

表 4 身体機能検査における各群の得点と分析結果

	介入群 n = 10		対照群 n = 10		2元配置分散分析 p 値		
	事前 mean ± SD	事後 mean ± SD	事前 mean ± SD	事後 mean ± SD	群間 主効果	調査時期 主効果	交互作用
	ペダレスト 右手(本)	13.7 ± 2.1	14.4 ± 2.3	12.8 ± 1.3	13.5 ± 2.4	0.310	0.046 *
ペダレスト 左手(本)	13.6 ± 2.0	12.4 ± 2.3	12.0 ± 2.2	11.2 ± 2.1	0.133	0.010 **	0.571
握力(kg)	23.0 ± 4.9	25.2 ± 4.2	19.9 ± 4.6	19.5 ± 5.3	0.128	0.040 *	0.040 *
開眼片足立ち(秒)	34.3 ± 24.6	40.6 ± 22.2	24.5 ± 25.2	23.6 ± 25.4	0.213	0.438	0.306
%肺活量(%VC)	92.8% ± 11.7%	89.2% ± 11.7%	91.8% ± 12.4%	90.4% ± 11.3%	0.991	0.146	0.510
1秒率(FEV1.0/FVC)	88.6% ± 7.4%	86.3% ± 6.2%	83.4% ± 9.2%	80.9% ± 4.9%	0.072 +	0.130	0.951

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , + :  $p < 0.10$

表 5 生活機能・心理社会健康における各群の得点と分析結果

	介入群 n = 10		対照群 n = 10		2元配置分散分析 p 値		
	事前 mean ± SD	事後 mean ± SD	事前 mean ± SD	事後 mean ± SD	群間 主効果	調査時期 主効果	交互作用
	外出頻度(点)	1.7 ± 0.8	1.5 ± 0.5	1.9 ± 0.8	1.7 ± 0.6	0.059	0.112
知的活動頻度(点)	1.0 ± 0.8	1.1 ± 0.8	1.1 ± 0.9	1.0 ± 0.9	0.995	0.983	0.616
老研式活動能力指標(点)	11.8 ± 0.9	12.3 ± 0.8	11.2 ± 1.7	12.2 ± 0.9	0.443	0.014 *	0.323
主観的健康観(点)	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.8	0.751	0.306	0.306
WHO5(点)	2.6 ± 0.8	2.6 ± 1.0	2.5 ± 0.8	2.0 ± 0.7	0.366	0.217	0.179
GDS15(点)	5.2 ± 2.0	5.0 ± 2.3	4.2 ± 2.4	4.7 ± 2.2	0.510	0.687	0.391

\* :  $p < 0.05$

## D. 考察

本研究では、もの忘れに不安のある高齢者を対象に絵本の読み聞かせ法の習得を題材とした講座を実施し、その効果について交互法 RCT を用いて検証した。なお、本研究では絵本読み聞かせ講座の運営上対象者数が少なく統計的に効果が得られにくい事が考えられるため、交互作用が有意傾向である項目についても介入効果ありとして解釈した。

### 1. プロセス評価

前期群に講座を提供した結果、脱落者がなく、高い出席率が講座を通して維持された。これは、少人数による介入講座という運営的側面だけではなく、絵本への興味・関心、グループワーク、相互実演などの絵本の読み聞かせ講座というコンテンツの魅力に起因している事が伺える。絵本の読み聞かせを題材に用いる事は、介入講座において重要であるコンプライアンスを保つことに有用であると考えられる。

### 2. 認知機能への介入効果

絵本の読み聞かせ講座の認知機能への介入効果について、認知機能の領域ごとに多面的に検討した。その結果、記憶機能について、言語性の記憶である物語の遅延再生において介入効果がみられた。これは、物語を効率的に記銘し、保持し続けることが出来たことを示している。一方、同じ言語性の記憶課題であっても単語を用いた遅延再生では介入効果はみられなかった。これは、講座が根本的な記憶機能の改善をもたらしているわけではないという事を示唆している。講座の中で多数の絵本や物語に触

れるとともに、発表に向けて物語を何度も読み込むといった作業が物語の文脈を効率的に捉えることを可能にし、それが物語を保持する記憶機能へ影響を及ぼしたと考えられる。

視覚性の記憶機能についても自由再生において介入効果がみられた。これは講座の中で多くの絵画に触れたことの影響も考えられるが、やはり自分が読み聞かせるといった際の練習が大きな影響を及ぼしていると考えられる。絵本はほとんどのページに絵が組み込まれており、読み聞かせる際には絵を見て次のページの絵を思い出すといった作業が必要となる。絵を記憶することの訓練をしたともいえるため、視覚性記憶に影響を及ぼしたと考えられる。手がかり再生においては介入効果がみられなかったが、これは天井効果であると考えられる。ECR における手がかりが有効に働き、講座受講の有無にかかわらず高い得点となったことが伺える。

注意分割・実行機能においては動作性課題、言語性課題の両方で介入効果がみられた。絵本の読み聞かせは、文章を読みながら聞き手に絵を見せる、感情表現をするという注意分割機能が多く求められる。また、聞き手の反応によって読み方を工夫する必要があるため、相手の反応を伺うという注意分割だけでなく、即座に判断して表現を変更するという実行機能も多く求められる。そのため、注意分割・実行機能課題において介入効果がみられたと考えられる。

言語機能に関する課題では介入効果はみられなかった。まず復唱課題については、天井効果のため効果がみられなかったと考えられる。本研究の対象者はもの忘れに不安はあるが、言語機能については問題が無

かったため、講座の評価という意味ではより難易度の高い課題で言語機能を測定する必要がある。語想起課題は、得点に上限がないため、講座の評価には適切な課題であったと考えられるが、介入効果はみられなかった。これまでの研究で、絵本の読み聞かせは語想起課題によって評価される言語機能に介入効果みられることが示されているが<sup>16</sup>、少なくとも1年間読み聞かせ活動を継続することによりみられる効果であるため、3か月の講座では効果がみられなかったと考えられる。しかし、絵本の読み聞かせ法の習得講座を修了した本研究の対象者は子どもたちを相手とした実践活動を行う意向があり、既に発表会などの活動を実施している。そのため、長期的に絵本読み聞かせ活動を継続することで、言語機能へ影響を及ぼすことが今後期待される(図15、16)。

