

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25515004

研究課題名(和文) OSASの多様性に対応した個別化治療の構築 薬物療法の可能性の探索

研究課題名(英文) Personalized Therapy According to the Phenotype of Obstructive Sleep Apnea - Exploring the Efficacy of the Pharmacological Therapy -

研究代表者

山内 基雄 (Yamauchi, Motoo)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：30405378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の標準的治療法は持続陽圧呼吸(CPAP)療法であるが、CPAPをうまく使用できない患者は少なからず存在する。しかしCPAPの代替的・補助的な治療法は未だ確立されていない。OSASに対する薬物療法の有効性は現在では懐疑的であるわけだが、今回の我々の研究で、ある特定の薬剤に効果を示すことが予想される症例を選定したうえで投与すれば、十分にその効果と有用性が得られることを示唆する結果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Although standard therapy for obstructive sleep apnea is CPAP, there are not a few patients who are intolerant to CPAP. However, alternative and/or complementary therapy has not been so far established. Regarding the pharmacological therapy for OSA, there are many reports with the controversial results. In the current study, we demonstrated that specific pharmacological therapy might be useful for the improvement of OSA and CPAP adherence, as long as we prescribe medicine to OSA who are expected to respond.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 呼吸不規則性 薬物療法 呼吸生理 個別化医療

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は欧米のみならずアジア諸国においても約 2~4%の有病率があると言われ、common disease として認識されるようになった (Young T, et al. N Engl J Med, 1993; Ip MS, et al. Chest, 2001)。さらに OSAS は心臓血管疾患の独立した危険因子であるだけでなく、生命予後を悪化させることが近年の大規模疫学研究で明らかにされている (Young T, et al. Sleep, 2008)。現在、持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法は OSAS の標準的治療法であり、その有効性および生命予後改善効果が明らかにされているものの、CPAP を拒否したり中断したりする患者が約 25-50%存在する (Zozula R and Rosen R. Curr Opin Pulm Med, 2001)。しかしながらそのような患者に対する治療戦略は今のところ不明確であり、CPAP の代替および補助的治療法の確立が急がれている。

これまでセロトニン系薬剤や炭酸脱水酵素阻害薬 (アセタゾラミド; ACZ) などを用いた OSAS に対する薬物療法の有効性について多く検討がなされてきたが、結果は相反したものであり、実地臨床で OSAS に対して薬物療法が用いられることは稀である (Veasey SC, et al. Sleep, 2006)。

これまで我々はマウスの呼吸動態には系統差 (Strain difference) が存在することに注目してきたが、とりわけ C57BL/6J マウスは、A/J マウスとは異なり、無呼吸を含む周期性呼吸や不規則呼吸を呈することから、C57BL/6J マウスは無呼吸マウスモデルであることを報告してきた。さらに C57BL/6J マウスに ACZ やセロトニン 1A 受容体作動薬を投与することで、C57BL/6J マウスの無呼吸を含む不規則呼吸が改善すること、その機序として、ACZ やセロトニン 1A 受容体作動薬の高炭酸ガス換気応答減弱作用、換気刺激効果による炭酸ガス無呼吸閾値の低下作用を示してきた (Yamauchi M, et al. J Appl Physiol,

2007; Yamauchi M, et al. J Appl Physiol, 2008; Yamauchi M, et al. Respir Physiol Neurobiol, 2008; Gillombardo CB, Yamauchi M, et al. J Appl Physiol, 2012) (図 1)。

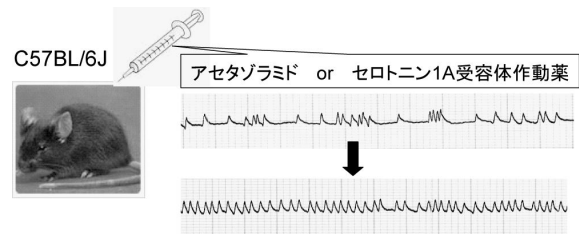


図1

また我々は、ヒトにおいても呼吸動態に個人差が存在することから、その個人差が OSAS の多様性 (フェノタイプ) を説明する要因であると考え、なかでも覚醒時安静呼吸が不規則である OSAS のフェノタイプでは呼吸調節系の反応性が他のフェノタイプとは異なる可能性と CPAP アドヒアランスが不良であることを報告してきた (Yamauchi M, et al. Chest 2011, Yamauchi M, et al. Sleep Breath 2013) (図 2)。呼吸時系列波形で表される呼吸は、一呼吸毎の生体情報や外部からの様々な刺激や変調に対する反応が複合的絡み合い形成されるものである。したがって、OSAS には多様なフェノタイプが存在し、その多様性には個々の化学受容器感受性などを含む呼吸調節特性が関与して

