

肥満を伴う閉塞性睡眠時無呼吸における 新たな治療エビデンス

—SURMOUNT-OSA 試験に基づく包括的レビュー—

葛西 隆 敏^{1,2)} 兼行 英 二³⁾ 新垣 友 隆³⁾
佐藤 晋⁴⁾ 山内 基 雄^{5,6)}

要 約

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、上気道の虚脱により睡眠中の換気が障害される疾患で、肥満と強く関連し、心血管・代謝疾患リスクの増加にも関与する。既存標準治療の持続気道陽圧療法には、アドヒアランスや根本病態への介入に限界がある。肥満を併存し中等症から重症の OSA を有する参加者を対象とした SURMOUNT-OSA 試験において、チルゼパチドは、単独または気道陽圧療法との併用により、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、低酸素負荷、体重等の評価項目で、プラセボとの有意差および臨床的に意味のある改善を示した。サブ解析の結果からは、体重減少と AHI 減少との関連、心血管代謝リスク指標の改善、患者報告アウトカム評価による睡眠関連機能障害や日中の眠気の軽減が確認された。本試験の結果を通じ、チルゼパチドは、OSA のさまざまな病態の包括的管理が可能な治療選択肢になりうることが示された。

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) は、睡眠中に生じる反復性の部分的または完全な上気道の虚脱により正常な換気が損なわれる呼吸障害である¹⁾。OSA の病態には個人差があり、上気道虚脱、低い覚醒閾値、呼吸調節系の不安定性 (loop gain)、上気道筋の応答性低下という 4 つの主要な病態フェノタイプが関与すると考えられている^{2,3)}。このうち、上気道の虚脱はもっとも重要な特徴であり、OSA を有する人々の 80% 以上は中等度以上の上気道虚脱を有しており²⁾、その多くは肥満と関連した上気道周囲への脂肪沈着と関連している¹⁾。また、高血圧、心房細動、心不全、冠動脈性心疾患、脳卒中、2 型糖尿病 (Type 2 diabetes : T2D) などの心血管系および代謝系の疾患リスク増加にも関与しているといわれている^{4~7)}。

OSA の重症度の評価指標である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) は、睡眠 1 時間あたりの無呼吸および低呼吸回数を睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) 等

Key words : 閉塞性睡眠時無呼吸, 肥満, チルゼパチド, 心血管代謝リスク, SURMOUNT-OSA

¹⁾ 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学 ²⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院 睡眠・呼吸障害センター
³⁾ 日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 ⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座 ⁵⁾ 奈良県立医科大学医学部看護学科臨床病態医学講座 ⁶⁾ 奈良県立医科大学附属病院 睡眠医療・呼吸管理センター

で測定したもので、OSA 重症度は AHI(回/時、以下、本文中では単位省略) 5 以上 15 未満を軽症、15 以上 30 未満を中等症、30 以上を重症と分類する¹⁾。American Academy of Sleep Medicine 2012 criteria に基づいた独自のアルゴリズム推定によると、日本の OSA の有病者は、AHI 5 以上で約 2200 万人、AHI 15 以上で約 940 万人と報告されている^{8,9)}。

現在、症候性の中等症 OSA に対する標準治療は、睡眠中に鼻および口に装着するマスクを通して非侵襲的に気道に圧力かける持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) 療法である^{1,10)}。CPAP 療法は AHI 改善に有効である一方、臨床的課題としてアドヒアランス不良があげられる¹¹⁾。血圧に対しては概して改善効果を示すことが系統的レビューにより示されているものの¹²⁾、無作為化試験では心血管疾患の罹患率および死亡率の改善は示されておらず^{13~15)}、OSA の根本病態に介入する治療としては限界がある¹⁶⁾。

チルゼパチドは、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide : GIP) およびグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1 : GLP-1) の受容体作動薬で¹⁷⁾、日本では 2022 年に T2D に対する治療薬¹⁸⁾、2024 年に肥満症に対する治療薬として承認されている¹⁹⁾。米国では、2024 年に肥満を併存する中等症から重症の OSA に対する治療薬として承認され、日本でも 2026 年 5 月、「中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (ただし、BMI が 27 kg/m² 以上に該当する場合に限る。)」を適応として承認された¹⁹⁾。なお、わが国の添付文書および保険適用上の疾患名には「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」が用いられるが、本稿では、睡眠障害国際分類第 3 版改訂版²⁰⁾に基づき「閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)」を用いた。

OSA は肥満と強く関連する疾患であり²¹⁾、OSA の根本病態の一つである肥満に介入することで、OSA 重症度が改善することが一貫して示されている^{22,23)}。また、OSA による断続的な

低酸素血症は全身性炎症、酸化ストレスを引き起こし、血管内皮機能障害の進展にも関与する可能性があり²⁴⁾、逆に、炎症性細胞浸潤が上気道粘膜および上気道筋層で生じると、睡眠中の筋拡張力を低下させ OSA に重要な影響を及ぼす²⁵⁾。チルゼパチドは、持続的な体重減少効果や炎症性反応の抑制により、肥満を併存する中等症から重症の OSA の治療選択肢となりうると考えられ、SURMOUNT-OSA 試験が実施された。同試験は、肥満を併存し中等症から重症の OSA を有する参加者を対象にチルゼパチドの有効性・安全性を評価した国際共同臨床試験で²⁶⁾、主要評価項目である呼吸障害の指標以外にも多角的な視点で解析が実施され、その結果が相次いで報告されている。

