

## 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

研究分担者 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

### 研究要旨

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、病態生理的效果を明らかにする。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（PSG）検査を施行し、治療中止の可否を判定する多施設共同研究である。当センターが、データセンターとなり上記試験の登録・割付け業務を実施し、最終的には 128 例が登録された。

### A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸(OA)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。また治療対象となる OA は成人男子肥満患者の 30%以上、肥満患者の 60%以上とされている。従って OA 治療は、眠気の改善に代表される短期効果に留まらず、OA 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。

OA は持続気道陽圧(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、肥満は通常残存し効果も十分でない。一方、防風通聖散と大柴胡湯は、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告され、OA 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。本研究は CPAP 療法、口腔内装置療法によって治療中の OA 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。

## B. 研究方法

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(20歳以上、性別不問)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、Randomized control trail(RCT)法による多施設共同臨床介入研究で、防風通聖散群と大柴胡湯群に割付ける(口腔内装置具使用患者は全例防風通聖散群)。目標症例数は、京都大学では2年間で40例を、他施設では2年間で合計72例を予定とし、合計112例とする。口腔内装置例は2年間で40例を目標とする。登録期間は最大3年、追跡期間は割付け後6ヶ月間で、主要評価項目は投与前後の体重の変化であり、副次評価項目は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である。

分担研究者は研究の中でとくにプロトコル立案に参画し、また、症例登録用に京都大学EBM研究センター宛のe-mailアドレス: kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jpを開設し、登録および割付けを受付けた。

## C. 研究結果

最小化法を用いた層別ランダム割付けを実施し、年齢(57歳以上または未満)とBMI( $29\text{Kg/m}^2$ 以上または未満)を割付け調整因子として、登録・割付けを行った。2012年5月には参加11施設から、目標症例数を上回る128例が登録され、その内訳は、防風通聖散群と大柴胡湯群が各々65例と63例ずつであった。

## D. 考察

防風通聖散と大柴胡湯は和漢薬として、それぞれ肥満および高血圧症に対する効果が報告されており、OSA患者でもCPAP療法や口腔内装置療法の併用による相加効果と代替効果の検証が求められている。本研究でその効果を検証する意義は大きい。

## E. 結論

本研究はOSAに対する新たな追加療法ないしは代替療法に貢献するだけでなく、和漢薬におけるエビデンスの作成という面でも医療従事者に対して、大きなインパクトを与えるものである。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

(研究協力者：田中佐智子・井上房子・  
長谷部美代子)