

201021045A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成22年度研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成23（2011）年 3月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

- 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 1
陳 和夫
(資料1) アンケート用紙
(資料2) 班会議資料

II. 分担研究報告

1. 睡眠時無呼吸症候群における血漿 nesfatin-1 値の測定 45
櫻井 滋
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)と GERD - 多数例の検討 53
赤柴 恒人
3. 閉塞型睡眠時無呼吸患者の睡眠中のエネルギー代謝の検討 59
佐藤 誠
4. パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧
呼吸療法のパニック症状に対する効果 63
井上 雄一
5. ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についての検討 79
木村 弘
6. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血漿プロテオミクス解析に関する研
究 87
巽 浩一郎
7. 持続陽圧呼吸療法 (CPAP) を実施中の肥満した閉塞性睡眠時無呼吸症候
群 (OSAS) に対する防風通聖散の効果 95
榊原 博樹
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 105
塩見 利明
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 107
宮崎 総一郎

1 0.	グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義	109
	赤水 尚史	
1 1.	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	115
	上嶋 健治	
1 2.	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	117
	別所 和久	
1 3.	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	119
	吉田 和也	
1 4.	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	121
	星野 勇馬	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	
1.	書籍	123
2.	雑誌	127

I. 総括研究報告

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班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	陳 和夫	京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座	特定教授
分担研究者	櫻井 滋	岩手医科大学医学部臨床検査医学講座	准教授
	赤柴 恒人	日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科	教授
	佐藤 誠	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 睡眠医学講座	教授
	井上 雄一	財団法人神経研究所 附属睡眠学センター	センター長
	木村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学	教授
	榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I	教授
	塩見 利明	愛知医科大学医学部睡眠科睡眠医学	教授
	宮崎 総一郎	滋賀医科大学 睡眠学講座	特任教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学内科学第一講座	教授
	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
	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
	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
星野 勇馬	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	助教	
研究協力者	角谷 寛	京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター 疾患ゲノム疫学解析分野	准教授
	小賀 徹	京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座	特定講師

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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班

班員名簿（平成22年度）

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）
総括研究報告書

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

主任研究者 陳 和夫

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学 特定教授

研究要旨

閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) の頻度は高く、欧米諸国ばかりでなく、本邦においても成人男子の約 20% が治療対象の OSA であるとの報告も見られるようになってきた。OSA 患者の約 70% 以上は肥満患者である。また、OSA 患者の約 50% は高血圧を合併していると報告されている。本研究の目的は、治療対象となる閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) 患者において、西洋医学的治療を施行した後も通常残存する肥満、高血圧に対して、効用を持つ漢方薬である防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為に 6 ヶ月投与してその臨床的、病態生理的効果 (減量、降圧の有無) を明らかにすることである。被験薬の薬効メカニズムの解明も本研究の目的であった。

倫理委員会に申請書を提出し、申請書承認までに損害保険加入などにより予測よりも長時間を要した。臨床研究登録 (UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000003981) も行った。その後、分担研究各施設も申請を行い、9 施設において倫理委員会よりの許可を得て、1 施設において申請中である。倫理委員会承諾後、患者登録を行っており、すでに 17 名登録した (3 月 27 日現在)。口腔内装置群においても 6 名の患者登録が行われた。この間、本邦の一般人口における OSA とメタボリックシンドロームに関する報告、60 歳以上の OSA における血圧と治療効果に関する報告も行った。各分担施設に於いても、OSA 患者に関する漢方を含めた関連する各個研究も行っている。

薬効解明のため OSA に類似した液相法による低酸素曝露装置を用いて、1 時間に 6 回の間断的低酸素を実現し、HeLa 細胞を 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 TNF- α の mRNA 発現を real-time

PCR法で検討した。HREを介した低酸素応答は、持続的低酸素で、より亢進を認めた。TNF- α の発現は、間歇的低酸素でより増強された。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。液相法では浮遊細胞の実験が困難であり、長時間の実験が困難であることが明らかになったので、気相法にて低酸素曝露が行える装置の開発にすでに着手し、開発共に薬剤培地を用いた細胞実験に着手する予定である。

