

200922004B

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19年度～21年度

総合研究報告書

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 (13P)

### II. 総括研究報告書

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 ……………15  
朝田 隆
2. 認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究 ……………35  
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 ……………45  
荒井 啓行
4. 周辺症状と介護負担の評価と介入 ……………47  
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— ……………55  
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 ……………57  
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） ……………63  
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— ……………69  
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 …73  
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— ……………81  
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）

3年間のまとめ 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を開始した。

A. 研究分担者

朝田 隆（筑波大学臨床医学系）  
植木 彰（自治医科大学）  
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、朝田は茨城県利根町で65歳以上の住民を対象に、サプリメント、運動による縦断的な介入研究を行い、認知機能の低下阻止と認知症予防への効果を、次の2点に注目して検討した。1)年齢、性別、教育年数、最初の知的レベルによりマッチングをした合計72名を対象にして、脂質を中心とする血液検査と脳画像検査(MRI、SPECT)の結果について介入効果の検討をした。2)データに欠測のない介入対象317名と非介入の678名の対照において、①認知機能低下阻止と②認知症発症予防への効果を吟味した。

植木らは食事による認知症の予防に関する研究を行った。目的は①日本人ではどの栄養素が重要か、②高インスリン血症の頻度ならびに糖分摂取量および総エネルギー摂取量との関係を明らかにする、③栄養学的介入の規格化が比較的簡便な野菜ジュースの認知機能維持にどの程度効果を持つかの3点を明らかにすることにある。方法は栄養調査の結果と認知機能結果を比較し、どのような食習慣、食事傾向、食事成分が認知症の程度、進行速度、に最も関係し、またどのような栄養指導

が最も効率的にしかも長期間持続的に遵守を高め、しかも認知症に対して効果を示すかを検討した。さらに介護施設の認知症患者に豆乳と野菜ジュースを3ヶ月間摂取してもらい、認知機能、行動異常（徘徊・攻撃行動）、体重、便秘、易感染性などの全般的健康度への影響、および介護者への負担軽減にどのような影響を与えるかを調査した。

荒井らは生活習慣病と認知症（特にアルツハイマー病：AD）との関連について調査、研究をおこなった。ことに高血圧と認知症の発症、進行との関連、および、アディポサイトカインとAD発症との関連に重点を置き調査した。東北大学病院老年科の外来を受診しているAD患者を対象に調査を行った。各患者の血圧を来院時、及び家庭血圧を記録した。また服用している以下の降圧薬の種類に沿って患者を分類し、認知機能の変化をMinimental State Examination（MMSE）、Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive（ADAS-Cog）を用いて評価、見当した。(1)アンギオテンシン受容体拮抗薬：ARB、(2)カルシウムチャンネルブロッカー：CCB、(3)脳移行性の高いアンギオテンシン変換酵素阻害：ACE-I、(4)脳移行性の低いACE-I。また各症例の血漿、脳脊髄液中のアディポネクチン濃度をELISA法を用いて定量した。

武田らは非薬物療法による認知症の予防や治療への期待の大きさに比べ、その科学的エビデンスは極めて乏しく、本研究では厳密な研究デザインを用いて認知トレーニングの有用性を検証した。デイサービス利用者を音読と計算を中心とする活動群（認トレ群）と塗り絵、切り絵や工作などのレクリエーション群（創作群）にMMSE、性、年齢、教育歴をマッチングさせながら無作為に割り付ける。参加基準は週2回以上デイサービスを利用し介入プログラムに参加できる、介入プログラム参加が困難となるような心身の支障がない、MMSE 15点以上である。プログラム開始前に

