

200718074A

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

認知症の包括的ケア提供体制 の確立に関する研究

（H19－長寿－一般－023）

平成19年度

総括・分担研究報告書

平成20(2008)年3月

主任研究者 柳澤 信夫

関東労災病院

目 次

I. 総括研究報告書

- 認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究 1
柳澤 信夫

II. 分担研究報告書

1. 認知症の予防・発症遅延のための方法開発に関する研究11
朝田 隆
2. 食事による認知症の予防に関する研究49
植木 彰
3. 認知症の包括的ケア体制の確立に関する研究55
小長谷陽子
4. 生活習慣病と認知症—各種降圧剤の認知症進行への影響—77
荒井 啓行
5. 認知症の予防・治療・介護における戦略的・総合的対策の確立
—認知症の地域連携—81
鳥羽 研二
6. 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究
—身体合併症発症時の一般病院での認知症対応システムの確立—249
鷺見 幸彦
7. デイサービス利用者に対する非薬物療法の無作為化介入研究251
武田 雅俊
8. 認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究269
服部 秀幸
9. 認知症家族支援プログラムの開発と評価に関する研究273
遠藤 英俊
10. わが国の一般生活者における認知症の病名告知への希望に関する探索的検討277
荒井由美子
11. 身体合併症を有する認知症患者の受け入れ状況についての研究
—病院に対するアンケート調査—295
長谷川友紀
12. 認知症患者の医療機関の受診・入院に関する研究
—介護者対象のアンケート調査から—303
長谷川友紀

主任研究報告書

認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究
(H19-長寿-一般-023)

主任研究者 柳澤 信夫 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院 院長

研究要旨：現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症のケアに対する包括的かつ実効的な対策を確立する。昨年度実施したプロジェクト型研究によって明らかとなった認知症ケアに関する問題点をふまえ、本研究では全国での実施を見据えたパイロット研究をスタートした。

分担研究者

朝田 隆 筑波大学臨床医学系精神医学教授
植木 彰 自治医科大学附属
大宮医療センター神経内科教授
小長谷陽子 認知症介護研修・研究
大府センター研究部長
荒井啓行 東北大学大学院医学系研究科
先進漢方治療医学教授
鳥羽研二 杏林大学医学部高齢医学教授
鷺見幸彦 国立長寿医療センター
外来診療部長
武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科
情報統合医学・精神医学教授
服部英幸 国立長寿医療センター
行動・心理療法科医長
遠藤英俊 国立長寿医療センター
包括診療部長
荒井由美子 国立長寿医療センター
長寿政策科学研究部部長
長谷川友紀 東邦大学医学部
医療政策・経営科学教授

A. 研究目的

現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症のケアに対する包括的かつ実効的な対策を確立する。今後認知症に対する治

療と介護の負担は質量ともに多大となると危惧されており、その対策は日本の認知症研究の英知を集め十分な研究計画にもとづく、実効性の高いものとしなければならない。実効的な総合的対策が確立し、全国で実施可能になれば、日本の認知症のケアにかかわる多くの問題が軽減あるいは改善できる。昨年度実施したプロジェクト型研究によって明らかとなった認知症ケアに関する問題点をふまえ、本研究では全国での実施を見据えたパイロット研究をスタートする。

B. 研究方法

ケアに関連した治療・介入については漢方などの薬物療法による介護負担軽減に有用な薬物を探索的に調査する。要介護認定ランクMの治療介護ネットワークの確立、身体合併症発症時の一般病院での認知症対応システムの確立を目指して現状調査を行う。

ケアの評価では在宅認知症患者の地域における情報共有システムの開発、家族支援プログラムの開発、ケアの質の評価に関する研究を行い地域モデルを構築する。

ケアスタッフの教育については、現在予定されているマニュアルの検証を行う。

また全体に関わる問題として上記研究の研究

デザインの検討、認知症ケアに関するニーズ調査を行う。

(倫理面での配慮) 研究の多くはアンケート調査であり、患者個人への危険不利益はない。一部の介入研究ではそれぞれの分担研究者の施設において倫理委員会の審査を受け承認されている。

C. 研究結果

【全体研究】—認知症対策の社会的ニーズに関する研究—社会の高齢化とともに認知症が増加しており、その介護負担は大きな社会問題となっている。実際に認知症患者の介護を経験した(している)介護者に対し、介護負担に関する介護の実態を調査し、よりよい認知症ケアの体制を確立するための基礎的な資料とすることを目的としている。具体的には東北大学、筑波大学、国立長寿医療センター、大阪大学のもの忘れ外来に通院中の患者家族に対してアンケート調査を行った後、東邦大学において解析を行う。

【個別研究】

朝田は AD の前駆状態を含む概念とみなされる Mild Cognitive Impairment(MCI)状態にある 65 歳以上の住民を対象に運動介入を行い、その効果を検討した。その作業仮説は、「MCI と診断される高齢者では認知機能のみならず運動量も低下している。このような高齢者に運動を習慣づけると認知機能も改善する。」にある。認知機能テストを介入研究開始時、その 1 年前、1 年後に実施した。初回と 2 回目の認知機能検査結果から MCI 状態にあると診断された住民を介入の対象にした。5 つの認知ドメインに着目して、それぞれについて、年齢と教育年数、性別を制御した平均値マイナス 1SD をカットオフ値とした。認知テストの成績において、記憶のドメインがカットオフ以下でありかつ認知症とは診断されないケースを Amnestic-MCI と診断した。また記憶以外のドメインについて同様の定義で Nonamnestic-MCI を設定した。対照は同じ初回

と 2 回目の認知機能検査において認知機能障害はないとされた住民である。前半の 1 年間は観察のみの期間と位置づけて、後半 1 年間に有酸素運動による介入を行った。運動量は日々記録してもらい、3 ヶ月ごとに記入状態をチェックした。

結果として 77% の対象が 1 年間の介入を遂行した。こうした対象において 1、2、3 回の成績(5 つのドメインそれぞれについて)を比較検討した。同じテストを繰り返しやれば成績が上がる現象を「学習効果」という。本研究では、介入効果を吟味する準備段階としてこれを検討した。

対象の Amnestic MCI と Nonamnestic-MCI では記憶について、初年度の学習効果はなかったが、対照ではそれがあった。2 回目と 3 回目との差($\Delta 2$)では、対象のうち Amnestic-MCI で $\Delta 2$ は有意に 0 より大きかった。しかし Nonamnestic-MCI についてはこれが認められなかった。対照では、2 回目も記憶についての学習効果があった。

