

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）

大学院医療福祉学研究科博士課程

術後の身体活動量が下肢整形外科術後高齢患者の
ボトムアップ注意に与える影響

2022年度

保健医療学専攻・理学療法学分野・基礎理学療法学領域

学籍番号：20S3004 氏名：秋山 和也

研究指導教員：西田 裕介 教授

副研究指導教員：竹内 真太 講師

目次

要旨	1
I. 序論	3
1. 本邦の POCD の状況と課題	3
2. POCD の評価方法	4
3. 本邦における下肢整形外科術後高齢患者と POCD	6
4. 序論のまとめ	7
III. 文献検討	8
1. 空間性注意の評価方法	8
2. 健常者を対象にした Posner 課題反応時間	9
3. Posner 課題の方法	10
4. 文献検討のまとめ	12
III. 概念枠組み	13
1. 博士研究の目的	13
2. 博士研究の仮説	13
3. 博士研究の独創性	13
IV. 方法	14
1. 対象	14
2. 研究プロトコル	14
3. 測定項目	15
① 基本情報	15

②術中所見	15
③血液データ	15
④投薬状況	15
⑤ADL	15
⑥Posner 課題反応時間	16
⑦身体活動量	17
⑧認知機能	18
4.統計解析	18
5.倫理的配慮	19
V.結果	20
1.全対象者における基本情報の結果	20
2.全対象者における Posner 課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)の結果	20
3.各群における基本情報の結果	20
4.Posner 課題反応時間に対する二元配置分散分析(対応あり)の結果	20
5.各群における Posner 課題反応時間に対する一元配置分散分析(対応あり)の結果	21
6.各時期における Posner 課題反応時間の群間比較の結果	21
VI.考察	38
VII.研究の限界	42
謝辞	43
引用文献	44

要旨

術後の身体活動量が下肢整形外科術後高齢患者のボトムアップ注意に与える影響

著者名：秋山 和也

目的：術後認知機能障害の徴候としてボトムアップ注意の低下に着目し，下肢整形外科術後高齢患者における術後の身体活動量がボトムアップ注意の経過に与える影響を明らかにすることとした。

方法：人工膝関節全置換術もしくは人工股関節全置換術を施行するために入院した 65 歳以上の高齢者を対象に，身体活動量で群分けを行い，Posner 課題反応時間の経時的変化を検討した。

結果：高身体活動量群に比べ，低身体活動量群では，術後 14 日目の右不一致条件，術後 7 日目と 14 日目の左不一致条件が有意に高値となった。全ての時期において MMSE では有意差を認めなかった。

考察：下肢整形外科術後高齢患者において，術後の身体活動量が低い対象者に比べ，術後の身体活動量が高い対象者はボトムアップ注意の低下が少ないことが明らかになった。身体活動量の向上は POCD の予防・改善において有益な理学療法介入となる可能性がある。

キーワード：下肢整形外科術後，ボトムアップ注意，身体活動量，術後認知機能障害

Abstract

Effect of postoperative physical activity on bottom-up attention
after lower extremity orthopedic surgery elderly patients

Authors name : Kazuya Akiyama

Purpose: We focused on the decline in bottom-up attention as a sign of postoperative cognitive dysfunction. The purpose of the study was to determine the effect of the amount of postoperative physical activity on the course of bottom-up attention in elderly patients after lower extremity orthopedic surgery.

Methods: We examined changes over time in reaction time to the Posner task in elderly patients aged 65 years or older hospitalized for total knee arthroplasty or total hip arthroplasty, grouped by physical activity.

Results: Compared to the high physical activity group, the low physical activity group had significantly higher values for the right invalid trial on postoperative day 14 and for the left invalid trial on postoperative days 7 and 14. There were no significant differences in MMSE at all time points.

Discussion: In elderly postoperative lower extremity orthopedic surgery patients, we found that subjects with high postoperative physical activity were less likely to have a decrease in bottom-up attention compared to subjects with low postoperative physical activity. Increased physical activity may be a beneficial physical therapy intervention in the prevention and improvement of POCD.

Keywords: after orthopedic surgery of lower extremity, bottom-up attention, physical activity, postoperative cognitive dysfunction

I. 序論

序論では、本邦における術後認知機能障害(Postoperative Cognitive Dysfunction : POCD)の状況と課題、POCD の評価方法、POCD の対策が必要な症例像について述べる。

1. 本邦における POCD の状況と課題

本邦は 2007 年に超高齢社会を迎え、今後も高齢者の占める割合は増加していくことが想定されている¹⁾。高齢患者の増加に伴い、入院では骨折、脳卒中・虚血性心疾患、がん、糖尿病、肺炎の増加が想定されている。また、外来では循環器系疾患、筋骨格系疾患、神経系疾患、眼および付属器疾患で患者数の増加が想定される。これらの疾患には、手術を必要とする疾患もあり、高齢者に対する手術の需要は増加している。また、低侵襲手術の開発や短時間作用性麻酔薬の登場など、周術期医療の進歩により、手術の安全性が高まり、高齢者への手術適応は拡大している²⁾。高齢者の手術が増加する一方で、術後に生じる認知機能障害である POCD に関する報告がある³⁾。

POCD とは、術後に生じる記憶力の低下、情報処理の低下、注意力の低下を特徴とする合併症とされている⁴⁾。しかし、定義は明確ではない³⁾。POCD は術後数日から始まる認知機能の低下で、臨床症状として、記憶や情報処理、注意、遂行機能など、広範な認知機能の障害を認める⁴⁾。また、POCD と類似した障害として術後せん妄がある。術後せん妄は、術後数時間から数日という急性の発症で、見当識障害や混乱を伴う、変動する意識の障害としてみられる⁵⁾。せん妄は、活動過剰型、活動減少型、混合型の 3 つの型に分類されるが、典型的には日中の傾眠と夜間の不穏で特徴づけられる。術後せん妄は、術後数時間から数日の急性発症であり、意識状態の変容を伴う点で、POCD と区別される。高齢患者の POCD の発生率は術後 7 日以内で約 25%、術後 3 か月以内で約 10%と報告されている⁶⁾。術後 3 ヶ月と 1 年における POCD の発生率は、それぞれ約 29%と約 33%と報告される⁷⁾。POCD の重症度は個人によって異なり、認知機能の変化は数年続き、さらに悪化する可能性もある⁸⁾。また、POCD は高齢者において有病率が増加し、高齢患者における

POCD の発症リスクは 25%～40%程度と報告されている⁹⁾。POCD を発症した患者の 1 年死亡率は、POCD を発症していない患者と比較して約 2 倍であることが示され、POCD が生じることで QOL(Quality of Life)の低下や、原疾患の予後を悪化させると報告がある¹⁰⁾。これらのことから、POCD は術後の予後不良因子であり、高齢化が進む本邦において益々対策が重要になると考えられる。

一方、POCD のリスク因子は、術前因子として高齢、脳血管疾患の既往、術前の認知機能低下が挙げられており¹¹⁾、術中因子として、手術そのものによる侵襲、麻酔薬による影響などが挙げられている⁵⁾。更に術後因子として、術後の感染症と呼吸器合併症が挙げられている¹²⁾。また、POCD の予防方法としては、酸化ストレス上昇とミクログリア活性化による中枢神経系への影響に対して対策をすることが有効と考えられている¹³⁾。具体的な介入として、術前の絶食・絶飲時間の短縮や低侵襲手術方法の採用、短時間作用型麻酔薬の使用、術後の早期離床などが報告されている¹³⁾。この中で理学療法士が関わることができる予防的介入として、早期離床が重要と考えられる。先行研究では、身体活動はミクログリアの活性化を抑制することでオートファジーの正常化に影響すること¹⁴⁾、脳由来神経栄養因子発現に作用し神経細胞の保護に影響することが報告されている¹⁵⁾。これらのことから、理学療法士による POCD の対策として、早期離床を促し術後の身体活動量を高めることが有効と考えられる。しかし、術後の身体活動量の増加が POCD の予防に有効であるかは不明である。その理由として、身体活動量の増加が身体機能に対して明らかに有効であるという根拠が蓄積されているため無作為化比較試験が行いづらくことや、POCD の評価方法が明確でない³⁾という点がある。

2. POCD の評価方法

POCD に対して身体活動量の増加が有効かどうかを判断するためには POCD の状態を評価して介入効果を検証する必要がある。POCD の評価方法は明確に定められていないが³⁾、臨床症状として広範な認知機能の障害を認めることから、Mini Mental State

Examination (MMSE), 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R), Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J)^{16,17)}, Frontal Assessment Battery (FAB)¹⁸⁾, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)¹⁹⁾などの認知機能の評価指標や神経心理学的検査が主な評価方法として用いられている。これらの評価指標のうち、特にMMSEは臨床および研究において国際的にも広く用いられている。MMSEの内容は、見当識、言語性記憶、全般性注意、計算、言語といずれも言語機能を用いる検査が29点、図形模写が1点の合計30点である。また、MMSEは高い検者内・検者間信頼性と妥当性を有する²⁰⁾。一般にMMSE23点以下を認知症の疑いとするカットオフ値²¹⁾、MMSE26点以下を軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment : MCI)の疑いとするカットオフ値²²⁾が使われている。このように、MMSEは認知機能障害の評価において有用な評価尺度と報告されている。しかし、認知機能障害が軽症の対象者や病前能力の高い場合感度が低くなることも報告されている²³⁾。また、上述したようにPOCDは症状として現れることで原疾患の予後を悪化させると報告されていることから¹⁰⁾、前駆症状としての認知機能のわずかな変化や軽症の状態、すなわちPOCDの徴候を反映することができる評価方法が臨床上重要だと考えられる。

一方でPOCDでは、実行機能や記憶障害、視空間性障害の低下が生じると報告されている²⁴⁾。これらの症状のうち視覚性障害は、対象物の形態や色・質感の認知に障害が生じる場合や、対象を見つけ、到達し、操作する各過程に障害が生じうるとされる²⁵⁾。視覚性障害の代表的な症状として、視覚性注意障害や道具の使用障害などがある。視覚性注意は、注意を向けた対象の詳細な視覚性認知を可能にするとともに、環境を視覚的に捉えて、必要に応じて注意を転導させる機能をもつ²⁵⁾。注意とは、環境内で最も関連性の高い刺激を選択して処理し、関連性の低い情報を除外することで、重要な環境変化に迅速に対応し、行動目標をより効率的に達成するための情報選択プロセスであり²⁶⁾、視覚性注意は注意のうち視覚が関与する。視覚性注意のうち、空間性注意とは空間内の特定の場所に注意を向ける能力とされている。空間性注意は、ボトムアップ注意とトップダウン注意

に分類され²⁷⁾、ボトムアップ注意は、刺激の非常に顕著な特徴のために処理される情報が自動的に選択される外部誘導のプロセスである。トップダウン注意は、自発的に選択された要因に基づいて環境内で情報が積極的に検索される内部誘導のプロセスである。この空間性注意、中でもボトムアップ注意を制御する腹側注意ネットワークの機能的接続性は、臨床症状として現れない軽度の認知機能低下を認める高齢者であっても低下を示すことが明らかとなっており、ボトムアップ注意の変化は認知機能障害の前駆症状や初期段階としてのわずかな認知機能の変化を反映することが示唆されている²⁸⁾。そのため本研究においても POCD の徴候としての軽度の認知機能低下を評価するために空間性注意、特にボトムアップ注意の変化に着目することとした。