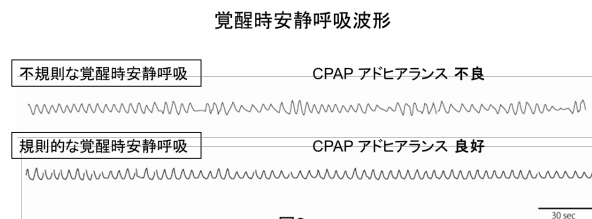


図2

おり、それが覚醒時安静呼吸の不規則性として表されると我々は考えている。

これまで行われてきた OSAS に対する薬物療法の臨床研究は、このような OSAS のフェノタイプを一切考慮せずに、単に OSAS と診断された患者を対象としたために、相反した

結果が得られていると我々は考える。

睡眠時無呼吸症候群の薬物療法のなかで本邦においてで唯一保険適応となっているのは ACZ のみだが、OSAS に対する効果は一定しない。心身症、抑うつなどで保険適応となっているセロトニン 1A 受容体作動薬はヒトにおいては、Rett 症候群の呼吸異常 (Andaku DK, et al. Brain Dev, 2005) や脳幹部手術後患者の無呼吸を含む不規則呼吸改善するという報告がある (Wilken B, et al. J Pediatr, 1997)。

以上の背景から、我々は、OSAS のフェノタイプを識別した上で、薬物療法を導入するならば、その効果は十分得られると考えた。すなわち呼吸安定化作用をもつ ACZ やセロトニン 1A 受容体作動薬を、覚醒時安静呼吸不規則性を呈する患者すなわち CPAP 療法が奏功しないと予測される患者または CPAP 療法から脱落した患者に限定して投与することで、それら薬剤の有効性や有効率は格段に向上すると考えた。

2 . 研究の目的

OSAS の個別化治療確立へのステップとして、OSAS のフェノタイプを反映する一つの要素である覚醒時安静呼吸不規則性を指標に個々の呼吸調節特性を見極め、薬剤が有効であると予測できる患者に限定して薬剤を投与することで、現在 OSAS の治療法として実地臨床でほぼ用いられることのない薬物療法の有用性を明らかにすることを本研究の目的とした。

3 . 研究の方法

診断時の終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) で入眠前安静呼吸が不規則であり、かつ CPAP アドヒアランスが不良な OSAS 患者を対象とした。ACZ、あるいはセロトニン 1A 受容体作動薬 (クエン酸タンドスピロン) を投与し睡眠呼吸障害に対する急性期効果を CPAP 非装着下 PSG で確認した。評価項目は入眠前呼吸

不規則性と無呼吸低呼吸指数 (AHI) とした。その後 AHI の改善度に従い、薬剤のみで治療可能なら当該薬剤の継続、不十分な場合は CPAP と当該薬剤の併用で外来経過観察とした。薬剤のみで加療可能であった症例においては、4 ヶ月後に再度の PSG を施行し慢性期効果判定を行った。薬剤 + CPAP 併用群では、毎月 CPAP のアドヒアランスを観察し、薬剤併用前と比べてアドヒアランスが向上したかどうかを検討した。

4 . 研究成果

全症例は 7 例で、投与薬剤の内訳は ACZ 6 例、クエン酸タンドスピロン 1 例である。

薬剤単回投与下での PSG (急性期効果評価) では、入眠前覚醒時安静呼吸不規則性はクエン酸タンドスピロンクエン投与症例と ACZ 投与症例 5 例中 4 例で、改善を示した。

また ACZ 投与症例 5 例中 4 例で平均約 37% の無呼吸低呼吸指数 (AHI) の改善を得たが、1 例では AHI の改善を認めなかった。

ACZ 投与群で CPAP を中止できるまで AHI が改善したのは 2 例で、ACZ 中止 4 ヶ月後の PSG (慢性期効果評価) では AHI の改善が維持されていた。CPAP を中止できなかった症例では CPAP と ACZ を併用して加療継続を行ったが、全例で CPAP アドヒアランス (使用頻度と一晚あたりの使用時間) の改善を認めた。クエン酸タンドスピロンクエン投与症例では、単回投与では AHI に改善を認めなかったが、CPAP と併用したところ、CPAP アドヒアランスは著明に改善を示した。

以上から、OSAS、とりわけ覚醒時呼吸不規則性を呈する OSAS では呼吸安定化作用をもつ薬剤が有効であり、また CPAP アドヒアランスを改善させる可能性が示された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Yamauchi M, Combs D, Parthasarathy S.

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Heart Failure. N Engl J Med 2016; 374:689 査読有 DOI: 10.1056/NEJMc1515007#SA4
Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl KP, Kimura H. Nonrapid Eye Movement-Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. J Clin Sleep Med 2015; 11:987-993 査読有 DOI: 10.5664/jcsm.5010
Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Nasal CPAP on Circulating Adiponectin Levels. Lung 2014; 192:289-295 査読有 DOI: 10.1007/s00408-013-9550-9
Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. Sleep Breath 2014; 18:829-835 査読有 DOI: 10.1007/s11325-014-0951-7
Decker M, Yamauchi M, Strohl KP. Keep the airway open and let the brain sleep. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190:1207-1209 査読有 DOI: 10.1164/rccm.201410-1939ED
Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H. Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. Sleep Breath 2013; 17:845-852 査読有 DOI: 10.1007/s11325-012-0775-2

〔学会発表〕(計 17 件)

