20122016A

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24年度研究報告書

研究代表者　陳　和夫

平成25（2013）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24年度研究報告書

研究代表者　陳　和夫

平成25（2013）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.　深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響　−睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討−……41
櫻井　滋
2.　睡眠時無呼吸症候群における喫煙と高血圧との関連……57
赤柴　恒人
3.　異なる 2 つの低呼吸判定法による AHI の比較検討……63
佐藤　誠
4.　閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究……67
井上　雄一
5.　覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について……75
木村　弘
6.　多点感圧センサーシート（SD-101）を用いた睡眠時無呼吸症候群診断の有用性についての検討……83
巽　浩一郎
7.　男性勤労者の睡眠呼吸障害とアデノイド/扁桃肥大の既往……89
榊原　博樹
8.　体格に関する指標と AHI および SpO_2 について　−性別と年齢を考慮すると−……95
塩見　利明
9.　レム関連睡眠時無呼吸に対する体位の影響……99
宮崎　総一郎
10.　グレリン分泌調節機構に関する研究……103
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 …… 107
上嶋　健治
12.　顎変形症患者の術前術後における咽頭気道の形態学的変化と中枢気道抵抗に関する検討 ……111
別所　和久
13.　睡眠時無呼吸症候群患者の食習慣と咀嚼の特徴 ……115
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 ……117
星野　勇馬

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

1.　書籍 …… 121
2.　雑誌 …… 127

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 24 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 睡眠医学講座	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講座　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 ヵ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る。

持続気道陽圧(continuous positive airway pressure:CPAP)治療 128 症例のうち 63 例が大柴胡湯群に 65 例が防風通聖散群に割り付けされた。そのうち大柴胡湯群 54 例・防風通聖散群 52 例が半年間の内服期間を終了し解析対象となった。半年間の服薬内服後において、大柴胡湯群では BMI に変化がなかった(内服前:33.5±7.6kg/m^2, 6 か月後: 33.6±7.5 kg/m^2, p=0.70)のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前:33.6±5.8kg/m^2, 6 か月後: 32.8±7.5 kg/m^2, p<0.01)が見られた。半年間の変化を 2 群間で比較すると、防風通聖散群の方で BMI が有意に減少していた(p=0.01)。家庭血圧の変化については、起床時拡張期血圧で大柴胡湯群において有意な低下が見られたが、両薬剤の差について有意差は認めなかった。両群 106 症例中 83 例(大柴胡湯群　41 例　防風通聖散群　42 例)で患者の同意を得て、半年間の内服前後にて腹部 CT で内臓脂肪量の変化が評価された。内臓脂肪量は防風通聖散群で半年間の経過で有意な減少が見られ(内服前:209.3±76.0 cm^2, 6 か月後:192.0±80.4 cm^2, p=0.02)、大柴胡湯群(内服前:193.6±102.0 cm^2, 6 か月後:198.0±102.3 cm^2, p=0.38)と比較しても有意な差を認めた(p=0.02)。口腔内装置症例に

は 20 例が登録され 19 例が半年間の内服期間を終了した。防風通聖散の半年間の内服において BMI は 28.5±3.0 kg/m^2 から 27.7±3.0 kg/m^2 へと有意に減少していた。($p<0.01$)

また、本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44±8)での脂質代謝の検討で、血清中性脂肪値には睡眠呼吸障害指数が総コレステロール値には睡眠時間が有意に関連していた。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（筑波大学大学院人間総合科学研究科睡眠医学講座・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医療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 患者も見られるが信頼できるエビデンスに乏しく、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。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)内臓脂肪量とする。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-κB、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

研究の主な内容は臨床的研究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

- 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。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)≧25kg/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≧130mmHgまたは拡張期血圧≧80mmHg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。

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の患者のなかから対象症例を選択する。

② 介入内容

- 上記介入対象患者を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。

③ 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

① 患者背景の調査

② 腹部単純CT

- 肥満(BMI≧25kg/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。

③ 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)。

④ 血管内皮機能検査(End-PAT)：京都大学でのみ施行。

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。

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-κB、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。

