

201120030A

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 23 年度研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成 24 (2012) 年 3 月

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 23 年度研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成 24 (2012) 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) 班会議資料

II. 分担研究報告

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度測定の意義 …… 49

櫻井 滋

2. CPAP 症例におけるアドヒアランスと問題点の検討 …………… 59

赤柴 恒人

3. 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)治療装置、Nasal Airway Stent (NAS) の有
効性 …………… 67

佐藤 誠

4. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマット型無呼吸計測
装置 (SD-101) の有用性 …………… 71

井上 雄一

5. ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害および交感神経活動に及ぼす影響 …… 85

木村 弘

6. パーキンソン病における睡眠呼吸障害と視床下核深部脳刺激 (STN-DBS)
療法によるその長期効果について …………… 95

巽 浩一郎

7. 女性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドローム：男性患
者との比較 …………… 101

榊原 博樹

8. 体格に関する指標から算出した予測・無呼吸低呼吸指数(AHI)
2007年 AASM 推奨基準と従来の AHI 判定基準との比較 …………… 109

塩見 利明

9. 頭位による気道径の変化 …………… 113

宮崎 総一郎

| | | |
|-----|--|-----|
| 10. | グレリンの睡眠時無呼吸患者における臨床病態的意義 | 117 |
| | 赤水 尚史 | |
| 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 | 123 |
| | 上嶋 健治 | |
| 12. | 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 | 127 |
| | 別所 和久 | |
| 13. | 近赤外線スペクトロスコピーを用いた顎機能および語流暢性課題時の睡眠時無呼吸症候群患者の脳ヘモグロビン濃度変化 | 129 |
| | 吉田 和也 | |
| 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 | 131 |
| | 星野 勇馬 | |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

| | | |
|----|----|-----|
| 1. | 書籍 | 135 |
| 2. | 雑誌 | 139 |

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23年度）

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睡眠医療学科 | 准教授 |
| | 赤柴 恒人 | 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野 | 教授 |
| | 佐藤 誠 | 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻睡眠医学寄附講座 | 教授 |
| | 井上 雄一 | 公益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 | 客員教授 |
| | 塩見 利明 | 愛知医科大学医学部睡眠科 | 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 | 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 疾患ゲノム疫学 | 准教授 |
| | 津田 徹 | 医療法人恵友会霧ヶ丘つだ病院 | 院長 |
| | 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 | 特定准教授 |

I. 総括研究報告

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。

昨年度の本研究への評価、指導を十分に考慮して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ランダム化臨床試験(randomized clinical trial: RCT)を精力的に行い、肥満中等重症睡眠時無呼吸の代表的治療機器である持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)治療群で、2012 年 1 月 22 日現在 85 症例の登録が完了した(防風通聖散 44 症例、大柴胡湯 41 症例)。この間、脱落症例が防風通聖群 6 名、大柴胡湯 3 名発生している。口腔内装置治療群は 14 名の登録が完了した。CPAP 登録例の男女比は男性 70 例、女性 15 例、平均年齢 54.4±10.7 歳、Body Mass Index (BMI) 33.5±6.2 kg/m² 成年層肥満群の症例となり、肥満高血圧合併の生活習慣病発症予防群として適切な群と成っている。口腔内装置群は男性 14 名、平均年齢 61.3±12.5 歳、BMI 28.6±3.2 kg/m² となっている。また、研究代表者患者群においては薬剤の減量効果の病態生理確認のため、分担研究者で赤水の協力の下、治療前後のグレリンを測定する予定となっており、その目標症例数は各群 20 名の合計 40 名であるが、研究代表者患者群は現在 43 名であり、脱落群を考慮しても達成可能な症例数に達してき

た。また、本研究のさらなる発展のため評価委員から指摘頂いた無投薬のコントロール群の作成を行い、2011年4月23日倫理委員会の承認を得て、服薬拒否群を中心に10症例の登録を行い、20症例以上の達成に努力している。投薬期間が6か月と長期間に渡るため、現時点で終了している症例は13例であり統計学的検索は行っていないが、防風通聖散例で内臓脂肪の減少傾向を認めている。