3. 本邦における下肢整形外科術後高齢患者と POCD

続いて、本邦で特に POCD に対する対策が必要と考えられる下肢の整形外科術後高齢患者について説明を行う。下肢の整形外科手術を必要とする代表的疾患として変形性関節症がある。変形性関節症は、加齢に伴う退行変性を基盤とした骨・関節疾患であり、痛みや歩行能力低下により日常生活動作 (Activities of Daily Living : ADL) に支障をきたす。変形性関節症のうち、特に変形性股関節症と変形性膝関節症は機能障害が大きく、高齢化が進む本邦では患者数の増加が予想されている²⁹⁾。変形性関節症の治療法は大きく分けて保存療法と手術療法があり、保存療法には薬物療法や運動療法、装具療法などがある。手術療法として、変形性膝関節症に対しては人工膝関節全置換術 (Total Knee Arthroplasty : TKA)、変形性股関節症に対しては人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty : THA) が多く行われている³⁰⁾。THA を含む股関節術後患者において、認知機能低下により術後の再骨折や死亡リスクが高いと報告されている³¹⁾。膝関節術後患者においても、認知機能低下は術後の歩行能力や入院期間の延長に影響を与えるとされている³²⁾。また、POCD に対する理学療法介入として、早期離床を促し術後の身体活動量を高めることが有効と考えられるが、下肢整形外科術後高齢患者は術前からの機能障害や術

後の下肢機能低下などにより，術後の身体活動量を高めることが難しくなる可能性がある．そのため，TKA・THA 術後患者などの下肢整形外科術後高齢患者は，POCD に対する介入を必要とする患者と考えられる．

4. 序論のまとめ

序論では，本邦における POCD 対策の必要性を記し，有効と考えられる対策方法の 1 つとして理学療法介入による身体活動量の増加を挙げた．また介入効果の検証，あるいはより早期から POCD の徴候を確認するための評価方法として空間性注意に着目する必要性を病態と関連づけて説明した．加えて，本邦で特に対策を検討すべき症例像として TKA・THA 術後患者などの下肢整形外科術後高齢患者を挙げた．次章では，文献検討を通して空間性注意の評価方法について確認する．

II. 文献検討

本章では、空間性注意の評価方法としての Posner 課題反応時間の妥当性、健常若年者・健常高齢者における Posner 課題反応時間、Posner 課題を行うための具体的な方法について文献検討を通して説明する。

1. 空間性注意の評価方法

空間性注意を測定する方法としては、Posner 課題³³⁾や Machner の方法³⁴⁾、Takamura の方法³⁵⁾が報告されている。Posner 課題は Posner によって考案された、空間性注意を定量化する方法である³³⁾。Posner 課題は反応時間を測定する課題である。Posner 課題の試行中、被験者はスクリーン中央の固視点を見続けるように指示され、左右に提示された正方形のいずれかに標的刺激が現れると、できるだけ素早く手元のボタンを押すように指示される。標的刺激に先立って、その位置を知らせる手がかり(手がかり刺激)が固視点に呈示される。左または右向きの矢印が現れた場合、75～80%の試行では標的刺激と同じ側にターゲットを提示し(一致条件)、20～25%の試行では反対側に提示する(不一致条件)³⁶⁾。Machner らは、パーソナルコンピュータを使用した探索課題を実施している³⁴⁾。この課題では、画面にペンやコイン、鍵など 30 種類の日用品が置かれた状態の机の画像が映し出される。被検者は画面の前に座り、赤か青のどちらかのクリップ(標的刺激)を探すように指示される。そして、被検者はターゲットを見つけたら、すぐにボタンを押すように指示される。この課題において、80%の画像には標的刺激が存在し、20%の画像には標的刺激が存在しない。また、標的刺激は画面上の左端、左中央、右中央、右端のいずれかに等確率で配置される。この課題では、それぞれの施行の標的検出率と反応時間から空間性注意の指標としている。Takamura らの方法は、タッチパネルディスプレイ(21.5 インチ)付きのパーソナルコンピュータを用いた反応時間を測定する課題である³⁵⁾。課題には、7列5行に配列された 35 個のオブジェクト(直径 12 mm)が表示される。この課題では、課題の実施方法が 2 種類あり、それぞれトップダウン注意とボトムアップ注意を測定する

課題になる。内発的注意課題は、主にトップダウン注意を測定する課題である。内発的注意課題では、被験者は、全ての標的を任意の順序で選択するように指示される(ディスプレイ上の標的に人差し指で触れる)。外発的注意課題は、主にボトムアップ注意を測定する課題である。外発的注意課題では、35個のオブジェクトのうち1つがランダムに標的刺激になる。標的刺激は、被験者が選択(人差し指で触れる)するまで500 ms 毎に黒色と赤色に交互に点滅する。また、被験者が5秒以内に標的刺激を見つけられなかった場合、点滅は停止し、次の物体が点滅する。外発的注意課題では、被験者はできるだけ早く点滅する物体に触れるように指示される。これらの空間性注意を測定する課題のうち、Machner らの方法は、課題が探索課題のためトップダウン注意の評価が主であり、課題の性質上ボトムアップ注意の評価は困難と考えられる。また、Takamura らの方法においては、課題の試行回数が少ないため、評価結果の信頼性が低くなる可能性がある。Posner 課題では、健常者において Posner 課題の一致条件施行時に背側注意ネットワークに含まれる頭頂間溝(Intraparietal Sulcus : IPS)の活動が認められ、不一致条件施行時には腹側注意ネットワークに含まれる右側頭頭頂接合部(Temporo-Parietal Junction : TPJ)で特に著明な活動が認められている³⁷⁾。半側空間無視(Unilateral Spatial Neglect : USN)患者においては、Posner 課題の不一致条件の反応時間の改善と腹側注意ネットワークの活性化に相関関係を認め、左空間に出現した標的刺激に対する反応時間の改善と右背側注意ネットワークの活性化を観察した³⁸⁾。これらのことから、Posner 課題は空間性注意であるボトムアップ注意・トップダウン注意の測定に適していると報告されており³⁹⁾、空間性注意のゴールドスタンダードと考えられている⁴⁰⁾。よって、Posner 課題の不一致条件反応時間はボトムアップ注意の指標として妥当と考えられる。

2. 健常者を対象にした Posner 課題反応時間

続いて健常者を対象とした Posner 課題反応時間に関する文献を検討する。Posner 課題反応時間において、健常若年者を対象とした Posner 課題反応時間は、一致条件で304～

380ms, 不一致条件で 310~426ms と報告されている^{41, 42)}. また, 我々が以前行った研究の結果では, 健常高齢者を対象とした Posner 課題反応時間は一致条件で 441~444ms, 不一致条件で 460~470ms となっている. また Posner 課題反応時間の信頼性として, 級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficients : ICC) では, 健常若年者において一致条件反応時間の ICC は 0.80, 不一致条件反応時間の ICC は 0.70 と報告されている⁴¹⁾. また, 最小可検変化量 (Minimal Detectable Change : MDC) 95% 信頼区間である MDC95 は 23ms~34ms と報告されている⁴²⁾. また, 我々が以前行った研究の結果では⁴³⁾, 健常高齢者において, Posner 課題反応時間の各条件の ICC は 0.70 以上, MDC95 は 74~92ms となっている. これらの内容より, Posner 課題反応時間は健常高齢者において信頼性が確認された測定方法と考えられる. また, 健常高齢者における Posner 課題反応時間も明らかになっており, 本研究の対象者のボトムアップ注意を考察する際の資料にすることができると思われる.

3. Posner 課題の方法

続いて Posner 課題反応時間を規定する要因について検討し, Posner 課題の方法を確認する. 反応時間の種類は, 単純反応時間, 弁別反応時間, 選択反応時間の 3 つに分類できる^{44, 45)}. 単純反応時間は, 1 種の刺激が提示され, それに対して決められた 1 種の反応をする時の反応時間である. 弁別反応時間は, 複数の刺激のいずれかが提示され, そのうち特定の刺激の場合のみ, 決められた 1 種の反応をする時の反応時間である. 選択反応時間は複数の刺激のいずれかが提示され, 刺激に応じて決められた複数の反応のいずれかを行う時の反応時間である. よって, Posner 課題反応時間は単純反応時間に分類される. 単純反応時間の規定要因として, 感覚の種類⁴⁶⁾, 刺激強度⁴⁷⁾, 反応動作の種類⁴⁵⁾, 予告信号の効果^{48, 49)}, 刺激出現の予期^{50, 51)}, 被験者側の条件があると報告されている⁵²⁾. 先行研究で用いられている Posner 課題の設定において^{36, 37, 41, 53, 54)}, 刺激の提示に使用される情報は視覚情報のみであり, 反応動作の種類は標的刺激を検知した際にボタンを押

す動作のみである。刺激強度では、手掛かり刺激と標的刺激の提示に使用する大きさと提示時間、提示する色に差異を認める。予告信号の効果では、第一刺激の開始から第二刺激の開始までの時間間隔である Stimulus Onset Asynchrony (SOA)と刺激間時間間隔(Inter Stimulus Interval : ISI)に差異があり、SOAは0~3000msでありISIは0~4720msである。刺激出現の予期として、Posner課題では一致条件と不一致条件の出現確率がある。一致条件の出現確率は75~90%、不一致条件の出現確率は10~25%である。本研究では、健常者でのPosner課題施行時の脳の活動が詳細に検討されているcorbettaらの方法^{37, 38)}を参考に課題の設定を行う。

また、Posner課題によって得られた反応時間において、外れ値の処理方法を明確にする必要がある。一般的に反応時間の分布は、反応の速さには限界がある一方、不注意や意思決定の遅れ等により非常に遅い反応も一定数生じるため⁵⁵⁾、正の歪度を示す非対称形になると考えられている⁵⁶⁾。そのため外れ値を処理しない状態で平均値を代表値として使用すると、測定の結果が反映されない。反応時間の外れ値の処理方法として中央値の使用があるが、コンピューターシミュレーションを用いた研究⁵⁷⁾では中央値を使用することで、母集団の真の平均値と中央値の差は最大で50msになると報告している。特にサンプルサイズが小さい場合や実験ごとに試行回数が違う場合は、中央値を使用することでバイアスが大きくなると報告されている⁵⁷⁾。その他の外れ値の処理方法として、反応時間の下限を設定する方法と平均値から一定数を越える反応時間を外れ値とする方法が報告されている^{41, 58)}。反応時間の下限について、理想的な状態で純粋な反応時間が測定できるなら、視覚刺激に対する単純反応時間の値はおおよそ100msになる⁵⁹⁾。平均値から一定数を越える反応時間を外れ値とする方法について、平均値に対し標準偏差(Standard Deviation : SD)の3倍から外れたものを外れ値として扱う方法が、全体としては外れ値除去の影響が小さいと報告されている⁶⁰⁾。これらの内容から、本研究では、100ms未満の反応時間を除去し、平均値から3SDを越える反応時間を外れ値とする。

4. 文献検討のまとめ

空間性注意の測定方法としては複数の報告があるが、Posner 課題反応時間は妥当性や信頼性が担保されており、健常若年者・健常高齢者における報告もあることから、POCD の徴候である空間性注意の変化を評価する指標として妥当だと考えられた。そこで本研究では POCD の徴候をボトムアップ注意の低下と定義し、ボトムアップ注意を含めた空間性注意の測定方法として Posner 課題反応時間を採用することとした。

Ⅲ. 概念枠組み

1. 博士研究の目的

序論で記したように、本邦における POCD 対策はその必要性を増しており、理学療法士による身体活動量の増加は有効な対策方法の 1 つと考えられる。しかしながら、POCD の評価指標が定まっていないことや、無作為化比較試験を実施しづらいことからその効果は確認されていない。身体活動量の増加が POCD の予防に繋がることが明らかとなれば、POCD に対する有効な対策方法の確立に貢献すると考えられる。そこで本研究では、POCD の徴候としてボトムアップ注意の低下に着目し、下肢整形外科術後高齢患者における術後の身体活動量がボトムアップ注意の経過にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした。

