

201310007A

厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業

介護予防プログラム開発に関する研究

平成25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 島田 裕之

平成26年3月

目次

平成 25 年度研究報告書

第 1 章 総括研究報告

介護予防プログラム開発に関する研究..... 1

島田 裕之

第 2 章 分担研究報告

第 1 節 介護予防プログラムの効果判定..... 31

島田 裕之

第 2 節 介護予防プログラムの効果判定..... 46

鈴木 隆雄

第 3 節 MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発..... 56

下方 浩史

第 4 節 画像診断と効果判定..... 72

伊藤 健吾

第 5 節 新規評価指標の開発..... 80

朴 眩泰

第 6 節 学習プログラムの探索..... 90

久保田 進子

第 3 章	班会議資料.....	95
第 4 章	研究成果の刊行に関する一覧表.....	127
第 5 章	研究成果の刊行物・別冊	

第 1 章 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

介護予防プログラム開発に関する研究

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室 室長

研究要旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者は、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症を発症する危険性が高いが、正常の機能へ回復する例も多く、MCI 高齢者を早期に発見し、認知機能の向上に効果的な介護予防プログラムの提供が求められる。本研究では、MCI を早期に発見するための因子の探索、介入効果指標の検討、そしてランダム化比較試験により効果的な認知機能低下抑制の方法について MCI 高齢者を対象として検討した。

運動プログラムについては認知機能の中でも、全般的な認知機能、記憶や記憶に強く関連する脳画像指標などに有意な介入効果が見られた。また、楽器演奏プログラムについては一部の認知機能において効果が認められたものの、他の指標においては有意な効果はみられなかった。そのため、プログラム内容を十分に吟味し、次年度の効果検証につなげる必要があると考えられた。MCI のスクリーニングのためには、数唱課題が全般的認知機能低下と関連したため、数唱をスクリーニング指標に含める必要があると考えられた。介入効果指標の検討では、FDG PET や fMRI が介入前後の効果指標、あるいは調整変数として用いることができる可能性が示された。

以上の結果から、認知症を予防するための効果的なスクリーニング方法、事前事後の評価方法、介入方法が明らかとなった。今後は楽器演奏や認知課題を取り入れた運動プログラムの大規模介入研究を実施し、プログラムの効果検証を行なっていく。

分担研究者

鈴木 隆雄（国立長寿医療研究センター・研究所長）

下方 浩史（国立長寿医療研究センター・部長）

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）

朴 眩泰（国立長寿医療研究センター・室長）

久保田進子（名古屋芸術大学・教授）

研究協力者

牧迫 飛雄馬（国立長寿医療研究センター・研究員）

土井 剛彦（国立長寿医療研究センター・研究員）

吉田 大輔（国立長寿医療研究センター・研究員）

堤本 広大（国立長寿医療研究センター・研究員）

阿南 祐也（国立長寿医療研究センター・研究員）

上村 一貴（国立長寿医療研究センター・研究員）

A. 研究目的

1) 介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、運動や身体活動に着目したプログラムの効果検証が近年盛んに行われている。中でも、軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者のように、よりリスクの高い集団に対する効果検証が重要視されている。本研究では、身体活動促進と運動の実施を主とする複合的運動プログラムにより MCI 高齢者の認知機能と運動機能が向上するかをランダム化比較試験により検証した。また、楽器演奏を通じた知的活動の認知機能に対する効果をみるため小規模集団にて予備的介入試験を実施した。なお、これらの介入研究対象者を確保するために地域において大規模なスクリーニング検査を実施して MCI 高齢者の有

症率を調べることを目的とした。

2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

認知症の前段階であると考えられる MCI 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、危険因子を解明するため、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た解析を行う。

今年度は、地域在住の高齢者において、認知機能の指標である Mini Mental State Examination (MMSE) を予測する因子を 6 年間の縦断的研究による網羅的解析から明らかにする。

3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討（伊藤）

MCI 高齢者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果について

脳糖代謝 PET を用いて検討した。

4) 新規評価指標の開発 (朴)

機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI: fMRI) では、認知課題中の脳内の血流変化を捉えることが可能であり、これまでの認知機能検査の成績による認知機能評価に加えて、認知機能課題を遂行中の脳活性化状態を調べることによって、脳の活性化が認知機能低下の危険を評価するひとつの新規指標となり得ることが期待できる。