知能検査、スクリーニング検査の項目については介入効果がみられなかった。絵本の読み聞かせと直接の関連がない全体知能を反映するような課題においては講座の影響はなかったと考えられる。しかしながら、言語機能と同様に長期間の活動の継続が直接関連しない認知機能についても今後汎化することは考えられる。

### 3. 身体機能への介入効果

絵本読み聞かせ講座の身体機能への介入効果として、手先の器用さ、握力、バランス検査、肺活量について検討したところ、握力についてのみ介入効果がみられた。これは、絵本を読み聞かせる際に聞き手が絵を見やすいようにしっかりと持つ必要があるため、直接的に刺激された影響であると考えられる(図17)。バランス能力、肺活

量については講座の内容と直接の関連があるため、介入効果が期待されたが、3カ月の講座では効果がみられなかった。長期的に追跡することで効果が顕在化することが期待される。

### 4. 生活機能・心理社会的健康への介入効果

絵本読み聞かせ講座の生活機能・心理社会的健康面への介入効果として、外出頻度、知的活動頻度、老研式活動能力指標、主観的健康観、QOL、うつ尺度について分析を行ったが、いずれにおいても介入効果はみられなかった。

### 5. 本研究の限界と今後の課題

本研究では講座と直接関連のある認知機能について効果がみられた。しかしながら、対象者が少なく結果が安定したものであるとは言い難い。特に、分散分析において交互作用が有意傾向であった項目については、対象者数を増加し交互作用が有意なものであるかを検討する必要がある。読み聞かせという題材を用いた講座の運営の都合上、講座の対象にできる人数が制限されてしまう。そのため、1度の講座では15名前後の対象者の増強になってしまうが、複数個所で講座を実施するなど、結果が安定するまで対象者を増強する必要がある。また、復唱課題や知能検査など、短期間の講座の効果を測定するには適切ではない課題が含まれていた。対象者の負担軽減も考慮し、評価指標の改善、軽量化する必要がある。

本研究では生活機能・心理社会面については講座の効果がみられなかった。この点についても指標が適切ではなかった可能性も考えられるが、知的活動頻度やQOLにまで影響を及ぼすように講座のプログラムを

改善する作業が必要であると考えられる。

認知機能の低下抑制を目指したプログラムという研究テーマの展望として、短期的効果の検討も重要であるが、長期的にどのような影響をもたらしているかという点についても検討する必要がある。本研究に参加し、絵本読み聞かせ活動を継続的に実践する対象者をフォローし、介入の長期効果についても観察することが望まれる。

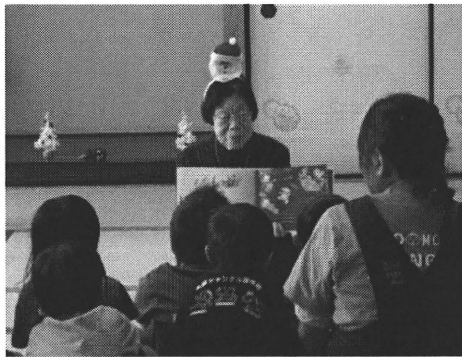


図 15 講座修了後の実践活動  
(個人による読み聞かせ)



図 16 講座修了後の実践活動  
(グループによる読み聞かせ)



図 17 読み聞かせの際に聞き手に見えるよう絵本を持つ様子

## E. 結論

絵本の読み聞かせ法の習得を題材とした講座では、物語を読み込む、絵を憶えこむといった作業が言語性記憶、視覚性記憶を向上させた可能性がある。また、読み聞かせには絵本を聞き手に見せながらかつ正確に読みあげる、聞き手の反応を察知する等同時処理能力が必要であり、これらの活動が言語性・視覚性の注意分割・実行機能の向上に寄与した可能性がある。これらの結果から、本プログラムは、講座内容と直接関連する機能において低下を抑制する可能性が示唆された。

## F. 引用文献

1. 藤原佳典. 認知機能低下予防分科会. 平成 21 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 (老人保健健康増進等事業分) 介護予防に係る総合的な調査研究事業—介護予防に関する科学的知見の収集及び分析委員会報告書. 2010:74-80.
2. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. Dec 2001;58(12):1985-1992.
3. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. Arch Neurol. Dec 2009;66(12):1447-1455.
4. 藤原佳典 西真理子, 渡辺直紀, 李相侖, 井上かず子, 吉田裕人, 佐久間尚子, 呉田陽一, 石井賢二, 内田勇人, 角野文彦, 新開省二. 都市部高齢者による世代間交流型ヘルスプロモーションプ

- プログラム“REPRINT”の1年間の歩みと短期的効果. 日本公衆衛生雑誌. 2006;53(9):702-714.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* Nov 1975;12(3):189-198.
6. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学雑誌*. 1991;2(11):1339-1347.
7. Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int.* Jul 2010;10(3):225-232.
8. 鈴木宏幸 藤原佳典. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) の日本語版作成とその有効性について. *老年精神医学雑誌*. 2010;21(2):198-202.
9. 杉下守弘. 日本版ウエクスラー記憶検査法(WMS-R). 東京: 日本文化科学社; 2001.
10. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* Mar 1998;55(3):349-355.
11. Ijuin M, Homma A, Mimura M, et al. Validation of the 7-Minute Screen for the detection of early-stage Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(3):248-255.
12. Yaretsky A, Arzi T, Ben-Nun Y. Word fluency in aging and dementia: principles of relatedness in the generative naming process. *Arch Gerontol Geriatr.* Jul-Aug 1999;29(1):57-60.
13. Boll TJ, Reitan RM. Effect of age on performance of the Trail Making Test. *Percept Mot Skills.* Jun 1973;36(3):691-694.
14. 今村陽子. 臨床高次脳機能評価マニュアル 2000 改訂第二版. 東京: 新興医学出版社; 2000.
15. 藤田和弘 前川久男, 大六一志, 山中克夫. 日本版 WAIS-III 成人知能検査法. 東京: 日本文化科学社; 2006.
16. 鈴木宏幸 佐久間尚子, 呉田陽一, 安永正史, 大場宏美, 西真理子, 小宇佐陽子, 櫻井良太, 内田勇人, 藤原佳典, 新開省二. 世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム“REPRINTS”語想起課題からみる介入3年間の言語機能・実行機能への効果. *老年社会科学大会報告要旨号*. 2010;32(2):172.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表 (予定)