植木はアルツハイマー病 (AD) 患者の栄養学的問題点のうち、過剰の危険因子としては、エネルギーの摂取過剰、総脂質・飽和脂肪酸の摂取過剰、甘いものの摂取過剰があり、これらの食行動は中高年期のメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、肥満といったものに極めて密接に関係していることを指摘した。一方、欠乏の危険因子としては野菜・果物の摂取不足、魚の摂取不足が関係し、栄養素としては抗酸化ビタミン、葉酸、n-3 多価不飽和脂肪酸の欠乏としてあらわれている。植木らの調査では AD 患者の 94.5% にソウエネルギー摂取過剰を認め、42.6% に高インスリン血症を認めた。AD 患者は野菜を好まず、菓子類・甘いもの・脂肪分でエネルギーを摂取していた。すなわち AD の栄養学的根本問題は、N/C 比 (N: nutrient、C: total calorie) の低い食事をこのむことにあった。また、高インスリン血症を示した例では、健常者に比して有意に大量の菓子類・精製白糖を摂取して

いた。前述の食行動を是正する栄養指導を2年間継続したところ、遵守の良い群では登録時の認知機能を維持ないしは軽度改善していたが、遵守の悪い群では自然経過と同様に認知機能が低下した。改善群はエネルギー摂取と生成白糖の摂取が減少し、野菜の摂取が増加していたが、悪化群では逆の傾向が見られた。魚の摂取に関しては改善群、悪化群ともに介入によって増加しており両群に差はなかった。栄養指導プラス野菜ジュースによる介入は栄養指導単独介入よりもさらに認知機能を改善させることはなかったが、個人間のばらつき（標準偏差）を少なくした。

荒井は各種降圧剤の認知症進行への影響ことにARBに注目して他の降圧剤に比べてADの進行に対しどう作用するかを検討した。降圧剤服用後のMMSE値の年変化を比較したところARB群が最小であり(1.3 ± 0.15)、CCB群が最大であった(5.2 ± 0.38)。脳移行性ACE-I群と非脳移行性ACE-I群を比較したところ、以前我々のグループが報告した結果と同様に前者におけるMMSEの低下は後者のものより有意に小さかった(1.9 ± 0.20 v. s. 4.0 ± 0.38, p<0.01)。4群をMMSE値の低下が小さい順に並べるとARB群、脳移行性ACE-I群、非脳移行性ACE-I群、CCB群の順であり、ARB群と脳移行性ACE-I群のMMSE値の低下はいずれも非脳移行性ACE-I群とCCB群のそれに比較し有意に小さいものであった。

武田はデイサービス利用者に対する非薬物療法の無作為化介入研究を行い、認知症予防に関し2種類（音読と計算を中心とするプログラムとレクリエーション群）の非薬物療法の無作為化介入研究を行っている。対象はデイサービス利用者で週2回、6ヶ月のプログラムに参加する。次の6ヶ月は他方のプログラムに参加する（クロスオーバー法）。評価者は各プログラム実施にかかわらない各施設外のスタッフが行うことによりブラインド化されている。現在約100名が参加している。

バイオマーカーの開発については血清中plasmalogenがアルツハイマー病で減少していることを見出している。

鳥羽は軽度認知機能障害や認知症や早期発見のためには、地域、外来、入院など様々な「居場所」において取りうる発見方法が異なることに注目した。これは、簡便性、時間、コスト、信頼性などの要素とともに、対象の絶対数と認知機能低下の予測される数によって、早期診断の手法も選択されなければならないことを意味する。軽度認知機能障害(MCI)と軽症認知症との検討によって、手段的ADLの早期発見における有用性とさらに簡易な問診表における予備的検討を行った。その結果として3つの方向から検討した。ひとつは地域支援事業における認知症スクリーニングであり、第2に質問紙法などの生活機能評価の意味第3には地域連携会議の開催、討議に関するものである。

三鷹市においては、10110名が受診し、認知機能に関し、特定高齢者の選定基準により特定高齢者と決定された298名の78%が該当したが、全受診者の中では、2.3%にすぎなかった。2) 質問紙法などの生活機能評価の意味

スクリーニング検査方法の探索的調査として、手段的ADL検査の、買物、料理、服薬管理が早期に低下しており、男性では買物、女性では料理が出来ないことが、初期認知症とMCIとの鑑別に役立つことが判明した（

3) 地域連携会議の開催、討議

三鷹・武蔵野認知症連携を考える会を杏林大学もの忘れセンターでに開催した。参加者は、行政（三鷹、武蔵野保健医療担当者）、医師会（三鷹医師会会長、武蔵野医師会会長、各医師会生涯教育担当理事）、中核医療機関医師、MSW、コメディカルである。討議事項は、地域連携を考える会設立の経緯、自己紹介・課題の自由討論で、主要な課題として(1)診療機関の受け入れ情報(外来)

(2)合併症の入院受け入れ情報(3)周辺症状激化時の紹介機関(4)福祉サービスのデータマップ化(5)以上を踏まえた地域クリニカルパスの作成(6)センターの教育機関としての活用の6点が指摘された。これを踏まえて、センターからの情報レポートの試験運用が始まった。

服部は地域連携の構築を目指し愛知県知多半島地域において精神科診療を行っている医療機関を対象として認知症 BPSD の診療の現況をアンケートにより調査を行った。精神科病院対象のアンケートのまとめとしては(1)認知症専門病棟のある病院は少ない(2)デイケアも少ない(3)入院の理由となった症状としてはまさに BPSD そのものである。(4)在院日数は3ヶ月以上の長期が多い(5)退院先は介護施設が最も多い(6)他院への紹介理由は合併身体症状が圧倒的に多い(7)治療困難な認知症症状は精神症状より神経症状である(8)認知症患者を積極的に受け入れる精神病院は少ない(9)医療機関の情報公開が熱望されている、であった。一方クリニック、総合病院の対象のアンケートをまとめると(1)予想以上に多くの認知症患者を診療している(2)外来で管理できない症状は過活動型 BPSD である(3)ランク M の認知は進んでいない(4)積極的に診療しようとされている施設が意外に多い(5)医療機関の情報公開が熱望されている、であった。