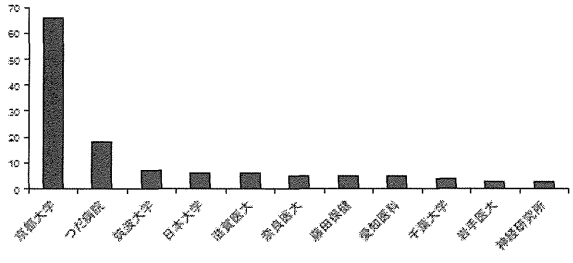
C. 研究結果

本研究は2010年8月にUMIN臨床試験登録システムに登録され（UMIN臨床試験登録番号　UMIN000003981)、同年9月に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院　医の倫理委員会により承認され、開始された。各分担研究施設におい

ても該当する倫理委員会の承認を経て開始された。2012 年 5 月末を以て新規症例の登録を終了し、CPAP 症例 128 例・口腔内装置症例 20 例が登録された。施設別の登録症例数を図 1 に示す。

図1. 施設別症例集積状況
（CPAP症例）

128症例登録(防風通聖散65例 大柴胡湯63例)



1) CPAP 症例での結果

CPAP128 症例のうち 63 例が大柴胡湯群に 65 例が防風通聖散群に割り付けされた。そのうち大柴胡湯群 54 例・防風通聖散群 52 例が半年間の内服期間を終了し解析対象となった。症例のフローチャートを図 2 に示す。大柴胡湯群・防風通聖散群の 2 群において内服開始前の BMI や血圧などに有意な差は見られなかった。解析対象となった症例の臨床背景を表 1 に示す。