鈴木宏幸、藤原佳典、鄭恵元、長沼亨、安永正史、桜井良太、新開省二、高橋龍太郎. 絵本の読み聞かせ法の習得を用いた認知機能低下抑制プログラム (1) -プログラムのデザインと評価の概要. 第53回日本老年社会科学会、東京、2011.6.16-17

鄭恵元、藤原佳典、鈴木宏幸、長沼亨、安

永正史、桜井良太、新開省二、高橋龍太郎、絵本の読み聞かせ法の習得を用いた認知機能低下抑制プログラム(2)―仮名ひろいテストおよび TMT 課題からみる実行機能への介入効果. 第 53 回日本老年社会科学会、東京、2011.6.16-17

長沼亨、藤原佳典、鈴木宏幸、鄭恵元、安永正史、桜井良太、新開省二、高橋龍太郎、絵本の読み聞かせ法の習得を用いた認知機能低下抑制プログラム(3)―募集方法の違いによる対象属性の検討. 第 53 回日本老年社会科学会、東京、2011.6.16-17

## H. 知的所有権の取得状況

なし

### **[研究協力者]**

熊谷裕紀子（川崎市ボランティアコーディネーター）

鈴木宏幸（東京都健康長寿医療センター研究所）

安永正史（東京都健康長寿医療センター研究所）

鄭恵元（東京都健康長寿医療センター研究所）

倉岡正高（東京都健康長寿医療センター研究所）

長沼亨（東京都健康長寿医療センター研究所）

野中久美子（東京都健康長寿医療センター研究所）

倉岡正高（東京都健康長寿医療センター研究所）

長沼亨（東京都健康長寿医療センター研究所）

野中久美子（東京都健康長寿医療センター研究所）

第2章 認知機能低下抑制介入研究のプロトコール

1. 有酸素運動による認知機能の低下予防に関するランダム化比較試験  
研究プロトコール

辻 一郎

東北大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学分野 教授

【要旨】

背景：歩行を中心とする有酸素運動には認知機能の低下を予防する効果のあることが欧米でのランダム化比較試験（RCT）で検証されている。しかし、わが国の高齢者を対象としたRCTは少なく、認知機能の低下が予防されることのメカニズムは明確になっていない。本研究の目的は、第1に日本人高齢者を対象として有酸素運動には認知機能の低下予防効果を実証すること、第2に有酸素運動を実施した者における認知機能の変化と脳画像マーカーの変化との関連を検討することである。

方法：仙台市内の70歳代の地域在住高齢者を対象にアンケート調査と地域包括支援センター職員によるアセスメントを実施し候補者を選定する。このうち認知症でない者または疑わしい者（Clinical Dementia Ratingが0~0.5）計200名を、介入群（100名）と対照群（100名）のいずれかに無作為に割り付ける。介入群はポールウォーキングを主体とした有酸素運動、対照群は健康講話を6ヵ月間行う。介入群の運動プログラムは、週1回90分の運動教室を計25回と週5日以上自主運動で構成される。主要アウトカムは認知機能検査ADAS-Cogの点数、副次アウトカムは脳MR画像として6ヵ月間の変化とし、評価は割り付けをブラインド化された者が実施する。

考察：本研究の結果をもとに我が国の認知症予防に関する保健福祉事業のあり方を提言することが期待できる。また認知機能の変化と脳画像マーカーの変化との関連を検討することにより、メカニズムを解明することが期待される。

A. 目的

現在、わが国の認知症患者数は226万人と推定され、人口の高齢化とともに認知症患者数の急増が予想され、2020年には292万人（1.3倍）、2030年には330万人（1.5倍）に達すると推計されている。認知症予防の具体的方法が明らかになれば、わが国の高齢者に対して大きな恩恵がもたらされるだけでなく、家族介護者への負担、医療

保険・介護保険への負担が大いに軽減されることが期待される。

認知症の発生予防（または認知機能の低下予防）に関連する生活習慣因子として、有酸素運動が注目されている。たとえば、有酸素運動の実践頻度の多い者や歩行距離の長い者で認知症の発生リスクが低いことは多くの観察疫学研究で報告されている。そして、歩行を中心とする有酸素運動には

認知機能の低下を予防する効果のあることが欧米でのランダム化比較試験（RCT）で証明されている。しかし、わが国の高齢者を対象として、有酸素運動による認知機能の低下予防効果を検証する RCT は始まったばかりである。

一方、有酸素運動を行うことにより認知機能の低下が予防される（維持・改善すること）のメカニズムは、全くと言って良いほど解明されていない。現在、脳 MR（構造・機能）画像の進歩が著しいが、それらとの関連を研究したものは僅かであり、その知見には不一致点が多い。これらを解明するために「さらなる大規模 RCT が必要である」ということが国際的なメタアナリシス研究グループであるコクラン・レビューでも述べられている。

本研究の目的は、第 1 に日本人高齢者を対象として有酸素運動の認知機能の低下予防効果を実証することである。第 2 の目的は、有酸素運動を実施した者における認知機能の変化と脳画像マーカーの変化との関連を検討することにより、有酸素運動による認知機能の低下予防（または維持・改善）のメカニズムを解明することである。

