

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07832

研究課題名(和文) コグニティブフレイルの臨床的意義解明のための総合研究

研究課題名(英文) Comprehensive research to clarify the clinical significance of cognitive frailty

研究代表者

神崎 恒一 (Kozaki, Koichi)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80272540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：杏林大学病院での忘れ外来を受診したコグニティブフレイル(以下コグフレと略)者の臨床的特徴について以下の知見を得た。1.MCI群と比較してコグフレ群は老年症候群の保有数が多く、日中活動量が低く、栄養状態が悪く、動脈ステイフネスが強く、ラクナ梗塞が多発していた。2.新型コロナウイルス感染症蔓延中の2020年7～9月の初診患者は、他の時期と比較して、フレイルな高齢者が多かった。3.口腔機能を評価したところ 男女で加齢に伴う口腔機能の落ち方が異なること、栄養状態の低下は舌圧や筋量の低下と関連が強いこと、コグフレ者は自覚がなくても舌圧が低く、栄養状態がよくないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体的フレイル単独や軽度認知障害単独に比べて、両者を合併したコグニティブフレイルはより要介護に陥りやすい危険な状態である。本研究でコグニティブフレイルの特徴として、高齢で老年症候群の保有数が多いこと、日中の活動量が低いこと、舌圧が弱く、栄養状態がよくないこと、動脈ステイフネスが強く、ラクナ梗塞が多発し、大脳白質病変が強い傾向があることを明らかにすることができた。したがってコグニティブフレイルと判定されたら、上記の点に注目して、弱点を放置しない、もしくは積極的に介入して要介護になることを予防する必要がある。ただし、介入の効果については今後の研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：Compared to physical frailty alone or mild cognitive impairment alone, cognitive frailty, combined condition of physical frailty and mild cognitive impairment, is a risky state of falling into needing long-term care. In this study, we were able to identify the following characteristics of cognitive frailty: older age, more possession of geriatric syndromes, lower daily activity levels, weak tongue pressure, poor nutritional status, greater arterial stiffness, higher frequency of lacunar infarcts, and more cerebral white matter lesions. Therefore, if a person is judged cognitive frailty, it is necessary to pay attention to the above points, not to leave the weaknesses, or to actively intervene to prevent the person from needing long-term care, although future research is needed to determine the efficacy of intervention.

研究分野：老年医学、地域医療、加齢医学

キーワード：コグニティブフレイル 老年症候群 栄養状態 動脈ステイフネス 意欲 口腔機能 舌圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、高齢者の健康寿命を阻害するフレイルという概念が浸透しつつある。フレイルとは、高齢期に生じる歩行機能をはじめとする身体機能の低下や認知機能障害やうつなどの認知・精神機能の低下、独居や経済的困窮などの社会的機能の低下によっておこると考えられる。フレイルの問題点は生活機能障害、要介護状態、死亡などに陥りやすいことであり、実際そのようなエビデンスが集積されている。

(2) コグニティブフレイルとは身体的フレイルと軽度の認知機能低下(軽度認知障害; MCI)の合併状態であり、それぞれ単独の場合より要介護や認知症に陥りやすい。しかしながら、コグニティブフレイルは会議で便宜上規定された概念であり、臨床的意義はよくわかっていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、コグニティブフレイルの臨床的意義を明らかにすることである。コグニティブフレイルとは単に認知機能障害と身体的フレイルの合併状態なのか?それとも共通基盤が存在するのか?認知機能障害と身体的フレイルが合併すると一方だけの場合に比べて予後が悪いのか?悪くなるとすればどのような病態か?コグニティブフレイルのスクリーニング法、診断法は?などである。

(2) 当教室ではこれまで大脳白質病変に注目して研究を行ってきた。大脳白質病変は認知機能の低下だけでなく身体機能の低下やさまざまな老年症候群を発生させる素地となる。そこで本研究ではコグニティブフレイルと大脳白質病変との関係にも注目して研究を行うことを目的とした。

(3) そのために、認知機能障害と身体機能障害の関連、背景要因としての大脳白質病変との関係、コグニティブフレイルの予後調査、介入研究を行うことを予定した。

3. 研究の方法

(1) 杏林大学病院もの忘れセンターを受診した軽度認知障害患者を研究対象者とした。このなかで、身体的フレイルを合併した患者をコグニティブフレイルとし、軽度認知障害患者群、コグニティブフレイル群の2群に分けて各種特性を比較した。