採血、活動や趣味への好み、服薬、同居状況、合併・既往疾患を調べる。2種類のプログラムは6ヶ月後に交代するクロスオーバー法である。6ヶ月の前後でMMSE、ADAS、FAB、MOSES、FIM、GDS、Zaritを採取する。評価者をブラインド化するため、前の3スケールはプログラム施行とは別で通常のデイサービスにも従事しない外部の専従スタッフが行う。残りについては、施設職員および家族が行う。施設職員についても、どの参加者がどのプログラムに参加しているか知らさないようにし、プログラムもデイサービス通常職員の目に触れない別室で行う。週2回行われるプログラムは毎回TORS、満足度（VAS）で参加状況をモニターする。音読と計算を中心とする活動群は参加者の能力に合わせた複数の教材を用意している。買い物、旅行などをシュミレーションし、かかったお金の計算を促す。マス計算、参加者の世代が若かったころに使用されていた教科書の音読を行う。レクリエーション群は塗り絵、ちぎり絵などを行う。両プログラムとも1回30分で週2回。またコミュニケーションの量も両プログラムとも同量にするため参加者1～3名に指導者が1名と、両プログラムとも同じ割合であった。

鳥羽らは周辺症状と介護負担の評価と介入について検討した。解明不十分な認知症のタイプによる介護負担の差を高年齢者総合的機能評価を用いて比較検討した。また家族の介護負担に対する抑肝散による薬物療法の効果を検討した。

服部らは3年間で、長寿医療センターの位置する愛知県知多半島地域における認知症BPSD治療施設の連携の構築を行なった。初年度は、地域の精神科病院、精神科クリニックへのアンケート調査を行い、地域の実態を把握した。2年目および最終年度である3年目認知症BPSDおよび身体合併症のための地域連携組織を展開・継続することを目指した。

鷲見らは一般病院（ことに急性期病院）においていかに認知症患者に対応していくかその対応策を検討した。具体的には平成 19-20 年度は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愛知県下の臨床研修指定病院 81 施設で調査を行った。アンケート調査では理想的な診療体制としては認知症性高齢者の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が求められている。1) 国立長寿医療センターでは以前から小規模に試みていた、病棟の一部を利用する認知症専門ユニットをさらに拡大し、運用を開始した。2) 一般の病院では上記のようなユニットの構築は人員の確保が困難である可能性がある。その代替案として、認知症専門医師、認知症看護チームからなる認知症患者サポートチーム（Dementia person Support Team: DST）を結成し、依頼のあった病棟へ出張して、相談にのるシステムを検討した。

遠藤らは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の開発を目的に、一大都市の 29 に及ぶ地域包括支援センターが中心となり関与して、行政の枠組みの中で家族支援・相談事業を行うために、本研究事業とタイアップした。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（表 1）。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。家族教室の開催にあたっては地区の行政や地域包括支援センターを中心に認知症の介護を行っている家族を集め、各地区で数名から 10 名程度のグループをつくり、週 1 回程度のペースで 6 回の家族教室を開催した。その後家族を対象に参加状況や介護状況、介護保険の認

定状況、要介護度について分析した。

荒井由らは平成 19 年度は、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を明らかにすることを目的と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。平成 20 年度は、認知症の症状に対する家族の認識や、進行段階に応じた適切な援助について検討するため、認知症の症状に対応した援助希求行動尺度を開発し、その信頼性と妥当性を検証することを目的とし一般生活者を対象に、自記式質問紙による郵送調査を行い、有効回答であった 1,951 名のデータを元に分析を行った。平成 21 年度は、認知症の家族を介護することに対して一般生活者が有する感情に着目し、その構造を明らかにすることを目的とし一般生活者 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。

小長谷らは介護従事者の教育について検討した。平成 20-21 年度においてはことに終末期をどのように看取るかについて検討した。介護施設での看取りについて、これまでの経験と評価を調査し、認知症の人の看取りの課題と展望を明らかにした。

方法は①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 985 人、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を送った。②WAMNET で検索した医療法人および社会福祉法人に所属するグループホーム（以下 GH）に、看取りに関するアンケート調査を行なった。回答の記載は、医師あるいは看護師の医療スタッフに限るように依頼した。アンケートの内容は、GH の法人の入院施設の有無、協力病院や主治医について、急変時や看取りのマニュアルの有無、看取りについての意見やこれまでの経験とその評価など 19 項目である。

