

200922004A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

認知症の包括的ケア提供体制 の確立に関する研究

（H19－認知症－一般－023）

平成21年度

総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月

主任研究者 柳澤 信夫

関東労災病院

目 次

I. 代表研究報告書

- 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究 1
柳澤 信夫 (8 P)

II. 分担研究報告書

1. 運動とサプリメントによる認知症予防効果の縦断的検討 9
朝田 隆
2. 認知症の人の看取りにおける医療と介護の連携に関する研究
—社会福祉法人運営のグループホームのスタッフへのアンケート調査より— 21
小長谷陽子
3. 認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究 31
荒井 啓行
4. 周辺症状と介護負担の評価と介入 33
鳥羽 研二
5. 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— 93
鷲見 幸彦
6. 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 97
武田 雅俊
7. 認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究 (治療・行動精神症状) 101
服部 英幸
8. 認知症家族支援プログラムの開発と評価に関する研究
—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— 145
遠藤 英俊
9. 認知症高齢者の家族介護に対して一般生活者が有する感情の構造についての研究 149
荒井由美子
10. 認知症患者への医療提供体制に関する研究
—DPC対象病院へのアンケート調査から— 155
長谷川友紀

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

平成21年度代表研究報告書

認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究
（ H19-長寿 - 一般 - 023 ）

研究代表者 柳澤 信夫 関東労災病院 名誉院長

研究要旨：増加する認知症のケアについて予防、危険因子、非薬物療法による介入、薬物治療によるケアの負担軽減への影響、BPSDに対応できる地域連携システムの構築、身体合併症発症時の急性期病院での対応、家族教育プログラムの作成と実施、認知症高齢者の家族介護に対して一般生活者が有する感情構造についての研究、認知症の人の看取りにおける医療と介護の連携、認知症患者への医療提供体制に関する検討など多様な角度から検討し実践した。

A. 研究分担者

朝田 隆（筑波大学臨床医学系）
荒井啓行（東北大学加齢医学研究所）
武田雅俊（大阪大学大学院医学系研究科）
鳥羽研二（杏林大学医学部）
服部英幸（国立長寿医療センター）
鷺見幸彦（国立長寿医療センター）
遠藤英俊（国立長寿医療センター）
荒井由美子（国立長寿医療センター）
小長谷陽子（認知症介護研修・研究大府センター）
長谷川友紀（東邦大学医学部）

B. 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いる。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。

C. 研究方法

予防に関しては、茨城県利根町において65歳以上の高齢住民を対象に、サプリメント、運動による認知機能の低下阻止と認知症予防への効果を3年にわたる介入研究から検討した。データに欠測のない介入対象317名と非介入の678名の対照について介入効果を吟味した。まずテストにおける「学習効果」を検討して、その有無と内容をみた。これを踏まえて、1)介入が加齢に伴う認知機能の低下を阻止できるか否か、また2)認知症発症の予防効果を検討した。前者については、線形混合モデルと傾向スコア(Propensity Score)を用いる方法の2つを用いて結果を比較した。生活習慣病と認知症との関連調査では、近年、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインは脳機能においても様々な機能を有していることが明らかになっていることから、健常高齢者、軽度認知機能障害(MCI)症例、AD患者の血漿、脳脊髄液中のアディポサイトカイン(レプチン、アディポネクチン)を測定し、ADとアディポサイトカインとの関連を検討した。

ケアに関連した治療・介入については介護

負担に及ぼす要素は周辺症状と ADL の低下があり、周辺症状を緩和し ADL に悪影響がないことが示されている「抑肝散」の投与により、介護負担が軽減されるかどうか検討した。また非薬物療法として 2 種類（音読と計算を中心とするプログラムとレクレーション群）の非薬物療法の介入を行った。ケアに関わる地域連携に関する研究としては、介護を困難とする病態である行動心理症状（BPSD）がみられる際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い具体的な方策に対する提案を行った。家族教育に関するものとして、認知症の家族支援プログラムの開発と評価に関する研究を行った。家族支援プログラムでは 6 回のシリーズで地域包括支援センターを中心に介護者をつのり、プログラムを提供し、その後にプログラムの効果について検証した。認知症高齢者の家族介護に対して一般生活者が有する感情の構造についての研究では（株）社会情報サービス（SSRI）が管理する一般生活者パネルから抽出した 2,500 名に、自記式質問票による郵送調査を実施した。本研究では、有効回答であった 2,161 名（有効回答率 86.4%）を分析対象とした。分析対象者の性別、年齢、教育歴、年収は表 1 に示す。

認知症高齢者の家族介護に対する感情：先行研究および訪問看護師への聴き取りを参考にして、認知症家族の介護に対する感情項目（19 項目）を作成した。調査対象者は、この 19 項目に対して、「1：全くそう思わない」から「5：非常にそう思う」までの 5 件法から単一回答を行った。ケアスタッフの教育については、ことに終末期に関して昨年度は認知症高齢者の施設における看取りを医療の立場から理解するために、医療法人に所属するグループホームの医療スタッフに対して、看取りの経験や意見を問うアンケート調査を行い、認知症の人の看取りの実態と今後の展

望を検討した。今年度は社会福祉法人に所属するグループホームの介護職スタッフに対して、同様のアンケート調査を行って結果を比較した。認知症患者の身体合併症に対する医療提供体制の現状、問題点を明らかにすることを目的に急性期医療を提供する医療機関を対象として、アンケート調査を実施した。平成 15 年度～平成 20 年度 DPC 対象病院 717 病院を対象として、自記式質問票調査を郵送法にて実施した。また全体に関わる問題として認知症ケアに関するニーズ調査を行った。

D. 結果

朝田らは 1) 介入が加齢に伴う認知機能の低下を阻止できるか否か、また 2) 認知症発症の予防効果を検討した。前者については、線形混合モデルと傾向スコア (Propensity Score) を用いる方法の 2 つを用いて結果を比較した。後者については、Logistic 回帰モデルを用いた。結果として、1) については、介入効果を示唆する結果が得られたが、それらは 2 つの解析方法により異なるものであった。また量・反応関係は明確にできなかった。2) については、運動とサプリメントの両方を用いて介入した場合に、発症を防御する効果が得られることが明らかになった。荒井らは MCI と AD の血漿中アディポネクチン、血漿および脳脊髄液中のレプチンは健常者に比べ軽度の上昇を認めたが、レプチンは血漿、脳脊髄液とも 3 群間で有為な差異は認めなかった。レプチン、アディポネクチン両者とも血漿中と脳脊髄液中で有為な正の相関を認めた。

