

主論文の要旨

# Physical Function Differences Between the Stages From Normal Cognition to Moderate Alzheimer Disease

〔 正常認知機能から中等度アルツハイマー病に至るまでの  
ステージ別身体機能の相違 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 地域在宅医療学・老年科学分野

(指導：葛谷 雅文 教授)

藤沢 知里

## 【緒言】

近年、様々な研究からアルツハイマー型認知症 (AD)の初期段階でも、歩行機能やバランス機能の低下がみられることが示唆されている。このような背景の中、臨床面では、限られた人材、診察時間、診察スペースの中で、ますます増え続ける AD 患者の身体機能をより詳細に検査することが求められている。しかし、多々ある身体機能検査が、どのステージの AD 患者の身体機能障害の評価に適しているのかはよくわかっていない。今回我々は、臨床でよく用いられる、functional Reach(FR)、one-leg standing test(OLS)、Timed Up and Go test (TUG)、tandem gait (TG)、握力を用いて、認知機能が正常な高齢者から中等度 AD 患者までの身体機能を測定し、過去に報告されている様々な因子を調整後、正常認知機能(NC)、AD の前段階といわれる amnesic MCI (aMCI)、軽度 AD (mild AD)、中等度 AD (moderate AD)の各段階で、これらの身体機能検査の相違を解析、検討した。

## 【対象及び方法】

2011 年 1 月から 2012 年 4 年まで国立長寿医療研究センター物忘れ外来を受診した、65 歳以上の NC、aMCI、mild AD、moderate AD と診断された、(1) 少なくとも一つの身体機能検査が施行できた、(2) MMSE の合計点数が 10 以上の 861 人を対象とした。

FR は、直立に起立した状態から足を動かさずに腕を前に何 cm 伸ばすことができるかを測定した。OLS は左右の開眼片足立ち保持時間の平均を測定し、60 秒を上限とした。TUG は、椅子座位から 3m 前方のポールを回って着座するまでの時間をストップウォッチで計測した。TG は、床に引いたテープ上を、一側のつま先に対側の踵を接触させながら歩行させ、歩数を測定し、20 歩を上限とした。

MCI は Petersen criteria により診断した。さらに、教育歴を調整した Memory Scale-Revised Logical Memory II の成績が対象者の年齢の適正範囲よりも 1.5SD 以下であったときに、aMCI と診断した。AD の診断は、US National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) guidelines に沿って行った。AD と診断された対象者は、MMSE が 20 以上の時に mild AD、10 から 19 の時に moderate AD と診断した。

年齢、性別、教育歴、Mini-Nutritional Assessment (MNA)、喫煙歴(喫煙したことなし・現在 20 本/日吸う・それ以上吸う・過去に喫煙歴あり)、アルコール消費(飲まない・時々・40g/dl 以下・80g/dl 以上)、5 剤以上の多剤内服、過去一年の転倒歴、老人会の参加頻度(全くしない・減多にしない・時々する・よくする)、運動歴(全くしない・介助が必要・週一程度・毎日)を患者自身または、介護者より聴取した。患者の収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、身長、体重、fat-free mass(FFM)を測定した。FFM はバイオインピーダンス法を使用し、FFM index (FFMI)を FFM(kg)/身長(m)<sup>2</sup>で測定した。

MC、aMCI、mild AD、moderate AD の 4 群間のこれらの背景を、一元配置分散分

析法(ANOVA)と $\chi^2$ 分析を用いて検討した。さらに4群間の各身体機能の差を、年齢、性別、教育歴、MNAスコア、老人会の参加頻度、運動頻度、LDLコレステロール値、BMI、FFMIを共変数とした共分散分析(ANCOVA)を用いて検討し、Bonferroni法による多重比較を行い、どの群間に差があるのかを検討した。統計解析には、IBM SPSS Statistics 17を用い、5%を有意水準とした。本研究は、長寿医療研究センター倫理審査委員会の承認と、対象者にはインフォームドコンセントを得て実施した。

## 【結果】

NCが210人、aMCIが273人、mild ADが181人、moderate ADが197人であった。各群の背景をTable 1に示す。ANOVAを用いて比較した結果、年齢、性別、教育歴、MNAスコア、老人会への参加頻度、運動頻度、LDLコレステロール値、BMI、FFMI、TUGの際の歩行補助具使用に群間差がみられた。またTable 2に示すように、すべての身体機能に有意な群間差がみられた。