遠藤は認知症の家族支援プログラムの開発と評価に関する基礎的調査研究事業を行った。認知症の介護は大きく在宅介護と施設介護に分けられる。在宅介護の最大の課題は家族支援とレスパイトケアを中心とする介護サービスの利用である。介護施設での介護の課題は集団ケアから個別ケアへの転換であり、それを受けて地域密着型サービスの展開、ユニットケアの促進とセンター方式の普及がある。課題それぞれに解決すべき問題が山積しているが、本研究では家族支援や家族教育に重点をおき、行政と協力し

て介入を行うことで、その質の向上に向けて必要なシステムの課題を抽出した。地域包括支援センターと行政が協力して、認知症支援プログラムを開発した。6回のコースで、テキストを作成し、参加者は認知症や、介護方法、介護保険に関する知識を得る座学を行うこととし、家族同士の連携や仲間作りを行った。テキストは今回独自に作成したものであり、コースの全体を通じて利用することができる。その後参加者へのアンケート調査を行った。家族教室は今年度58回開催し、参加者は合計498名であった。教室1回の平均参加者は8.6名であった。参加状況は娘が30%、妻が25%、嫁が23%、夫が8%で息子が6%であった。同居は71%であり、通いの介護は21%であった。介護保険を利用している家族は84%であり、受けている方の要介護度は要介護1が26%で、要介護2が22%であり、対象としては認知症の軽度か中等度に相当する方の参加が多かった。まず第一に家族むけの認知症のテキストの作成を行い、アンケート調査を行った。その有用性の分析と介入のためのフィードバックについては今後の課題である

驚見は認知症患者には高齢者が多くその経過中に身体合併症を生じ、一般の急性期病院へ受診を余儀なくされることがあるが、入院直後のせん妄、回復期での離院や転倒といった医療安全の観点からは望ましくない事象が発生することがあり、入院の継続に難渋することが珍しくない。このような状況下での急性期病院の現状を把握するために、愛知県下の臨床研修指定病院55施設における認知症への対応の実態調査をおこなうためのアンケート用紙を作成し現状調査を開始した。

長谷川は認知症の患者に対する医療機関の受け入れ状況及び、問題行動発生時の対処等から医療のアクセス状況について明らかにすることを目的に、社団法人全日本病院協会(主として民間病院から構成される全国規模の病院団体である。団体の詳細についてはの全ての会員病院、2248病院を対象として自記式質

問紙調査を実施した。入院患者が認知症であった場合、徘徊・興奮・暴力行為などがあり、周囲の患者等に迷惑がかかるだけではなく、職員も危害を被ることがある。このような場合、41.7%の医療機関は認知症患者に対して「まず注意をし、繰り返す場合には退院してもらう」と回答している。「すぐに退院してもらう」は3.8%と少なかった。両者を合計すると45.5%の病院では、迷惑行為を行う認知症患者の入院治療が十分に実施できない可能性があるとして推測された。病床規模が小さい病院において、「すぐに退院してもらう」との回答が多い傾向にあった。また、14.0%の病院では、迷惑行為に対する医療機関としての方針を定めていなかった。今度、認知症患者が増加することを考えると、医療機関として統一した対応を定めることが重要である。精神科診療を行っている病院は、そうでない病院に比較して認知症患者への対応についてより経験を有していると考えられる。精神科医療を行っていない病院は、行っている病院や精神科診療について連携をとっている医療機関のある病院よりも、「すぐに退院してもらう」が4.4%、「まず注意をし、繰り返す場合には退院してもらう」が46.2%と多い傾向にあった。他方、精神科救急や入院で対応している病院は、「すぐに退院してもらう」との回答はなく、「まず、注意をし、繰り返す場合には、退院してもらう」との回答もそれぞれ18.0%、19.7%と低い傾向にあった。その他の内容を自由記載からみると、家族へ相談し協力を依頼する、個室による対応をする、投薬により対応をする、精神科病院に相談するなどがあった。認知症患者の受け入れには、精神科の救急体制、入院体制の整備が関連することが示唆された。

小長谷は認知症高齢者の増加に伴って介護・福祉サービスの事業所およびそこで働く職員の数も増加が見込まれると推測し、介護職員に対する国および都道府県・政令都市の教育・研修の現状と課題、将来的な教育シス

テムの在り方について報告した。今年度は全国に3か所ある認知症介護研究・研修センター（センター）の指導者研修を修了した指導者および都道府県の指導者研修担当者に今後の研修についてのアンケート調査を行った。今回の調査によって、認知症介護指導者は、大多数が都道府県で行われる実践者研修や実践リーダー研修に関わっていることがわかった。その結果実務者研修の計画、立案、講義を行う人員の不足、県によっては指導者を十分に活用していないところがあると考えられる。指導者においては実践者研修、実践リーダー研修にかかわる際に、指導者研修が役に立ったとしている人が、それぞれ93.7%、85.6%と大多数であり、さらに、自らの施設・事業所における介護の質の改善に役立ったとした人も74.2%に上った。指導者研修の目的は、実践研修を企画・立案し、講義、演習、実習を担当することができる能力を身につけると共に、介護保険施設・事業所等における介護の質の改善について指導することができる者を養成することである。今後は自施設にとどまらず、地域への認知症ケアの情報発信・啓発の中核となることも求められる。今後の研修に期待されているテーマとしては、実践者研修では、「認知症の心理的理解」や「認知症の医学的理解」などの基本的なことが多かったが、「生活環境」や「虐待・身体拘束」への関心も高かった。実践リーダー研修では「人材・スーパーバイザー」や「職場のメンタルヘルス」など、介護職員が現場で必要とする知識を求めていることがわかった。また、「地域ケア」に対する関心も高かった。指導者研修でも「人材・スーパーバイザー」、「教育指導方法」などとともに、「職場のメンタルヘルス」や「地域ケア」に関心が集まった。

荒井（由）は、一般生活者を対象に、認知症の病名告知に対する希望および予想される告知後の心理的状态について検討し、認知症の病名告知に対する希望、説明者に対する希

望、告知後に予想される心理的状态について測定し、分析を行った。その結果、一般生活者の81%が、認知症に罹患した際に病名告知を希望していることが明らかとなった。また、疾患に関する説明については、医師から説明を受けたいと回答した者が83%であった。告知後に予想される心理的状态としては、「夫・妻や子どもに自分の介護で負担をかけるのが辛い」や「夫・妻や子どもに精神的な不安を感じさせるのが辛い」といった家族に迷惑をかけることに対する不安を回答した者が多く、これらは病名告知への希望とも有意な関連が認められた。