本研究では、地域高齢者を対象に認知課題遂行中の脳活性化を調べて、認知機能低下の有無によって脳活性部位に違いが認められるかどうかを検証し、認知機能低下の危険を評価する指標としての可能性を検討した。

5) 学習プログラムの探索 (久保田)

健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上に与える影響、および認知症発症抑制に与える影響についての文献的考証と、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏による認知機能維持・向上効果に関する文献的考証を実施した。また、音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、受動的な教室が良いのか、能動的な教室が良いのか、教室の実施頻度・スタッフ数に関して、適切な教室内容に関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 介護予防プログラムの効果判定 (島田・鈴木)

MCI 高齢者を抽出するために「脳とからだの健康チェック 2013」を実施した。対象者は、愛知県名古屋市緑区の住民登録があった 70 歳以上の高齢者とし、介護認定を受けている者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした者にダイレクトメールを送付し、最終的に 4,023 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。

MCI の基準は、Peterson ら (Petersen RC et al. 2004) が提唱する基準に則った。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の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。

スクリーニングにより MCI 高齢者と認定されたものの中から、介入研究の参入基準ならびに除外基準に照らし合わせ、効果検証の対象者を選定した。

複合的運動プログラムの効果検証として、MCI に該当した 649 名を潜在的な対象者とした。全ての検査を受け同意が得られた 308 名に対しランダム割り付けを実施し、運動群と対照群に群わけを行った。

介入の前後にあたる介入前評価 (事

前評価)と介入開始から約 10 か月経過した時点での評価(最終評価)を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価として MMSE、記憶の検査として、Wechsler memory scale logical memory (WMS-LM)、語流暢性課題(verbal fluency test: VFT category、letter)を実施した。身体活動の評価は、歩数計(OMRON 社製 HJA-350IT)を用いて対象者の身体活動を計測した。測定は 2 週間装着し得られたデータから一日当たりの平均値を算出し、身体活動量(歩数/日)を算出した。持久力の評価として 6 分間歩行テストを実施した。脳画像指標を用いた評価として MRI 画像を使用し、関心領域解析を行うために Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease を用いた解析を行った。関心領域は、海馬、扁桃、嗅内野を含む領域で、標準脳との比較により z-score を算出し各個人の関心領域における萎縮度を評価した。

運動群の介入は、週 1 回(1 回 90 分間)の教室を計 40 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・筋力トレーニングを含む教本に従った体操、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(コグニサイズ)、行動変容技法による運動の習慣化とした。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。

楽器演奏プログラムの予備的効果検証における対象者は、健常な高齢者 40 名とした。対象者をランダムに楽器演奏群 20 名と健康講座群 20 名に割りつけた。

介入の前後にあたる介入前評価(事前評価)と介入開始から約 3 か月経過した時点での評価(事後評価)を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)、記憶の検査として、word recall test、digit span forward、digit span backward、情報処理能力として、Symbol digit substitution task、遂行機能については tablet version Trail Making Test part A and -part B を実施した。心理面の評価については、うつ病の検査として、Geriatric Depression Scale 15 (GDS)、QOL の検査として、Medical Outcome 12-Item Short Form (SF-12)を実施した。身体機能面の評価については、筋力の検査として、握力、Timed up and Go test、通常歩行速度を測定した。また身体活動量の指標として、The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)を行った。

楽器演奏群の介入は、週 1 回(1 回 60 分間)の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 10 名の対象者として、音楽の専門家の指導の下、介入を実施した。介入の内容は、打楽器である和太鼓ならびにコンガを用いてリズムに合わせた運動や曲の演奏を行った。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 2 回実施した。

いずれの研究においても、対象者の参加、同意、割り付けにおいて国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会に承認された内容の通り実施し、倫理的配慮を十分に行った。

2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

対象者は、「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4次調査に参加した65歳以上の地域在住高齢者922人（男性449人、女性473人）である。平均年齢は73.1±5.2歳で、第7次調査までの延べ2,783回の測定結果を用いた。