2. 博士研究の仮説

博士研究では、TKA・THA 術後患者において、術後の身体活動量が低い対象者に比べ、術後の身体活動量が高い対象者はボトムアップ注意の低下が少なくなると仮説を立てた。

3. 博士研究の独創性

POCD は症状として現れることで原疾患の予後を悪化させると報告されていることから¹⁰⁾、症状が出現する前のわずかな認知機能低下を徴候として捉えることが臨床上重要だと考えられる。本研究では、POCD が臨床症状として現れる前の徴候としてボトムアップ注意に着目しており、その徴候に対して身体活動量がどのように影響を与えるのかを検証している点が独創性だと考える。

IV. 方法

1. 対象

先行研究^{31,32)}より、TKA・THA術後患者は、POCDに対する介入を必要とする患者と考えられる。そのため対象者は、2022年1月27日から2022年9月14日に、TKAもしくはTHAの手術を施行するために国際医療福祉大学成田病院に入院した65歳以上の高齢者とした。先行研究では、右利きの者においてPosner課題実施時の脳活動が報告されている³⁷⁾。そのため、本研究でも右利きの者に限定した。①術前に測定の実施が困難だった者、②上肢の機能障害がある者、③視野障害もしくは視力障害がある者、④中枢神経疾患の既往がある者、⑤術前からMMSE26点以下の者、⑥同意が得られない者を除外基準とした。被験者数は、研究実施期間内で取り込み可能な人数とした。

術後のリハビリテーションはTKA・THAともに国際医療福祉大学成田病院のリハビリテーションプロトコルに準じて実施された。プロトコルについて、TKA・THAともに理学療法・作業療法が処方された。理学療法・作業療法ともに術翌日から離床開始・全荷重の指示が出された。理学療法では、術翌日から離床、関節可動域運動、筋力増強運動、基本動作練習、歩行練習が実施された。作業療法では、術翌日から離床、ADL練習が実施された。理学療法・作業療法それぞれにおいて、概ね1日2単位、週5日実施された。入院中のリハビリテーションの実施期間は、概ね転院もしくは退院となる術後14日～21日であった。

2. 研究プロトコル

本研究は、単施設縦断研究である。対象者の取り込み期間は、2022年1月27日～2022年9月14日とした。また、研究実施期間は、2022年1月27日～2022年9月28日とした。

対象者の基本情報、術中所見、血液データ、投薬状況、ADLの状況を電子カルテから抽出した。空間性注意の指標として、Posner課題反応時間を測定した。Posner課題の不

一致条件反応時間をボトムアップ注意の指標とし、一致条件をトップダウン注意の指標とした。Posner 課題の測定時期は、術前・術後 7 日目・術後 14 日目とした。身体活動量の指標として、身体活動量計を使用し歩数を測定した。身体活動量は、術後 1 日目から 14 日目までを測定期間とした。また、認知機能の指標として、MMSE を測定した。MMSE は Posner 課題反応時間の測定日と同日の術前・術後 7 日目・術後 14 日目の測定を実施した。

3. 測定項目

① 基本情報

年齢、性別、身長、体重、BMI(Body Mass Index)、疾患名、併存症、疾患の重症度を抽出した。疾患の重症度は、変形性膝関節症においては Kellgren-Lawrence(KL)分類、変形性股関節症においては日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOA スコア)を抽出した。

② 術中所見

術側、術式、術中鎮静時間、手術時間、術中出血量を抽出した。

③ 血液データ

術前・術後 5 日目の C Reactive Protein (CRP)、ヘモグロビン、総蛋白を抽出した。また、術前のアルブミンを抽出した。アルブミンにおいては、術後は計測していなかったため、術前のデータのみの抽出とした。

④ 投薬状況

中枢神経用薬使用の有無をカルテから抽出した。中枢神経用薬は、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、精神神経用剤とした。

⑤ ADL

術前 ADL として、カルテから入院時の歩行自立度と使用している歩行補助具を抽出した。術後 ADL として、退院時の歩行自立度と使用している歩行補助具を抽出した。病棟歩行自立までの日数として、術後から病棟歩行自立までの日数をカルテから抽出した。

⑥ Posner 課題反応時間

Posner 課題の提示, 反応時間の測定にはノートパソコン(Dell 製, 1920×1080 pixels, リフレッシュレート 60Hz)を使用した。Posner 課題の作成には PsychoPy⁶¹⁾を使用した。PsychoPy は, 刺激の作成と反応時間の収集からデータ分析まで行える Python 言語をベースとした心理実験環境構築用のアプリケーションである。

図 1 に本研究で使用する Posner 課題の設定を示した。試行回数は 1 セッション 160 試行とし, 一致条件と不一致条件の試行タイプはランダムに表示されるように設定した。検者は, 対象者に対してノートパソコンのディスプレイから 60cm 離れた位置に座るよう指示した。また, 標的刺激の検出時にノートパソコンのスペースキーをできるだけ早く押すように指示した。試行回数は 160 試行 1 セッションとした。1 セッションにかかる時間は約 10 分であった。測定場所は, 国際医療福祉大学成田病院の言語聴覚室の個室を使用した。測定前には, 使用するノートパソコンで起動されている実験に不必要なサービスを停止させた。

先行研究では, 術後 7 日以前の認知機能評価は, 鎮静や術後せん妄の影響から正確に検査することができないと報告されている⁵⁾。そのため, 術後初回の Posner 課題反応時間の測定は術後 7 日目とする。また, 国際医療福祉大学成田病院における TKA・THA 後の転院または退院時期は, 術後 14 日目以降となっている。術後 14 日目までは全対象者において, Posner 課題の測定が可能と考えられる。よって Posner 課題の測定時期は, 術前・術後 7 日目・術後 14 日目と設定した。

⑦ 身体活動量

身体活動量の測定には加速度計 (スズケン社製, ライフコーダ, 以下, ライフコーダ) を使用した^{62, 63)}。対象者には, 測定期間中に可能な限り腰ベルトにライフコーダを装着するように説明した。ただし, 入浴時と入眠時には外すように説明した。術後 1 日目から 14 日目までを測定期間とした。術後 1 日目から 7 日目までの 1 日平均歩数と術後 8 日目から 14 日目までの 1 日平均歩数をそれぞれ身体活動量の指標とした。

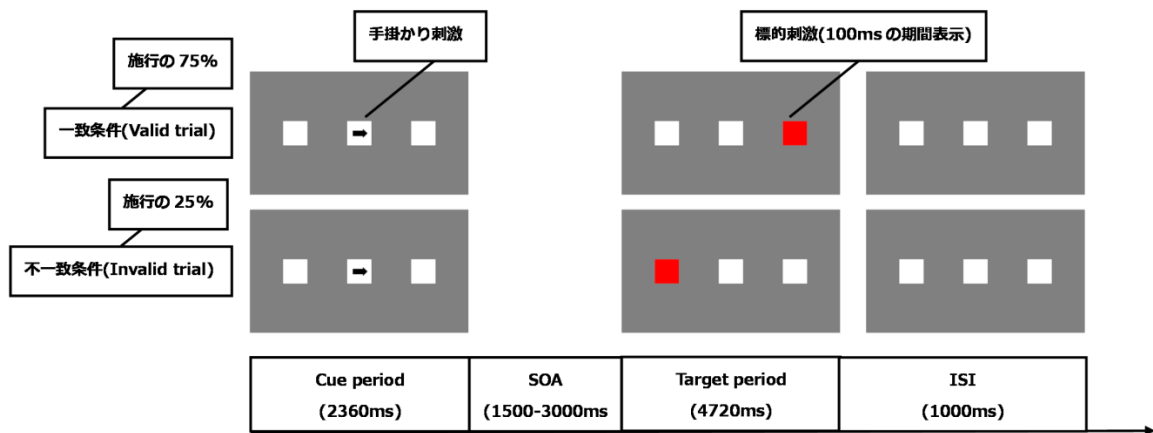


図 1：本研究で使用する Posner 課題の設定

試行開始時に中央の固定点(正方形)と固定点の左右に位置する正方形を表示した。左右の正方形は、視角が約 3.3°に位置するように表示した。試行の開始後に、左または右の正方形を指す手がかり刺激(矢印)を 2360ms の期間、固定点に表示した。左または右の矢印は同確率で表示するように設定した。手がかりの矢印の提示後、ランダムに 1500ms, 2000ms, 2500ms, 3000ms の SOA の後、左右どちらかの正方形が赤く変化する標的刺激を 100ms の期間表示した。一致条件(試行の 75%)では、手がかりの矢印が指している正方形が赤く変化し、不一致条件(試行の 25%)では、手がかりの矢印が指している正方形と反対側の正方形が赤く変化するように設定した。標的刺激の検知後、もしくは標的刺激表示から 4720ms 経過した後、1000ms の ISI を経て次の試行が開始するように設定した。

⑧ 認知機能

認知機能の指標として、MMSE を測定した。MMSE は臨床および研究において国際的にも広く用いられている。MMSE の内容として、見当識、言語性記憶、全般性注意・計算、言語といずれも言語機能を用いる検査が 29 点、図形模写が 1 点の合計 30 点である。また、MMSE は高い検者内・検者間信頼性と妥当性を有する²⁰⁾。一般に MMSE23 点以下を認知症の疑いとするカットオフ値²¹⁾、MMSE26 点以下を MCI の疑いとするカットオフ値²²⁾が使われている。

4. 統計解析

Posner 課題反応時間の代表値の算出方法は、測定で得られたセッション毎の一致条件反応時間(左右 60 試行分)と不一致条件反応時間(左右 20 施行分)の代表値を算出し統計解析に用いた。外れ値の処理方法は、100ms 未満を除去し、平均値から 3SD を越える反応時間を外れ値とし、外れ値を除去した後の平均値を代表値とした。

対象者全体の Posner 課題反応時間の変化を検討するため、1 元配置分散分析(対応あり)を実施した。その後、術後の身体活動量がボトムアップ注意に与える影響を明らかにするため、対象者の群分けを行った。群分けの方法について、先行研究では、身体活動が認知機能に有益であるとする報告は散見されるが^{14, 64)}、認知機能の維持にどの程度の身体活動が必要かは明らかではない。よって、術後の身体活動量が低い対象者に比べ、術後の身体活動量が高い対象者はボトムアップ注意の低下が少なくなるという本研究の仮説から、群分けは、全対象者 22 名のうち術後 1 日目から 7 日目の身体活動量が高い上位 11 名を高身体活動量群とし、下位 11 名を低身体活動量群とした。

群分けの後、年齢、身長、体重、BMI、術中出血量、術前・術後の CRP、術前・術後のヘモグロビン、術前・術後の総蛋白、術前のアルブミンに対応のない t 検定を用いて、群間比較を実施した。術中鎮静時間、手術時間、病棟歩行自立までの日数、MMSE(術前・術後 7 日目・術後 14 日目)、身体活動量(術後 1~7 日、術後 8~14 日)に、マンホイ

ットニーの U 検定を用いて群間比較を実施した。

また、Posner 課題反応時間に対し、活動量×測定時期による 2 元配置分散分析(対応あり)を実施した。交互作用を認めた場合、交互作用の見られた要因間の水準を 1 要因に変更して、再度、分散分析を実施した。すべての統計解析の有意水準は 5%とした。

5. 倫理的配慮

全ての対象者には、事前に本研究の目的と方法、対象者の利益・不利益に関する内容を口頭および書面を用いて十分に説明し、参加の同意を得た。本研究は、国際医療福祉大学倫理委員会の承認後に実施された（承認番号：20-10-182-2）。