(2) 身体的フレイルの評価はFriedの基準日本語版(J-CHS)で5項目中3項目以上該当した場合フレイルと判定した。評価項目としてADL、うつ(GDS-15)、意欲の指標、並存疾患(数)、服用薬剤(数)、筋量、筋力(握力)、通常歩行速度、Timed Up&Goテスト、転倒リスク指標、転倒歴、老年症候群保有数、LSNS-6(社会性の評価)、MRI画像所見(大脳白質病変とラクナ梗塞を評価)、栄養状態(血中アルブミン、ヘモグロビン、CONUTスコア)、動脈スティフネス(ba-PWV)、経頭蓋ドップラーによる脳血流動態指標、SPECT、血液バイオマーカーなどの測定を行った。

1. 研究成果

(1)コグニティブフレイル患者の実態を把握するために、65歳以上のもの忘れ外来初診患者を対象として横断調査を行った。まず、もの忘れ外来初診患者全体に対するコグニティブフレイル高齢者の割合を調べた。全初診患者のうちMCIは43.4%、うち25%がフレイルを合併しており、コグニティブフレイルの割合としては10.8%であった。先行研究によれば地域在住高齢者におけるコグニティブフレイル高齢者の割合は1~4%程度とされており、もの忘れ外来初診患者では一般地域在住高齢者に比べてコグニティブフレイルは高頻度であることがわかった。

つぎに MCI 患者のみ 224 名の集団を対象に解析を行った。CHS 得点が 3 点以上でフレイルと評価されたコグニティブフレイル (MCI + フレイル) 高齢者は 56 名 (25%)、2 点以下でフレイルと評価されず、MCI のみであった高齢者は 168 名 (75%) であった。MCI 高齢者に占めるコグニティブフレイルの年代別割合を調べたところ、70 歳代では 18%、80 歳以上では 30% がコグニティブフレイルであり、年代が上がるにつれて高頻度になっていた。

次にコグニティブフレイルの臨床的特徴を見いだすために、コグニティブフレイル群と MCI 群との間で CGA や身体機能等の各種指標を比較した。患者背景を比較すると、コグニティブフレイル群では女性の割合が高く、握力が弱く、歩行速度が遅いなど、フレイルの代表的な症状が見られた。CGA を比較したところ、認知機能や ADL は同等の成績を示したが、GDS や転倒リスクスコア、身体活動能力指標といった、フレイルに関連する指標はコグニティブフレイル群で数値が悪かった。さらに老年症候群の保有数も多く、コグニティブフレイル高齢者は身体的な問題をマルチに抱えていることがうかがえた。

MCI vs コグニティブフレイル: 身体測定結果

	MCI (n=168)	コグニティブフレイル (n=56)	p
年齢	80.1±3.8	81.1±4.7	0.11
男性、%	40.5%	23.2%	<0.05
独居、%	28.0%	26.8%	0.86
服用薬剤数	4.4±3.0	5.3±2.8	0.05
握力、kg	22.6±7.0	17.1±5.8	<0.001
下腿周囲長、cm	34.0±2.8	33.0±3.4	0.06
歩行速度、m/sec	1.1±0.2	0.9±0.2	<0.001
体脂肪率、%	24.6±7.9	26.0±8.4	0.30
骨格筋量、kg	20.1±3.3	20.2±5.0	0.85
身長、cm	155.2±8.2	152.2±9.6	<0.05
体重、kg	53.2±9.8	50.8±10.0	0.11
BMI	22.0±3.0	21.8±3.2	0.70
サルコペニア、%	38.6%	55.6%	0.07

MCI vs コグニティブフレイル: CGA結果

	MCI (n=168)	コグニティブフレイル (n=56)	p
MMSE	26.4±2.5	26.4±2.5	1.00
Barthel Index	99.2±2.1	99.1±2.2	0.79
IADL、%	94.3±11.8	93.0±11.2	0.46
GDS	3.5±2.8	5.7±3.7	<0.001
転倒リスクスコア (/21)	6.8±2.6	8.8±3.1	<0.001
老年症候群の保有数 (/13)	2.7±1.9	4.1±2.2	<0.001
Edmonton Frail Scale (/17)	3.4±1.8	5.2±2.2	<0.001
身体活動能力指標 (SAS)	4.6±1.3	3.7±1.1	<0.001