今回の検討に用いた測定項目は、日本語版のMMSE、日本版WAIS-R簡易実施法(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF)を用いた。これは一般成人知能検査WAIS-Rの簡易実施法として、「知識」、「類似」、「絵画完成」、「符号」の4下位検査が含まれる。

医学的要因として、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、血圧、運動習慣として、歩数、総活動量、余暇活動量、社会的背景として、職の有無、年収、心理的要因として、教育歴、抑うつ、自覚的健康度(SRH)、生活習慣として、喫煙、飲酒、体格としてBMIの検査結果を用いた。なお、本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。

3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討（伊藤）

対象となる被検者は、研究に参加したMCI高齢者、全401例のうちの35例である。これを、年齢と教育年数、認知障害のタイプ（健忘性(amnestic MCI; aMCI)か非健忘性(non-amnestic MCI; naMCI))が揃うように、運動介入群（運動群）と非運動介入群（座学群）から抽出した。運動群は、19例（男性6例、女性13例）、年齢70.4±4.1、教育年数12.1±3.8、aMCI 10例/naMCI 9例だった。座学群は、16例（男性8例、女性8例）、年齢70.6±3.2、学校教育年数11.1±2.2、aMCI 9例/naMCI 7例だった。

介入前と介入1年後に、脳FDG PET検査を実施した。FDG PET画像は、SPMおよび3D-SSPの手法を用いて、画像統計処理を行った。

また、介入前の脳FDG PET画像を、Silverman (2001)の基準に基づいて、低下パターンを、進行性変性疾患が想定されるP1（アルツハイマー病(AD)型）、P1+（レヴィ小体型認知症(DLB)型）、P2（前頭側頭葉変性症(FTLD)型）、P3（ハンチントン病型）、非進行性の病態が想定されるN1（正常）、N2（萎縮相当）、N3（脳血管障害などの局所病変）に分類した。なお、本研究は、倫理委員会の承認のもとに、インフォームドコンセントを得て実施した。

4) 新規評価指標の開発（朴）

対象は、愛知県大府市在住の高齢者30名とした。対象者には、研究の主旨

や目的を口頭および文書にて説明をして、参加の同意が得られた。なお、脳卒中や神経疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病など）の既往のある者、MMSE が 18 点未満の者は除外した。

3T 磁気共鳴映像（magnetic resonance imaging: MRI）装置を使用した。脳機能画像は、gradient echo echo-planer imaging (GE-EPI) 法によって EPI 撮像を行った。脳構造画像として T1・T2 強調画像を撮像した。EPI 画像は、全脳を撮影範囲として、スライス数 44 枚、スライス厚 3.0 mm、繰り返し時間（repetition time; TR）3000 s、エコー時間（echo time; TE）30 ms、フリップ角 90 度、撮像面範囲（field of view; FoV）192×192mm²、撮像マトリックスサイズ 64×64 ピクセル、ボクセルサイズ 2.0×2.0×2.0 mm³ とした。撮像方法としてはブロックデザインを用いて、課題時ブロックと安静時ブロックを撮影し、課題時と安静時ブロックの BOLD 信号の差分から脳賦活部位を調べた。

fMRI 撮像時の課題にはワーキングメモリ課題（Sternberg Memory Task）を用いた。この課題では、対象者は最初に提示される 3、5、7 文字のカタカナの文字列を覚えた後、続いて提示される 1 文字のひらがなが、先ほど覚えた文字列の中に含まれているかいないかを判断した。含まれていた場合は右手の人差し指でボタンを押し、含まれてない場合は左手の人差し指でボタン押し反応をした。また、課題時に上昇した血流をベースラインに戻すために

白白の円図形（固視点）を 30 秒間提示し、その間はできるだけ何も考えずに固視点を見続けるよう教示した。課題は 10 ブロック、1 ブロック当たり 3 試行から成り遂行時間は約 15 分程度であった。課題例を図 1 に示した。全 30 試行における反応時間の平均と正答率を算出した。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。

5) 学習プログラムの探索（久保田）

文献検索段階として、第 1 段階で健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上に与える影響、および認知症発症抑制に与える影響を有している可能性があるのかどうか効果検証を実施している研究について論文検証を実施した。次に第 2 段階として、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏によって、認知機能維持・向上の効果を検討している文献の抽出を実施した。第 3 段階として、音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、どの楽器が適当であるか、また教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容決定のために文献検証を行った。