V. 結果

1. 全対象者の基本情報の結果

解析対象者は22名であった。研究参加者のフローチャートを図2に示す。また、表1～3に対象者の基本情報、術中所見、血液データ、投薬状況、ADLの状況、MMSE、身体活動量の結果を示す。本研究の対象者において、研究参加に伴い有害事象は認めなかった。また、術後のMMSE得点では、術後7日目においてTKA症例で30.0(29.0-30.0)点、THA症例で30.0(29.0-30.0)点であった。病棟歩行自立までの日数は、TKA症例で6.5(6.0-8.5)日、THA症例で6.0(6.0-6.5)日であり、全ての対象者において病棟歩行自立となった。また、全ての対象者において、病棟生活上で認知機能低下やボトムアップ注意の低下に伴う視空間性障害を示唆する臨床症状、術後せん妄による意識障害は認めなかった。

2. 全対象者におけるPosner課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)の結果

全対象者におけるPosner課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)の結果を表4、図3に示した。すべての条件において有意差を認めなかった。

3. 各群における基本情報の結果

各群における基本情報、術中所見、血液データ、投薬状況、ADLの状況、MMSE、身体活動量の群間比較の結果を表5～7に示した。また、図4、5に各群における身体活動量の箱ひげグラフを示した。術後1～7日目、術後8日目～14日目の身体活動量のみ有意差を認めた($p < 0.05$)。全ての時期におけるMMSEの得点では有意差を認めなかった。

4. Posner課題反応時間に対する二元配置分散分析(対応あり)の結果

Posner課題反応時間に対する二元配置分散分析(対応あり)の結果を表8～11、図6～9に示した。右不一致条件と左不一致条件の反応時間において交互作用を認めた ($p < 0.05$)。

5. 各群における Posner 課題反応時間に対する一元配置分散分析(対応あり)の結果

二元配置分散分析(対応あり)において、右不一致条件と左不一致条件において交互作用を認めたため、各群における一元配置分散分析(対応あり)実施した。統計解析の結果を表 12~13, 図 10~11 に示した。高身体活動量群の右不一致条件において、有意差を認めた ($p < 0.05$)。有意差を認めたため、Shaffer 法による対応のある t 検定を多重比較法として実施した。多重比較法の結果、術前と術後 14 日目、術後 7 日目と術後 14 日目において有意差を認めた ($p < 0.05$)。

6. 各時期における Posner 課題反応時間の群間比較の結果

二元配置分散分析(対応あり)において、右不一致条件と左不一致条件において交互作用を認めたため、各時期における t 検定を群間比較として実施した。統計解析の結果を表 14 に示した。術後 14 日目の右不一致条件、術後 7 日目と 14 日目の左不一致条件において有意差を認めた ($p < 0.05$)。

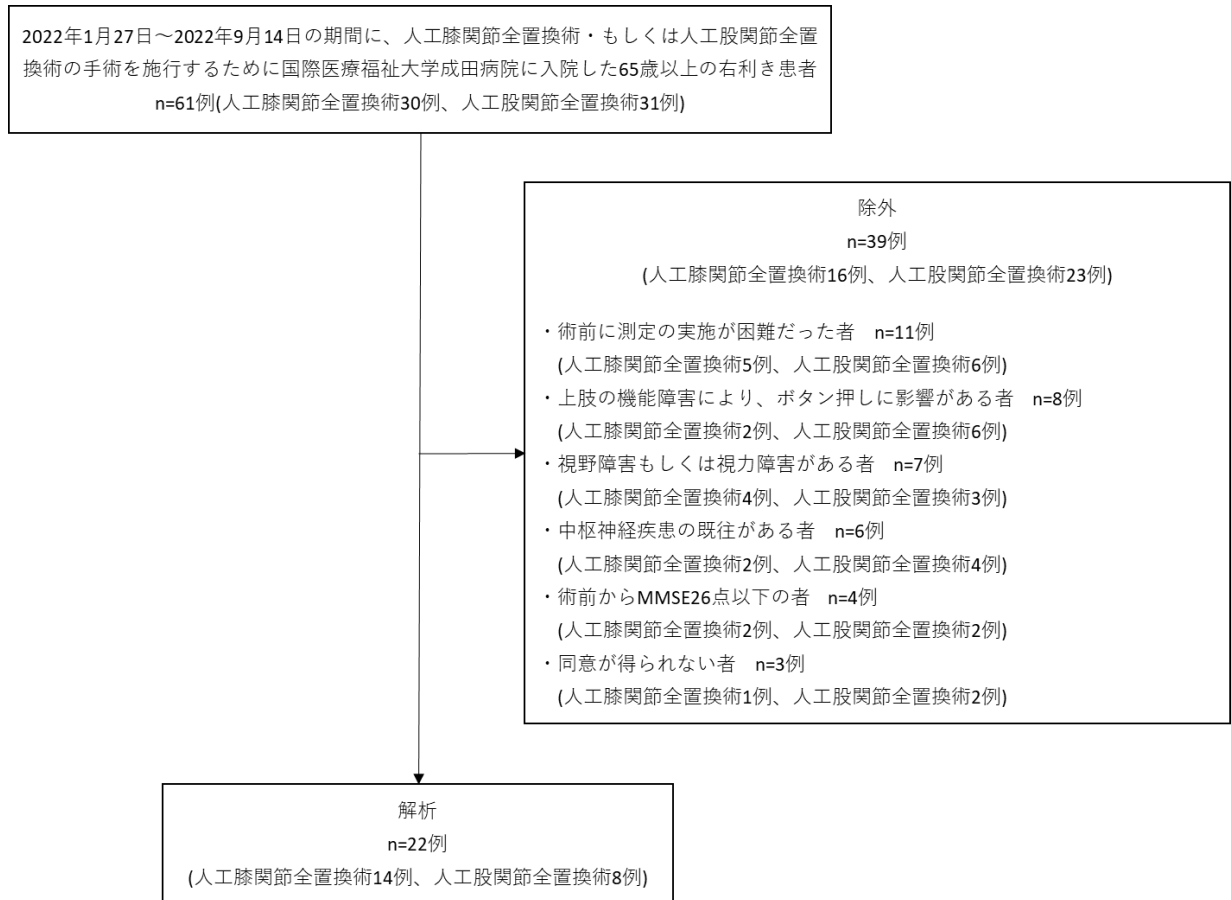


図 2 研究参加者のフローチャート

表 1 全対象者における基本情報

		TKA症例(n=14)	THA症例(n=8)
年齢(歳)		73.9 ± 4.9	70.8 ± 4.5
性別(%)	男性	21.4	12.5
	女性	78.6	87.5
身長(cm)		154.7 ± 7.7	152.5 ± 6.6
体重(kg)		59.0 ± 8.4	48.7 ± 8.5
BMI(kg/m ²)		24.8 ± 2.6	20.5 ± 2.7
併存症(%)	変形性膝関節症	57.1	12.5
	変形性股関節症	0	25.0
	骨粗鬆症	21.4	50.0
	高血圧	35.7	25.0
	糖尿病	28.6	25.0
	人工膝関節置換術	21.4	0
	人工股関節置換術	0	12.5
	腰椎すべり症	0	12.5
	肺気腫	7.1	0
	大動脈弁狭窄症	7.1	0
	慢性腎臓病	7.1	0
膝関節重症度 KL分類(%)	KL 2	7.1	
	KL 3	42.9	
	KL 4	50.0	
股関節重症度 股関節JOAスコア(点)			50.8 ± 10.9

TKA : Total Knee Arthroplasty, THA : Total Hip Arthroplasty, BMI : BMI: Body Mass

Index, KL 分類 : Kellgren-Lawrence 分類, JOA スコア : 日本整形外科学会股関節機能判定基準

年齢, 身長, 体重, BMI, JOA スコアは平均値 ± 標準偏差で示す.

性別, 疾患, 併存症, KL 分類は割合で示す.

表 2 全対象者における術中所見，血液データ，投薬状況

		TKA症例(n=14)	THA症例(n=8)
TKAの術側(%)	右	42.9	
	左	50.0	
	両側	7.1	
THAの術側(%)	右		62.5
	左		37.5
TKAの術式(%)	Trivector	64.3	
	Medial Parapatellar	35.7	
THAの術式(%)	Antero Lateral Supine		100.0
術中鎮静時間(分)		197.6(172.7-197.5)	184.3(159.5-207.7)
手術時間(分)		133.5(105.0-131.0)	132.3(107.5-142.0)
術中出血量(ml)		99.8 ± 91.1	212.7 ± 99.8
術前CRP(mg/dl)		0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
術後CRP(mg/dl)		11.4 ± 3.8	5.8 ± 1.9
術前Hb(mg/dl)		13.4 ± 1.1	13.6 ± 1.6
術後Hb(mg/dl)		10.2 ± 1.4	10.2 ± 1.0
術前TP(mg/dl)		7.2 ± 0.4	7.3 ± 0.4
術後TP(mg/dl)		5.8 ± 0.4	5.6 ± 0.4
術前ALB(mg/dl)		4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.2
中枢神経系用薬使用者(%)		42.9	37.5

TKA : Total Knee Arthroplasty, THA : Total Hip Arthroplasty, CRP : C Reactive

Protein, Hb : Hemoglobin, TP : Total Protein, ALB : Albumin

術中出血量, CRP, TP, Hb, ALB は平均値 ± 標準偏差で示す.

術側, 術式, 中枢神経系用薬使用者は割合で示す.

術中鎮静時間, 手術時間は中央値(第 1 分位数, 第 3 分位数)で示す.

表 3 全対象者における ADL, MMSE, 身体活動量

		TKA症例(n=14)	THA症例(n=8)
術前ADL(%)	独歩自立	85.7	75.0
	杖歩行自立	14.3	12.5
	歩行器歩行自立	0	12.5
術後ADL(%)	独歩自立	7.1	12.5
	杖歩行自立	85.7	75.0
	歩行器歩行自立	7.1	12.5
病棟歩行自立までの日数(日)		6.5(6.0-8.5)	6.0(6.0-6.5)
術前MMSE(点)		30.0(29.0-30.0)	29.0(29.0-30.0)
術後7日目MMSE(点)		30.0(29.0-30.0)	30.0(29.0-30.0)
術後14日目MMSE(点)		30.0(29.5-30.0)	30.0(29.0-30.0)
術後1-7日の身体活動量(歩数)		113.5(46.4-202.3)	118.7(62.6-211.6)
術後8-14日の身体活動量(歩数)		506.4(266.2-619.8)	834.0(139.7-1633.5)

TKA : Total Knee Arthroplasty, THA : Total Hip Arthroplasty, ADL : Activities of Daily Living, MMSE : Mini Mental State Examination

ADL は割合で示す.

病棟歩行自立までの日数, MMSE, 身体活動量は中央値(第 1 分位数, 第 3 分位数)で示す.

表 4 全対象者における Posner 課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差
右不一致条件	486.9 ± 74.3	494.2 ± 90.1	480.1 ± 93.7	n.s.
左不一致条件	481.2 ± 71.2	494.2 ± 89.6	476.6 ± 89.6	n.s.
右一致条件	457.5 ± 62.9	465.9 ± 70.7	457.9 ± 72.9	n.s.
左一致条件	459.4 ± 65.7	465.3 ± 73.1	453.9 ± 69.4	n.s.