分担研究者

- 櫻井 滋 (岩手医科大学医学部臨床検査医学講座・准教授)
赤柴 恒人 (日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科・教授)
佐藤 誠 (筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座・教授)
井上 雄一 (財団法人神経研究所附属睡眠学センター・センター長)
木村 弘 (奈良県立医科大学内科学第二講座・教授)
巽 浩一郎 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学・教授)
榊原 博樹 (藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学 I・教授)
塩見 利明 (愛知医科大学医学部睡眠科睡眠医学・教授)
宮崎総一郎 (滋賀医科大学睡眠学講座・特任教授)
赤水 尚史 (和歌山県立医科大学内科学第一講座・教授)
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)
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)
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)
星野 勇馬 (京都大学医学部附属病院呼吸器内科・助教)

研究協力者

- 角谷 博 (京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター疾患ゲノム疫学解析分野・准教授)
小賀 徹 (京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学・特定講師)

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea=OSA) は高血圧、不整脈、心不全、脳血管障害発症と関連し、致死的な心血管病発症の危険因子と報告されている。また我々の研究から推測すると、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%以上は OSA 患者である。従って OSA 治療においては、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 そのものは持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure=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、肥満は通常残存し降圧効果も十分でない。また CPAP 療法、口腔内装置療法はいずれも半永続的な治療継続が必要であり、CPAP 療法脱落例は 30%以上とされる。また、肥満を合併した OSA において、減量は根治療法になりうるが、食事指導のみで 10%以上の減量が得られるのは全肥満患者の約 3%に限られる。従って、血管イベント予防の観点に立った合併症に対する追加療法、あるいは治療継続困難例における代替療法の開発が急務である。

防風通聖散と大柴胡湯は和漢薬であり、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告され、社会保険適応も認められている。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。この二薬は市販薬と

して販売され、市販薬での併用を希望する OSA 患者も見られる。従って、有効性及び安全性に関して十分な検証が求められている。

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。近年、和漢薬の分野でも evidence-based medicine の潮流に対応し、従来の陰陽五行説を超えるエビデンスの蓄積が強く望まれている。本研究は OSA に対する新たな追加療法ないしは代替療法の開発を目標とするのみならず、和漢薬における多施設共同研究、エビデンス作成の一環としても有意義な研究である。また、患者検体を用いた細胞実験を併せて行うことで、和漢薬の効果の科学的な裏付けを得ることが可能である。

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、病態生理的効果を明らかにする。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 (Polysomnography=PSG) 検査を施行し、治療中止の可否を判定する。肥満かつ高血圧症を合併し、かつ口腔内装置療法で継続加療中の OSA 患者では、防風通聖散を 6 ヶ

月間投与して、投与前後で上記項目について同様に評価する。

また、臨床研究の結果を理解する上で必要な病態生理的データを得るために患者末梢血から単核球を分離して OSA 類似の低酸素曝露を行い、防風通聖散または大柴胡湯による前処置の有無で細胞の反応を比較する。転写因子(NF- κ B、HIF-1)、酸化ストレス物質チオレドキシンを測定して、薬剤効用のメカニズムの解析を行う。OSA 患者では CPAP 導入後もチオレドキシンなどの酸化ストレスマーカーは依然、正常人に比し高値であることが知られており、薬剤投与によりストレスマーカーが変化すればストレスマーカーを介した薬剤効用の可能性が考えられ、病態生理の解明の一助になると考えられる。

あわせて、主任および各分担研究施設において、本研究課題に関連して各個研究も行っている。

B. 研究方法

研究は臨床的研究と臨床的研究の結果とその結果に起因する病態生理を解明するための細胞実験である。

1) 臨床的研究

1. Randomized control trail (RCT) 法による多施設共同臨床介入研究

(口腔内装置使用患者に関しては前向き介入観察研究)

本研究は既承認薬を社会保険適応内で投与するため、盲検法は用いない。

2. 研究期間

① 対象者登録期間

➡ 承認日より目標症例数が達成されるまで(最大3年)とする。

② 対象者追跡期間

➡ 対象者のうち、CPAP 療法を行っているものを防風通聖散と大柴胡湯の2群に無作為で割り付け、6ヶ月間の投与を行ったのち、再度検査を行う。口腔内装置療法を行っている対象者には防風通聖散の6ヶ月間の投与を行い、再度検査を行ってその効果を検討する。なお、CPAP 療法を導入した患者は毎月来院する必要があり、その際に併せて投与前後の検査や薬剤投与を行う。