D. 考察

朝田の研究はAmnesic-MCIと診断される人々に運動介入を行うことで記憶改善を期待できることが示唆され、また健常対照における結果は、単に学習効果に留まらない、それ以上の認知機能促進効果があることを期待させるものであることを示した。植木は日本人AD患者における栄養学的問題点の本質は、質の良くない食品でエネルギーを過剰に摂ることにあるとし、食品の中では野菜の摂取が最も重要になる。これらの点を把握した上で、個別患者に長期間継続可能な栄養指導を行うことが認知機能低下の抑制に有用なことを示した。これらの研究は予防、生活指導の両面で意義が大きい。荒井はARBと脳移行性ACE-IにはADの進行を遅延させる効果が期待できることを示唆した。今後さらに拡大された検討を考慮する必要がある。武田は非薬物療法の評価をクロスオーバー法による無作為化介入研究を試みており、同時にバイオマーカーの面からも検討を開始している。従来効果判定の困難さが指摘されている非薬物療法に対する重要な試みである。

鳥羽は特定高齢者の選定基準が厳しすぎるため、認知症の早期発見には不十分であることを示唆した。介護予防事業で膨大なスクリーニングを掛けている以上、認知症予備軍の把握と対策をとるような体制を構築すべきで

あろう。また地域連携の問題点として、地域医療機関での継続医療の指標となる逆紹介数は、物忘れセンターでは際立って少なく、地域の受け入れ医療機関数が少ないこと、連携が不足している現状が浮き彫りになっている。服部は認知症BPSDの診療の現況をアンケート調査し、今後の研究課題として、認知症BPSDの治療介護ネットワーク確立を挙げ、具体的には、患者の状態評価方法の作成、地域における認知症治療可能施設のリスト作成、医療、介護、福祉、行政を包含する研究会の立ち上げ、地域の医師会などとの連携などの必要性を示した。遠藤は族支援や家族教育に重点をおき、行政と協力して介入を行うことで、その質の向上に向けて必要なシステムの課題を抽出した。認知症の包括的ケア提供を行うために、在宅の家族への教育支援プログラムの開発の第一弾として家族向けの教育テキストの開発を行った。その効果については今後の課題である。鷺見、長谷川は認知症ケアの阻害因子について主にアンケート調査によって、調査を開始した。高齢社会における認知症患者の医療体制の整備は喫緊の課題であり、今後、認知症患者の安全確保の観点からどのような医療提供体制を構築することが望ましいかを明らかにする必要がある。小長谷は介護従事者の現場における、問題点、求められているものをアンケート調査により明らかにした。高齢社会がこれからも続くと予想される現状で、介護従事者は社会の要請であり、新しい知識や技術を伝える研修だけでなく、待遇改善や、精神面のフォローも必要であり、介護要員の質を高める努力が重要であり、医療などとの連携をさらに強化する必要があるという指摘は重要である。荒井由は今後、わが国において、認知症の病名告知に関する議論をさらに進めていくためには、家族に対するサポートを含め、告知後の医療や介護の整備体制についても検討していく必要があると提言した。当然のことながら、告知はその背景に患者家族の支援が必要

である。

E. 結論

今回の研究により現在認知症の現場で認知症ケアにかかわっている研究者が必要と感じている研究課題についての具体的な研究が開始された。認知症研究は急を要する国民的課題であり、これらの研究候補のなかから、実現可能性が高く急を要する課題を中心に予備的研究を開始した。初年度では研究が新たに開始されたものが多く結論は2年目以降に持ち越されるが、医療とケアの連携がひとつのキーワードになることは間違いない。また良質のケアを続けるための支援体制作りが重要なポイントとなる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1) Ota M, Obata T, Akine Y, Ito H, Matsumoto R, Ikehira H, Asada T, Suhara T. Laterality and aging of thalamic subregions measured by diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 18:1071-1075, 2007

2) Meguro K, Ishii H, Kasuya M, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, Lee E, Hashimoto R, Yamaguchi S, Asada T. incidence of dementia and associated risk factors in Japan.: The Osaki-Tajiri project. *J Neurol Sci* 260:175-182, 2007

3) Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuvi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 16:2854-2869, 2007

1. 植木 彰: Alzheimer 病と生活習慣: 栄養, 運動, 神経治療 24:153,2007
 2. 植木 彰: 認知症予防のために—生活習慣の意義—食習慣 長寿科学研究業績集 (Advances in Aging and Health Research2006) 27-33, 2007 財団法人長寿科学振興財団
 3. 植木 彰: アルツハイマー病予防としての生活習慣 運動・栄養 神経治療学 2007年3月号 24: 153-159, 2007
 4. 植木 彰: II 脳のアンチエイジングと脂質 水島 裕監修、編集委員、青木 晃 白澤卓二 矢澤一良、米井嘉一 アンチエイジング・ヘルスフード —抗加齢・疾病予防・健康長寿への応— SCIENCE FORUM pp194-197, 2008
 5. 植木 彰: 動脈硬化・脳神経・認知症とアルツハイマー病 特集「アンチエイジングと生活習慣」*クリニカルプラクティス* 26: 558-562, 2007
 6. 植木 彰: 生活習慣: 栄養 アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム— II. 基礎編 アルツハイマー病の病理・病態 危険因子としての非遺伝的要因 *日本臨床*, vol 66. Supple 1: 200-204, 2008
 7. 植木 彰: 認知機能と栄養・食事 特集 高齢者の認知機能と栄養・食事 *臨床栄養* 112: 130-134; 2008
 8. 植木 彰: 脳を活性化する食生活 特集 DHA・EPA をめぐる将来展望 *食品と開発* 43: 4-7;2008
- Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: A logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia.
Goodenowe DB, Cook LL, Liu J, Lu Y, Jayasinghe DA, W K Ahiahonu P, Heath D, Yamazaki Y, Flax J, Krenitsky KF, Sparks DL, Lerner A, Friedland RP, Kudo T, Kamino K, Morihara T, Takeda M, Wood PL.
J Lipid Res. 2007 48(11):2485-98

