

認知症高齢者における歩容特徴と転倒リスクに関する研究（30-42）

主任研究者 大釜 典子 国立長寿医療研究センター 特任研究員

研究要旨

【2年間全体について】

認知症高齢者では早期から歩行機能の低下が見られ、認知機能障害が進行するほど転倒率も上昇する。歩幅の短縮や歩行時のバランス不安定などの歩容変化は転倒を予測する因子であり、転倒を予防する上で歩容変化に関連する要因を特定する必要がある。そこで本研究は、認知症高齢者の歩容特徴を分析し、歩容変化に関連する要因を中枢性変化、主に大脳白質病変と脳萎縮に着目して検討した。

本研究は、認知症高齢者では早期から様々な歩容変化が示され、認知機能障害の進行に伴い歩行機能が低下すること、認知機能正常の高齢者と比較して歩行時のバランス不安定が転倒と強く関連すること、そしてこれらの歩行不安定には前頭葉から頭頂葉にかけての脳室周囲病変が関与していることを明らかにした。一方、認知機能正常の高齢者では歩容変化と大脳白質病変との関連性は認められず、加齢、多剤内服、うつ症状が歩行不安定と関連した。本研究は、認知症高齢者と認知機能正常の高齢者では歩容変化や転倒に関連する要因が異なること、そして認知症高齢者では中枢性変化が歩行不安定と関連し、転倒リスクとなること示した。

【2019年度について】

2年目は認知機能正常(NC)の高齢者に加え、認知機能低下のある高齢者(アルツハイマー型認知症：AD、軽度認知障害：MCI)を対象とした解析を行った。2018年度に引き続き、大脳白質病変と脳萎縮の定量化を行い、歩容変化及び転倒との関連を評価した。NCとの比較検討を行った統計解析では、認知機能低下のある高齢者では早期から歩行速度の低下、歩幅の短縮や歩行時のバランス不安定など様々な歩容変化が認められ、認知機能障害の進行に伴い歩行機能も低下することを示した。また、認知機能低下のある転倒経験者は歩行時のバランス不安定が転倒リスクとなることを明らかにした。そしてこれらの歩容変化は前頭葉から頭頂葉にかけての脳室周囲病変が関連することを示した。本年度の解析より、認知症高齢者では歩容変化が強く示され、背景には脳の中枢性病変が関与することを明らかにした。

主任研究者

大釜 典子 国立長寿医療研究センター 老年内科部 特任研究員

研究期間 2018年4月1日～2020年3月31日

A. 研究目的

高齢期における転倒は骨折の主なリスクであり、入院や要介護の原因となる。歩幅の短縮や歩行時のバランス不安定などの歩容変化は転倒を予測する因子であり、転倒を予防する上でこれらの歩容変化に関連する要因を明らかにする必要がある。歩容変化の原因として、筋力低下や薬剤など様々な要因が考えられるが、認知症高齢者では脳小血管病や脳萎縮などの中枢性要因も歩容に影響を及ぼすと推測される。そこで本研究は、1) 認知症及び認知機能正常の高齢者の歩容特徴を明らかにし、2) 転倒経験者の歩容特徴を分析し、3) 歩容変化と中枢性要因(脳領域別の大脳白質病変、脳萎縮)との関連性を検証することを目的に研究を行った。認知機能障害の有無による歩容特徴の比較、さらに中枢性要因との関連性を検討した研究は過去に報告がなく、高齢者の歩容変化に関与する要因の解明、さらに転倒予防を目標とした新たな試みである。

B. 研究方法

【全体解析】

1. 対象者

AD、MCI、NC と診断された 65 歳から 85 歳までの高齢者とした。歩行時に杖や歩行器などの歩行補助器具を使用している高齢者、MRI 禁忌の患者、皮質性病変や画像解析に影響のある病変や画像上の問題がある場合は対象外とした。

2. MRI 評価

T1-weighted, T2-weighted, FLAIR 画像を取得し、コンピュータ解析システム (SNIPER) を用いて大脳白質病変と脳萎縮を評価した。大脳白質病変は脳室周囲病変と深部皮質下病変に分類し、さらにそれぞれの病変を脳領域(各脳葉、基底核、視床、脳幹)に分けて計測した。脳萎縮は脳実質、脳脊髄液、側脳室の体積を定量化した。