栄養関連指標の比較では、コグニティブフレイル群では MCI 群に比べてアルブミンやヘモグロビンが低値であるほか、臨床的栄養指標である CONUT スコアや MNA-SF スコアにも有意差があり、栄養不良と判定される人の割合が高かった。

動脈硬化危険因子をみると、高血圧、脂質異常症、糖尿病や肥満の割合はほぼ同程度であるにもかかわらず、baPWV (動脈ステイフネス) はコグニティブフレイル群で高値であり、またラクナ梗塞多発例が多い、という結果が得られた。大脳白質病変の重症度は両群間で有意差は認められなかった。

MCI vs コグニティブフレイル: 栄養関連

	MCI (n=168)	コグニティブフレイル (n=56)	p
アルブミン	4.3±0.3	4.2±0.3	<0.05
総コレステロール	205±37	203±31	0.72
リンパ球数 (/μL)	1594±510	1472±465	0.15
CONUT score	0.99±0.98	1.41±1.22	<0.05
CONUT score 判定 栄養不良の割合	25.2%	42.8%	<0.05
ヘモグロビン	13.3±1.2	12.8±1.2	<0.05
MNA-SF (/14)	12.1±1.7	11.1±1.9	<0.05

MCI vs コグニティブフレイル: 動脈硬化関連

	MCI (n=168)	コグニティブフレイル (n=56)	p
baPWV, cm/sec	1895±425	2215±394	<0.05
PVHスコア (F)	1.75±0.74	1.90±0.68	0.19
DWMHスコア (F)	1.76±0.83	1.86±0.90	0.49
ラクナ梗塞多発、%	41.7%	60.0%	<0.05
高血圧、%	57.0%	55.6%	0.86
脂質異常症、%	47.6%	38.9%	0.27
糖尿病、%	13.3%	18.5%	0.56
肥満、%	18.0%	17.9%	0.99
動脈硬化危険因子の数(0-3)	1.4±1.0	1.3±1.1	0.59

ここまでコグニティブフレイル群と MCI 群との間で異なる項目を調べてきたが、有意差が認められた項目について、年齢、性別を共変量に含めたロジスティック回帰分析を行った。その結

果、握力、歩行速度、GDS 得点、転倒リスクスコア、老年症候群の一人あたり保有数、EFS 得点、CONUT スコアおよび CONUT による栄養状態判定、MNA-SF、ラクナ梗塞多発がコグニティブフレイルに対する有意なリスク因子であることがわかった。

これまでの結果をまとめると、コグニティブフレイル高齢者では MCI 高齢者に比べて、握力や歩行速度が低下するなど身体的フレイルの状態にある以外に、老年症候群の保有数が多く、身体活動能力が低下しているといった健康問題が複数存在している状態であり、アルブミン低値、ヘモグロビン低値、軽度の栄養状態の悪化、すなわち低栄養状態にあり、ラクナ梗塞多発例が多く存在するといった相違点がみられた。フレイルの代表的な症状である筋力低下、歩行速度低下、うつ状態にある人がコグニティブフレイル群に多いのは理解できるが、軽度とはいえ栄養状態が低下している点は重要であり、コグニティブフレイル高齢者に対して適切な栄養指導を施し、要介護になることを防ぐ必要があることが示唆された。

また、コグニティブフレイル群において動脈ステイフネスが高いということや、ラクナ梗塞多発例が多いということに関しては、先行研究において「コグニティブフレイルの患者はその後の認知症の発症リスクが高く、病型では血管性認知症のリスクが高い」という報告があり (Sargent L. J Nutr Health Aging. 2017)、これを支持するデータであると考えられる。今回の検討はもの忘れ外来初診患者を対象にした横断調査であるため、今後追跡調査を行う必要がある。

(2)新型コロナウイルス感染症の拡大と、それに伴う緊急事態宣言の発令によって、多くの医療機関では通常の診療に支障をきたし、患者も病院受診を控える状況になった。このような状況下では高齢者の活動も制限され、フレイル高齢者が多くなると予想されたため、当院初診患者を対象に、フレイルおよびコグニティブフレイル患者の推移に関して検討した。

当院もの忘れセンターを 2019 年 7 月～2021 年 6 月に受診した 65 歳以上の初診患者 517 名を四半期ごとのグループに分け、受診時期ごとの身体的特徴やフレイル、CGA 結果を比較検討した。

