

201222016B

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～24 年度 総合研究報告書

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 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 陳 和夫

平成 25 (2013) 年 3 月

## 目 次

班員名簿（平成 22 年度～24 年度）

### I. 総合研究報告

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）漢方アンケート

（資料 2）対象者への説明文と同意書

（資料 3）医療者向け市民啓発ツール

### II. 分担総合研究報告

1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿バイオマーカーの検討 …………… 91

櫻井 滋

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)患者における臨床的研究 …………… 107

赤柴 恒人

3. 閉塞性睡眠時無呼吸の診断法、病態及び新たな治療法に関する研究 … 121

佐藤 誠

4. 平成 22 年度：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

平成 23 年度：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  
無呼吸計測装置（SD-101）の有用性

平成 24 年度：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の自然経過に関する研究

…………… 127

井上 雄一

5. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性—生理学的な側面から— …………… 163

木村 弘

6. [1] 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

[2] 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

[3] 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 …………… 179

異 浩一郎

7.	睡眠時無呼吸症候群の病態研究	195
	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)患者の東洋医学的検討を行う上での問題点	209
	塩見 利明	
9.	小児 OSAS のスクリーニングおよび成人 OSAS のセファログラム、 レム関連性の臨床意義に関する研究	215
	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	219
	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	229
	上嶋 健治	
12.	顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗の関係につい て	231
	別所 和久	
13.	睡眠時無呼吸症候群の歯科的治療法および病態に対する顎口腔系機能が 及ぼす影響に関する研究	239
	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	243
	星野 勇馬	
Ⅲ.	平成 22～24 年度研究成果の刊行に関する一覧表	
1.	書籍	247
2.	雑誌	257

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～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（平成22～24年度）

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

※ 3年以内での研究交替者を含む（職名は交替時）

# I. 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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 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: $33.5 \pm 7.6 \text{ kg/m}^2$ , 6 か月後:  $33.6 \pm 7.5 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0.70$ )のに対し防風通聖散群では有意な減少(内服前: $33.6 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ , 6 か月後:  $32.8 \pm 7.5 \text{ kg/m}^2$ ,  $p<0.01$ )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: $209.3 \pm 76.0 \text{ cm}^2$ , 6 か月後: $192.0 \pm 80.4 \text{ cm}^2$ ,  $p=0.02$ )、大柴胡湯群(内服前: $193.6 \pm 102.0 \text{ cm}^2$ , 6 か月



後:198.0±102.3 cm<sup>2</sup>, p=0.38)と比較しても有意な差を認められた(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<sup>2</sup>から27.7±3.0 kg/m<sup>2</sup>へと有意に減少していた。(p<0.01)

また、睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を評価する細胞実験系を確立した。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た。脂質代謝については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。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、睡眠時間の長短なども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。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- $\kappa$ 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

- ✦ 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)  $\geq 25\text{kg/m}^2$  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)  $\geq 5$ 、2) 症状の有無に関係なく AHI  $\geq 15$  のいずれかを満たすこととする。CPAP 療法の適応は AHI  $\geq 20$ 、口腔内装具療法の適応は自覚症状を有し AHI  $\geq 5$  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、 $\alpha$ 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。両薬剤の成分を図1に示す。

