

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590882

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害による認知機能悪化のエピジェネティクス解析

研究課題名(英文) Epigenetic analysis of the dementia progression in the sleep disordered breathing patients

研究代表者

伊東 範尚 (Ito, Norihisa)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00621757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の結果により閉塞性睡眠時無呼吸を有する高齢患者において、その重症度が筋力や身体能力に関連することが示された。左室拡張能低下などとも相関を認めた。認知機能に関しては横断研究では強い相関を認めなかった。認知機能は個人差が大きいため横断研究では結果が出にくかったと考え、各患者の認知機能を経時的に評価している。また、持続陽圧呼吸(CPAP)療法により、筋力や身体機能、左室拡張能の進行を抑制・改善できるかを前向きに観察している。さらにこの機序についてDNAメチル化などの情報などから検討を続けていく。

研究成果の概要(英文)：In this study, we designed a clinical investigation to clarify the association between the severity of obstructive sleep apnea (OSA) and cognitive function, depression, activities of daily life, muscle strength, physical performance, and cardiovascular event. We found that the muscle strength and physical performance in severe OSA group were significantly lower than mild-moderate OSA group in elderly. And we found that the left ventricular diastolic function in severe OSA group was significantly lower than mild-moderate OSA group in hypertensive patients. And we are monitoring the effect of continuous positive airway pressure and performing the epigenetic sequencing.

研究分野：老年病

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA: Obstructive Sleep Apnea) などに代表される睡眠呼吸障害(SDB: Sleep Disordered Breathing)は QOL の低下、労働効率の低下などから社会的な関心を持たれるとともに、心血管イベントとの関係が明らかとなっており、肥満者人口が増加している高齢社会の日本において、予防、治療が重要である。

SDB は認知機能も障害すると考えられ、夜間の低酸素血症の強い SDB 患者ほど認知機能が障害されているという報告がある。また、アルツハイマー型認知症や血管性認知症に SDB が合併していると報告されている。しかし、その多くが日本人以外を対象とした海外の論文であり、認知症との関連を認めない論文も存在することから、日本人を対象とした研究が望まれている。

また、SDB 患者の症状改善や心血管イベントの抑制・予防には持続陽圧呼吸(CPAP: Continuous Positive Airway Pressure)療法の効果が大きいといわれ、SDB を合併したアルツハイマー型認知症に CPAP 療法を試行したところ認知機能の改善効果が認められたという報告がある。その他、SDB は抑うつ症状との関連も認められるが、抑うつ症状を認める SDB 患者では海馬などに障害がみられたという報告もある。また、高齢者の QOL や ADL と認知機能には関連が認められるが、これらには筋力や栄養などの影響も大きいと考えられる。高齢者の筋量や筋力、身体機能については近年、サルコペニア (加齢性筋減弱) の観点から注目されているが、SDB と筋力の関係についての報告はほとんどない。

AD の原因として最も重要な病理学的変化は脳内でのアミロイド の蓄積による老人斑の出現と神経細胞内の異常リン酸化タウの蓄積による神経原線維変化であるが、アミロイド の蓄積にヒストンのアセチル化やクロマチンリモデリングが関連するという

報告があり、認知機能低下は後天的要素(エピジェネティクス異常)からも注目されている。

2. 研究の目的

日本人を対象として SDB 患者の心血管疾患や認知機能、抑うつ状態、筋量、筋力、身体能力などの評価を行い関係と機序を解明する。適応がある患者に CPAP 療法の導入を行い、臨床パラメーターの変化・改善を評価する。認知症発症・進行時の遺伝情報の発現制御 (エピジェネティクス) について詳細な検討を行うこと。

3. 研究の方法

当科で行っている高血圧パス・もの忘れパス・SDB 精査目的入院などの患者の中で症状などから SDB や OSA が疑われる患者を対象に対象としてポリソムノグラフィ (PSG) を用いて睡眠深度、睡眠閾値、REM 睡眠閾値、実睡眠時間、覚醒時間、覚醒 (arousal) index、睡眠効率、睡眠中心拍数 (平均、最大、最小) Apnea-Hypopnea Index、Apnea index、3%ODI、4%ODI、SpO₂ (平均、最低)などを計測した。また、SpO₂ と flow sensor などを組み合わせた簡易睡眠モニターでの計測も併せて行った。

身長、体重、BMI、血圧 (24 時間血圧、Ambulatory arterial stiffness index) や血液 (eGFR, T-Chol, LDL-Chol, BS, insulin, HbA1c, HOMA-R, HOMA- β , CRP, BNP, PRA, PAC, GH, TNF- α , ノルエピネフリン, エピネフリン) 心エコー (LAD, IVS, PW, LVDd, LVDs, LVEF, LVMI, E/A, e', E/e') 腎動脈エコー (腎動脈分枝 resistance index) 頸動脈エコー (IMT, plaque score) ABI、ba-PWV を評価した。問診でさらに質問票にて ADL (Barthel Index, Vitality Index) I-ADL、認知機能 (MMSE)、抑うつ状態 (GDS-15、やる気スコア)などを評価した。栄養状態 (左右上腕周囲径、上腕筋筋長、上腕三頭筋皮下脂肪厚、腹囲) 筋量 (体組成

