

厚生労働科学研究費補助金（認知症研究開発事業）

分担研究報告書

認知症の睡眠障害の発現機序の解明と

他の BPSD に対する影響に関する研究

研究分担者 足立浩祥

大阪大学医学部附属病院睡眠医療センター 准教授

研究要旨

研究目的: 睡眠障害が認知症の BPSD に与える影響を明らかにし、BPSD の予防・早期対応・治療法の開発につなげることを目的とする。

研究方法: 今回、認知症の主たる原因疾患であるアルツハイマー病(以下、AD)を対象とし、AD の進行度別の睡眠障害の有症率と重症度、AD の進行度別の睡眠障害の存在と他の BPSD との関係性、上記 2 点について解析・検討を行った。

結果: AD がステージ進行するに伴い、睡眠障害の有症率、重症度は増加する傾向を認めた。一方、認知症ステージごとに見ると、特に早期ステージ(CDR0.5)において、睡眠障害を有する群で、多くの BPSD 各症状が悪い傾向が確認された。

まとめ: BPSD の予防・早期介入の視点から、AD 診療における睡眠障害の評価の重要性と、特に認知症ステージのごく初期の時点からの睡眠障害の適切な評価・介入の重要性が明らかとなった。上記より AD 患者の早期ステージから睡眠障害を含めた BPSD への対応法の確立が重要であると考えられる。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

壁下康信 大阪大学保健センター
助教

松下正輝 熊本大学医学部附属病院
臨床心理士

A. 研究目的

本研究では、睡眠障害が認知症疾患のどのような BPSD に影響するかを明らかにし、その予防法、治療・対応法につなげることを最終目標としている。前年度、我々は認知症の原因疾患と重症度ステージで睡眠障害の有症率に差があること、睡眠障害が他の多くの BPSD と関連があること、上記 2 点を中心に報告した。今年度は、前年度の結果を踏まえ、最も頻度の高いアルツハイマー病(以下、AD)について、AD の進行度別の睡眠障害の有症率を明らかにすること、AD の進行度別に、

睡眠障害の存在と他の BPSD との関係性を明らかにすること、上記 2 点を目的とした調査・検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象者は、日本国内の精神神経科の専門施設 6 施設において、認知症疑いと診断されたものを対象候補者として登録した。

今回の調査・研究対象者は、2008 年 8 月から、2013 年 7 月の 5 年間に、当該施設において登録された 2447 名のうち、AD と診断された者とした。対象者は神経心理学的、精神医学的な診察・検査を受け、その実施は神経内科医もしくは精神科医が行い、鑑別診断を行った。面談や神経心理学的な検査の実施は、神経内科医、精神科医、もしくは十分に訓練を受けた臨床心理士や社会福祉士が行った。

今回、除外基準として以下に該当するものは解析から除外した。除外基準は 脳画像上、明らかな脳血管障害を有するもの、あるいは明確な既往歴として診断を有するもの、複数認知症の診断を受けたもの 脳血管障害以外の全身性器質疾患合併しているもの、および 診断未確定とされたもの、とした。除外後、認知症として確定診断を受けた対象者は 1865 名であり、最終的に AD と診断されたものは 1370 名であった。

上記のうち、データの不足しているものを除外して、最終的な統計解析の対象者となった AD 患者は 848 名であった。(図 1 参照)

睡眠障害の評価にあたっては、NPI12 項目版の睡眠項目(Nighttime disturbance ; 以下、NPI_{sleep})を用いて行った。睡眠障害については、NPI_{sleep} の素点から、NPI_{sleep} =0 は睡眠

障害を有さない者、NPI_{sleep} 1 を睡眠障害を有するものと定義した。

(倫理面への配慮)

昨年度研究と同様に、研究対象者の情報は、匿名化非連結化された情報のみが当分担研究者には提供されており、個人が特定される情報の漏洩などの危険は無いように配慮がなされている。研究対象者が本研究により不利益を被ることが無いことを確認して研究を実施した。

C. 研究結果

最終解析対象者は 848 名(男性 291 名、女性 557 名、平均年齢 76.0±8.5 歳)であった。睡眠障害を有する群は 642 名、睡眠障害を有しない群は 206 名であり、AD 全対象者の睡眠障害の有症率は 24.29%であった。最終的に統計解析対象者となった AD 患者 848 名のうち、睡眠障害を有する群は 642 名、睡眠障害を有しない群は 206 名であり、睡眠障害の有症率は 24.29%であった。また、睡眠障害を有する群と睡眠障害を有しない群とでは、MMSE で有意差を認めたが、他の背景因子には有意差を認めなかった。(表 1 参照)

次に、対象者の CDR による睡眠障害の有症率の変化は、CDR0.5 では 15.58%、CDR1 では 23.14%、CDR2 では 37.76%、CDR3 では 61.76%と、認知症ステージ進行とともに増加傾向を認めた。また、NPI 睡眠得点で評価した睡眠障害の重症度も CDR0.5 で平均 0.65±1.90、CDR1 で 1.07±2.41、CDR2 で 2.03±3.29、CDR3 で 4.29±4.58 と CDR とともに増悪傾向にあった。(図 1 参照)

続いて、睡眠障害を有する群、睡眠障害を有しない群に分けて CDR ごとの患者基本データを比較した。CDR3 のデータ比較において、睡眠障害を有する群と睡眠障害を有しない群の両群間で、唯一、教育年数に有意差を認められたが、他の背景因子では、有意差は認めなかった。(表 2 参照)

次に、CDR ごとに分けて、NPI 総合計得点、および NPI の各構成要素の得点を、睡眠障害を有する群と睡眠障害を有しない群とで比較した表を示した。NPI 総合計点についてみると、すべての認知症ステージにおいて、睡眠障害を有する群の方が、NPI 総合計得点が高値を示した。しかし、認知症ステージ CDR0.5、CDR 1 では、有意差を認められたが、CDR 2 以上のステージでは、有意差を認めなかった。NPI 下位項目についても、睡眠障害を有する群と睡眠障害を有しない群とで、CDR ごとに詳しく解析した。結果、CDR0.5 という認知症のごく初期のステージにおいて、NPI の項目で、妄想、幻覚、興奮、不安、無為、脱抑制、易怒性、および異常行動の項目、すなわち、10 項目中の 8 項目の BPSD 症状で、睡眠障害を有する群の方が、有意に NPI 得点が高かった。CDR 1 以上になると、各 NPI の項目の得点の有意差を有するものは減じていき、CDR 1 においては、無為得点のみが、睡眠障害を有する群において、有意に得点が高く、CDR 2 群では異常行動のみであり、CDR 3 群では NPI 下位項目には有意差を認めない結果となった。(表 3 参照)

さらに詳細に、NPI 総合計点を目的変数とし、調査時年齢、性別、教育年数、MMSE、および NPI 睡眠障害得点を説明変数とし、すべての対象

AD 患者(848 名)について、重回帰分析を行い、BPSD と説明変数との関係を調べた。結果、MMSE 得点の低さと睡眠障害得点の高さが、有意に NPI 合計得点に影響を認める結果となった。また、睡眠障害得点の高さの方が、MMSE 総合計点の低さよりも BPSD の総合計点により関与していることが示される結果となった。(表 4 参照)

D. 考察

AD 患者の BPSD と睡眠障害の存在には、関連性が認められた。認知症ステージごとに見ると、睡眠障害を有する群と有しない群で BPSD の程度に差があるステージがあり、特に早期ステージ(CDR0.5)の睡眠障害を有する群で、多くの BPSD 症状が悪い傾向が確認された。一方で、認知症ステージが進行すると、睡眠障害と BPSD との間の関連性は失われていく傾向を認めた。

E. 結論

BPSD の予防・早期介入の視点から、AD の認知症ステージのごく初期の時点における睡眠障害への適切な評価と介入が、AD 患者の BPSD の軽減に寄与できる可能性が示唆される。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 睡眠障害の臨床 睡眠時随伴症群 - ノンレム睡眠覚醒障害 -

臨床精神医学 2014; 43(7):1013-8

足立浩祥

2. 学会発表

1) 認知症の原因疾患別による進行度と睡眠の問題との関連

足立浩祥、壁下康信、松下正輝、三上章良、野々上茂、中内緑、重土好古、数井裕光

第6回日本臨床睡眠医学会(神戸市)8/1-3, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし。