

図 11 事前評価と中間評価における各群の中強度以上の活動時間

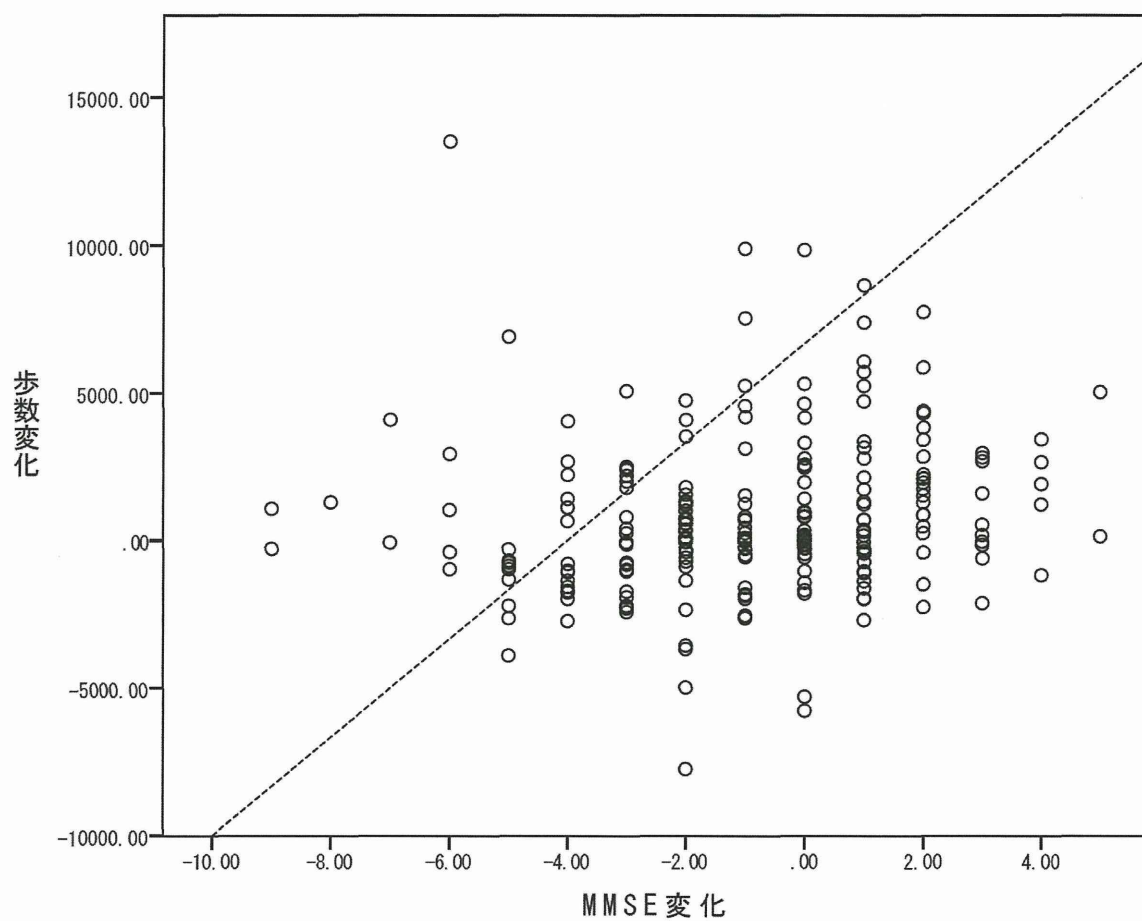


図 12 事前評価時と中間評価時に変化した歩数と MMSE の関係性

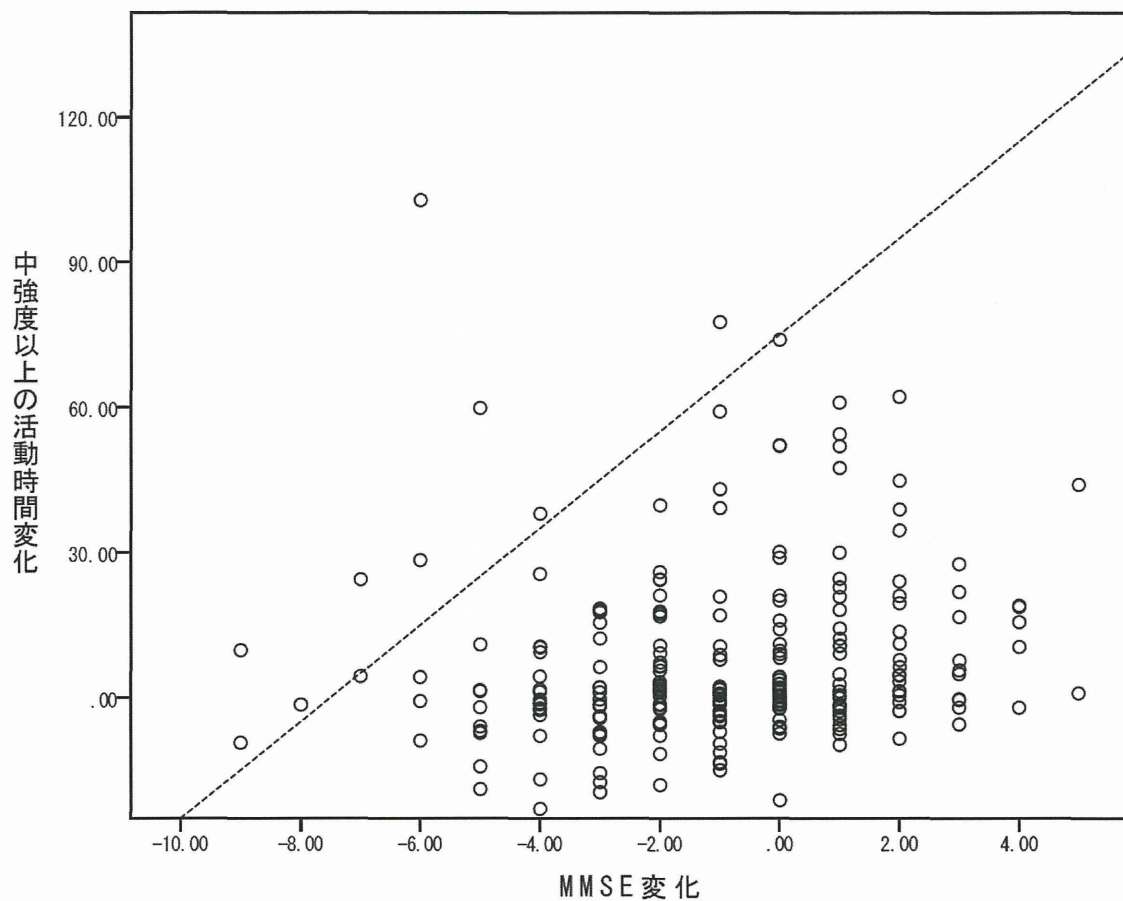


図 13 事前評価時と中間評価時に変化した中強度以上の活動時間と MMSE の関係性

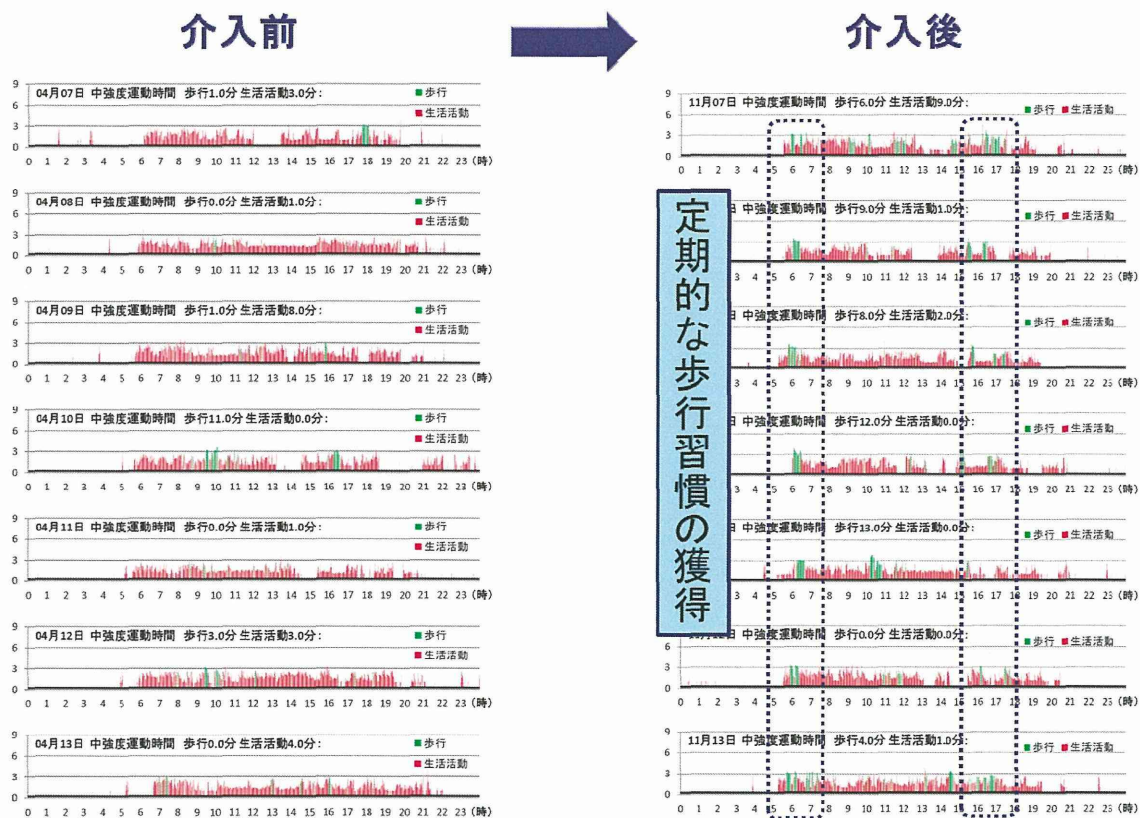


図 14 定期的な運動習慣の獲得により身体活動が増加した一例

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

介護予防プログラムの効果判定

研究分担者 鈴木 隆雄

国立長寿医療研究センター 研究所長

研究要旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者に対して、運動プログラムによって認知機能向上を目的とした研究が近年実施されているが、運動機能自体への効果に着目した研究は少なく、具体的な効果は未だ不明瞭なままである。そこで本研究の目的は、MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを実施することにより、日常生活において重要とされる運動機能が向上するのかどうかという点を、ランダム化比較試験を通じて検証することとする。結果として、下肢粗大筋力、移動能力、および持久力に有意な向上が認められた。本研究により、MCI を有する高齢者に対して実施する複合的運動プログラムは運動機能の側面から見ても有用性が示唆された。今後更なる効果検証が必要と考えられる。