また、本邦都会の一般成人男子275名(平均年齢44±8)の検討で高血圧患者26%、糖尿病患者33%において治療対象の中等症以上の睡眠時無呼吸の存在が疑われその頻度は欧米とほぼ同等と考えられ、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策に睡眠呼吸障害の有無が検討課題と考えられた。その他、各分担施設に於いても関連各個研究が行われた。

分担研究者

櫻井 滋 (岩手医科大学医学部睡眠医療学科・准教授)

赤柴 恒人 (日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野・教授)

佐藤 誠 (筑波大学人間総合科学研究科疾患制御医学専攻睡眠医学寄附講座・教授)

井上 雄一 (公益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・客員教授)

塩見 利明 (愛知医科大学医学部睡眠科・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 (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）
- 津田 徹（医療法人恵友会霧ヶ丘つだ病院・院長）
- 小賀 徹（京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学・特定准教授）

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、致命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、口腔内装置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%以上の減量を得られるのは全肥満患者の 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、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 evidence 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、evidence 作成の一環としても有意義な研究である。

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、病態生理学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、control 群と比較して、体重減量の有無を確認し、さらに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) 血管内皮機能、5) 健康関連 QOL とする(3,4 は主任研究者施設のための検討)。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。

あわせて、主任および各分担研究施設に於いて、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

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)(図 1)

下記基準を満たした CPAP 症例、口腔内装置症例を図 2, 3 のように登録した。

本研究は既承認薬を保険適応内で投与するため、盲検法は用いない。

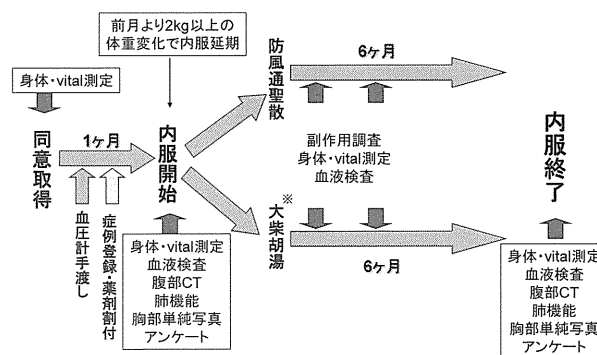


図1. 研究の概略図 ※口腔内装置症例では大柴胡湯はなし

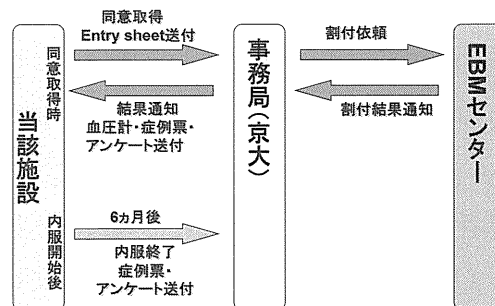


図2. CPAP 症例登録の流れ

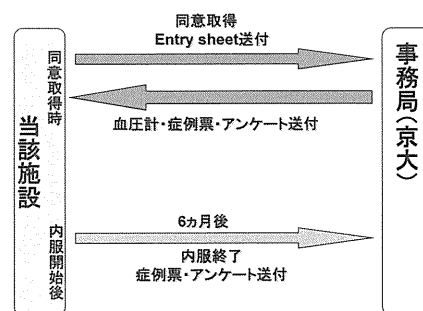


図3. 口腔内装置登録の流れ

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る、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) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 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。

③ 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 、口腔内装置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健康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

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。
- ✦ コントロール症例として、CPAP 使用群において、上記適用基準を満たしているが、服薬を拒否した群を6か月間観察してコントロール群と

