

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K13758

研究課題名（和文）フレイル改善に寄与するライフスタイルと概日リズム構成要素を解明する総合的研究

研究課題名（英文）Comprehensive research to clarify lifestyle and components of circadian rhythm contributing to improvement of frailty

研究代表者

久米 裕（Kume, Yu）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40638269

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：研究目的はフレイル状態から回復した高齢者における概日リズムまたはライフスタイル構成要素を明らかにすることであった。2020年～2022年に収集されたデータのうち分析対象は75名であり、フレイル改善群12名、維持群53名、悪化群10名に分類された。維持群を基準とした多項ロジスティック回帰分析の結果より、改善群では介入前における日間安定性（Interdaily Stability：IS）が関連因子として抽出された。また、悪化群では最も活動性が低い連続する5時間の活動量平均値（L5値）と最も活動量が高い連続する10時間の活動量平均値（M10値）が抽出され、フレイル状態の変化との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、これまで継続的に検証されてきた高齢期の概日リズムに関する新たな知見を応用しながら、フレイル状態の回復に寄与するライフスタイルの構成要素について、社会福祉学・リハビリテーション科学・時間生物学を組み合わせた複合的な観点から明らかにできる点である。また、本研究の成果はフレイル予防事業の整合性を図ることであり、高齢者個人や地域特有のライフスタイルを考慮した高齢者主体のコミュニティづくりへとつながる。コミュニティ活動は高齢者が住み慣れた地域で元気に安心して暮らし続ける社会的役割を担うのみならず、介護・高齢者福祉を含む社会保障費の抑制まで波及する効果が期待され社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：The aim of the current study was to clarify a predictor of circadian RAR or components in lifestyle against change of frail state after the intervention in the elderly community-dwellers. The final samples collected at the period from April in 2020 to March in 2022 were 75 participants, classified into the improved group (n = 12), the maintained group (n = 53) and the deteriorated group (n = 10) according to frail alteration after the six-month intervention. As a result of the multinomial logistic regression analysis with the reference of the maintained group, the improvement of frail state associated with a low value of IS at the baseline, and M10 and L5 at the initial time were also able to predict worsening of frail state after the six-months intervention. A result of this follow-up study provides grounds for our proposal that alterations of circadian RAR in the elderly could be observed in association with recovery or worsening of frail state after the intervention.

研究分野：フレイル予防

キーワード：フレイル 高齢 ライフスタイル 概日リズム

1. 研究開始当初の背景

(1) 報告者は、認知症に発展しやすい老年期症候群（高齢期うつ、身体的フレイルなど）における不活動的なライフスタイルについて横断的研究を通して明らかにしてきた。ウェアラブル端末アクチグラフを用いて検出される連続7～14日間の身体活動と休息の状態は身体的フレイル重症度（ロバスト、プレフレイル、フレイル）との関連性を推定する上で有用であることを見出した。また、地域高齢者を対象に身体的フレイルを予防する活動的なライフスタイルを身につけるために、認知課題と有酸素運動を組み合わせた運動プログラムによる介入研究を継続している。2017年から2019年の介入研究を通して、同予防プログラムが歩行速度や記憶機能の向上などフレイル状態から回復する有効な介入法であると実証された。しかし、同予防プログラムの効果には個人の異なるライフスタイルに応じて個人差が観察されたため、同予防プログラムによる介入効果を基盤として身体的フレイル状態から回復するライフスタイルの同定は重要な課題である。

