

# 認知的フレイルとは

## What is cognitive frailty?

国立長寿医療研究センター

荒井秀典\*

### はじめに

加齢により様々な臓器の機能は徐々に衰え、臓器予備能は低下し、恒常性を維持することが難しくなってくるが、この加齢に伴う変化は個人差が大きい。また、様々な疾病の合併により徐々に身体機能が衰えたり、疾病に罹患していなくても身体的、精神的機能の衰えを示したり、社会との交流が乏しくなることにより、それが身体・精神機能の衰えにつながり老化が早く進む人もある。このように、老化のプロセスはきわめて多様である。フレイルとはこのような加齢に伴う様々な臓器機能変化や予備能力低下によって外的なストレスに対する脆弱性が亢進した状態であり、健常な状態と要介護状態の中間に位置する状態と定義される。

フレイルの中で身体的フレイルに関しては、Friedらによる表現型モデル、すなわち意図しない体重減少、握力低下、歩行速度低下、易疲労感、身体活動性の低下のうち3つ以上を満たすものとして定義されているが、身体的フレイルを示す高齢者においては要介護状態へのリスクが高くなるとともに認知症の発症リスクも高くなる（図1）。すなわち、身体的にフレイル高齢者は認知機能低下のリスクも高いと考えられ、身体機能低下と認知機能低下との相互作用に注目が集まり、その病態に対する関心が高まってきた。そのような背景から、国際コンセンサスグループにより認知的フレイルという概念が提唱された。すなわち、認知的フレイルとは認知症は除外した上で身体的フレイルと認知機能障害の両方が同時に存在することである。

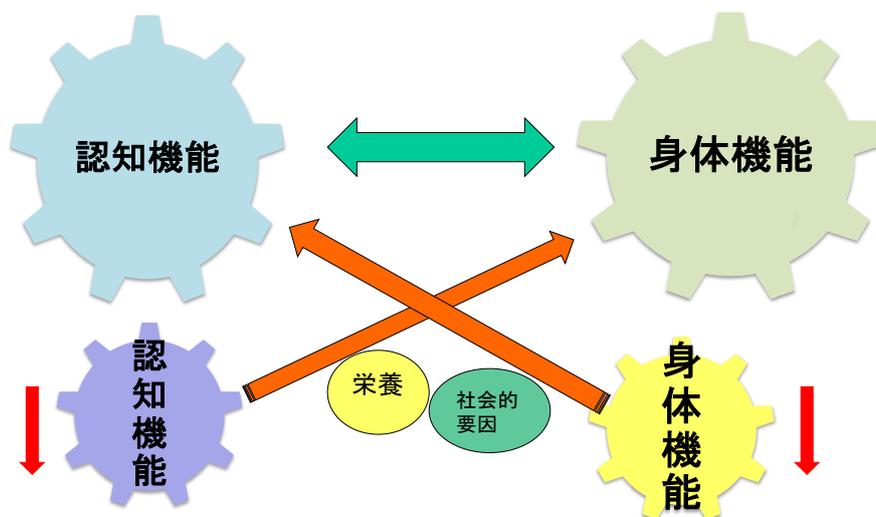


図1 認知機能とフレイル

\* Hidenori Arai : National Center for Geriatrics and Gerontology

## 認知的フレイルの歴史

認知的フレイルという言葉自体は2001年Paganini-Hillらによってはじめて使われたが、その概念については2006年Panzaらの論文が最初である<sup>1)</sup>。彼らは軽度認知機能障害（MCI）が心血管リスクによって認知症、特に血管性認知症へのリスクが高くなることを示した。一方、身体的フレイルは、疫学研究において認知機能障害および認知症と強く関連することが示された。すなわち、身体的フレイルが認知機能障害の有病率および発生率の増加と関連しており、身体的フレイルおよび認知機能障害の共存によりMCIおよび認知症のリスクがさらに高まることが示されている<sup>2,3)</sup>。このように認知機能がフレイルの一つの関連因子であることが明らかとなり、フレイルの評価に認知機能の評価を含めるものもある。このような背景から2013年に、国際コンセンサスグループ（International Academy of Nutrition and Aging（IANA）とInternational Association of Gerontology and Geriatrics（IAGG））は、次の基準を満たす場合認知的フレイルの定義を提案した<sup>4)</sup>。

- 1) 身体的フレイルおよび認知機能障害の存在（CDR = 0.5）。
- 2) アルツハイマー病または他の認知症を除外する。さらに、神経変性疾患による認知機能障害を排除している。その後Ruanらは、2015年に認知的フレイルの新しい定義を提案した<sup>5)</sup>。新しい定義には、以下の基準を満たす「可逆性」認知機能障害および「潜在的な可逆性」認知機能障害の2つのサブタイプが含まれる：

### 可逆性認知的フレイル

- 1) 身体的フレイルまたはプレフレイルおよび主観的認知機能低下（SCD）。
- 2) 急性疾患、神経変性疾患および精神疾患の除外。

### 潜在的に可逆的な認知的フレイル

- 1) 身体的フレイルまたはプレフレイルおよび認知機能障害の存在（CDR = 0.5）。
- 2) アルツハイマー病または他の認知症を除外する。

このように認知的フレイルの概念はまだ十分固まっているとはいえないが、基本的には身体的フレイルの要因となんらかの認知機能の異常が併存する場合を認知的フレイルと呼ぶと考えてよい。