武田らは 2007 年にリクルートした 114 人の前半の 6 か月、後半 6 か月のクロスオーバー介入が 2009 年に終了し結果の解析に入っている。解析は割り付けに関する情報を盲検下で行っている。114 人は施設ごとに 2 群に無作為割り付けされた。6 か月のプログラム継続率は 82.5%であった。身体以外の理由によるドロップアウト率は 6.1%と低かった。

各介入プログラムの認容性は十分高いと思われた。

プライマリーアウトカムの ADAS-cog は介入前のベースラインに比べ 2 群全体では $p=0.0006$ で認知トレーニング群では $p=0.002$ と有意に改善した。改善値は認知トレーニング群の方が大きかったが、群間有意差はなかった。後半 6 か月に関しても同様の結果が得られた。認知トレーニング群は作業療法群に比べ有意に改善していた ($p=0.45$, E. S. 0.45)。クロスオーバー前後半の効果を合わせると認知トレーニングは作業療法に比べ有意に ADAS が改善していた ($p=0.015$, E. S. 0.38)。ただし、クロスオーバー後の効果についてはクロスオーバー前の介入による持ち越し効果がある可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。

鳥羽らは抑肝散投与例では投与開始前と 6 ヶ月後の評価において DBD の得点に有意差を認めなかった。対照群は初診時に比し 6 ヶ月後では有意に DBD の得点が上昇した。 ($p=0.0004$) また家族の介護負担感については、投与群は 35.1 点から 28.98 点と有意の低下を認めた ($p=0.044$) のに比し対照群は不変で、平均値は 20.8 から 22.7 に増加した。服部は第 2 回および第 3 回知多地域精神医療懇話会認知症作業部会を平成 20 年末に、第 2 回知多地域介護看護研修会を平成 21 年度に、平成 21 年度に第 2 回、第 3 回の知多医療・介護連携強化会議を開催した。第 2 回認知症作業部会では認知症疾患における画像診断というテーマで、講演と全体討論を行なった。参加者は知多地域で認知症の入院治療をおこなっている精神科病院勤務医師、精神科クリニック開業医で、合計 12 名であった。第 3 回認知症作業部会では、認知症 BPSD に対する実践的薬物療法の講演のあと、全体討論を行なった。第 3 回から地域医療機関の薬剤師の方の参加もお願いした。知多地域介護看護研修会では看護師による「認知症看護

の実践」、精神科医師による「夕暮れ症候群への対処」という講演のあと、全体討論をおこなった。知多医療・介護連携強化会議●医療・介護ネットワーク研究会に変更し、より広い地域における医療機関、介護施設の参加による会に発展した。

鷲見らは認知症対応ユニットとして 45 床の病棟のうち 18 床を認知症対応病棟にあて、看護師長を含め 16 人の看護師を配置した。これは 3 交代で夜勤を行う最低の人員配置ではあるが、患者・看護師比では 1 : 1 に近い配置である。医師は精神科、神経内科、老年科の入院の際は当該科が、それ以外の科が入院する際には、これらの科のいずれかが副科として診療に当たることとした。入院患者数は平成 21 年 4 月から平成 22 年 2 月 28 日までの 11 ヶ月間でのべ 174 人であり、平均年齢は 78.76 歳であった。入院の理由は 1) 外来から行動心理症状(BPSD)のコントロール目的、2) 他病棟で認知症への対応が困難なことによる転棟。3) 認知症を有する患者が慢性硬膜下血腫で入院した際の術後の管理の順であった。このような患者を病棟に収容する試みとともに、認知症専門医や看護師が他の病棟を訪問し、診断や治療、看護の支援を行う認知症患者サポートチーム (Dementia person Support Team: DST) について検討した。予備的に行った看護チームだけによる調査では、需要が存在することは明らかとなったため、今後活動を進めていく。遠藤らは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。家族教室は平成 19 年度に 174 回延べ 1307 人で、平均参加人数は 7.5 人で

あった。平成 20 年度 89 回で延べ 470 人参加し、平均参加者は 5.2 人であった。今年度 89 回開催し、参加者は 210 名であった。このうち分析対象者は男性 8 名、女性 44 名で平均年齢は 61.3 歳であった。アンケート調査の結果からは参加者の 85%が満足を表明した。また認知症の病気の話や交流会、体験談に満足度が高いという結果を得た。荒井由らは一般生活者 2,500 名を対象に、自記式質問紙による郵送調査を実施した。本研究では、有効回答であった 2,161 名を対象に、基本属性（性別、年齢、教育歴、収入）、認知症高齢者を家族で介護することに対する感情（19 項目）についての分析を行った。探索的因子分析を実施した結果、認知症高齢者の家族介護に対して一般生活者が有する感情は、介護に対する義務感、予期された介護負担感、介護に対する否定的感情、および、介護による自己成長への期待感で構成されることが認められた。以上より、認知症高齢者の家族介護に対し、一般生活者がポジティブおよびネガティブな側面に着目した感情を有していることが明らかになった。小長谷らは社会福祉法人に所属する GH2,022 施設に看取りに関するアンケート調査を行った。回収率は 59.6%であった。本人あるいは家族が GHでの看取りを希望した場合、それに協力しますかとの問いに対して、協力する 375 (31.1%)、協力しない 220 (18.3%)、条件により協力する 609 (50.6%)、無記入 11 (0.9%) であった。これまでに GHでの看取りに直接関わったことがありますかの問いに対して、経験がある 362 (30.1%)、ない 825 (68.5%)、無記入 17 (1.4%) であった。これまでの看取りについての全体的な印象では、良い結果だった 268 (74.0%)、良い結果ではなかった 9 (2.5%)、結果が良いときも悪いときもあった 45 (12.4%)、とくに問題を感じなかった 17 (4.7%)、その他 22 (6.1%)、無記入 1 (0.3%) であった。認知症の人の看取りにつ