3. 歩容検査

シート式下肢過重計(Walk way MW-1000)を用いた。対象者には普段通りの歩行をするように指示し、2.4m のシート上を 2 回歩行させ、平均値を算出した。歩容指標として、歩行スピード、ケーデンス、ストライド、歩幅、歩行角度、両脚支持期を評価した。

4. 総合機能評価

総合機能評価(CGA)を用い、転倒リスク(Fall Risk Index)、Mini-Mental State Examination、ADL(Barthel Index)、高齢者用うつ尺度(Geriatric Depression Scale)、

ライフスタイル(運動歴、飲酒、喫煙、食事、睡眠)、生活習慣病、内服薬、体組成、握力を評価した。

2019年度はNCに加え、もの忘れセンターに通院中のADとMCIを評価対象とし、臨床データの取得及びMRIの解析を行った。MR画像は解析用のフォーマットに変換し、プログラム上で脳脊髄液と側脳室のクラスタリング分類及び大脳白質病変の抽出を行った。大脳白質病変の検出にはT2-weightedとFLAIRの高信号域を抽出した。領域別に計測する際には解剖学的標準化を行い、脳室周囲病変と深部皮質下病変に分類し、さらにそれぞれの病変を各脳領域に分けて計測した。脳画像指標の出力後にデータの予備的分析を行い、本解析で使用する変数を作成した。これらの脳画像指標を用い、歩容変化・転倒との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて実施した。個人情報及び得られたデータは匿名化を行い、連結可能なID管理のもとに解析を行った。

C. 研究結果

2年間全体について

高齢者929名(AD;546名、MCI;206名、NC;177名)を登録し検討を行った。結果として認知機能低下のある高齢者では早期から様々な歩容変化が示され、認知機能障害が進行するに伴い歩行機能も低下した。また、認知機能低下のある高齢者では歩行時のバランス不安定が転倒と強く関連すること、そしてこれらの歩行不安定には前頭葉から頭頂葉にかけての脳室周囲病変が関与することを明らかにした。一方、認知機能正常の高齢者では中枢性要因と歩容変化及び転倒との関連性は認められず、加齢、多剤内服、うつ症状が歩行不安定と関連することを示した。2年間の結果より、認知症高齢者と認知機能正常の高齢者では歩容変化や転倒に関連する要因が異なること、そして認知症高齢者では中枢性変化が歩行不安定と関連し、転倒リスクとなること示した。全体の統計解析を2019年度に実施したため、詳細を以下に記載する。

2019年度について

AD、MCI、NCの歩容特徴について比較検討を行った。ADはさらにMMSEの点数により3群に分類した(Severe AD: MMSE \leq 9, Moderate AD: MMSE 10-19, Mild AD: MMSE \geq 20)。

認知機能低下のある高齢者では歩行スピードの低下、ストライドと歩幅の短縮、両脚支持期の延長が示され、認知機能が低下するに伴いこれらの歩容変化も高度になった。

転倒率は Moderate AD より増加する傾向があったものの、有意差は示されなかった。本解析では主に初診時のデータを使用したため、Severe AD の登録数が少なく統計力が不足していた可能性がある。また、杖や歩行器を使用している高齢者は転倒リスクが高いが、歩行補助器具を使用している対象者は Walkway での評価が困難であるため、対象から除外した。これらの要因が転倒率や解析結果に影響を及ぼしたと考えられる。