新型コロナウイルス感染症蔓延後の 2020 年第 3 四半期 (7～9 月) にもの忘れ外来を初診した患者 (72 名) は、他の時期の初診患者と比較して、フレイルな高齢者が多く、意欲の指標、中でも食欲と活動意欲に低下がみられた。またこれと関連して、疲労感や体重減少者の割合が有意に高かった。一方で受診期間ごとの認知機能に差は見られなかったことから、新型コロナウイルス感染症蔓延後のこの時期にはコグニティブフレイルの高齢者が増えたことが推測された。これらの方がその後身体機能低下や認知機能低下を悪化させたか、改善することができたかについては追跡調査を行う必要がある。

(3)もの忘れ外来初診患者 71 名 (男性 34 名/女性 37 名、平均年齢 81 ± 6 歳) に対し、口腔機能評価として舌圧測定、口腔内水分量測定、反復唾液嚥下試験および口腔機能低下の自覚に関する調査を行った。全体での解析では、舌圧は加齢に伴い低下し、栄養状態の低下は舌圧の低下と関連していた。栄養状態を目的変数とした重回帰分析を行うと、舌圧は年齢、性別、握力とは独立して栄養状態と有意に関連していた。

男女別で検討したところ加齢に伴う口腔機能の低下の様子が男女で異なること、栄養状態の低下は筋量の低下と関連が強く、男性では握力や舌圧と関連することがわかった。

MCI 患者とコグフレ患者との間の比較では、口腔機能低下に関する自覚の面では特に差は見られなかった。しかしながらコグニティブフレイル高齢者では舌圧が低く、MNA-SF による評価で栄養状態がよくないことが明らかとなった。

今回の結果から、加齢に伴い握力が低下するのと同様に舌圧も低下し、極度に舌圧が低下して

いる人では栄養摂取が不十分になり、低栄養状態をきたすというメカニズムが想定できる。低栄養を予防し、コグニティブフレイル高齢者がフレイル状態から脱却するためには、全身の筋力強化を図るとともに舌を含めた筋力強化トレーニングも必要であり、適切なアドバイスを行うことが必要であると考えられる。

ところで今回の我々の対象患者では握力と舌圧との間に有意な相関を認めなかった。握力と舌圧の関連について、健常高齢者において有意な相関がある/ない、施設入所患者において相関がある/ない など報告が多数あるが結果はまちまちである。一方で健常高齢者と施設入所者・入院者との間では握力・舌圧のいずれにおいても有意な差があり、入所・入院高齢者ではいずれも低値である（中東・日本栄養士会雑誌・2015）。今回の我々の検討により MCI とコグニティブフレイル高齢者との間でも舌圧に差が認められたことは新しい発見といえ、今後高齢者医療の現場において健康指導等に活用できると考えられる。

舌圧、口腔水分量、反復唾液嚥下能力の年齢や筋力との関連(71名での単相関)

	年齢	補正四肢筋量	握力	MNA	舌圧	口腔水分量平均
補正四肢筋量	-0.180					
握力	-0.308 **	0.520 **				
MNA (/ 14)	-0.166	0.337 *	0.083			
舌圧 (kPa)	-0.277 *	0.201	0.183	0.421 **		
口腔水分量平均	-0.236	-0.099	0.098	-0.124	-0.141	
反復唾液嚥下試験 (回 / 30秒)	-0.254	-0.001	0.030	0.075	0.217	-0.061

* p<0.05, ** p<0.01

舌圧、口腔水分量、反復唾液嚥下能力の年齢や筋力との関連: **女性**

	年齢	補正四肢筋量	握力	MNA	舌圧	口腔水分量平均
補正四肢筋量	-0.181					
握力	-0.350 *	-0.051				
MNA (/ 14)	-0.069	0.513 **	-0.037			
舌圧 (kPa)	-0.204	-0.171	0.212	0.296		
口腔水分量平均	-0.359 *	-0.128	0.317	-0.138	0.161	
反復唾液嚥下試験 (回 / 30秒)	-0.399 *	-0.153	0.271	0.019	0.137	0.010

