

# 研究結果報告書

2016年 12月 31日

## <研究課題>アルツハイマー病発症における睡眠時無呼吸症候群の関与

代表研究者 順天堂大学医学部呼吸器内科 准教授 塩田 智美  
共同研究者 国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター長 松田 博史  
同 臨床脳画像研究部・臨床脳画像診断研究室長 今林 悦子

### 【まとめ】

睡眠時無呼吸症候群（SAS）と、認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病の相互の病態関与としての探索的臨床研究として、重症 SAS と診断された非認知症患者 14 名中にアミロイドイメージングなどの画像解析を行った。60 歳以上の対象者 11 名中 4 名（36.4%）と高率に陽性所見を認め、臨床前 AD の診断に至った。本研究結果は、既知の疫学的報告である AD 発症への SAS の関与を、画像イメージングという病態面から強く示唆する結果であった。

## 1. 研究の目的

1-1 睡眠時無呼吸症候群合併非認知症患者への脳イメージングの施行

2025 年には 65 歳以上人口の約 13% に達するといわれる認知症の予防、治療法の確立は急務である。疫学研究では、認知症の 6-70% を占めるアルツハイマー病（AD）と睡眠時無呼吸症候群の合併頻度が高い。その病態関与を解明すべく申請者は、基礎実験にて『SAS の主たる病態である睡眠中の慢性間欠的低酸素が AD の経過を増悪させる（脳内アミロイド沈着を有意に増加させる）』ことを、国内外において初めて報告してきた。SAS の主病態である酸化ストレスは認知症発症要因でもあり、SAS の認知症への関与も推定される。以上をふまえ本研究は、SAS 患者において『臨床前期（プレクリニカル）アルツハイマー病』の発現率を明らかにし、本研究期間終了後も、臨床前期 AD を合併した SAS 患者においては、AD への進行予防策としての SAS 治療の重要性を解明する事を目的とした。

## 2. 研究方法と経過

2-1 対象者（重症睡眠時無呼吸症候群合併非認知症患者）の抽出

代表者の睡眠時無呼吸症候群外来を受診、終夜ポリソムノグラフィーにて重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群（Apnea Hypopnea Index: AHI が 30 回/時間以上）、50 歳以上、かつ検査の同意が得られたもの。除外基準としては、各種多方面の認知機能（Clinical Dementia

Rating (CDR)-J、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R)、The Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MOCA-J) により、明らかな認知症の診断に至ったもの、中枢神経疾患または精神疾患の既往のあるもの、とした。

### 2-2 脳イメージングの施行

#### ①MRI 検査

MRI 検査は本研究の主要評価項目のひとつである。本研究に参加する全被験者について、3.0 テスラの MRI 撮像を実施した。アルツハイマー病の前駆段階としての軽度認知障害患者、および preclinical AD ならびに健常高齢者の MRI データ採取において、全世界の多施設で用いられる一様で標準的な撮像方法 (MPRAGE, T2WI, Resting state fMRI, ASL, Diffusion Tensor Imaging, Diffusion Kurtosis Imaging) を主体とした。画像データの群間検定には Statistical Parametric Mapping を用いた。

#### ②アミロイド PET 検査

<sup>11</sup>C-PiB 投与用に翼状針または留置針を用いて被験者の静脈路を確保し、15±5 mCi (555±185MBq) の <sup>11</sup>C-PiB を被験者に投与した。<sup>11</sup>C-PiB 投与 50 分後から 70 分後のスタティックスキャンを行った。被験者の PET 検査に関する有害事象の確認を行った。

③タウ PET 検査（アミロイド PET 検査との間隔は 8 週以内、アミロイド PET 検査との順番は問わずに施行した）

<sup>18</sup>F-THK5351 投与用に翼状針または留置針を用いて被験者の静脈路を確保し、5±1 mCi (185±37MBq) の <sup>18</sup>F-THK5351 を被験者に投与した。<sup>18</sup>F-THK5351 投与 40 分後から 60 分後のスタティックスキャンを行った。被験者の PET 検査に関する有害事象の確認を行った。

### 3. 研究の成果

#### 3-1 身体的特徴

合計 14 名 (男性 11 名、女性 3 名)、平均年齢 64±6 歳 (50-77 歳、50 代 3 名、60 代 8 名、70 代 3 名)、BMI 28.8±7.8。

#### 3-2 PSG 所見 (n=14)

睡眠効率	73.8	±	14.7
覚醒指数(回/時)	49.5	±	20.5
AHI(回/時)	56.4	±	17.5
3%酸素低下指数(回/時)	51.8	±	21.2
SpO2<90%(分)	42.0	±	42.9
最低SpO2	69.6	±	12.7

#### 3-3 認知機能検査結果 (n=14)

CDR、軽度痴呆≥1	0.0	±	0.1
WMS-R I、記憶障害≤13	15.7	±	3.4
WMS-R II、記憶障害≤13	13.7	±	3.4
MMSE、認知機能低下≤23	28.9	±	1.6
MOCA-J、認知機能低下≤25	26.1	±	2.6

#### 3-4 脳イメージング (n=14)

・アミロイド PET 陽性 4/14 名 (うち 1 名部分陽性)

\*本結果により、認知症非合併重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者において、健常陽性者の約 2 倍の効率に臨床前アルツハイマー病の診断を得たことを確認し得た。

・タウ PET 陽性 3/9 名

・脳 MRI : 5 例に軽度の虚血性所見を認めた他、器質的異常は認めなかった。

・代表的アミロイド PET 所見

60 代、男性、皮質にまくでは帯状回後部から楔前部、頭頂葉、前頭前野などの大脳皮質および線条体に高い集積を認めた。

### 4. 今後の課題

本研究対象者全員が、試験後に、重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対し、その標準治療法である睡眠時の非侵襲性経鼻陽圧持続呼吸器 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) にて治療を開始した。今後アミロイド PET に異常集積を認めた 4 例と、非集積例とにおいて、CPAP 治療効果 (アドヒアランス) をふまえたアミロイド PET 画像の長期経時的解析、および認知機能の変化、アルツハイマー病の発症の有無を追跡調査することを今後の課題とする。

また、より大規模人数での本研究結果の追随、より詳細な検討を行うことも今後の課題である。さらには、動物実験による確認、脳の詳細な病理組織の検討も今後の課題である。

これらの今後の課題は、睡眠時無呼吸症候群を合併した、臨床前アルツハイマー病に対する、睡眠時無呼吸症候群の治療効果の影響を解明することになり、アルツハイマー病の発症の予防策の解明につながることを期待される。

### 5. 研究成果の公表方法

外部評価として、学会発表 (日本睡眠学会、日本呼吸器学会) および学術誌への投稿を予定している。

以上

NAME 20160510\_A-08 B. DATE 1954.03.07 ID 20160510\_A-01  
Report: 2016.05.12 (18:37:30) Study: 2016.05.10 1 of 1 PVIEW 3.7