A. 研究目的

認知症は加齢とともに増加し、高齢者数の増大とともに有症者数が急激に増大し、社会保障費を圧迫する原因の一つとなっている。実際、我が国における認知症関連費用は約 3 兆 5000 億円に達し、全世界においては米国に次ぐ世界第 2 位の費用となっている（Wimo A et al. 2010）。また、国民生活基礎調査による介護が必要となった主な原因をみると、平成 13 年には認知症が原因で要介護となった者は 10.7%（第 4 位）であったのが、平成 22 年には 15.3%（第 2 位）となり、団塊世代が今後 10～20 年の間に認知症の好発年齢を迎える 2025 年頃には

認知症高齢者の急増が見込まれ、その対策が急務の課題となっている。近年、認知症ではないが軽度の認知機能低下を有する状態を軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）と定義し、認知症を発症する危険性が高い（Petersen RC et al., 1985）ことから注目を浴びている。着目すべき点として、この MCI は認知症に移行する危険性が高い反面、正常の認知機能に回復する場合もあり（Petersen RC et al. 2001, Matthews FE et al. 2008）、認知症予防を積極的に推進すべき状態と考えられる。たとえば、健忘型 MCI 高齢者の半数、および非健忘型 MCI 高齢者の 3 分の 2

が、3年間の追跡期間中に Alzheimer's disease (AD) へ移行することが示されている (Palmer K et al. 2008)。また、Petersen らの報告によると、正常な認知機能を有する高齢者の AD への発症率は年間 1~2%であったのに対して、MCI からアルツハイマー病の発症率は年間 10~15%であり、MCI は AD の前駆状態として重要な介入時期であるとされている (Petersen RC et al. 1999)。一方、38.5%の MCI 高齢者は、5年後に正常な認知機能へと回復するとした報告もあり (Ishikawa T et al. 2006)、MCI の状態から脱却することが認知症を予防もしくは発症を遅延させることにつながるものと考えられる。そのため、認知症予防を目的とした介護予防においては、とくに MCI を有する高齢者に焦点をあてた取り組みが重要であり (Petersen RC et al. 2005)、その効果が期待される。

MCI を有する高齢者の問題点を議論する場合、彼らの日常生活機能を維持するために中心的な問題点とされるのは認知機能低下である。そのため、介入試験においても認知機能向上を目指した研究が多く散見され、中でも有酸素運動や筋力トレーニングなどの運動プログラムが認知機能向上に寄与すると報告されている。しかし、それらの運動介入が運動機能自体へ及ぼす効果に着目した研究は比較的少ない。Aggarwal らは 816 人の高齢者 (認知症なし: n=558、MCI: n=198、認知症: n=60) に対し、AD 評定尺度の上下肢運動機能評価の修正版を使用して、10年間追跡調査を実施した。その結果、調査当初は上肢機能と下肢機能ともに認

