

令和5年度 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

呼吸器疾患と認知症に関する研究

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

研究要旨

系統的な文献検索により以下のような知見をえた。慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)の患者では認知機能低下が有意に多い。COVID-19の罹患により認知機能が低下するケースがある。認知症を合併したCOPD患者では、薬物療法のアドヒアランス不良のことが多く、吸入手技の誤りも多い。しかし、中等度の認知機能低下があっても、トレーニングにより吸入手技を習得できることが多い。吸入抗コリン薬が認知機能を低下させるとの報告はない。呼吸リハビリテーションは、認知機能にも良好に作用する。多くの観察研究でワクチン接種を受けた者で認知症の発症が少ないと報告されているが、否定的な報告もある。自施設の後向き研究で、肺癌疑いの患者において、侵襲性を伴う標準的な検査・治療が実施されない理由として、多くのケースで患者や家族の意向による差し控えであると診療録上では記載されていた。その中には、患者の認知機能低下が考慮された例もあり、認知症併存疾患の検査・治療における意思決定の実態が垣間見えた。

- ・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る。吸入抗コリン薬が、経口抗コリン薬と同様に認知機能低下に影響するかは重要な課題である。一方、呼吸リハビリテーションは、認知症に対する非薬物療法の運動療法と共通する部分も多く、認知症患者にもすすめられると予想されるものの、認知機能への影響を議論されることは少なかった。

COVID-19やワクチンについても認知機能低下との関連で議論されることが少なか

ったが、今後さらに重要になると予想される課題である。

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3つの臨床課題について評価した。

【臨床課題1】呼吸器疾患・COVID-19と認知症は関係するか？

【臨床課題2】認知症に呼吸器疾患・COVID-19 が併存する場合、呼吸器疾患・COVID-19 の治療で注意すべき点は何か？

【臨床課題3】認知症に呼吸器疾患・COVID-19 が併存する場合、認知症の治療（薬物療法・非薬物療法）で注意すべき点は何か？

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呼吸器内科に初診した悪性腫瘍またはその疑いの診療において、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

認知症と慢性呼吸器疾患については、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]	104591

	OR cognitive functi*[TIAB]	
#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

COVID-19 については、キーワード「COVID-19」と「Dementia」or「Cognitive impairment」を用いてPubMedにより英文の文献検索を実施した。ワクチンについては、「Vaccine」と「Dementia」or「Cognitive impairment」を用いてPubMedにより英文の文献検索を実施した。

1-2. データの抽出と解析

3つの臨床課題のうち呼吸器疾患と認知症の関係については、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。また、COVID-19についても、既に多くの類似の研究報告があり、既存の系統的レビュー・メタ解析の文献を中心に、現在の知見をまとめた。

他の2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した。具体的には、臨床課題2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、吸入薬の吸入手技の遵守のデータ、呼吸器疾患治療(薬物療法と非薬物療法)が認知機能に与える影響に関するデータ、ワクチン接種と認知症発症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と呼吸器疾患の増悪リスクのデータを抽出する。

2. 認知機能低下を合併する肺癌患者の後向き解析

2019年1月1日-2020年9月30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、肺癌あるいはその疑いの診断名、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、肺癌あるいはその疑いに対する検査・治療内容を後方視的に調査した。具体的には、標準的な検査や治療がされなかったケースの主治医の判断基準を診療録から抽出して検討した。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

臨床課題1

・慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)の患者では認知機能低下が有意に多くみられる。

Yohannes AMらは(J Am Med Dir Assoc, 18:451.e1-451.e11, 2017)、メタ解析により、COPD患者における認知機能低下の有病率について、すべての認知機能障害を含めると32%(95% CI: 18%, 38%)と報告していて、非常に高い頻度で合併することに注意が必要である。

Wen XH らは(Medicine (Baltimore), 97:e9599, 2018)、COPD患者における動脈血酸素分圧(PaO₂)と認知機能の関連について系統的なレビューを実施し PaO₂は認知機能低下と中等度の相関がみられたと報告している(r=0.405, 95% CI 0.31-0.55)。COPDが認知機能低下をきたすメカニズムについては、低酸素血症との関連を示す報告が多く、酸素療法が認知機能低下を抑制するとの報告もみられる。なお、低酸素血症のほかには、慢性炎症や PaCO₂、COPDの重症度、COPD増悪歴なども認知機能低下に関与すると考えられている。