図2. 症例フローチャート
（CPAP症例）

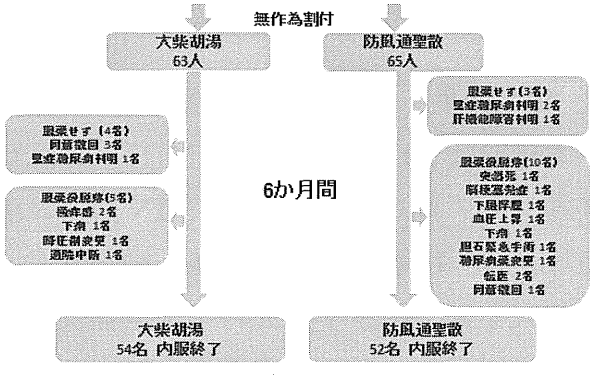


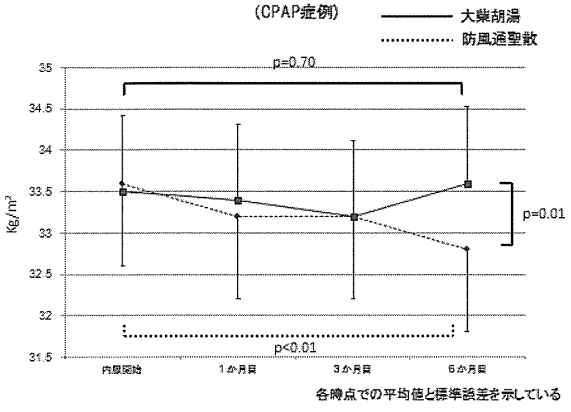
表 1. CPAP 症例の臨床背景

	大柴胡湯 (n=54)	防風通聖散 (n=52)	p
性別 (M/F)	48/6	45/7	0.78
年齢 (yr)	55.5±11.7	53.7±10.7	0.41
降圧剤服用あり n(%)	44 (81.5)	36 (69.2)	0.18
血糖降下薬服用あり n(%)	7 (13.0)	7 (13.5)	1.00
高脂血症薬服用あり n(%)	16 (29.6)	15 (28.9)	1.00
喫煙 (never/ex/current) ,n	5/28/21	11/19/22	0.14
CPAP 開始からの期間 (m)	49.1±36.0	50.2±30.9	0.87
OSA 診断時の AHI /hr	51.0±23.7	57.0±23.6	0.26
身長 (m)	1.66±0.08	1.68±0.08	0.25
体重 (kg)	93.4±21.7	95.2±18.3	0.64
BMI (kg/m^2)	33.5±7.6	33.6±5.8	0.96
腹部周囲径 (cm)	107.3±14.1	108.0±11.9	0.78
家庭早朝収縮期血圧 (mmHg)	139.1±13.0	140.4±12.6	0.61
家庭早朝拡張期血圧 (mmHg)	83.8±9.9	85.9±10.1	0.30
家庭就寝前収縮期血圧 (mmHg)	134.3±11.4	137.5±13.3	0.18
家庭就寝前拡張期血圧 (mmHg)	76.3±8.9	79.8±15.3	0.15

CPAP: Continuous positive airway pressure(持続陽圧気道療法)
OSA: Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸)
BMI: Body Mass Index(肥満度指数)

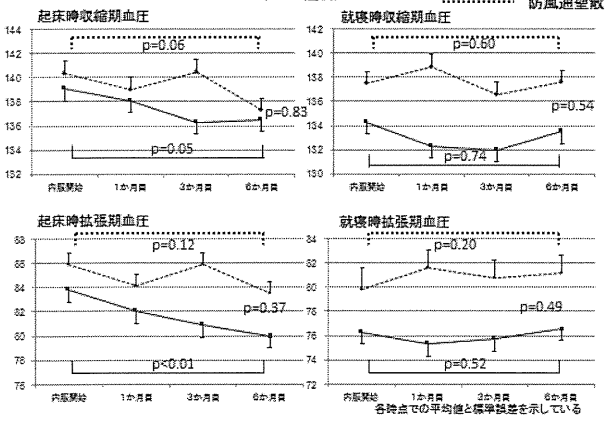
半年間の服薬内服後において、大柴胡湯群では BMI に変化がなかった(内服前:33.5±7.6kg/m^2, 6 か月後: 33.6±7.5 kg/m^2, p=0.70)のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前:33.6±5.8kg/m^2, 6 か月後: 32.8±7.5 kg/m^2, p<0.01)が見られた。半年間の変化を 2 群間で比較すると、防風通聖散群の方で BMI が有意に減少していた。(p=0.01)半年間の BMI の推移を図 3 に示す。

図3. BMIの推移
(CPAP症例)



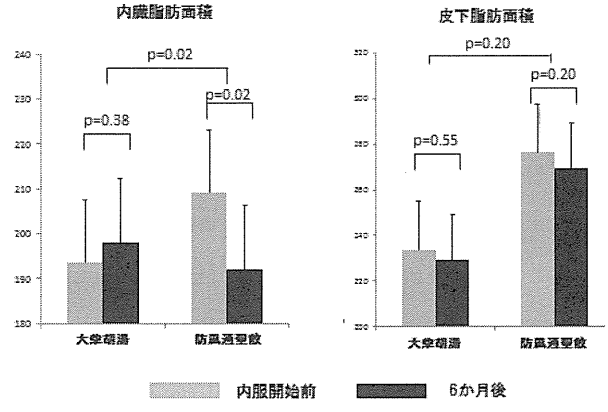
家庭血圧の変化については、起床時拡張期血圧で大柴胡湯群において有意な低下が見られた。(内服前:85.9±9.9mmHg, 6か月後:83.5±10.4mmHg, p<0.01) 両群における起床時収縮期・拡張期血圧および防風通聖散群における起床時収縮時血圧では、両群で低下する傾向が見られたが統計学的な有意差には達しなかった。両薬剤の差について有意差は認めなかった。(図4)

図4. 家庭血圧の推移
(CPAP症例)



