

所属 呼吸器・感染症内科学講座

氏名 深津 愛祐美

〔題名〕

Correlation between frailty and reduction in cortical thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease

(COPD 患者における、フレイルと脳皮質厚減少の関係)

Scientific Reports (2024)14:6160

(令和 6 年 3 月掲載)

〔研究背景〕

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) 患者における身体活動性低下や認知機能障害はフレイルに関連し、予後不良の要因となる。実際に、身体活動の低下は炎症性サイトカインの増加を介して慢性炎症を惹起し、糖尿病、動脈硬化、認知症、がんなどの全身疾患と関連することが報告されている。こうした背景の元、COPD 患者におけるフレイルの有病率は 20～57%とされる。

我々の先行研究では、COPD 患者は喘息患者や健常者と比較して座位行動が多く、認知機能障害を併存する者、すなわち **motoric cognitive risk (MCR)** を呈する割合が高いことを示した。さらに、COPD は MCR を伴うフレイルサイクルの形成にも関与している。すなわち、身体活動性の低下がサルコペニアを誘発し、加えて呼吸困難による運動回避が座位行動を助長し、最終的には生活の質低下という悪循環を形成する。これらの知見から、COPD の予後不良が単なる肺機能低下だけでなく、フレイルと脳に関連にも起因している可能性が示唆される。

これまでの脳画像研究においては、安定した低酸素血症を伴わない COPD 患者においても、白質の完全性の低下や広範な灰白質の機能障害が報告されている。こうした先行知見に基づき、我々は COPD におけるフレイル病態と脳構造との関連を詳細に検討してきた。特に、COPD 患者においてフレイルが MRI で測定した海馬容積の減少と関連することを明らかにしている。

本研究では、これまでの海馬に焦点を当てた知見をさらに発展させ、フレイルな COPD 患者における、海馬以外の脳領域にも構造的変化が認められる可能性を想定し、特に脳皮質厚との関連を評価することを目的とした。加えて、皮質厚の変化と関連する日常生活因子の同定を試みた。

〔要旨〕

対象及び方法：

安定期 COPD 患者 40 名と健常対照者 20 名を対象とした。MRI 画像を取得し、FreeSurfer ソフトウェアを用いて、大脳皮質各領域の平均皮質厚を算出した。身体活動性は 3 軸加速度計を 2 週間装着して評価した。フレイルは、25 項目からなる自記式の質問票である基本チェックリスト (Kihon Checklist : KCL) を用いて評価した。KCL は以下の 7 領域から構成され、多面的にフレイルを評価する：日常生活関連動作 (1-5)、運動機能 (6-10)、栄養不足 (11-12)、口腔機能

(13-15)、引きこもり(16,17)、認知機能低下(18-20)、うつ病(21-25)。

結果：

COPD 群は健常群に比べ高齢であり、90%が GOLD stage I/II 期の軽症例であった。COPD 群の 80%が KCL においてプレフレイルまたはフレイルと評価され、身体活動性および認知機能は有意に低下していた。

左右各 34 の脳皮質領域のうち、COPD 群では複数の領域で皮質が有意に菲薄化していた。これらと KCL との関連を検討した結果、COPD 群では 8 領域で有意な負の相関が認められたが、健常群では認められなかった。年齢および認知機能で調整後も、左上前頭回、右上前頭回、右島回、右海馬傍回、右中前頭回、右中心後回、右縁上回の計 7 領域で有意な相関が維持された ($p < 0.05$)。特に両側の上前頭回では、KCL との相関係数が最も大きく、左側で $\rho = -0.5319$ ($p = 0.0006$)、右側で $\rho = -0.5361$ ($p = 0.0005$) であった。

さらに、皮質厚の減少に関連する日常生活因子を検討するため、皮質厚が全体の下位 25%に該当する患者を「皮質菲薄化群」と定義し、KCL の各領域との相関を解析した。その結果、日常生活関連動作(項目 1-5)が最も強い関連を示し、5 項目のうち 2 項目に該当する場合、皮質菲薄化群をそれぞれ感度 90%、特異度 73%で捉えることが可能であった(左側：AUC=0.85、右側：AUC=0.88)。

考察：

フレイルと脳構造変化については、これまでに白質病変の増加に関する報告が多数存在するものの、皮質厚の減少に着目した報告は限られている。COPD においても同様に、虚血性病態と一致する白質病変の増加が多く報告されており、脳構造の変化が疾患進行や予後に影響する可能性が示唆されている。

皮質は様々な疾患や病態で変化し、認知機能障害や加齢に伴い菲薄化することも知られているが、本研究では年齢や認知機能とは独立して有意な減少が認められた。この結果は、フレイルな COPD 患者における皮質厚の減少が、単なる加齢の影響に留まらず、生活習慣や環境などの多様な因子と関連していることを示唆している。さらに、皮質厚の減少のメカニズムとしては、低酸素症、慢性炎症、酸化ストレスなどの複合的な要因が関与していると考えられる。

特に注目すべきは、本研究において、両側上前頭回の菲薄化が、日常生活関連動作を含む質問領域と最も強い相関を示した点である。これらの関連も、年齢や認知機能障害とは独立しており、日常生活における困難さが単なる加齢や認知機能低下による影響だけでなく、**brain frailty** (脳の脆弱性)を反映している可能性がある。上前頭回は、認知、注意、抑うつなど多様な機能と関わる領域であり、皮質と皮質下構造の連関を通じて、特定の脳皮質の菲薄化が皮質下機能にも影響を及ぼし、結果として日常生活動作にも影響する可能性が考えられる。

したがって、今回関連が認められた質問領域は、脳皮質菲薄化を反映するスクリーニング指標として有用と考えられる。つまり早期スクリーニングにより対象者を抽出し、KCL1-5 の項目への対応を支援することで、脳皮質菲薄化の改善につながる可能性がある。

結論：

COPD 患者 におけるフレイルは、上前頭回を含む脳皮質領域の菲薄化と関連し、社会的脆弱性を反映している可能性が示唆された。KCL は **brain frailty** (脳の脆弱性)の早期発見に有用なツールになり得ると考えられた。