

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：25406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10807

研究課題名(和文)「身体機能フレイル」は「脳フレイル」を予測するか？安静時脳波のネットワーク解析

研究課題名(英文) Does physical frailty predict cognitive frailty?: an analysis of the default mode network

研究代表者

田中 睦英 (Mutsuhide, Tanaka)

県立広島大学・保健福祉学部(三原キャンパス)・講師

研究者番号：20412835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：軽度認知障害(MCI)の前段階である主観的認知機能障害(前MCI)の高齢者は、フレイル基準である握力や歩行速度などの身体機能について非MCI高齢者と有意差を認めなかったが、認知症高齢者の先行研究と同様、重心動揺(単位面積軌跡長)の有意な延長を認めた。安静時脳波測定の結果、前MCI高齢者ではアルツハイマー型認知症高齢者やMCI高齢者の先行研究と類似のデフォルトモードネットワークに属する頭頂部の帯域活動が減弱する傾向を認めた。本研究は新型コロナウイルスの感染拡大を受け、十分なサンプルを取得することができなかったことから、今後もフレイル特有の認知機能に関連した脳活動パターンの探索を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軽度認知障害(MCI)の前段階である主観的認知障害(前MCI)の高齢者においても、アルツハイマー型認知症やMCI高齢者と類似する身体的・神経生理学的特性の傾向を認めたことから、今後も研究を継続することで、簡便な身体機能測定と脳波測定による認知症リスクの高い高齢者のスクリーニング手法が確立される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Older adults with subjective cognitive impairment, a precursor to mild cognitive impairment (defined as "pre-MCI"), showed no significant differences in physical functions, such as grip strength and walking speed, compared to non-MCI participants. However, similar to those with dementia, pre-MCI participants exhibited a significant increase in center-of-pressure sway (trajectory length per unit area). Resting-state EEG measurements revealed a tendency for reduced alpha band activity in the parietal region, part of the default mode network, consistent with previous studies on Alzheimer's disease and MCI. The COVID-19 pandemic limited our ability to obtain a sufficient sample size. Future research will focus on identifying frailty-specific brain activity patterns associated with cognitive function.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：認知フレイル 安静時脳波 デフォルトモードネットワーク 姿勢バランス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

要介護予備軍を早期発見する上で、フレイルという疾患概念が注目されている。フレイルは加齢による身体・認知機能の生理的予備力低下によってストレス脆弱性が増大し、重篤な健康問題や生活機能低下をきたす恐れのある状態である(Fried et al., 2001)。フレイルの中核は身体機能の低下であるが、先行研究において身体フレイルが認知症発症のリスクファクターであることが報告されており(Boyle et al., 2010; Buchman et al., 2007; Song et al., 2011)、潜在的な認知機能低下が進行していることが示唆される。高齢者の脳波律動を解析した研究において、アルツハイマー型認知症(AD)やMCIではデフォルトモードネットワーク(DMN)と呼ばれる領域における特異的な安静時脳活動パターンが発見されており(Giovanni et al., 2017; Vecchio et al., 2014)、類似の(または特異的な)脳活動パターンの変化が生じている身体フレイル高齢者は認知症の潜在的ハイリスク群(認知フレイル)の可能性があると仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、身体機能フレイル高齢者の安静時脳波を計測することでDMNの特異的变化を検証し、認知フレイルの神経生理学的バイオマーカーを探索することを目的とした。本研究の結果は、潜在的なMCI・認知症予備群である認知フレイルの早期発見を可能にする知見を提供する。また将来的には、運動/認知リハビリテーション、栄養指導などを併用した新しい介護予防リハビリテーションへの発展が期待される。

3. 研究の方法

(1)被験者

旧所属機関と現所属機関の所在地域に在住する高齢者32名(平均年齢76.0±6.9歳、男性5名、女性27名)

(2)認知機能評価

当初計画では身体フレイル高齢者の認知機能と神経基盤を探索する目的であったが、予備データ解析により認知的な脆弱性が身体機能低下に関与している(認知フレイル)可能性が示唆されたため、認知機能を基準に被験者を分類する方針に変更した。自記式の認知機能評価尺度であるMAC-Qを実施し、主観的な認知機能低下について評価した上で、カットオフ値(25点)以下を前軽度認知障害群(前MCI群)(n=21,平均年齢75.6±6.7歳、男性4名、女性17名)、それ以外を非MCI群(n=11,平均年齢76.7±7.5歳、男性1名、女性10名)とした。