いて今後どのようにすればよいと考えているかの問いに対して（複数回答）、家族が安心した看取りができるように医療や介護のシステムを整備すべきだ 872 (72.4%)、看取りの場所は本人あるいは家族の希望を最優先すべきだ 823 (68.4%)、条件を整備して GHでもっと看取りができるようにすべきだ 430 (35.7%)、看取りの場所については医師が判断することではない 179 (14.9%)、看取りは病院のほうがよい 113 (9.4%)、看取りは自宅でできるように努力すべきだ 102 (8.5%)、病院での看取りは減らしたほうがよい 57 (4.7%)、医師の責任が大きいのので看取りの場所は医師の希望を優先すべきだ 20 (1.7%)、その他 40 (3.3%)、無記入 18 (1.5%) であった。

長谷川らは、急性期病院にアンケート調査を実施し、認知症患者の身体合併症等の治療に対する受け入れ状況などの医療提供体制の現状を明らかにした。調査の結果、精神科医療体制を 6 割の医療機関が整備しており、認知症専門外来を 3 割が設置し、専門に診療する医師を 5 割が配置していた。認知症患者を積極的に受け入れているのは 2 割に留まり、介護施設や後方支援病院と連携体制を整備しているのは 6 割であった。また、認知症患者の入院は、一般病床で対応している医療機関が多かった。他方、理想的な入院としては、一般病床が 4 割、認知症ユニットで人員を増やすが 3 割と多かった。認知症患者を診療する際の対応指針（ガイドライン・マニュアル）がある病院、職員への教育研修を行っている医療機関は少なかった。全体研究としては、認知症に係る家族、及び病院の立場からのニーズ調査を行った。認知症患者専門の外来診療を行っている 3 病院を受診している認知症患者の介護者を対象とし、無記名自記式質問票調査を実施した。調査票は 114 人より回収された。54.4%に身体合併症が存在し、29%に入院経験があった。そのうち 57.6%が

入院中に困ったことがあると回答しており、その内訳は夜間のつきそい 57.1%、検査・治療のための付き添い 50.0%、早く退院してほしいといわれた 7.1%、その他 35.7%であった。また認知症患者の介護者は医療機関の選択に苦労していることがわかった。

E. 考察

朝田らは3年間という長期間にわたって地域の高齢者に認知機能向上を目的とする介入を実施した。認知機能測定に用いたファイブコグについて、学習効果があることがわかった。これまでは学習効果を検討した上で介入効果をみたものは極めて少ない。本研究では、この点を十分に吟味し、その上でも介入効果があることを示した。

介入効果の解析法はいずれが適切かを考察する必要がある。まず①の解析はモデルの仮定に強く依存していると考えられる。②の解析は単純で解釈が容易であり、測定時期の群間でのアンバランスが問題とならないしたがって②の結果を主たるものとするべきであろう。3年後の認知症発症に影響があるかどうかを検討した結果、運動+サプリメントは防御的に働くことがわかった。理由としてはまず単独では弱い効果であっても、組み合わせにより相乗効果が現れる可能性が考えられた。次に、わが国では血管性認知症と Alzheimer 病が認知症の基礎疾患として重要なものである。両者は相互に密接な関係を有していると考えられ、両者を結び付けるものとして脂質やアポリポ蛋白が想定されている。従来の研究ではわれわれが用いたサプリメントが認知機能を改善させる方向に、脂質を動かすことが知られている。運動もまたそのような効果を発揮するといわれる。したがって両者が合わさることで、脂質を介して認知機能を守る効果をもたらしたのではないかと推定した。

荒井らはアディポネクチンが AD の発症に

なんらかの影響を有している可能性が示唆され、また両アディポサイトカインとも血液脳関門を通過する可能性を考えた。武田らほどのようなサブグループがどちらの介入プログラムで特に有効であったか検討してみた。脳卒中なし、ApoE4 キャリア、ドネペジル服用者といった各サブグループでは認知トレーニングの E.S が 0.63, 0.84, 0.6 と大きかった。これらの結果は、アルツハイマーの要素を持つ高齢者では認知トレーニングがより有効であり、血管障害の要素を持つ高齢者では作業療法が有効であることを示唆するかもしれない。どのような非薬物療法を、どのような高齢者に行うのが効果的に関する知見はほとんどなく、今回の予備的結果は注目に値する。今後より多くの検討をすることが期待される。

鳥羽らは BPSD の治療に有用であるといわれている抑肝散を用いて介護負担への影響を検討した。鳥羽らの介護負担の縦断研究では、MMSE が保持されても、経時的悪化が認められており、介護負担は蓄積悪化する可能性がある。同時に多変量解析では、周辺症状の悪化や、生活自立（手段的 ADL）の低下が介護負担を悪化させており、これらに有効な薬剤の介入によって、介護負担の少なくとも悪化が阻止される可能性が考えられる。今回の結果で、介護負担の有意な軽減が認められ、認知症医療において、患者だけでなく家族を守り、地域で支える手助けになる可能性が示唆された。服部らは研究課題として、地域における認知症 BPSD の治療介護ネットワーク確立の必要性が明確になった考察した。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が考えられる。地道な活動を通して地域連携を深めていくことが求められる。さらに、より多くの認知症関連職種への参加を求めるため、広報、参加しやすい環境づくりが求められることが

わかった。鷺見らは昨年度行ったアンケート結果からは急性期病院では病院内で何とか対応しようと努力している姿がうかがえたが、認知症の専門外来を有する施設はある程度存在しても専門病棟を有する施設はなかった。そのような環境で徘徊、興奮、夜間の不穏がおこると対応が困難になり不本意ながら鎮静剤投与が行われていた。精神症状や行動障害にも対応可能で、身体合併症にも対応しうる独立したユニットをいかにして構築するかが課題として考えられたため長寿医療センターでその試みを開始した。現在の配置であれば安全性、看護師の教育的な面から有用と考えられるが、看護力を強化した体制であり、この体制で他施設において運用を求めるのは難しいと考えられる。また DST という形でのかわりの有用性は今後の検討課題であると考察した。遠藤らは今回は大都市の 29 に及ぶ地域包括支援センターが関与して、行政の枠組みの中で家族支援・相談事業を動かしたことは大きな意義があるとした。また具体的に家族への関与の方法として、6 回の家族教室の開催、テキストの作成、人集め、ならびに場所の確保を含め、家族支援を行った意義は大きい、研究としてはテキスト作成への支援とプログラム開発へのアドバイス、そしてアンケートの解析と分析、そしてフィードバックを行った。しかしながら参加者は妻や娘、嫁などの女性が多く、男性への介入が必要と思われた。なぜなら名古屋市の高齢者虐待の調査では加害者としては息子が約 3 分の 1 を占め、データでは男性の介護者の支援が必要であり、介護負担を軽減する対策や施策が必要であるものと思われる。本研究の意義と役割は大きかったものと思われる。荒井由らは、因子分析の結果、4 つの因子を抽出した。それらの因子は、介護に対する義務感、予期された介護負担感、介護に対する否定的感情、および、介護による自己成長への期待感であった。介護に対する義務感、予期された介護