3. 対象者の選択

① 選択基準

➡ 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。

➡ 年齢は20歳以上、性別は不問とする。

- ✚ 肥満の診断基準は Body mass index(BMI) $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ とする。
- ✚ 高血圧症の診断は外来受診時に安静時血圧を測定し、2回以上の受診において収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 80\text{mmHg}$ を認めることとする。降圧薬服用中の患者では、通常どおりの投薬下で測定を行う。
- ✚ いずれの場合も主治医の判断において、適切な栄養療法および運動療法が行われている症例を対象とする。

② OSA の診断基準

OSA の診断基準は、1)眠気などの自覚症状を有し、かつ無呼吸の半数以上が閉塞型で睡眠 1 時間当たりの無呼吸低呼吸指数 (Apnea and hypopnea index=AHI) ≥ 5 、2) 症状の有無に関係なく AHI ≥ 15 のいずれかを満たすこととする。CPAP 療法の適応は AHI ≥ 20 、口腔内装具療法の適応は自覚症状を有し AHI ≥ 5 とし、いずれも患者の同意のもと社会保険適応の適応範囲内で行う。

③ 除外基準

- ✚ 急性感染症や悪性腫瘍に対し治療中の患者。
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に脳血管障害 (一過性脳虚血発作を含む)、心筋梗塞を発症した患者
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に冠血行再建術が実施された患者、あるいは今後同処置が予定されている患者
- ✚ 試験開始前 6 ヶ月以内に狭心症あるいは心不全による入院歴のある

患者

- ✚ 重度の心不全 (NYHA 心機能分類、Class III 以上) である患者、あるいは重篤な不整脈を合併している患者
- ✚ 収縮期血圧 $\geq 160\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 100\text{mmHg}$ を認める患者：他の降圧薬の追加投与などの治療を優先し、コントロール改善後にも上記の選択規準を満たす場合は、登録可能とする。
- ✚ 防風通聖散または大柴胡湯に過敏症の既往のある患者。
- ✚ 他の漢方剤内服中の患者
- ✚ 重篤な肝・腎疾患を有する患者 (透析施行中の患者)。
- ✚ 肝炎に対しインターフェロン治療中の患者。
- ✚ 胸部単純レントゲン写真で間質性肺炎を認めた患者。
- ✚ 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。
- ✚ その他、主任研究者が不相当と考える症例。

④ 目標症例数およびその算定根拠

- ✚ CPAP 使用症例では薬剤投与による 6 ヶ月間の体重減少の 2 剤での効果差を 3kg と設定し、標準偏差各 5.0、 α エラー 0.05、パワー 0.8 と仮定すると、必要な最小症例数は各群 45 例で両群併せて 90 例と算定される。服薬コンプライアンス不良による脱落例が出ることを予想して防風通聖散群、大柴胡湯群を各 55 症例

ずつ、併せて110症例を目標症例数とした。防風通聖散には、6ヶ月間で3~4kgの体重減少の効果ありとするエビデンスが存在するため、防風通聖散をコントロール群と考え大柴胡湯の体重減少効果を比較する。

- ✚ 目標症例数の振り分けとして、京都大学では年間に各群10例ずつの計20例、2年間で計40例を予定とする。岩手医科大学、筑波大学、千葉大学、日本大学、財団法人神経研究所、愛知医科大学、藤田保健衛生大学、奈良県立医科大学、滋賀医科大学ではそれぞれ年間各群4例ずつ、両群で8例の予定とし、2年間で72例を予定とし、合計112例とする。
- ✚ 京都大学口腔外科、国立病院機構京都医療センターにおける口腔内装置例は年間各10例、2年間で40例を目標とする。

4. 介入方法

① 介入対象

- ✚ 京都大学附属病院および共同研究施設を受診中の通常のポリソムノグラフィーにて診断されたOSAの患者のなかから、上記の選択基準、除外基準により対象症例を選択する。

