

## 第十一回大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター研究会 実施報告

2019年11月26日火曜日 11-13時、第11回認知予備力研究センター研究会（第11回CRRCセミナー）が開催されました。今回も本学教員、水間病院の医師、理学療法士、作業療法士など多数参加されました。

冒頭、武田センター長からCRRCは本学の研究推進の役割も担っているが、11月上旬締め切りの令和2年度は文部省科学研究費に本学から13本の応募申請があった。昨年度の9本を超える数となり、少しずつ本学の研究活動が進んでいることを喜んでいきます。今回のCRRCはエーザイ(株)の協賛をいただき、冒頭でてんかんの焦点性意識減弱発作について情報を提供いただいた。

### 大学からの研究報告

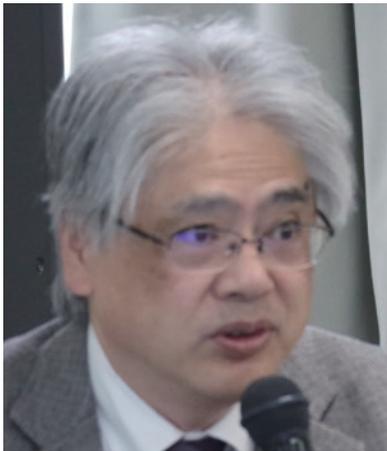


理学療法学専攻坪田裕司教授に「生理学から見た認知症予防とリハビリテーション」と題してご講演いただいた。辺縁系は本能・意欲・情動を担う発生学的に古い脳だが、人は大脳新皮質が発達し、抑制系として働く。辺縁系は遺伝子に規定され発達するが、大脳新皮質はベースのネットワークはあるものの、多くのネットワークは環境依存的に学習することで発達していく。そのため、言語や文化、教育環境によって大脳皮質の発達が変わってくる。「不要で使わないなら吸収」という筋肉と同じようなことが脳でも生じる。能楽師に伝わる言葉「稽古を一日休むと神が知る、2日休むと己が知る、3日休むと客が知る」と通ずるところもある。脳でも、特に大脳皮質において同じようなことが言われ、運動刺激、精神心理的刺激、知的生活などによる廃用を防ぐ必要がある。運動など日常的な身体活動性の高い人は長生きし、週に2500kcal程度の運動をすると死亡率が低いことも報告されている。人でも実験動物でも、高齢になるに従いがんによる死亡率が上がるが、人がそのような高齢まで生きられるようになったのはまだつい最近のことで、高齢の問題がようやく最近出てきた。自分の研究として、本学においてfirst reach test(FRT)による筋力と年齢の関係を調査した。FRTは身長の影響を受ける可能性が高いことから、まず身長との関係を調べたところ、身長とFRTに相関が見られた。FRTと年齢の間に相関性が示唆された。そこで、FRTと身長の関係に年齢も踏まえてプロットすると、若年者では年齢と身長に相関が見られたが、高齢者ではそうではなく、若年者と同様のレベルのFRTの人もいれば、かなり落ちている人も見られた。また、京都大学と共同研究も行なっている。Kチャンネルに関わるHcn1ダブルKOマウスについて調べたところ、Kチャンネルは脳に多く発現していることから、中枢神経系の異常が想定される。脳機能に異常は見られなかったが、筋緊張が低く筋力が低下しているとの所見が得られた。筋電図は正常で筋組織もDTRも正常だったことから、全身性低緊張症 systemic hypotonia のモデル動物となりうると考えている。

## 論文紹介

武田センター長より Kirsty et al. "Cognition at age 70—Life course predictors and associations with brain pathologies" *Neurology* 2019 の紹介をいただいた。イギリスで 1946 年 3 月第 1 週に誕生した 502 名に対して、69-71 歳時に認知機能を修正版 PACC を用いて調べた。うち 406 人ではアミロイド (A $\beta$ )PET、MRI、APOE 検査を実施した。主な結果は以下の通り。8 歳時の認知機能、教育歴、社会経済的地位、性別が 70 歳時の認知機能に関係していた。特に 8 歳時の認知機能は 70 歳時の認知機能の全てのドメインと関係していた。アミロイド PET における A $\beta$  沈着の有無、MRI での大脳白質の T2 高信号、全脳容積も一部の認知機能と関係していた。APOE フェノタイプは認知機能と関係していなかった。検査時の年齢、性別、8 歳時の認知機能、教育歴、社会経済的地位、MRI での大脳白質の T2 高信号、全脳容積で補正しても、アミロイド PET における A $\beta$  陽性では A $\beta$  陰性の群より認知機能が有意に低下していた。A $\beta$  沈着の有無は 8 歳時の認知機能や教育歴、社会経済的地位とは無関係であった。以上のことから、A $\beta$  は 70 歳時の認知機能には影響するが、それとは独立して、8 歳時の認知機能、教育歴、社会経済的地位、性別が 70 歳時の認知機能と関係することが示唆された。70 歳時の A $\beta$  による認知機能低下は認知予備力を規定する生活スタイルにより変化を受けることが示唆されているのだろうか。