本総説では、これまでに公表された SURMOUNT-OSA 試験の臨床成績を包括的にレビューし、チルゼパチドによる OSA 治療の臨床的意義を考察した。

I SURMOUNT-OSA 試験の概要²⁶⁾

SURMOUNT-OSA 試験は、2022 年 6 月から 2024 年 3 月に、日本を含む 9 カ国で実施された、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相臨床試験で、2 つの独立した試験 (Study 1 および Study 2) で構成される (図 1)。対象は 18 歳以上で肥満を併存し、中等症から重症 (AHI が 15 以上) の OSA を有する参加者で、Study 1 には気道陽圧 (positive airway pressure : PAP) 療法を実施できないまたは望まない参加者、Study 2 には PAP 療法を実施中の参加者を登録した。

主要評価項目は、52 週時の AHI のベースラインからの変化量で、AHI は PSG により測定し中央判定で評価した (Study 2 で PAP 療法継続中の参加者では、PSG 測定 7 日前から PAP 療法を一時中断した後に AHI を測定した)。おもな副次評価項目は、52 週時の AHI 変化率、AHI が 50% 以上減少した参加者の割合、AHI が 5 未満、または AHI が 5~14 かつ Epworth Sleepiness Scale (ESS) が 10 以下の参加者の割合、睡眠時

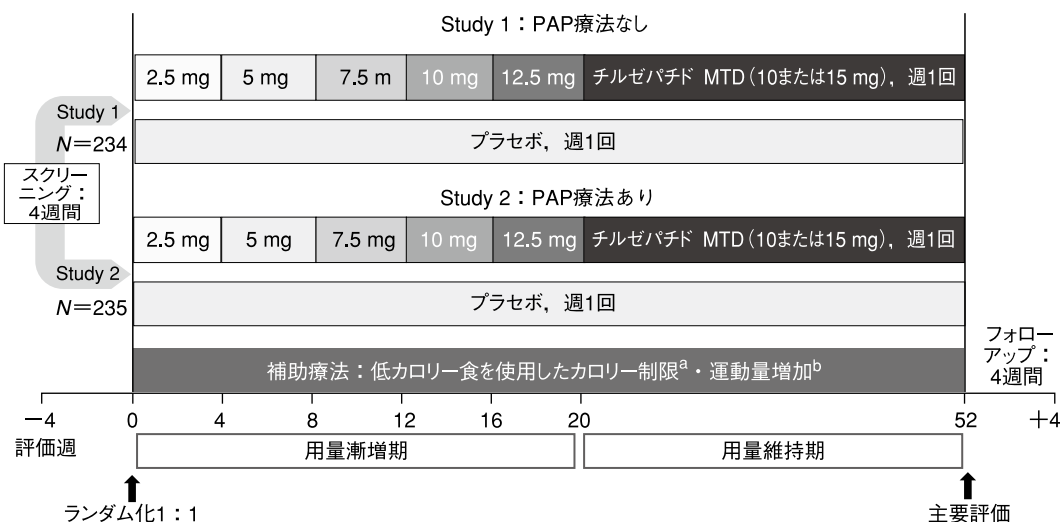


図 1 SURMOUNT-OSA 試験のデザイン

参加者は、スクリーニング時の PAP 療法の実施状況に応じて Study 1 または Study 2 に割り当てられ、各試験でチルゼパチドまたはプラセボに 1 : 1 の比でランダム化割付けされた。チルゼパチドは、オートインジェクター（単回投与でペン）を用いて、2.5 mg、週 1 回の皮下投与を開始し、最大耐用量として 10 mg または 15 mg に到達するまで 4 週間ごとに漸増した。投与期間は 52 週間（標準的な用量漸増期間は 20 週間）であった。

Study 1 : PAP 療法を使用できない、または望まない参加者（スクリーニング開始前の少なくとも 4 週間は PAP 療法未使用）

Study 2 : PAP 療法使用中の参加者（スクリーニング開始前に少なくとも 3 ヶ月連続して PAP 療法を実施し、試験期間中にも PAP 療法を継続予定）

a. 総エネルギー消費量に対して 1 日あたり 500 kcal のエネルギーの減量

b. 1 週間あたり 150 分以上の運動

MTD : maximum tolerated dose, PAP : positive airway pressure

Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024;391:1193-205. の情報を参考に筆者作成。

無呼吸に特異的な低酸素負荷（sleep apnea-specific hypoxic burden : SASHB²⁷⁾）変化量、体重変化率、high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) 濃度変化量、収縮期血圧変化量、さらに患者報告アウトカム測定法情報システム（Patient-Reported Outcomes Measurement Information System : PROMIS）睡眠関連機能障害（sleep-related impairment : SRI）および PROMIS 睡眠障害（sleep disturbance : SD）など患者報告アウトカム（patient reported outcome : PRO）により睡眠の質の変化も評価した。