計を用いた体重、脂肪量、除脂肪量、筋肉量、体幹筋量、四肢筋量、体幹脂肪量、四肢脂肪量、筋力（握力、下肢等速性筋力）、身体機能（開眼・閉眼でのロンベルグ率、片足立ち時間、10m歩行速度・時間）なども測定を行った。

4. 研究成果

2013年4月1日～2015年3月31日の期間中、ポリソムノグラフィーを施行した患者は81例であった。表1に患者背景を示す。

(表1) PSG 施行患者の患者背景

年齢(歳)	63.8 ± 12.5	AHI	35.3 ± 19.1
性別(男/女)	57/24	AI	19.8 ± 19.5
BMI(kg/m ²)	25.6 ± 3.6	Arousal index	30.8 ± 16.3
高血圧(%)	91	平均SpO ₂ (%)	94.1 ± 2.3
脂質異常症(%)	74	最低SpO ₂ (%)	79.2 ± 11.8
糖尿病(%)	33	Epworth sleepiness score	9.7 ± 5.4
収縮期血圧(mmHg)	131.3 ± 16.3	Barthel Index	97.8 ± 2.9
拡張期血圧(mmHg)	77.8 ± 11.9	Vitality index	9.9 ± 0.1
脈拍(bpm)	68.9 ± 8.7	MMSE	26.6 ± 2.1
T-Chol(mg/dL)	189 ± 19	GDS	3.25 ± 2.0
TG(mg/dL)	143 ± 44	やる気スコア	10.1 ± 4.9
HDL(mg/dL)	51 ± 12		
LDL(mg/dL)	111 ± 17		
HbA1C	6.2 ± 1.1		
HOMA-R	2.00 ± 1.2		
塩分摂取量(g/日)	9.7 ± 2.6		

高血圧や脂質異常症、糖尿病罹患患者数、HOMA 係数が一般集団と比し高くなっている。大学病院での入院患者が対象という施設・患者による偏りも考えられるが、SDB が疑われる患者を中心に登録した影響が強いと考えられる。国内・国外の報告で SDB 患者の高血圧有病率や脂質レベル、糖尿病有病率、HOMA 係数が高いことが報告されている。全体平均の AHI は 35.3 であった。海外の報告では BMI が非常に高値(30程度)の場合が多いのに対し、BMI の平均が 25.6 となっているのは日本人の SDB では骨格の関係などで BMI が低い傾向があるとの報告とも一致する。SDB の症状に関しては Epworth sleepiness score で評価したがこれも高値であった。

平均の Barthel Index が 97.8、Vitality Index が 9.9 と ADL が保たれた患者が多かった。また、平均の MMSE が 26.6(平均年齢 63.8 歳)と低下傾向を認めた。平均の GDS は 3.25、やる気スコアは 10.1 と抑うつ傾向は認め

なかった。これらの結果を基に SDB と精神心理機能との関連を検討したが、有意な相関は現在のところ認めていない。研究開始当初と比し、SDB と精神心理機能との関連を報告する論文は増加しており、本研究で認められなかった原因として、症例数や患者背景のばらつきの他に、健常に近い認知機能の患者が多く MMSE では差異が出にくかったことなどが考えられる。現在、登録患者を前向きに follow up し SDB の重症度や型別と精神心理機能の維持・悪化に相関が認められるか評価中である。さらに CPAP 導入患者群と患者希望により CPAP 導入を断念した患者群間での精神心理機能の変化も評価している途中である。

SDB の中でも OSA は高血圧の関連が強い。最近、OSA 患者の左室拡張が低下していると海外から報告されている。本研究において、高血圧患者において 5 AHI < 30 の OSA 患者を軽症-中等度 OSA、AHI ≥ 30 の OSA 患者を重症 OSA と群分けし左室拡張能を評価したところ、重症の OSA において軽症-中等度 OSA に比し有意に拡張能が低下していた(表2)。