負担感、および介護に対する否定的感情は、認知症高齢者の家族介護に対するネガティブな側面に着目した感情であると考えられる。一方で、介護による自己成長への期待感は、認知症高齢者の家族介護に対するポジティブな側面に着目した感情であると考えられる。以上より、認知症高齢者の家族介護に対して、一般生活者は、ポジティブ、ネガティブな側面のそれぞれに着目した感情を有していることが明らかになった。小長谷らは認知症の人の看取りについて、医療法人の GH の医療スタッフ、および社会福祉法人の介護スタッフに対して、これまでの看取りの経験や意見をアンケートによって調査した。これまでの経験では、看取りは家族にとってよかったとの評価が多いものの、介護スタッフの負担が医療スタッフの負担より格段に大きいと感じられていた。これは入院施設や医師の定期的来所の有無といった、いざという時、医療支援が得られるか否かの影響が大きいと考えられた。また、医療スタッフ、介護スタッフともに、「家族が安心して看取りができるように医療や介護のシステムを整備すべきだ」との意見が多いことから、看取りに対する共通の認識と、組織としての態勢の整備が重要であると考えられる。また、認知症介護に関わる職員への、死生観や終末期の医学的理解を含めた看取り教育、看取りにおける医療的行為への関与の方法などが今後の課題となる。長谷川らは高齢社会である我が国においては、認知症に対する医療の整備は重要な課題といえる。現段階では急性期の医療機関における認知症患者への診療体制は十分に整備されていないことが明らかとなった。特に、精神科病床を含めた在院日数の計算、看護体制の算定などは、急性期病院における精神科病床の維持を困難にしていると考えられ、比較的、人員・設備の整った急性期病院における精神科診療体制の整備、連携のあり方は優先度の高い検討課題であると考えられる。特に、院

内での対応手順の整備、職員の教育研修の促進は即効性が高いと考えられ、優先的に対応が計られる必要がある。将来的には、リエゾン中心型、人員を強化した病棟など、施設類型を提示するとともに、インセンティブ付与の方法についても検討される必要があるとした。全体研究としては今後、認知症患者の介護者が患者の病状に合わせて適切に医療機関を受診できるよう情報を取りまとめ、提供するなどの支援策を講じる必要があると考えられた。

F. 結論

これまで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多様なニーズが明らかとなった。個別研究では予防的研究では実際の現場での運動、食事指導の推進、生活習慣病対策による発症予防指導、治療的介入では、身体合併症、心理行動症状へ対応できる地域ネットワークの構築とより完成された非薬物的介入の方法論の確立があげられる。また認知症終末期の問題はこれからも検討を継続する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T. et al. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 270-276.
- 2) Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, Yamashita F, Kinoshita T, Nemoto K, Ikejima C, Asada T. Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009, 24:1119-1126.
- 3) Leptin and adiponectin in serum, plasma and CSF from Alzheimer's patients and normal controls, Une K, Takei Y, Furukawa, K, Arai H,

International Conference for Alzheimer's disease 2009

- 4) 血中および脳脊髄液中のレプチン、アディポネクチン値、アルツハイマー病、軽度認知機能障害(MCI)、および正常人の比較 宇根かおり、古川勝敏、荒井啓行、日本認知症学会誌 Vo123, 70 2009
- 5) 鳥羽研二：地域医療を見据えたもの忘れセンターの取り組み. *日本老年医学会雑誌* 46(3)：200-202, 2009.
- 6) 鳥羽研二、守屋佑貴子、中居龍平、岩田安希子、小林義雄、園原和樹、長谷川浩、神崎恒一：アルツハイマー型認知症の意欲の低下に対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果. *日本老年医学会雑誌* 46(3)：269-270, 2009.
- 7) Hideyuki Hattori, Junichi Kamiya, Hiroshi Shimada, Hirotohi Akiyama, Akihiro Yasui, Kojiro Kuroiwa, Koji Oda, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, Atsushi Harada, Yuichi Kitagawa, Shinji Fukata : Assessment of postoperative delirium risk of the elderly using E-PASS and the NEECHAM confusion scale. *Int J Geriatric Psychiatry*. 2009, 24, 1304-1310
- 8) 服部英幸：認知症の地域医療-各医療機関の特性（得手不得手）と地域連携の現状・課題 4) 老年医療専門病院の認知症専門医としての立場から。 *神経内科* 72, Suppl. 6, 206-210, 2010
- 9) Kazui H, Harada K, Eguchi YS, Tokunaga H, Endo H, Takeda M: Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 21(1):72-8,2008
- 10) 小長谷陽子、渡邊智之、太田壽城、高田和子. 地域在住高齢者の Quality of Life (QOL)と認知機能の関連性. *日本老年医学会雑誌* 46 (3)：160-167; 2009

2. 学会発表

- 1) 鷲見幸彦、柳沢信夫、長谷川友紀ら：愛

知県における認知症患者の身体合併症発症時における一般病院での対応システムの確立に資するためのアンケート調査。平成 21 年 5 月 19 日 第 50 回日本神経学会総会 仙台

2) Arai Y. Support systems for family caregivers of older people with dementia in Japan (Symposium).The 3rd Congress of the Asian Society Against Dementia, 2009 October 11-13 (October 13), Seoul, Korea.

3) Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) Cognitive training on elderly Japanese in Osaka: Sub-group analysis
Takashi Morihara, , Hiroaki Kazui, Noriyuki

Hayashi, Kimiko Yokokoji, Ayumi Kono, Yaeko Hata, Kosuke Masuda, Naoya Kuwata, Masuhiro Okuda, Masatoshi Takeda
Vienna, Austria - JUL. 11-16, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

運動とサプリメントによる認知症予防効果の縦断的検討

分担研究者 朝田 隆 筑波大学臨床医学系精神医学教授

研究要旨：茨城県利根町において 65 歳以上の高齢住民を対象に、サプリメント、運動による認知機能の低下阻止と認知症予防への効果を 3 年にわたる介入研究から検討した。

データに欠測のない介入対象 317 名と非介入の 678 名の対照について介入効果を吟味した。まずテストにおける「学習効果」を検討して、その有無と内容をみた。これを踏まえて、1) 介入が加齢に伴う認知機能の低下を阻止できるか否か、また 2) 認知症発症の予防効果を検討した。前者については、線形混合モデルと傾向スコア (Propensity Score) を用いる方法の 2 つを用いて結果を比較した。後者については、Logistic 回帰モデルを用いた。結果として、1) については、介入効果を示唆する結果が得られたが、それらは 2 つの解析方法により異なるものであった。また量・反応関係は明確にできなかった。2) については、運動とサプリメントの両方を用いて介入した場合に、発症を防御する効果が得られることが明らかになった。

はじめに

アルツハイマー病(以下では AD と略)などの認知症性疾患に注目して、その予防法としての生活習慣とくに運動、栄養に注目した。我々は、2001 年から認知症の危険因子と予防に関する研究(利根プロジェクト)に取り組んできた。本研究の目的は、高齢者の認知機能維持や改善に有酸素運動とサプリメントが有効であるか否かを検討することにある。

利根プロジェクト全体の概要 (図 1, 2)

利根プロジェクトは、茨城県利根町において、2001 年 5 月 1 日現在で 65 歳以上の町民を対象に開始された。同年 11 月から 2002 年 3 月にかけて初回調査を行った。その内容は基本属性、身体機能、気分状態に加えて認知機能である。また脂質を含む各種の血液検査を行った。なお参加者に本研究の趣旨と方法などを説明した上で書面によるインフォ

ムドコンセントを得た。認知機能評価のために新たに集団スクリーニングバッテリー(ファイブコグ)を作成した。(図 3)これは記憶、注意、言語、視空間、推論の能力を測る既存のテストから成る。測定の後、本測度のテスト・再テスト信頼性を確認した。テストの成績には、年齢、性別の他に就学年数が有意な寄与をすることがわかった。これらの要因を考慮して制御した上で、標準得点を算出するソフトを作成した。結果として 1,888 名が初回調査に参加した。

対象と方法

介入研究

介入の内容

ベースライン調査の終了後、認知症予防研究の計画があることを参加者各位に手紙で知らせたほかに町報などを通して町民に周知した。その上で、参加希望を募った。参加者は

2 種類の介入方のうちいずれであっても選択できることとした。

1) サプリメント (シーアルパ) については、成分の1つエイコサペンタエン酸に出血傾向の促進という作用があるので、ワーファリンなどの同様の傾向を有する薬物を服用している場合には、シーアルパの服用は許可しないことにした。その上で希望者には1日6粒服用してもらうことにした。6粒中の成分含量は、イチョウ葉乾燥エキス 240mg、精製魚油 (EPA:290mg、DHA:203mg) トマト抽出物合 (リコペン約 5mg) である。

希望者には、服用状況と下に述べる運動の状況を記録する日誌を手渡し、毎日記入してもらうことにした。3ヶ月に一度、一堂に会してもらい服用状況を確認した。また今後3か月分のシーアルパを配った。合わせて認知症と栄養に関する60分程度のセミナーも開催した。なお介入開始の時点と1年後に同一の食生活調査票を用いて、調査時点の前1週間における食事内容を評価した。

2) 有酸素運動「フリフリグッパー」図-4

運動に伴いがちな苦しさ・努力というイメージを極力排して、「楽しく、何時でも、何処でもできる」を最重視して開発された。これは両脚と腰、そして両上肢をリズムに合わせて左右にリズムカルに振る単純な運動である。スタートに際しては、参加希望者の呼吸機能、筋力、循環器機能などを測定した。これにより安全性に注意するとともに、機能レベルに基づいて当該個人に適切な運動の強度を教えた。そして参加者には、上記の日誌に運動の内容と時間についても記録してもらった。

その一方で定期的に無酸素運動や混合運動も実施してもらうために、各2時間程度で、月に1度の頻度で集団運動の集いも定期的に開催した。この際に、上記の日誌に記録された運動の内容と時間をチェックした。

介入の評価について

本研究では、3年後調査から介入(運動と栄養)が、加齢に伴う認知症低下を制止できるか?および認知症発症を防御できるかという2点を検討した。解析の対象となったのは、データに欠測のない介入対象317名と非介入の678名の対照者である。図-5

(1) 介入の評価方法

介入参加者の内訳は、運動+サプリメント(A群)、運動のみ(B群)、サプリメントのみ(C群)に分類される。介入効果の判定は、認知機能テスト(ファイブコグ)の評価によった。以下に述べる介入効果の解析対象は、評価のための一連の検査を一切の欠測なく施行しえた者に限る。

2) 解析方法

①まずテストにおける「学習効果」の調整を行った。表-1、2

・学習効果の指標と共変量を含めて、幾つかの線形モデルからモデル選択をした。

・学習効果を推定する最終モデルに含まれる共変量は以下の通りである。time(受験回数)、gaptime(直前に実施した5cogは何年前か)、喫煙歴、飲酒歴、昼寝の習慣、配偶者有無、性別、教育歴、年齢である。

②加齢に伴う機能低下への介入効果の評価を次の2点に注目して行った(表-3、4)。2001年度から2005年度に評価された5cogの繰り返しデータを利用して、運動・栄養介入効果を推定した。2001年度は運動・栄養共に非介入と取り扱った。学習効果は、5cogの評価が2001年度のスクリーニング期から何回目か(time)をモデリングすることで、その影響を調整した。認知の領域ごとに上記の共変量を用いてモデル選択を行った。

—5cogの点数解析

非介入 vs 運動、栄養、運動+栄養
背景の違い(選択バイアス)、脱落、学習効

果を適切に調整する必要があると判断して、2つの解析法で検討した。

- ・繰り返し測定データに対する回帰モデルのあてはめ（線形混合モデル）

- ・傾向スコアによる調整を伴う、最終年度の（単純な）平均の比較

—運動量、栄養介入の量-反応関係の検討

2005年度の5cogと2003年から2005年の総運動量・総栄養量との関係を線形モデルを使って評価した。2005年度の5cogには学習効果が含まれるため、学習効果調整した5cogスコアを用いた。モデルには、5cogの介入効果の解析に用いた共変量を使った。