II SURMOUNT-OSA 試験の主たる解析の結果²⁶⁾

Study 1 では 234 名が、Study 2 では 235 名がランダム化割付けされ、Study 2 で治験薬が投与されなかった 2 名（各群 1 名）を除くすべての参加者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。参加者背景は、試験間、投与群間で類似していた（表 1）。

有効性（表 2）：PAP 療法の有無にかかわらず、チルゼパチドを投与された参加者で、52 週時に AHI, SASHB, 体重の有意な改善が認められた。52 週時のベースラインからの AHI 変化量（最小二乗平均）は、Study 1 ではチルゼパチド

表 1 SURMOUNT-OSA 試験の参加者背景

項目	Study 1		Study 2	
	チルゼパチド N=114	プラセボ N=120	チルゼパチド N=120	プラセボ N=115
年齢, 歳	47.3±11.0	48.4±11.9	50.8±10.7	52.7±11.3
女性, n (%)	36(31.6)	41(34.2)	33(27.5)	32(27.8)
体重, kg	116.7±24.6	112.8±22.6	115.8±21.5	115.1±22.7
BMI, kg/m ²	39.7±7.3	38.6±6.7	38.6±6.1	38.7±6.0
ウエスト周囲径, cm	122.6±16.6	119.8±14.8	120.7±13.1	121.0±14.0
AHI, 回/時	52.9±30.5	50.1±31.5	46.1±22.4	53.1±30.2
OSA 重症度 ^a , n (%)				
無呼吸なし: AHI<5	0	1(0.8)	—	—
軽症: AHI≥5, <15	1(0.9)	2(1.7)	0	2(1.8)
中等症: AHI≥15, <30	39(34.2)	43(36.1)	35(29.4)	37(32.5)
重症: AHI≥30	74(64.9)	73(61.3)	84(70.6)	75(65.8)
欠測	0	1(0.8)	1(0.8)	1(0.9)
PROMIS-SRI ^b T スコア	53.2±7.5	54.3±8.5	55.3±8.4	55.0±9.5
PROMIS-SD ^c T スコア	53.8±6.0	53.5±7.4	56.0±7.6	55.7±7.6
ESS ^d スコア	10.3±5.3	10.8±5.2	10.8±4.6	9.5±4.4
SASHB ^{e,f} , % 分/時間	153.6(102.7)	137.8(104.1)	132.2(83.4)	142.1(112.5)
収縮期血圧, mmHg	128.4±12.2	130.3±10.7	130.5±14.3	130.5±12.8
拡張期血圧, mmHg	83.7±8.9	84.0±8.6	83.2±8.2	80.5±8.6
高血圧, n (%)	84(73.7)	93(77.5)	91(75.8)	91(79.1)
hsCRP 濃度 ^f , mg/L	3.5(120.0)	3.6(124.6)	3.0(124.3)	2.7(127.5)
Prediabetes, n (%)	74(64.9)	78(65.0)	69(57.5)	64(55.7)
HbA1c, %	5.69±0.37	5.64±0.35	5.62±0.37	5.65±0.44
脂質異常症, n (%)	91(79.8)	98(81.7)	100(83.3)	97(84.3)

別途記載のないかぎり、表内の数値は平均値±標準偏差を示す。

- AHI 15 回/時未満の参加者が誤登録され、試験参加を取りやめた。
- PROMIS-SRI: 過去 7 日間の覚醒時間中の覚醒度、眠気、疲労感に関する自己評価尺度。スコアが高いほど睡眠関連機能障害（日中機能への影響）が大きいことを示す。
- PROMIS-SD: 過去 7 日間の睡眠の質、睡眠の深さ、睡眠による回復感に関する自己評価尺度。スコアが高いほど睡眠障害が大きいことを示す。
- ESS: 日中の過度の眠気症状を自己評価する尺度である。スコアの範囲は 0~24 で、スコアが高いほど日中の眠気が強いのを示す。
- SASHB（睡眠時無呼吸に特異的な低酸素負荷）: OSA 関連の睡眠時呼吸障害による間欠的低酸素の累積負荷を表す指標で、呼吸イベントに関連した酸素飽和度曲線下面積をベースラインから測定して算出する。
- 幾何平均（括弧内の数字は変動係数, %）。

AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index, ESS: Epworth Sleepiness Scale, HbA1c: Glycated hemoglobin, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein, OSA: obstructive sleep apnea, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, SASHB: sleep apnea-specific hypoxic burden, SD: sleep disturbance, SRI: sleep-related impairment

Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024;391:1193-205. をもとに筆者作成。

群で−25.3, プラセボ群で−5.3 であり, 推定治療差は−20.0 ($p < 0.001$), Study 2 ではチルゼパチド群で−29.3, プラセボ群で−5.5 であり, 推定治療差は−23.8 であった ($p < 0.001$)。52 週時に AHI が 50% 以上減少した参加者の割合, AHI が 5 未満, または AHI が 5~14 かつ ESS が 10 以下の参加者の割合でも, プラセボ群と比較してチルゼパチド群で有意に高く, 臨床的に意味のある改善が認められた。52 週時のベースラインからの体重変化率は Study 1 では−17.7%, Study 2 では−19.6%と約 20%の減量効果を示し, AHI 変化率は Study 1 では−50.7%, Study 2 では−58.7%と約 50%~60%の AHI 減少率を示した。これは, 米国住民を対象としたコホート研究での自然歴による体重変化と AHI の変化で示された結果²²⁾と矛盾しない結果であった。

安全性 (表 3): チルゼパチドの安全性プロファイルは, T2D の成人および T2D の有無を問わない肥満・過体重の成人で報告された既知の安全性プロファイル^{17,28~30)}とおおむね一貫していた。もっともよく認められた有害事象は軽度または中等度の胃腸関連事象で, その多くは用量漸増期に認められた。重篤な有害事象の発現割合はチルゼパチド群とプラセボ群で同程度であり, 死亡の報告はなかった。Study 2 のチルゼパチド群 2 名で急性膵炎 (臨床評価項目判定委員会で判定・確定) が認められた。胆嚢関連, 肝関連, 腎機能関連の各事象の発現割合に投与群間で違いはなかった。

Ⅲ SURMOUNT-OSA 試験のサブ解析

これまでに公表されている SURMOUNT-OSA 試験のサブ解析の結果を表 2 に要約した。

1 AHI および体重の経時変化³¹⁾

SURMOUNT-OSA 試験では, チルゼパチド投与による AHI および体重の経時変化を評価するとともに, AHI 減少と体重減少との関連を評価した。Study 1, Study 2, いずれの試験でも, AHI および体重はいずれもチルゼパチド投与に伴い減少した (図 2)。いずれの試験でも, チルゼパチドを投与した参加者で, 体重減少が

大きいほど AHI の低下が大きいことが示された。体重減少率に基づく 3 区分で, 体重減少がもっとも大きい上位区分 (体重減少率 22.33% 以上) で AHI の低下率がもっとも大きく, 中位区分 (体重減少率 15.65% 以上 22.33% 未満), 下位区分 (体重減少率 15.65% 未満) の順に AHI の低下率が小さかった。この傾向は両試験で共通していたことから, PAP 療法の有無にかかわらず, 体重減少が AHI (OSA 重症度) の改善に関連していることが示唆された。

2 心血管代謝リスク³²⁾

事前に規定していた解析として, hsCRP, 収縮期血圧, 拡張期血圧, トリグリセリド, 高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロール, non-HDL コレステロール, 低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロール, 空腹時インスリンなどの心血管代謝リスク指標, また事後解析としてインスリン抵抗性の指標である homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) を評価した結果, 肥満を併存し中等症から重症の OSA を有する人では, OSA 改善そのものが心血管代謝リスクの低減に寄与しうる可能性に加え, 心血管代謝リスクを低減するためには OSA と肥満の双方を同時に治療することがより重要であることが示唆された。

チルゼパチドは, プラセボと比較し複数の心血管代謝リスク指標を有意に改善した (表 2)。また, 事後解析である媒介分析の結果, hsCRP, トリグリセリド, HOMA-IR の改善には, 体重減少とは独立した OSA 指標 (AHI や SASHB) の改善が関与していることが示された。一方で, 収縮期血圧は主として体重減少を介して改善し, 拡張期血圧では体重や OSA 指標では説明できない別の要因の関与が示唆された。既報では, 肥満者において, 内臓脂肪面積などの体組成が OSA の重症度や糖代謝指標と関連することが報告されており³³⁾, SURMOUNT-OSA 試験の媒介分析結果からも, 体重の変化だけではとらえられない減量の効果 (内臓脂肪量の減少, 相対的な筋肉量増加などの体組成の変化) の関