・COVID-19の罹患により認知機能が低下するケースがある。

COVID-19では、いわゆるコロナ後遺症として認知機能低下を発症する症例がある。Badenoch JBらの系統的レビュー(Brain Commun, 4:fcab297, 2021)では、COVID-19に罹患後に長期に残存する精神神経学的症状の一つとして、客観的な認知機能低下20.2%(95% CI 10.3-35.7%)と報告されている。ただし、罹患後症状の定義として用いられることの多い診断・発症3か月後の認知機能や記憶の障害は、我が国で7%と報告されている(厚生労働省:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き, 2023)。

Crivelli Lらは(Alzheimers Dement, 18:1047-1066, 2022)、認知機能低下の既往がないCOVID-19患者のMoCAスコアをメタ解析により健常者と比較し、COVID-19後の患者で、平均して0.94点(95% CI -1.59, -0.29; P = .0049)低く、実行機能や注意、記憶に点数差がみられた。COVID-19による認知機能低下は長期に持続するが、12か月後や18か月後での回復の報告もある。

臨床課題2

・認知症を合併したCOPD患者では、薬物療法のアドヒアランス不良のことが多く、吸入手技の誤りも多い。しかし、軽度から中等度の認知機能低下があっても、トレーニング

により吸入手技を習得できることが多い。

Gershon AS らの住民コホート研究では (Chest, 160:1670-1680, 2021)、COPD と診断された患者がガイドラインで推奨された治療を受けていない因子の一つとして、認知症の合併が認められた。

ドライパウダー吸入薬の正しい吸入操作ができるかを、吸入薬を使用したことのないナーシングホーム入所中の認知症患者 (MMSE 10-24 点) を対象に検討した研究では、MMSE のスコアが低いほど吸入手技習得に問題が多かった。しかし、最終的には40人中38人が吸入手技を習得した (J Am Med Dir Assoc, 13:390-393, 2012)。同様に、COPD 患者を対象に吸入手技のトレーニングプログラムの効果を前向きに観察した Luley MC らの研究でも (BMC Geriatr, 20:398, 2020)、トレーニング開始時の誤操作は MMSE が低いほど多かったが、トレーニングによる誤操作の減少と MMSE の間に相関はなく、MMSE が低くてもトレーニングが十分に有効であった。

・吸入抗コリン薬が認知機能を低下させるとの報告はない。COPD や喘息に対する吸入抗コリン薬が認知機能低下の原因となるかを直接評価した報告はみられなかった。しかし、吸入療法のアドヒアランスと認知症発症との関連をみた後向きコホート研究で有意差がなく、薬物療法が認知症を予防する効果も促進する作用も明らかにならなかった (Medicine (Baltimore), 98:e15646, 2019)。また、セルフマネジメントへの介入を薬物療法の有無でランダム化した Lavoie KL らの研究で (ERJ Open Res, 5:00013-2019, 2019)、チオトロピウムを含む群でも含まない群でも MoCA スコアはセルフマネジメントにより同程度に改善した。

・呼吸リハビリテーションは、認知機能にも良好に作用する。例えば、Bonnievie T らの多施設観察研究では (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 15:1111-1121, 2020)、観察開始時に軽度の認知機能低下があった群では、

運動療法とセルフマネジメント教育からなるリハビリテーション後に MoCA スコアの有意な改善がみられ、3か月後まで維持された (21 (IQR 20 to 24) から 24 (IQR 21 to 26), $p < 0.01$)。

・多くの観察研究でワクチン接種を受けた者で認知症の発症が少ないと報告されているが、否定的な報告もある。Wu X らの系統的レビューにおいて (Front Immunol, 13:872542, 2022)、インフルエンザワクチンでは HR 0.74 (95% CI: 0.63-0.87, $P < 0.001$)、带状疱疹ワクチンでは HR 0.69 (95% CI: 0.67-0.72, $P < 0.001$)、破傷風・ジフテリア・百日咳の混合ワクチンでは HR 0.69 (95% CI: 0.58-0.82, $P < 0.001$) で認知症発症の低減と関連した。