## B. 方法

仙台市におけるランダム化比較試験「脳活ウォーキング教室」のプロトコール作成のために、関係各団体（仙台市健康福祉局介護予防推進室、仙台市健康増進センター、東北福祉大学予防福祉健康増進センター、東北大学加齢医学研究所脳機能開発研究分野、東北大学加齢医学研究所老年医学分野）と定期的に協議を行った。また、先行しているランダム化比較試験である「千代田区すこやかウォーキング・プログラム」の視

察を行うとともに、少人数の高齢者を対象に、評価測定や実際の運動プログラムを試行して、プログラムの feasibility を確認した。それらに基づきプロトコールを作成したので、それを「C. 結果」に示す。

## C. 結果

### 1. 研究デザインの概要

本研究は地域在住高齢者を対象としたクロスオーバーデザインの RCT である。

手順は図 1 のとおり、まず対象地域における 70 歳代の住民全員にアンケートを実施して、参加者を募集する。基準を満たす者のうち同意の得られた者を対象に、第 1 回評価を実施する。その後、参加者 200 名を介入群と対照群のいずれかに無作為に割り付ける。

介入群に運動プログラム（週 1 回 6 ヶ月 = 25 回）、対照群に健康講話（2 ヶ月ごとに計 3 回）を行う。運動プログラムは、週 1 回 90 分の運動教室と週 5 日以上自主運動で構成される。運動はポールウォーキングを主体とし、参加者の運動能力などに応じてプログラムを設定する。これらの終了後、第 2 回評価を実施する。第 2 回評価の後、介入群は自主活動を行い、今度は対照群に介入群と同じ内容の運動プログラムを実施する。その後、第 3 回評価を実施する。

評価は、認知機能検査（Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale、Clinical Dementia Rating：臨床認知症評価法など）と脳 MR 画像、日常生活での活発度、睡眠への影響などについて実施する。

その後、年に 1 回の評価を 3 年間実施するとともに、介護保険の認定状況について追跡調査を行う。



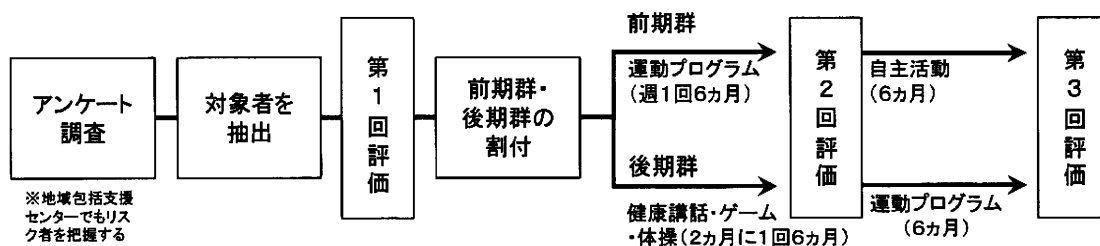


図1 研究の流れ

## 2. 対象者

仙台市内5区の地域包括支援センター（青葉区では仙台市シルバーセンター周辺エリアである上杉、五橋、花京院、木町通、宮城野区では福田町、若林区では河原町、太白区では東中田、泉区では南光台の予定）を対象地域とする。

各地域包括支援センターの管轄地域における70歳から79歳までの住民全員（1地区で概ね2000名）を対象に、アンケート調査（基本チェックリスト、運動習慣、参加意思など）を実施する。その回答内容が、教室に参加を希望し、基本チェックリストで「認知症予防・支援」基準に該当し、歩行時間が「1日30分以下」と回答した者で、医師から運動を制限されていない者、強い痛みがない者を、研究対象の候補者とする。

ただし、上記の基準を満たす者はアンケート調査に回答しない可能性が高いため、地域包括支援センターでの業務を通じて「候補となりそうな人」が分かっている場合は、別途声がけをしていただく。以上の手順で、地域包括支援センターの選定、調査対象者の名簿（氏名・住所など）の作成については、仙台市健康福祉局介護予防推進室のご協力をいただく。

研究対象の候補者には、説明会の参加を呼びかけ、事業の説明（目的、プログラム

の内容と日程、介入群と対照群のどちらかに無作為に割り付けること、研究事業であることなど）を行ったうえで、参加を希望する者には同意書に署名していただく。なお1人10分程度の医師の面談を実施して、以下のいずれかに該当する者を対象から除外する。

- (1) 医師から運動を制限されている者
- (2) 教室参加を困難にするような身体的疾患または精神的疾患がある者
- (3) 強い、または非常に激しい痛みを訴える者
- (4) 著しい感覚障害、日本語での言語・記述の流暢性が欠如している者

さらに選定者に介入開始前の評価を行い Clinical Dementia Rating（CDR・臨床認知症評価法）によって認知症が「あり（CDR=1以上）」の者を除外し、「なし（CDR=0）」または「疑わしい（CDR=0.5）」とされた者を対象とする。

## 3. 介入内容

介入は、週1回（全25回）の運動教室と週5日以上自主運動により構成される。各区で20名ずつが参加し、6ヵ月間実施する。運動教室では実技とミニ講義を通じて、(1) 運動の大切さを理解する、(2) 安全で適切なポールウォーキングの方法を学び、実

践する、(3) 家庭での自主運動の方法を学び、実践する、(4) 教室終了後も運動を継続することを目標とする。教室での実技は、中強度（最大心拍数の50-60%）で、主観的運動強度を主体に、HR モニターで強度・安全性を確認しながら実施する。6ヵ月間（25回）の教室のうち、8割以上参加した者が75%以上となることを目標とする。

自主運動は1週 10-14 km 以上または1日 4千歩以上を基本として、1日 2-3 km 以上（30分以上）の歩行を週5日以上、実施してもらう（この目標を達成している者については、個別に目標設定する）。実施状況は歩数計で確認する。