## 認知的フレイルのメカニズム

多くの研究により認知機能障害を引き起こす複数の危険因子が、身体的フレイルの発症および悪化と関連していることが示されている。その中にはホルモンの不均衡（テストステロン低下やインスリン抵

抗性など）、炎症、神経毒性β-アミロイド（Aβ）の蓄積、心血管疾患の危険因子（糖尿病、脂質異常症、高血圧など）、栄養欠乏（栄養不良、ビタミンD欠乏など）、脳神経細胞の喪失、生活習慣、および精神的健康の問題が含まれる。心血管疾患の危険因子および心血管疾患は、フレイルおよび認知機能障害のいずれにも関連している。実際、うっ血性心不全、心筋梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、高血圧などがフレイルのリスクを増加させることがいくつかの研究で示されている。身体的フレイルと認知機能障害のリスク増加との関連性は脳血管疾患の潜在的なリスク増加と関連している可能性がある。実際、Cardiovascular Health Study（CHS）の結果によると身体的フレイルが心血管イベントに関連するバイオマーカーや脳梗塞病変と明らかに関連していることが示唆される<sup>6)</sup>。

## 認知機能と身体機能

我々が行っている長期縦断疫学研究（NILS-LSA）において、握力や歩行速度が低下している高齢者は、10年後認知機能が低下しやすいことが明らかにされているが<sup>7)</sup>、一方で、Sugimotoらは、もの忘れ外来患者の分析により、認知機能の低下とともにサルコペニアやフレイルの合併が増加することを示している<sup>8)</sup>。このように認知機能と身体機能が相互に関連することを示す複数の研究結果が報告されているが、我々は脳MRIの分析により、海馬や扁桃体の萎縮と歩行速度低下、握力低下との関連を明らかにしており<sup>9)</sup>、1つのメカニズムとして脳の萎縮が身体機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

## 認知的フレイルの疫学

認知的フレイルの疫学研究は、9つ報告されている。うち3つは横断研究で、認知的フレイルの有病率の推定、神経心理学的特徴の記述、および機能的独立との関連性の評価が行われており、Shimadaらによると地域在住高齢者における認知的フレイルの頻度は2.7%であった<sup>10)</sup>。一方、6つの縦断研究が、認知機能障害／認知症への進行、死亡率、および自立性の喪失など、認知機能障害と多様な転帰との間の関連を明らかにしている。縦断研究の結果が一定しているわけではないが、認知的フレイルは身体的フレイルに比べ、より認知症のリスクが高い病態と考えることができよう。

## 認知的フレイルの予防

高齢者においては、身体活動、知的活動、適度の運動、健康的な食事（地中海食）の促進、喫煙の中

断、活発な社会生活、適切な睡眠、適切な体重の維持、および代謝疾患の管理（脂質異常症、糖尿病、および高血圧の管理）により認知的フレイルの一次予防が可能である。また、認知機能障害および身体的フレイルに対する二次予防についても考える必要がある。認知的フレイルの可能性のある高齢者には、フレイル・サルコペニア評価を含む高齢者総合機能評価とエビデンスに基づく医学的で個別化された多面的な介入が必要である。慢性疾患に対する薬物治療、転倒予防、運動および栄養療法などを適切に行うことにより、認知的フレイルに関連する不良の転帰を予防できる可能性がある。認知機能低下と結びついたフレイルの介入に関するエビデンスは限られているが、いくつかの研究により身体活動による認知機能改善効果を示唆している<sup>11)</sup>。身体的活動によるサルコペニアおよび認知機能低下への効果が観察研究等で示されている。フレイルおよび認知機能低下に関する研究では、フレイル高齢者のための有酸素運動およびレジスタンス運動プログラムが、身体機能、認知機能および生活の質を改善することが明らかとなった<sup>12)</sup>。認知機能の有意な改善は、作業記憶、処理速度、および実行機能において認められている。

現在我々は、認知機能低下を認める高齢者に対して、生活習慣病の治療に加えて、運動介入・食事介入・脳トレによる多因子介入効果を検証するためのランダム化比較試験 J-MINT 研究を行っている。本研究においては、これらの介入により認知機能の改善に加えて、身体機能の改善が起こるかどうかを明らかにする予定であり、バイオマーカーや画像の解析も併せて、メカニズムの解明をも視野に入れている。認知症予防は急務であり、社会実装を目指した取り組みを強化する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2006;27:933-40.
- 2) Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:453-61.
- 3) Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment-a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):840-51.
- 4) Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013; 17:726-734.
- 5) Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev* 2015; 20:1-10.
- 6) Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56: M158-66.
- 7) Chou MY, Nishita Y, Nakagawa T, Tange C, Tomida M, Shimokata H, Otsuka R, Chen LK, Arai H. Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people. *BMC Geriatr*. 2019 ;19:186.
- 8) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13:718-26.
- 9) Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Iwata K, Tange C, Ando F, Ito K, Shimokata H, Arai H. Links Between Physical Frailty and Regional Gray Matter Volumes in Older Adults: A Voxel-Based Morphometry Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:1587-1592.e7.
- 10) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:518-524.
- 11) Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, et al. Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogerontology* 2010;11:537-45.
- 12) Langlois F, Vu TTM, Chasse K, et al. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013;68:400-4.

この論文は、2021年6月5日（土）第34回老年期認知症研究会で発表された内容です。