

氏 名	青木 浄亮
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第416号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成27年 3月10日
学位論文題目	Association of sleep-disordered breathing with decreased cognitive function among patients with dementia. (認知症患者における認知機能低下と睡眠呼吸障害の関連)
審査委員	主査 教授 遠山 育夫 副査 教授 一杉 正仁 副査 教授 辻川 知之

論文内容要旨

※整理番号	420	(ふりがな) 氏名	あおき きよあき 青木 浄亮
学位論文題目	Association of sleep-disordered breathing with decreased cognitive function among patients with dementia (認知症患者における認知機能低下と睡眠呼吸障害の関連)		
<p>【研究の目的】</p> <p>高齢化が進む現代社会では、認知症の発症予防だけでなく、発症後の進行抑制が、本人のQOL維持だけでなく、社会負担を軽減させるためにも重要であると指摘されている。一方で、65歳以上の高齢者での睡眠障害の有病率が50%に達するとする報告や、睡眠障害が脳機能低下を引き起こすという報告を総合すると、高齢者における睡眠障害対策の重要性は軽視できない。</p> <p>これまでに、加齢・高血圧・糖尿病・脂質異常症が、認知症発症のリスクとなると言われている。これらに共通するメカニズムとして、循環動態の低灌流による神経細胞への酸素の供給量の低下が挙げられ、実際に低酸素状態によりアルツハイマー型認知症にみられるアミロイドβ産生が増加するとの報告もある。</p> <p>実際、臨床的にも繰り返される低酸素状態を引き起こす睡眠呼吸障害が、認知症発症の危険因子となると報告されている。しかしながら、認知症発症後の認知症進行度と睡眠呼吸障害がどのように関連するか、十分に明らかにされてこなかった。このため、我々は認知症患者における睡眠中の呼吸障害が、認知症の重症度とどのような関連があるか横断的に調査することを目的に、本研究を実施した。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究は、瀬田川病院と南草津けやきクリニックにおいて、2010年9月から2011年2月の間に施行した。認知症診断はDSM-IV-TRに準拠して行い、入院中あるいは外来通院中の患者を対象とした。睡眠中の呼吸障害の評価は、無拘束睡眠時無呼吸検査装置(スリープレコーダSD101)を用いた。この装置は、シーツの下にセンサーシートを敷くことで、呼吸時の胸郭運動・腹部運動に伴う圧変化を検出する。被験者患者は21時から10時間本装置を実装したベッド上に臥床し、この間に記録された情報はメモリーカードに保存され、後に解析ソフトにより呼吸障害指数(respiratory disturbance index: RDI)を算出した。認知症の症状評価は、標準的な認知機能尺度であるMMSE/改訂長谷川式簡易知能評価スケールを用いて行った。認知症の症状レベルと呼吸障害指数・身体疾患の有無との関連を調べるため、統計ソフトSPSSを用いてロジスティクス回帰分析を行った。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

対象者数は男性が 46 名、女性が 65 名の合計 111 名であった。平均年齢は 80.3 歳 \pm 8.6 歳、MMSE の平均値は 10.9 \pm 9.1 点、RDI の平均は 15.7 \pm 10.8 回であった。英国、NICE ガイドラインを参考に、MMSE20 点以上を軽度認知症、10 点以上 20 点未満を中等度認知症、10 点未満を重度認知症と定義したところ、それぞれ 25 名、26 名、60 名であった。一方、睡眠呼吸障害については、RDI5 未満である正常が 12 名 (10.8%)、5 以上 20 未満である軽症が 67 名 (60.4%)、20 以上である中等症以上は 32 名 (28.8%) であった。

次に、睡眠呼吸障害と認知症重症度の関連を調べるため、既知の認知症発症リスクも含めた比較を、ロジスティクス回帰分析を用いて行った。この結果、重症睡眠呼吸障害が重度の認知症と強く相関することが明らかとなった (Odds Ratio: 14.59, $p < 0.008$)。同時に検討した認知症発症リスクのうち、年齢が中等度および重度の認知症と相関する (Odds Ratio: 1.098, $p < 0.018$) ことが明らかとなった。

次に、年齢依存性の認知症重症度と睡眠呼吸障害との関連を調べるため、対象者を 80 歳未満の若年層群 (48 名) と 80 歳以上の高齢層群 (63 名) に分けて検討を加えた。興味深いことに、80 歳未満群では、睡眠呼吸障害のない患者では 80% 近くで認知症が軽度であるのに対して、重症睡眠呼吸障害の 80% 近くが重症認知症という分布の偏りが認められた。一方、80 歳以上の高齢層群ではこの分布の偏倚は、はっきりしなかった。この年齢依存的な睡眠呼吸障害と認知症重症度の関連を統計学的に検討するため、対象者の少ない重度認知症と中等度認知症を進行認知症群としてまとめて検討した。この結果、80 歳以上群では、睡眠呼吸障害が進行認知症と関連しないにも関わらず、80 歳未満群においては、中等度以上認知症群と重症睡眠呼吸障害との間に非常に強い関連が認められた (Odds Ratio: 55.768, $p = 0.012$)。

【考察】

我々の研究により、睡眠呼吸障害が認知症発症後の進行程度と関連することが示された。特に、この関連が 80 歳未満の患者で強いことから、この年齢層での睡眠呼吸障害の治療が重要であることが示された。これにより、認知症患者での睡眠呼吸管理の重要性を明らかにできたとともに、より早期からの呼吸障害の治療介入の重要性が示唆できた。ただし、今回の横断研究では因果関係までは言及できていないため、今後は睡眠呼吸障害と認知症進行の因果関係を解明していきたい。

【結論】

本研究では、認知症患者における認知症重症度が睡眠呼吸障害の重症度と関連することが明らかにできた。さらに、その関連が 80 歳未満で強いという年齢依存性の関連も示すことができた。

(以上 2096 字)

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	420	氏名	青木 浄亮
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>睡眠呼吸障害が認知症発症の危険因子になる可能性が指摘されているが、認知症発症後における睡眠呼吸障害の意義については、よくわかっていない。本学位論文では、倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントを取得した 111 名の認知症患者を対象に、認知症患者における睡眠呼吸障害の重症度と有病率、睡眠呼吸障害重症度と認知症重症度との関連について検討した。</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 認知症患者における睡眠呼吸障害の重症度と有病率は、正常 10.8%、軽症 60.4%、中等症以上 28.8%であった。 2. 認知症重症度と睡眠呼吸障害および既知の認知症発症リスクとの関連をロジスティック回帰分析したところ、重症睡眠呼吸障害が重度の認知症と、年齢が中等度および重度の認知症と相関していた。 3. 80歳未満の認知症群と80歳以上の高齢認知症群と分けて睡眠呼吸障害との関連を検討したところ、80歳未満の認知症群において、睡眠呼吸障害のない認知症患者の約80%は軽症であるに対し、重症睡眠呼吸障害のある認知症患者の約80%が重度認知症であるという分布の偏りが認められた。一方、高齢認知症群では、このような分布の偏りは認められなかった。 <p>本論文は、認知症患者における睡眠呼吸障害に関して新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試験を受け合格したので、博士(医学)の学術論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 27 年 1 月 27 日)</p>			