した。

- ✦ 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、霧ヶ丘つだ病院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80例を予定とし、合計120例とする。コントロール群は20名を目標とした。
- ✦ 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

1) 投与開始前の観察・検査項目

① 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

② 睡眠アンケート

- ✦ 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 2 つの冊子にまとめられており約 90 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。

③ 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。

④ 腹部単純 CT

✚ 肥満(BMI \geq 25kg/m²)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。

⑤ 血液検査

✚ 外来受診の際に空腹時採血を行う。

✚ 血球数、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)。

⑥ 心電図・呼吸機能検査

⑦ 胸部単純レントゲン写真

2) 投与1ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

① 患者背景：身長、体重、BMI、血圧、脈拍

② 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)。

3) 投与3ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

① 患者背景：身長、体重、BMI、血圧、脈拍

② 血液検査：投与1ヶ月後と同様の採血項目を施行する。

4) 投与6ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

① 患者背景：身長、体重、BMI、血圧、脈拍、呼吸数、腹囲、頸部周囲径

② 睡眠アンケート

③ 腹部単純CT

④ 血液検査：投与開始前と同様の採血項目を施行する。

⑤ 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

1) 投与開始前の検査項目

② 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。

② 血管内皮機能検査(End-PAT)：空腹時に施行。

③ 特殊な血清中の炎症マーカー(IL-6、IL-8、TNF α など)

2) 投与開始6ヶ月後の外来受診時の観察・検査項目

①血管内皮機能検査(End-PAT)

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) 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。

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。

C. 研究結果

肥満中等重症睡眠時無呼吸の代表的治療機器である持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)治療群で、2012 年 1 月 22 日現在 85 症例の登録が完了した(防風通聖散 44 症例、大柴胡湯 41 症例) (図 4)。

□CPAP 症例

85 症例登録 (防風通聖散 44 例 大柴胡湯 41 例)

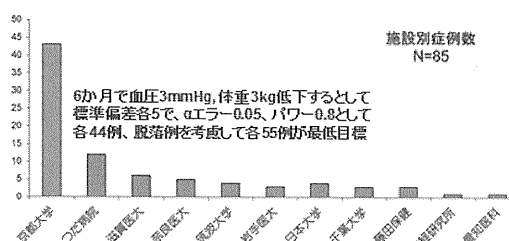


図4. 症例集積状況 (2012/01/22 現在)

この間、脱落症例が防風通聖群 6 名、大柴胡湯 3 名発生している。口腔内装置治療群は国立病院機構京都医療センター歯科より 14 名の登録が完了した。CPAP 登録例の男女比は男性 70 例、女性 15 例、平均年齢 54.4 ± 10.7 歳, Body Mass Index (BMI) $33.5 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ 成年層肥満群の症例となり、肥満高血圧合併の生活習慣病発症予防群として適切な群と成っている。口腔内装置群は男性 14 名、平均年齢 61.3 ± 12.5 歳, BMI $28.6 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ となっている (表 1)。

表1. 患者背景 (2012/1/22現在)

| CPAP症例 患者背景 (n=85) | | 口腔内装具症例 患者背景 (n=14) | |
|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| 性別 (男性/女性) | 70/15 | 性別 (男性/女性) | 14/0 |
| 年齢(才) | 54.4 ± 10.7 | 年齢(才) | 61.3 ± 12.5 |
| BMI (kg/m ²) | 33.5 ± 6.2 | BMI(kg/m ²) | 28.6 ± 3.2 |

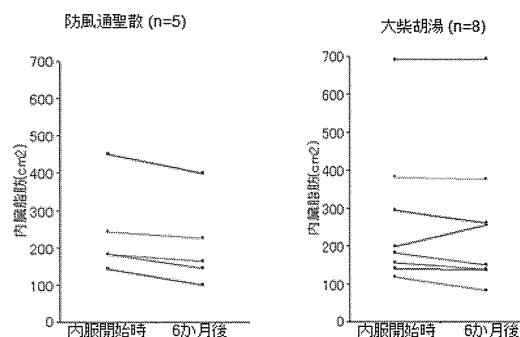


図6. 各薬剤における内臓脂肪の変化 (最新終了15例において)

また、研究代表者患者群においては薬剤の減量効果の病態生理確認のため、分担研究者で赤水の協力の下、治療前後のグレリンを測定する予定となっており、その目標症例数は各群 20 名の合計 40 名であるが、研究代表者患者群は現在 43 名であり、脱落群を考慮しても達成可能な症例数に達してきた。また、本研究のさらなる発展のため評価委員から指摘頂いた無投薬のコントロール群の作成を行い、2011年4月23日倫理委員会の承認を得て、服薬拒否群を中心に10症例の登録を行い、20症例以上の達成に努力している。投薬期間が6か月と長期間に渡るため、現時点で終了している症例は13例であり統計学的検索は行っていないが、防風通聖散例で内臓脂肪の減少傾向を認めている(図5,6)。

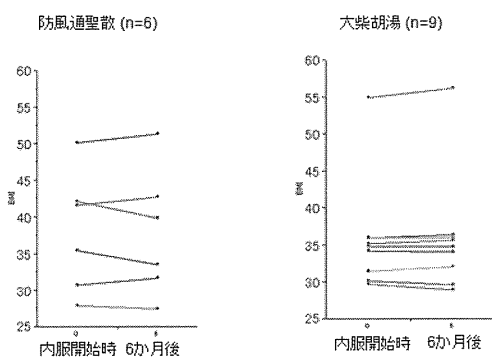


図5. 各薬剤におけるBMIの変化 (内服終了した15例において)

また、本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44±8)の検討で高血圧患者 26%、糖尿病患者 33%において治療対象の中等症以上の睡眠時無呼吸の存在が疑われその頻度は欧米とほぼ同等と考えられ、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策に睡眠呼吸障害の有無が検討課題と考えられた。その他、各分担施設に於いても関連各個研究が行われた。

各分担施設に於いても、a) 睡眠時無呼吸の疫学と診断、b) 睡眠時無呼吸の病態生理に関する研究、c) 睡眠時無呼吸の治療に関する研究、d) 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(各分担研究者の報告の項も参照)。

a)睡眠時無呼吸の疫学と診断

医療施設で診断される閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の頻度には著しい男女差があり、圧倒的に男性が多い。女性のSASの病態は男性とは異なる可能性があり、女性のOSASの病態、特に睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームおよびその関連病態との関係を男性OSASのそれと比較した。PSGにより診断されたAHI 5/h以上のOSASのうち、他の睡眠障害の合併例など

を除いた男性 2278 名、女性 425 名を対象とすると、患者の男女比は全体では 5.4、50 歳未満では 8.8、50 歳以上では 3.9、軽症者の男女比は 3.4、中等症では 4.8、重症では 7.8 であった。女性は男性より高齢で BMI が大きく、ESS は低値であった。PSG 上は無呼吸指数、AHI、低酸素暴露時間、覚醒指数が低値であった。中途覚醒が多くて睡眠効率は悪いが、ノンレム 3+4 期の割合が多かった。男性では AHI がメタボリックシンドロームの他、高血圧、高血糖、高中性脂肪血症の独立したリスクとなっていたが、女性ではこれらに AHI の関与はみられなかった。女性の OSAS の病態は男性とは異なる可能性があり、治療適応や治療目標も男性とは異なる基準が必要かもしれない。

OSAS の診断検査としては、PSG 検査の実施が gold standard とされているが、OSAS が疑われる症例すべてに対して施行することは困難であるため、OSAS 早期診断には、在宅でも測定可能な簡易型無呼吸計測装置が広く用いられている。マット式の portable device である SD-101 の OSAS スクリーニングにおける有用性を検討するため、本症候群が疑われる患者に対し、PSG と SD-101 の同時測定を行った。解析対象となった 53 例において PSG における AHI は 24.5 ± 21.2 回/h で、SD-101 の RDI (22.6 ± 17.7 回/h) とは有意差はみられず ($p=0.91$)、級内相関係数 (intraclass correlation coefficient) は、高い相関が得られた ($r=0.946$, $p < 0.0001$)。PSG での AHI を基準として行った SD-101 の妥当性に関