知症なし、MCI、AD の順に低い運動機能を呈していた。さらに、上肢機能は AD の発症リスクとの関連は認められなかったが、下肢機能が低下する (寡動、Parkinson 病様歩行など) と AD の発症リスクは 2.3 倍高いことが認められた (Aggarwal NT et al. 2006)。つまり、MCI を有する高齢者は、健常高齢者と比較して運動機能が低く、さらに下肢機能低下に伴い AD 発症リスクの上昇が示唆されている。これらの報告を考慮すると、認知機能だけではなく、運動機能の維持・向上も MCI を有する高齢者に対する運動介入の効果として重要であると考えられる。そこで本研究の目的は、MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを実施することにより、運動機能が向上をするかという点を、無作為化比較試験を通じて検証することとする。

B. 研究方法

対象者は、調査期間中 (平成 23 年 5 月~平成 24 年 2 月) に愛知県大府市の住民登録があった 65 歳以上の高齢者とし、要介護 3 以上の介護認定を受けていた者や施設入所者、死亡・転出者、他の研究事業に参加している者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした 14,313 名にダイレクトメールを送付し、最終的に 5,104 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。この 5,104 名の内、MCI の基準に該当する 945 名を選出した。MCI の基準は、Peterson ら (Petersen RC et al. 2004) が提唱する基準に則り、1) 主観的な記憶障害を有するもの、2)

客観的な認知機能低下が認められるもの、3) 全般的な認知機能は正常範囲内であるもの (Mini-Mental State Examination (Folstein MF et al. 1975) のスコアが 24 点以上)、4) 日常生活活動が自立しているもの、5) 認知症の診断を受けていないものとした。客観的な認知機能低下の基準は、各領域別の認知機能検査において各年齢層における健常高齢者のデータベースの平均値より 1.5SD (標準偏差値) 低下を認めた場合とした。この認知機能検査に関しては、国立長寿医療研究センター自立支援開発研究部自立支援システム開発室 室長島田裕之らによって開発されたタブレットベースの認知機能検査ツール (National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool: NCGG-FAT) にて実施した。NCGG-FAT は先行研究により十分な信頼性・妥当性を持ち合わせていることが確認されている (Makizako H et al. 2012)。運動による介入試験の参入基準として、1) 脳血管疾患、パーキンソン氏病、鬱病、膠原病の診断を受けていない、2) 心臓ペースメーカーを使用していない、3) 重度の視機能低下、難聴を有していない、4) 鬱傾向を有していない (Geriatric Depression Scale-15 (Marc LG et al. 2008) のスコアが 5 点以上、5) 他事業に参加していないこととした。同意が得られ全ての検査を受けたもののなかから運動を実施するにあたり医学的問題を抱えているものは除外し、最終的に 308 名の対象者が無作為化比較試験に参加した。倫理面への配慮として、本研究は、国立

長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

運動教室群の介入は、6 か月の間に、週 1 回 (1 回 90 分間) の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 20~30 名の対象者として、理学療法士 1~3 名、運動補助員 7 名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ、筋力トレーニング、有酸素運動、記憶や干渉課題などの認知課題を組み合わせた運動、行動変容技法による運動の習慣化とした。また、運動群の対象者には、常時歩数計の装着をうながし、歩数の自己モニタリングと目標設定をすることで定期的な歩行習慣の獲得を目指した指導を行った。また、歩数以外にもストレッチや筋力トレーニングを含む体操の実施やその他の運動を記録することで更なる運動時間の獲得と習慣化を目指した。対照群には、認知症に関係するテーマ以外の健康講座 (60 分間) を中間評価までに 1 回実施した。

運動機能の維持・向上を検証する調査項目として、1) 下肢粗大筋力の指標 : 5 chair stands test (5CS)、2) 移動能力の指標 : Timed up & go test (TUG)、3) 運動耐容能の指標 : 6 分間歩行試験 (6 minutes walking test: 6MWT) を評価した。5CS の計測方法は、Guralnik ら (Guralnik JM et al. 1994) が開発した Short physical performance battery (SPPB) の方法に則り、被験者に胸部の前方で腕を組ませ固定させ、座高 41cm のイスから最大努力で 5 回連続の立ち上がり動作時の所要時間を計測した。TUG の計測方法は、被験者が座高 41cm の座イスに座った状態から開始し、3m 先の

目標を折り返して、再び同じ座イスに着座するまでの所要時間を計測した。6MWT の計測方法は、Butland RJ ら (Butland RJ et al. 1982) によって作成された運動耐容能を評価するテストである。原則は本法に則り、本研究では 10m 歩行路の両端に目標物を設置し、被験者には 6 分間の制限時間内に最大努力にて歩行路内を往復させ、その歩行距離を計測した。