長谷川らは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。本研究は3年間にわたって実施された。平成19年度調査では、社団法人全日本病院協会の協力を得て、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試みた。平成20年度-21年度調査では、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、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)介入により全般的な認知機能と注意力について効果があることが明らかにした。サプリメント服用と運動による介入を行った群で4年後に楔前部と前頭葉の前頭前野において血流が上昇していた。またサプリメントの摂取が男性において総コレステロールを下げLDLの上昇を抑制していることが明らかになった。2)①について、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。②については、Logistic 回帰モデルを用いた。その結果、①について、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。

植木らは以下の結果を見出した。AD患者の94.5%に総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。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。介護施設での介入では栄養学的介入は飲水量を有意に増やし、便秘を有意に改善させた。介護施設では水分摂取の少ない入所者が問題であったが、ジュース・豆乳により水分摂取量が容易に増加した。また、認知機能をも改善させ、MMSEとHDS-Rを有意に上昇させたが、問題行動、意欲に関しては効果はなかった。また、豆乳と野菜ジュースによる栄養学的介入は介護者の負担を軽減することが明らかとなった。

荒井らはアルツハイマー病発症時の降圧剤服用者、非服用者全ての平均収縮期及び拡張期血圧は148.9 $\pm$ 13.2、93.4 $\pm$ 7.9(mmHg)であり、非AD患者のそれら(132.5 $\pm$ 9.2、83.5 $\pm$ 6.7)に比し、明らかに高値であることを見出した。使用降圧薬の種類の中でARB使用群と脳移行性の高いACE-I使用群はCCB使用群に比し、有意にMMSE値、ADAS-Cog値の増悪が抑制されていた。

また健常高齢者、MCI、AD群において血漿および脳脊髄液(CSF)中のアディポネクチンを測定した。MIC、AD群の血漿中アディポネ

クチンは健常高齢者群に比し有意に高く、MCI 群の CSF 中アディポネクチンは健常高齢者群に比し有意に高かった。

武田らは厳密な研究デザインを用いて認知トレーニングの有用性を検証した。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%と低くかった。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 FTD では周辺症状の悪化が、DLB では意欲の低下が重要であり、認知症全般では、MCI と比べ生活自立 (IADL) 低下が介護負担要因として重要であることをみいだした。また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。

服部は以下のような成果を得た。イ. 実態調査：精神科病院のまとめ 1) 認知症専門病棟のある病院は少なくデイケアも少ない 2) 入院の理由は BPSD3) 在院日数は 3 ヶ月以上の長期が多い 4) 退院先は介護施設が多い

5) 他院への紹介理由は合併身体症状 6) 治療困難な認知症症状は精神症状より神経症状 7) 認知症患者を積極的に受け入れる精神病院は少ない 8) 医療機関の情報公開が熱望されている。クリニック、総合病院のまとめ 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 BPSD3) 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し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。ロ. 地域における連携組織の構築と展開：1. 本研究期間中に医師、薬剤師による地域連携の場として、知多地域精神医療懇話会認知症作業部会を 3 回開催した。全体討論では、イ. 良くなってきたのに家族が退院拒否することがある。要介護度が低い為、施設では重度を優先させる。老人ホームも増えているが地域によってまちまちである。ロ. 診断設備のある医療機関との連携を図りたい。ハ. 治療に難渋する BPSD に関しての知識を身につける研修会があるといい。ニ. 認知症治療における薬物療法は、きめこまかい、用量調整が重要であることがわかった。ホ. 介護施設の嘱託医も認知症 BPSD の対応に困っている。連携と研修が必要であることがわかった。等の意見が出された。2. 知多地域介護看護研修会本研究期間中に看護師向けの研修会を 2 回開催した。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。日常の認知症看護における悩みや問題点について話し合った。

### 3. 知多医療・介護連携強化会議

本研究期間中に、南知多病院を中心とした、医療・介護ネットワーク構築のための会を立ち上げた。平成 21 年度より、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。