(2) 加齢にともなって生じるさまざまな健康問題は概日リズムの変化とともに引き起こされると指摘されている。本研究のアクチグラフを用いた概日リズム研究は、前臨床段階に分類された地域高齢者における身体活動と休息パターンの変性がアルツハイマー型認知症におけるアミロイド 蛋白の蓄積および脳脊髄液内リン酸化タウ蛋白の増加と有意に関連している (JAMA Neurology, 2018) と近年報告された。国外の研究報告を先駆けとして、欧米諸国を中心にこの概日リズム解析の手法は高齢期に罹患しやすい疾病（たとえば、心臓・循環器疾患や呼吸器疾患など）を予防するための有用なバイオマーカーとして期待されている。しかしながら、国内の研究動向においてこの概日リズム解析を活用した研究成果はほとんどない。その1つの要因として医療と社会福祉分野が連携を図りながら遂行すべき認知症・フレイル予防に関する疫学調査が、特に少子高齢化が急速に進む秋田のような過疎地域で進められていないことにある。本研究の学術的独創性は、これまで継続的に検証されてきた高齢期の概日リズムに関する新たな知見を応用しながら、フレイル状態の回復に寄与するライフスタイルの構成要素について、社会福祉学・リハビリテーション科学・時間生物学を組み合わせた複合的な観点から明らかにできる点である。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、フレイル状態から回復した高齢者におけるライフスタイルの構成要素を明らかにすること、それらの構成要素が高齢期における概日リズムと関連性が存在するのかを把握し明確にすること、以上2点である。

3. 研究の方法

本研究スケジュールは3年計画（2020年度：データ収集、2021年度：データ収集・データ解析・学会発表、2022年度：研究論文の作成と国際学術誌への論文掲載・データ収集の予備年度）で実施された。本研究の対象は、秋田県内の自治体を実施している認知症・フレイル予防事業の中で公募された65歳以上の高齢者とした。同事業は毎年度6月中旬から12月上旬の約6か月間、2週に1回の実施頻度、1回あたり90分間の教室にて運営された。

介入前後のフレイル状態を判定するために、日本版 Cardiovascular Health Study (J-CHS) 基準が適用された。(1) 日間安定性 (Interdaily Stability: IS)、(2) 日内変動 (Intra-daily Variability: IV)、(3) 相対振幅 (Relative Amplitude: RA)、(4) 最も活動性が低い連続する5時間の活動量平均値 (L5 値)、(5) 最も活動量が高い連続する10時間の活動量平均値 (M10 値) から構成される概日リズム指標を算出するために、腕時計型身体活動量計測機器アクチグラフによる連続7～14日間の身体活動量データが使用された。先述の J-CHS 基準によるフレイル判定およびアクチグラフによる概日リズム指標の計測は介入前と6か月間介入後の両方で実施された。

統計学的解析は、本研究計画～に応じて、以下の通り実施された。

フレイルから回復した高齢者におけるライフスタイル構成要素の同定について：フレイル状態の変化に応じて3群（フレイル改善群、維持群、悪化群）に分類し、3群間の活動総数の変化に差があるかを検証するために²検定が適用された。

フレイル回復前後に変化した概日リズム指標の特定について：3群間における概日リズム指標の違いを明らかにするために、一元配置分散分析が適用された。追加解析として、1日24時間の身体活動データを用いて Activity-plots 作成し、3群間の波形が比較された。

フレイル回復の有無を推定するライフスタイル構成要素および概日リズム指標による予測モデルの作成について：6か月間介入後のフレイル状態の変化（改善群・維持群・悪化群）を従属変数とし、先行研究の中でフレイル関連因子として抽出された5つのリズム指標（IS 値、IV 値、RA 値、L5 値、M10 値）独立変数と設定した多項ロジスティック回帰分析（尤度比検定）が実行された。なお、年齢（歳）、性別（女性、男性）、教育年数（年）、夜間睡眠時間（分）が調整因子として投入された。

4. 研究成果

分析対象は登録者 203 名のうちデータ欠損値がなかった 75 名であり、6 か月間介入後によるフレイル状態の変化に応じて改善群 12 名（平均年齢 79.8 歳）、維持群 53 名（74.3 歳）、悪化群 10 名（76.7 歳）に分類された。

本研究計画 ~ に準じて結果を述べる。

フレイルから回復した高齢者におけるライフスタイル構成要素の同定について

3 群間の参加活動総数の変化（増加・変化なし・低下）に差があるかについて、 χ^2 検定を実施した（図 1）。その結果、 $p=0.28$ であり、有意差は認められなかった ($p>0.05$)。しかしながら、本研究の分析対象では群間の対象者数が異なることから、本研究の結果に対する解釈は限定的である。群間の対象者数を統制することを含めて今後の検討課題である。