表 2 SURMOUNT-OSA 試験の有効性

OSA に関連する睡眠時の呼吸障害に関する評価	Study 1		Study 2	
	チルゼパチド	プラセボ	チルゼパチド	プラセボ
推定治療差 ^a				
OSa に関連する睡眠時の呼吸障害に関する評価 [Treatment-regimen Estimand]				
AHI 変化量, 回/時	N=114	N=120	N=120	N=115
AHI 変化率, %	-25.3 (-29.3, -21.2)	-5.3 (-9.4, -1.1)	-29.3 (-33.2, -25.4)	-5.5 (-9.9, -1.2)
AHI が 50% 以上減少した参加者の割合, n (%)	-50.7 (-62.3, -39.1)	-3.0 (-16.9, 10.9)	-58.7 (-69.1, -48.4)	-2.5 (-16.2, 11.2)
AHI が 50% 以上減少した参加者の割合, n (%)	70 (61.2)	23 (19.0)	86 (72.4)	27 (23.3)
AHI 5 未満, または AHI が 5~14 かつ ESS が 10 以下の参加者の割合, n (%)	48 (42.2)	19 (15.9)	60 (50.2)	16 (14.3)
SASB 変化量, % 分/時間	-95.2 (-103.2, -87.2)	-25.1 (-44.3, -5.9)	-103.0 (-110.3, -95.6)	-41.7 (-63.9, -19.5)
体重変化率, %	-17.7 (-19.0, -16.3)	-1.6 (-2.9, -0.2)	-16.1 (-18.0, -14.2)	-2.3 (-3.8, -0.9)
心血管代謝リスク評価 [Efficacy Estimand]				
hsCRP 濃度変化率, %	-44.2 ± 4.4	-21.4 ± 6.6	-28.9 ± 8.2**	-10.4 ± 9.8
収縮期血圧変化量, mmHg	-9.6 ± 1.1	-1.7 ± 1.1	-7.9 (-11.0, -4.9)***d	-3.3 ± 1.2
拡張期血圧変化量, mmHg	-5.2 ± 0.8	-2.0 ± 0.8	-3.2 (-5.4, -1.0)***d	-1.2 (-3.4, 0.9) ^d
トリグリセリド変化率, %	-32.9 ± 2.6	-1.0 ± 4.0	-32.2 ± 3.8***	-5.4 ± 3.8
HDL コレステロール変化率, %	10.6 ± 1.5	3.1 ± 1.5	7.2 ± 2.1	4.5 ± 2.0
non-HDL コレステロール変化率, %	-15.0 ± 2.1	-2.3 ± 2.5	-13.0 ± 3.1***	-1.8 ± 2.1
LDL コレステロール変化率, %	-8.9 ± 2.7	-4.3 ± 3.0	-4.8 ± 4.2	-0.0 ± 2.5
空腹時インスリン変化率, %	-44.2 ± 3.3	-4.7 ± 5.9	-41.4 ± 5.0***	-5.6 ± 6.9
HOMA-IR 変化率, %	-51.2 ± 3.2	-6.2 ± 6.4	-48.0 ± 4.9***	-2.7 ± 7.9
患者報告アウトカム評価 [Treatment-regimen Estimand]				
PROMIS-SRIT スコア変化量	N=90	N=79	N=93	N=78
	-6.6	-3.1	-3.4 (-5.7, -1.2)**	-3.9
PROMIS-SD T スコア変化量	N=90	N=79	N=93	N=79
	-4.5	-2.4	-2.0 (-4.0, -0.1)*	-3.1
ESS 変化量	N=90	N=79	N=93	N=79
	-3.3	-1.9	-1.4 (-2.5, -0.3)*	-2.6

別途記載のないかぎり, 表内の値は最小二乗平均 (95%信頼区間), 推定値土標準誤差, または最小二乗平均土標準誤差で, 52 週時のベースラインからの変化量または変化率を示した。

有効性の解析は, グラフィカルアプローチに基づいた多重検定手順を Estimand (Treatment-regimen Estimand, Efficacy Estimand) ごとに実施した。

Treatment-regimen Estimand: 試験の中止の有無, 理由にかかわらず, 治療薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての参加者を対象。

Efficacy Estimand: 試験計画を遵守して治療薬の投与を 52 週間受けた参加者を対象。

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ (プラセボ群との比較)。

a. 推定治療差は最小二乗平均の差。

b. 相対リスク (ロジスティック回帰による g-computation method を用いて算出)。

c. 52 週時の PAP 療法中断により収縮期血圧ならびに拡張期血圧の評価に対する交絡が生じる可能性があるため, 収縮期血圧ならびに拡張期血圧は 48 週時に評価した。

d. 連続変数の解析には mixed model repeated measures を用いた。有意差検定は, 最小二乗法とタイプ III 検定に基づき, 両側 α レベル 0.05 で, 多重性の調整は行われなかった。

AHI: apnea-hypopnea index, ESS: Epworth Sleepiness Scale, HDL: high-density lipoprotein, HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein,

LDL: low-density lipoprotein, OSA: obstructive sleep apnea, PAP: positive airway pressure, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, SASB: sleep apnea-specific hypoxic burden,

SD: sleep disturbance, SRI: sleep-related impairment

以下文献より筆者作成:

Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024;391:1193-205.

Malhotra A, et al. Tirzepatide on obstructive sleep apnea-related cardiometabolic risk: secondary outcomes of the SURMOUNT-OSA randomized trial. Nat Med 2026;32:653-9.

Kanu C, et al. Effect of tirzepatide treatment on patient-reported outcomes among SURMOUNT-OSA participants with obstructive sleep apnea and obesity. Sleep Med 2025;134:106719.