鷲見らのアンケート調査の結果は以下のよ

うであった。回答は 21 施設（回答率 26%）内訳は大学病院 2、名古屋市内の病院 9（公的病院 2、私立病院 7）、県内他地域の病院 10（公的病院 5、私立病院 5）。ベッド数は 100～1505、医師数は 17～426 であった。12 施設で認知症を専門としている医師（全施設神経内科医）が所属。専門病棟を有している施設はなく、専門外来は 8 施設で有していた。救急外来受診時の主たる対応では、身体合併症に対してのみ対応 6、身体合併症に対して対応し、認知症症状については重症度症状に応じて対応 11、身体合併症と認知症症状についても対応する 3 であった。積極的に受け入れない理由は、徘徊や興奮で周囲の患者さんに迷惑がかかるが多数を占めたが、入院するとなかなか退院できず、経営上影響が大きいという回答も見られた。管理困難の理由は患者本人の身体面で危険が多い、患者に手をとられて他患の看護ができない、対応困難の原因は陽性症状（徘徊、興奮、夜間の不穏）で鎮静剤投与で対応しているが多かった。理想的な診療体制としては認知症性高齢者の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が求められていた。この結果に基づいて認知症対応病棟を検討した。45 床の病棟のうちの 18 床を認知症対応病棟とし、看護師長を含め 16 人の看護師が配置された。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。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。入院理由は外来から BPSD のコントロール目的、他病棟で認知症への対応が困難なことによる転棟、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。他病棟で看護が困難であった理由としては、患者が多動で監視困難、離棟のリスクが高い患者、意欲低下、無為の強い患者への活性化があげられた。

また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。これは他の病棟から認知症に関する支援の要請があった際に、一両日中に DST が要請のあった病棟に出向き相談内容を聞きアドバイスを行う。ラウンドを行うのは神経内科、精神科、老年科の医師、看護師は認知症看護認定看護師、高齢者看護開発チームのメンバー、認知症病棟の看護師からなる。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により、介護者の気分は落ち込んだとか悪くなったが多く、不安な気持ちも多く示された。家族支援プログラムの結果は参加者の満足度を示した。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。

荒井由らは平成 19 年度研究では一般生活者の 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を明らかとした。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。平成 20 年度研究では、認知症の症状に対する援助希求行動について因子分析を行った結果、「ごく初期の症状」、「初期の症状」、「中期の症状」、「進行期の症状」のそれぞれに対応した援助希求行動が 4 因子抽出され、それらの内的一貫性は非常に高いことが明らかとなった。また、認知症患者との接触経験、介護経験、専門医志向との関連を分析した結果、本研究で作成した援助希求行動と有意な関連が認められた。平成 21 年度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。

小長谷らは以下のような結果を得た。

① 指導者 985 人のうち、552 通の回答を得た（回収率：56.5%）。93.7%は指導者研修が役に立ち、94.9%が実践者研修は必要であると答えた。実践リーダー研修については、85.7%は指導者研修が役に立ったとし、87.0%は実践者研修の必要性があったとした。74.3%が指導者研修が施設・事業所における介護の質の向上に役立ったと答えた。都道府県・指定都市の担当者からは 62 か所のうち、60 通の回答があった（回収率：96.8%）。平成 21 年度の実践者研修を続けるとしたところは、45.0%であり、実践リーダー研修を続ける