次に、各グループの身体機能を従属変数、年齢、性別、教育歴、MNAスコア、老人会の参加頻度、運動頻度、LDLコレステロール値、BMI、FFMIを共変数としてANCOVAを行った。FRに対しては、グループ間(F[1,767]=8.9,  $p<.001$ )、年齢(F[1,767]=47.2,  $p<.001$ )、性別(F[1,767]=26.2,  $p<.001$ )、老人会の参加頻度(F[1,767]=6.0,  $p=.01$ )の効果が有意であった。OLSに対しては、グループ間(F[1,746]=5.8,  $p=.001$ )、年齢(F[1,746]=192.0,  $p<.001$ )、老人会への参加頻度(F[1,746]=18.6,  $p<.001$ )、BMI(F[1,746]=4.9,  $p=.03$ )の効果が有意であった。TUGに対しては、グループ間(F[1,787]=4.6,  $p=.004$ )、年齢(F[1,787]=21.3,  $p<.001$ )、歩行補助具の使用(F[1,786]=4.9,  $p=.03$ )の効果が有意であった。TGに対しては、グループ間(F[1,786]=15.1,  $p<.001$ )、年齢(F[1,786]=62.9,  $p<.001$ )、老人会への参加(F[1,786]=4.9,  $p=.03$ )、LDLコレステロール値(F[1,786]=5.5,  $p=.02$ )の効果が有意であった。握力に対しては、グループ間(F[1,442]=3.8,  $p=.01$ )、年齢(F[1,442]=54.7,  $p<.001$ )、性別(F[1,442]=110.5,  $p<.001$ )、MNAスコア(F[1,442]=6.0,  $p=.01$ )の効果が有意であった。さらにBonferroni法により、群間差を検討したところ、Table 2に示すように、NC群のFR、OLS、TGは、aMCI群、mild AD群、moderate AD群に対して有意に良い結果であった。一方で、TUGの時間は、NC群、aMCI群、mild AD群に比べて、moderate AD群で有意に悪いという結果であった。握力は、aMCI群に比べて、mild AD群、moderate AD群で悪いという結果であった。

## 【考察】

本研究では、TUGで測定される歩行機能や握力が低下するmild ADよりも早いaMCIの段階から、FR、OLS、TGで測定されるバランス機能が低下していることが示された。過去の研究では、aMCIの段階で、身体機能障害がみられるかどうかについてははっきりしておらず、議論が有るところである。しかし、握力の低下が、下腿機能の低下よりも後に起こることについては、下腿の身体機能障害の方が、上肢の障

害よりもより AD の進行を予測するとの報告があり、AD の初期段階では、上肢よりも下肢の運動能力の方が悪化しやすいのかもしれない。

さて、AD の脳の変性は、aMCI の段階で海馬から始まり、AD の進行に伴い、楔前部、頭頂葉、後頭葉、側頭葉、前頭葉と進行していく。さらに、白質病変も AD の神経変性に伴い増加していく。これらの脳の変性により、AD の進行段階で、注意力障害、遂行機能障害などがみられ、物事に対する反応が鈍くなり、視空間認知障害も見られるようになり、バランス機能が低下してくると考えられる。

一方で mild AD 患者の歩行を観察すると、片足が地面についてから、反対側が離地するまでの両脚支持期が長くなり、歩幅が短くなっているという報告もある。この機序について、著者らは、AD 患者は、低下したバランスを補おうとしているのではないかと考察している。AD の進行に伴い、脳の変性は、前頭葉、運動野にまで及んでいく。これらの部位は、身体の動きを無意識に調整する部位である。このように、本研究において AD 患者の初期に FR、OLS、TG だけが低下していたのは、バランス能力がある程度低下していても、他のまだ障害されていない感覚を用いて無意識に補正できていたのかもしれない。moderate AD に至ってからみられた TUG の歩行障害は、無意識の身体の動きの調整ができなくなり、低下がみられたのかもしれない。

本研究は、初めて、FR、OLS、TG が AD の初期段階で、TUG や握力より初期の段階で低下することを多くの共変数を調整して比較的大きなサンプル数で示すことができた研究である。しかし、今回の研究は横断研究であるため、縦断的な研究で検証することが必要である。他にも、機序についてもなお不明な点が多く、将来的には、歩行の様々なパラメータをデータ化することも求められるであろう。

## 【結論】

今回の結果は、AD の初期の段階では、歩行機能や握力よりも、バランス機能が低下していることを示唆する。