(3)身体機能評価

身長・体重・BMI・握力・5m歩行速度・重心動揺を測定し、身体フレイル評価基準(J-CHS)をもとに、過去6ヶ月間の体重減少、主観的倦怠感、習慣的活動量、握力、5m歩行速度の5項目から、被験者を身体フレイル(3項目が基準を下回る)、前身体フレイル(1項目以上が基準を下回る)、非身体フレイル(非該当)に分類した。易転倒高齢者の姿勢バランス能力は認知機能(遂行/注意機能)低下を反映することから(Kearney et al., 2013)、重心動揺計(グラビコーダ、アニマ社)を用いて開眼・閉眼時のX軸(左右)/Y軸(前後)の重心動揺の偏位を計測した。

(4)生活機能評価

高齢者の生活機能や健康状態をセルフチェックする基本チェックリストを用いて、生活機能状態を評価した。

(5)脳波測定

当初計画では携帯型生体信号収録装置(ポリメイト)と32チャンネルウェーブガート脳波キャップを用いて安静時脳波を計測する予定であったが、密閉された計測空間での新型コロナウイルス感染リスクを考慮し令和2年に予定していた実験を中止した。令和3年より申請者の所属機関が変更となったことで、すでに心身機能データを取得している被験者の脳波測定が困難となったことから、現所属機関に既設の脳波計(EEG-1200,日本光電)を64チャンネルに増設することで新たに脳波計測環境を構築し、32名の被験者のうち、現所属機関所在地域に在住する高齢者8名(平均年齢76.13±5.64歳、男性1名、女性7名)の脳波測定のみ実施した。脳波計測時に課題は行わず開眼/閉眼の2条件で記録した。脳波データは数値計算言語ソフトウェア(Matlab, EEGLAB ツールボックス)を用いて、前頭部-頭頂部-後頭部の正中線上のDMN領域について、周波数解析により各周波数帯の脳波パワー値を算出した。

(5)統計解析

身体機能パラメータ(握力,5m歩行速度,重心動揺)について、前MCI群,非MCI群の群間比較(独立サンプルのt検定)を行った。基本チェックリストについてはMann-Whitney U検定で両群間を比較した。また二乗検定を用いて各群のフレイル(身体フレイル,前身体フレイル,健常)との関連性を検討した。脳波データは十分なサンプル数が得られなかったため、各周波数帯の頭皮上電位分布の目視により各群の傾向や特徴を検証した。

4. 研究成果

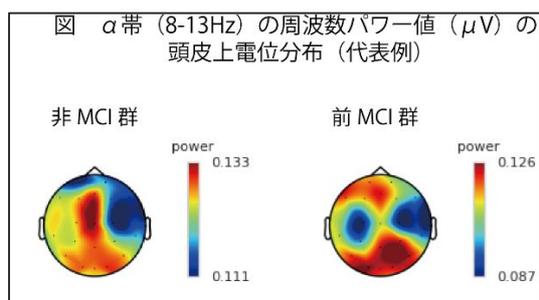
前 MCI 群と非 MCI 群で年齢や性別の構成で有意差は認められなかった。前 MCI 群と非 MCI 群の独立サンプルの t 検定の結果、握力、5m 歩行速度については有意差を認めなかったが、バランス能力の指標のひとつである閉眼時の単位面積軌跡長は前 MCI 群 ($30.1 \pm 15.3\text{cm}$) が非 MCI 群 ($20.9 \pm 8.50\text{cm}$) に比べ有意に増大していた ($p = 0.038$, $r = 0.37$)。基本チェックリストによる生活機能の比較では、両群間に有意差は認められなかった。認知機能低下と身体フレイルの関連性について検討した。二乗検定の結果では、前 MCI 群、非 MCI 群間で身体フレイルの発生率に有意差は認められなかった。