統計解析

事前評価時における運動群、および対照群の対象者属性、運動機能における有意な差が存在しないかを確認するため、各変数の属性に応じて対応のない t 検定、Mann-Whitney の検定、カイ二乗検定を行った。その後、事前評価時との変化を捉えるために、介入期間としての時間要因と群要因の 2 要因による反復測定 2 元配置分散分析を実施した。また、Intention to treat 解析による反復測定 2 元配置分散分析を実施するため、中間評価時の値が得られなかった対象者に関しては、中間評価を受診した対象者の全体平均を算出し、得られなかった対象者の値として代入した。なお、統計学的有意水準は全て 5%未満とした。

C. 研究結果

事前評価における両群の運動機能には有意な差は認められず、その他の対象者属性においても両群には違いは認められなかった。次に、事前評価時の運動機能と中間評価時の運動機能を Intention to treat 解析を実施した。5CS、TUG、お

よび 6MWT すべての項目において、対照群と比較して運動群において能力向上の有意な交互作用を認めた。5CS (図 1a) は、対照群は 8.1 ± 0.2 秒から 7.8 ± 0.1 秒に、運動群は 8.0 ± 0.2 秒から 7.3 ± 0.1 秒と変化し有意な交互作用を示していた ($p = 0.046$)。次に、TUG (図 1b) においても同様の傾向が認められ、対照群においては 7.9 ± 0.1 秒から 7.6 ± 0.1 秒に、運動群では 7.9 ± 0.1 秒から 7.3 ± 0.1 秒と有意な交互作用を伴って変化した ($p = 0.036$)。最後に 6MWT (図 1c) は、対照群において 451.8 ± 6.0 m から 460.5 ± 5.3 秒と増加したが、運動教室群では 456.1 ± 6.0 秒から 477.5 ± 5.3 秒と大きな増加傾向を示し、他の変数と同様に有意な交互作用を有していた ($p = 0.023$)。

D. 考察

複合的運動プログラムの効果検証をするために、合計 20 回 (週 1 回) のプログラムを終了した時点で中間評価を実施した。その結果、各運動機能に有意な効果がみられた。

運動群は、対照群と比較して 5CS の所要時間が有意に低下している交互作用を示していた。5CS は下肢の粗大筋力を計測するテストであり、運動群は対照群と比較して運動介入により下肢粗大筋力が上昇したと考えられる。筋力低下は、認知機能低下および AD 進行のリスクの一つでもあると報告されている (Boyle PA et al. 2009)。つまり、筋力低下を予防することによって認知機能低下、AD 進行リスクを緩徐化させる可能性が考えられ

る。その観点からすると、本研究で行った複合的運動プログラムによって下肢粗大筋力増強の効果が得られた結果は有意義なものであると考えられる。先行研究において、高齢者を対象に筋力トレーニングに特化した介入を実施した結果、遂行機能の向上が認められたとの報告もあり、下肢筋力の向上がどの領域の認知機能向上と関連しているかを詳細に検討する必要があると考えられる。

移動能力の指標である TUG に関しても、対照群と比較して運動群において所要時間が有意に低下したことを示す交互作用が認められ、運動介入により運動群の移動能力が上昇したことが考えられる。MCI を有する高齢者は、歩行・バランス・下肢筋力を含めた下肢機能が健常高齢者と比較すると低下している事が報告されており (Boyle PA et al. 2007)、本研究により MCI を有する高齢者の移動能力が向上する結果が得られたことにより、本プログラムの有用性が示唆されたのではないかと考えられる。

運動耐容能を示す 6MWT においても、運動群は対照群と比較して有意に歩行距離が延長していた、これは運動群における運動耐容能が上昇したことが考えられる。MCI 高齢者における運動耐容能は、認知機能の中でも記憶を中心とした能力と関係が強いとされ、灰白質容量とも正の関係性があることが報告されている (Kara B et al. 2005)。特に、健忘型 MCI を有する高齢者における 6MWT の能力と嗅内皮質を含む内側側頭葉の萎縮割合との負の相関関係が示唆されており (Makizako H et al. 2012)、運動耐容能の

高さは運動機能の維持向上というだけでなく、MCI 高齢者の認知機能の保護因子として働く可能性が大きいため、本研究で実施した複合的運動プログラムのもつ意義が示されたと考えられる。

E. 結論

MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを無作為化比較試験にて実施した結果、下肢粗大筋力、移動能力、および運動耐容能に有意な改善が認められた。本研究により、MCI を有する高齢者に対して実施する複合的運動プログラムは運動機能の側面から見ても有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Yamada M, Suzuki T. Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 161-166, 2013.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise

- intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 97-102, 2013.
- 3) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study. *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 118-123, 2013.
- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Misu S, Suzuki T. Effects of multicomponent exercise on spatial-temporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT). *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 104-108, 2013.
- 5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 83-89, 2013.
- 6) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12: 128, 2012.
- 7) Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2:445-455, 2012.
- 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults. *Gerontology*, 58(5):413-418,

- 2012.
- 9) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Ando H, Suzuki T. Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(7):790-795, 2012.
 - 10) 大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄. 手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本老年医学会雑誌*, 49(4):457-462, 2012.
 - 11) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, (in press)
 - 12) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*, (in press)
 - 13) Shimada H, Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Suzuki T. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture*. (in press)
2. 学会発表
- 1) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012.
 - 2) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 17, 2012.

- 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The effects of multicomponent exercise on gait performance among older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 5) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
- 6) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月29日.
- 7) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 土井剛彦, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月28日.
- 8) 堤本広大, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 活力低下 (exhaustion) を有する高齢者における歩行の質的变化. 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012年5月27日.
- 9) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか?. 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012年5月27日.
- 10) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦,

- 吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者に対する運動による認知機能低下抑制—ランダム化比較試験による検討—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．
- 11) 朴眩泰，島田裕之，土井剛彦，牧迫飛雄馬，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響：近赤外分光法による脳活性の計測．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．
- 12) 阿南祐也，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月27日．
- 13) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？—ランダム化比較試験による検証—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月26日．
- 14) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．複合的運動プログラムは健忘型軽度認知障害を有する高齢者の二重課題遂行能力の改善に効果があるか？—ランダム化比較試験による検討—．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月26日．
- 15) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第47回日本理学療法学会大会，神戸，2012年5月25日．
- G. 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

表 1 事前調査時の対象者属性、および運動機能

変数	全体 (n = 308)	対照群 (n = 154)	運動群 (n = 154)
年齢 (years)	71.6 ± 4.9	71.6 ± 4.9	71.6 ± 5.0
性別 (女性 = n [%])	154 [50]	77 [50]	77[50]
教育歴 (years)	10.9 ± 2.4	10.8 ± 2.2	10.9 ± 2.6
MMSE (score)	26.7 ± 1.8	26.8 ± 1.8	26.6 ± 1.8
5CS (seconds)	8.03 ± 1.99	8.08 ± 1.92	7.98 ± 2.06
TUG (seconds)	7.89 ± 1.32	7.92 ± 1.36	7.86 ± 1.29
6MWT (m)	453.9 ± 74.8	451.8 ± 71.6	456.1 ± 78.1

MMSE = Mini Mental State Examination、5CS=5 chair stands test、TUG=Timed up & go test、6MWT=6 分間歩行試験
 平均値±標準偏差