単位 : ms

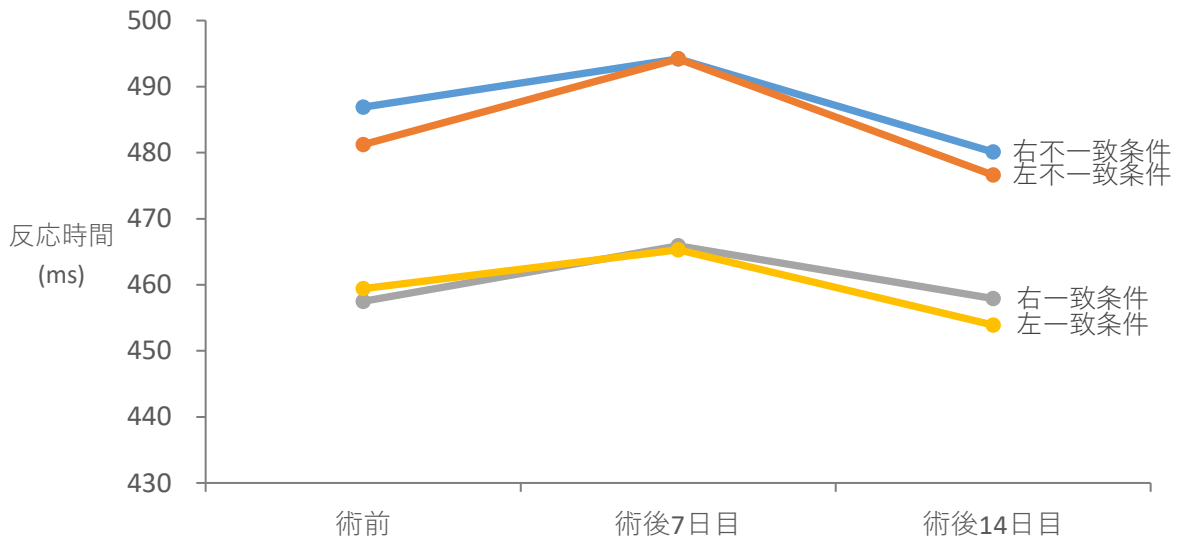


図 3 全対象者における Posner 課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)

全対象者における Posner 課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)の結果を示した。すべての条件において有意差を認めなかった。

表 5 各群における基本情報

		高身体活動群(n=11)	低身体活動群(n=11)	有意差
年齢(歳)		71.3 ± 5.3	74.2 ± 4.7	n.s.
性別(%)	男性	27.3	9.1	
	女性	72.7	90.9	
身長(cm)		153.4 ± 7.5	154.4 ± 7.9	n.s.
体重(kg)		57.1 ± 7.4	53.3 ± 12.1	n.s.
BMI(kg/m ²)		23.1 ± 3.1	23.3 ± 3.8	n.s.
疾患(%)	変形性膝関節症	63.6	63.6	
	変形性股関節症	36.4	36.4	
併存症(%)	変形性膝関節症	36.4	45.5	
	変形性股関節症	0	18.2	
	骨粗鬆症	18.2	45.5	
	高血圧	36.4	27.3	
	糖尿病	36.4	18.2	
	人工膝関節全置換術	9.1	18.0	
	人工股関節全置換術	9.1	0	
	腰椎すべり症	9.1	0	
	肺気腫	9.1	0	
	大動脈弁狭窄症	0	9.1	
膝関節重症度 KL分類(%)	慢性腎臓病	9.1	0	
	KL 2	14.3	0	
	KL 3	14.3	71.4	
	KL 4	71.4	28.6	
股関節重症度	股関節JOAスコア(点)	53.0 ± 16.4	48.7 ± 6.1	

BMI : BMI: Body Mass Index, KL 分類 : Kellgren-Lawrence 分類, JOA スコア : 日本整形外科学会股関節機能判定基準

年齢, 身長, 体重, BMI, JOA スコアは平均値±標準偏差で示す.

性別, 疾患, 併存症, KL 分類は割合で示す.

表 6 各群における術中所見，血液データ，投薬状況

		高身体活動群(n=11)	低身体活動群(n=11)	有意差
TKAの術側(%)	右	28.6	57.1	
	左	57.1	42.9	
	両側	14.3	0	
THAの術側(%)	右	75.0	50.0	
	左	25.0	50.0	
TKAの術式(%)	Trivector	57.1	71.4	
	Medial Parapatellar	42.9	28.6	
THAの術式(%)	Antero Lateral Supine	100.0	100.0	
術中鎮静時間(分)		190.0(170.5-199.5)	186.0(160.0-199.5)	n.s.
手術時間(分)		131.0(120.5-141.5)	111.0(101.5-129.0)	n.s.
術中出血量(ml)		152.5 ± 108.8	129.3 ± 110.1	n.s.
術前CRP(mg/dl)		0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	n.s.
術後CRP(mg/dl)		10.2 ± 5.1	8.6 ± 3.1	n.s.
術前Hb(mg/dl)		14.0 ± 1.1	13.0 ± 1.3	n.s.
術後Hb(mg/dl)		10.4 ± 1.2	10.0 ± 1.3	n.s.
術前TP(mg/dl)		7.3 ± 0.5	7.2 ± 0.4	n.s.
術後TP(mg/dl)		5.6 ± 0.4	5.9 ± 0.3	n.s.
術前ALB(mg/dl)		4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.2	n.s.
中枢神経系用薬使用者(%)		45.5	36.4	n.s.

TKA : Total Knee Arthroplasty, THA : Total Hip Arthroplasty, CRP : C Reactive

Protein, Hb : Hemoglobin, TP : Total Protein, ALB : Albumin

術中出血量, CRP, TP, Hb, ALB は平均値±標準偏差で示す.

術側, 術式, 中枢神経用薬使用者は割合で示す.

術中鎮静時間, 手術時間は中央値(第1分位数, 第3分位数)で示す.

表 7 各群における ADL, MMSE, 身体活動量

		高身体活動群(n=11)	低身体活動群(n=11)	有意差
術前ADL(%)	独歩自立	63.6	100.0	
	杖歩行自立	27.3	0	
	歩行器歩行自立	9.1	0	
術後ADL(%)	独歩自立	9.1	9.1	
	杖歩行自立	81.8	81.8	
	歩行器歩行自立	9.1	9.1	
病棟歩行自立までの日数(日)		6.0(5.0-6.5)	7.0(6.0-8.5)	n.s.
術前MMSE(点)		30.0(29.0-30.0)	29.0(29.0-30.0)	n.s.
術後7日目MMSE(点)		30.0(29.0-30.0)	30.0(29.0-30.0)	n.s.
術後14日目MMSE(点)		30.0(29.5-30.0)	30.0(29.0-30.0)	n.s.
術後1-7日の身体活動量(歩数)		213.1(168.7-315.8)	61.8(39.4-69.1)	*
術後8-14日の身体活動量(歩数)		1321.4(506.4-2026.1)	222.9(123.1-434.4)	*

ADL : Activities of Daily Living, MMSE : Mini Mental State Examination

* : $p < 0.05$

ADL は割合で示す.

病棟歩行自立までの日数, MMSE, 身体活動量は中央値(第 1 分位数, 第 3 分位数)で示す.

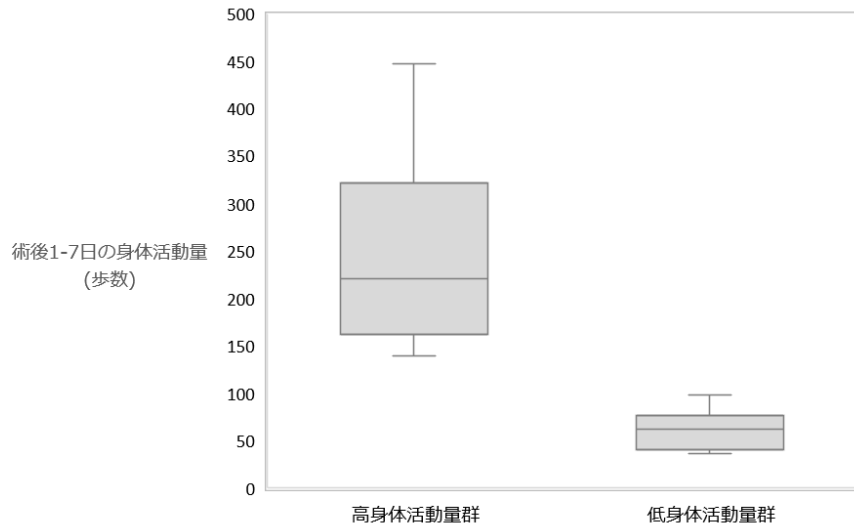


図4 各群における術後1-7日目の身体活動量の箱ひげグラフ

各群における術後1-7日目の身体活動量を箱ひげグラフに示した。箱ひげグラフにおける、ひげの上端と下端は最大値と最小値、箱の上端と下端は四分位範囲を示した。箱内の直線は中央値を示した。

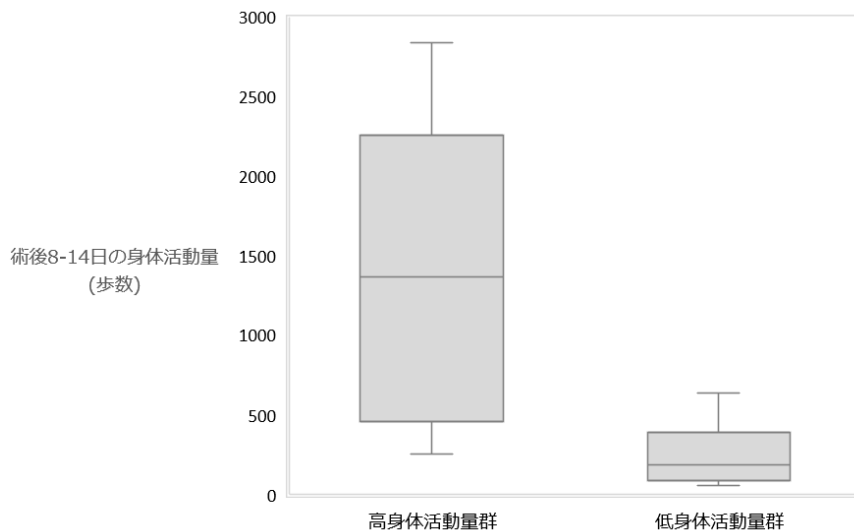


図5 各群における術後8-14日目の身体活動量の箱ひげグラフ

各群における術後8-14日目の身体活動量を箱ひげグラフに示した。箱ひげグラフにおける、ひげの上端と下端は最大値と最小値、箱の上端と下端は四分位範囲を示した。箱内の直線は中央値を示した。

表 8 右不一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差		
				群間	測定時期	群×時期
高身体活動群	470.4 ± 50.4	458.5 ± 61.4	435.5 ± 50.9	n.s.	n.s.	*
低身体活動群	503.4 ± 91.9	529.9 ± 102.4	524.7 ± 107.1			