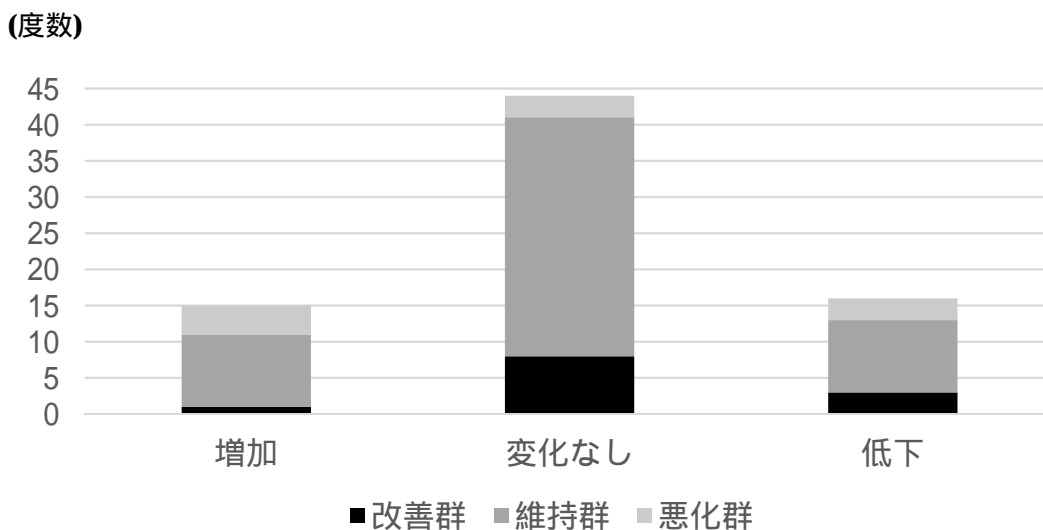


図 1 フレイル状態の変化と介入後における参加活動総数の変化

フレイル回復前後に変化した概日リズム指標の特定について

3 群間（改善群 12 名、維持群 53 名、悪化群 10 名）における概日リズム指標の比較では、有意な差は認められなかった ($p>0.05$)。加えて、1 日 24 時間の身体活動の推移を示す Activity Plots による 3 群間の比較では、AM7 時から AM11 時区間の身体活動量において違いが認められた。

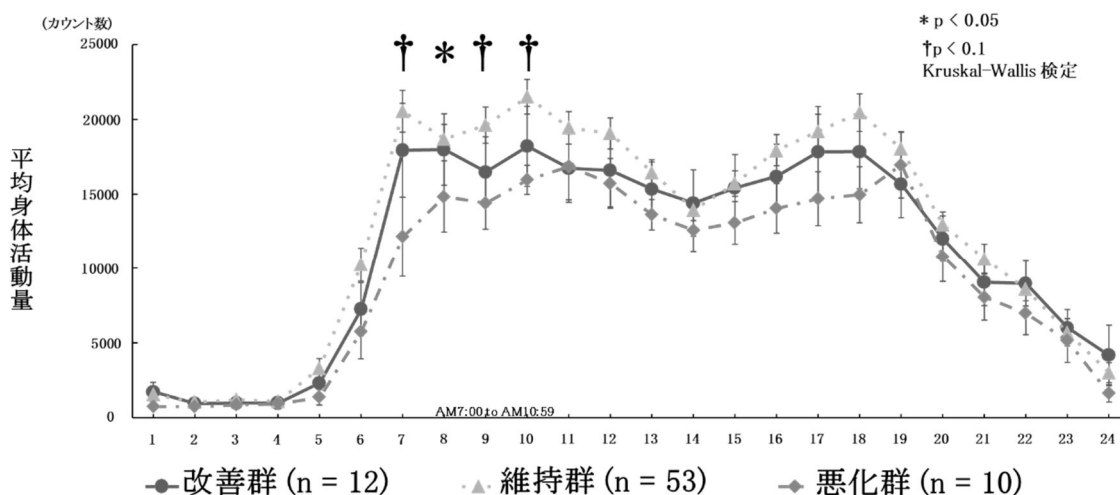


図 2 1 日 24 時間の身体活動量データ(activity-plots)の群間比較

図中のエラーバーは標準誤差(SEM)を示す。水平軸の数字は 1 時間ごとのタイムラインを意味する。たとえば、「1」は 0:00AM~0:59AM までの時間帯、「24」は 23:00PM~23:59PM までの時間帯を表す。