③認知症の予防効果の検討をした。

—介入効果の評価：非介入 vs 運動、栄養、運動+栄養 である。（表-5）

結果

①学習効果の検討結果

- ・学習効果は存在する
- ・学習効果を除いても、5cogにおいて視空間得点以外は有意な介入効果がある。
- ・学習効果は記憶得点で顕著である。

②介入すれば認知機能低下は止められるか？すなわち知的正常人において、学習効果以上の点数上昇があるか？

線形混合モデルによる解析では、記憶得点を除いて有意な介入効果が認められた（表-6）。傾向スコアによる調整を伴う、最終年度の（単純な）平均の比較では、運動・栄養それぞれの群では有意な差は認められなかったが、運動+栄養群で視空間得点を除いて有意な介入効果が認められた（表-7）。

なお量-反応関係は明確にできなかった（表-8）。

③運動・栄養の介入により3年後の認知症発症に影響があるかどうかを、ファイブコグで

用いた共変量を採って logistic 回帰モデルにより検討した。

その結果、表-9に示すように、運動+サプリメントは防御的に働くことがわかった。なおアルツハイマー病の危険因子として有名なAPOE4は、やはり促進因子であり、Geriatric Depression Scaleでみたうつ症状も促進因子であった。

考察

本研究では3年間という長期間にわたって地域の高齢者に認知機能向上を目的とする介入を実施した。この介入の結果、運動とサプリメントの介入がなされた者では、非介入者に比較してファイブコグで測定された個々の認知機能において機能低下を抑制し、認知症の発症率がより低くなることが明らかにされた。この結果に至るまでの幾つかのポイントについて検討する。

1) まず認知機能測定に用いたファイブコグについて、学習効果があることがわかった。従来の介入研究や薬物治療においても、認知機能測定には同じテストが繰り返して用いられることが多かった。それにもかかわらずこれまではこの点を検討した上で介入効果をみたものは極めて少なかった。本研究では、この点を十分に吟味した。そして、その上でも介入効果があることを示した。

2) 次に介入すれば認知機能低下は止められるか？という課題に対しては、介入効果を示唆する結果が得られたものの、2つの方法において個々の結果は異なるものとなった。①では、運動、栄養ともに効果があるが、両方行っても、更なる改善はないというものである。また②では運動、栄養の単独での介入効果は示されないものの、運動+栄養の介入効果が示された

これに関して、介入効果の解析法はいずれが適切か？を高察する必要がある。まず①の

解析はモデルの仮定に強く依存していると考えられる。実際、回帰モデルを少し変更すると大きく結果が変わることを経験した。(測定時期の群間でのアンバランスが原因と思われる)

②の解析は単純で解釈が容易であり、測定時期の群間でのアンバランスが問題とならないしたがって②の結果を主たるものとするべきであろう。

3) 3年後の認知症発症に影響があるかどうかを検討した結果、運動+サプリメントは防御的に働くことがわかった。

従来の認知症の危険因子に関する多くの疫学研究では、運動の習慣は認知症発症に防御的に働きうるとされてきた。ところが本研究では運動単独では効果が認められなかった。また小規模ではあるが、サプリメントによる介入研究もなされている。多くの先行研究では効果を認めていない。われわれの研究でも、サプリメント単独では、有効性は示されなかった。

しかし両者の併用により、有意な効果が示された。これを説明するには様々な考え方があろう。まず単独では弱い効果であっても、組み合わせにより相乗効果が現れる可能性が考えられる。次に、わが国では血管性認知症と Alzheimer 病が認知症の基礎疾患として重要なものである。近年では両者は相互に密接な関係を有していると考えられ、両者を結び付けるものとして脂質やアポリポ蛋白が想定されている。昨年の報告書において、認知機能と脂質、とくに HDLC との関係を

報告している。そして従来の研究ではわれわれが用いたサプリメントが認知機能を改善させる方向に、脂質を動かすことが知られている。運動もまたそのような効果を発揮するといわれる。したがって両者が合わさることで、脂質を介して認知機能を守る効果をもたらしたのではないかと推定される。

なお AD 危険因子として有名な APOE4 と Geriatric Depression Scale でみたくつ症状も促進因子であったことは本研究の妥当性を支持する所見と思われる。

終わりに

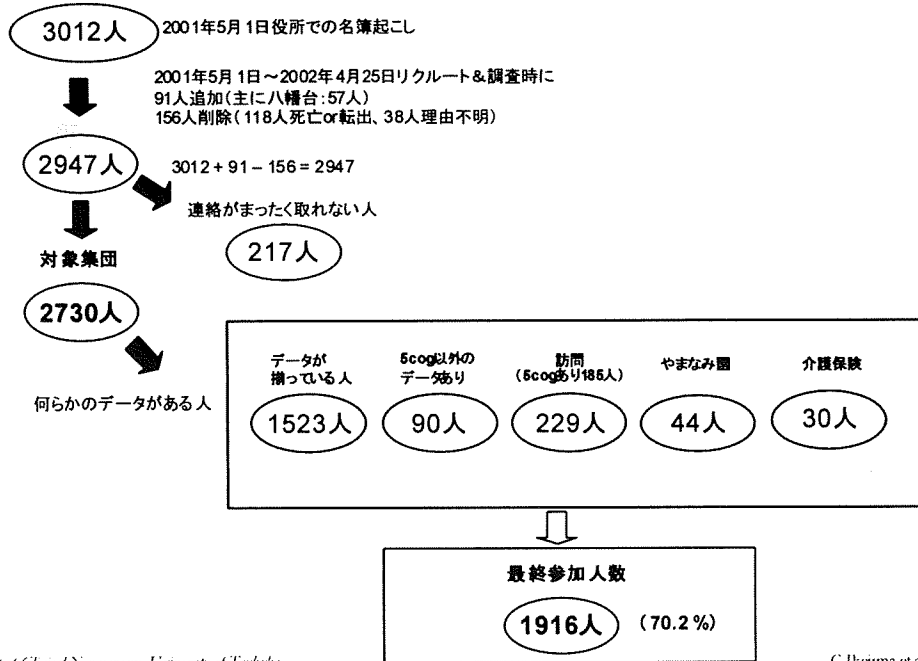
以上のように地域住民に対して3年間にわたる認知症予防の介入を試み、その効果を解析した。まず学習効果を検討し、次に統計学的手法にも配慮した。その上で未だ課題も残されているが、運動とサプリメントによる介入が高齢者の認知機能低下と認知症予防に対して効果を有する可能性を示す結果を得た。

文献

Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T. et al. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 270–276.

Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, Yamashita F, Kinoshita T, Nemoto K, Ikejima C, Asada T. Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24 : 1119–1126.

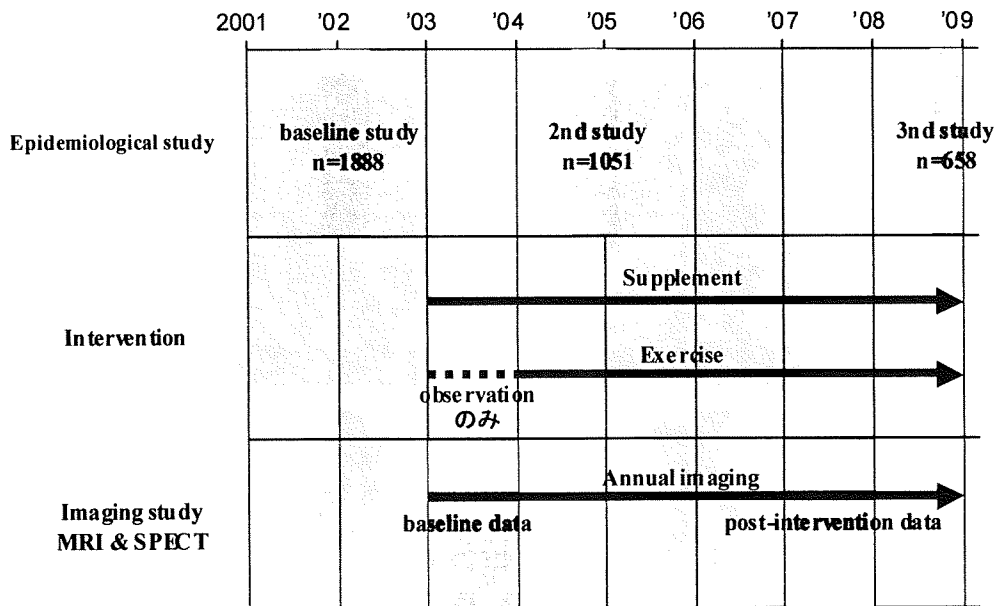
図-1 利根プロジェクトベースライン調査参加者



Department of Clinical Neuroscience, University of Tsukuba

C. Ikejima et al.

図-2 介入研究の流れ

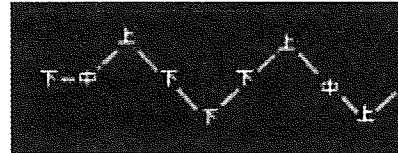


Department of Clinical Neuroscience, University of Tsukuba

C. Ikejima et al.

図-3 ファイブコグ

ドメイン	検査内容
記憶	手がかり再生
注意	位置判断
言語	動物名想起
視空間認知	時計描画
推論	WAIS-Rの類推



位置判断



時計描画

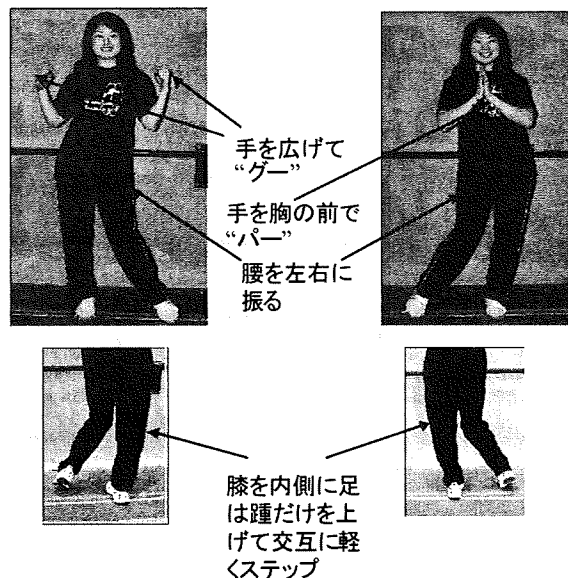
父	母	両親
ルビー	ダイヤモンド	宝石

類推

C.Ikejima et al.

Department of Clinical Neuroscience, University of Tsukuba

図-4 軽運動フリフリグッパー



Department of Clinical Neuroscience, University of Tsukuba

C.Ikejima et al.

図-5 全体解析の対象

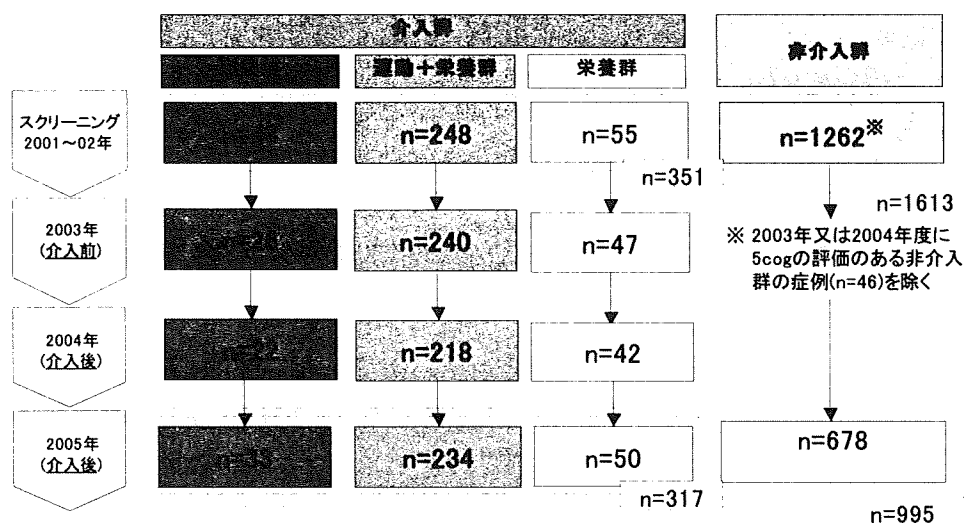


表-1 「学習効果」の調整

- 学習効果の指標と共変量を含めて、幾つかの線形モデルからモデル選択を行なった。
- 学習効果を推定する最終モデルに含まれる共変量は以下

{ time(回数), gaptime(直前に実施した5cogは何年前か)
喫煙歴, 飲酒歴, 昼寝の習慣, 配偶者有無, 性別,
教育歴, 年齢 }

表-2 学習効果のモデル

5cogの得点 X_{it} に対して一般化推定方程式を当てはめる。

$$X_{it} = \mu + \alpha \times \text{gaptime}_{it} + \beta \times \text{time}_{it} + \varepsilon_{it}$$