運動教室は、運動指導員2名、看護師1名、運動ボランティア3～5名により運営される。運動教室の実施場所は、仙台市シルバーセンター、各区の市民センターなどを予定している。

#### 4. 対照群の実施内容

2ヵ月に1回、健康講話とゲーム・簡単な体操などのプログラムを2時間実施する。介入群と同様、各区で20名ずつが参加し、6ヵ月間実施する。

#### 5. アウトカム指標・評価項目

介入群・対照群ともに介入前、6ヵ月後、12ヵ月後の3回の評価を行う。

分野評価・測定を行う者には被験者がどちらの群に属するかは教えない。6ヵ月後、12ヵ月後の評価は、完結率90%以上（脱落率10%未満）を目標とし、それを達成するために参加者と密に連絡調整する。

主要アウトカム指標は認知機能検査 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog)の6ヵ

月間の点数変化である。

また副次アウトカム指標として脳MR撮影による全脳容積と、認知機能に関する検査として Clinical Dementia Rating (CDR)、ファイブ・コグ検査、WAIS-III符号検査、Trail Making Test (TMT)の6ヵ月間の変化を評価する。なお、脳MR撮影は東北大学加齢医学研究所脳機能開発研究分野にて撮影・計測する。

上記のアウトカム指標以外に評価する項目は以下に示すとおりである。

- ・基本特性：配偶者・同居者、教育歴、既往歴
- ・身体計測：身長、体重、体組成
- ・生活習慣：喫煙、飲酒、身体運動、睡眠、余暇活動や地域活動の頻度
- ・心理社会的状況：ソーシャル・サポート、抑うつ度（Geriatric Depression Scale-15）
- ・身体機能：手段的日常生活活動（Functional Assessment Questionnaire -Japanese）、転倒
- ・運動機能：5m 歩行速度、Timed up & go test、6分間歩行距離
- ・採血：ビタミン B12、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンの測定（同意に基づき、血清を凍結保存する。後日、解凍して検体の測定を行う際は改めて倫理委員会に審査を申請する）
- ・唾液の採取：コルチゾール値の測定（脳MR撮影時に実施）
- ・睡眠の質：睡眠時における体動と脈拍の測定（各参加者に体動計を貸与して自宅で実施してもらう）

なお、脳MR撮影時以外の評価は東北大学大学院医学系研究科（公衆衛生学分野・星陵体育館）で実施する。

## 6. 無作為割り付け

第1回評価の後に、層別化無作為化法(区ごとに、性・年齢を層別化)により、参加者を介入群と対照群のいずれかに100人ずつ無作為に割り付ける。

## 7. サンプルサイズの計算

運動介入をすることにより認知機能検査ADAS-Cogの得点に介入群と対照群の間で1.4点の差が生じたとした場合、t検定に基づいて検出力80%、有意水準0.05、標準偏差3.4で有意差を検出するには94人ずつ(n=188)と算出されたため、対象者数を200人とした。

また副次アウトカムである全脳容積も、対照群に比較した介入群の6ヶ月間の改善率を25%とした場合、検出力80%、有意水準0.05で有意差を検出するには100人ずつ(n=200)と算出されたため、対象者数を200人とした。

## 8. 倫理的配慮

以下に示すことを遵守する。

- ・対象地域の70歳代住民全員にアンケート調査を実施したうえで、前記の基準を満たし且つ参加を希望する者のみを対象に行うものである。アンケート回答のなかった者、参加を希望しない者には強要しない。
- ・参加を希望する者に対して説明会を実施し、詳細な説明(実技を含む)を行ったうえで、書面による同意書を得る。
- ・クロスオーバーデザインであるため、介入群に割り付けられた者も、対照群に割り付けられた者も、等しく運動プログラ

ムを受けられるようにするので、一方の群に不利益が及ぶことはない。

- ・評価も運動プログラムも、参加者本人の自由意思により行われるものであり、途中で参加を辞退(拒否)することは任意であり、それらによる不利益は生じない。
- ・データ取り扱いの際は、一連の番号を付与し、個人名を削除したデータセットを作成する。個人識別情報はインターネット等に接続しないサーバーにパスワード制限をかけた状態で保存し、連結可能匿名化を行う。調査票や紙媒体での資料は鍵のあるロッカーに厳重保管する。これらのデータ管理・データ解析は東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学で行う。
- ・データ返却に際しては、本人以外にはデータを開示しない。
- ・分析結果は個人が識別される形式では決して公表されず、すべて統計処理を行った後、集団の成績として公表される。
- ・評価の際、何らかの疾患(認知症を含む)が疑われる場合は、かかりつけ医または専門医(東北大学病院老年内科を含む)に紹介する。

## 9. 日程

研究のスケジュール案について表1に示す。

対象地域5区を3期に分けて実施する。具体的には、泉区を第1区、宮城野区と青葉区を第2区、太白区と若林区を第3区として、1ヶ月ずつアンケート調査・説明会・運動教室などの開始時期をずらして実施する予定である。

表1 実施スケジュール案 (2011年6月～2012年7月)

