

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

研究分担者 寺田 二郎

千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授

研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、鼾と眠気を主症状とする頻度の高い疾患で、治療は持続的陽圧換気 (CPAP) 療法が広く用いられている。しかし CPAP 療法は継続率が十分とは言えず、さらなる治療選択肢の一つとして内服薬の開発が期待されている。今回、米国人 OSA 患者に対する有効性の報告を参考に、日本人 OSA 患者に対するアトモキセチン (ATO)、オキシブチニン (OXY) の併用治療の有効性と安全性を検証することを目的として、前向きランダム化クロスオーバー試験を行った。対象は、OSA の診断を受け治療歴のあるないしは治療中の日本人患者 18 名。方法として、各患者 2 回 PSG 検査 (1 回は眠前 30 分前に ATO、OXY を内服して PSG を実施、1 回は内服せずに PSG を実施) を行い、服薬なし PSG 検査の結果をコントロールとして内服後の PSG 検査の結果との比較検討を行った。主要評価項目は AHI 平均値の差、副次評価項目は SpO₂ 最低値の差と睡眠構築の変化、安全性の評価項目は有害事象の発生頻度とした。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 (25.3→20.6 events/h, P=0.854), SpO₂ 最低値の差 (83.0→83.0%, P=0.104) には有意差を認めなかった。睡眠構築においては N1(37.6→64.4%, p < 0.0001), N2 (46.6→35.6%, p = 0.031), REM (16.6→0.0%, p < 0.0001) 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が、その他重大な事象を認めなかった。以上より、日本人 OSA に対する ATO+OXY 併用療法は、本研究結果からは全体として有用とはいえないと考えられた。しかし一定の効果がある例が存在する可能性はあるため、さらなる研究が期待される。

共同研究者：

木内達、坂尾誠一郎、鈴木拓児、巽浩一郎

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は睡眠中の上気道の狭窄・閉塞により低呼吸、無呼吸を繰り返す頻度の高い疾患である。繰り返す無呼吸と夜間覚醒による日中の傾眠、倦怠感、眠気が引き起こす交通事故が社会問題とされているが、重症例は高率に脳血管障害・虚血性心疾患を合併しうること、無治療 OSA の生命予後が不良であることが知られている。

閉塞の原因として、骨格や肥満、加齢、扁桃腫大、舌肥大など解剖学的な要因が主体と考えられてきたが、オトガイ舌筋に代表される上気道開大筋の弛緩、脱力など神経生理学的な要因も近年重要視されている。動物を用いた研究では、脳幹部における NREM 期のノルアドレナリンと REM 期のムスカリン拮抗が、上気道開大に必要であることが明らかにされつつある。そのような状況下で Taranto-Montemurro らは選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン (ATO) とムスカリン受容体拮抗薬オキシブチニン (OXY) の併用効果を検証する目的で、米国の OSA 患者 20 例を対象に前向きランダム化 (プラセボ対照) クロスオーバー試験でそれら両薬剤服薬後の終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を行った結果、AHI はプラセボと比較して、内服後の有意に減少した (28.5→7.5 : p<0.001) ことを報告した。アトモキセチンは注意欠陥・多動性障害の、オキシブチニンは過活動膀胱や不安定膀胱の治療薬として本邦でも使用されている薬剤である。この結果は、OSA に対する内服治療が新たな治療選択肢となる可能性が考えられた。しかし同薬剤の併

用療法が、日本人 OSA に対しても同様に有効であるかについては不明である。今回我々は日本人 OSA に対して同内服併用加療が有効であるかを検証する前向きランダム化クロスオーバー試験を行った

B. 研究方法

対象は、OSA の診断を受け治療歴のあるもしくは治療中の日本人患者 18 名。方法としては、各患者 2 回 PSG 検査（1 回は眠前 30 分前に ATO、OXY を内服して PSG を実施し、もう 1 回は内服なし）を実施し、内服なしでの PSG 検査結果をコントロールとして、内服後の PSG 検査結果との比較解析を行った。主要評価項目は AHI 平均値の差、副次評価項目は SpO₂ 最低値の差と睡眠構築の平均値の差、安全性の評価項目は有害事象の発生頻度とした。

C. 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 (25.3→20.6 events/h, P=0.854), SpO₂ 最低値の差 (83.0→83.0%, P=0.104)には有意差を認めなかった。睡眠構築においては N1(37.6→64.4%, p < 0.0001), N2 (46.6→35.6%, p = 0.031), REM (16.6→0.0%, p < 0.0001)で有意差を認めた。AHI が 10 events/h もしくは 20%減少した例を「効果あり (responder) とすると 5 名が該当した。有害事象に関しては 1 名に軽度の嘔気が認められたが、その他重大な事象を認めなかった。

D. 考察

以上より、日本人 OSA に対する ATO+OXY 併用療法は、全体として有用とはいえないと考えられた。米国人 OSA に対する研究結果と異なる結果であったことは、OSA の病態の違い、薬剤代謝などの人種差が考えられた。一方で、同併用療法は、REM 睡眠や睡眠ステージ N2 を減少させるなど睡眠構築変化に一定の作用が確認された。2 種の薬剤のうち、ATO は既報から覚醒閾値を下げる(睡眠が浅くなる)効果があるとされており、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いった報告もあり、今回被験者の ATO 濃度が高くなり睡眠が浅くなった可能性が考えられた。また一部被験者では内服併用が奏功していると考えられたが、本研究ではその要因は明らかにすることはできなかった。今後は、米国人との病態と薬物代謝の相違点について、効果のある例の同定ないし抽出など、さらなる研究が期待される。

E. 結論







日本人 OSA に対する ATO+OXY 併用療法は、本研究結果からは全体として有用とはいえないと考えられた。効果のある例も存在する可能性はあるため、さらなる研究が期待される。

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, Shiko Y, Ozawa Y, Ikeda S, Suzuki T, Tatsumi K. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin in Japanese patients with obstructive sleep apnoea: A randomized controlled crossover trial. *Respirology*. 2022 Oct 2. doi: 10.1111/resp.14383. Online ahead of print.

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

Toru Kinouchi¹ | Jiro Terada¹  | Seichiro 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 Grainge

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.