各症例の学習効果を取り除くと T_5 時点の介入群の予測値を以下のように作り出す

$$\tilde{X}_{i5} = X_{i5} + \alpha \times (1 - \text{gaptime}_{i5}) + \beta \times (2 - \text{time}_{i5})$$

モデル選択により、以下の共変量を含むモデルを使い、学習効果を推定した。

$$X_{it} = \mu + \beta_0 \times \text{gaptime}_{it} + \beta_1 \times \text{edu}_i + \beta_2 \times \text{part}_i + \beta_3 \times \text{smoke}_i \\ + \beta_4 \times \text{sleep}_i + \beta_5 \times \text{drink}_i + \beta_6 \times \text{age}_i + \beta_7 \times \text{time}_{it}$$

Department of Clinical Neuroscience, University of Fukui

C. Ikeguma et al

表-3 認知機能低下を制止できるか否かの解析 方法①

- ・ 2001年度から2005年度に評価された5cogの繰り返しデータを利用して、運動・栄養介入効果を推定する。
 - 2001年度は運動・栄養共に非介入と取り扱う。
- ・ 学習効果は、5cogの評価が2001年度のスクリーニング期から何回目か(time)をモデリングすることで、その影響を調整する。
- ・ 各領域ごとに以下の共変量を用いてモデル選択を行う。

time(回数), NSAID使用の有無, 喫煙歴, 飲酒歴, 昼寝の習慣, 性別, 教育歴, 年齢, ApoE遺伝子, GDS評価, 介入(運動・栄養・運動+栄養・非介入)情報, CVDの有無

Department of Clinical Neuroscience, University of Fukui

2010/4/2

Kurume Biostatistics Center
C. Ikeguma et al

表-4 認知機能低下を制止できるか否かの解析
方法②

- ・ 傾向スコアを使って患者背景や5cog評価の欠測を調整した解析方法で、2005年度に評価された5cogの運動・栄養介入効果を推定する。
- ・ 学習効果は、5cogの評価が2001年度のスクリーニング期から何回目か(time)をモデリングすることで、その影響を調整する。
- ・ 各領域ごとにモデル選択を行って以下の共変量を使って、学習効果を推定する。

time(回数), NSAID使用の有無, 喫煙歴, 飲酒歴, 昼寝の習慣, 性別, 教育歴, 年齢, ApoE遺伝子, GDS評価, 介入(運動・栄養・運動+栄養・非介入)情報, CVDの有無

表-5 認知症発症への介入効果の検討

2005年度	介入・非介入				合計
	運動	栄養	運動+栄養	非介入	
認知症以外	47 97.92	53 96.36	241 97.18	1246 95.26	1587 95.66
認知症	1 2.08	2 3.64	7 2.82	62 4.74	72 4.34
合計	48	55	248	1308	1659

※非介入群で2003, 2004年度にデータのある症例を含む

運動・栄養の介入により3年後の認知症発症に影響があるかどうかを、5cogで用いた共変量を用いてlogistic回帰モデルにより検討

表-6 各領域の推定結果①

5cog領域	群	パラメータ	CI
注意得点	運動	1.674	0.164 ; 3.183
	栄養	1.734	0.360 ; 3.108
	運動+栄養	2.472	1.592 ; 3.352
記憶得点	運動	0.296	-0.794 ; 1.387
	栄養	-0.318	-1.317 ; 0.682
	運動+栄養	0.008	-0.634 ; 0.650
視空間得点	運動	0.613	0.395 ; 0.830
	栄養	0.738	0.545 ; 0.931
	運動+栄養	0.465	0.361 ; 0.569
言語得点	運動	1.102	0.175 ; 2.029
	栄養	1.000	0.189 ; 1.810
	運動+栄養	1.530	1.059 ; 2.001
類似得点	運動	0.952	0.257 ; 1.647
	栄養	0.624	0.003 ; 1.244
	運動+栄養	0.896	0.558 ; 1.233

記憶得点を除いて有意な介入効果が認められた。

表-7 各領域の推定結果②

5cog項目		調整平均値(非介入群との差)			
		非介入群	運動群	栄養群	運動+栄養群
注意得点	調整なし	14.26	17.66 (3.99)	17.38 (3.71)	22.07 (8.41)
	学習効果を調整 差の信頼区間		12.40 (1.86)	14.09 (0.169)	19.424 (5.165)
			-5.48 ; 1.76 p=0.8425	-2.77 ; 2.43 p=0.5505	3.67 ; 6.66 p<0.001
記憶得点	調整なし	10.27	13.81 (3.96)	13.31 (3.46)	16.72 (6.86)
	学習効果を調整 差の信頼区間		9.75 (-0.52)	8.74 (-1.53)	13.18 (2.91)
			-4.02 ; 2.98 p=0.6151	-4.06 ; 1.00 p=0.88195	1.91 ; 3.90 p<0.001
視空間得点	調整なし	6.16	6.53 (0.40)	6.64 (0.51)	6.69 (0.56)
	学習効果を調整 差の信頼区間		5.91 (-0.25)	5.98 (-0.17)	6.16 (0.00)
			-1.15 ; 0.66 p=0.70285	-0.76 ; 0.41 p=0.71784	-0.25 ; 0.25 p=0.48572
言語得点	調整なし	12.23	13.44 (1.50)	13.51 (1.58)	15.81 (3.88)
	学習効果を調整 差の信頼区間		10.96 (-1.26)	11.76 (-0.47)	14.59 (2.36)
			-3.52 ; 1.00 p=0.86315	-1.94 ; 1.01 p=0.73239	1.63 ; 3.09 p<0.001
類似得点	調整なし	6.57	7.94 (1.84)	8.11 (2.02)	10.40 (4.30)
	学習効果を調整 差の信頼区間		4.93 (-1.64)	6.24 (-0.33)	8.66 (2.09)
			-3.70 ; 0.42 p=0.94067	-2.18 ; 1.51 p=0.63819	1.38 ; 2.81 p<0.001

運動・栄養それぞれの群では有意な差は認められなかったが、運動+栄養群で視空間得点を除いて有意な介入効果が認められた。