	泉区	宮城野区	青葉区	太白区	若林区
アンケート送付 ～回収	6/20 ～7/15	7/19 ～8/12		8/15 ～9/12	
対象者 説明会	9/9～12	9/27～30		10/31～11/4	
第1回評価	9/20～22	10/12, 13	10/25, 26	11/14, 15	11/28, 29
運動教室 (介入群)	月曜日	水曜日	火曜日	木曜日	金曜日
	10/17, 24, 31	11/16, 30	11/22	12/15, 22	12/16
	11/7, 21	12/7, 14, 21	12/6, 13, 20, 27	1/12, 19, 26	1/6, 13, 20, 27
	12/5, 12, 19, 26	1/11, 18, 25	1/17, 24, 31	2/2, 9, 16, 23	2/3, 10, 17, 24
	1/16, 23, 30	2/1, 8, 15, 22, 29	2/7, 14, 21, 28	3/1, 8, 15, 22, 29	3/2, 9, 16, 23, 30
	2/6, 13, 20, 27	3/7, 14, 28	3/6, 13, 27	4/5, 12, 19, 26	4/6, 13, 20, 27
	3/5, 12, 19, 26	4/4, 11, 18, 25	4/3, 10, 17, 24	5/17, 24, 31	5/18, 25
	4/2, 9, 16, 23	5/16, 23, 30	5/8, 15, 22, 29	6/7, 14, 28	6/1, 8, 15, 29
5/6	6/6, 13	6/5, 12	7/5	7/6	
健康講話 (対照群)	木曜日	木曜日	金曜日	月曜日	火曜日
	10/27, 12/22, 2/16, 4/19	11/17, 1/19, 3/15, 5/17	11/18, 1/20, 3/16, 5/18	12/19, 2/20, 4/23, 6/25	12/20, 2/21, 4/24, 6/26
第2回評価	5/9～11	6/20, 21	6/18, 19	7/12, 13	7/10, 11

## D. 考察

本研究は、日本人高齢者を対象として有酸素運動における認知機能の低下予防効果を検討する RCT である。これについては未だ研究報告が少ない。また、本研究の対象者選定の手順は、介護保険制度における介護予防事業と同様に基本チェックリストなどによって把握する。以上のことから、本研究の結果は我が国における認知症予防に関する保健福祉事業を検討する上で重要なエビデンスとなることが期待される。

また有酸素運動を行うことにより認知機能の低下が予防されることのメカニズムは、詳細に解明されていない。認知機能の変化と脳画像マーカーの変化との関連を検討することによりメカニズムを解明することができれば、有酸素運動の効果を裏づけるとともに、より有効な認知症予防法を解明することにつながるかもしれない。

## E. 結論

仙台市におけるランダム化比較試験「脳活ウォーキング教室」のプロトコールを作成した。

## F. 引用文献

- 厚生労働省;厚生労働白書(平成19年版)医療構造改革の目指すもの,東京:ぎょう

せい,2007;34

- Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L; Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2008 16;(3):CD005381.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

## [研究協力者]

荒井啓行(東北大学加齢医学研究所老年医学分野)

川島隆太(東北大学加齢医学研究所脳機能開発研究分野)

瀧靖之(東北大学加齢医学研究所認知機能発達寄附研究部門)

柿崎真沙子、遠又靖丈、渡邊崇、周婉婷、丹治史也(東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野)

河村孝幸、齋藤昌宏(東北福祉大学予防福祉健康増進センター)

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻(号)	頁	出版年
Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T	Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation.	Psychogeriatrics	10(4)	206-213	2010
Yamaguchi H, Maki Y, Maki Y	Tube feeding can be discontinued by taking dopamine agonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the advanced stages of dementia	J Am Geriatr Soc	58(10)	2035-2036	2010
Yamaguchi H, Maki Y, Takahashi K	Rehabilitation for dementia using enjoyable video-sports games	Int Psychogeriatr	23	674-676	2011
Maki Y, Yoshida H, Yamaguchi H	Computerized visuo-spatial memory test as a supplementary screening test for dementia	Psychogeriatrics	10	77-82	2010
Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T	Yamaguchi fox-pigeon imitation test: A rapid test for dementia	Dementia Geriatr Cog Dis	29	245-258	2010

## IV 研究成果の刊行物・別刷



REVIEW ARTICLE

## Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation

Haruyasu YAMAGUCHI,<sup>1</sup> Yohko MAKI<sup>1,2</sup> and Tetsuya YAMAGAMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gunma University School of Health Sciences and  
<sup>2</sup>Department of Neurology, Geriatrics Research  
Institute and Hospital, Maebashi, Japan

Correspondence: Professor Haruyasu Yamaguchi MD  
PhD, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371-8514,  
Japan. Email: yamaguti@health.gunma-u.ac.jp

Received 8 March 2010; accepted 13 May 2010.

### Abstract

Non-pharmacological interventions for dementia are likely to have an important role in delaying disease progression and functional decline. Research into non-pharmacological interventions has focused on the differentiation of each approach and a comparison of their effects. However, Cochrane Reviews on non-pharmacological interventions have noted the paucity of evidence regarding the effects of these interventions. The essence of non-pharmacological intervention is dependent of the patients, families, and therapists involved, with each situation inevitably being different. To obtain good results with non-pharmacological therapy, the core is not 'what' approach is taken but 'how' the therapists communicate with their patients. Here, we propose a new type of rehabilitation for dementia, namely brain-activating rehabilitation, that consists of five principles: (i) enjoyable and comfortable activities in an accepting atmosphere; (ii) activities associated with empathetic two-way communication between the therapist and patient, as well as between patients; (iii) therapists should praise patients to enhance motivation; (iv) therapists should try to offer each patient some social role that takes advantage of his/her remaining abilities; and (v) the activities should be based on errorless learning to ensure a pleasant atmosphere and to maintain a patient's dignity. The behavioral and cognitive status is not necessarily a reflection of pathological lesions in the brain; there is cognitive reserve for improvement. The aim of brain-activating rehabilitation is to enhance patients' motivation and maximize the use of their remaining function, recruiting a compensatory network, and preventing the disuse of brain function. The primary expected effect is that patients recover a desire for life, as well as their self-respect. Enhanced motivation can lead to improvements in cognitive function. Amelioration of the behavioral and psychological symptoms of dementia and improvements in activities of daily living can also be expected due to the renewed positive attitude towards life. In addition, improvements in the quality of life for both patients and caregivers is an expected outcome. To establish evidence for non-pharmacological interventions, research protocols and outcome measures should be standardized to facilitate comparison among studies, as well as meta-analysis.

**Key words:** Alzheimer disease, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), dementia, empathy, intersubjectivity, patient-centered rehabilitation.