表 3 SURMOUNT-OSA 試験の安全性

	Study 1		Study 2	
	チルゼパチド N=114	プラセボ N=120	チルゼパチド N=119	プラセボ N=114
有害事象	91 (79.8)	92 (76.7)	99 (83.2)	83 (72.8)
有害事象 (いずれかの群で発現割合 5%以上)				
下痢	30 (26.3)	15 (12.5)	26 (21.8)	10 (8.8)
悪心	29 (25.4)	12 (10.0)	26 (21.8)	6 (5.3)
嘔吐	20 (17.5)	5 (4.2)	11 (9.2)	1 (0.9)
便秘	18 (15.8)	3 (2.5)	18 (15.1)	5 (4.4)
おくび	9 (7.9)	0	10 (8.4)	1 (0.9)
胃食道逆流症	9 (7.9)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
注射部位反応	8 (7.0)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
腹痛	7 (6.1)	4 (3.3)	5 (4.2)	2 (1.8)
上気道感染	7 (6.1)	10 (8.3)	5 (4.2)	8 (7.0)
COVID-19	6 (5.3)	10 (8.3)	8 (6.7)	11 (9.6)
上咽頭炎	3 (2.6)	8 (6.7)	15 (12.6)	12 (10.5)
消化不良	5 (4.4)	2 (1.7)	11 (9.2)	1 (0.9)
胃腸炎	3 (2.6)	4 (3.3)	8 (6.7)	1 (0.9)
上部腹痛	4 (3.5)	2 (1.7)	7 (5.9)	2 (1.8)
インフルエンザ	4 (3.5)	8 (6.7)	3 (2.5)	3 (2.6)
関節痛	3 (2.6)	6 (5.0)	4 (3.4)	5 (4.4)
気管支炎	0	0	3 (2.5)	7 (6.1)
高血圧	1 (0.9)	8 (6.7)	2 (1.7)	2 (1.8)
重篤な有害事象	9 (7.9)	7 (5.8)	7 (5.9)	12 (10.5)
投与中止に至った有害事象	5 (4.4)	2 (1.7)	4 (3.4)	8 (7.0)
死亡	0	0	0	0
他の注目すべき有害事象				
重度低血糖	0	0	0	0
主要心血管イベント ^a	0	0	0	1 (0.9)
不整脈または心臓伝導障害	7 (6.1)	9 (7.5)	6 (5.0)	2 (1.8)
重度または重篤な消化器関連事象 ^b	4 (3.5)	0	4 (3.4)	0
重度または重篤な肝障害	0	0	0	0
重度または重篤な急性腎障害	0	0	1 (0.8)	0
急性膵炎	0	0	2 (1.7)	0
C 細胞過形成, 甲状腺癌	0	0	0	0
重度または重篤なうつ病性障害, 自殺行動・自殺念慮に関する事象	2 (1.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)
重度または重篤なアレルギー反応, 過敏症反応 ^c	0	0	0	0

表内の数値は n (%) を示す。有害事象は、MedDRA Version 26.1 を用いてコード化した。

- a. 主要心血管イベント：心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，不安定狭心症による入院，心不全による入院
- b. Study 1 では下痢 (2 名)，胃食道逆流症，悪心 (各 1 名)，Study 2 では下痢 (3 名)，悪心 (2 名)，急性膵炎 (1 名) が認められた。なお，同一参加者が複数のカテゴリーでカウントされている可能性がある。
- c. 当該カテゴリーは注射部位反応および抗薬物抗体の発現を含む。

COVID-19：Coronavirus Disease 2019，MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities

Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024;391:1193-205. をもとに筆者作成。

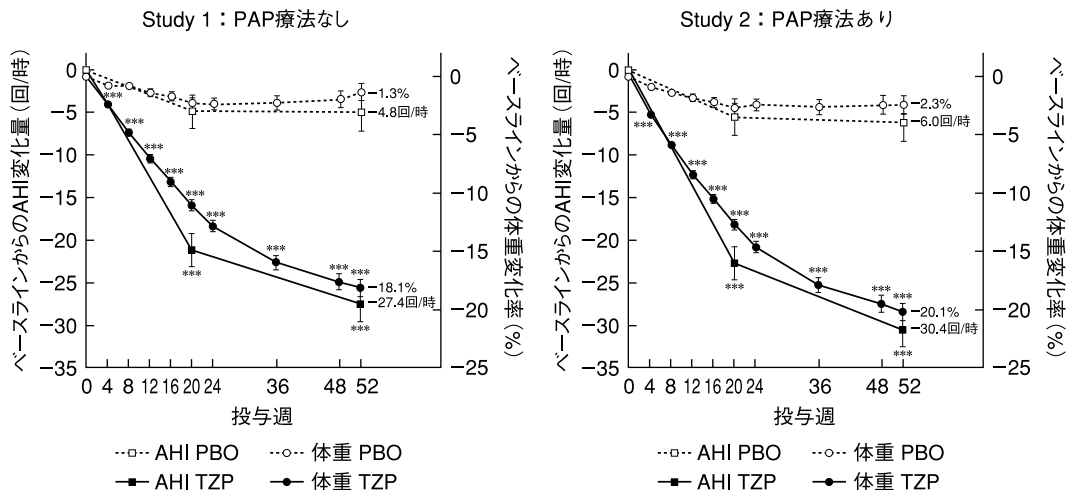


図2 AHI 変化量および体重変化率のベースラインから 52 週までの経時推移

Efficacy Estimand (試験計画を遵守して治験薬の投与を 52 週間受けた参加者)を対象とした。データは最小二乗平均±標準誤差を示す。*** $p < 0.001$ (PBO 群との比較, mixed model for repeated measures)