フレイル回復の有無を推定するライフスタイル構成要素および概日リズム指標による予測モデルの作成について

フレイル回復の有無を推定するライフスタイル構成要素および概日リズム指標による予測モデルを構築するために、多項ロジスティック回帰分析によるモデル推定が実施された。従属変数として投入するダミー変数は改善群 = 1、維持群 = 2、悪化群 = 3 と設定され、維持群を基準とした回帰モデルが表 1 のとおり推定された。フレイル改善の関連因子として抽出された概日リズム指標は(1)日間安定性 (Interdaily Stability: IS) (オッズ比 = 0.84、95%信頼区間 0.72、0.97、 $p = 0.02$) であった。一方で、悪化群では、(4)最も活動性が低い連続する 5 時間の活動量平均値 (L5 値) (オッズ比 = 1.74、95%信頼区間 1.01、3.02、 $p = 0.047$) (5) 最も活動量が高い連続する 10 時間の活動量平均値 (M10 値) (オッズ比 = 0.96、95%信頼区間 0.93、0.996、 $p = 0.03$) が抽出された。

表 1 多項ロジスティック回帰分析の結果

		SE	オッズ比	95%信頼区間		p 値	
改善群							
	年齢 (歳)	0.45	0.16	1.57	1.13	2.16	0.01
	性別 (男性 = 1, 女性 = 0)	-4.00	2.31	0.02	0.00	1.71	0.08
	教育年数 (年)	-0.13	0.25	0.88	0.53	1.44	0.61
	IS 値 × 100	-0.18	0.08	0.84	0.72	0.97	0.02 *
	IV 値 × 100	-0.06	0.04	0.94	0.88	1.02	0.13
	RA 値 × 100	-0.06	0.24	0.94	0.59	1.52	0.82
	L5 値 × 1/100 (counts)	0.18	0.20	1.19	0.80	1.76	0.38
	M10 値 × 1/100 (counts)	0.02	0.02	1.02	0.98	1.05	0.36
	夜間睡眠時間 (分)	0.03	0.01	1.03	1.01	1.05	0.01 **
悪化群							
	年齢 (歳)	0.11	0.08	1.11	0.95	1.30	0.18
	性別 (男性 = 1, 女性 = 0)	-2.89	1.81	0.06	0.00	1.91	0.11
	教育年数 (年)	-0.24	0.22	0.78	0.51	1.21	0.27
	IS 値 × 100	-0.01	0.04	0.99	0.92	1.06	0.77
	IV 値 × 100	-0.01	0.02	0.99	0.95	1.03	0.60
	RA 値 × 100	0.62	0.32	1.86	1.00	3.49	0.052
	L5 値 × 1/100 (counts)	0.56	0.28	1.74	1.01	3.02	0.047 *
	M10 値 × 1/100 (counts)	-0.04	0.02	0.96	0.93	0.996	0.03 *
	夜間睡眠時間 (分)	0.01	0.01	1.01	0.99	1.03	0.22

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 維持群がモデル推定の際の基準と設定された。

尤度比検定 $p < 0.001$ 、Nagelkerke's $R^2 = 0.558$ 。

概日リズム指標は、すべて 100 倍または 1/100 倍に換算した後、回帰モデルに投入された。

: coefficient、SE: standard error、IS: interdaily stability、IV: intra-daily variability、RA: relative amplitude、L5: 最も活動性が低い連続する 5 時間の活動量平均値、M10: 最も活動量が高い連続する 10 時間の活動量平均値。