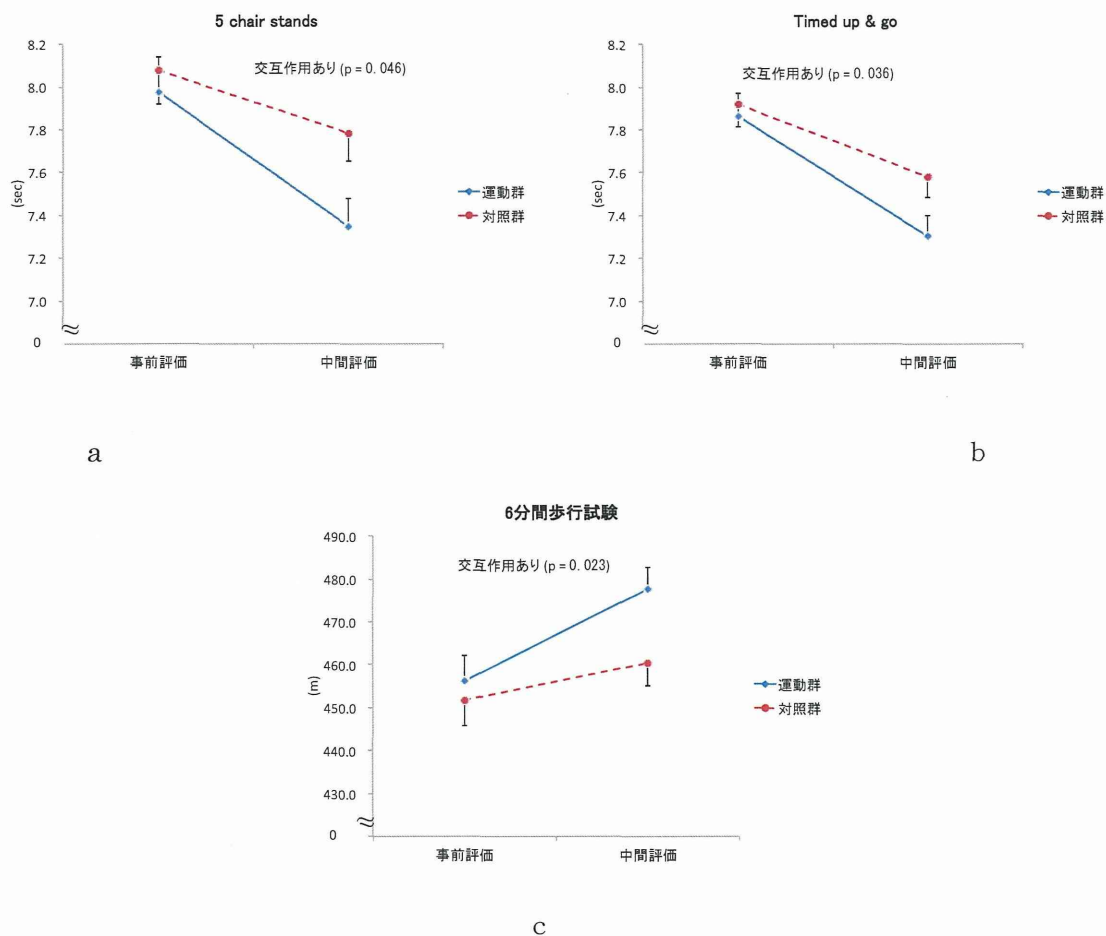


図1 事前評価と中間評価の2元配置分散分析の結果を示す。ITT解析により、中間評価時が欠損値となっている場合、中間評価における全体の平均値を代入して統計解析を実施した。a = 5 chair stands test、b = 最大歩行速度、c = B1歩高速度のそれぞれの結果を示している。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

研究分担者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター 予防開発部長

研究要旨

今年度は、認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。NILS-LSAの第1次～6次調査に参加した65歳以上の男女1,894名、延べ5,484回の検査結果を用いて、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂取が予防には重要であると考えられた。

A. 研究目的

認知症は一般に経過が長く、徐々に進行し、徘徊や暴力などの問題行動もあって、さらに末期には寝たきりとなり、誤嚥性肺炎や褥創などの合併症も生じて、経済的、社会的な負担がきわめて多い。現在のところ、認知症の根本的な治療方法はなく、早期からの予防が最も重要な対応方法であろう。そのためには、認知症の前段階であると考えられる MCI 認知症についてスクリーニングの指標を明らかにするとともに、危険因子を解明していく必要がある。これらの検討を長期にわたって継続されている一般住民のコホートのデータを使用して行う。

今年度は、認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第1次調査から第6次調査までに参加した65歳以上の地域在住高齢者1,894人（男性915人、女性979人）を対象とした。平

均年齢は 72.8 ± 5.1 歳、延べ 5,484 回の測定を用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

NILS-LSA は平成 9 年度に開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成 11 年度に第 1 次調査を終了し、以後 2 年ごとに追跡調査を行っている。調査は無作為抽出された地域住民(観察開始時年齢 40 歳から 79 歳まで)を対象に施設内に設けた検査センターで年間を通して毎日 7 名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。

2. 測定項目

今回の検討に用いた測定項目は以下の通りである。

①認知機能

認知機能の評価は認知症のスクリーニング検査である mini mental state examination (MMSE)で行い、認知症及び軽度認知機能障害は MMSE が 27 点以下で判定した

②危険因子

疾患既往歴としては、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中についてのデータを用いた。

栄養摂取量に関しては、写真撮影を併用した秤量法による 3 日間の食事調査から、食品群別摂取量と栄養素等摂取量を 5 訂増補日本食品標準成分表により算出した。このうち今回は β カロテン、ビタミン C、ビタミン E、DHA、EPA、ARA

などについての解析を行った。

運動は一日の平均歩数、握力、普通歩速度を、心理・社会的背景は 教育歴、鬱、自覚的健康度、嗜好として喫煙、体格は BMI で判定した。

抑鬱は米国国立精神保健研究所が作成した鬱 20 項目からなる抑鬱自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)にて判定し、16 点以上を抑鬱ありとした。

3. 解析方法

10 年間の縦断データを用いて、MMSE が 27 点以下となるリスクをロジスティック回帰を拡張し繰り返しデータの解析が可能な一般化推定方程式 (GEE) により求めた。調整項目は年齢、性別、教育歴、栄養素摂取量に関しては総エネルギー摂取量とした。統計学的検討は SAS (Ver.9.3)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホート (NILS-LSA) に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシー

一の保護に努めている。

C. 研究結果

軽度認知機能障害となる一般背景要因としては年齢の影響が強く、10歳ごとのオッズ比は2.161(95パーセント信頼区間1.878・2.487)であった。また男性が女性よりもリスクが高く、オッズ比は1.337(1.157・1.546)であり、教育歴は1年増加ごとのオッズ比は0.882(0.858・0.907)と、教育歴が長くなるほど認知機能障害のリスクは低下していた。また抑鬱がある場合にはない場合に比べてオッズ比が1.252(1.065・1.472)と有意に高くなっていた。一方、自覚的健康度や喫煙、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往等は今回の検討では有意な結果とならなかった(表1)。

体力との関連では身体の柔軟性をみる長坐位体前屈を除いて、握力、脚筋力、脚伸展パワー、全身反応時間、閉眼片足立ち、開眼片足立ち、上体起こし、歩行速度のいずれも成績が良い場合には有意に認知機能障害が生じるリスクは低くなっていた(表2)。

栄養素に関しては、脂質、カルシウム、鉄、 α トコフェロール、ビタミンB1、B2、B6、K、C、ナイアシン、葉酸の摂取量が多いと認知機能障害のリスクは有意に低下し、炭水化物の摂取が多いとリスクは高くなっていた(表3、4)。食品では穀物の摂取量が多いとリスクは高くなり、乳類の摂取量が多いとリスクは低下していた(表5)。握力とビタミンB6摂取の違いによる年齢別の認知機能低下のリス

クを図に示した(図1、2)。

D. 考察

認知症には根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して、重症に至ることが多い。このため介護や医療に対する負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化にともなって今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。このため、認知機能低下の危険因子を明らかにし、発症予防を目指すことが極めて重要である。

今回の検討で、抑鬱が認知機能低下要因となること、筋力、持久力、瞬発力、反応時間、平衡機能など柔軟性以外の体力が認知機能低下と強く関わっていることがわかった。また、栄養素では抗酸化ビタミンの摂取が認知機能低下の予防となる可能性があること、逆に穀類などの炭水化物の摂取が、認知機能低下の要因になることが明らかになった。

現在、認知症を根本的に治療する薬剤はなく、またワクチンでの予防についても実用化は難しい。一方で、認知症は生活習慣病のひとつであると言われている。本研究で示したように、生活習慣の改善で認知症が予防できる可能性がある。

E. 結論

NILS-LSAの第1次～6次調査に参加した65歳以上の男女1,894名、延べ5,484回の検査結果を用いて、

軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂取が予防には重要であると考えられた。

F. 研究発表

- 1) Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H: Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys. *J Am Geriatr Soc.* 60: 251-255, 2012.
- 2) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H: Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people. *J Phys Fitness Sports Med* 1(1): 1-8, 2012.
- 3) 李成喆, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌* 18(3); 39-42, 2012.
- 4) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響. *日本未病システム学会雑誌 (1882)*; 68-71, 2012.
- 5) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響: 6年間の縦断的検討. *発達心理学研究* 23(3); 276-286, 2012.
- 6) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A: High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Geront Int* (in press).
- 7) Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sport Exer* 44(12):2362-2368, 2012.
- 8) 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連. *日老会誌* 49(3): 325-329, 2012.

9) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2: 190-199, 2012.

10) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑鬱はその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. *老年社会科学* 34(3), 370-381, 2012.

11) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal stud. *J Am Geriat Soc* (in press).

12) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症の実態と予防の重要性. *日本未病システム学会雑誌* 18(3): 79-83, 2102.

13) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方—医学における正常と異常—. *日本老年医学会雑誌* (印刷中).

14) Shimokata H, Ando F: Aging-related genotype. *Anti-Aging Med* 9(6): 185-191, 2012..

15) 下方浩史, 安藤富士子: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. *日本未病システム学会雑誌* (印刷中).

16) 大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の栄養に関する疫学研究. *Geriatric Medicine* (印刷中).

17) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids* (in press).

2. 学会発表

1) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 高教育歴は高齢者の知能の維持に役立つか—10年間の縦断的検討. *日本老年社会科学会第54回大会*, 2012年6月9日、佐久.

2) 下方浩史: 老化に影響する遺伝子多型. シンポジウム「論より証拠—疫学から見た健康長寿のエビデンス」. 第12回日本抗加齢医学会総会、2012年6月24日、横浜.

3) 下方浩史: 検査基準値の考え方—医学における正常と異常—シンポジウム「生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値」. 第54回日本老年医学会学術総会、2012年6月27日、東京.

4) 大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下