AHI : apnea-hypopnea index, PAP : positive airway pressure, PBO : placebo, TZP : tirzepatide

Malhotra A, et al. Tirzepatide for sleep-disordered breathing in SURMOUNT-OSA: Time course and association with body weight. Sleep Med 2025;136:106853 を参考に筆者作成。

与が示唆される。しかしながら、SURMOUNT-OSA 試験では体組成に関するデータは示されておらず、体重減少以外の要因として体組成の変化が関与したかどうかは、現時点では推測の域を出ず、今後の検討が必要である。

3 患者報告アウトカム (PRO)³⁴⁾

事前に規定された解析として、PRO を用いて、参加者が自覚する睡眠関連機能障害および日常生活への影響を評価した。PROMIS を用いた評価では、プラセボとくらべてチルゼパチドが睡眠関連機能障害および睡眠障害を有意に軽減したことが示された (表 2)。また、ESS を用いた評価では、Study 1 でプラセボとくらべてチルゼパチドによる ESS スコアの有意な改善が示され、チルゼパチドの投与が OSA の主症状の一つである日中の眠気の軽減にも寄与することが示された (表 2)。PROMIS による広範な主観評価と ESS による眠気評価の両面から、チルゼパチドは、CPAP 療法などで治療ができないものの症状が問題となる OSA を有する人にとって、日常生活における疾病負担と生活の質

を改善する治療選択肢になると考えられる。

おわりに

SURMOUNT-OSA 試験の結果から、チルゼパチドは単独療法または PAP 療法との併用療法で OSA に対する治療効果が期待できることが示された。既存の治療法に限られるなかで、PAP 療法を実施できない、または望まない人が一定数存在することから¹¹⁾、チルゼパチドは PAP 療法以外の有効な治療法を求める人々のニーズを満たし、治療意欲の向上に寄与すると考えられる。

SURMOUNT-OSA 試験において、チルゼパチドは AHI の有意な改善と顕著な体重減少を示し、これは上気道の虚脱性の改善を強く示唆する。また、米国の住民研究で示されていた「体重が 20% 減少すると AHI が約 50% 減少する」²²⁾ という体重減少と OSA 重症度改善の関連性を支持する結果を示した。SURMOUNT-OSA 試験には米国以外の地域の対象者も含まれていたことから、体格の異なる集団においても一定の



図3 SURMOUNT-OSA試験結果の概要と肥満を併存するOSAでの包括的管理の必要性
(Plain Language Summary)

AHI : apnea-hypopnea index, ESS : Epworth Sleepiness Scale, GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1 : glucagon-like peptide-1, HOMA-IR : homeostatic model assessment for insulin resistance, hsCRP : high-sensitivity C-reactive protein, OSA : obstructive sleep apnea, PAP : positive airway pressure, PROMIS : Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, QOL : quality of life, SASHB : sleep apnea-specific hypoxic burden

外挿可能性を有することが示唆される。

OSAの治療にあたっては、AHIに基づくOSAの重症度に加え、心血管代謝リスクを考慮した新しい指標（修正Baveno分類）も考案され、その臨床的妥当性も報告されている^{35,36}）。SURMOUNT-OSA試験の媒介分析では、hsCRP、トリグリセリド、HOMA-IRなどの心血管代謝リスク指標の改善に、体重減少だけでなくOSA重症度や低酸素負荷の改善も関与することが示され、OSAと肥満の双方に介入する意義が示唆された。適切なOSA診断のもと、チルゼパチドにより、睡眠時の呼吸障害のみならず体重および心血管代謝リスクなども包括的に管理可能になることは、臨床的に意義があると考えられる（図3）。

SURMOUNT-OSA試験で報告された集団の体格特性は日本人の一般的な体格特性とは異なることから、体重変化を含む有効性評価の結果については、日本人への適用可能性を慎重に検討する必要がある。今後、日本の実臨床下での有効性、安全性に関するさらなるエビデンスを集積していく必要があると考える。

【利益相反】 著者である葛西隆敏は、日本イーライリリー株式会社から講演料および業務委託費を、株式会社フィリップス・ジャパン、レスメド株式会社、フクダ電子株式会社、およびパラマウントベッド株式会社から寄付講座を受領している。佐藤晋は、帝人ファーマ株式会社から受託研究・共同研究費を、株式会社フィリップス・ジャパン、レスメド株式会社、フクダライフテック京滋株式会社、フクダ電子株式会社から寄付講座を受領している。山内基雄は、日本イーライリリー株式会社から講演料およびアドバイザリー活動料を受領している。兼行英二および新垣友隆は日本イーライリリー株式会社の社員で、Eli Lilly and Companyの株式を保有している。

【謝 辞】 本総説の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。Good Publication Practiceを遵守のうえ、本総説のライティング・投稿サポートには、ProScribe株式会社（Envision Pharma Group）の海老名寛子および本間由紀子が関与した。

文 献

- 1) Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA* 2020;323:1389–400.
- 2) Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996–1004.
- 3) Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev* 2017;35:113–23.
- 4) Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47–112.
- 5) Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea. *JACC* 2017;69:841–58.
- 6) Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136–43.
- 7) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686–717.
- 8) 日本循環器病学会ほか. 2023年改訂版 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_kasai.pdf (2026年7月15日閲覧).
- 9) Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687–98.
- 10) Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e56–67.
- 11) Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173–8.