## 関連施設からの研究紹介



特別講師 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学 寄付講座准教授 橋本衛先生より「認知症の臨床研究」と題してご講演いただいた。認知症の臨床研究は認知症患者もしくはその介護者を対象とし、診断や治療方法の開発、認知症の病態解明、患者や介護者の QOL 改善、脳機能の解明を目的としている。研究資料としては、患者背景、心理検査データ、介護者情報、血液・髄液データ、脳画像検査データ、遺伝子データなどを用いている。これまでの所属先で、受診した認知症患者の臨床情報を一定様式で登録し、さらに 1 年程度のちにフォロー検査も行うことでデータベースを構築し、自分たちのリサーチクエストに合わせてデータベースから研究を行なうというスタイルで臨床研究を行ってきた。例えば、ApoE の  $\epsilon$  4 多型とアルツハイマー病の関係について以下のような一連の報告を行なった。データベースから、APOE  $\epsilon$  4/4, 3/4, 3/3 で発症ピークを見ると、4/4 では 66-70 歳をピーク、3/4 では 71-75 歳をピークに概ね正規分布するが、3/3 ではピークがなかった。3/3 では APOE とは関係のない要因が関連していると考えられた。そこで、臨床疑問として APOE  $\epsilon$  4 は AD の症状や脳萎縮に影響を及ぼす可能性を調べたところ、海馬体積は

4/4<3/4<3/3 だったが、全脳体積は 4/4>3/4>3/3 であった。記憶は 4/4<3/4<3/3、IQ は 4/4>3/4>3/3 だった。 $\epsilon$  4 を持つ患者は、海馬萎縮が強く、全脳萎縮が軽い、記憶障害が強いが記憶以外は軽度、と部位特異性があることが考えられた。一方で、 $\epsilon$  4/4 の 40% は若年発症となる。若年 AD では頭頂葉の血流低下が見られ、言語障害、視空間認知障害が強く、高齢発症患者と異なるパターンを示すことが報告されている。若年発症の  $\epsilon$  4/4 患者の臨床症候は若年パターンか高齢パターンかという臨床疑問が生じる。AD を発症年齢 (65 歳以上か否か)、 $\epsilon$  4 を持つか持たないかで 4 群に分類すると、若年で  $\epsilon$  4- の群だけ、他の群と異なる認知機能パターンを示し、若年  $\epsilon$  4+ は高齢発症と同じ記憶障害を中心とした認知機能障害を呈していた。つまり、若年発症 AD では APOE  $\epsilon$  4 の有無で臨床症候のパターンが異なり、 $\epsilon$  4 キャリアは発症年齢が早くはなるが、認知機能のパターンは高齢発症と類似し、 $\epsilon$  4 を持たない若年 AD だけが全く異なる認知機能障害を呈するという結果であった。このことから 60 代後半から 70 台前半発症で、記憶障害が強く、家族歴がある患者は  $\epsilon$  4 が関連した AD の可能性が高いと考えられる。臨床研究は決して難しいものではない、必ずしも MRI や PET が必要ではない。ドネペジルが発売された当初、看護師から「ドネペジルは尿失禁を起こす薬か？」と問い合わせがあったことから調査したところ、ドネペジルを開始した AD94 例中 7 例に尿失禁が認められたことを報告した。それ以降、尿失禁、頻尿はドネペジルの副作用と認識されるようになった。また、熊本大学時代に認知症患者の介護者から「大声の寝言があるかどうか」という質問があったことから DLB を他の認知症から鑑別できるという報告を行なった。さらに自身の臨床経験から DLB で嫉妬妄想が多いと感じていたため、調査したところ、認知症患者 327 例中では 18 例にしか嫉妬妄想は認めなかったが、DLB の 25.8% (10 例) に嫉妬妄想が見られた、嫉妬妄想の背景として身体合併症の発症後や、配偶者が活動的で単独で頻回に外出する人に多く見られた。このため、認知症や身体合併症により生じた患者と配偶者の健康度の格差が、配偶者に対する劣等感をうみ、嫉妬妄想に繋がるとする嫉妬妄想発現モデルを考え、治療に繋がらないか検討した。例えば、配偶者が健康で活動的であれば、患者に対して配偶者が弱みを見せたり患者に頼ったり、外出を控えてもらったり、といった対応をマニュアル化し、それを 12 例の嫉妬妄想が出た患者に用いた。すると、12 例中 10 例で NPI の妄想スコアに改善を認めた。このように、日常臨床においていつも疑問に思うことが臨床研究に直結するという経験を重ねてきた。疑問を持ちそれを解決して行く習慣が臨床力の向上につながる。臨床研究は臨床力を上げる最大のツールであると考えている。

## 第十二回 CRRC セミナーのお知らせ

第十二回大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター研究会

日時 2020 年 1 月 28 日火曜日 11:00-13:00

場所 大阪河崎リハビリテーション大学 (1 号館 3 階第 2 ゼミ室)

研究報告は、本学理学療法専攻教授の小西正良先生の「運動器の Aging」、和医大・河野良平先生の「動物・ヒトを対象とした梅の機能性に関する研究」です。ご期待ください。