② 介入内容

- ✚ 上記介入対象患者を京都大学EBM研究センターで無作為に防風通聖散群と大柴胡湯群に割り付ける。口腔内装置具使用患者は、全例を防風

通聖散群とする。

- ✚ 外来で投与開始前に後述の項目を測定する。割り付けに従い、6ヶ月間の薬剤投与を行う。投与中1,3,6ヶ月の外来受診時に血液検査を行い、副作用の早期発見に努める。
- ✚ 6ヶ月間の投与期間終了後に投与前と同様の項目を測定する。
- ✚ 下記の中止基準を満たした場合および投与期間終了後は、薬剤投与を中止する。患者が投与継続を希望した場合、主治医の判断で投薬を継続することは可能である。中止例では原則として、開始6ヶ月後の各種測定は行わない。

③ 中止基準

- ✚ 従来のCPAP療法、口腔内装具療法、栄養療法、運動療法のいずれかが継続困難となった場合。従来の治療の大幅な変更を要した場合(例えば口腔内装具の再作成など)も含む。
- ✚ 降圧薬(ニトロ系製剤を含む)、糖尿病治療薬、抗脂血症治療薬の追加変更を要した場合。
- ✚ 防風通聖散または大柴胡湯投与による重篤な副作用を生じ、投与継続が困難になった場合。
- ✚ 他疾患を発症し、投与継続が困難になった場合。また除外基準に記載した併用禁止薬を開始した場合。
- ✚ 患者が同意を撤回した場合。

④ 介入回数

- ✚ 検査目的の介入は投与開始前、投与中(1,3ヶ月)および6ヶ月間の投与

終了後の受診時で合わせて 4 回である。治療介入は 6 ヶ月間連日の内服を要する。

5. 観察・検査項目：通常診療とは別に、研究費で行うものは太字で記載した。

① 全施設で施行するもの

ア) 投与開始前の観察・検査項目

i) 患者背景

- ✚ 年齢、性別、身長、体重、BMI、血圧、脈拍、呼吸数、腹囲、頸部周囲径
- ✚ 既往歴（内分泌異常、慢性疾患、悪性腫瘍の治療中など）、喫煙歴、内服治療の有無と内容

ii) 睡眠アンケート(資料 1：漢方アンケート)

- ✚ Japan-Epworth Sleepiness Scale (J-ESS) 眠気の評価
- ✚ Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) 健康状態の評価
- ✚ Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) 疾患特異的な健康状態の評価
- ✚ Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 睡眠の質の評価
- ✚ Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 不安抑うつの評価
- ✚ Physical Activity 日常生活の活動性

睡眠アンケートは 1 つの冊子にまとめられており 39 問から構成されている。高齢の患者・視力障害などがありアンケート施行が困難な患者に関しては施

行しないこととする。

iii) Polysomnography (PSG) : PSG は診断時には必ず行うが、一定以上の体重の減少がみられた場合患者希望があれば、睡眠時無呼吸の改善度把握のため PSG を行う。

iv) 腹部単純 CT

- ✚ 肥満 (BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$) 患者における脂肪肝の評価目的として、保険診療の範囲内で腹部単純 CT を施行する。この画像を使用して内臓脂肪量を評価する。また、肝臓及び脾臓での CT 濃度より脂肪肝の程度を評価する。
- ✚ 原則として 30 歳以上の男性または 50 歳以上の女性に限るが、男性 20 歳以上、女性 40 歳以上で脂肪肝以外にもメタボリックシンドロームの存在が疑われ、本人希望がある場合には施行を考慮する。
- ✚ なお上記対象患者でも本人検査希望のない場合は施行しない。

v) 血液検査

- ✚ 外来受診の際に空腹時採血を行う。
- ✚ 血球数、高感度 CRP、糖脂質代謝マーカー(血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL、LDL、中性脂肪など)、生化学検査(腎機能、肝機能、電解質など)。

vi) 心電図・呼吸機能検査

vii) 胸部単純レントゲン写真

イ) 投与 1 ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景：身長、体重、BMI、血圧、脈拍

ii) 血液検査

⬇ 外来受診の際に副作用確認目的の採血を行う。

⬇ 血球数、生化学検査(腎機能、肝機能、電解質、CRP など)。

ウ) 投与3ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景:身長、体重、BMI、血圧、脈拍

ii) 血液検査:投与1ヶ月後と同様の採血項目を施行する。

エ) 投与6ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 患者背景:身長、体重、BMI、血圧、脈拍、呼吸数、腹囲、頸部周囲径