としたところは、38.3%であった。指導者研修を続けるとしたところは、40.0%であり、フォローアップ研修を続けるとしたところは、40.0%であった。② 医療法人に属する GH は 1,535 施設であった。848 施設から回答を得た（回収率 55.2%）。看取りへの協力については、協力する 51.1%、しない 7.8%、条件により協力する 40.7%、無記入 1.2%であった。協力しないと答えた場合の理由は、GHでは最期までの医療が十分にできない、職員の負担が大きすぎる、最期までの状態把握が十分にできない、GHは本来看取りをすべき場所ではないであった。条件により協力する場合の条件は、原則として協力するが状況に応じた判断は医師に任せる、看取りに対する GH 内の態勢に納得できれば応じる、医療行為が制限されることについて本人あるいは家族の同意文書が必要である、主疾病の主治医が別の医療機関の場合はその医師に任せ、それ以外は応じるであった。看取りの経験については、ある 38.0%、ない 60.6%、無記入 1.4%であった。これまでの看取りについて全体的な印象では、良い結果だったが最も多かった。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が最も多く、次いで、本人あるいは家族の希望を最優先すべきだ、であった。③ 社会福祉法人に所属する GH は 2,022 施設であった。1,204 施設から回答を得た（回収率 59.6%）。看取りへの協力については、協力する 31.1%、しない 18.3%、条件により協力する 50.6%、無記入 0.9%であった。協力しないと答えた群ではその理由として GH では最期までの医療が十分にできない、職員の負担が大きすぎる、医療スタッフとの連携が困難である、GH は本来看取りをすべき場所ではないなどであった。条件により協力するとの答えでの条件は、原則として協力するが状況に応じた判断は医療

スタッフに任せる、看取りに対する GH 内の態勢に納得できれば応じる、医療行為が制限されることについて、本人あるいは家族の同意文書が必要である、主疾病がある場合はその主治医に任せ、それ以外は応じるなどであった。看取りの経験に関しては、経験がある 30.1%、ない 68.5%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、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、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、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などであった。

長谷川らは、全国的な病院調査を行い、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、平成 19 年度に実施された医療機関（社団法人全日本病院協会会員）を対象とした調査では、認知症患者の身体合併症発症時の受け入れには、病床の規模及び精神科の救急体制及び入院体制の整備が関連することが明らかとなった。平成 20-21 年度に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。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。また、認知症患者の理想的な入院形態

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。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。サプリメントと運動を併用すれば、相乗効果が現れる可能性が考えられる。次に、最近血管性認知症と Alzheimer 病が認知症の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。われわれは、認知機能と脂質、とくに HDLC との関係を見出した。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。

植木らは日本人 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考察した。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が示された。また介入

の結果からは市販の製品としての豆乳・野菜ジュースによる介入は、企画化しやすく、対象者のコンプライアンスも高く、かつ介護施設の職員の協力が得やすかった。豆乳・野菜ジュースによる介入は非薬物療法としてはかなり期待の持てる方法と考えた。

荒井らは認知症発症における血圧、及び認知症の進行に対する降圧薬の影響を調査、検討した。AD 発症時の血圧が非 AD 群に比し高値であったことは血圧が AD の発症に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。降圧薬の中で ARB と脳移行性の高い ACE-I は AD の進行を抑制したことは、脳内のレニンアンジオテンシンシステムの抑制が認知機能及び AD の進行予防に好影響を与えていることが示唆された。また MCI、AD の血中、CSF 中においてアディポネクチンが高い傾向を示した事は、認知症における摂食の変化にこのアディポサイトカインの変化が関係している事が示唆された。生活習慣病を合併した認知症患者は数限りなく存在すると言っても過言ではない。認知症診療に携わる際に生活習慣病の診断、治療も要求されることにはしばしば遭遇する。AD の根本治療薬が存在しない現在において、いかに生活習慣病を制御し AD の発症、進行を抑制することが可能であれば、患者のみならず社会においても非常に有益であると考えられる。

武田らは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。

鳥羽らは全般には IADL 訓練、FTD の陽性症状にたいする緩和療法や DLB の陰性症状に対する賦活療法など介護負担軽減にむけた病型別の介入プランが求められると考察した。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の検討では、抑肝散の 6 ヶ月以上の投与においても問題行動、家族の介護負担感の悪化予防に効果が認められることが示唆された。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。

服部らはまず、地域における認知症 BPSD の治療介護において問題となる点と現状をアンケート調査によって抽出した。その結果、各施設間の情報公開、医師、看護師、介護スタッフの各レベルにおける認知症研修の必要性が明確になった。この点から 2 年目より、各レベルにおける研修会を立ち上げ、地域連携を図ってきたが、今後の課題も見えてきた。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に参加を求めるため、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。結論 認知症患者の社会的サポート体制は徐々にすすんでおり、とくに