する検討では、AHI のカットオフ値 5 回/h では、感度 89.5%、特異度 93.3%、カットオフ値 15 回/h では、感度 96.9%、特異度 90.5%、カットオフ値 30 回/h では、感度 88.9%、特異度 97.1% であった。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線の area under the curve は、いずれの AHI カットオフ値 (5、15、30) においても 0.97 以上であり、それぞれの AHI における SD-101 のカットオフ値は 11.0 回/h、14.85 回/h、30.0 回/h であった。このように、病的な OSAS の基準とされている AHI 15/h についての感度・特異度は高く、ROC によるカットオフ値も良好な結果が得られ、SD-101 は、PSG 検査実施が困難な精神疾患症例や高齢者などに対する有用性はかなり高いと思われる。

2007 年に米国睡眠医学会 (AASM) は、PSG での睡眠および随伴イベントの判定マニュアルを改訂した。2009 年 1 月から、そのマニュアルでの推奨基準 (4%以上の desaturation を伴った 30%以上の呼吸の減衰; 新基準) に従った判定と、従来基準 (3%以上の desaturation を伴った 50%以上の呼吸の減衰; 旧基準) による判定と、無呼吸の重症度としての AHI 値が乖離してきたため、体格に関する指標から算出した予測・AHI についても、旧基準と 2007 年の新基準ではどの程度違うのかを検討した。旧基準・判定の PSG を行った男性患者 424 例と新基準・判定を施行した男性患者 691 例に対し、算出 (予測) した旧基準相当の予測・AHI と新基準の実測値と比較した結果では、新基準の実測値の方が約 15%

低下し、また、旧・新の基準から算出したそれぞれの重回帰式に年齢、BMI、腹囲、頸囲（臥位）の値を代入し、比較した結果では、新基準の方が20%程度低下した。多施設間での共同研究では、旧・新どちらのAHI判定基準を用いるのか統一する必要がある。

b) 睡眠時無呼吸の病態生理に関する研究

全身性炎症疾患であることが知られているOSASでは種々の炎症蛋白が発現する。しかし、抗炎症作用を有する蛋白であるvaspinのOSASにおける動態は知られていない。PSG検査を受けた77名を対象に、睡眠障害の重症度と血漿vaspin、resistin、leptin濃度の関係を解析した。OSAS患者の血漿vaspin、resistin、leptin濃度は、それぞれ 0.8 ± 0.1 、 2.5 ± 0.3 、 9.1 ± 1.0 （全てng/mL mean \pm SEM）であり、血漿vaspinとresistin濃度の間には、統計学的に有意（ $p=0.003$ ）な正の相関関係を認めた。血漿vaspin濃度とAHI、arousal Index、desaturation Indexの間にも、それぞれ統計学的に有意（ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.01$ ）な正の相関関係を認めた。一方、血漿resistinとleptinの濃度は、患者背景及びPSG結果との間には有意な関係性を認めなかった。約3か月間nCPAP治療を行ったOSASのうち、同意が得られた8名を対象に、治療後の血漿vaspin濃度も測定した。治療前の血漿vaspin濃度が 0.6 ± 0.06 （ng/mL）であったのに対し、治療後は 0.4 ± 0.02 （ng/mL）であり、統計学的に有意（ $p=0.025$ ）に低下していた。OSAS患者の内、AHI<30群とAHI \geq 30群の間での