両群106症例中83例(大柴胡湯群 41例 防風通聖散群 42例)で患者の同意を得て、半年間の内服前後にて腹部CTで内臓脂肪量の変化が評価された。腹部CTを撮影された症例群と撮影されなかった症例群の間では、性別・年齢・BMI・血圧などの臨床背景に有意差は認められなかった。内臓脂肪量は防風通聖散群で半年間の経過で有意な減少が見られ(内服前:209.3±76.0 cm², 6か月後:192.0±80.4 cm², p=0.02)、大柴胡湯群(内服前:193.6±102.0 cm², 6か月後:198.0±102.3 cm², p=0.38)と比較しても有意な差を認めた(p=0.02)。皮下脂肪量については両群において有意な変化は見られなかった。(図5)

図5. 内臓脂肪・皮下脂肪量の推移
(CPAP症例)



2) 口腔内装置症例での結果

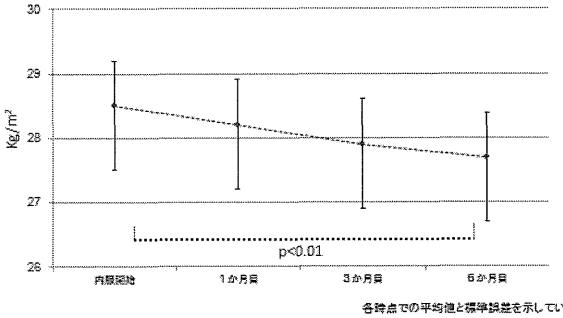
口腔内装置症例には20例が登録され19例が半年間の内服期間を終了した。症例登録は全例京都医療センターにて行われた。1例では内服開始後に本人の希望により内服継続中止となり脱落症例となった。内服を終了した19症例の臨床背景を表2に示す。防風通聖散の半年間の内服においてBMIは28.5±3.0 kg/m²から27.7±3.0 kg/m²へと有意に減少していた。(p<0.01)(図6) 家庭血圧においては起床時の収縮期・拡張期共に低下する傾向が見られたが、統計学的な有意差を示すには至らなかった。(図7)

表 2. 口腔内装置症例の臨床背景

	防風通聖散内服 (n=19)
性別 (M/F)	18/1
年齢 (yr)	61.1±13.2
降圧剤服用あり n(%)	11(57.9)
血糖降下薬服用あり n(%)	2 (10.5)
高脂血症薬服用あり n(%)	9 (47.4)
喫煙 (never/ex/current) ,n	5/14/0
CPAP 開始からの期間 (m)	14.8±12.0
OSA 診断時の AHI /hr	29.1±13.2
身長 (m)	1.68±0.08
体重 (kg)	95.2±18.3
BMI (kg/m^2)	28.5±3.0
腹部周囲径 (cm)	100.3±7.8
家庭早朝収縮期血圧 (mmHg)	146.1±13.6
家庭早朝拡張期血圧 (mmHg)	86.7±12.0
家庭就寝前収縮期血圧 (mmHg)	141.5±15.2
家庭就寝前拡張期血圧 (mmHg)	81.1±13.8

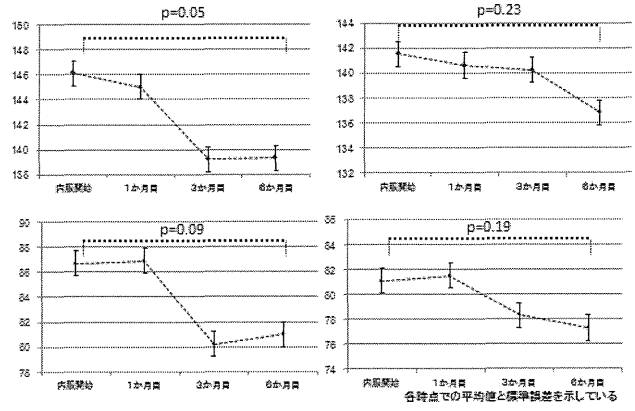
CPAP: Continuous positive airway pressure(持続陽圧気道療法)
OSA: Obstructive Sleep Apnea (閉塞性睡眠時無呼吸)
BMI: Body Mass Index(肥満度指数)