早期発見、診断の面では認知症サポート医養成の全国的展開があるなど一定の成果がある。しかしながら、重度の認知症や精神症状を有する例のサポート体制確立はいまだ不十分である。地域における認知症BPSD治療・介護のネットワーク作りによって認知症患者サポートがより充実したものになることが期待できる。これまでの活動をさらに発展させて、より地域の特性にあった形式を構築することが望まれる。

鷲見らはアンケート結果からはそれぞれの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、認知症の専門外来を有する施設はある程度存在するが専門病棟を有する施設はない。

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。今後陽性症状に対してどのような治療や対処法が望まれるのか。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。このような結果をふまえ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国立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。DST という形でのかわりの有用性が今後の検討課題である。

遠藤らは大都市の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考えた。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。こうした取り組みを標準化し、全国一律のシステム化することが望まれる。

荒井由らは以下のような考察を得た。平成19年度研究ではわが国において、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ことが分析結果から示唆された。平成20年度研究からは、研究データにおける尺度の信頼性と妥当性が示されたことから、認知症に対する受診や治療に関する行動を把握するために、本研究で作成した尺度の高い有用性が示唆された。平成21年度研究からは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示唆された。今後は、感情の諸側面と関連する要因を明らかにすることが必要であり、認知症に関する社会医学的立場からの研究知見の蓄積は、まだまだ十分ではないため、今後のさらなる研究の展開が強く求められる。

小長谷らは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と報告した。各都道府県では、実践者研修を企画・立案し、講義・演習を行う人材が不足している。担当者の回答でも実践者研修を中止するとしたところはなく、受講者数や、時間数、予算もこれまで通り行うとしたところが多かった。平成20年度からは、実践者研修にかかる費用の国からの補助は廃止されるが、介護事業所や職員の数が増

加している現状では、介護職員の質の担保には研修は欠かせない。指導者で実践研修にかかわっていない人は約 10%、リーダー研修に関わっていない人は約 20%であった。理由として「研修への要請がない」が多く挙げられているのは、今回のアンケートが研修修了直後の人にも送られていることもあるが、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。

三センターで行っている指導者養成研修についても平成 20 年度からはこれまでの 50%の国の補助は廃止される。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、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。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。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

といえが、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を明らかにした。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方法についても検討される必要があるとした。今後、認知症患者をケアするための医療機関における施設基準などハード面の整備を行うとともに、連携体制の構築や職員への教育研修などソフト面の整備が重要と考えられる。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ことが必要と考えられた。

## 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) 植木 彰：認知症の予防－食事の重要性 高齢者医療と介護－最新エビデンス 医学のあゆみ 227: 169-173; 2008
- 4) 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
- 5) 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 Vol123, 70 2009
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Hideyuki Hattori, Junichi Kamiya, Hiroshi Shimada, Hirotoshi 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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) 鷺見幸彦、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

総括研究報告書

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：**茨城県利根町で 65 歳以上の住民を対象に、サプリメント、運動による縦断的な介入研究を行い、認知機能の低下阻止と認知症予防への効果を、次の 2 点に注目して検討した。1) 年齢、性別、教育年数、最初の知的レベルによりマッチングをした合計 72 名を対象にして、脂質を中心とする血液検査と脳画像検査(MRI、SPECT)の結果について介入効果の検討をした。2) データに欠測のない介入対象 317 名と非介入の 678 名の対照において、①認知機能低下阻止と②認知症発症予防への効果を吟味した。その結果、1) 介入により全般的な認知機能と注意力について効果があることが明らかにされた。サプリメント服用と運動による介入を行った群で 4 年後に楔前部と前頭葉の前頭前野において血流が上昇していた。またサプリメントの摂取が男性において総コレステロールを下げ LDL の上昇を抑制していることが明らかになった。2) ①について、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。②については、Logistic 回帰モデルを用いた。その結果、①について、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。