以上の結果より、改善群では介入前における日間安定性 (Interdaily Stability: IS) が関連因子として抽出され、悪化群では最も活動性が低い連続する 5 時間の活動量平均値 (L5 値) と最も活動量が高い連続する 10 時間の活動量平均値 (M10 値) が抽出された。しかしながら、身体活動、文化活動、地域活動を含むライフスタイル構成要素において 3 群間で有意な違いは認められなかった。本研究の限界点として、本研究が実施された期間内は Covid-19 感染拡大の渦中であり、一部の地域における予防事業は中止を余儀なくされたため、当初計画していた研究対象者数を充足することが極めて困難であった。当初の研究登録者は 203 名であったが、先述の理由によりデータ欠損が発生する研究対象者が増加し、最終的な分析対象が 75 名と少数になった。したがって、本研究の結果に対する解釈は、フレイル状態からの変化に応じた各群内の対象者数を統制した後、有意差が認められなかった身体活動、文化活動、地域活動を含むライフスタイル構成要素をはじめ、概日リズム指標とフレイル状態からの回復との関連性について改めて解析した上で行われるべきである。

結論として、本研究では高齢期における概日リズム指標の変化がフレイル状態からの回復または悪化と関連があることを明らかにした。しかしながら、この潜在的な研究知見は、対象者数の統制を含むいくつかの研究限界を考慮しながら、今後の縦断的調査の中で実証される必要がある。

< 引用文献 >

Y. Kume and A. Kodama. Association between recovery of frailty state and the nonparametric rest-activity rhythm patterns in the elderly community-dwellers: A 6-month follow-up study during Covid-19 pandemic. *Chronobiol Int* 2022 Vol. 39 Issue 12 Pages 1665-1673. DOI: 10.1080/07420528.2022.2136524

H. Maekawa and Y. Kume. Imbalance of nonparametric rest-activity rhythm and the evening-type of chronotype according to frailty indicators in elderly community dwellers. *Chronobiol Int* 2019 Vol. 36 Issue 9 Pages 1208-1216. DOI: 10.1080/07420528.2019.1626416

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yu Kume, Ota Hidetaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of Multicomponent Dual-Task Exercise Program to Gait Performance, Memory and Information Processing Speed in Older Community-Dwellers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Gerontology	6. 最初と最後の頁 183-184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6890/IJGE.202104_15(2).0020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kume Yu, Kodama Ayuto	4. 巻 39
2. 論文標題 Association between recovery of frailty state and the nonparametric rest-activity rhythm patterns in the elderly community-dwellers: A 6-month follow-up study during Covid-19 pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 1665 ~ 1673
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/07420528.2022.2136524	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 認知症予防事業参加者によるフレイルの現状と身体機能・認知機能の関連性について
3. 学会等名 第12回 東北精神保健福祉学会ふくしま大会（オンライン開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Kume
2. 発表標題 Interim report; conversion of frail status and correlation between circadian rest-activity parameters and cognition in elderly persons during COVID-19 pandemic
3. 学会等名 Regional IPA/JPA meeting (Online) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久米裕, 富田和優美
2. 発表標題 デュアルタスクエクササイズを活用した認知症予防事業の有効性
3. 学会等名 第31回東北作業療法学会（オンライン開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 デュアルタスクエクササイズを活用した認知症予防事業の有効性
3. 学会等名 第31回東北作業療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 シンポジウム 「人の活動と休息のリズムに対する作業療法の役割」～地域高齢者における活動と休息のリズムと作業療法～
3. 学会等名 第54回日本作業療法学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 短期間の Dual-Task Exercise Program が地域高齢者の身体・認知機能および夜間睡眠状態に及ぼす影響
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 地域高齢者におけるフレイル状態の変化とRest-Activity Rhythm patternsの関連について
3. 学会等名 第1回日本老年療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久米裕
2. 発表標題 地域高齢者における社会的フレイルの特徴と予防～ライフスタイル改善を目指す作業療法の視点から～
3. 学会等名 第8回日本臨床作業療法学会学術大会（オンライン開催）（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秋田大学研究者総覧 久米裕 https://akitauiinfo.akita-u.ac.jp/html/100000167_ja.html
--

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

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