1. 鳥羽研二:新たな認知症のケアネットワークにむけて
・ Geriatric Medicine 45:1073, 2007
2. 鳥羽研二:新しい認知症ケアネットワークの中核施設:物忘れセンター
・ Geriatric Medicine 45: 1089-1092, 2007
3. 鳥羽研二、浦上克哉、遠藤英俊、中井川誠:認知症ケアのネットワーク:現状と課題
Geriatric Medicine 45: 1179-1190, 2007.
4. 鳥羽研二、川渕孝一、天本宏、井藤英喜:
《座談会》高齢者の医療と介護保険制度、何をを目指すのか? . Geriat.Med.45(2); 165
~178, 2007
5. . Hang Xi, Masahiro Akishita¹, Kumiko Nagai, Wei Yu, Hiroshi Hasagawa, Masato Eto¹, Kenji Toba(¹Department of Geriatric Medicine, University of Tokyo) : Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. Atherosclerosis191; 281~289, 2007
6. . 鳥羽研二、井上慎一郎、馬場幸、長谷川浩、寺本信嗣¹(¹東京大学老年病科): 嚥下障害と誤嚥性肺炎—近そうで遠い概念—. Jpn J Rehabil Med 44(2); 82~87, 2007
7. . 鳥羽研二:認知症高齢者に対する医療と介護—問題点と今後の改革の視点
8. 一. Geriat.Med.45(2); 123~128, 2007
9. . 平山俊一、菊地令子、井上慎一郎、塚原大輔、末光有美、小林義雄、杉山陽一、長谷川浩、神崎恒一、井上剛輔、鳥羽研二:超高齢者におけるクリアチニンクリアランス推定式の比較検討. 日老医誌 44
(1); 90~94, 2007
10. . 鳥羽研二、榊原隆次、後藤百万、梶原淳子、武田正之:《座談会》高齢者の排尿障害の管理と QOL. Geriat.Med45 (4); 469~483, 2007
11. . 鳥羽研二:高齢者の排尿障害・管理の諸問題. Geriat.Med45 (4); 393~397, 2007
12. . 鳥羽研二:認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から. 日老医誌 44(3);305~307, 2007
13. . 久野木順一、鳥羽研二、田口敏彦、中村利孝:《座談会》高齢者の腰痛の取り扱い. Geriat.Med45 (8); 1019~1031, 2007
14. . 神崎恒一、鳥羽研二:高齢医学からみた脳卒中. 分子脳血管病 6(4); 53(425)~59(431), 2007
15. . 鳥羽研二:新たな認知症のケアネットワークの構築に向けて. Geriat.Med45 (9); 1073~1076, 2007
16. . 鳥羽研二:ケアネットワークの構築 1) 新しい認知症のケアネットワーク 中核施設:もの忘れセンター. Geriat.Med45 (9); 1089~1092, 2007
17. . 中井川誠、浦上克哉、遠藤英俊、鳥羽研二:《座談会》認知症ケアネットワーク、現状と課題. Geriat.Med45 (9); 1179~1190, 2007
18. . 鳥羽研二、菊地令子、岩田安希子:転倒ハイリスク者の早期発見における‘転

倒スコア'の有用性. 日本臨牀 65(9); 597~601, 2007

- Takako Kizaki, Tetsuya Izawa, Takuya Sakurai, Shukoh Haga Naoyuki Taniguti, Hisao Tjiri, Kenji Watanabe, Noorbibi K. Day, Kenji Toba, and Hideki Ohno: α_2 -Adrenergic receptor regulates TLR4-induced NF- α B activation through α -arrestin2. Immunology. in press.

1) Shigeki Tsuzuku, Taeko Kajioka, Hidetoshi Endo, Robert D. Abbott, J. David Curb, Katsuhiko Yano Favorable effects of non-instrumental resistance training on fat distribution and metabolic profiles in healthy elderly people Eur J Appl Physiol 99:549-555 2007.

2) 梅本充子、中島朱美、遠藤英俊、津田理恵子 介護予防に資する地域における回想法の研究 日本看護福祉学会雑誌 13(1):45-47 2007.

3) 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、来島修志 アルツハイマー病の作業療法・精神療法 Clinical Neuroscience 25(2):188-190 2007.

4) 遠藤英俊 地域で認知症を支える一改正介護保険と認知症一 向老学研考一日本向老学学会学会誌一 7:11-65 2007.

5) 遠藤英俊 アルツハイマー病一基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム一 日本臨牀 66(1):457-461 2008.

6) 遠藤英俊、鳥羽研二 認知症の非薬物療法 Annual Review 神経 2008 :83-90 2008.

1) Yoko Konagaya, Yukihiko Washimi, Hideyuki Hattori, Akinori Takeda, Tomoyuki Watanabe, Toshiki Ohta: Validation of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in Japanese. Int J Geriatr Psychiatry 22 (7):695-700, 2007

2) 山下真理子、小林敏子、松本一生、小長谷陽子、中村淳子: 介護家族の視点からみた認

知症高齢者の終末期治療 一その現状と課題 一 日本認知症ケア学会誌. 6(1)69-77, 2007 荒井由美子先生は別表あり。

2) 学会発表

Design report: Randomized prospective learning therapy study on elderly Japanese in Osaka Takashi morihara, Hiroaki Kazui, Ayumi kono, Takahiro Higashi, Masuhiro okuda, Yaeko hata, Hiromi yoshida, Kousuke masuda, Masatoshi Takeda

IPA2007 Osaka Oct 2007

1) 小長谷陽子、鷺見幸彦、服部英幸、武田章敬、渡邊智之。大規模調査に有用な認知機能検査、TICS-Jの開発。第48回日本神経学会。平成19年5月16日~18日。名古屋

2) 川合圭成、末永正機、武田章敬、相原喜子、上田隆憲、小長谷陽子、川村陽一、祖父江元。認知症患者のQOL~コミュニケーション能力との関連~第48回日本神経学会。平成19年5月16日~18日。名古屋

3) 渡邊智之、宮尾克、藤掛和広、小長谷陽子、柴山漠人。認知症ドライバーの運転に関する意識調査。日本人間工学会第48回大会、平成19年6月2日~3日、名古屋(名城大学)

4) 渡邊智之、小長谷陽子、宮尾克。死因別寿命延長への寄与年数からみた都道府県格差。第48回日本社会医学会総会。教育講演。平成19年7月21日~22日。名古屋

5) 相原善子、中村昭範、小笠原昭彦、小長谷陽子。認知症における知的機能とコミュニケーション機能に関する研究。日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日~13日。盛岡

