

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16669

研究課題名(和文) 独居という生活環境が軽度認知障害患者の脳機能に及ぼす経時的影響について

研究課題名(英文) Impact of loneliness on brain function in patients with mild cognitive impairment and mild dementia

研究代表者

末廣 聖 (Suehiro, Takashi)

大阪大学・医学系研究科精神医学・助教

研究者番号：30866611

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)：65歳以上のアルツハイマー病(AD)による軽度認知障害または軽度認知症の患者を対象とし、孤独群と非孤独群に分け臨床症状と局所脳血流(rCBF)を比較した。孤独群(n=20)と非孤独群(n=23)で、年齢、性別、独居率、MMSEに有意差はなかったが、孤独群は非孤独群より抑うつと近時記憶障害が有意に強かった。SPMの検討で、左楔前部のrCBFが非孤独群で孤独群より有意に低下見られた(p=0.010, FWE corrected)。本研究の結果から、AD患者において孤独感は抑うつや記憶障害を増悪させる可能性が考えられた。また、孤独を感じるにはある程度楔前部の血流が保たれている必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年独居などの社会的孤立や孤独感が高齢者の脳機能に影響することがわかりつつあるが、多くは健常高齢者に関する研究で、軽度認知障害や認知症者における孤立や孤独の影響や神経画像的検討はほとんどなかった。今回の研究で、軽度認知障害や軽度認知症患者においても孤独感が認知機能の障害に影響していることがわかった。

また、健常者対象の研究で、楔前部を含むDefault Mode Networkの結合性が、孤立を感じている例で上昇していると報告があるが、通常楔前部の血流が低下するADにおいても、孤独を感じるにはある程度その部位の血流が保たれている必要がある、という可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Patients aged 65 years or older with mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease (AD) were divided into solitary and non-solitary groups, and clinical symptoms and regional cerebral blood flow (rCBF) were compared. SPM revealed that rCBF in the left precuneus was significantly lower in the solitary group than in the non-solitary group (p=0.010, FWE corrected).

The results of this study suggest that loneliness may exacerbate depression and memory impairment in AD patients. In addition, it was thought that blood flow in the precuneus must be maintained to some extent in order to feel loneliness.

研究分野：老年精神医学

キーワード：孤独 孤立 アルツハイマー病 軽度認知障害 認知症 楔前部 局所脳血流

## 1. 研究開始当初の背景

総務省が公表した 2018 年のわが国における高齢者の割合は 28.1%と過去最高となっており、少子高齢化が社会的な問題となっている。それに伴って認知症者の増加も著しく、内閣府の高齢社会白書によると 2012 年では 462 万人で 65 歳以上高齢者の 7 人に 1 人であり、2025 年には約 5 人に 1 人になると推測されている。そのような状況下で、厚生労働省は認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)の中で認知症者が住み慣れた地域で生活することを推奨している。しかし家族の事情や死別によって独居を余儀なくされるケースも少なからず存在する。認知機能の低下は認めるものの日常生活は自立している状態を軽度認知障害(Mild cognitive impairment: MCI)と呼ぶが、特にそれらのケースでは独居で過ごしていることも多いと推測される。

過去に高齢者が独居であることや孤独感を感じるということは、うつ病のリスクを高めるという報告(Rozzini, 1991)や死亡率を高めるという報告(Tabue, 2016)があるなどその危険性が知られている。認知症発症のリスクを高めるといふ知見もある(Grande, 2018)。しかし、どのような認知機能が独居といった孤立や孤独によって低下しやすいのか、はまだ不明な部分も多く、加えてそれが神経画像にも変化を生じさせるのかということは検討されていない。特に神経画像に影響があるかどうか調べることは、孤立や孤独などが心理的な影響にとどまらず実際に脳の機能に直接影響を及ぼすかどうかを検証することにもつながる。また、現在の社会情勢においては孤立や孤独が避けられない状況もある中で、軽度認知障害や軽度認知症レベルの患者においてその影響がどの程度であるかを調査することは、今後の社会政策への提言という意味も含めて非常に意義が大きいと考え、今回の研究を計画した。

## 2. 研究の目的

孤立や孤独を感じている軽度認知障害者や軽度認知症者ではその認知機能や精神症状に影響が生じるかどうか明らかにする。

孤立や孤独を感じている軽度認知障害者や軽度認知症者では臨床症状のみならず神経画像上でも変化が生じるか明らかにする。

## 3. 研究の方法

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)による軽度認知障害または軽度認知症(Clinical Dementia Rating: CDRにて0.5または1)の患者を対象とした。UCLA 孤独評価尺度 3 項目版を使用してそのカットオフ 5/6 を用い対象を孤独群と非孤独群に群分けした。解析として以下の二つを行った。

2 群での患者背景や臨床症状の差を比較するため、年齢、性別、独居の割合などの基本情報と、以下の神経心理学的検査のスコアや精神症状の指標を比較した。

Mini-Mental State Examination (MMSE): 認知機能の全般的指標

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)の再生課題: ADにおける記憶の指標

Geriatric Depression Scale (GDS): 高齢者における抑うつの指標

統計解析は、2 値変数については Fisher の正確確率検定、連続変数については Mann-Whitney の U 検定を用いた。

各患者で施行された脳血流シンチグラフィ (IMP-SPECT) 画像を画像解析ソフトである Statistical Parametric Mapping (SPM)12 を用いて解析し、両群で局所脳血流の違いが生じている部位がないか検討を行った。解析にあたっては、性別、GDS スコア、ADAS の再生課題スコアを共変量とした。

## 4. 研究成果

孤独群と非孤独群での患者背景や臨床症状の比較

2021 年～2023 年で孤独群 20 例、非孤独群 23 例がリクルートされた。

孤独群と非孤独群を比較すると、年齢、性別、独居の割合、MMSE スコアに有意差は認めなかったが、GDS (Mean(SD)=6.6(3.9) vs 2.6(2.4))および ADAS-J-cog 再生課題 (Mean(SD)=6.3(1.2) vs 5.4(1.3))が孤独群で非孤独群より優位に高く ( $p < 0.01/p = 0.012$ )、抑うつと近時記憶障害が強い傾向を認めた (表 1)。

**表1 孤独群と非孤独群の患者背景および臨床症状の比較**

	孤独群	非孤独群	p値
年齢	76.1 (5.1)	78.5 (5.8)	0.159
性別 (男/女)	4/16	7/16	0.501
独居の割合	35%	22%	0.265
MMSE	22.5 (4.2)	22.2 (3.8)	0.822
ADAS 再生課題	6.3 (1.2)	5.4 (1.3)	0.016
GDS	6.6 (3.9)	2.6 (2.4)	<0.001

孤独群と非孤独群の局所脳血流の比較

SPM12 を使用し、性別、GDS、ADAS 再生課題を共変量として 2 群の局所脳血流を比較した。孤独群 < 非孤独群となる有意な脳部位は認めなかった。非孤独群 < 孤独群となる有意な部位を左楔前部に認めた(p=0.010, FWE corrected) (図1)。