以上からサプリメントと運動を併用すれば、相乗効果が現れる可能性が考えられる。次に、最近血管性認知症と Alzheimer 病が認知症の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。われわれは、認知機能と脂質、とくに HDLC との関係を見出した。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。

はじめに

認知症とくにアルツハイマー病(以下では AD と略)の予防として生活習慣の重要性が強調されるようになった。とくに運動は栄養とともに最も注目されている要因である。

我々は、以下に紹介する利根プロジェクトにおいて、2001 年から認知症の危険因子と

予防に関する研究に取り組んできた。その一環として実施した本研究の目的は、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である。



## 利根プロジェクト全体の概要 (図1,2)

本研究は、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した。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ームドコンセントを得ている。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

### I 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」(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。さらに日常的な運動量を評価するために、運動介入開始の直前、そして1年と2年後の3度にわたって各1週間アクチノメーターを装着してもらった。

## II 介入の評価

### A 生化学と脳画像からの評価グループ

#### (1) 介入の評価方法

介入効果の判定は、認知機能の評価と生物学的な評価方法を用いて行った。後者として脳画像検査と生化学検査を用いた。以下に述べる介入効果の解析は、評価のための一連の

検査を施行した者に限る。

### 1) 脳画像検査

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。

全ての介入参加者に対して、画像研究への参加を募った。これは介入の効果を脳画像所見の変化から評価するためにMRIとSPECTの撮像を年に1度継続的に施行するものである。なお介入群の対照にするために、介入に参加していない者に対してもこの画像研究への参加を募った。

この結果、画像研究に参加した者は、運動+サプリメント(A群)58名、運動のみ(B群)68名、サプリメントのみ(C群)18名、それに非介入100名であった。これらの対象においては、撮像に際してベースライン調査で用いたファイブコグのテストとMini Mental State Examination(MMSE)のテストを施行した。

### 2) 生化学検査

介入開始の3年後にベースラインと同一内容の生化学検査を施行した。ここでは一般的な項目以外に脂質系に注目して、各種のアポリポ蛋白を含めた多数の物質を測定した。

### 3) 解析方法

統計学的検討にはSAS Learning Edition 4.1 SAS Institute Inc.を使用した。

#### B 介入対象 317名と 678名の対照の比較

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の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。

#### 1) 解析の内容と方法

①テストにおける「学習効果」を調整した(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), gap-time(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2つの方法で行った。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(表-3, 4)。

- ・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

—介入効果の評価：非介入 vs 運動、栄養、運動+栄養—である。

#### 結果：介入の効果判定

##### A 生化学と脳画像からの評価グループ

###### (1)解析対象(図-5)

3年間の介入を遂行した者は、運動+サプリメント(A群)47名、運動のみ(B群)45名、サプリメントのみ(C群)10名、そして非介入69名であった。C群は18名と人数が少ないことから、解析対象から除外した。

ベースラインの時点で、年齢、性別、教育年数、MMSE得点を考慮した上で、A群とB群、それに非介入群について、マッチングを行った。4年間の一定期間(解析対象)の介入中にドロップアウトした者を除いて、解析対象を整理し、各群の人数を男女各12名、合計24名に揃えた。つまりこれらの72名が解析の対象である。3群の基本属性を表に示した。平均年齢は75歳、平均就学年数は12年、ベースラインのMMSEは29点である。平均追跡期間は1,650日程度である(表-5)。

###### (2)解析内容

###### 1)コンプライアンスなど

以上の解析対象においては、サプリメントのコンプライアンスは全員で80%以上であった。介入開始の時点と1年後の食事内容には有意な差はなかった。運動に関するコンプライアンスは、日誌に記録された有酸素運動の総量、アクティノメーターによる1週間の運動総量、それに運動講座への出席回数を用いた。