6) 鈴木亮子、小長谷陽子、高田育子、長谷川久美。認知症高齢者への心理的援助としての個人回想法の効果に関する研究。日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日~13日。盛岡

7) 藤掛和広、渡邊智之、宮尾克、小長谷陽

子。高齢者の公共交通機関の利用に関するアンケート調査。ー公共交通機関での情報端末機器を使用した支援の実現に向けてー 日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

8) 渡邊智之、藤掛和広、小長谷陽子、鈴木亮子、柳 務、尾之内直美、柴山漠人。介護家族からみた認知症ドライバーの現状。ー介護家族によるアンケート調査からー 日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

9) 森明子、杉村公也、田中愛、小酒部聡江、縣さおり、小長谷陽子。認知症高齢者の手段的日常生活能力と日常記憶能力との特徴。日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

10) 沖田裕子、小長谷陽子、田中千枝子、柿本誠、山下真理子、尾之内直美。若年認知症の人と家族が必要とする社会的支援。日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

11) 武田章敬、小長谷陽子、鷺見幸彦、祖父江元。デイサービス・デイケアの質の評価尺度としてのチェックリスト・満足度票の作成。ーサービスの質のより良い評価のためにー日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

12) 佐藤美和子、渡邊浩文、鈴木貴子、今井幸充、本間昭、浅野弘毅、五十嵐禎人、池田恵利子、長田久雄、小長谷陽子、萩原正子、橋本泰子。介護保険サービス説明時における利用者の理解力を評価する試み。日本認知症ケア学会第8回大会。平成19年10月11日～13日。盛岡

13) 渡邊智之、藤掛和広、小長谷陽子。介護家族を対象とした認知症の方の運転に関する実態調査。第66回日本公衆衛生学会。平成19年10月24日～26日。松山

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

柳沢班 分担研究報告書

筑波大学臨床医学系精神医学 朝田隆 Takashi Asada

〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1

電話 029-853-3178

tasada@md.tsukuba.ac.jp

研究要旨

アルツハイマー病(AD)などの認知症の予防・発症遅延のための方法開発が急がれる。本研究では、ADの前駆状態を含む概念とみなされるMild Cognitive Impairment(MCI)状態にある65歳以上の住民を対象に運動介入を行い、その効果を検討した。その作業仮説は、「MCIと診断される高齢者では認知機能のみならず運動量も低下している。このような高齢者に運動を習慣づけると認知機能も改善する。」にある。

認知機能テストを介入研究開始時、その1年前、1年後に実施した。初回と2回目の認知機能検査結果からMCI状態にあると診断された住民を介入の対象にした。5つの認知ドメインに着目して、それぞれについて、年齢と教育年数、性別を制御した平均値マイナス1SDをカットオフ値とした。

そして認知テストの成績において、記憶のドメインがカットオフ以下でありかつ認知症とは診断されないケースをAmnesic-MCIと診断した。また記憶以外のドメインについて同様の定義でNonamnesic-MCIを設定した。これらの住民を介入対象とした。対照は同じ初回と2回目の認知機能検査において認知機能障害はないとされた住民である。

前半の1年間は観察のみの期間と位置づけて、後半1年間に有酸素運動による介入を行った。運動量は日々記録してもらい、3ヶ月ごとに記入状態をチェックした。

結果として77%の対象が1年間の介入を遂行した。こうした対象において1、2、3回の成績（5つのドメインそれぞれについて）を比較検討した。同じテストを繰り返しやれば成績が上がる現象を「学習効果」という。本研究では、介入効果を吟味する準備段階としてこれを検討した。

対象のAmnesic MCI とNonamnesic-MCIでは記憶について、初年度の学習効果はなかったが(2回目と初回テストの差 $\Delta 1$ が有意に0より大きいとはいえない)、対照ではそれがあつた。2回目と3回目との差($\Delta 2$)では、対象のうちAmnesic-MCIで $\Delta 2$ は有意に0より大きかつた。しかしNonamnesic-MCIについてはこれが認められなかつた。対照では、2回目も記憶についての学習効果があつた。

以上からAmnesic-MCIと診断される人々に運動介入を行うことで記憶改善を期待できることが示唆された。また健常対照における結果は、単に学習効果に留まらない、それ以上の認知機能促進効果があることを期待させるものである。

A. 研究目的

目的は認知症予防としての運動の効果を評価する点にある。運動の中でもとくに有酸素運動には加齢に伴う認知機能低下を防御したり、認知症の発症率を下げるとした報告が数多くなされている。最近ではメタアナリシスも出ており、有効性が示されている。

一方、近年認知症の前駆状態を意味する概念として Mild Cognitive Impairment (MCI) が普及している。このような境界域にあると診断される高齢者に有酸素運動を習慣づけると認知機能が改善するか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究概要

茨城県利根町において 65 歳以上の住民を対象にして 2001 年 12 月から翌 2002 年 4 月にかけて原則的に悉皆調査として、「ファイブゴグ」と称したテストバッテリーを用いて認知機能を評価した。ここで得られた約 1800 人のデータから標準化の作業を行い、年齢、性別、就学年数を制御した平均値と標準偏差を算出した。

1 年後に認知症予防活動への参加者を募った。募集対象はとくに限定することなく、自由意志により参加してもらった。こうして得られた参加希望者に対して、前年と同様のテストを施行した。その上で 1 年間の有酸素運動による介入を行い、1 年が経過したところで再度テストを施行した。

日記形式の記録帳を手渡し、日々の運動の種類と総時間を記録してもらった。毎月 1 回の集会を開催して、この記録をチェックし点検した。この記録から日々の運動カロリーを算出した。

2) 認知機能と体力評価

5 つの認知領域について測定した。すなわち記憶、注意、視空間機能、言語、推論であ

る。これらを 50 名程度の集団において実施した。問題はプロジェクターを用いてスライドで提示した。施行時間は平均 35 分である。各領域の機能を測定するのに用いたテストは、いずれも初期の AD を指摘する上で有用性が高いと報告されているものである。記憶については category cued recall、注意能力は Set dependent activity 視空間能力は時計描画テスト、言語機能は category fluency、推論は Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) の類似課題である。以上のテストを上記のように 3 度施行した。

