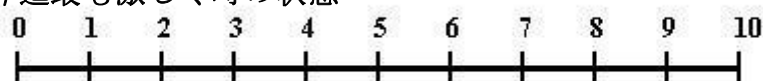
- a. 目のちかちか
- b. 生あくび
- c. 不安の予知感
- d. 圧迫
- e. 締め付け

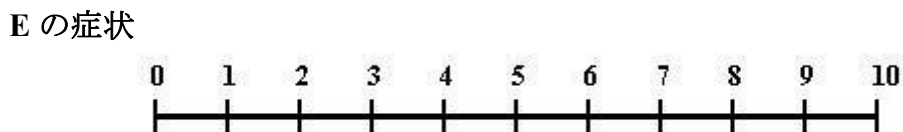
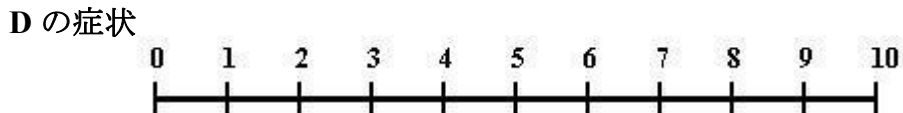
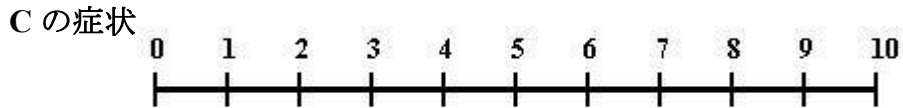
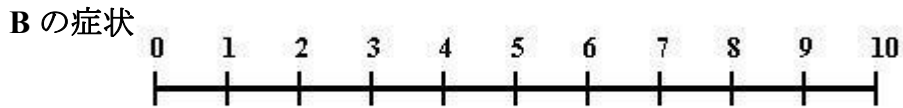
26.6 の症状がありましたら、どのような程度、○でご記入してください

0 : 軽い状態

10 : 今迄最も激しく時の状態

A の症状





27. 頭痛の誘発あるいは強化数がありましたらご記入してください
(ある場合は○をつける)

- a. 運動
- b. 動きによる悪化
- c. ストレスからの解放
- d. 雑踏
- e. 寝過ぎ
- f. 炎天下
- g. 飲酒
- h. うつむき姿勢

28. 頭痛がある時、服薬以外の対策について以下の項目から日常行っていることを選んでください

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> i. 体操などでコリをほぐす。 j. 風呂につかり首や肩を温める k. 腹式呼吸をゆっくり行う。 | <ul style="list-style-type: none"> l. 体を動かすとひどくなるので、できるだけ安静にする。 m. 痛む場所を冷やす n. 頭痛日記をつける。 o. 飴をなめる(低血糖が原因の1つ) p. 光などの刺激をさける。 |
|--|--|

29. 頭痛がある時、上記以外で自分が行っている対策があったら記入してください

30. 水素豊富水を飲用したのち、9、10 で行っていたことの対応実施回数に変化がありましたらご記入してください

①ある ②なし

11-1.あるの方、どのような変化がありましたらご記入してください

●頭痛の現状

過去1ヶ月以内にあった頭痛で評価します。

次の5つの質問で答えた合計の日数でご記入してください

31. 過去1ヶ月の間で頭痛のために仕事または学校を休んだ日が何日ありましたか？

_____日

32. 過去1ヶ月の間で頭痛のために仕事や、学校での勉強がいつもの半分以下しかできなかった日が何日ありましたか？(32で休んだ日数は除いてください)

_____日

33. 過去1ヶ月の間で頭痛のために家事(仕事)ができなかった日は何日ありましたか？

_____日

34. 過去1ヶ月の間で頭痛のために家事(仕事)がいつもの半分以下しかできなかった日が何日ありましたか？(34で答えた家事【仕事】ができなかった日数のぶんは除いてください)

_____日

35. 過去1ヶ月の間で、頭痛のために、家族での行事や、付き合いの用事、遊びができなくなった日は何日ありましたか？

_____日

謝辞

本研究を進めるにあたり、始終ご懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました東邦大学薬学部臨床薬学研修センター 柳川 忠二 教授、東京都立墨東病院 薬師寺史厚 先生、横浜薬科大学 定本 清美 教授、東邦大学薬学部臨床病態研究室 高橋 瑞穂 講師に深く感謝の意を表します。

また、大学院入学時により多大なるご指導、ご助言を頂きました本学薬学部臨床薬学病態解析研究室 武藤 里志 助教授に深く感謝申し上げます。