ii) 睡眠アンケート

iii) 腹部単純CT

iv) 血液検査:投与開始前と同様の採血項目を施行する。

v) 胸部単純レントゲン写真

② 京都大学でのみ施行するもの:投与開始前・後の観察・検査項目

ア) 投与開始前の検査項目

i) セファログラム:頭頸部の単純レントゲン写真。OSA患者の通常診療で汎用。

ii) 血管内皮機能検査(End-PAT):空腹時に施行。

iii) 安静時代謝量測定(MedGem):患者の呼吸を用いて測定。

iv) 特殊な血清中の炎症マーカー(IL-6、IL-8、TNF α など)

イ) 投与開始6ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

i) 血管内皮機能検査(End-PAT)

ii) 安静時代謝量測定(MedGem)

2) 臨床研究データの解釈を補助する京都大学でのみで施行する細胞実験

同意の得られた一部患者において、投与前の末梢血20mlを採取し、そこから単核球を分離し、当講座の所有する低酸素曝露装置を用いてOSAに類似した間欠的低酸素条件に曝露する。防風通聖散または大柴胡湯による前処置の有無で、細胞の反応を比較する。転写因子(NF- κ B、HIF-1)、酸化ストレス物質チオレドキシンを測定して、薬剤効用のメカニズムの解析を行う。

6. 解析の概要

① 主要評価項目を体重の変化とする。副次評価項目として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。

② 上記評価項目に関して、薬剤投与前後の変化を検討する。併せて防風通聖散群と大柴胡湯群の両群での効果差を検証する。

7. 個人情報の保護

データの管理は全て京都大学EBMセンターの協力指導の下、呼吸管理睡眠制御学講座にて行う。個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)の規定により、個人のデータの安全管理のための必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱い

を確保するために必要な措置を講じ、当該措置の内容を公表するように努める。具体的には、各施設において各患者番号を新たに付しデータを匿名化し、それらを統合する場合にも連結不可能匿名化を講じ統合解析を行う、解析終了後データは適切に廃棄する。

8. 対象者への説明・同意と倫理面への配慮

- ① 本検討は「ヘルシンキ宣言」と「臨床研究に関する倫理指針の施行等について」にもとづき実施する。
- ② 担当医師もしくは臨床担当者が検査に先立ち対象者本人に説明し、文書により自由意思による同意を得るものとする（別紙）。また、その同意に関する記録を1通残すものとする。

C. 研究結果

本研究の計画書を倫理委員会に申請書を提出し（平成22年4月30日）、申請書承認（同9月16日）までに薬剤投与時における副次反応出現時の損害補償保険加入などにより予測よりも長時間を要した。臨床研究登録（UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000003981 登録日 同8月15日）も行った。その後、分担研究各施設も申請を行い、9施設において倫理委員会よりの許可を得て、1施設において申請中である。倫理委員会承諾後、患者登録を行っており、すでに17名登録した（3月27日現在）。口腔内装置群においても6名の患者登録が行われた。この間、本邦の一般人口におけるOSAとメタボリックシンドロームに関する

報告（*Sleep* 2010;33:89）を行い、60歳以上のOSAにおける血圧と治療効果に関する報告（*Hypertension Research* 2010;33:1025）も行った。

薬効解明のため液相法による低酸素曝露装置を用いて、1時間に6回の間断的低酸素を実現し、HeLa細胞を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TNF- α のmRNA発現をreal-time PCR法で検討した。HREを介した低酸素応答は、持続的低酸素で、より亢進を認めた。TNF- α の発現は、間断的低酸素でより増強された。細胞レベルでの低酸素刺激により、間断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。液相法では浮遊細胞の実験が困難であり、長時間の実験が困難であることが明らかになったので、気相法にて低酸素曝露が行える装置の開発にすでに着手した。