脳波を測定した 8 名は前 MCI 群 5 名 (73.4 ± 3.6 歳、女性 5 名)、非 MCI 群 3 名 (80.7 ± 6.0 歳、男性 1 名、女性 2 名) に分類された。両群の前頭部-頭頂部-後頭部上の各周波数帯の活動電位 (パワー値) を比較すると、非 MCI 群に比べ前 MCI 群は頭頂部の帯域の活動が減弱する傾向を認めた (図)。

姿勢の不安定性と認知機能には相関があり (Quialheiro et al., 2021)、認知症高齢者で観察される著明な重心動揺や重心軌跡の異常パターン (Mignardot et al., 2014) は、姿勢制御に必要な外的・内的刺激に対する情報処理能の低下が一因と考える。本研究で認められた前 MCI 群における閉眼時単位面積軌跡長の延長も軽度の認知機能低下を背景としていることが推察されるが、一般的な重心動揺の指標である重心軌跡の外周面積や矩形面積では有意差を認めなかったことから、十分なサンプル数で検討を重ねる必要がある。

安静時の脳波律動パターンについては AD や MCI 高齢者の先行研究同様 (Giovanni et al., 2017; Vecchio et al., 2014)、前 MCI 群では DMN に含まれる頭頂部の帯域の活動が減弱する傾向が示された。MCI よりも軽度の主観的認知機能低下の状態でも脳萎縮に先行して脳活動パターンや皮質間の機能的ネットワークが変化していることが示唆されたが、本研究では新型コロナウイルス感染拡大の影響を受け十分なデータを取得することができず、身体フレイルとの関連性や認知機能と身体機能の脆弱性を合併した認知フレイルの脳活動特性について検討することができなかった。

本研究の結果から、MCI の前段階である主観的認知障害の高齢者においても、アルツハイマー型認知症や MCI 高齢者と類似する身体的・神経生理学的特性の傾向を認めたことから、今後も研究を継続することで、簡便な身体機能測定と脳波測定による認知症リスクの高い高齢者のスクリーニング手法が確立される可能性が示唆された。研究を継続できる環境は構築できたので、引き続き地域在住の高齢者を対象としてサンプル数を増やし、フレイル特有の脳活動パターンを特定することで、超早期の認知症予防の一助としたい。



引用文献

- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2010). Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*, *58*(2), 248-255. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x>
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Wilson, R. S., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Frailty is Associated With Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosomatic Medicine*, *69*(5), 483-489. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318068de1d>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & Mcburnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(3), M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Giovanni, A., Capone, F., di Biase, L., Ferreri, F., Florio, L., Guerra, A., Marano, M., Paolucci,

- M., Ranieri, F., Salomone, G., Tombini, M., Thut, G., & Di Lazzaro, V. (2017). Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation. *Front Aging Neurosci*, *9*, 189. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00189>
- Kearney, F. C., Harwood, R. H., Gladman, J. R., Lincoln, N., & Masud, T. (2013). The relationship between executive function and falls and gait abnormalities in older adults: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *36*(1-2), 20-35. <https://doi.org/10.1159/000350031>
- Mignardot, J.-B., Beauchet, O., Annweiler, C., Cornu, C., & Deschamps, T. (2014). Postural sway, falls, and cognitive status: a cross-sectional study among older adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *41* 2, 431-439.
- Quialheiro, A., Maestri, T., Zimermann, T. A., Ziemann, R., Silvestre, M. V., Maio, J. M. B., Xavier, A. J., Villeneuve, P., Salgado, A. S. I., Viseux, F. J. F., & Martins, D. F. (2021). Stabilometric analysis as a cognitive function predictor in adults over the age of 50: A cross-sectional study conducted in a Memory Clinic. *J Bodyw Mov Ther*, *27*, 640-646. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.04.007>
- Song, X., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2011). Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology*, *77*(3), 227-234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225c6bc>
- Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M. G., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2014). Human brain networks in cognitive decline: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *J Alzheimers Dis*, *41*(1), 113-127. <https://doi.org/10.3233/JAD-132087>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 田中睦英	4. 巻 45
2. 論文標題 認知的フレイルと神経生理学的評価の関連性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 77-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	江口 喜久雄 (Eguchi Kikuo) (90805053)	九州保健福祉大学・保健科学部・助教 (37604)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	山田 絵美 (Yamada Emi) (60737310)	九州大学・人文科学研究院・助教 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関