体力面については、とくに呼吸機能に注目して VO₂max(ml/min/kg)などを測定した。(図-1) また万歩計(actinometer)を用いて、介入開始前 1 週間の総活動量を算出した。なお一般的な血算、血液性化学検査も併せて行った。その結果、介入開始前 1 週間の総活動量についてのみ Amnesic-MCI 群が有意に低い傾向が認められた。

3) 介入に用いた運動

有酸素運動として、「フリフリグッパー」と称する運動を開発した。この運動の主要素はリズムカルな左右への腰ふりである。またそれに合わせて上肢を開閉しながら、手掌の握り・開きを繰り返す。(図-2)

4) 介入継続とコンプライアンス記録

「フリフリグッパー」は原則として、自宅で毎日 30 分以上は行ってもらった。また散歩やサイクリングなどの有酸素運動にも注意を向けてもらった。参加者にはこうした運動の実施状況を記録するために日誌帳を手渡した。そしてこうした運動の総量を日々記入するように依頼した。

その一方で集団プログラムも用意した。1 ヶ月に 1 度地区集会所に集合してもらい、1 時間のセッションをもった。これは集団で行う運動のみならず社会交流を促す場としての

機能も持つ。3ヶ月に1度の頻度で、参加者の体力測定を行なうことで継続の意欲を高めるように努めた。

C. 研究結果

1) 参加者と遂行率

呼びかけに応じて運動介入に参加したのは、合計249名の町民であった。認知機能評価に基づく分類からみると、正常211名、Amnestic-MCIが11名、Nonamnestic-MCIは27名である。これらの対象における基本属性と臨床評価の結果を表-1、2に示した。基本属性と臨床評価については3群間に差異はない。また初回のテストにおける5つの認知領域の成績を表-3に示した。これについては、当然ながら多くのテストについて、差異があり、健常群が他の2群よりも優れている。

1年後の参加者は、正常164名、Amnestic-MCIが7名、Nonamnestic-MCIは20名であった。つまり遂行率は、それぞれ78%、64%、74%であり、全体では77%である。この種の介入研究における成績としては極めて良好と思われる。

2) 認知機能の変化

群ごとに成績の変化を表-4と図-3に示した。初回調査と第2回調査の間は、介入をしていないから、 $\Delta 1$ は同一のテストを繰り返し行ったことによる影響、いわゆる学習効果を表す。

正常者では、注意と視空間機能について $\Delta 1$ は $\Delta 2$ よりも有意に大きい。つまり2回目の学習効果は1回目よりも小さいことがわかる。記憶については、 $\Delta 1$ は有意に0より大きく学習効果が認められる。また $\Delta 2$ も有意に0より大きい。両者の間には有意差はないから、 $\Delta 2$ という変化が再度の学習効果なのか介入効果なのかは不明である。

これに対してAmnestic-MCIでは、 $\Delta 2$ は

$\Delta 1$ よりも大きい傾向を示している。 $\Delta 1$ は有意でなかったから学習効果は認められなかった。仮にこの群では2年目も学習効果が得られないのであれば、この変化は介入効果に関するものだろう。また介入1年後では、初回検査、介入開始時点の調査に比べて有意に記憶の成績が向上している。これらを併せて考えると、この群に対する介入効果があると言える。

さらにNonamnestic-MCIについては、 $\Delta 1$ と $\Delta 2$ の間に有意な差はない。また図-3結果も併せて考えると、この群では学習効果も介入効果も認められないと考えられる。

D. 考察

本研究では、Amnestic-MCIにおいて運動介入がもたらす記憶能力改善の効果を示した。また知的に正常な群においても、同様の効果をもたらす可能性が示唆された。

運動がもつ認知症予防効果については、世界中の大規模な疫学が示すところである。ところがこうした報告は介入研究ではない。殆どは、調査開始時点の運動量が将来の認知症発症を予測するか否かを検討したデザインになっている。

この点で次の研究報告は例外的であり、興味深いものがある。New Haven site of the established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE)という研究組織である。1982年から6年間に、開始時、3年後と6年後にMini-Mental State Examination (MMSE)と運動量の調査(高、中、低と評価される)が施行された。その結果から、対象は4グループに分類された。常に不活発、途中から活発、途中から不活発、常に活発である。この4グループにおいて唯一知的機能が低下しなかったのは、「途中から活発」であった。

この報告に示された結果は、以下のように解釈できるかもしれない。運動による知的機

能の低下防止効果は、それまで不活発であった人が活発になるという大きな変化がない限りもたらされない。

さて本研究の Amnestic-MCI 群では介入開始前の運動量が正常群、Nonamnestic-MCI に比べて低い傾向が認められた。すなわち介入以前にはこの群では、不活発であったことがうかがえる。そのような群に属する人々が介入によって活発になったことで効果がもたらされたのかもしれない。

本研究の限界としては、ダブルブラインド試験になっていないことが挙げられる。しかし地域の住民を対象にしたこの種の介入研究では、倫理的な意味からもそのような割付は極めて困難である。また研究対象となった Amnestic-MCI の人数が多くないこともある。しかし、地域において1年間もの長期的な介入を継続して運動介入のもたらす記憶への効果を示した研究は、われわれの知る限りでは、これまでにはない。

E. 結論

Amnestic-MCI と診断される人々に運動介入を行うことで記憶機能の改善を期待できることが示唆された。

F. 研究発表

1) Ota M, Obata T, Akine Y, Ito H, Matsumoto

R, Ikehira H, Asada T, Suhara T. Laterality and aging of thalamic subregions measured by diffusion tensor imaging. Neuroreport 18:1071-1075, 2007

2) Meguro K, Ishii H, Kasuya M, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, Lee E, Hashimoto R, Yamaguchi S, Asada T. incidence of dementia and associated risk factors in Japan.: The Osaki-Tajiri project. J Neurol Sci 260:175-182, 2007

3) Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. Hum Mol Genet 16:2854-2869, 2007

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

表-1. 参加者の基本属性と臨床所見 mean \pm SD

Characteristic	Overall group	normal	MCI-amnestic type	MCI-non-amnestic type	P value	P < .05†
	(n = 249)	(n = 211)	(n = 11)	(n = 27)		
Age, y	73.5 \pm 4.9	73.3 \pm 4.9	74.0 \pm 6.1	74.9 \pm 4.9	0.272	N.S.
Female, No (%)	139 (55.8)	115 (54.5)	8 (72.7)	16 (59.3)	0.460	N.S.
Years of education, y	10.9 \pm 2.7	11.0 \pm 2.6	10.5 \pm 3.4	10.9 \pm 2.6	0.804	N.S.
Height, cm	155.5 \pm 8.1	155.6 \pm 8.3	153.1 \pm 5.9	155.0 \pm 7.1	0.633	N.S.
Weight, kg	57.1 \pm 9.1	57.7 \pm 9.1	52.8 \pm 8.9	53.8 \pm 7.5	0.053	N.S.
BMI	23.6 \pm 3.0	23.7 \pm 2.9	23.0 \pm 3.4	22.5 \pm 3.3	0.164	N.S.
GDS	3.7 \pm 2.9	3.7 \pm 2.9	4.5 \pm 3.1	3.9 \pm 3.2	0.665	N.S.