C. 研究結果

1) 介護予防プログラムの効果判定（島田・鈴木）

「脳とからだの健康チェック 2013」に参加し、同意の得られた 4023 名の

中から、MCI の基準に該当しない者を除き、MCI 高齢者を抽出した：1) 主観的記憶に問題がない者(1232 名)、2) 認知症の診断を受けている者(20 名)、3) 全般的な認知機能の低下がみられる者(543 名)、4) 日常生活が自立していない者(2 名)、5) 客観的な認知機能の低下がみられない者(1533 名)。さらに検査時に要支援・要介護認定を受けていた 5 名とデータに欠損がみられた 12 名を除き、最終的に全体の 16.8%にあたる 676 名が MCI 高齢者として抽出された。さらに、MCI を下位グループに分類すると、aMCI single domain、naMCI single domain、aMCI multi domain、naMCI multi domain に分類でき、各々 7.3%、5.2%、3.2%、1.1%であった。

このうち、神経疾患（脳血管疾患、パーキンソン病、うつ、膠原病）を有する者やペースメーカーを使用している者、医者から運動を禁止されている者、検査内容に不備がみられた者を除いた 562 名を対象に介入研究の対象者のリクルートを行った。説明会やすべての検査で同意を得られた者の中で基準を満たしていない者や参加を拒否した者を除いた 201 名に対しランダム割り付けを実施し、ダンス群 67 名、楽器演奏群 67 名、健康講座群 67 名に群分けを行った。

今年度解析した介入研究の結果では、複合的運動プログラムにおいて全対象者の解析にて、全般的な認知機能を表す MMSE ($p = 0.003$)、記憶の検査である WMS-LM ($p = 0.01$)、VFT

category ($p = 0.001$)、VFT letter ($p < 0.001$) がそれぞれ有意な介入効果を有していた。また、身体活動量を表す歩数、6 分間歩行テストにおいても有意な介入効果を有していた ($p < 0.001$)。脳画像指標においては、全対象者の解析では有意な効果はみられなかったが、健忘型 MCI 高齢者を対象にした 2 次解析で有意な介入効果が認められた ($p = 0.046$)

楽器演奏プログラムの予備的検討では、認知機能評価の一つである記憶の検査 (ward recall) において効果が認められた (事前評価：楽器演奏群 4.3 ± 1.5 、対照群 4.4 ± 1.2 、事後評価：楽器演奏群 5.1 ± 1.1 、対照群 3.7 ± 1.4 、 $p < 0.01$)。一方、他の認知機能検査においては有意な介入効果はみられなかった ($p > 0.05$)。心理面であるうつや QOL、活動量を示す PASE ならびに身体機能面である筋力と歩行能力については、楽器演奏による介入効果は認められなかった ($p > 0.05$)。

2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究 (下方)

6 年後までの MMSE 得点と背景因子・認知機能指標との関連について網羅的に解析を行った結果、医学的要因として、高血圧症、脂質異常症、心臓病、糖尿病、脳卒中の各疾患の既往との関連は、糖尿病、脳卒中で有意な結果が得られ、ともに疾患既往があると MMSE 得点が低下することが分かった (それぞれ $p=0.0019$ 、 $p<0.001$)。

血圧は収縮期及び拡張期血圧ともに有意な関連はなかった。

生活習慣としては、飲酒が有意に MMSE 得点を上げていた($p=0.0041$) が、喫煙、BMI、余暇運動量、総運動量、一日歩数は 6 年後までの MMSE 得点とは有意な関連は認められなかった。

心理及び社会的背景に関しては、抑うつつの指標である CES-D において抑うつが強いと、6 年後までの MMSE 得点は低くなっていた($p<0.001$)。また、教育年数が長いと MMSE 得点は高くなっていた($p<0.001$)。しかし、年収、職の有無、自覚的健康度と 6 年後までの MMSE 得点とは有意な関連はみられなかった。

WAIS-R-SF での知能の各下位項目、推定 OQ、論理的記憶、数唱のすべてが 6 年後までの MMSE 得点に関連しており($p<0.001$)、MMSE 得点の変化量を予測する要因であった。