Yamauchi M. OSAS Phenotypes and Breathing Irregularity - Road Ahead to Personalized Therapy - Beijing International Sleep Medicine Forum 2015, Beijing, China, 2015/09/07 (as invited speaker)
Yamauchi M, Kumamoto M, Fujita Y, Uyama H, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H. Chronic Effects of Ramelteon On Sleep Disordered Breathing In Patients with OSA And Insomnia: A Preliminary Study. SLEEP 2015 in Seattle, 2015/06/09
Yamauchi M, NREM Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. The 10th Sleep Respiration Forum in Ansan, Korea, 2015/03/21
Yamauchi M, Fujita Y, Uyama H,

Kumamoto M, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H. The Proportion of Accompanying Arousal to Apneic Event Affects Systemic Blood Pressure but not Sympathetic Nerve Activity. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2015/04/19
Yamauchi M. Breathing Irregularity during Wakefulness as a Predictive Factor for CPAP Acceptance. In Evening Seminar -Improving CPAP adherence and acceptance-第 55 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2015/04/17
Yamauchi M, Kimura H. Systemic Effects of Intermittent Hypoxia in OSA. In Presidential Symposium -Cross-talk between respiration and circulation in sleep apnea- 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2015/04/18
山内基雄、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の多様性と個別化治療への道 Diversity of Obstructive Sleep Apnea - Road Ahead to Personalized Therapy- 日本補綴歯科学会第 124 回学術大会 さいたま市ソニックシティーホール 2015/05/30
山内基雄、閉塞型睡眠時無呼吸症候群治療の現状と今後の展開 - Interdisciplinary treatment approach のなかでの歯科補綴の役割 - Update and Future Prospect of Obstructive Sleep Apnea Syndrome -Role of Prosthodontic View in Interdisciplinary Treatment Approach- 日本補綴歯科学会第 124 回学術大会 さいたま市ソニックシティーホール 2015/05/30
山内基雄、多系統萎縮症 - 睡眠障害と突然死へのアプローチ - 呼吸器内科の立場から (睡眠呼吸障害とその病態) 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会 宇都宮 2015/07/03
山内基雄、睡眠検査に関するワーキンググループ (PSG、携帯型装置、MWT) のエキスパートコンセンサス (案) 報告 - 睡眠呼吸障害における PSG の適応- 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会 宇都宮 2015/07/03
Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Proportion of Accompanying Arousal to Apneic Event Affects Systemic Blood Pressure but not Sympathetic Nerve Activity. American Thoracic Society International Conference 2014 in San Diego, 2014/05/18
山内基雄、藤田幸男、熊本牧子、鶴山広樹、児山紀子、吉川雅則、木村 弘。無呼吸低呼吸イベントに伴う Arousal が高血圧に及ぼす影響について。第 24 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会

学術集会、奈良、2014/10/24
Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Kimura H. Ventilatory Decrease during Transition from Wakefulness to Sleep Associates with AHI in NREM Sleep. 第54回日本呼吸器学会学術講演会、大阪、2014/04/26
山内基雄、OSASの個別化医療に向けた症型分類、日本睡眠学会第39回定期学術集会、徳島、2014/07/04
Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H. The Differences between Individuals in the Decrease of Ventilation during the Transition from Wakefulness to Sleep Associates with the Difference in Apnea-Hypopnea Indices between NREM and REM Sleep. American Thoracic Society International Conference 2013 in Philadelphia. 2013/05/20

山内基雄、藤田幸男、熊本牧子、吉川雅則、大西徳信、中野博、木村弘。覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について第53回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2013/04/21
山内基雄、木村弘。OSASのPhenotypingと個別化治療の構築に向けて、第50回日本臨床生理学会総会、東京 2013/11/08

〔図書〕(計 4 件)

山内基雄。SAS up-to-date 発症メカニズム。呼吸器内科。東京：科学評論社、2015；178-182
山内基雄。陽圧呼吸療法のタイトレーションおよびそのフォローアップ。In: 日本睡眠学会, ed. 改訂版 臨床睡眠検査マニュアル 東京：ライフ・サイエンス、2015；228-231
山内基雄。睡眠呼吸モニター Sleep and Breath Monitoring. In: 日本呼吸器学会, ed. 新・呼吸器専門医テキスト。東京：南江堂、2015；160-161 山内基雄。CSASの発症メカニズムと症状 - 中枢性無呼吸と閉塞性無呼吸とどう違うの? -. In: 梅博久, 櫻井滋, eds. 睡眠障害 知る 診る 治す。東京：メジカルビュー社、2014；100-101
山内基雄。＜ 睡眠科学研究の動向＞ 3. 睡眠時無呼吸症候群に関連する呼吸生理学的研究の動向。睡眠医療。東京：ライフ・サイエンス、2013；433-439

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 基雄 (Yamauchi Motoo)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：30405378

(2) 研究分担者

木村 弘 (Kimura Hiroshi)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20195374

(3) 研究分担者

吉川 雅則 (Yoshikawa Masanori)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80271203

(4) 研究分担者

藤田 幸男 (Fujita Yukio)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：60571023