- 12) Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2019;15:301-34.
- 13) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31.
- 14) Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:613-20.
- 15) Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:359-67.
- 16) Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting endotypic traits with medications for the pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. A review of the current literature. *J Clin Med* 2019;8:1846.
- 17) Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205-16.
- 18) 日本イーライリリー株式会社. 医薬品インタビューフォーム. マンジャロ®皮下注 アテオス® (2026年6月改訂, 第11版).
- 19) 日本イーライリリー株式会社. 医薬品インタビューフォーム. ゼップバウンド®皮下注 アテオス® (2026年5月改訂, 第5版).
- 20) 米国睡眠医学会, 日本睡眠学会診断分類委員会(監訳). ICSD-3-TR 睡眠障害国際分類第3版改訂版. 日本睡眠学会, ライフサイエンス出版; 2025.
- 21) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版; 2022.
- 22) Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284: 3015-21.
- 23) Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, Dunn JP, Bunck MC, Bednarik J. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Med* 2024;121:26-31.
- 24) Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:569-76.
- 25) Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541-6.
- 26) Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024;391:1193-205.
- 27) Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Vena D, Sofer T, Kim SW, et al. The sleep apnea-specific hypoxic burden predicts incident heart failure. *Chest* 2020;158:739-50.
- 28) Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;402:613-26.
- 29) Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: The SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29:2909-18.
- 30) Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin W-Y, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:38-48.
- 31) Malhotra A, Grunstein RR, Azarbarzin A, Sands SA, Dang X, Chakladar S, et al. Tirzepatide for sleep-disordered breathing in SURMOUNT-OSA: time course and association with body weight. *Sleep Med* 2025;136:106853.
- 32) Malhotra A, Grunstein R, Azarbarzin A, Sands S, Somers VK, Aronne LJ, et al. Tirzepatide on obstructive sleep apnea-related cardiometabolic risk: secondary outcomes of the SURMOUNT-OSA randomized trial. *Nat Med* 2026;32:653-9.
- 33) Ma B, Li Y, Wang X, Du L, Wang S, Ma H, et al. Association between abdominal adipose tissue distribution and obstructive sleep apnea in Chinese obese patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13: 847324.
- 34) Kanu C, Shinde S, Chakladar S, Dennehy EB, Weaver TE, Poon JL, et al. Effect of tirzepatide treatment on patient-reported outcomes among SUR-

- MOUNT-OSA participants with obstructive sleep apnea and obesity. *Sleep Med* 2025;134:106719.
- 35) Matthes S, Tremml M, Grote L, Hedner J, Zou D, Bonsignore MR, et al. The modified Baveno classification for obstructive sleep apnoea: development and evaluation based on the ESADA database. *Eur Respir J* 2024;64:2401371.
- 36) Matthes S, Tremml M, Schiza SE, Bouloukaki I, Trakada G, Pataka A, et al. The modified Baveno classification for obstructive sleep apnoea: design of a pan-European prospective study. *Sleep Med* 2026;140:108774.

Emerging Therapeutic Evidence in Obstructive Sleep Apnea with Obesity

A Comprehensive Review Based on the SURMOUNT-OSA Study

Takatoshi Kasai^{1,2)}, Eiji Kaneyuki³⁾, Tomotaka Shingaki³⁾,
Susumu Sato⁴⁾ and Motoo Yamauchi^{5,6)}

¹⁾ *Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan*

²⁾ *Sleep and Sleep-Disordered Breathing Center, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan*

³⁾ *Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan*

⁴⁾ *Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan*

⁵⁾ *Department of Clinical Pathophysiology of Nursing, Nara Medical University, Kashihara, Japan*

⁶⁾ *Center for Sleep Medicine and Respiratory Care, Nara Medical University Hospital, Kashihara, Japan*

Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder characterized by impaired ventilation during sleep due to upper airway collapse. It is strongly associated with obesity and contributes to an increased risk of cardiovascular and metabolic diseases. Continuous positive airway pressure therapy, the current standard treatment, has limitations related to adherence and addressing the underlying pathophysiology. In the SURMOUNT-OSA study, which enrolled participants with obesity and moderate-to-severe OSA, tirzepatide, administered as either monotherapy or combination therapy with positive airway pressure therapy, demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements compared with placebo across multiple endpoints, including the apnea-hypopnea index (AHI), hypoxic burden, and body weight. Subanalyses showed an association between weight reduction and AHI reduction, as well as improvements in cardio-metabolic risk markers. In addition, patient-reported outcomes indicated reductions in sleep-related impairment and daytime somnolence. These findings suggest that tirzepatide may represent a therapeutic option enabling comprehensive management of the diverse pathophysiology underlying OSA.

<2026年9月1日 受稿>