6 年後までの MMSE 得点と有意な関連が認められた全項目を入れたモデルから変数減少法で、有意な変数を残すようにして解析を行ったところ、追跡期間、年齢、性別に加えて、飲酒習慣、糖尿病の既往、知能の類似得点、知能の総得点、論理的記憶 I、II と数唱が残り、このうち $p<0.05$ となったのは、知能総得点と、数唱のみであった。

3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討 (伊藤)

運動介入群には Alzheimer's

Disease (AD) 的糖代謝変化を示す被検者が認められたが、座学群にはなかった。P1 および P1+ の糖代謝変化を示した被検者の割合は、8.6%であった。N1、N2、N3 のパターンを示した運動群 14 例、座学群 15 例に限定して、運動群と座学群の介入前の脳代謝を群間比較したところ、統計学的に有意な群間差は認められなかった (FWE $p<0.05$)。

同じ N パターン群に関して、介入の前後での糖代謝変化を統計学的に検討したところ、運動群は、鉤回 (紡錘状回) に脳糖代謝の増加が検出された (FWE $p<0.05$)。座学群では、統計学的有意な糖代謝増加は検出されなかった。また、統計学的に有意な減少域は、運動群、座学群ともに検出されなかった (FWE $p<0.05$)。

4) 新規評価指標の開発 (朴)

認知機能の低下なし群と低下あり群で Sternberg Memory Task における正答率と反応時間を比較した結果、正答率は低下なし群で $82.4\pm 11.0\%$ 、低下あり群で $78.7\pm 9.8\%$ であり、群間での有意差を認めなかった ($P=0.40$)。一方、反応時間の比較は、低下なし群が $1632.6\pm 371.0\text{ms}$ 、低下あり群が $2157.9\pm 928.2\text{ms}$ であり、低下なし群が低下あり群よりも有意に速かった ($P=0.042$)。

fMRI による Sternberg Memory Task 遂行中の BOLD 信号の差分から脳の賦活部位の差異を比較した結果、認知機能の低下あり群に比べて低下な

し群では、右中前頭回(Middle Frontal Gyrus:ブロードマン領域;BA 6)、右下前頭回(Inferior Frontal Gyrus:BA 47)、右帯状回(Cingulate Gyrus:BA 32)での賦活に有意な差異を認めた。一方、認知機能の低下なし群に比べて低下あり群で脳の賦活が高かった脳領域は認められなかった。

5) 学習プログラムの探索(久保田)

第1段階の検索で抽出された論文は4編であった。第2段階の検索で抽出された論文は5編であった。第3段階の検索で抽出された論文は4編であった。

D. 考察

1)介護予防プログラムの効果判定(島田・鈴木)

本研究では、4023名のスクリーニングにより約17%のMCI高齢者が存在した。MCI高齢者を抽出するためには、記憶、遂行機能、注意力、視空間把握能力など多面的な認知機能評価に加え、日常生活能力などをあわせて評価する必要がある。地域高齢者におけるMCIの有病率は、研究により様々であるが10%から20%を報告しているものが多く、我々のグループは、他コホートにおいても約19%の有病率を確認している。一方で、clinicベースでの有病率をみると20%以上を報告しているものが多く、比較検討する場合にはコホートにおける対象特性を十分に理解しなければならない。我々のグループ

と同様に地域における大規模調査を行っている Sydney memory aging study においては40%弱の割合が報告されている。これらの差異は、用いられている基準や認知機能検査の種類に依存する部分が大きい点と、地域在住高齢者の対象特性が国や人種により大きく異なる点、さらにはリクルート方法によって参加できる対象層が大きく異なってくると考えられる。これらの点を鑑みると、今後調査を継続し、我が国におけるMCIの有病率を明示する必要があると考えられた。割り付け対象者数は、概ね計画通り201名となり、効果検証するために必要なサンプルサイズの最低減数は確保できたと考えられる。

