

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24240

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患の認知症を予防する非薬物療法の構築

研究課題名(英文) Non-pharmacological for dementia prevention in chronic obstructive pulmonary disease patients

研究代表者

山本 真弓 (Yamamoto, Mayumi)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：10515232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は慢性閉塞性肺疾患(COPD)を対象とし、患者背景、栄養状態、身体機能、認知機能を評価しその関係性を検討した。また、栄養運動療法の指導を行い、1年後に身体機能、認知機能の再評価を行った。62名が参加し、平均年齢 $74 \pm 5$ 歳、32%がAWGS2019の診断基準によるサルコペニアに該当した。サルコペニア群ではFEV1.0%、%FEV1.0が低く、mMRCが高くMCIに該当する患者が多かった。また、COPD全体では73%でMCI以上の認知機能障害を検出し、年齢、サルコペニアの有無、歩行速度で有意差があった。1年後評価では、生活指導に基づいた行動変容を得られた患者が少なく、効果判定は困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は、COPDと認知機能障害が高頻度で併存する可能性を示し、サルコペニアの合併時や歩行機能が低下した際は、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)を有する可能性があることを明らかにした。歩行速度は日常診療で簡便に評価できるため、早期にMCIを抽出するスクリーニングのためのツールとして有用である。MCIは認知症への前段階であり可逆的な状態であると報告されているため、MCIと診断したのちCOPD患者に栄養運動療法や認知機能トレーニングなど、どのようなアプローチをすることが認知症への進行を予防するのかが明らかにすることが今後の重要な課題である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the relationship between cognitive impairment and nutritional status, and physical function in COPD patients. In addition, nutritional exercise therapy was instructed to patients diagnosed with MCI, and reassessment was performed one year later. Sixty-two patients participated, with a mean age of  $74 \pm 5$  years and 32% having sarcopenia according to AWGS2019 diagnostic criteria. The sarcopenia group had lower FEV1.0/FVC and percent predicted FEV1.0, higher mMRC and more patients with MCI. In addition, cognitive impairment including MCI was detected in 73% of COPD overall, with significant differences by age, presence of sarcopenia, and walking speed. At the 1-year post-evaluation, few patients obtained behavioral changes based on lifestyle guidance, making it difficult to determine the effectiveness of the program. Formulation of a program to prevent the progression of cognitive dysfunction that promotes behavior change is an issue for the future.

研究分野：慢性閉塞性肺疾患 気管支喘息

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 歩行速度 サルコペニア 軽度認知機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は主に長期の喫煙歴がある中高年に発症し、本邦で 40 歳以上の約 530 万人が罹患する<sup>1</sup> 全身炎症性の慢性疾患である<sup>2</sup>。日本人の COPD 患者は欧米の患者と比較して男性の割合が多く、高齢で BMI が低い特徴がある<sup>3</sup>。COPD 患者は換気作業負荷の増加による消耗や呼吸困難に伴う食事摂取量の減少により栄養障害を起こしやすいと言われる<sup>4, 5</sup>。加齢や栄養不良による筋肉量の減少により身体活動量が低下するサルコペニアが併存すると、日常生活動作が制限され、転倒や寝たきりのリスクが高まり、生命予後に影響を及ぼす。COPD ではサルコペニアの有病率が高いことが報告されており<sup>6</sup>、これらは COPD 患者の予後を規定する重要な因子となる。

また、COPD は認知症のリスクを高める可能性があることが報告されているが、詳細には検討されていない。高齢者人口の増加に伴い認知症患者が増加し、2025 年には 700 万人に達する予測だが<sup>7</sup>、認知症の前段階である軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) の進行がその主な要因である。MCI は未治療で放置した場合、1 年で 10~15%が認知症に進行するが<sup>8</sup>、MCI は可逆的な疾患とも考えられており、食事、運動、行動療法などの介入により認知症への移行が 30%減少したという報告がある<sup>9</sup>。高齢の COPD 患者と MCI の関係を明らかにし適切な介入方法を模索することは、優先される課題である。

現在、COPD の管理は、息切れや呼吸困難などの自覚症状、酸素摂取量、呼吸機能、運動機能に重点が置かれているが、高齢化に伴い顕在化する認知機能障害の併存は、QOL の維持や、医療費・社会保障費の増加に大きな影響を及ぼす。糖尿病、肥満などが MCI と認知症のリスクを高め、高カロリー、高脂肪食を避けることや、有酸素運動が MCI の進行を予防することが報告されているが、一方でサルコペニアを有する COPD では脂質によるカロリー摂取や高タンパク食が重要であり、COPD 患者の MCI に適切な栄養摂取を模索する必要がある。そこで我々は高齢 COPD 患者の認知機能と患者背景、身体機能を調査した。また、栄養運動指導を行いその効果を評価した。

## 2. 研究の目的

本研究では COPD 患者の栄養障害やサルコペニアと MCI の関連性を明らかにし、認知症予防につながる栄養運動療法の立案を目的とした。COPD 患者の栄養障害やサルコペニアが MCI 発症や進行のリスクとなるか、非薬物療法として運動療法並びに栄養学的なアプローチが COPD 患者の MCI 発症や進行に寄与するかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

1) 対象：昭和大学病院に通院中の GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) の診断基準をもとに診断された 65 歳以上の COPD 患者を対象とした。患者背景、栄養状態、身体機能、認知機能を評価し前向きな観察研究を行った。栄養状態は簡易栄養評価法 (Mini Nutritional Assessment : MNR) を用いた。身体機能評価は、呼吸機能検査、Bioelectrical impedance analysis: BIA 法による筋肉量測定、6 分間歩行テスト、6m 歩行速度測定、握力測定、5 回椅子立ち上がりテストを行った。また、血液検査で栄養状態および炎症サイトカインの評価を行った。さらに、評価後栄養運動指導による介入を行い、達成度を数値化し 1 年後に全身状態、認知機能を再評価した。

2) サルコペニア評価：Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2019 によるサルコペニア診断基準に基づいて行った。骨格筋量評価は BIA 法を用い、男性 < 7.0 kg/m<sup>2</sup>、女性 < 5.7 kg/m<sup>2</sup> を低骨格筋量とした。筋力評価は握力測定を用い、男性 < 28 kg、女性 < 18 kg を筋力低下とした。身体機能評価は 6 分間歩行テストを行い、歩行速度が < 1m/s を低下とした。骨格筋量低下と筋力低下または歩行速度低下でサルコペニアと診断した。

3) 認知機能評価：MMSE (Mini-Mental State Examination)、MoCA (Montreal Cognitive Assessment)、DASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items) を用いて認知機能障害をスクリーニングした。COPD の MCI において MoCA の有用性が示されていることから 25 点以下を MCI と診断した。また、GDS-15 (Geriatric Depression Scale-15) で老人性うつの評価を行った。MCI と診断し同意の得られた患者に脳 SPECT 検査と脳 MRI 検査を行い器質的な障害との整合性を評価した。脳 MRI は FLAIR 法 axial 像、T-強調 coronal 像、T-1 強調 sagittal 像を撮像し、VSRAD advance 解析を行い、VOI 内萎縮度を測定した。脳 SPECT は Tc-99m-ECD を静脈注射し撮像し、easy Z score Imaging System (eZIS) 解析を行い検証した。

4) 解析：JMPpro14 の解析ソフトを用い、統計解析を行った。

#### 4. 研究成果

COPD 患者 62 名を対象とした。身体機能と認知機能の解析を表 1 に示す。サルコペニアの診断基準に該当するのは 20 名 (32%) であった。サルコペニア群では非サルコペニア群と比較し有意に FEV1.0%、%FEV1.0 が低く、mMRC が高かった。サルコペニア群では、MoCA-J による評価で、MCI に該当する患者が多く、一方で MMSE、DASK21、GDS15 による評価では有意差を認めなかった。75 歳以下でも、サルコペニア群では MCI に該当する患者をより多く検出し、呼吸器症状が強く、呼吸機能は低下していた。MoCA-J で MCI に該当する患者は COPD 患者の 45 名 (73%) で検出し、検出群では年齢がより高く、MMSE スコアも低値であり、歩行速度は低下していた。栄養運動指導後 1 年経過の後再評価したが、アンケート結果から指導後の意識変容、行動変容の実現性に乏しく、栄養運動療法の有効性を評価することは困難であった。今後、行動変容を促す指導法と、栄養運動療法の効果について引き続き検証を行う予定である。

表 1

Characteristics	Sarcopenia	No Sarcopenia
Patients, n	20	42
Age (year)	76 ± 5	74 ± 5
Male (%)	75	86
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 3	24 ± 4
FVC (% predicted)	100 ± 21	105 ± 20
%FEV1.0 (% predicted)	62 ± 23	76 ± 25 *
FEV1.0/FVC (ratio)	49 ± 14	56 ± 12 *
mMRC	2 ± 1	1.3 ± 1 *
CAT	15 ± 9	11 ± 7
SMI (kg/m <sup>2</sup> ) Male	6.5 ± 0.3	7.5 ± 0.7 *
Female	5.2 ± 0.5	5.9 ± 1
Gait speed (6 meter-walk) (m/s)	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2 *
6 minutes walking distance (m)	235 ± 129	397 ± 70 *
Grip weight (kg) Male	30 ± 6	33 ± 5 *
Female	19 ± 3	19 ± 4
MMSE, score	26 ± 2	28 ± 2
MMSE <28 (%)	65	45
MOCA-J, score	21 ± 3	24 ± 3 *
MOCA-J <26 (%)	95	61 *

\*p<0.05

#### 引用文献

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9:458-65.
2. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
3. 吉川 雅, 木村 弘. 【COPD:診断と治療の進歩】合併症(全身併存症) 栄養障害. 日本内

科学会雑誌 2012; 101:1562-70.

4. Cochrane WJ, Afolabi OA. Investigation into the nutritional status, dietary intake and smoking habits of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:3-11; quiz 3-5.
5. Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997; 52:780-5.
6. 三川 浩, 秋山 歩, 辻村 康, 平山 晃, 小森 瑛, 山内 義, et al. 慢性閉塞性肺疾患におけるサルコペニア患者の有病率および臨床的特徴について. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2020; 29:304-10.
7. 利治 二. 日本における高齢者人口の将来統計に関する研究. 厚生労働科学研究成果データベース, 2014.
8. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004; 16:129-40.
9. Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, Draper B, Trollor JN, Reppermund S, et al. Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement* 2013; 9:310-7.e1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 1件）

1. 著者名 Uno Tomoki, Homma Tetsuya, Yamamoto Mayumi, et.al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Correlation of Arterial CO2 and Respiratory Impedance Values among Subjects with COPD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2819 ~ 2819
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9092819	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本真弓
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患患者のサルコペニアと認知機能障害に関する検討
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋本佳穂, 平井 邦朗, 佐藤 裕基, 三國 肇子, 河原 朋子, 佐藤 春奈, 宇野 知輝, 内田 嘉隆, 福田 陽佑, 木村 友之, 神野 恵美, 岸野 康成, 大田 進, 本間 哲也, 井上 英樹, 山本 真弓, 渡部 良雄, 楠本 壮二郎, 安藤 浩一, 鈴木 慎太郎, 田中 明彦, 大森 亨, 相良 博典
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患における "Adherence Starts with Knowledge-20(ASK-20)" 質問票と臨床因子の関連性
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mayumi Yamamoto
2. 発表標題 Investigation of the relationship between serum TSLP levels and other cytokines and patient background in adults with asthma
3. 学会等名 JSA/WAO joint congress 2020
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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