### OVERVIEW OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT

In tandem with the rapid aging of the population, the prevalence of dementia is increasing steeply. Despite considerable progress in the treatment of causative

diseases, such as Alzheimer's disease (AD), dementia remains incurable. Thus, it is of considerable importance to delay disease progression and functional decline; it is expected that non-pharmacological interventions for dementia will have a significant role in this

respect. The American Association for Geriatric Psychiatry (AAGP) position statement proposes a care/treatment model that combines pharmacological and non-pharmacological treatment for patients with AD.<sup>1</sup>

In the present review, we describe recent trends in non-pharmacological treatment for dementia and then propose our brain-activating rehabilitation (BAR).

### APPROACHES TO COGNITIVE SYMPTOMS

Time-place disorientation and memory deficits are the most prominent features of AD from the early stages, and cognitive rehabilitation, such as reality orientation and memory training, is widely used. However, cognitive rehabilitation inevitably identifies what patients are not capable of. Patients' realization of their disorientation and/or memory deficits can devastate their self-confidence, leading to depression and withdrawal. Until the mid-1980s, reality orientation training was conducted in a confrontational atmosphere, with adverse effects reported, including frustration, anxiety, depression, and a lowering of self-esteem.<sup>2,3</sup> Thus, the consensus statement of the AAGP warned of the potentially harmful effects of reality orientation training.<sup>4</sup> Now, a consensus has been reached that training must be conducted in a person-centered manner.<sup>5</sup>

Errorless learning was proposed in consideration of patients' dignity. Errorless learning is a teaching technique that prevents learners from making mistakes.<sup>6,7</sup> Therapists should be careful to ensure that patients succeed in any attempt; if errors are made, the therapists should not point out these errors. For patients with memory deficits, trial-and-error learning is not effective. One can learn from errors only when prior errors can be compared with the present results. However, recollection of past errors is difficult for patients with memory deficits, and the errors can be reinforced by priming effects.<sup>8</sup>

Another challenge in cognitive rehabilitation is the relevance to daily living. Cognitive training is meaningless unless it serves to enhance cognitive function in daily living. However, memory skills recovered by cognitive rehabilitation are hardly generalized in daily living.<sup>7</sup> Thus, the benefits to patients may be rather small, even after a great deal of time and effort have been invested in memory training.<sup>9</sup> To deal with the issue, tailor-made therapy has been proposed to meet each patient's specific needs (e.g. to put names to faces of business associates).<sup>10</sup> Tailor-made therapy

needs to be conducted in a manner that is most consistent with the patient's wishes; thus, the intervention programs should not be fixed, but improved to fit the current functioning of the patient and their particular situation.

### APPROACHES TO THE BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA

The AAGP model recommends non-pharmacological treatment as the first-line management strategy for behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD),<sup>1</sup> and positive evidence has been accumulated regarding non-pharmacological approaches.<sup>11,12</sup> Interventions for BPSD have focused on the patients themselves. However, BPSD can result from an interaction between the patients and their caregivers, including families.<sup>13</sup> A discrepancy between a patient's capabilities and the demands of his/her caregivers may trigger BPSD. Changes in caregivers' attitudes towards patients can ameliorate BPSD; thus, there is a strong need for caregiver education.<sup>14-16</sup> The AAGP states that caregivers' behavior is the most effective therapy, the benefits of which could last for months for neuropsychiatric symptoms such as agitation, aggression, delusions, hallucinations, repetitive vocalizations, and wandering.<sup>1</sup> Conversely, BPSD has a significant impact on caregivers' burden and stress.<sup>17,18</sup> Thus, caregivers, especially families, also require counseling in addition to education, and the quality of life (QOL) of families is considered as main the outcome in addition to the QOL of patients.<sup>14-16</sup>

Consideration of patients' emotion, the concept of tailor-made therapy, and family education and care are the important issues common to non-pharmacological approaches regardless of differences in aims and techniques. Thus far, research has focused on categorizing approaches and evaluating the efficacy of each approach. However, Cochrane Reviews on non-pharmacological interventions have highlighted the insufficiency of the available evidence.<sup>19-22</sup> It should be necessary to change the strategy in considering non-pharmacological interventions as follows

### BRAIN-ACTIVATING REHABILITATION

The essence of non-pharmacological intervention is intersubjectivity among patients, families, and therapists, with each situation being unique. This is an

**Table 1** Principles of brain-activating rehabilitation for dementia

1. Enjoyable and comfortable activities in an accepting atmosphere
2. Activities associated with empathetic two-way communication between therapists and patients, as well as between patients
3. Therapists should praise patients to enhance their motivation
4. Therapists should try to offer each patient some social role that takes advantage of his/her remaining abilities
5. Errorless learning for a pleasant atmosphere and to maintain patients' dignity

intrinsic difference between non-pharmacological and pharmacological interventions, in which study designs are strictly regulated. To obtain good results with non-pharmacological therapy, the core is not 'what' approach is taken but 'how' the therapists communicate with their patients. The therapeutic effects of non-pharmacological intervention can be highly influenced by therapists' attitudes, therefore we propose new therapeutic principles for non-pharmacological intervention (i.e. BAR).

#### **Criteria and principles of BAR**

The five principles of BAR are given in Table 1. Any approaches associated with these five principles are considered to be BAR.

#### *Activities should be enjoyable and comfortable, to make the patients-therapist interaction as pleasant as possible*

A happy feeling accompanied by a smile motivates patients. A comfortable and pleasant atmosphere is important because their lives are filled with unpleasant things due to their cognitive deficits. Activities with errorless learning are conducive to a pleasant atmosphere and to maintain a patient's dignity. A positive emotion presumably activates brain areas related to reward, which plays a critical role in motivation.<sup>23</sup> The dopamine system is an essential component of the brain reward circuitry.<sup>24-27</sup> The release of dopamine is stimulated by happy feelings and this release enhances motivation; dopamine release is not evoked by a negative mood.<sup>28,29</sup>

Happy feelings could relieve patients' relentless stress. Chronic exposure to stress hormones has an impact on brain structures. Animal studies have revealed that, particularly in old age, the hippocampus is highly vulnerable to the effects of the stress hormone glucocorticoid.<sup>30</sup> Regarding humans, a lon-

gitudinal study reported that basal glucocorticoid levels were higher in AD patients than in a control group,<sup>31</sup> with the magnitude of the increase in glucocorticoid levels strongly correlated with hippocampal atrophy and memory deficits.<sup>32</sup> In addition to the hippocampus, the frontal lobe is sensitive to glucocorticoid in aged humans.<sup>33</sup> Pleasant activities relieve patients' relentless stress, even if only during the therapy sessions.