	Severe AD (n=16)	Moderate AD (n=286)	Mild AD (n=244)	MCI (n=206)	NC (n=177)
年齢	77.1 (7.0) *	77.2 (5.3) *	77.1 (4.8) *	76.2 (4.7)	73.6 (4.9)
女性 %	75.0%	68.2%	65.2%	62.1%	57.1%
MMSE	6.7 (2.7) *	16.0 (2.4) *	22.4 (2.2) *	24.8 (3.1) *	28.3 (2.0)
転倒・歩容評価					
転倒有無 %	43.8%	36.4%	32.8%	35.0%	32.2%
スピード cm/sec	82.8 (15.6) *	95.3 (23.3) *	103.3 (22.6) *	106.8 (22.3)	116.7 (22.4)
ケードンス step/min	105.1 (10.7)	109.2 (22.4)	109.1 (27.3)	112.3 (23.9)	109.5 (31.2)
ストライド cm	94.4 (15.4) *	101.6 (22.5) *	110.9 (32.2) *	112.1 (30.2) *	126.8 (53.9)
歩幅 cm	46.1 (7.6) *	50.2 (9.7) *	53.2 (9.3) *	54.3 (8.9) *	59.3 (9.1)
歩行角度 °	10.8 (2.7)	10.5 (5.6)	9.8 (4.8)	8.7 (3.5)	8.2 (3.4)
両脚支持期 sec	0.16 (0.04) *	0.14 (0.03) *	0.13 (0.03)	0.13 (0.03)	0.12 (0.03)

ANOVA, * p< 0.05, compared with NC.

次に転倒経験者の歩容特徴を評価した。AD、MCI、NC の各群において、転倒経験者は歩行スピードの低下が顕著であった。しかし、認知機能低下のある転倒経験者ではさらにストライドの短縮や左右方向への歩行角度の増大など、歩行時のバランス不安定が転倒と関連した。

	AD			MCI			NC		
	転倒群 (n=191)	非転倒群 (n=354)	P 値	転倒群 (n=72)	非転倒群 (n=134)	P 値	転倒群 (n=57)	非転倒群 (n=120)	P 値
スピード (cm/sec)	93.6 (23.8)	101.2 (22.6)	0.007	99.9 (21.6)	110.5 (21.9)	0.004	111.3 (21.1)	119.3 (22.6)	0.039
ケードンス (step/min)	110.7 (20.3)	108.2 (26.4)	0.277	112.0 (17.8)	112.5 (26.7)	0.739	111.7 (23.8)	108.4 (34.3)	0.558
ストライド (cm)	99.1 (21.6)	109.1 (29.7)	0.001	104.8 (18.3)	116.0 (34.5)	0.037	116.5 (25.2)	131.8 (62.7)	0.087
歩幅 (cm)	48.9 (10.2)	52.8 (9.0)	< 0.001	52.4 (9.4)	55.4 (8.5)	0.082	56.6 (9.4)	60.6 (8.7)	0.009
歩行角度 (°)	11.3 (6.0)	9.6 (4.6)	0.005	9.4 (3.8)	8.4 (3.3)	0.115	9.0 (3.1)	7.9 (3.5)	0.066
両脚支持期 (sec)	0.14 (0.04)	0.13 (0.03)	0.003	0.14 (0.03)	0.12 (0.03)	0.001	0.13 (0.02)	0.12 (0.02)	0.007

ANCOVA 年齢、MMSEを補正

次に AD、MCI、NC の大脳白質病変量及び脳実質量を算出し、歩容変化との関連性を検討した。認知機能障害が進行するほど脳全体の大脳白質病変量が多く (AD: 16.5 ml, MCI: 11.9 ml, NC: 8.0 ml)、脳実質量も減少していた (AD: 1124.4 ml, MCI: 1144.0 ml, NC: 1196.8 ml)。

脳画像指標と歩容変化の関連として、認知機能低下群では脳室周囲病変が多くの歩容指標と関連した。特に前頭葉と頭頂葉の脳室周囲病変は歩行スピードの低下、ストライドと

歩幅の短縮、歩行角度の増大など歩行時のバランス不安定と関連した。さらに脳萎縮もこれらの歩容指標と関連した。これらの関連性は薬剤(多剤内服、抗認知症薬、抗不安・精神薬、睡眠薬)、認知機能、うつ症状、骨格筋量、筋力を補正後も有意であった。

	大脳白質病変						脳萎縮
	脳室周囲病変 (PVL)	深部皮質下病変 (DWMH)	PVL前頭葉	PVL側頭葉	PVL後頭葉	PVL頭頂葉	
スピード	-0.182 **	-0.051	-0.194 **	-0.099	-0.076	-0.160 *	-0.163 *
ケーデンス	-0.009	0.066	0.011	0.018	-0.121	-0.014	0.026
ストライド	-0.154 *	-0.077	-0.161 *	-0.108	-0.055	-0.144 *	-0.137 *
歩幅	-0.175 **	-0.066	-0.188 **	-0.106	-0.073	-0.155 *	-0.179 **
歩行角度	0.186 **	0.113	0.208 **	0.095	0.088	0.156 *	0.156 *
両脚支持期	0.145 *	0.028	0.160 *	0.082	0.062	0.117	0.094