単位：ms

*：p < 0.05

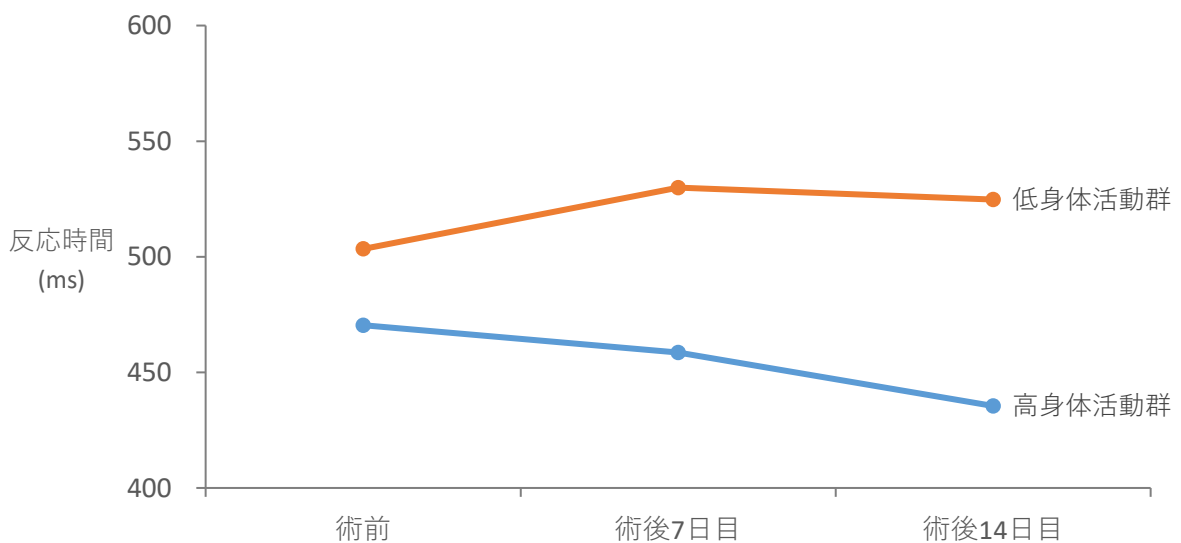


図 6 右不一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

右不一致条件反応に対する，活動量×測定時期による 2 元配置分散分析(対応あり)の結果を示した．いずれの要因も主効果は認めなかったが，交互作用を認めた．

表 9 左不一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差		
				群間	測定時期	群×時期
高身体活動群	467.4 ± 54.3	460.2 ± 77.8	433.2 ± 47.0	n.s.	n.s.	*
低身体活動群	495.1 ± 85.3	528.3 ± 90.9	520.1 ± 102.4			

単位：ms

*：p < 0.05

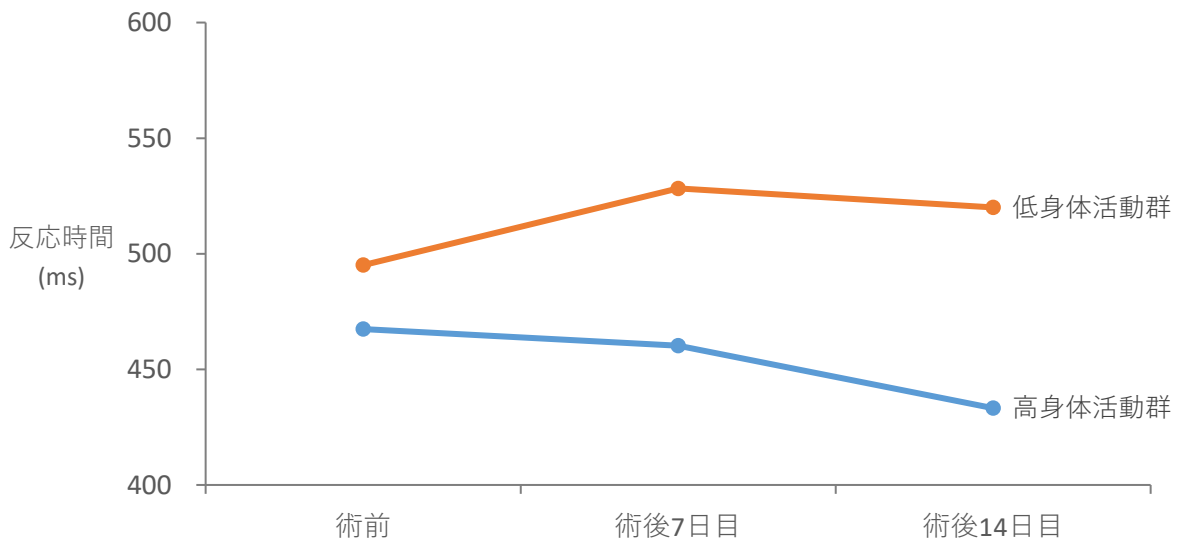


図 7 左不一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

左不一致条件反応に対する，活動量×測定時期による 2 元配置分散分析(対応あり)の結果を示した．いずれの要因も主効果は認めなかったが，交互作用を認めた．

表 10 右一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差		
				群間	測定時期	群×時期
高身体活動群	448.5 ± 57.6	440.8 ± 61.6	426.0 ± 57.3	n.s.	n.s.	n.s
低身体活動群	466.5 ± 69.3	491.0 ± 72.9	489.8 ± 75.2			

単位：ms

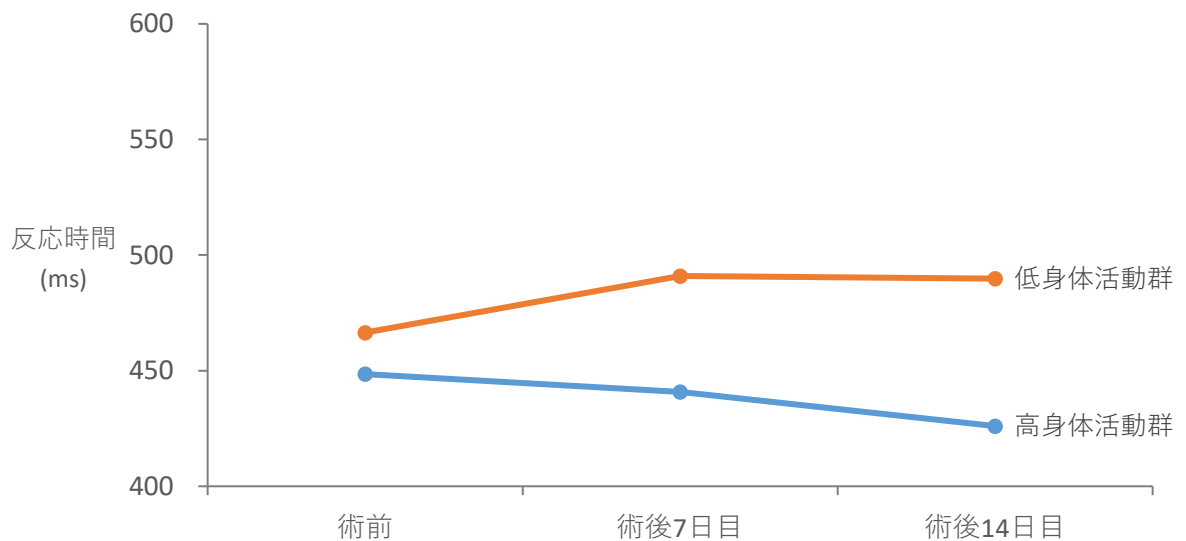


図 8 右一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

右一致条件反応に対する，活動量×測定時期による 2 元配置分散分析 (対応あり)の結果を示した．主効果，交互作用を認めなかった．

表 11 左一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差		
				群間	測定時期	群×時期
高身体活動群	449.6 ± 51.4	434.7 ± 58.6	423.5 ± 50.5	n.s.	n.s.	n.s
低身体活動群	469.3 ± 78.9	496.0 ± 75.5	484.4 ± 74.2			

単位：ms

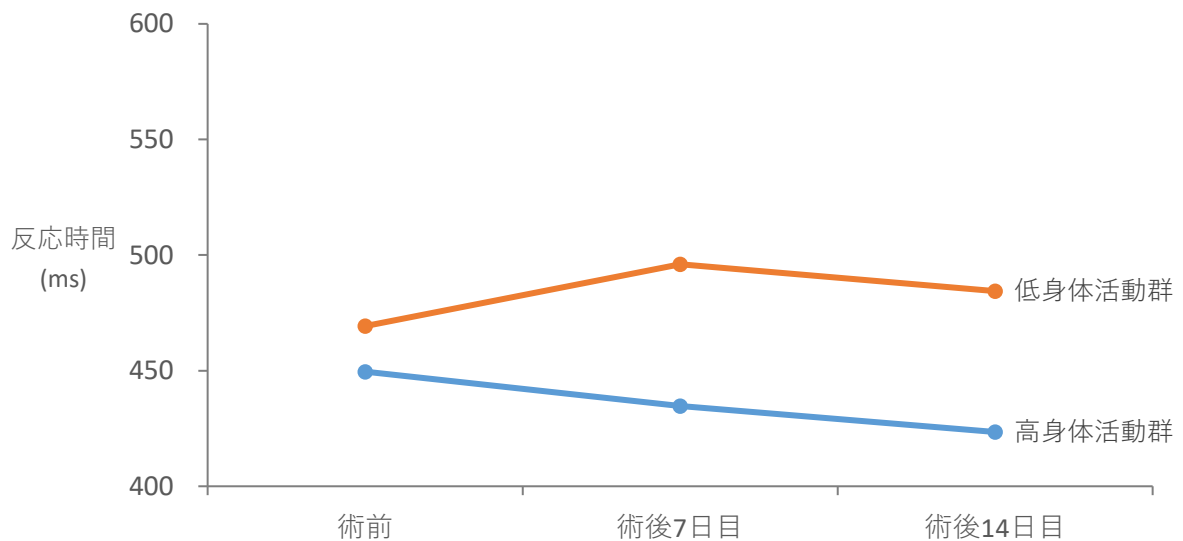


図 9 左一致条件における二元配置分散分析(対応あり)

左一致条件反応に対する，活動量×測定時期による 2 元配置分散分析 (対応あり)の結果を示した．主効果，交互作用を認めなかった．

表 12 高身体活動量群における不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差
右不一致条件	470.4 ± 50.4	458.5 ± 61.4	435.5 ± 50.9	*
左不一致条件	467.4 ± 54.3	460.2 ± 77.8	433.2 ± 47.0	n.s.

単位：ms

*：p < 0.05

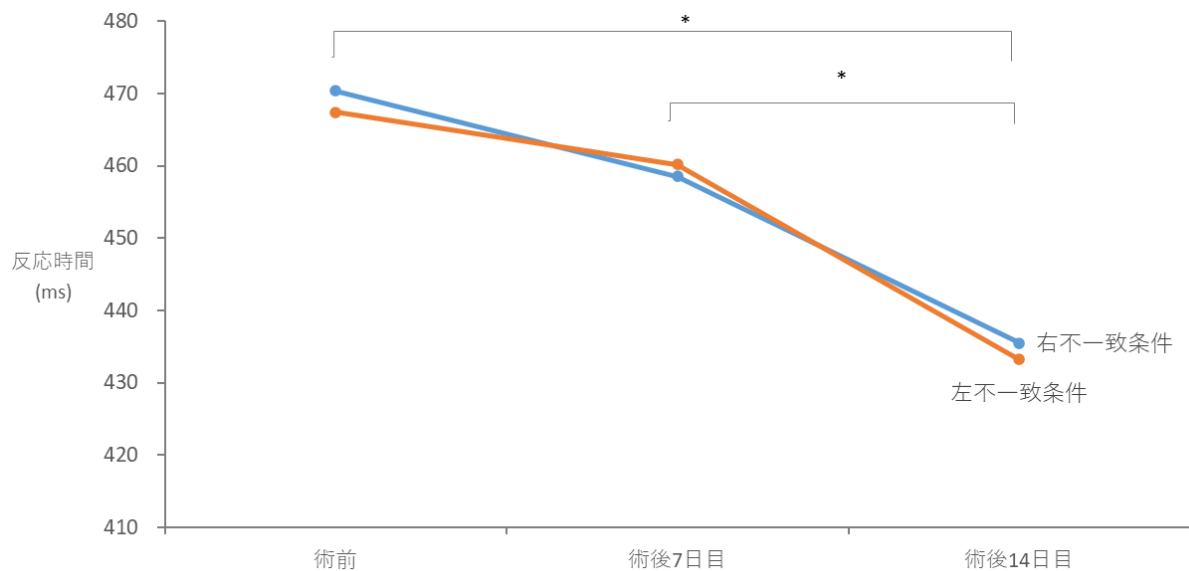


図 10 高身体活動量群における不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)

高身体活動量群における Posner 課題反応時間左右不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)の結果を示した。右不一致条件において有意差を認めた。右不一致条件において、有意差を認めたため Shaffer 法による対応のある t 検定を多重比較法として実施した。多重比較法の結果、術前と術後 14 日目、術後 7 日目と術後 14 日目において有意差を認めた。

*：p < 0.05(右不一致条件における、Shaffer 法による対応のある t 検定)

表 13 低身体活動量群における不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)

	術前	術後7日目	術後14日目	有意差
右不一致条件	503.4 ± 91.9	529.9 ± 102.4	524.7 ± 107.1	n.s.
左不一致条件	495.1 ± 85.3	528.3 ± 90.9	520.1 ± 102.4	n.s.