各分担施設に於いても、a) 肥満、睡眠時無呼吸と漢方、東洋医学に関する研究、b) 睡眠時無呼吸、糖尿病、代謝に関連する研究、c) 睡眠時無呼吸の特性、顔面形態に関する研究、d) 増加する小児肥満と睡眠時無呼吸の研究、e) 肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸の病態生理に関する研究などが行われた。2回にわたって班会議を行った。第1回は共同研究の説明を主に行い、第2回は共同研究の経過と分担研究者の各個研究の報告が行われた（資料2）。

各分担研究の結果、下記の事が明らかに

なった。

①肥満、睡眠時無呼吸と漢方、東洋医学に関する研究

重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome = OSAS) は、心血管障害の発症やそれによる死亡リスクが増大して生命予後が著しく悪化する。その 70~80%は肥満しており、減量は、無呼吸の改善だけではなく、生命予後を改善するためにも取り組まなければならないが、食事や生活習慣の改善により減量が達成できる症例は少ない。CPAP 治療では、睡眠呼吸障害に関連したリスクは回避しうるが、肥満のリスクからは回避できない。そこで CPAP 治療中の肥満した重症 OSAS 患者の 23 名を対象に、肥満に有効とされる防風通聖散を投与し、体重とインスリン抵抗性や酸化ストレスに対する効果を検討した。防風通聖散投与 6 カ月後の体重は $99.9 \pm 21.6\text{kg}$ から $98.6 \pm 21.1\text{kg}$ と有意な減少は得られなかったが ($p=0.11$)、血中 d-ROM (活性酸素代謝産物 Reactive Oxygen Metabolites: 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。体重減少 1.8%を基準として、減量群 11 名、非減量群 12 名と 2 群に分けると、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おり、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。

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

が基本であるが、肥満を伴う 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するため、CPAP 治療中の肥満 (BMI: 25 kg/m^2 以上) を伴う OSAS 患者 105 名の舌所見 (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。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。

②睡眠時無呼吸、糖尿病の関連する研究

OSAS 患者への口腔内装置治療が、糖尿病や高血圧へ及ぼす影響を検討した。口腔内装置治療を行った糖尿病を合併する OSAS 患者 86 名の HbA1c は、装着前の 6.89%から装着後 6.53%に有意に低下した。また、糖尿病患者を、歯周病治療を行った群と対照群で分けると、両群とも有意な低下を認めた。しかし、歯周病治療群で、さらに重症群、軽症・中等症群、正常群の 3 群に分けると、軽症・中等症群、正常群では有意差を認めなかった。なお、口腔内装置治療を行った OSAS 患者 653 名では、治療開始前の収縮期血圧と拡張期血圧は、装置装着後に有意に低下していた。

実験的に、睡眠時間を減少させたり深睡眠を抑制したりすると、糖代謝が悪化することが報告されている。また、OSA が、肥満とは独立して、糖尿病発症に関与する可

能性が高いことが報告されているが、その機序は明らかではない。そこで、OSA の重症度と睡眠中のエネルギー代謝の関係を調査することによって、OSA と糖尿病発症の機序を検討した。習慣的いびきを指摘されて OSA が疑われる成人男性 17 名を対象に、非侵襲的にエネルギー代謝を連続測定することが可能なヒューマンカロリーメータ内で、PSG 検査を同時に行い、睡眠中のエネルギー代謝の変化を測定した。PSG の結果で、正常群、軽症群、重症群の 3 群に分けると、睡眠中に低下するエネルギー消費量の傾きでは 3 群間に有意差を認めなかったが、エネルギー消費量の変動は重症群で大きかった。また、正常群に比して、軽症群および重症群では呼吸商が高く、糖質酸化量が増加していた。

③睡眠時無呼吸の特性、顔面形態に関する研究

SAS の特徴に合併症が多いことがあり、その一つが胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease: GERD) であるが、その関連性については、確立したものではない。そこで、SAS と確定診断された 784 例に、GERD の診断として質問票の FSSG (frequency scale for the symptom of GERD、通称 F-スケール) を用いて評価をおこなったところ、8 点以上を「GERD あり」と判定すると、316 例 (40.3%) が「GERD あり」であった。また、F-スケールの点数は SAS の重症度、AHI、最低 SpO₂ と有意に相関し、SAS と GERD との関連性が示唆された。