舌圧、口腔水分量、反復唾液嚥下能力の年齢や筋力との関連: **男性**

	年齢	補正四肢筋量	握力	MNA	舌圧	口腔水分量平均
補正四肢筋量	-0.437 *					
握力	-0.475 **	0.334				
MNA (/ 14)	-0.292	0.627 **	0.479 **			
舌圧 (kPa)	-0.377 *	0.515 **	0.173	0.645 **		
口腔水分量平均	-0.129	-0.020	0.186	-0.138	-0.471 **	
反復唾液嚥下試験 (回 / 30秒)	-0.089	0.297	-0.071	0.143	0.361	-0.157

* p<0.05, ** p<0.01

もの忘れ外来初診患者(虚弱検査同意者)での検討

	MCI	MCI+frail	p
人数	52名	19名	
男性 / 女性	24 / 28	10 / 9	0.6286
年齢, 歳	80.0±6.2	83.5±3.1	0.0210
MMSE得点 (/ 30)	25.0±2.6	22.7±2.6	0.0016
舌圧, kPa	26.1±8.8	19.7±8.7	0.0124
口腔水分量	28.3±2.9	28.5±3.1	0.8015
反復唾液嚥下試験 (回 / 30秒)	4.0±1.9	3.5±0.7	0.3399
MNA得点 (/ 14)	12.8±1.3	11.2±1.9	0.0002
MNA	78.4%	44.4%	0.0126
栄養状態良好の割合			
アルブミン	4.1±0.3	4.1±0.2	0.8225
総コレステロール	211±36	204±26	0.4168

もの忘れ外来初診患者(虚弱検査同意者)での検討

オーラルフレイル評価項目(問診票より)に関して

	MCI	MCI+frail	p
かたい物が食べにくくなった	20.8%	29.4%	0.4784
むせることがある	34.0%	23.5%	0.4291
口のかわきが気になる	23.4%	17.6%	0.6292

追記: 研究計画の設立にしたがって介入研究を行う予定であったが、臨床研究審査委員会の承認を得られなかったため、遂行することができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1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 神崎恒一	4. 巻 5
2. 論文標題 COVID-19による認知的フレイルへの対応	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本サルコペニア・フレイル学会誌	6. 最初と最後の頁 55-59
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 -
1. 著者名 神崎恒一	4. 巻 38
2. 論文標題 コグニティブ・フレイル	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 1154-1158
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 -
1. 著者名 神崎恒一	4. 巻 30
2. 論文標題 認知機能低下とフレイルおよび認知症と転倒	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging&Health	6. 最初と最後の頁 10-13
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 -
1. 著者名 永井久美子, 玉田真美, 碩みはる, 神崎恒一	4. 巻 59
2. 論文標題 もの忘れ外来における初診患者の変化-緊急事態宣言の影響-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本老年医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 178-189
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 有
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 -

1. 著者名 神崎恒一	4. 巻 37
2. 論文標題 認知症とサルコペニア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 739 ~ 743
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9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 永井久美子, 庄司真美, 平本めぐみ, 神崎恒一
2. 発表標題 もの忘れ外来初診患者におけるコグニティブフレイル患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kozaki K, Nagai K, Tamada M
2. 発表標題 Management of Risk Factors for Atherosclerosis in Older Patients with Cognitive Impairment
3. 学会等名 the 19th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎恒一
2. 発表標題 コグニティブフレイル
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井久美子, 玉田真美, 神崎恒一
2. 発表標題 もの忘れ外来における初診患者の背景変化 - 緊急事態宣言の影響 -
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎恒一
2. 発表標題 認知機能障害のある高齢者のフレイルと転倒
3. 学会等名 第73回日本老年医学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎恒一
2. 発表標題 認知機能と身体的フレイルとの関連
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎達馬, 鈴嶋よしみ, 宮武ミドリ, 永井久美子, 庄司真美, 小松理世, 神崎恒一, 出江紳一, 海老原孝枝
2. 発表標題 呼吸筋のサルコペニアと低栄養は高齢者肺炎発症と再発の危険因子である～横断コホート研究～
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神崎恒一
2. 発表標題 高齢者におけるフレイル・サルコペニアとその対策
3. 学会等名 第32回日本老年医学会中国地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神崎恒一
2. 発表標題 コグニティブフレイルに意義あり
3. 学会等名 第7回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2020年

〔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	海老原 孝枝 (Ebihara Takae) (30396478)	杏林大学・医学部・准教授 (32610)	

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
---------	---------