Abbreviations: MCI, mild cognitive impairment; BMI, Body Mass Index; GDS, Geriatric Depression Scale; N.S., not significant.

†Indicates significance at P < .05 after Bonferroni adjustment for multiple comparisons: a, normal to MCI-amnestic type comparison; b, normal to MCI-non-amnestic type comparison; c, MCI-amnestic type to MCI-non-amnestic type comparison.

表-2. 身体機能と血液所見, mean \pm SD

Assessment Variable	Overall group (n = 249)	normal (n = 211)	MCI-amnestic type (n = 11)	MCI-non-amnestic type (n = 27)	P value	P < .05†
Cortisol, μ g/dl	46.0 \pm 30.5	44.3 \pm 30.6	59.1 \pm 22.8	57.3 \pm 30.9	0.172	N.S.
VO2max, ml/min/kg	24.1 \pm 6.9	24.1 \pm 6.9	25.5 \pm 7.8	23.5 \pm 6.2	0.435	N.S.
Albumin, g/dl	4.3 \pm 0.2	4.3 \pm 0.2	4.4 \pm 0.2	4.3 \pm 0.2	0.793	N.S.
Total Cholesterol, mg/dl	211.1 \pm 37.0	211.1 \pm 37.2	220.8 \pm 44.2	207.0 \pm 33.0	0.781	N.S.
HDL, mg/dl	58.0 \pm 14.0	58.4 \pm 13.8	52.7 \pm 14.8	57.2 \pm 15.3	0.192	N.S.
LDL, mg/dl	121.3 \pm 33.1	120.7 \pm 33.1	128.4 \pm 35.2	122.9 \pm 33.4	0.964	N.S.
Leg Strength	68.8 \pm 27.9	69.7 \pm 28.0	55.7 \pm 28.6	66.9 \pm 27.0	0.679	N.S.
simple RT, sec	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.1	0.615	N.S.
complex RT, sec	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	0.823	N.S.
Physical Activity	1622.2 \pm 230.8	1640.2 \pm 224.8	1381.3 \pm 233.2	1586.7 \pm 217.1	0.059	N.S.
Amount of Physical Activity	22445.5 \pm 34031.2	24218.9 \pm 34019.7	6694.2 \pm 9312.5	14218.5 \pm 38455.6	0.313	N.S.

†Indicates significance at P < .05 after Bonferroni adjustment for multiple comparisons: a, normal to MCI-amnestic type comparison; b, normal to MCI-non-amnestic type comparison; c, MCI-amnestic type to MCI-non-amnestic type comparison.

表-3. 5つの認知機能の測定結果, mean \pm SD

cognitive test scores	Overall group	normal	MCI-amnestic type	MCI-non-amnestic type	P value	P < .05†
	(n = 249)	(n = 211)	(n = 11)	(n = 27)		
attention	22.6 \pm 7.5	23.7 \pm 6.5	18.1 \pm 11.2	15.3 \pm 8.7	<.001	a, b
memory	14.3 \pm 5.4	15.0 \pm 5.0	4.3 \pm 2.4	13.0 \pm 5.2	<.001	a, c
visuo-spatial	6.8 \pm 0.7	6.9 \pm 0.3	6.4 \pm 1.8	6.0 \pm 1.4	<.001	b
language	16.6 \pm 5.0	17.0 \pm 4.9	14.1 \pm 5.4	13.8 \pm 4.8	0.001	b
reasoning	10.2 \pm 3.9	10.8 \pm 3.5	7.5 \pm 4.8	6.7 \pm 4.5	<.001	a, b

†Indicates significance at P < .05 after Bonferroni adjustment for multiple comparisons: a, normal to MCI-amnestic type comparison; b, normal to MCI-non-amnestic type comparison; c, MCI-amnestic type to MCI-non-amnestic type comparison.

表-4. 介入の前後 2 年間における認知機能の推移
between baseline and pre-intervention ($\Delta 1$), and between pre-intervention and post-intervention ($\Delta 2$), mean \pm SD

cognitive test scores	normal			MCI-amnesic type			MCI-non-amnesic type		
	$\Delta 1$ (n = 211)	$\Delta 2$ (n = 164)	P value	$\Delta 1$ (n = 11)	$\Delta 2$ (n = 7)	P value	$\Delta 1$ (n = 27)	$\Delta 2$ (n = 20)	P value
attention	1.70 \pm 4.3	-0.09 \pm 4.3	0.001 **	0.45 \pm 9.0	0.33 \pm 2.4	0.192	-0.19 \pm 6.6	2.94 \pm 7.3	0.369
memory	0.94 \pm 4.2	1.32 \pm 4.2	0.378	-0.55 \pm 1.3	2.33 \pm 4.3	0.062 †	2.04 \pm 5.7	-1.39 \pm 6.5	0.146
visuo-spatial	0.30 \pm 0.6	-0.07 \pm 0.6	< .001 ***	0.27 \pm 1.7	0.00 \pm 1.1	0.827	0.22 \pm 1.2	0.22 \pm 1.5	0.750
language	0.43 \pm 4.1	0.55 \pm 4.1	0.996	-0.64 \pm 4.2	0.50 \pm 4.4	0.854	1.19 \pm 2.9	-0.39 \pm 2.4	0.142
reasoning	0.48 \pm 2.4	0.05 \pm 2.3	0.120	0.82 \pm 1.8	1.00 \pm 2.7	0.452	0.04 \pm 2.4	1.06 \pm 3.1	0.452

† 0.05 < p < 0.1; * p < .05; ** P < .01; *** p < .001