

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21154

研究課題名（和文）高齢者における視覚機能低下の治療介入による新規フレイル予防法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel frailty prevention method through treatment interventions for visual function decline in the elderly

研究代表者

吉田 悠人（Yoshida, Auto）

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：60965250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、眼科的健常者は、アイフレイル（加齢に伴う視覚の機能低下）を有する患者に比べてフレイルを予防できている」との仮説を立て、以下の研究を行った。申請者は、2019年から2021年の間に白内障手術を受けた75歳以上の患者88人を対象に、多施設前向き研究を行った。術前と術後3ヶ月にミニメンタルステート検査（MMSE）を用いて認知機能を評価した。結果、白内障手術によって軽度認知障害患者の認知機能は有意に改善した。さらに、二重感覚障害（視覚と聴覚の両方に障害がある状態）と認知症発症との関連について系統的レビューおよびメタ分析を行った。二重感覚障害は認知症発症のリスクを高める可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢社会におけるフレイル患者の増加と根本的な治療法の欠如は、社会に深刻な影響を及ぼしている。フレイルの発症メカニズムを明らかにし、その予防策を構築することは、緊急を要する課題となっている。本研究結果より、高齢者の視覚機能低下に対する治療介入は新たなフレイル予防法となる可能性を示唆した。今後さらに研究が進められ、眼科診療を通じたフレイルの新規予防法が確立されれば、高齢社会における課題を抱えるわが国にとって重要な利益がもたらされると考える。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the association between visual function decline and frailty and examined the effectiveness of ophthalmic interventions in improving frailty outcomes. First, our prospective observational study included patients aged 75 years and older who underwent cataract surgery between 2019 and 2021. Mini-Mental State Examination (MMSE) were measured to evaluate cognitive function before and 3 months after cataract surgery. As a result, cataract surgery significantly increases cognitive test scores in older patients with MCI. In our systematic review and meta-analysis, we investigated the relationship between dual sensory impairment, combining vision and hearing impairment, and the incidence of dementia. Dual sensory impairment was significantly associated with an increased incident dementia.

研究分野：眼科学

キーワード：フレイル 白内障 白内障手術 視覚障害 認知症 認知機能障害 アルツハイマー病 アイフレイル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、高齢人口の増加に伴い、フレイルの発症率が上昇している。フレイルは、年齢を重ねて心身が弱る状態を指しているが、適切な治療や予防を行うことで要介護状態に進まずにすむ可能性がある。疾病予防・重症化予防を促進し健康寿命延伸につなげることは、高齢化が進む全世界において最重要課題の一つとなっている。

フレイルはサルコペニア、生活機能障害、生活習慣病、口腔機能、認知機能障害などの異常が複合的に関与してくるといわれているが、アイフレイル(様々な要因による加齢に伴う視覚の機能低下)との関連性を示した報告は限られている。そこで、『眼科治療介入によるアイフレイルの改善は、心身機能全般に関わるフレイルの予防に有効か?』という学術的「問い」に至った。急速に拡大しているフレイルの医療対策として、アイフレイルを改善するための眼科治療介入を加えることにより、国民のさらなる健康増進に貢献できると考える。この目的を達成するためには、『見え方』とフレイル発症の関連性を明らかにすることが重要である。

本研究では申請者が、これまで行ってきた加齢による視覚に対する影響や、『見え方』が社会参加に与える影響の調査を背景に、『見え方』とフレイルの関連性の解明を目指す。本研究の成果より、アイフレイルの観点から新たなフレイル予防法を構築し、超高齢社会のニーズに応えたい。

### 2. 研究の目的

本研究では、アイフレイルとフレイルとの関連性を解明することを目的としている。さらに、アイフレイルに対する眼科治療介入がフレイルの予防に有効であるかどうかを検証することも目指している。近年、高齢社会におけるフレイル予防の重要性が示され、多くの研究が進められているが、『見え方』がフレイルに与える影響については、依然として十分に解明されていないのが現状である。本研究は、眼科主導の研究として、視力検査や視野検査などを用いた『見え方』の詳細な科学的評価を行い、アイフレイルとフレイルとの関連性を明らかにすることを目指している。

本研究の意義は、高齢者の視覚機能低下が身体的、心理的、社会的なフレイルにどのように寄与しているかを理解することである。視覚障害がフレイルの進行にどのように影響を与えるかを解明することで、効果的な予防策や介入方法を開発するための基礎資料を提供することが期待される。また、視覚機能の低下がどの程度フレイルに影響を与えるかを明らかにすることで、より具体的な治療目標を設定し、高齢者の生活の質の向上に寄与することが可能となる。

さらに、本研究では、視覚障害に対する治療介入がフレイルの予防にどの程度有効であるかを検証し、新たな医療介入の方向性を示すことを試みている。眼科治療が高齢者のフレイル予防にどのように役立つかを実証することで、医療現場における包括的なケアの一環として、視覚機能の維持・改善が重要であることを強調することが可能となる。

本研究によりアイフレイルがフレイルに与える影響について検証し下記の状態を目指す。

- ・視覚障害により日常生活が制限される人を減らすこと
  - ・自立機能の低下により、要介護状態に至る人を減らすこと
  - ・読書、運転、スポーツ、趣味など人生の楽しみや快適な日常生活が制限される人を減らすこと
- 本研究成果により、視覚の障害とフレイルとの関連性について新たな知見が得られ、眼科治療介入によるアイフレイルの改善によるフレイルの新規予防法が開発できれば、高齢化社会における課題を抱えるわが国において大きな波及効果が得られることが期待できる。

### 3. 研究の方法

(1)2019年から2021年の間に白内障手術を受けた75歳以上の患者88人を対象に多施設前向き研究を実施した。術前および術後3ヶ月の時点で視力検査を施行し、同時にミニメンタルステート検査(Mini Mental State Examination [MMSE])を用いて認知機能を評価した。ベースライン時のMMSEスコアに基づき、対象患者を認知症群(MMSEスコア23以下)と軽度認知障害群(同スコア23超27以下)に分類し、白内障手術前後のMMSEスコアの平均変化量をそれぞれ算出した。さらに、アウトカムを認知機能改善(MMSEスコアの変化量 $\geq 0$ )とし、年齢・性別・聴覚障害などの交絡因子で調整した多重ロジスティック回帰分析を用いて、認知症群に対する軽度認知障害群のオッズ比を算出した。

(2)アイフレイルが心身機能全般に関連するフレイル(身体的フレイル、心理的・認知的フレイル、社会的フレイル、オーラルフレイル)に影響を及ぼし、それらを加速的に悪化させることによって、健康寿命を短縮させるという仮説を検証することを目的に、本課題では視野検査と認知機能検査(MMSE)を施行した緑内障患者を対象とし、視野障害の重症度と心理的・認知的フレイルとの関連性を検証した。本研究ではMMSEで23点以下を認知症と定義し、認知症群を症例(ケース)、認知症なしの群を対照(コントロール)とし、症例対照研究を行った。曝露は、未

期緑内障とした。各症例に対して視野障害の重症度を静的視野検査の結果を用いて判断する(本研究では、MD値(Mean Deviation)  $-12\text{dB}$  を基準にして、視野障害の程度を「初期～中期」と「末期」の二つのカテゴリーに分類する)。ロジスティック回帰分析を用いて、「初期～中期」視野障害と比べた「末期」視野障害の認知症発症に対するオッズ比を算出する。上記の対象患者に対しロジスティック回帰分析を用いて、視野障害の重症度と認知症の関連性を検証した。

(3)認知症と感覚障害の関連を包括的に解明するために、二重感覚障害(視覚と聴覚の両方に障害がある状態)と認知症発症との関連について、10のコホート研究を対象に系統的レビューおよびメタ分析を行った。主要なアウトカムは、二重感覚障害を持つ症例における認知症またはそのさまざまなサブタイプの発生とした。ハザード比はランダム効果モデルを通じて統合され、アルツハイマー病や血管性認知症を含む特定のタイプの認知症による層別化がサブグループ解析のために行われた。さらに、単一感覚障害(視覚障害、聴覚障害のどちらかを有する)を持つ症例における認知症のハザード比は、どちらの感覚障害も持たない症例と比較して評価された。

#### 4. 研究成果

申請者は下記研究より視覚障害がフレイルに与える影響を探索した。また、視覚障害に対する眼科治療介入のフレイルへの効果を検証した。

##### (1)高齢者における白内障手術の認知機能への影響

白内障手術を受けた75歳以上の高齢者を対象とした多施設前向き研究において、以下の結果が得られた。

対象患者全体では、MMSEスコアは白内障手術前と比べて術後の方が有意に高かった(MMSE:  $22.55 \pm 4.7$  対  $23.56 \pm 5.54$ ,  $P < 0.001$ )。