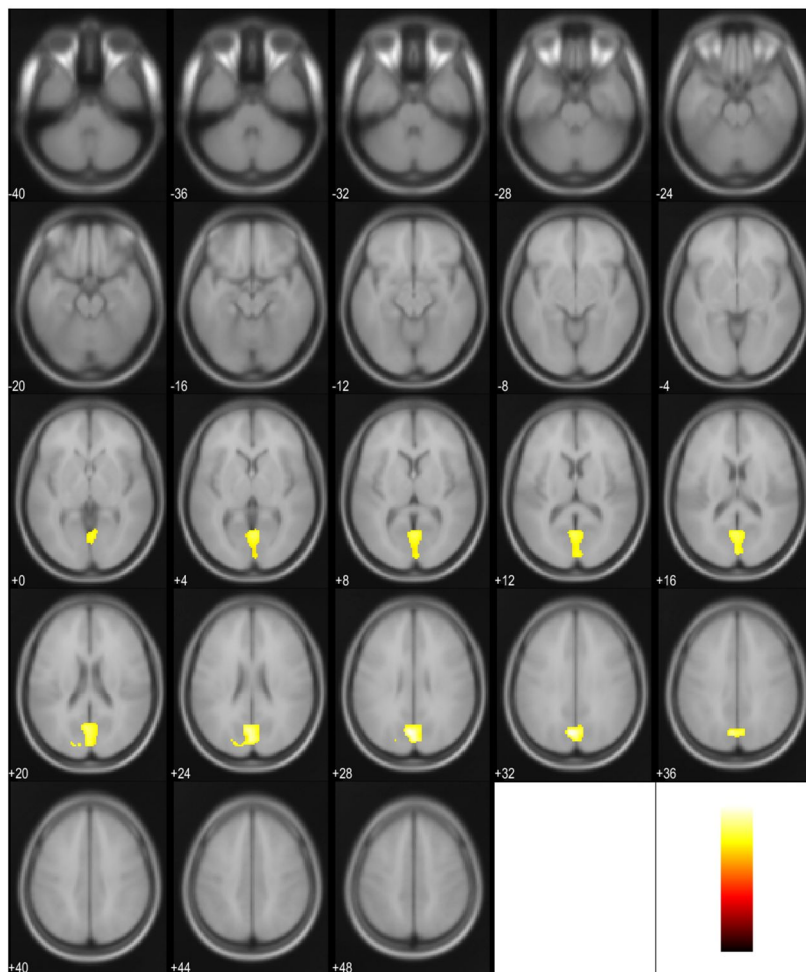


図1 非孤独群で孤独群より有意に局所脳血流が低下している部位

## 【考察】

今回の研究で、AD においても孤独を感じている群では有意に抑うつと近時記憶障害が強まっていることがわかった。これまでの主に健常者の研究でも、孤独感が抑うつ気分や認知機能障害に影響することが知られており<sup>1) 2)</sup>、これが軽度認知障害患者や軽度認知症患者にも当てはまることが示された。

一方で、局所脳血流の検討では孤独を感じていない群の方が孤独を感じている群よりも主に楔前部で脳血流が低下していることがわかった。もともと AD では楔前部の血流が低下しやすいことが知られているが<sup>3)</sup>、今回の結果では、孤独を感じているとその低下が比較的穏やかであるということになる。臨床症状の検討では孤独群の方が抑うつ気分や近時記憶障害などの臨床症状がより強い傾向にあったため、この結果はやや直観に反するものである。しかし、過去の健常者対象の研究では、社会的孤立を感じている群の方が、楔前部を含む脳神経ネットワークである Default Mode Network の働きが高まっているという報告もある<sup>4)</sup>。すなわち AD 患者で楔前部の機能低下が起こっているようなケースでも、孤独感を感じる際にはその働きが比較的保たれている必要がある、という可能性が今回の研究で示されたといえる。

今回の研究では AD の中でも軽度認知障害や軽度認知症といった軽症例を対象としたが、今後はそれが中等症から重症においても同様のことがいえるのか、はたまたそれらの例では孤独感はまた違ったふるまいを示すのか検討する必要がある。

また、今回の研究では軽度認知障害や軽度認知症患者の半数近くが孤独を感じており、それが認知障害や精神症状に影響を及ぼしていることがわかったので、これらの対象に対する孤独対策がより求められるということが明らかになったと言える。今後は、今回得られたような所見が、なんらかのアプローチによって改善しうるのかどうかといった検証も行われていくべきであると考えられた。

### <参考文献>

- 1) Koenig LJ, Isaacs AM, Schwartz JA: Sex differences in adolescent depression and loneliness: Why are boys lonelier if girls are more depressed?. *Journal of Research in Personality*, 28(1), 27-43 (1994).
- 2) Kuiper JS, Zuidersma M, Voshaar RCO, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolck RP, et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015;22:39-57.
- 3) Miners JS, Palmer JC, Love S. Pathophysiology of Hypoperfusion of the Precuneus in Early Alzheimer's Disease. *Brain Pathol*. 2016 Jul;26(4):533-41. doi: 10.1111/bpa.12331. Epub 2015 Nov 9.
- 4) Spreng RN, Dimas E, Mwilambwe-Tshilobo L, et al. The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. *Nat Commun*. 2020 Dec 15;11(1):6393. doi: 10.1038/s41467-020-20039-w.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 末廣聖、鐘本英輝、埜本大喜、佐竹祐人、小泉冬木、佐藤俊介、吉山顕次、池田学
2. 発表標題 軽度認知障害および軽度認知症における孤独と認知機能の関係について
3. 学会等名 第20回精神疾患と認知機能研究会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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