単位 : ms

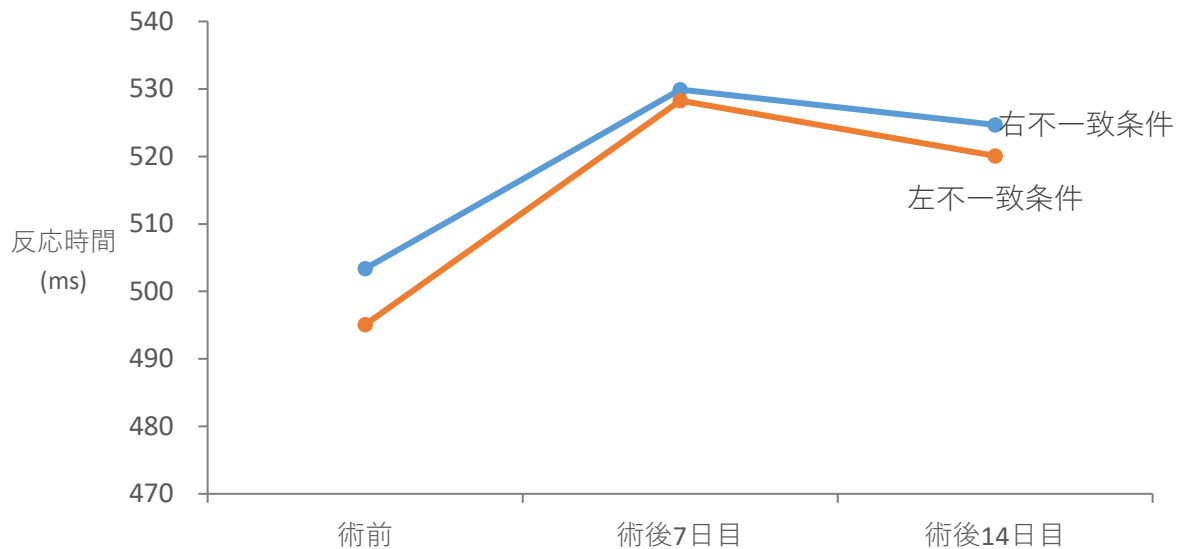


図 11 低身体活動量群における不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)

低身体活動量群における Posner 課題反応時間左右不一致条件の一元配置分散分析(対応あり)の結果を示した。すべての条件において、有意差を認めなかった。

表 14 各時期における不一致条件の群間比較の結果

	高身体活動群(n=11)	低身体活動群(n=11)	有意差
右不一致条件(術前)	470.4 ± 50.4	503.4 ± 91.9	n.s.
右不一致条件(術後7日目)	458.5 ± 61.4	529.9 ± 102.4	n.s.
右不一致条件(術後14日目)	435.5 ± 50.9	524.7 ± 107.1	*
左不一致条件(術前)	467.4 ± 54.3	495.1 ± 85.3	n.s.
左不一致条件(術後7日目)	460.2 ± 77.8	528.3 ± 90.9	*
左不一致条件(術後14日目)	433.2 ± 47.0	520.1 ± 102.4	*

単位 : ms

* : $p < 0.05$

VI. 考察

全対象者における MMSE の結果では、すべての時期において MCI のカットオフ値である 26 点以上であった。そのため、本研究の対象者は MMSE の得点では術前からの認知機能低下は無く、また術後も明らかな POCD の臨床症状は出現していなかったと考えられる。また、各群における Posner 課題反応時間の結果では、術前の高身体活動群の右不一致条件で 470.4ms、左不一致条件で 467.4ms であった。低身体活動群では、右不一致条件で 503.4ms、左不一致条件で 495.1ms であった。各時期における t 検定の群間比較の結果では、術前の Posner 課題反応時間に高身体活動群と低身体活動群に有意差は認めなかった。我々が以前行った研究の結果⁴³⁾では、健常高齢者を対象とした Posner 課題反応時間は不一致条件で 460~470ms となっている。また、測定誤差の大きさを示す MDC95 は、不一致条件で 74ms~92ms となっている。本研究の対象者である高身体活動量群・低身体活動量群の術前の不一致条件反応時間は、いずれも健常高齢者の不一致条件反応時間と比べて測定誤差以上の差はない。また、各群の術前の Posner 課題反応時間に有意差は認めていない。よって、本研究対象者の術前におけるボトムアップ注意の状態は、健常高齢者と比べて明らかな差はないと考えられる。

病棟歩行自立までの日数では、高身体活動群で術後 6.0 日、低身体活動群で 7.0 日となった。先行研究では、TKA 術後患者において、術後の歩行獲得日数は 7.5 日から 11.8 日^{65,66)}と報告されている。また、THA 術後患者において、歩行自立日数は 9.3 日であったと報告されている⁶⁷⁾。これらの内容から、本研究の TKA・THA 術後の対象者における術後経過は、一般的な成績と同様の経過と考えられる。

全対象者における Posner 課題反応時間の一元配置分散分析(対応あり)の結果では、Posner 課題反応時間のすべての条件において有意差を認めなかった。先行研究では POCD に関わる要因として、術前因子として高齢、術前の認知機能低下¹¹⁾。術中因子として、手術侵襲、麻酔薬による影響などが挙げられている⁵⁾。術後因子として、術後の感染症が挙げられている¹²⁾。また、身体活動は認知機能低下の維持や改善に有益であると

報告されている⁶⁴⁾。よって、全対象者における一元配置分散分析(対応あり)では、Posner 課題反応時間が高値または低値になった対象者がおり、有意差を認めていない可能性がある。そこで、身体活動量がボトムアップ注意に与える影響を明らかにするため、身体活動量によって群分けを実施し、Posner 課題反応時間の経過を検討した。

Posner 課題反応時間に対する二元配置分散分析(対応あり)の結果では、右不一致条件と左不一致条件の反応時間において交互作用を認めた。二元配置分散分析(対応あり)において、右不一致条件と左不一致条件において交互作用を認めたため、各群における一元配置分散分析(対応あり)を実施した。その結果、高身体活動量群の右不一致条件において、有意差を認めた($p < 0.05$)。有意差を認めたため、Shaffer 法による対応のある t 検定を多重比較法として実施した。多重比較法の結果、術前と術後 14 日目、術後 7 日目と術後 14 日目において有意差を認めた。USN 患者に対して、Posner 課題を複数セッション実施し反応時間の経過を観察した研究において、セッション回数が増えると反応時間の短縮が確認されている⁶⁸⁾。また、Posner 課題の不一致条件において、標的刺激の発見時には腹側注意ネットワークの一部である TPJ の活動が確認されている³⁸⁾。よって各測定時期において Posner 課題を繰り返し実施することで、Posner 課題実施に関わる脳内ネットワークのシナプス伝達効率が変化し⁶⁹⁾、反応時間に変化が生じたと考えられる。

二元配置分散分析(対応あり)において、右不一致条件と左不一致条件において交互作用を認めたため、各時期における t 検定を群間比較として実施した。高身体活動量群に比べ、低身体活動量群では、術後 14 日目の右不一致条件、術後 7 日目と 14 日目の左不一致条件が有意に高値となった。POCD の病態について、術後の過剰な炎症に起因すると報告されている²⁴⁾。炎症性サイトカインはミクログリアを活性化し⁷⁰⁾、活性化したミクログリアはオートファジーを抑制する。その結果、神経細胞の障害⁷¹⁾や酸化ストレス上昇による神経細胞死が生じる⁷²⁾。上記の内容に対して、身体活動は、ミクログリアの活性化を抑制することでオートファジーの正常化に影響する¹⁴⁾。また、身体活動は、脳由来神経栄養因子発現に作用し、神経細胞の保護に影響することが報告されている¹⁵⁾。よって低

身体活動群において、術後炎症による神経細胞の障害は、腹側注意ネットワークの機能低下を起し、その結果、ボトムアップ注意が低下し不一致条件の反応時間が高値になったと考えられる。

博士研究の目的は、POCDの徴候としてボトムアップ注意の低下に着目し、下肢整形外科術後高齢患者における術後の身体活動量がボトムアップ注意の経過にどのような影響を与えるのかを明らかにすることとした。研究結果より、下肢整形外科術後高齢患者において、術後の身体活動量が低い対象者に比べ、術後の身体活動量が高い対象者はボトムアップ注意の低下が少ないことが明らかになった。よって、下肢整形外科術後高齢患者における術後の身体活動量がボトムアップ注意の経過に与える影響を明らかにすることができたと考える。

博士研究では、POCDが臨床症状として現れる前の徴候としてボトムアップ注意に着目した。高身体活動量群と低身体活動量群のMMSEの結果では、全ての時期において有意差を認めなかった。しかしPosner課題反応時間では、高身体活動量群に比べ、低身体活動量群では、術後14日目の右不一致条件、術後7日目と14日目の左不一致条件が有意に高値となった。先行研究では、軽度の認知機能低下を認める高齢者では、ボトムアップ注意を制御する腹側注意ネットワークの機能的接続性の低下が報告されており²⁸⁾、この結果は、POCDの症状が出現する前のわずかな認知機能低下を捉えている可能性がある。しかし本研究において、対象者のMMSEの結果は術後2週間までしか実施しておらず、今回得られた手術に伴うボトムアップ注意の低下が長期的に認知機能低下に影響するか明らかではない。よって、今回得られた低身体活動量低下群におけるボトムアップ注意の低下は、POCDが疑われる可能性としかいえない。

今後、POCDを予防・改善するための理学療法介入を検討していく必要がある。本研究において、身体活動量はボトムアップ注意の維持・向上に影響することが示唆された。身体活動量の向上はPOCD予防・改善において有益な理学療法介入となる可能性があり、効果検証を行っていく必要がある。

博士研究では、POCDの徴候としてボトムアップ注意の低下に着目し、下肢整形外科術後高齢患者における術後の身体活動量がボトムアップ注意の経過に与える影響を明らかにした。博士研究の成果は、下肢整形外科術後高齢患者におけるPOCD予防のための評価・介入方法の発展に貢献すると考えられる。

VII. 研究の限界

本研究ではいくつかの限界がある。

まず、サンプルサイズが十分ではない点がある。今後はサンプル数を増やし、統計解析を実施する必要がある。

研究方法において、Posner 課題実施時に視線計測を実施しておらず、固視点の注視が維持できていたか明確では無い。先行研究では、高齢者や USN 患者を対象にした Posner 課題において、口頭で固視点への注視を維持するよう指示することで、注視を維持できたと報告されている。本研究の測定においても、先行研究と同様に固視点への注視を口頭にて指示した。しかし、本研究の対象者において、手術後の測定時期ではわずかに認知機能が低下している可能性があり、口頭指示が正確に伝わっていたかは明確では無い。今後は、Posner 課題実施時の視線計測を行う必要があると考えられる。

また、対象者の脳機能を機能的磁気共鳴画像法(Functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI)などで測定できていないため、今回得られた反応時間の結果や考察に関わる脳の領域の活動の関連を検討できていない。今回は、先行研究の結果を根拠にし、考察を実施した。今後は対象者の脳機能を測定する必要がある。