MRI指標は頭蓋内実質を補正
偏相関分析 ** p<0.01, * p<0.05

NC で同様の解析を行ったが、大脳白質病変と脳萎縮はすべての歩容指標と関連しなかった。NC では年齢、多剤内服、うつ症状が歩行スピードの低下と関連した。また、年齢と多剤内服はストライドの短縮、歩行角度の増大、両脚支持期の延長とも関連を示した。

最後に脳画像指標と転倒との関連を回帰分析により検討した。認知機能低下群では脳室周囲の前頭葉病変(OR = 1.035, $p = 0.038$)と頭頂葉病変(OR = 1.062, $p = 0.025$)が転倒と関連した。また、脳萎縮(脳実質の容積)も転倒と有意な関連を示した(OR = 1.003, $p = 0.002$)。一方、認知機能正常群では脳画像指標と転倒との関連性は示されなかった。

D. 考察と結論

2年間全体について

本研究では、1) 認知症高齢者では早期から様々な歩容変化が示され、認知機能低下が進むほど歩容変化も高度になること、2) 転倒経験者は認知機能障害の有無に関わらず歩行スピードの低下が示されるが、認知症高齢者ではさらにストライドの短縮や左右方向への歩行角度の増大など、歩行時のバランス不安定が転倒と関連すること、3) 認知症高齢者における歩容変化は脳の中枢性要因が関連することを示した。

本研究は日常生活で歩行に支障がない高齢者を対象とし、多くの交絡因子を補正後に中枢性要因と歩容変化との関連性を検討した。そして認知症と認知機能正常の高齢者では歩容変化や転倒に関連する要因が異なることを示した。認知症高齢者を対象にした多数例での研究は過去に報告がなく、本研究は認知症高齢者における転倒の背景要因を解明すると同時に、転倒予防を目標とした新たな提案をし得る研究成果であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2019年度

- 1) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2019;8(3). pii: E319.

2018年度

- 1) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Postprandial Hyperglycemia is Associated with White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Aging Neurosci*. doi: 2018;10:10.3389/fnagi.2018.00273

- 2) Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2018;8:138–150.

- 3) 松村亜矢子、岸博幸、後藤文彦、大釜典子、島田裕之、遠藤英俊. 地域在住高齢者の認知・身体・心理機能に及ぼすリズムシンクロエクササイズの効果 健康支援学会 2018;20(2):173-181.

2. 学会発表

2019年度

- 1) 大釜典子、遠藤英俊、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井孝 認知症高齢者における歩容特徴と転倒 第38回 日本認知症学会学術集会 2019年11月7日-9日 東京

- 2) Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Association between Glucose Management and Frailty in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. 15th European Geriatric Medicine Society Congress (Kraków, Poland, September 25-27, 2019).

- 3) 大釜典子、櫻井孝、川嶋修司、谷川隆久、徳田治彦、佐竹昭介、三浦久幸、清水敦哉、小久保学、新飯田俊平、鳥羽研二、梅垣宏行、葛谷雅文 高齢者糖尿病における血糖コントロールとサルコペニアの関連 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会 2019年5月23日-25日 仙台

2018年度

- 1) 大釜典子、櫻井孝、鳥羽研二、梅垣宏行、葛谷雅文 高齢者糖尿病における血糖コントロールと脳画像指標との関連 第29回 日本老年医学会東海地方会 2018年11月3日 名古屋
- 2) Ogama N, Ueno M, Endo H, Sakurai T, Nakai T. Long-Term Physical Exercises is Associated with Reduced White Matter Hyperintensities in Older Adults. Brain Connects 2018 (Singapore, June 22, 2018)
- 3) Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Effects of White Matter Hyperintensity on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. 24th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (Singapore, June 17-21, 2018)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし