

日本人閉塞性睡眠時無呼吸に対するアトモキセチンとオキシブチニンの併用療法に関する検討

補助事業者 巽 浩一郎

千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門 特任教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する有効な薬物療法はこれまでない。2019年アメリカ人 OSA 患者を対象としたアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療が有効であるという報告がなされた。アトモキセチン（ATO）はノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、シナプス間のノルアドレナリン、ドパミンを増加させる。オキシブチニン（OXY）はアセチルコリン（Ach）の働きを阻害する抗コリン薬である。本研究は日本人 OSA 患者を対象として併用治療の有効性を検証することを目的とした。既報と異なり日本人 OSA に対して内服併用療法は有意な AHI の改善を示さなかったが、睡眠構築には有意な変化を示した。ATO は REM 睡眠を減少する効果があるとされている。本被験者は REM 睡眠が極端に減少しており 2 名を除いて REM 睡眠が消失していた。ATO の代謝を阻害する CYP2D6*10 遺伝子がアジア人において多く発現しているとされ、今回被験者の ATO 濃度が高くなり睡眠が浅くなったため睡眠構築に変化がみられ既報と異なる結果となった可能性があった。

共同研究者：

木内達、寺田二郎、坂尾誠一郎、越川謙、佐々木剛、杉山淳比古、佐藤峻、佐久間典子、安部光洋、鹿野幸平、葉山奈美、土子優樹、小澤義人、池田忍、鈴木拓児

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）に対する有効な薬物療法はこれまでない。2019年アメリカ人 OSA 患者を対象としたアトモキセチン（ATO）、オキシブチニン（OXY）の併用治療が有効であるという報告がなされた。アトモキセチン（ATO）はノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、シナプス間のノルアドレナリン、ドパミンを増加させる。オキシブチニン（OXY）はアセチルコリン（Ach）の働きを阻害する抗コリン薬である。本研究は日本人 OSA 患者を対象として併用治療の有効性を検証することを目的とした。日本人 OSA に対して ATO と OXY 併用療法は AHI を改善させなかった。ATO の減量や覚醒閾値を変化させる薬剤の追加で日本人 OSA においても奏功する可能性が示された。

B. 研究方法

OSA の診断を受け治療歴のある、ないしは治療中の患者 18 名を対象とした。各患者 2 回ポリソムノグラフィ（PSG）検査を実施した。1 回は眠前 30 分前に ATO、OXY を内服して PSG を実施し、もう 1 回は内服せずに PSG を実施した。内服なしでの PSG をコントロールとして、内服後の PSG との比較解析を行った。主要評価項目は無呼吸低呼吸指数（AHI）平均値の改善が得られるか、副次評価項目は SpO₂ 最低値の改善が得られるのか、睡眠構築が改善されるか、また安全性の評価項目は有害事象の発生頻度とした。前向きランダム化クロスオーバー試験として実施した。

C. 研究結果

18 名が試験に参加し 17 名が試験を完遂した。AHI 平均値の差、SpO₂ 最低値の差には有意差を認めなかつ

た。睡眠構築においてはN1 ($p < 0.0001$)、N2 ($p = 0.03$)、REM ($p < 0.0001$)、睡眠効率 ($P = 0.02$) で有意差を認めた。有害事象に関しては1名に軽度の嘔気が認められた。既報と異なり日本人 OSA に対して内服併用療法は有意な AHI の改善を示さなかったが、睡眠構築には有意な変化を示した。

D. 考察

ATO は REM 睡眠を減少する効果があるとされている。本被験者は REM 睡眠が極端に減少しており2名を除いて REM 睡眠が消失していた。ATO の代謝を阻害する CYP2D6*10 遺伝子がアジア人において多く発現しているとされ、今回被験者の ATO 濃度が高くなり睡眠が浅くなったため睡眠構築に変化がみられ既報と異なる結果となった可能性があった。

E. 結論

日本人 OSA に対して ATO と OXY 併用療法は AHI を改善させなかった。ATO の減量や覚醒閾値を変化させる薬剤の追加で日本人 OSA においても奏功する可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文

Kinouchi T, Terada J, Sakao S, Koshikawa K, Sasaki T, Sugiyama A, Sato S, Sakuma N, Abe M, Shikano K, Hayama N, Siko Y, Ozawa Y, Ikeda S, Suzuki T, Tatsumi K. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled crossover trial. *Respirology*. 2023;28(3):273-280. doi:10.1111/resp.14383.

Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnoea: A randomized controlled crossover trial

Toru Kinouchi¹ | Jiro Terada¹  | Seiichiro Sakao¹  | Ken Koshikawa¹ |
 Tsuyoshi Sasaki²  | Atsuhiko Sugiyama³  | Shun Sato¹ | Noriko Sakuma¹ |
 Mitsuhiro Abe¹ | Kohei Shikano¹  | Nami Hayama¹ | Yuki Shiko⁴ |
 Yoshihito Ozawa⁴  | Shinobu Ikeda⁵ | Takuji Suzuki¹ | Koichiro Tatsumi¹

¹Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

²Department of Child Psychiatry, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

³Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

⁴Biostatistics Section, Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

⁵Department of Laboratory Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Correspondence

Jiro Terada

Email: jirotera@chiba-u.jp

Funding information

Clinical Research Initiation Fund of Chiba University Hospital (CREATION Fund of CUH 2019)

Associate Editor: Safwan Badr;

Senior Editor: Chris Grainger

Abstract

Background and Objective: The possibility of combination therapy with atomoxetine (ATO) and oxybutynin (OXY) has been suggested for obstructive sleep apnoea (OSA). However, the effectiveness of this treatment remains uninvestigated in Japanese OSA patients. Therefore, we performed a randomized, crossover, phase II, single-centre prospective trial to examine the effects of ATO–OXY therapy in Japanese OSA patients.

Methods: In total, 17 OSA patients participated in this study. The effects of one night of 80-mg ATO plus 5-mg OXY administration were compared with those of no medication administered before sleep. The primary and secondary outcomes comprised the apnoea–hypopnoea index (AHI) and nadir SpO₂, SpO₂ drop time and sleep architecture, respectively. The safety endpoints included drug side effects and adverse events.

Results: The values of AHI, nadir SpO₂, 3% oxygen desaturation index (ODI), 4% ODI, and SpO₂ drop time of <90% did not significantly differ between patients receiving ATO–OXY administration and no medication. Sleep architecture exhibited a significant change: ATO–OXY increased sleep stage N1 ($p < 0.0001$) and decreased stage N2 ($p = 0.03$), rapid eye movement ($p < 0.0001$) and sleep efficiency ($p = 0.02$). However, the subanalysis demonstrated an obvious decrease in AHI in five responder patients. Total sleep time and basal sleep efficiency tended to be lower in the responders compared with nonresponders ($p = 0.065$). No patients experienced severe adverse events or side effects.

Conclusion: Overall, ATO–OXY therapy does not reduce AHI in Japanese OSA patients, although AHI was decreased in a proportion of patients. Future studies for identifying treatment response group characteristics are warranted.

KEYWORDS

atomoxetine, Japanese patients, obstructive sleep apnoea, oxybutynin

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common disorder that involves repeated hypopnoeas and apnoeas caused by the narrowing or obstruction of the upper airway during sleep.^{1,2} Recent findings have revealed multifactorial pathophysiology, including a collapsible pharyngeal airway (anatomical factors), elevated loop gain (unstable respiratory control), the dilator muscles in the upper airway with poor response during sleep

and a lower respiratory arousal threshold (waking up with slight airway narrowing).^{3–5} Since various OSA-associated mechanisms induce progressive atherosclerosis formation and exacerbate the risk of cerebrovascular and ischemic heart diseases,^{3,6} the incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events is considerably increased in individuals with severe untreated OSA compared with those without OSA.^{5,7} However, despite the multifactorial mechanisms and clinical importance of OSA, few treatment options are available.

