

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

肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に、作用機序の異なる 2 種の漢方薬である防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果を比較検討する目的で、上記当該患者を対象に、防風通聖散と大柴胡湯のいずれかを無作為割付け、6 ヶ月間投与の後に臨床的、病態生理的效果を明らかにする多施設共同研究が立案された。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し、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 とする中で、分担研究者は、上記試験のプロトコル立案に参画するとともに、データセンターの責任者として登録・割付け業務を実施した。最終的には予定された期間内に目標症例数を上回る 128 例が登録された。

A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸(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されている。従って OSA 治療は、眠気の改善などの短期効果に留まらず、心血管障害の重複リスクを持つ OSA 患者への、合併症治療や予防を目指す包括的なアプローチとして不可欠である。

しかし、持続気道陽圧(CPAP)療法、口腔内装具療法は OSA への根本的治療ではな

く、通常肥満は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、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効果が期待される。

B. 研究方法

京都大学病院とその共同研究施設において、6 ヶ月間以上の CPAP 療法もしくは口腔内装置療法にもかかわらず、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 OSA 症例を対象とする。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、無作為前向き割付け法による多施設共同研究で、分担研究者の所属する京都大学 EBM 研究センターにて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 2 年間で、京都大学では 40 例を、他施設では合計 72 例を予定とし、合計 112 例とする。口腔内装置例は 40 例を目標とする。登録期間は最大 3 年とし、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、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。

分担研究者はプロトコル立案に参画するとともに、症例登録用に京都大学 EBM 研究センターに専用 e-mail アドレス：kanpo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp を開設し、下記の研究協力者を配置して登録および割付けを受付ける。

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（29Kg/m² 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。2010 年 10 月に第 1 例目の症例登録を受付

け、2012 年 5 月には参加 11 施設から目標症例数を上回る 128 例が登録された。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。その中で、割付け調整因子を考慮して質の高い登録・割付けを実施した当センターは、本研究の質を担保する上でも重要な役割を担ったものと考ええる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

（研究協力者：田中佐智子・井上房子・長谷部美代子）