OSAS はパニック障害 (panic disorder:

PD) ともしばしば合併するが、OSAS 合併 PD 症例での CPAP 使用による PD に対する効果は明らかではない。そこで、DSM-IV で PD の診断基準を満たし、かつ PSG 検査で AHI が 20 以上で CPAP 治療適応と判断された 19 症例を研究対象とし、その検討を行った。Baseline 調査期間中に panic disorder severity scale (PDSS) と発作頻度を自記させた後に、脱落した 7 症例を除いた 12 症例が randomized cross-over trial period へ移行した。本試験では、無効圧での shamCPAP と、呼吸障害を完全に抑制しうる適正圧 CPAP を、間隔を 4 週間置いて各 4 週間割付け夜間睡眠時に連日装着させた。その前後にそれぞれ PDSS を自記し、これと共に両条件負荷期間を通じて発作日記記録を行った。以上の評価により、baseline 期間、適正圧 CPAP 期間と shamCPAP 期間における PD 症状を評価した。適正圧 CPAP 期間においては、baseline 期間ならびに shamCPAP 期間に比べて AHI、収縮期、拡張期血圧が低下した、また、発作頻度、PDSS 総得点、alprazolam の頓用使用回数も同様に適正圧 CPAP 期間では有意に低下していた。PDSS の下位項目のなかでは、発作頻度、苦悶感、仕事への妨げ、社会活動への妨げについて、適正圧時期に有意な改善が得られ、OSAS 合併 PD 症例における CPAP の効果と考えられた。

SAS においては、顔面形態が重要な危険因子である。顎変形症患者において、顎矯正手術によって気道抵抗に影響が出る可能性がある。そこで、顎矯正術を施行した 17 名に対して、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、顎矯正手術による上下顎骨の前後的な移動方向と術前と術後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。結果、下顎骨の前後的な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ものの、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、逆に減少した症例が存在した。

④増加する小児肥満と睡眠時無呼吸の研究

小児領域における睡眠時無呼吸症スクリーニングにおける無拘束測定が可能な計測機器(SD-101)の有用性を評価するために、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て、SD-101とポリソムノグラフィーの同時測定を行った。44名中、両検査にて結果の得られた43名(男児26名、女児17名、平均年齢 5.02 ± 1.58 (SD)歳、平均体重 20.37 ± 4.94 (SD)kg)を解析対象とした。その結果、両装置におけるRDIの相関は、 $r=0.945$ ($p<.0001$)であり、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。

⑤肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸の病態整理に関する研究

一般臨床の場で時にある種のストレスで

睡眠時無呼吸症候群が悪化し、ストレスの解除により改善を示す症例を経験する。そこで、ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響を明らかにするために、健常男性13例を対象に、1,000ルクス照明下ストレス睡眠が睡眠呼吸障害を悪化させるか否かを検討した。その結果、無呼吸低呼吸指数(AHI)は暗所睡眠に比較して照明下睡眠で有意に高値を示した(5.0 ± 2.4 vs. 8.4 ± 4.6 , mean \pm SD, respectively, $p < 0.01$)。暗所睡眠に比較して照明下睡眠ではAHIが100%以上増加した症例が5例存在し、なかにはAHIが3.5から11.4まで上昇している症例も存在した。

睡眠時無呼吸症候群の病態およびその併存症の病態生理は何らかの形で分子病態の変化として表されると考えられる。そこで、無呼吸指数が60以上でBMIが35を超える高度肥満を伴う最重症の睡眠時無呼吸症候群症例をOSAS群、睡眠時無呼吸がなくBMIが25未満の肥満のない例をコントロール群として、血漿蛋白に関してLC-MS/MS法により両群の違いを検索した。その結果、炎症反応と免疫反応に関係していると想定される多くのタンパク質に関して、OSAS群とコントロール群との間で差異が認められた。補体関係のタンパク質、急性反応性蛋白質であるceruloplasminおよびamyloid P-componentの上昇がOSAS群において認められた。急性反応性蛋白質であるinter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1とH2はOSAS群で減少していた。gelsolin, N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase, pigment epithelium-derived

factor and zinc-alpha-2-glycoprotein も、OSAS 群で減少していた。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) では代謝異常の合併が高率で、背景にはレプチン耐性などの摂食や代謝調節の異常が推定されている。一方、nesfatin-1 は視床下部室傍核に発現する摂食抑制性のペプチドである。OSAS 患者の血漿 nesfatin-1 値と体格指標および睡眠呼吸指標との関連性を明らかにするために後ろ向き検討を行った。その結果、解析対象 (n=49) の血漿 nesfatin-1 の濃度は 10.0 ± 0.8 ng/ μ l (mean \pm SE) であり、男性 (n=38)、女性 (n=11) の値は各 10.3 ± 1.0 および 9.0 ± 1.4 と有意差を認めなかった。また、血漿 nesfatin-1 の濃度は、AHI \geq 20 群 (n=37) と AHI 20 未満 (n=12) の全体では各 9.8 ± 1.0 と 10.4 ± 1.5 、男性の AHI 20 未満 (n=8) と AHI 20 以上群 (n=30) では 11.8 ± 2.0 と 9.9 ± 1.1 、女性では AHI 20 未満 (n=4) と AHI \geq 20 群 (n=7) で 7.7 ± 0.9 と 9.7 ± 2.1 であり、いずれの群間でも有意差を認めなかった。全解析対象および男性全体では SAS の重症度にかかわらず血漿 nesfatin-1 値と各睡眠指標の間に一定の関係はみられず、女性においてのみ AHI、BMI との間に統計学的に有意な正相関 (r=0.606、p=0.05 および r=0.701、p=0.014) を認めた。全ての群において総睡眠時間、中途覚醒指数、各%stage などの睡眠指標との間に有意な相関関係を認めなかった。

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。先行研究により、睡眠時無呼吸患者の CPAP 治療により血中グレリン濃度が低下することを示した。そこで、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。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。

D. 考察

厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究:「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」の研究開始の初年度として研究計画の確定と倫理委員会への申請と許可、臨床研究登録 (UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000003981) も行われ、共同研究開始の基盤は整った。副次作用発生時の損害保険の申請などに、当初の予定より時間を要したが、共同研究開始の基盤は整った。薬効解明のため液相法による低酸素曝露装置の研究も計画通り開始し、睡眠時無呼吸にみられる間欠的低酸素と持続的低酸素が細胞に与える影響に差があることが示されたが、液相法による実験には限界があることが明

らかになり、気相法による実験装置が必要になった。

各分担研究においても、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究:「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」に関連する多くの研究が行われており、成果が期待される。

E. 結論

漢方薬の薬理学的効果の有無を明らかにする本研究は社会保険適用下の薬剤介入臨床研究であるが、薬剤介入による副次作用発現時の損害保険取得を含めて、研究代表者施設における倫理委員会の許可申請に約5ヶ月を要したため、現状は登録患者数がやや少ないが、本年度は患者登録数を確実に確保することが最も重要な課題である。課題達成のため、症例数増加を目指して、持続気道陽圧(CPAP)治療下、口腔内装置治療下、いずれの肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者群を有している施設長を研究協力者として追加する予定である。

患者単核球の間欠的低酸素曝露により漢方製剤有効性を検討する実験系に於いて当初の液相法では単核球を浮遊細胞として扱うことが困難であり、4-5時間以上の長時間実験が困難であることが判明し、実験系を液相法から、気相法に変更する機器の開発に着手しており、新機器開発後、新しい気相法での浮遊細胞と薬剤培地を用いた細胞実験に着手する予定である。さらに共同研究に関連した各個研究(肥満、睡眠時無呼吸と漢方、東洋医学に関する研究、睡眠時

無呼吸、糖尿病、代謝に関連する研究、肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸の病態生理に関する研究なども継続して行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末。「平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

- 1) Oga T, Harada Y, Kadotani H, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami S, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Relationship between sleepiness, sleep duration and sleep apnoea with or without hypertension in middle-aged male Japanese workers. European Respiratory Society Annual Congress. (2010,9.20, FIRA BARCELONA Gran Via venue, Spain)
2. Aihara K., Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Watanabe K, Handa T, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnoea. European Respiratory Society Annual Congress.(2010,9.21,FIRA