臨床課題3

・アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症に適応を有するコリンエステラーゼ阻害薬について、閉塞性換気障害を悪化させることを明らかにした研究報告はない。Stephenson A らによるデータベース研究では (Drugs Aging, 29:213-223, 2012.)、COPD と認知症の合併例において、新規にコリンエステラーゼ阻害薬を開始された群では、コントロール群と比較して、投与開始 60 日間における COPD による救急受診、入院、増悪、あるいは全呼吸器疾患での救急受診について差はみられなかった。

2. 自施設での後向き研究

2020/1 月から 2020/9 月までの肺癌(疑い例を含む)の初診患者 159 例中、何等かの理由で検査・治療を控えたと推定された症例は 38 例(23.9%)で、その理由として本人・家族の意向が 19 例(差し控え例の 50.0%)、認知症以外の臓器疾患の合併や Performance Status 不良 12 例(差し控え例の 31.6%)、認知機能低下 4 例(差し控え例の 10.5%、全体の 2.5%)、その他 3 例(地理的理由、年齢以外に記載なし)であった。

認知機能低下による差し控え例は、実際の検査でのトラブル2例、定期通院困難との判断2例であった。また、本人や家族の意向

の群のなかには、認知機能低下も関連して希望しない症例が4例みられた。

一方、認知機能低下を疑う記載があるものの化学療法が実施された症例は、意識障害との鑑別が困難な肺小細胞癌の症例1例とせん妄の既往があるEGFR遺伝子異常の肺癌症例1例であった。

D. 考察

系統的レビューの作業を通して、慢性呼吸器疾患における認知機能低下、疾患治療と認知機能低下との関連などについて、現在の知見をオーバービューすることができた。

特に呼吸器疾患治療について、中等度の認知機能低下があっても繰り返しの吸入指導が有効であるとの知見は、認知機能が低下していても、COPD治療として最良の薬物療法の開始・継続を提案するべきであることを示している。ただし、高度に認知機能が低下した例では、やはり手技の習得は困難なケースがある。

呼吸リハビリテーションによる認知機能改善について、一貫した結果が複数の研究でえられている。ただし、介入前後の比較であり、バイアスは大きい。また、これらの研究では、既に認知症と診断されている患者は除外されている。明らかな認知症になってからのリハビリテーションの導入、継続は、認知症のない患者よりも困難であるとの報告もある。

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。

ワクチン接種と認知症発症の関連についての多くの観察研究で、ワクチン接種者で認知症の発症が少なく、その原因は明らかでない。背景にある健康意識などが影響していて、因果が逆転している可能性もある。いずれのワクチンにも同様の効果がみられることから、対象となる感染症予防そのものの

効果ではないと推定される。また、近年登場した組換え帯状疱疹ワクチンやCOVID-19ワクチンでの評価はない。

認知症治療薬のコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペネジル、ガランタミン、リバスチグミンには、添付文書上、気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者で慎重投与と記載されている。我々の系統的レビューでは、呼吸器疾患への影響を明確に示した報告はなかったものの、認知症に対するコリンエステラーゼ阻害薬の使用は、特にコントロール不良の閉塞性換気障害の患者には注意が必要と思われる。

本系統的レビューにより多くの知見が得られたが、前述のとおり、高度な認知症患者を対象にした研究はわずかである。高度な認知症患者では、一定の検査や治療、問診さえ難しいことが多く、合併疾患についての研究は非常に難しいと予想される。このような対象患者については、症例経験の多い医師によるナラティブなレビューも一定の意義をもつと思われる。

また、本研究での後向き研究では、肺癌患者(疑いも含む)の検査・治療の差し控えが、どのような過程で決定されるかの実態の一端を観察することができた。小規模でバイアスの大きな研究であるが、認知症者の肺癌診療の実態を示すことができた。

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喫緊の課題である。本領域に、一定のエビデンスはあるものの、特に高度の認知症患者については、エビデンスとリアルワールドをすり合わせながら提案を示していく必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)なし