図1. 大柴胡湯および防風通聖散の成分表

大柴胡湯 (ツムラ大柴胡湯エキス顆粒) 7.5g中下記の割合で配合生薬の 乾燥エキス4.9gを含有している。	防風通聖散 (ツムラ大柴胡湯エキス顆粒) 7.5g中下記の割合で配合生薬の 乾燥エキス4.9gを含有している。
柴胡 / サイコ (bupleuri radix) 3.0g 半夏 / ハンゲ (pinelliae tuber) 4.0g 黄芩 / オウゴン (Scutellariae Radix) 3.0g 芍薬 / シャウヤク (paeoniae radix) 3.0g 大柴胡 / タイコウ (zizyphi fructus) 3.0g 枳実 / キジツ (aurantii fructus immaturus) 2.0g 生姜 / ショウキョウ (zingiberis rhizoma) 1.0g 大黄 / タイオウ (rhei rhizoma) 1.0g	黄芩 / オウゴン (Scutellariae Radix) 2.0g 甘草 / カンゾウ (glycyrrhizae radix) 2.0g 桔梗 / キキョウ (platycodi radix) 2.0g 石膏 / セッコウ (gypsum fibrosum) 2.0g 白朮 / ビャクシュツ (atractylodis rhizoma) 2.0g 大黄 / タイオウ (rhei rhizoma) 1.5g 荆芥 / ケイガイ (schizonepetae spica) 1.2g 山梔子 / サンシ (gardeniae fructus) 1.2g 芍薬 / シャウヤク (paeoniae radix) 1.2g 川芎 / センキウ (onidii rhizoma) 1.2g 当帰 / トウキ (angelicae radix) 1.2g 薄荷 / ハッカ (menthae herba) 1.2g 防風 / ホウフウ (saposhnikoviae radix) 1.2g 麻黄 / マオウ (ephedrae herba) 1.2g 連翹 / レンキョウ (forsythiae fructus) 1.2g 生姜 / ショウキョウ (zingiberis rhizoma) 1.0g 滑石 / カッセキ (talcum) 3.0g 芒硝 / ボウシヨウ (sodium sulfate) 0.7g

両剤ともに3包分3 各食間での内服としている

- ✚ 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

### 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 $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>)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)

患者の呼気を用いて測定。

### iv) 特殊な血清中の炎症マーカー(IL-6、

IL-8、TNF $\alpha$  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)

## 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（資料 2）。また、その同意に関する記録を 1 通残すものとする。

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- $\kappa$ 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。

## C. 研究結果

### I. 漢方投与による共同臨床研究

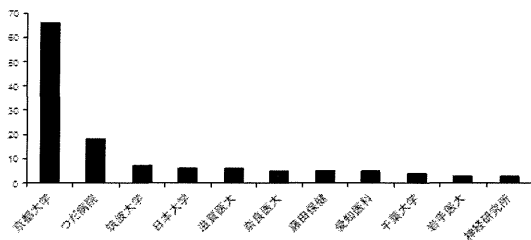
本研究は 2010 年 8 月に UMIN 臨床試験登録システムに登録され（UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000003981）、同年 9 月に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会により承認され、開始された。各分担研究施設においても該当する倫理委員会の承認を経て開始された。2012 年 5 月末を以て新規症例の登録を終了し、CPAP 症例 128 例・口腔内装



置症例 20 例が登録された。施設別の登録症例数を図 2 に示す。

図2. 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 3 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。

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 <sup>2</sup> )	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<sup>2</sup>, 6 か月後: 33.6±7.5 kg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, 6 か月後: 32.8±7.5 kg/m<sup>2</sup>, 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 4 に示す。

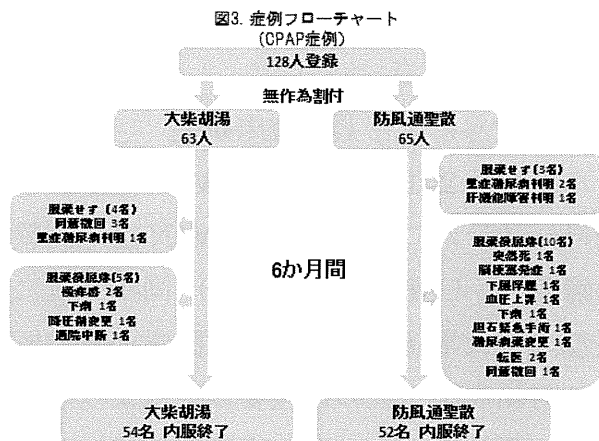
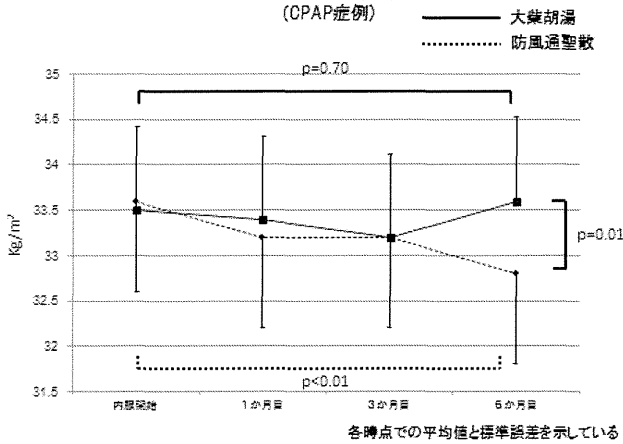
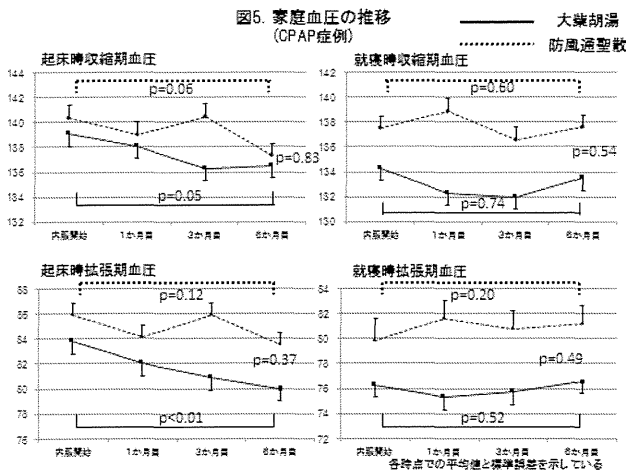


図4. BMIの推移  
(CPAP症例)



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5)

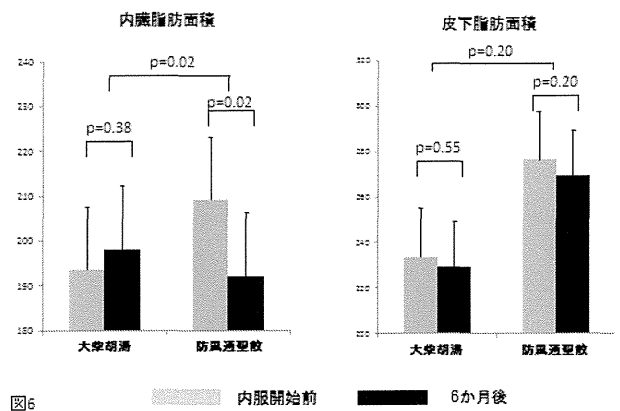
図5. 家庭血圧の推移  
(CPAP症例)



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 cm<sup>2</sup>, 6か月後:192.0±80.4 cm<sup>2</sup>,  $p=0.02$ )、大柴胡湯群(内服前:193.6±102.0 cm<sup>2</sup>, 6か月後:198.0±102.3 cm<sup>2</sup>,  $p=0.38$ )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6)

図6. 内臓脂肪・皮下脂肪量の推移  
(CPAP症例)



京都大学医学部附属病院にて登録された症例 67 例のうち 49 症例(大柴胡湯群 26 例, 防風通聖散群 23 例)にて指尖脈波を用いた内皮依存性血管拡張反応測定(Endo-PAT)検査を行った。本検査は血管内皮機能を測定するものであり、両方の示指に装着したプローブで指尖脈波を持続的に計測し、5 分間の駆血前 2 分半と解放後 1 分間の脈波の平均の比をコントロール腕の脈波変化で補正して Reactive Hyperemia Index (RHI: 反応性充血指数)を算出する。内皮依存性血管拡張反応が強いほど RHI は高い値をとるとされている。検査概要を図7に示す。半年間の内服前後において、血管内皮機能を表す RHI 値は両群ともに

有意な変化を認めなかった。(図 8)

図7. 指尖脈波を用いた内皮依存性血管拡張反応測定 (Endo-PAT)

- 両方の示指に装着したプローブで指尖脈波を持続的に計測し、5分間の駆血前、2分半と解放後1分間の脈波の平均の比をコントロール腕の脈波変化で補正して Reactive Hyperemia Index (RHI: 反応性充血指数) を算出する。内皮依存性血管拡張反応が強いほど RHI は高い値をとる。

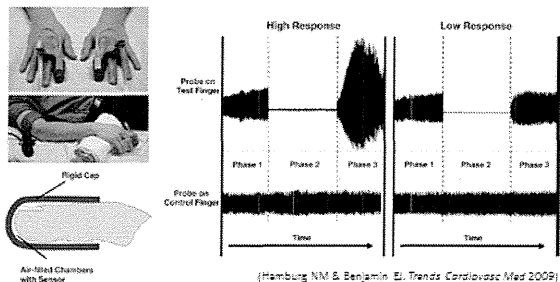
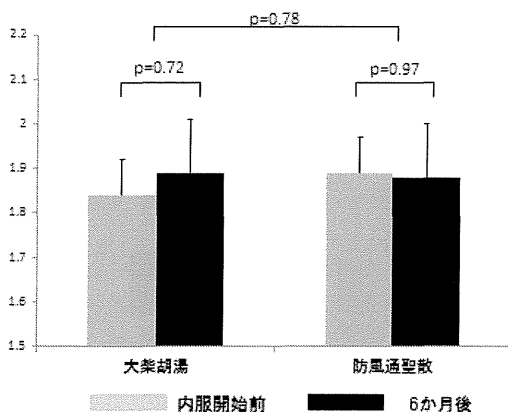


図8. Endo-PAT検査におけるRHIの変化



## 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  $28.5 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  から  $27.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  へと有意に減少していた。(p<0.01)(図 9) 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 10)

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 <sup>2</sup> )	28.5±3.0
腹部周囲径 (cm)	100.3±7.8
家庭早期収縮期血圧 (mmHg)	146.1±13.6
家庭早期拡張期血圧 (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9. BMIの推移

(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)

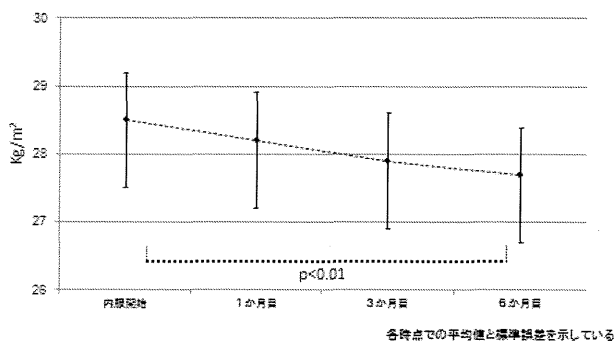
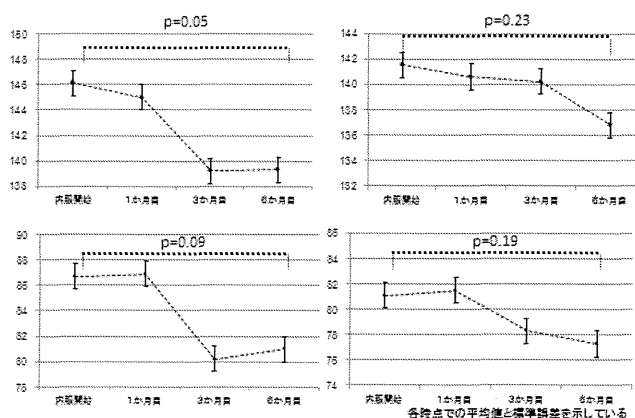


図10. 家庭血圧の推移

(口腔内装置症例: 防風通聖散内服)



## II. 病態生理解明のための基礎研究

睡眠時無呼吸症候群に特徴的な間歇的低酸素の影響を評価する細胞実験系を確立した。実験系の不安定性が問題だった液相法と異なり、気相法を採用することで安定した暴露実験が可能となった。

## III. その他の研究成果

本邦都会の一般成人男子275名(平均年齢 44±8)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。同コホート高血圧患者 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。

## IV. 市民啓発ツールの作成

来年度から始まる健康日本 21 (第二次)推進の一環として、自治体における生活習慣病対策の取組を支援するため、本研究課題の一部の研究成果として医療者向けの市民啓発ツールを作成して厚生労働省に提出した(資料3)。

## 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