最後に、本研究では、対象者の MMSE の結果は術後 2 週間までしか実施しておらず、今回得られた手術に伴うボトムアップ注意の低下が長期的に認知機能低下に影響するか明らかではない。今後、対象者の長期的な MMSE の経過を評価し、ボトムアップ注意の低下と MMSE で表される認知機能との関連を明らかにする必要がある。

以上のことを検討していくことで、高齢者の認知機能低下予防のための評価・介入方法の発展に貢献できると考えられる。

謝辞

博士論文の作成にあたり、御指導を賜りました国際医療福祉大学大学院西田裕介教授、竹内真太講師に深厚なる謝意を表します。

西田裕介教授には、大学院に導いて頂き、修士課程から研究や臨床の基礎となる考え方をご指導頂くとともに、常に暖かい励ましを頂きました。心より感謝を申し上げます。

竹内真太講師には、多大なる御指導を頂きました。修士課程から、研究への取り組み方ご指導を頂きました。竹内先生のおかげで、自分自身の研究という意識を持つことができ、研究に主体的に取り組むことができました。ここに深く感謝致します。

研究データの測定に関してご協力頂いた、国際医療福祉大学医学部整形外科学教室の石井賢主任教授、国際医療福祉大学医学部脳神経外科学教室の河島雅到主任教授、国際医療福祉大学医学部脳神経内科学教室の村井弘之主任教授に心よりお礼申し上げます。また、対象者の皆様、国際医療福祉大学成田病院リハビリテーション技術部のスタッフの皆様にも心よりお礼申し上げます。

最後に、今日まで私を育ててくれた家族、大学院生活を支えてくれた妻と2人の息子に心より感謝致します。

引用文献

- 1)全日本病院協会. 2021. 病院のあり方に関する報告書（2021年版） .
https://www.ajha.or.jp/voice/pdf/arikata/2021_arikata.pdf 2022.12.10
- 2)Chow WB, Rosenthal RA. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: A best practices guideline from the american college of surgeons national surgical quality improvement program and the american geriatrics society. *Journal of The American College of Surgeons*. 2012;215:453-466
- 3)Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Experimental Gerontology*. 2020;130:110791
- 4)Le Y, Liu S, Peng M, et al. Aging differentially affects the loss of neuronal dendritic spine, neuroinflammation and memory impairment at rats after surgery. *PLoS One*. 2014;9:e106837
- 5)Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. *BJA Education*. 2021;21:75-82
- 6)Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: Isopod1 study. *The Lancet*. 1998;351:857-861
- 7)Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial. *Jama*. 2002;287:1405-1412
- 8)Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: A pathological mechanism mimicking alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010;65:388-395
- 9)Wei P, Yang F, Zheng Q, et al. The potential role of the nlrp3 inflammasome activation as a link between mitochondria ros generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13

- 10) Leslie M. The post-op brain. *Science*. 2017;356:898-900
- 11) Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Current Opinion in Critical Care*. 2011;17:376-381
- 12) Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. Bis-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2013;25:33-42
- 13) Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:2267-2273
- 14) Casaletto KB, Lindbergh CA, VandeBunte A, et al. Microglial correlates of late life physical activity: Relationship with synaptic and cognitive aging in older adults. *The Journal of Neuroscience*. 2022;42:288-298
- 15) Dao E, Hsiung GR, Liu-Ambrose T. The role of exercise in mitigating subcortical ischemic vascular cognitive impairment. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144:582-594
- 16) 日本神経学会. 2017. 認知症疾患診療ガイドライン 2017.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html 2022.10.19
- 17) Pangman VC, Sloan J, Guse L. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: Implications for clinical practice. *Applied Nursing Research*. 2000;13:209-213
- 18) NAKAOKI S, MURATA Y, SATO J, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the frontal assessment battery in patients with the frontal variant of frontotemporal dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007;61:78-83
- 19) Molteni E, Pagani E, Strazzer S, et al. Fronto-temporal vulnerability to disconnection in paediatric moderate and severe traumatic brain injury. *European Journal of Neurology*. 2019;26:1183-1190
- 20) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for

- grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12:189-198
- 21) Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175:1450-1458
- 22) Smith T, Gildeh N, Holmes C. The montreal cognitive assessment: Validity and utility in a memory clinic setting. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52:329-332
- 23) Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *International Psychogeriatrics*. 2014;26:1247-1262
- 24) Tan XX, Qiu LL, Sun J. Research progress on the role of inflammatory mechanisms in the development of postoperative cognitive dysfunction. *BioMed Research International*. 2021;2021:3883204
- 25) 鈴木 匡. 脳損傷からみたヒトの視・空間認知機能のしくみ. *認知神経科学*. 2017;19:77-77
- 26) Katsuki F, Constantinidis C. Bottom-up and top-down attention: Different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist*. 2013;20:509-521
- 27) Shomstein S, Gottlieb J. Spatial and non-spatial aspects of visual attention: Interactive cognitive mechanisms and neural underpinnings. *Neuropsychologia*. 2016;92:9-19
- 28) Zhang Z, Zheng H, Liang K, et al. Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and alzheimer's disease: An fmri study. *Neuroscience Letters*. 2015;585:160-165
- 29) Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2020;79:819-828
- 30) 日本人工関節学会. 2020. 人工関節登録調査報告書.
<https://jsra.info/data/pdf/report-all-cases.pdf> 2022.12.10

- 31)Morioka N, Moriwaki M, Tomio J, et al. Dementia and patient outcomes after hip surgery in older patients: A retrospective observational study using nationwide administrative data in japan. PLoS One. 2021;16:e0249364
- 32)Wang L, Seok S, Kim S, et al. The risk factors of postoperative delirium after total knee arthroplasty. The Journal of Knee Surgery. 2017;30:600-605
- 33)Posner MI. Orienting of attention. Quarterly Journal of Experimental Psychology. 1980;32:3-25
- 34)Machner B, Könemund I, von der Gablentz J, et al. The ipsilesional attention bias in right-hemisphere stroke patients as revealed by a realistic visual search task: Neuroanatomical correlates and functional relevance. Neuropsychology. 2018;32:850-865
- 35)Takamura Y, Fujii S, Ohmatsu S, et al. Pathological structure of visuospatial neglect: A comprehensive multivariate analysis of spatial and non-spatial aspects. iScience. 2021;24:102316
- 36)Doricchi F, Macci E, Silvetti M, et al. Neural correlates of the spatial and expectancy components of endogenous and stimulus-driven orienting of attention in the posner task. Cerebral Cortex. 2010;20:1574-1585
- 37)Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, et al. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. Nature Neuroscience. 2000;3:292-297
- 38)Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, et al. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. Nature Neuroscience. 2005;8:1603-1610
- 39)Zuanazzi A, Noppeney U. The Intricate Interplay of Spatial Attention and Expectation: a Multisensory Perspective. Multisens Res. 2020;33:383-416
- 40)Feher Da Silva C, Baldo M. Computational models of the posner simple and choice

- reaction time tasks. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2015;9:81
- 41) Hedge C, Powell G, Sumner P. The reliability paradox: Why robust cognitive tasks do not produce reliable individual differences. *Behavior Research Methods*. 2018;50:1166-1186
- 42) Akiyama K, Takeuchi S, Makihara Y, et al. Minimum detectable change in reaction time to the posner task due to change in sustained attention. *Journal of Physical Therapy Science*. 2022;34:257-261
- 43) 秋山和也. ボトムアップ注意の評価方法確立へ向けた Posner 課題反応時間の信頼性の検討. 国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科修士論文. 2020(未公開)
- 44) Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*. 1969;30:412-431
- 45) 吉岡 博, 石倉 充. 聴覚・視覚への繰り返し刺激に対する反応時間の変化について. *音声言語医学*. 1987;28:227-238
- 46) Kohfeld DL. Simple reaction time as a function of stimulus intensity in decibels of light and sound. *Journal of Experimental Psychology*. 1971;88:251-257
- 47) Teichner WH, Krebs MJ. Laws of the simple visual reaction time. *Psychological Review*. 1972;79:344-358
- 48) Niemi P, Näätänen R. Foreperiod and simple reaction time. *Psychological Bulletin*. 1981;89:133-162
- 49) Suchoon SM, Kersey R. Foreperiod effect on time estimation and simple reaction time in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychology*. 1980;36:94-99
- 50) Karlin L. Reaction time as a function of foreperiod duration and variability. *J Exp Psychol*. 1959;58:185-191
- 51) Drazin DH. Effects of foreperiod, foreperiod variability, and probability of stimulus occurrence on simple reaction time. *J Exp Psychol*. 1961;62:43-50
- 52) 大山 正. 反応時間研究の歴史と現状. *人間工学*. 1985;21:57-64

- 53) Li Y, Li C, Wu Q, et al. Decreased resting-state connections within the visuospatial attention-related network in advanced aging. *Neuroscience Letters*. 2015;597:13-18
- 54) Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, et al. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *The Journal of Neuroscience*. 1984;4:1863-1874
- 55) Ratcliff R. Methods for dealing with reaction time outliers. *Psychol Bull*. 1993;114:510-532
- 56) Heathcote A, Popiel SJ, Mewhort DJK. Analysis of response time distributions: An example using the stroop task. *Psychological Bulletin*. 1991;109:340-347
- 57) Miller J. A warning about median reaction time. *Journal of Experimental Psychology*. 1988;14:539-543
- 58) Ross DA, Richler JJ, Gauthier I. Reliability of composite-task measurements of holistic face processing. *Behavior Research Methods*. 2015;47:736-743
- 59) 大久保 街亜. 反応時間分析における外れ値の処理. *専修人間科学論集*. 2011;1:81-89
- 60) Miller J. Reaction time analysis with outlier exclusion: Bias varies with sample size. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1991;43:907-912
- 61) Peirce JW. Psychopy--psychophysics software in python. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007;162:8-13
- 62) Kato K, Iwamoto K, Kawano N, et al. Differential effects of physical activity and sleep duration on cognitive function in young adults. *Journal of Sport and Health Science*. 2018;7:227-236
- 63) Kumahara H, Schutz Y, Ayabe M, et al. The use of uniaxial accelerometry for the assessment of physical-activity-related energy expenditure: A validation study against whole-body indirect calorimetry. *The British Journal of Nutrition*. 2004;91:235-243
- 64) Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical activity, cognition, and brain outcomes: A review of the 2018 physical activity guidelines. *Medicine and Science in*

Sports and Exercise. 2019;51:1242-1251

- 65)林 祐, 吉原 聡, 吉田 久ら. 人工膝関節置換術後早期の自動膝関節可動域は自立歩行獲得期間や在院日数に影響する. 理学療法学. 2019;46:417-422
- 66)白井利明, 伊藤淳, 伊藤真紀. 人工膝関節全置換術後の歩行能力回復に関する予測因子. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine. 2011;48:212-217
- 67)Meneghini RM, Smits SA. Early discharge and recovery with three minimally invasive total hip arthroplasty approaches: A preliminary study. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2009;467:1431-1437
- 68)Turgut N, Jansen A-L, Nielsen J, et al. Repeated application of the covert shift of attention task improves endogenous but not exogenous attention in patients with unilateral visuospatial inattention. Brain and Cognition. 2021;151:105732
- 69)吉尾 雅春, 森岡 周, 奈良 勲ら. 神経理学療法学. 東京: 医学書院, 2018.
- 70)Yamawaki Y, Wada Y, Matsui S, et al. Microglia-triggered hypoexcitability plasticity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex. Current Research in Neurobiology. 2022;3:100028
- 71)Ono M, Komatsu M, Ji B, Takado Y, et al. Central role for p62/sqstm1 in the elimination of toxic tau species in a mouse model of tauopathy. Aging Cell. 2022;21:e13615
- 72)Choong CJ, Okuno T, Ikenaka K, et al. Alternative mitochondrial quality control mediated by extracellular release. Autophagy. 2021;17:2962-2974