(表2) OSA を有する高血圧患者の心機能

	軽症-中等度 OSA	重症 OSA	P
AHI	17.6 ± 2.4	48.0 ± 2.3	<0.001
AI	5.4 ± 2.9	29.0 ± 2.8	<0.001
Arousal(覚醒) index	21.1 ± 2.7	36.1 ± 2.6	<0.001
睡眠効率(%)	67.8 ± 2.3	57.8 ± 2.2	<0.01
LAD(mm)	35.1 ± 1.71	35.5 ± 1.57	0.88
IVC(mm)	10.6 ± 0.8	11.0 ± 0.8	0.74
LVDD(mm)	46.8 ± 1.3	49.8 ± 1.2	0.09
LVDs(mm)	26.9 ± 1.5	31.0 ± 1.4	<0.05
IVS(mm)	10.5 ± 0.5	11.4 ± 0.5	0.24
PW(mm)	10.1 ± 0.5	10.8 ± 0.4	0.28
LVMI(g/m ²)	104.4 ± 8.2	122.8 ± 7.5	0.11
LVEF(%)	73.6 ± 2.1	67.7 ± 1.9	<0.05
E/A	0.81 ± 0.06	0.83 ± 0.05	0.75
e'(cm/sec)	6.05 ± 0.36	5.04 ± 0.35	0.06
E/e'	8.98 ± 0.62	11.07 ± 0.60	<0.05

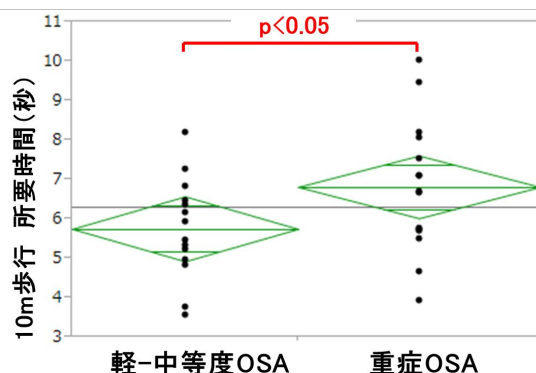
SDB は肥満患者とともに高齢患者でも認められるが、高齢者においては筋力・身体機能低下が認められることが知られている。本研究の対象患者の中で 65 歳以上の神経・筋・関節疾患や慢性炎症性疾患を認めない患者を対象に握力などの筋力や 10m歩行の所要

時間などで身体機能を検討した。5 AHI<30のOSA患者を軽症-中等度OSA、AHI 30のOSA患者を重症OSAと群分けし筋力や身体機能を評価したところ、重症のOSAにおいて軽症-中等度OSAに比し有意に筋力や身体機能が低下していた(表3・4)。

(表3) OSAを有する高齢者の筋力

	軽症-中等度OSA	重症OSA	P
N	14	17	
年齢	71.1 ± 1.3	75.3 ± 1.2	0.02
男(%)	43	71	0.16
BMI(kg/m ²)	24.3 ± 1.0	25.5 ± 0.9	0.38
飲酒(%)	67	45	0.41
喫煙(%)	11	0	0.45
運動習慣(%)	56	45	0.65
筋力低下(握力)	7	29	0.10

(表4) OSAを有する高齢者の身体機能



筋力や身体機能を評価する際に筋量が重要なパラメーターの一つになるが、測定機器を購入した時期が遅いため、十分な data が集まっていない。現在、登録患者を前向きに follow up し SDB の重症度や型別と筋量・筋力・身体機能の維持・悪化に相関が認められるかを評価中である。さらに CPAP 導入患者群と患者希望により CPAP 導入を断念した患者群間での精神心理機能の変化も評価している途中である。

OSA の重症度と関連を認めた筋肉や認知機能について DNA のメチル化などの遺伝情報の発現制御(エピジェネティクス)を解析しているが、候補遺伝子の絞り込みに難渋しており、シーケンス法や文献を用いて検討中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 4 件)

伊東範尚

閉塞性睡眠時無呼吸を有する高血圧患者の左心機能についての検討

第 37 回日本高血圧学会総会

2014 年 10 月 19 日 横浜

伊東範尚

The association between obstructive sleep apnea severity and sarcopenia in the elderly

The 10th Congress of European Union Geriatric Medicine Society

2014 年 9 月 19 日 ロッテルダム

伊東 範尚

閉塞性睡眠時無呼吸を有する高齢者における筋力・身体能力と閉塞性睡眠時無呼吸の重症度の関連性についての検討

56 回日本老年医学会学術集会

2014 年 6 月 13 日 福岡

伊東 範尚

閉塞性睡眠時無呼吸患者の無呼吸低呼吸評価法と baPWV の関係

第 14 回臨床血圧脈波研究会

2014 年 6 月 7 日 東京

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊東 範尚 (ITO, Norihisa)

大阪大学大学院医学系研究科

老年・腎臓内科学 助教

研究者番号: 00621757

(2)研究分担者

樂木 宏実 (RAKUGI, Hiromi)

大阪大学大学院医学系研究科

老年・腎臓内科学 教授

研究者番号: 20252679

(3)研究分担者

大石 充 (OHISHI, Mitsuru)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

心臓血管・高血圧内科学 教授

研究者番号： 50335345