血漿vaspin濃度の比較では、AHI<30群では 0.5 ± 0.1 （ng/mL）、AHI \geq 30では 1.1 ± 0.2 （ng/mL）とAHI \geq 30群が統計学的に有意（ $p<0.0001$ ）な高値を示した。このように、OSAS患者における血漿vaspin濃度は、呼吸障害および睡眠障害の重症度が高い群では肥満度とは無関係に高値を示し、重症度に依存して変化する可能性が示唆された。nCPAPによる治療後に血漿vaspin濃度が低下したことから、血漿vaspin濃度はOSASの重症度を表現し、さらに重症度の変化を反映する、新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

頭位変化（前屈、後屈）により気道径が変化することが知られているが、その要因については不明な点が多いため、頭位を水平（自然頭位）から前屈、後屈に変化させた際の気道径変化を測定し、その変化に影響をおよぼす因子について検討を行った。成人患者77名の3頭位（前屈、水平、後屈）でのセファロ解析を行い検討すると、フランクフルト平面（FH）は前屈で $-22.1 \pm 8.5^\circ$ 、後屈で $29.6 \pm 10.6^\circ$ 変化し、舌根レベルの気道径（L. Pha）は前屈で 2.3 ± 2.7 mm縮小し、後屈で 4.7 ± 4.6 mm拡大した。前屈時の変化に相関する因子は、水平位のL. Phaの長さ、水平位のMP-Hの長さであった。後屈時の変化に相関する因子は、男性、BMIの低さ、水平位のL. Phaの長さ、予測式から求めたオートガイの前後移動距離であった。前屈と後屈による気道径の変化には相関性は認めず、それぞれ異なる要因が関与していることが示唆された。舌根レベルの気道径と睡眠呼吸障害の重症度とは相関関係があるため、

病態の理解には頭位による影響も考慮する必要があると考えられた。

近年、重度の睡眠時無呼吸症候群の外科的治療法として、顎変形症患者に対して行う顎矯正手術が新たな治療法として注目されているが、顎矯正手術による口腔咽頭形態の変化と上気道抵抗との関係についての詳細は不明であるため、顎変形症患者における顎骨移動術症例の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手術前後で比較検討した。顎矯正術を施行した 10 名において、いずれの検査においても顎矯正手術前後でのデータ数値の変動は正常範囲内であり、下顎骨の前後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、理論的には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、予想に反する症例が存在した。口腔咽頭腔の形態学的な変化と睡眠時呼吸生理に関与する機能的因子の相関性はみられなかった。

ストレス下においては睡眠時無呼吸が悪化する可能性があるため、照明下睡眠が睡眠呼吸障害に与える影響、および照明下睡眠がストレス指標である交感神経活動と関連するか否かを検討した。健常男性 17 例において、睡眠環境として暗所（通常）睡眠、照明下睡眠の 2 条件を設定し、各条件下において在宅で簡易呼吸循環モニターを用い、睡眠呼吸障害および心拍変動から交感神経活動を評価した。結果、暗所睡眠と照明下睡眠の両条件下で、自己申告による睡眠潜時およびアクチグラフから得た睡眠潜時に

有意な差を認めなかったが、暗所睡眠に比較して、照明下睡眠では AHI および心拍変動周波数スペクトル解析から得られた交感神経活動指標は有意に高値を示した。このように、1,000 ルクス照明下ストレス睡眠は夜間睡眠中の交感神経活動を亢進させると同時に睡眠呼吸障害を悪化させる可能性が示唆された。

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。OSAS 患者 11 名と正常者 11 名において近赤外線スペクトロスコピーを用いて顎機能課題と語流暢性課題時のヘモグロビン濃度変化を記録した。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、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。OSAS 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。

c) 睡眠時無呼吸の治療に関する研究

OSAS 治療の第一選択は CPAP 治療であるが、治療装置の機能が高度化しているにもかかわらず、アドヒアランスは良好とはいえない。新たな閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 治療装置として、2004 年に Nasal Airway Stent (NAS) の特許を出願し、その後、材質変更や機能改善などを加えて、