図6. BMIの推移
(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)



各時点での平均値と標準誤差を示している

図7. 家庭血圧の推移
(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)



各時点での平均値と標準誤差を示している

また、本邦都会の一般成人男子 275 名(平均年齢 44±8)での脂質代謝の検討で、血清中性脂肪値には睡眠呼吸障害指数が総コレステロール値には睡眠時間が有意に関連していた。睡眠時無呼吸の診断、測定法に関する研究、体格、体位、自然経過関する研究、上気道と呼吸イベントおよびバイオマーカと病態生理関する研究が行われ新知見が得られた(各分担報告参照)。班会議を 1 回行い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 1)。

D. 考察

CPAP 症例では防風通聖散を内服した群において、半年間で有意に BMI および内臓脂肪量が減少しており、大柴胡湯を内服した群と比較してもその効果には有意な差が認められた。家庭血圧に関しては、両薬剤ともに起床時の収縮期・拡張期血圧を低下させる傾向を認めたが統計学的な有意差を示すには至らなかった。血圧における両薬剤の効果の差は認められなかった。

大柴胡湯群 3 例・防風通聖散群 3 例において副作用とみられる症状が出現し、投薬

中止となった。防風通聖散群では突然死 1 例・脳梗塞発症 1 例が発生したが同剤との因果関係は不明である。両薬剤の副作用の頻度等については、未だ詳細な報告はなく今後も検証が必要であると考えられる。

防風通聖散に含まれる麻黄はエフェドリンを多く含み、また同剤に含まれる甘草、荊芥、連翹には強力なホスフォジエステラーゼ阻害作用があると報告されており、前者は交感神経終末からノルアドレナリン放出を増強し褐色脂肪細胞のアドレナリン受容体を活性化し、後者はノルアドレナリンの効果を持続させる働きがあるため全身代謝が亢進し、肥満を軽減させる効果があるとされている。一方、大柴胡湯に含まれる黄芩はフリーラジカルを産む脂質過酸化反応を阻止し、半夏は脂質の小腸での吸収を抑え中性脂肪の合成を阻止し高脂血症、ひいては動脈硬化病変の形成を抑える薬理作用が動物実験において報告されており、また多くフラボノイドが含み全身の酸化ストレスを軽減すると報告されていることから抗肥満作用や降圧作用をもたらす可能性はあるとされてきた。

しかし、これらの効能を実際の臨床において検証した報告は極めて少なく、本研究の結果は和漢薬の効能を実証した貴重なエビデンスとなると考える。今後は、両薬剤のメタボリックシンドロームの他の構成要素であるインスリン抵抗性や高脂血症に対する効果の検証、また OSA を合併していない肥満患者にても同様の効果が期待できるか否かの検証が必要であると考えられる。

また、各個研究からは脂質代謝には睡眠呼吸障害と睡眠時間のいずれもが関与していることが明らかになるとともに、睡眠時無呼吸の多方面からの研究の必要性がしっ刺された。

E. 結論

OSA 治療中の高血圧・肥満が残存する患者において、防風通聖散は半年間の内服において有意な減量効果をもたらし効果的な抗肥満薬となる可能性が示された。また、各個研究からは脂質代謝には睡眠呼吸障害と睡眠時間のいずれもが関与していることが明らかになるとともに、睡眠時無呼吸の多方面からの研究の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末「平成 24 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) Chin K, Chihara Y, Aritake K, Harada Y, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Hayaishi O, Urade Y. A Possible Specific Urine Biomarker For Severe Obstructive Sleep Apnea And Cardiovascular Diseases-Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase (L-PGDS). American Thoracic Society

International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.20.

2) Toyama Y, Kadotani H, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Chin K. Effects Of Sleep Duration And Obstructive Sleep Apnea On Serum Lipid Profile Of Working-age Males In Japan. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.20.

3) Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Ikezoe K, Chihara Y, Harada Y, Yoshimura C, Oga T, Uno K, Chin K, Mishima M. Impaired endothelial function in patients with pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.22.

4) Chin K, Harada Y, Oga T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Chihara Y, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Mishima M. Visceral Fat Accumulation in Subjects with Non-to-moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.

5) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. Prognostic values of radiological patterns and disease extent on high-resolution computed tomography in myositis-associated interstitial lung disease. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.

6) Chihara Y, Imabayashi T, Date K, Koyama Y, Tamiya N, Takemura Y, Ueda M, Arimoto T, Iwasaki Y. Case Report: Fluoroscopy-Guided Barium Marking For Localizing Small Pulmonary Lesions Before Video-Assisted Thoracic Surgery. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, USA, 2012.5.23.

7) 陳和夫：睡眠時無呼吸の病態と治療効果 日本内科学会第 46 回近畿支部生涯教育講演会　大阪市　2012 年 6 月 17 日

8) 陳和夫：呼吸イベント判定と臨床医学の実際　シンポジウム 1　日本睡眠学会第 37 回定期学術集会　横浜市　2012 年 6 月 28 日

9) 小賀徹、相原顕作、茆原雄一、原田有香、吉村力、人見健文、三嶋理晃、陳和夫：閉塞型睡眠時無呼吸における全身性炎症と気道炎症の検討　一般演題 5　睡眠呼吸障害Ⅴ　日本睡眠学会第 37 回定期学術集会　横浜市　2012. 6. 28

10) 村瀬公彦、赤柴恒人、巽浩一郎、井上雄二、佐藤誠、櫻井滋、榊原博樹、塩見利明、木村弘、宮崎総一郎、津田徹、別所

和久、吉田和也、外山善朗、陳和夫：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　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012. 6. 28

11)上田和幸、原田有香、小賀徹、人見健文、吉村力、山西裕子、薄田奈津子、松浦伸子、陳和夫：パルスオキシメーターとアクチグラムの併用によって求めたRDIとAHIの関係　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012. 6. 28

12)Harada Y, Oga T, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Chihara Y, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Visceral fat in non-to-moderate and severe obstructive sleep apnoea. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 2012.9.4.

13)Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tnizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Ymamoto K, Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 2012.9.4.

14)陳和夫：肥満症と睡眠時無呼吸　第33回日本肥満学会　教育講演　京都市　2012年10月12日

15)Chin K. Associations between lifestyle-related diseases, sleep apnea and sleep duration. The 8th International Symposium on Respiratory Diseases & ATS in China Forum 2012, Shanghai, China, 2012.11.8.

16)Chin K, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Akashiba T, Tatsumi K, Inoue Y, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T. The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension following CPAP treatment. The 17th Congress of the Asian Pacific Society Respirology 2012, Hong Kong, China, 2012.12.16.

17)西島嗣生：循環器疾患における睡眠時無呼吸症候群の位置づけ　花巻高血圧セミナー　花巻市　2012.3.14

18)櫻井滋、近藤哲理：睡眠呼吸障害　病態生理・治療（ポスター発表座長）　第52回日本呼吸器学会学術講演会　神戸市　2012.4.21

19)Mito F, Kizawa T, Hosokawa K, Takahashi S, Nishijima T, Suwabe A, Sakurai S：CURRENT SITUATION OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE

THERAPY AFTER THE EAST JAPAN MEGAQUAKE DISASTER 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC　Boston, Massachusetts　2012.6.12

20)西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代、櫻井滋：心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿adipokines濃度の検討、第37回日本睡眠学会　横浜市　2012.6.28

21)櫻井滋、Winfried J. Randerath：Long-Term Therapy with Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea：Adherence, Side Effects and Predictors of Withdrawal　第37回日本睡眠学会的学術集会　横浜市　2012.6.28

22)木澤哲也、美藤文貴、細川敬輔、三上山紗樹子、遠藤文代、西島嗣生、高橋進、櫻井滋、佐藤嘉洋、中村元行：循環器科医による簡易検査結果をもとに、睡眠医療科紹介となった患者の最終診断分類について　第37回日本睡眠学会的学術集会　横浜市　2012.6.29

23)櫻井滋：睡眠を「臨床化学」する～睡眠のバイオマーカーを追って～（教育講演）　第52回日本臨床化学会年次学術集会　盛岡市　2012.9.6

24)西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代、櫻井滋：心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿adipokines濃度の検討　第52回臨床化学会　盛岡市　2012.9.7

25)細川敬輔、西島嗣生、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋：　閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿vaspin濃度の新たな意義　第52回日本臨床化学会　盛岡市　2012.9.7

26)高橋 進：いびきと眠りの公開講座 in 宮古　岩手県宮古市　2012.9.15

27)Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T: Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. Acta Med. Okayama 66: 41-51, 2012

28)Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T: Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery.Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. J. Cardiol. 60: 61-65, 2012

29)Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto S, Akashiba T: The association between sleep problems and perceived health status: a Japanese nationwide general

population survey. Sleep Medicine 13: 831-837, 201
30)赤柴恒人：【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】 睡眠時無呼吸症候群　Mebio 29: 63-69, 2012
31)瀬在明，塩野元美，赤星俊樹，赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク心臓手術患者における睡眠呼吸障害日本心臓病学会誌　7: 54-58, 2012
32)赤柴恒人：【慢性心不全の非薬物療法】診る　睡眠呼吸障害の評価法　Heart View　6: 450-455, 2012
33)赤柴恒人：【目で見る咽喉頭・気管食道の検査】 睡眠時無呼吸症候群の検査　睡眠検査　JOHNS　28: 865-869, 2012
34)赤柴恒人：【慢性肺疾患患者の診療における多面的評価】 睡眠時無呼吸症候群患者の多面的評価　日本胸部臨床　71: 548-555, 2012
35)赤柴恒人：【知っておきたい内科症候群】呼吸器《呼吸調整の異常》内科　109: 1190-1193, 2012
36)赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群　人工呼吸　29: 44-49, 2012
37)赤柴恒人：睡眠時無呼吸症候群(SAS)と合併症　日本医事新報　4610: 55-56, 2012
38)赤柴恒人：呼吸器診療での肺機能検査の必要性とその活用　睡眠時無呼吸症候呼吸と循環　60: 1243-1248, 2012
39)佐藤誠：睡眠時無呼吸症候群と2型糖尿病　糖尿病学の進歩. 2012. 3
40)M.Satoh. Effect of Nasal Airway Stent (NAS) on Obstructive Sleep Apnea. ATS2012. 2012・5 米国. San Francisco
41)佐藤誠：シンポジウム2：睡眠呼吸障害と上気道～睡眠中の上気道と呼吸調節における進歩：閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する新たな治療 Nasal Airway Stent (NAS) と collapsible tube model. 日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012・6
42)佐藤誠：シンポジウム20：2007年AASMによる睡眠および随伴イベントの判定マニュアル導入について：「臨床PSG判定基準ワークグループ報告」呼吸ルール　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012・6
43)緒形ひとみ、矢島克彦、萱場桃子、瀬谷友美、清野健、徳山薫平、佐藤誠：周波数解析を用いた睡眠段階と睡眠時エネルギー消費量に関する基礎的検討　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012・6
44)萱場桃子、岩山海渡、緒形ひとみ、瀬谷友美、徳山薫平、佐藤誠：就寝前の短波長光曝露が睡眠と代謝に及ぼす影響　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012・6
45)矢島克彦、瀬谷友美、日比壮信、中島雄、播さや香、清野健、徳山薫平、佐藤誠、緒形ひとみ：異なる栄養素組成の食事が睡眠の質とエネルギー代謝に与える影響　日本睡眠学会第37回定期学術集会　横浜市　2012・6
46)高野健太、相原治幸、伊藤瑠美、北村英之、成井浩司、佐藤誠、佐藤鮎美：複数の科で診察を受けているCPAP治療を