

令和6年度研究結果の概要

久留米大学 松瀬博夫

研究課題名（課題番号）：C0 中毒による高次脳機能障害患者に特徴的なバイオマーカーと包括的リハビリテーションアプローチ・支援モデルに関する研究（240101-01）

研究実施期間：令和6年4月1日から令和7年3月31日まで
（3年計画の1年目）

研究目的：

1963年（昭和38年）、福岡県大牟田市三井三池炭鉱で炭塵爆発事故が発生し、一酸化炭素中毒患者（C0患者）は839名で、同時に発生したC0患者数は世界最大規模だった。現在まで入院と外来の両方で60年間にわたりフォローされており、このように長期間にわたってC0患者をフォローしている例は国内外に類を見ない。主な後遺症は高次脳機能障害だったが、当時はその概念がなく、CTやMRIなどの画像診断技術が未発達だったため、障害を十分に把握することが困難であり、治療だけでなく社会支援も著しく難航した。また、多くのC0患者は回復すると考えられていたが、脳損傷診断技術の進歩と高次脳機能障害の病態解明が進むにつれ、後遺症が永続する可能性が示された。さらに、時間の経過と共に変化し、年齢や環境の影響も受ける。そのため、障害に対する長期的な支援は、変化に適応できるものが望ましい。しかし、高次脳機能障害が「見えにくい障害」であることが他の障害よりも対応が難しいのが現状だ。そのためには、「障害の可視化」が非常に重要である。バイオマーカーは障害の可視化に有用だが、慢性期のC0患者に特有のバイオマーカーに関する報告はない。

我々は平成27年度から労災研究として、高次脳機能障害患者の身体機能を評価してきた。その結果、同じ高次脳機能障害を有する脳卒中患者では障害の程度と身体機能に関連がある一方で、C0患者ではその関連性が乏しいことを確認した。その後、平成30年度からの労災研究では、包括的なリハビリテーション治療（リハ）により、他の障害者と同様に身体機能が改善することが示されたが、C0患者ではバランス機能がかえって低下することがあり、これは高次脳機能障害による注意の転換性亢進がバランス機能低下の要因と考えられた。この結果から、C0患者においては神経認知機能と身体機能の両面の改善が期待されるデュアルタスクを用いたリハビリテーションが有用であると考えられる。

そこで本研究では、C0患者のバイオマーカーの探索を含めて長期的な予後を調査し、またデュアルタスクによる訓練後の身体機能や神経認知機能、さらにはバイオマーカーの変化も含めて解析し、デュアルタスクの有効性を検討する。

研究方法：

1) バイオマーカーの探索

我々が過去に実施した60年目調査と血液データを解析することによって、C0患者に特徴的なバイオマーカーを探索する。評価項目は、認知機能を中心に、身体機能（筋力、移動機能、バランス機能、大腿四頭筋の筋厚、筋収縮率、筋のエコー値、体組成計によるSkeletal Muscle Index (SMI)、骨質（超音波伝搬速度 (SOS)、減衰係数 (BUA)、骨強度 (Osteo Strength Index)、日常生活機能 (Functional Independence Measure)、生活の質 (EQ-5d、基本チェックリスト)、要介護リスクであるロコモティブシンドローム、体組成（筋量、脂肪量）、生活活動範囲を評価するLife space assessment (LSA) である。血液データでは、骨代謝マーカー（P1NP、TRACP-5b）、マイオカイン（IL-6、BDNF）、オステオカイン（オステオカルシン、スクレロスチン）を用いる。さらに、メタボ

ローム解析を実施する。得られたデータを、C0患者と同年代の同地区の元炭鉱夫健常高齢者を比較することによって、C0患者に特徴的なバイオマーカーの候補を検討する。なお、解析では、年齢について傾向スコアマッチングを用いて調整する。

2) 60年目調査から3年後の63年目調査を実施（3年間コホート）

上述した60年目調査と同じ評価を実施し、3年間の変化を解析する。さらに、3年間の変化に関連するバイオマーカーを探索する。

3) デュアルタスクによる訓練効果検証

認知課題とエルゴメーターによる有酸素運動を組み合わせた訓練を実施し、その前後の認知機能、身体機能、バイオマーカーの変化を解析する。

研究成果：

C0患者16名、大牟田地区の元炭鉱労働者を含む75歳以上の地域健常高齢者38名のデータを用いて解析した。高齢C0患者は健常高齢者と比較し、MMSE低値（ $p=0.005$ ）、TMT-A高値（ $p=0.049$ ）、TMT-B高値（ $p=0.016$ ）を示し、加齢による認知機能低下だけでなく、高次脳機能障害による認知的柔軟性、注意の切り替え能力、集中力、情報処理能力の低下を認めていると考えられた。また、骨量低値傾向（SOS）（ $p=0.103$ ）、身体活動性であるLSA低値（ $p=0.009$ ）、メカニカルストレスと関連が考えられるスクレロスチン（ $p=0.007$ ）が低値を示したことから、C0患者は身体機能の割には活動性が低いと考えられる。また、BDNFについては、年齢、認知機能（MMSE）、筋量（SMI）で調整した追加解析にて有意に低値（ $p=0.028$ ）であった。さらに、年齢マッチング後のメタボローム解析の結果、3-Hydroxybutyric acid（脳のエネルギー源であるケトン体）（ $p=0.0237$ ）、アルギニン（脳血流と関連するNO前駆体）（ $p=0.0544$ ）、ベタイン（認知機能の低下と脳機能を維持）（ $p=0.0317$ ）、バリン（分岐鎖アミノ酸、脳内神経伝達物質の合成に関与）（ $p=0.0377$ ）、アラニン（エネルギー代謝に関与する）（ $p=0.0104$ ）、ヒポキサンチン（エネルギーの供給と細胞内のストレス応答に関与）（ $p=0.0171$ ）、イノシン（イノシンは、神経伝達を抑制するアデノシン代謝の産物）（ $p=0.0493$ ）においても有意差を認めた。

結論：

3-Hydroxybutyric acidは、アルツハイマー病や神経変性疾患においてケトン体の利用率が低下していることが示されており、脳のエネルギー代謝を反映することから、C0 中毒による高次脳機能障害のバイオマーカーとして有力と考えられる。また、ヒポキサンチンは細胞のエネルギー代謝に関連し、酸素不足や細胞ストレスに反応するといわれている。神経細胞のエネルギー不足や酸化ストレスが高次脳機能障害と関連することから、C0 中毒による高次脳機能障害発症の有力なバイオマーカーである可能性がある。BDNF も広く認知機能との関連性や訓練効果との関連性が報告されており、バイオマーカーとして有用であると思われる。

今後の展望：

60年目調査から3年後の令和7年度に63年目調査を実施し、3年間の変化とバイオマーカーとの関連性を解析する。デュアルタスクによる訓練では、高齢者でも実施可能なリハビリテーションエルゴメーターを用いたやや軽い有酸素運動を行い、有酸素運動中に認知課題を実施したデュアルタスク訓練を行う。訓練前後に認知機能（TMT-A, B）、バランス機能、血液検査によるBDNFなどのバイオマーカーを計測し、比較する。