

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究

分担研究報告書

「認知症者の併存疾患管理の手引き」作成のための文献検索・慢性閉塞性肺疾患

研究分担者 山口泰弘 自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器内科科長

研究要旨

- ・慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）を中心に、慢性呼吸器疾患が認知機能に及ぼす影響については既に多くの文献があり、注意障害や実行機能障害を中心に一定の影響があると推定される。
- ・呼吸リハビリテーションが慢性呼吸器疾患患者の認知機能低下の予防にも有効であると推察される。
- ・認知症の合併は呼吸器疾患診療に大きな影響を及ぼすが、その実態を調査した研究は少ない。両疾患の合併例に対する適切な治療指針の確立は喫緊の課題である。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）を中心とする慢性呼吸器疾患による呼吸不全患者では、軽度認知機能障害の発症が有意に多いことが大規模な観察研究でも報告されている。記憶障害よりも注意の障害や実行機能障害がめだち、non-amnesic MCI (mild cognitive impairment) の発症が多かった。しかし、慢性呼吸器疾患において、どのようなメカニズムで認知機能低下が惹起されるのか、慢性呼吸器疾患に対する治療が認知機能にどのような影響を与えるのか明らかでない。

一方、認知症に合併した慢性呼吸器疾患治療にもさまざまな課題がある。COPD や気管支喘息に対する治療の中心は、気管支拡張薬やステロイドの吸入であり、症状緩和のためにも、合併症にかかわらず継続されることが望ましい。しかし、認知機能低下が高度になれ

ば吸入介助の介護負担も無視できない課題である。

我々は、本邦の 3598 の介護老人保健施設にアンケート調査を行い、2015 年 8 月から 10 月に入所した 1375 名のうち、入所時もしくは入所 2 か月後に、呼吸器疾患を適応とする薬剤を使用されている 232 名を対象に解析した。入居者の平均年齢は 85.6 歳 (SD 8.5) であり、入所時全薬剤数は 7.4 (SD 3.3)、呼吸器治療薬の種類数は 1.1 (SD 0.8) であった。抗ロイコトリエン拮抗薬や鎮咳薬は入所後中止される傾向にあり、吸入薬は入所後中止されるケースもあるが、逆に入所後開始されるケースもみられた。また入所後の呼吸器疾患治療薬の使用種類数減少に関連する因子に関する多変量ロジスティック回帰分析において、入所時の重度認知機能低下が呼吸器疾患治療薬の使用種類数減少に関連した (3.50 (95%CI 1.22-10.07))。

これらの既報告および自身の研究をもとに、本研究では、認知機能低下と慢性呼吸器疾患に関わる文献の系統的レビューにより、以下の4つの臨床課題についてこれまでの報告を評価した。

- ・【臨床課題1】認知症の合併がCOPDあるいは喘息治療や臨床経過にどのような影響を与えるか
- ・【臨床課題2】COPDや喘息において認知機能低下の合併がみられるか
- ・【臨床課題3】喘息あるいはCOPD患者の認知症治療
- ・【臨床課題4】COPDや喘息の治療が認知機能に与える影響

また、分担研究者が所属する自治医科大学附属さいたま医療センターに初診した非がん呼吸器疾患の診療において、患者の認知機能が診療にどのような影響を与えたかをナラティブに解析し明らかにする計画をたてた。

B. 方法

1. 系統的レビュー

1-1. 文献の検索と選択

2012年1月1日より2021年11月20日までの研究論文について、PubMedを用いて表1の検索式を用いて検索した。

検出された620の文献について、前述の臨床課題に相当する文献を、各文献のタイトルと抄録を用いて選択した。

#1	"Dementia"[Mesh]	79346
#2	dementia[TIAB] OR dementi*[TIAB]	69063
#3	"Cognitive Dysfunction"[Mesh]	26158

#4	cognitive dysfuncti*[TIAB] OR cognitive decline*[TIAB] OR cognitive impair*[TIAB] OR cognitive functi*[TIAB]	104591
#5	"Alzheimer Disease"[Mesh]	46666
#6	Alzheimer*[TIAB]	92167
#7	"chronic obstructive airway disease"[Mesh] OR "chronic obstructive lung disease"[Mesh] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Mesh] OR "pulmonary disease, chronic obstructive"	29547
#8	"Asthma"[Mesh]	36342
#9	COPD[TIAB]	32694
#10	(#01 OR #02 OR #03 OR #04 OR #05 OR #06) AND (#07 OR #08 OR #9)	652
#11	#10 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	620

表1. 系統的レビュー検索式

1-2. データの抽出と解析

4つの臨床課題のうち臨床課題2については、既に複数の系統的レビュー・メタ解析の文献がみられたため、これらの系統レビューを参照に現在の知見をまとめる計画とした。他の3つの臨床課題については、それぞれの