認知機能障害の重症度別にみると、認知症群では白内障手術前後のMMSEスコアに統計学的な有意差はなかったのに対し、軽度認知障害群ではMMSEスコアは術後の方が有意に高かった(MMSE:  $25.65 \pm 1.03$  対  $27.08 \pm 1.99$ ,  $P < 0.001$ )。

ロジスティック回帰分析により、軽度認知障害群は認知症群と比較し、白内障手術後に認知機能が改善する可能性が示唆された。

以上の結果より、白内障手術は軽度認知障害患者の認知機能を改善させる可能性を示した。

##### (2) 視野障害重症度と認知症の関連性の解析

視野障害と認知症との関連についての症例対照研究において、以下の結果が得られた。

重度視野障害と聴覚障害は、認知症と関連性を認めた。

MMSEスコアとMD値の相関性を認めた。

MMSEスコアと視力(最高矯正視力)の相関性を認めた。

以上の結果より、認知症と視野障害は関連する可能性はある。しかしながら、本研究ではデータ集積は68症例のみであり、今後更なる検証が必要である。

##### (3) 二重感覚障害(視覚障害と聴覚障害)の認知症発症への影響

系統的レビューおよびメタ分析により、

二重感覚障害は感覚障害なしと比較し、認知症発症リスクを55%増加させた。

視覚のみに障害をもつ人は、認知症発症のリスクを29%高めた。

サブタイプごとに層別化した場合、二重感覚障害はアルツハイマー病の有意な発症と関連していた。しかし、二重感覚障害は血管性認知症発症との有意な関連性はなかった。

以上の結果より、二重感覚障害および視覚障害は認知症発症のリスクを高める可能性を示した。しかしながら、感覚障害を持つ個人における認知症の発生率を減少させる予防策を特定するためには、さらなる研究が必要です。

本研究の成果により、視覚障害とフレイルとの関連性について新たな知見が得られた。さらに、本研究では、高齢者の視覚機能低下に対する治療介入が新たなフレイル予防法となる可能性を示唆した。わが国の急速な高齢化に伴い、フレイルを有する患者の増加は社会問題となっている。フレイルは患者本人のみならず家族や介護者への負担も大きく、フレイルに対する根本的な治療法が開発されていない現在、フレイルの発症メカニズムを明らかにし、予防策を構築することは、社会にとって重要な課題である。

本研究の成果を通じて、眼科治療介入によるアイフレイルの改善によるフレイルの新規予防法が開発できれば、高齢化社会における課題を抱えるわが国において大きな波及効果が得られることが期待される。このような予防策の確立は、医療費の削減や介護負担の軽減にも寄与し、より持続可能な社会の実現に貢献する。さらに、視覚機能の改善が生活の質や社会参加の向上にどのように寄与するかについても、さらなる研究が必要である。今後もさらに研究を進め、具体的な介入方法やその効果を検証する必要がある。また、他の感覚機能の低下とフレイルとの関連についても調査を進めることが望まれる。これにより、包括的な予防策が確立され、より多くの高齢者が健康で活動的な生活を送ることができる社会を実現することが可能となる。

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 Yoshida Yuto, Ono Koichi, Sekimoto Shinichiro, Umeya Reiko, Hiratsuka Yoshimune	4. 巻 102
2. 論文標題 Impact of cataract surgery on cognitive impairment in older people	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 602-611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aos.16607	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田悠人
2. 発表標題 高齢者における認知機能障害に対する 白内障手術の影響
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Yuto Yoshida, Reiko Umeya, Koichi Ono
2. 発表標題 Impact of Cataract Surgery on Cognitive Impairment in Older People.
3. 学会等名 Annual Meeting of the Asia-Pacific Association of Cataract & Refractive Surgeons.（国際学会）
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Yoshida Y. A commentary on: Cataract Surgery and Cognitive Benefits in The Older Person - A Systematic Review and Meta-analysis. PracticeUpdate website. Available at: <https://www.practiceupdate.com/content/cataract-surgery-and-its-cognitive-benefits-in-older-adults/162296/65/5/1>. Accessed February 25, 2024

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