#### *Activities should be associated with two-way communication between the therapist and patient, as well as between patients*

Because of memory deficits and disorientation, AD patients suffer from discommunication with others even from the early stages of the disease. Communicating with them while taking into consideration their feelings makes them feel relieved.

For AD patients, the importance of empathetic non-verbal communication increases with the progression of the disease because it becomes more difficult to verbalize what they think and feel due to the amnesic and transcortical sensory aphasia. Patients with AD enjoy talking together, but what they say is not always comprehensible. For them, the purpose of communication is not to get information, but to enjoy exchanges of affection and empathy. Such emotional empathy exchange enhances relationships between therapists and patients because patients feel accepted and understood.

Therapists' smiles could be a pleasant stimulus for patients. The perception of others' smiles results in spontaneous activation of homologous muscles related to smiling in the observer; the mirror neuron system is the physiological basis for this phenomenon.<sup>34</sup> Then, a happy feeling is evoked by afferent feedback from the neural structures involved in the facial movement (facial feedback hypothesis<sup>35</sup>). In this manner, a happy feeling is evoked as an automatic reaction to seeing others smile; thus, therapists' smiles can make patients feel happy.

According to the Functional Assessment Staging of Alzheimer Disease (FAST),<sup>36</sup> the ability to smile at others (e.g. families and caregivers) remains even at Stage 7e (advanced stage), just before consciousness is lost. Patients with AD lose function in reverse order of development after birth.<sup>36</sup> At the developmental stage, a social smile is acquired at around 4 months of age, after the disappearance of the neonatal smile;

infants smile in response to a caregivers' smiles (in most cases, mothers' smiles). This could be the primary intersubjective communication by which positive feelings are shared. Stern defines such affective interactions as 'mirroring' or 'empathetic responsiveness'.<sup>37</sup> Thus, an exchange of smiles is effective, even for patients at advanced stages.

Regarding empathy, the validation method<sup>38</sup> is useful. The therapists/caregivers should pay close attention to recognize and confirm patients' emotions. For example, therapists/caregivers should not point out a patient's disorientation; a patient's self-esteem is restored in the context of the 'reality' in which they perceive themselves to be in.

#### ***Therapists should praise patients and recognize their individuality***

Being publicly praised and appreciated is a typical social reward. Social rewards also recruit the dopaminergic reward system and stimulate motivation.<sup>39-41</sup> For demented patients, a series of failures may provoke reproach from families or caregivers and so these patients are rarely praised in daily living. Therefore, public praise during rehabilitation sessions may enhance patients' motivation and restore their self-esteem. Therapists should help patients regain their self-confidence, despite their failures. Self-efficacy is the belief that one is capable of achieving certain goals, regardless of whether the belief is true or not.<sup>42</sup> One of the components affecting self-efficacy is social persuasion (i.e. praise and encouragement). In the phase of learning or training in some skills, errorless learning<sup>6,7</sup> is efficient.

As mentioned above in 'approaches to cognitive symptoms', a patient's mood may be lowered by 'excess disability'.<sup>43</sup> In contrast, the experience of being praised could be a pump-priming effect to lift the patient from a vicious cycle of failure and 'excess disability' to a virtuous cycle of willingness and the manifestation of potential capacity.

#### ***Patients should play a social role***

The loss of their own role increases a patient's feeling of alienation, which drives demented patients to withdraw from social life. Social roles could help patients confirm their identity and regain their dignity. Thus, therapists should pay attention to what each patient is good at, and attach meaning and significance to whatever he/she can do (e.g. to sing a song to please

other participants; to applaud performers etc.). By acting out social roles, patients may start to care about each other and become aware that they are appreciated by doing what they can for others. As such, social contact has been proven to reduce the risk of dementia.<sup>44-46</sup>

#### **An example of a BAR program: Activity reminiscence therapy**

We will explain how the principles of BAR are realized with an example of activity reminiscence therapy. Activity reminiscence therapy is a therapeutic method that combines reminiscence and activity. In ordinary reminiscence therapy,<sup>47</sup> elderly people talk about their memories and experiences, which the therapists listen to attentively with an empathetic attitude. In activity reminiscence therapy based on BAR principles, the patients teach therapists or caregivers how to use old-style tools that are familiar to them because they used such tools in their childhood or as housewives (Fig. 1).

The advantage of this method is the 'role-reversal'; the patients are teaching the therapists or caregivers who help them in daily living (the fourth principle). Patients may feel timid or even inferior to the therapists or caregivers in daily living; thus, this sort of role-reversal helps them regain their self-confidence. Through this process, patients recover their sense of social function to pass on knowledge to younger generations. Because of this role-reversal, the patients may enjoy playing the leading role in the therapy (the first principle) and the therapists can praise the patients naturally (the third principle). Regarding the second principle of two-way communication, therapist-patient and patient-patient communication becomes much smoother with tools. Therapists should accept and share the world of the patients, regardless of whether it is 'true' or not. Conversation is based on memories; activities to use old-style tools recruit procedural memories, which remain after the loss of episodic memory.<sup>48</sup> Thus, it is expected that participants will enjoy conversations.

#### **Effects of BAR**

##### ***Effects on cognitive ability***

Although BAR does not directly focus on cognitive enhancement as such, it is naturally expected that enhanced motivation will lead to improved cognitive