課題で、抽出する介入データやアウトカムを設定して解析する。具体的には、臨床課題1については、薬物療法アドヒアランス、非薬物療法アドヒアランス、検査手技の遵守のデータ、生命予後および増悪リスクのデータを抽出する。臨床課題3については、使用する抗認知症薬のデータと、呼吸器疾患の増悪リスクのデータを抽出する。臨床課題4については、呼吸器疾患治療（薬物療法と非薬物療法）のデータと認知機能のデータを抽出する。

2. 認知機能低下を合併する呼吸器疾患患者の後向き解析

2019年1月1日-2020年12月31日までの自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器内科の初診患者を対象に、COPD、気管支喘息、間質性肺炎の診断名、患者背景（生年月日、性別、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、服薬内容、治療内容）、身長、体重、認知症合併の有無、日常生活活動に関わる記載、呼吸器疾患に対する治療内容、その効果に関する記載を後方視的に調査する。

主要評価項目として、各疾患において基本的ADLの低下が推定される患者や認知症を合併する患者の割合、基本的ADL低下群、認知症合併群、それらのない群における、各疾患の標準治療と実際に実施された治療との乖離、および臨床効果との関連を評価する。具体的には、ナラティブな解析に加えて、認知機能低下のある群において、各疾患の標準治療と実際に実施された治療とが乖離する症例の頻度の分析、および選択された治療の有効性についての分析を実施する。

同研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究等倫理審査委員会の承認をえた（臨S21-075）。

C. 研究結果

1. 慢性呼吸器疾患と認知症に関する系統的レビュー

該当する文献の一次選択において、それぞれの臨床課題について以下の数の文献が選択された。

臨床課題1 17文献

内容の内訳として

- ・認知症による呼吸器疾患薬物療法アドヒアランスへの影響とその対策 5文献（対策への言及は1文献）
- ・認知症による呼吸器疾患の非薬物療法（セルフマネジメントやリハビリテーションなど）への影響 5文献（うち系統的レビュー1文献）
- ・認知症による呼吸器疾患の検査への影響 1文献
- ・認知症の合併が予後に与える影響 6文献

臨床課題2 66文献（うち7文献は系統的レビューあるいはメタ解析）

臨床課題3 4文献

内容の内訳として

- ・コリンエステラーゼ阻害薬の呼吸器疾患への影響（有害事象）2文献
- ・メマンチン追加の効果 1文献
- ・抗認知症薬の選択の実態調査 1文献

臨床課題4 8文献

内容の内訳として

呼吸リハビリテーションの影響 5文献（うち系統的レビュー1文献）

ロイコトリエン受容体拮抗薬の影響 1文献

インフルエンザワクチンの影響 1文献

遠隔医療と入院診療の比較 1文献

なお、呼吸リハビリテーションについては、認知機能低下の予防への有効性が示唆されている。

D. 考察

系統的レビューの作業を継続することで、呼吸リハビリテーションが認知機能にあたる効果について、一定の知見がえられると期待される。これらの既報告をまとめることは、今後の認知機能低下予防対策として非常に重要である。

しかし、臨床課題1の研究報告から推察されるように、進行した認知機能低下はリハビリテーションの実施を妨げる要因となる。今後、系統的レビューの作業により、認知機能低下の合併が呼吸疾患診療に与える影響についてまとめる。我々の後ろ向き調査も、その知見に貢献することを期待している。しかし、その対策、すなわち、認知症を合併したときの適切な治療は何かという問いに関連する研究はほとんどみられず、現在の大きな課題の一つである。

薬物療法においても、非薬物療法においても、認知機能が低下する前に適切な治療が実施されていることが重要であると推察している。たとえその後に認知機能が低下しても、既に慣れている治療の継続は比較的容易である。一方で、認知機能が低下してからの新規の治療導入は困難である。例えば吸入手技についても、長年継続している吸入手技は認知機能が低下しても軽微な介助で意外に継続できることが多い。しかし、これまで吸入療法を受けたことのない認知症患者が新規に吸入療法を開始することは困難と予想される。同様に、呼吸リハビリテーションも、認知機能低下が進行し意欲が低下してからの導入は、息切れもあってきわめて困難である。適切な治療は早期に開始することが、この点でも重要である。

さらに、認知機能が低下してからのポリファーマシーの対策は、その時点で患者が実際には何を内服、吸入していたかがわからない

ため、大きなリスクを伴う。薬物療法を整理することは将来のためでもある。

本研究を継続することが、慢性呼吸器疾患と認知機能低下に関わるさまざまな課題の解決に寄与すると期待される。

E. 結論

慢性呼吸器疾患と認知機能低下の合併例に対する適切な治療指針の確立は、その後のQOLに関わる喫緊の課題である。実際には、認知機能が低下する前からの適切な治療が、もっとも重要かもしれない。あわせて、認知機能低下があっても、どのような治療は継続、開始できるか、患者ごとに考察し、疾患進行にあわせて内容をかえながら、シームレスなケアを目指すべきと推察される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

Hamaya H, Hamada S, Ishii M, Kojima T, Okochi J, Akishita M, Yamaguchi Y. Use of drugs for the management of chronic respiratory diseases at intermediate care facilities for older adults in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(12):1147-1148.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他 すべて該当なし