介入研究については、本研究の結果より、MCI高齢者に対する運動プログラムの実施による認知機能保持効果がみられた。MCI高齢者を対象に実施した運動介入や身体活動の実施においては検証事例数が少ないことや対象者の人数が少ないものが多く、統一した見解を得るまでには至っていない。さらに、多くの研究は遂行機能や語流暢性課題の結果が改善したと報告している中、記憶の改善がみられた報告はほとんどない。しかし、健常高齢者を対象にした meta analysis による報告では有酸素運動などの運動の実施が記憶の改善に寄与するとされ、有酸素運動の実施により記憶の改善と海馬の肥大が合わせてみられるとされている。本研究では身体活動量が明らかに向上し、それにあわせて認知機能の向上も認め

られた。十分な症例数を有する本研究の結果から、先行研究でみられた運動の効果が MCI 高齢者においても確認できたことになる。

楽器演奏プログラムについては、高齢者に対し効果検証を行った研究事例はほとんど存在しないが、本研究において記憶向上に対して有意な効果が認められた。今回の楽器演奏プログラムは計 20 回と回数は少なかったが、リズムや曲を覚えるという内容が主となっており、それを繰り返すことで記憶が改善したのかもしれない。プログラム内においては、抑制課題や規則性を保つ課題など遂行機能に焦点を当てた課題も取り入れていた。しかし、記憶以外の認知機能には効果が見られなかったことからプログラムの改善等の必要性が求められる。

2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

MMSE 得点の予測に関連する項目を網羅的に検討した結果、抑うつ状態の有無や教育年数、飲酒習慣、糖尿病や脳卒中の罹患が有意となったが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの医学的要因、心理社会要因、生活習慣の影響は少なく、MMSE 得点の将来の予測には、現時点での認知機能指標の影響が大きいことが分かった。認知機能指標のうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に重要であることも明らかになった。

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。認知機能の低下を予測し、ハイリスクであるものには、介護予防活動を中心とした介入を積極的に行っていく必要がある。本研究では数唱のような比較的容易に実施できる検査が将来の認知機能低下を予測するツールとして重要であることが確認できた。臨床や介護予防の現場での応用が望まれる。

3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討（伊藤）

本研究で対象とした aMCI/naMCI において、脳糖代謝が、AD 型あるいは DLB 型を示した割合は、8.6%と非常に低かった。先行研究では、aMCI 患者で AD パターンを示す割合は、50%以上である。naMCI が半分含まれているとしても、8.6%というのは、非常に低い頻度である。この理由としては、二つのことが考えられる。第一には、既報の aMCI が病院外来ベースであるのに対して、本研究はコミュニティベースの aMCI である。コミュニティベースと外来ベースとでは、それぞれに集団における AD の有病率が異なることが予想される。第二には、記憶機能の評価方法が異なることである。本研究でもウェクスラーの論理記憶に準じる検査を行っているが、同一のものではない。Silverman の脳糖代謝パターン分類では、P 型が進行性の変性疾患、N 型が非進行性の病態/状態を想定している。N 型に限定して、介入の

前後で脳糖代謝の変化を検討したところ、統計学的に有意な変化(FWE $p < 0.05$)として検出されたのは、運動群における鉤回（紡錘状回）の増加だけだった。P型を含めた検討でも、おおむね同様の傾向があった。運動介入が脳局所のシナプス活動を亢進させた可能性があるかもしれない。

4) 新規評価指標の開発（朴）

全般的な認知機能が低下した高齢者では、認知機能が維持されている高齢者に比べて、ワーキングメモリ課題の正答率に差異はないものの、その反応時間は有意に遅延しており、ワーキングメモリ課題遂行中に一部の脳領域では活性が有意に低下していた。このことは、全般的な認知機能が低下した高齢者は、認知課題中の脳活性の低下が生じており、認知課題の成績に加えて、fMRIによって脳活性を評価することが、脳機能の活動状態を把握すると同時に、認知機能の低下に関連する新たな指標として有益となる可能性を示唆しているものと考えられる。

AD患者では、健常な高齢者に比べて、脳容量（灰白質）が低下していた、語流暢性課題中の前頭前野の脳血流が低下していることが報告されている。また、MCI高齢者においても、認知課題遂行中の前頭前野の脳血流が健常高齢者に比べて低下することが示されている。認知機能の低下の危険を早期に発見するためには、包括的な並びに多面的に認知機能検査を実施して、その成績から総合的に判断することも重要

であるが、より早期に認知機能低下の危険を判定するためには、ニューロイメージング手法は有効となるかもしれない。本研究で実施したfMRIは非侵襲的であり、課題遂行中の脳内部の活性をモニタリングすることが可能であるため、認知課題の成績だけでは判断できない脳機能を評価することは、付加的な指標として有効となり得ると考えられる。本研究の結果で示されたように、全般的な認知機能が低下している高齢者では、ワーキングメモリ課題中に中前頭回、下前頭回、帯状回における活性が有意に低下しており、認知機能検査の成績のみならず、同時にこれらの領域における課題遂行中の脳活性を評価することは重要な指標のひとつとなるかもしれない。

5) 学習プログラムの探索（久保田）

本課題におけるの文献検証から、健常若年者、および健常高齢者に対する音楽・楽器演奏は、認知症発症リスク抑制、および脳活動・認知機能に対して好影響を示すことが多く報告されていた。また、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対する効果についても、いくつかの研究で効果が確認されていた。また、音楽療法の方法としては、受動的音楽療法より能動的音楽療法の方が良好な結果が得られていた。

E. 結論

運動プログラムについては認知機

能の中でも、全般的な認知機能、記憶や記憶に強く関連する脳画像指標などに有意な介入効果が見られた。また、楽器演奏プログラムについては一部の認知機能において効果が認められたものの、他の指標においては有意な効果はみられなかった。そのため、プログラム内容を十分に吟味し、次年度の効果検証につなげる必要があると考えられた。MCI のスクリーニングのためには、数唱課題が全般的認知機能低下と関連したため、数唱をスクリーニング指標に含める必要があると考えられた。介入効果指標の検討では、FDG PET や fMRI が介入前後の効果指標、あるいは調整変数として用いることができる可能性が示された。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. JAMDA. 14(7): 518-524, 2013.
- 2) 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, 13(2) : 314-321, 2013.

- 3) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. BMJ Open. 10;3(4). pii: e002424, 2013
- 4) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. PLoS One. 8(4):e61483, 2013.
- 5) Makizako M, Makizako H, Doi T, Uemura K, Tsutsumimoto K, Miyaguchi H, Shimada H. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. Chemical Senses, 39(1): 39-46, 2014.

- 6) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58(3): 327-331, 2014.
- 7) Makizako H, Shimada H, Doi T, Hyuntae Park, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*. 13(1):102, 2013.
- 8) 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*. 38(2): 203-208, 2013.
- 9) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 223-232, 2013.
- 10) Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 860-866, 2013.
- 11) Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 398-406, 2013.
- 12) Makizako H, Furuna T, Ihira

- H, Shimada H. Age-related differences in the influence of cognitive task performance on postural control under unstable balance conditions. *International Journal of Gerontology*, 7: 199-204, 2013.
- 13) 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 study. *J Am Geriat Soc* 61(3): 452-453, 2013.
- 14) 安藤富士子, 大塚礼, 北村伊都子, 甲田道子, 下方浩史: 「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計-無作為抽出地域住民コホート NILS-LSA から. *日本未病システム学会雑誌* 19(2): 1-6, 2013.
- 15) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. *日本未病システム学会雑誌* 19(2): 88-92, 2013.
- 16) 堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史: トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~地域在住の中老年男女における検討~. *日本未病システム学会雑誌* 19(2): 125-130, 2013.
- 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* 48(7): 719-727, 2013.
- 18) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriat Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.
- 19) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.

- 20) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).
- 21) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7): 498-506, 2013.
- 22) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.
- 23) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.
- 24) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123: E59-E65, 2013.
- 25) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 26) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men

- and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. J Bone Miner Metab (in press).
- 27) 今井具子, 加藤友紀, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性. 日本未病システム学会雑誌 19(2); 93-97, 2013.
 - 28) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者における知能と抑うつとの相互関係: 交差遅延効果モデルによる検討. 発達心理学研究 (印刷中).
 - 29) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. Health (in press).
 - 30) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. Geriatr Gerontol Int (in press).
 - 31) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. J Bone Miner Metab (in press).
 - 32) 加藤友紀, 大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定. 栄養学雑誌 71(6); 299-310, 2013.
 - 33) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. Geriatr Gerontol Int (in press).
 - 34) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of