###### 2)認知機能

MMSEのほかにファイブコグの5つの認知機能を測定した。これらについて3群間で比較した結果、MMSEについては、運動のみ(B群)においてのみ4年後の得点が上昇し

ていた(図-7)。ファイブコグの5つのテストのうち、注意について、運動のみ(B群)においてのみ4年後の得点が上昇していた(図-8)。しかし、記憶、視空間機能、言語、推論についてはどちらの介入についても効果は認められなかった。

以上の結果は、概して運動は介入効果をもたらしやすいとまとめられる。サプリメント単独の効果を認めるものもあるが、運動との併用による相乗効果はほとんど認めていない。

###### 2)脂質の所見

総コレステロール(TC)、High Density Lipoprotein (HDL)、Low Density Lipoprotein (LDL)に注目した。

ベースラインでの性差については、運動介入しサプリメントを摂取している群ではTC(図-9、10)、LDL(図-11、12)ともに女性が有意に高かった( $p<0.05$ )。運動介入のみの群では、LDLが女性に有意に高かった( $p<0.05$ )。また非介入群では、HDLが女性に有意に高かった( $p<0.05$ ) (図-13、14)。

全体的な脂質の経年的動向については、加齢とベースラインでの肥満度を考慮したうえでも、TCとHDLは下降するが、LDLは上昇する傾向が認められた。しかし性別とサプリメント摂取の交互作用( $p<0.01$ )を認めた。すなわちTCはいずれの時点でも女性に高値であったが、シーアルパ摂取により4年後には低下することが示された。HDLについては、ベースラインでは女性に高く、男性に低かった。有意差はないものの男性で運動した者では、高値になる傾向が認められる。LDLについても、ベースラインでは女性に高く、男性に低かった。そして4年後には全てにおいて上昇することが示された。しかし性別とシーアルパ摂取に交互作用があり( $p<0.01$ )、男性のサプリメント服用者ではその上昇幅が有意に小さかった。

以上の共分散分析の結果をまとめると、サ

プリメントの摂取が男性において TC を下げ LDL の上昇を抑制している。しかし運動の効果については明らかにならなかった。

### 3) 脳血流

2 つの方法で縦断的な評価をした。まずベースラインと 4 年後に 3 群間で、脳血流の比較を行った。次に各群においてベースラインと 4 年後の脳血流を比較した。

前者の解析によって、ベースラインでは 3 群間に優位差を認めなかった。しかし 4 年後では、運動群では非介入群に比べて補足運動野において脳血流値が高いことが明らかになった(図-15)。

サプリメント服用と運動による介入を行った群で 4 年後に楔前部と前頭葉の前頭前野において血流が上昇していたことは最も注目される(図-16)。前者は記憶力に関わる部位で、アルツハイマー病では選択的にこの部位で血流が低下することが知られている。また前頭前野は、注意力に関与する重要な脳構造である。全般知能と注機能のテスト成績における改善とこのような血流の上昇とは軌を一にする所見と思われる。

また運動単独群では、やはり前頭葉での血流上昇が示されている。なお非介入群では、血流低下が生じた部位はあったが、上昇した部位は認められなかった。

## B 介入対象 317 名と 678 名の対照の比較

### 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、Scog 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？  
すなわち知的正常な人において、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、8)。

なお量-反応関係は明確にできなかった。

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結果、運動+サプリメントは防衛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(表-9)。

## 考察

世界的に見ても、本研究のように長期間にわたって高齢者に認知機能向上を目的とする介入を実施したものはない。

### 1) 生化学と脳画像検査の参加者

まず生化学と脳画像検査の参加者に対する 4 年間の介入の結果、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認知機能はより高くなることが明らかになった。MMSE の得点で示される一般知能のほか、ファイブコグで測定される個々の認知機能においても介入効果が認められた。

このような効果をもたらす原因を脳機能画像と脂質の値から考察する。脳機能画像については、非介入群に比べて、シーアルパと運動による介入群では 4 年後に記憶に関与する楔前部と前頭前野において血流が上昇していた。前頭前野は注意や集中の機能に関与するところから、介入による効果は、この領域の血流維持を介した可能性が考えられる。

脂質については、サプリメントの服用は、