

し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整し、知能や記憶力、背景要因などが MMSE 得点に及ぼす影響について検討を行った。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の保護に努めている。

### C. 研究結果

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 (表 1)。まず医学的要因として、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 の得が高く、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、表 2 に示すように、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。

### 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、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。

## E. 結論

NILS-LSA の第 4 次～7 次調査に参加した 65 歳以上の男女 922 名、延べ 2,783 回の検査結果を用いて認

知機能 (MMSE 得点) を予測する要因を知能、記銘力、医学、心理社会、運動、体格、生活習慣などを中心に網羅的に検討した。MMSE 得点の予測には、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背景因子として関与していたが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの背景因子の影響は少なく、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分かった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 Geriatr Soc 61(3): 452-453, 2013.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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 ~地域在住の中高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.
- 5) 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.
- 6) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.
- 7) 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  $\alpha$  in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.
- 8) 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).
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) 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.
- 17) 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）。
- 18) 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).
- 19) 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).

- 20) 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).
- 21) 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.
- 22) 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).
- 23) 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 Motor System Organ (LOCOMO) study *J Bone Miner Metab* (in press).
- 24) 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* 50(2); 168-171, 2013.
- 25) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニア、虚弱の疫学－日本人データから．*Bone Joint Nerve* 3: 67-74, 2013.
- 26) 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* 19(2); 29-35, 2013.
- 27) 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* 51(4); 365-369, 2013.
- 28) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子：高齢者のうつと栄養．*Geriatric Medicine* 51(4); 393-397, 2013.
- 29) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：LOCOMO スタディ．最新の骨粗鬆症学－骨粗鬆症の最新知見－XI．大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要．*日本臨床* 71 巻増刊号 2; 642-645, 2013.
- 30) 下方浩史、安藤富士子：高齢者の基準値の考え方．検査結果をどう読むか？*JOHNS* 29(9); 1377-1380, 2013.
- 31) 安藤富士子、下方浩史：果実・

- 果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器 54(9); 530-535, 2013.
- 32) 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. *Geriatric Medicine* 51(9); 895-899, 2013.
- 33) 鈴木隆雄、下方浩史：加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の基礎と臨床. *Locomotive Pain Frontier* 2(2); 80-85, 2013.
- 34) 下方浩史：高齢者糖尿病の療養指導. 検査データの見方・説明の仕方. 糖尿病診療マスター（印刷中）
- 35) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの診断と評価. サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養. 臨床栄養（印刷中）.
- 36) 幸篤武、下方浩史：地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態. 医学のあゆみ（印刷中）
- 37) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子. *Medical Rehabilitation*（印刷中）
- 38) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子. 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応. *Geriatric Medicine*（印刷中）
- 39) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：わが国におけるサルコペニアの診断と実態－日本人における診断. サルコペニア－その成因と栄養・運動（葛谷雅文、雨海照祥編）、医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.
- 40) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの栄養ケア BCAA. サルコペニア－その成因と栄養・運動（葛谷雅文、雨海照祥編）、医歯薬出版、東京、pp.116-121, 2013.
- 41) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：罹患の実態について教えてください. サルコペニア 24 のポイント（関根里恵、小川純人編）、フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.
- 42) 安藤富士子、下方浩史：サルコペニア高齢者の特徴は？サルコペニア 24 のポイント（関根里恵、小川純人編）、フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.
- 43) 下方浩史：高齢期における生活習慣病の予防－喫煙と飲酒. *Advances in Aging and Health Research* 2013 高齢期における生活習慣病. 長寿科学健康財団. 愛知 pp159-167, 2013.
- 44) 下方浩史：「養生訓」に学ぶ！病

気にならない生き方. 素朴社、東京、2013.

101回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013年4月25日.

45) 下方浩史：病因と死因の現状と課題. 介護福祉事典（日本介護福祉学会編）. ミネルヴァ書房、東京、2014（印刷中）

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子：メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状（LUTS）の発生に与える影響についての検討－4年間の縦断的研究－. 第26回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013年5月17日.

46) 下方浩史：地域在住高齢者における要介護化の危険因子. *Advances in Aging and Health Research 2014* 長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える－医療、介護、看取り－」. 長寿科学健康財団. 愛知（印刷中）.

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討－陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較－. 第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日.

47) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの有症率と危険因子. サルコペニアの運動療法－エビデンスと実践（島田裕之編）. 医歯薬出版、東京（印刷中）.

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討. 第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日.

48) 下方浩史：高齢者の定義および人口動態. 老年学（改訂第4版）. 標準理学療法学・作業療法学. 専門基礎分野. 大内尉義（編）. 医学書院、東京（印刷中）.

5) 大塚礼、下方浩史：中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究. 第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013年5月26日.

49) 下方浩史：栄養疫学. ウェルネス公衆栄養学2014（前大道教子、松原知子編）. 医歯薬出版、東京（印刷中）.

## 2. 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、下方浩史：頸動脈超音波検査は4年後の夜間頻尿を予測できるか. 第

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史：知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用－8年間の縦断

- データの解析－. 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日.
- 7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコチェック）の有用性の検討. 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日.
- 8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：60 歳以上男女での血清 DHA, EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連. 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日.
- 9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二：基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性. 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日.
- 10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討. 第 55 回日本老年社会科学大会、大阪、2013 年 6 月 6 日.
- 11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
- 12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K: The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
- 13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.
- 14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population : An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.



- 15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, June 26, 2013.
- 16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～中高年男女における検討～. 第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日.
- 17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連. 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日.
- 18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.
- 19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 19) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 20) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究. 第 9 回必須脂肪酸と健康研究会. 大阪、2013 年 8 月 2 日.
- 21) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史：カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした 8 年間の縦断研究—. 第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日.
- 22) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史：アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響. 第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 21 日.
- 23) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史：中

高年期における握力の縦断変化の性差. 第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 22 日.

24) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況. 第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日.

25) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連. 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日.

26) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係. 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日.

27) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討. 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 19 日.

28) Shimokata H: A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European

Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.

29) 下方浩史：高齢社会の現状と問題点. プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会. 第 27 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013 年 11 月 16 日.

30) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子：地域在住の中高齢者における総身体活動量と 4 年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第 63 回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013 年 11 月 29 日.

31) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. 第 20 回日本未病システム学会学術総会、東京、2013 年 11 月 10 日.

32) 下方浩史：夢を語り、夢を目指して生きるー健康長寿の秘訣. 第 22 回トータルライフ医療学術集会、東京、2013 年 12 月 14 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. 軽度認知機能障害のリスク（一般背景要因）

	固定効果	SE	p 値	
鬱指標 (CES-D)	-0.0290	0.0080	<0.001	***
教育年数	0.1856	0.0229	<0.001	***
飲酒習慣	0.4542	0.1581	0.0041	**
喫煙習慣	-0.2129	0.2074	0.3045	NS
高血圧症	0.0928	0.1261	0.4618	NS
脂質異常症	0.0803	0.1818	0.6588	NS
心臓病	-0.2274	0.2484	0.3599	NS
糖尿病	-0.7071	0.2274	0.0019	**
脳卒中	-1.0201	0.2828	<0.001	***
自覚的健康度	0.0469	0.1900	0.8051	NS
年収	-0.1387	0.1200	0.2478	NS
職の有無	0.0138	0.1517	0.9273	NS
BMI	-0.0105	0.0204	0.6054	NS
余暇活動量	0.0000	0.0000	0.5492	NS
総活動量	0.0000	0.0000	0.1593	NS
一日歩数	0.0000	0.0000	0.6165	NS
収縮期血圧	-0.0035	0.0033	0.2852	NS
拡張期血圧	-0.0058	0.0058	0.3115	NS
知能・知識	0.1723	0.0097	<0.001	***
知能・類似	0.1672	0.0093	<0.001	***
知能・絵画完成	0.1941	0.0165	<0.001	***
知能・符号	0.0797	0.0053	<0.001	***
知能総得点	0.1315	0.0059	<0.001	***
推定 IQ	0.0789	0.0036	<0.001	***
論理的記憶 I	0.1285	0.0085	<0.001	***
論理的記憶 II	0.1263	0.0092	<0.001	***
数唱	0.2603	0.0183	<0.001	***

線形混合モデルにより MMSE 得点の変化率及び切片の個人差をランダム効果として調整し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表 2. 軽度認知機能障害のリスク（体力）

	固定効果	SE	p 値
追跡期間	-0.1088	0.0151	<0.001 ***
年齢	-0.0398	0.0105	<0.001 ***
性別	-0.5666	0.1144	<0.001 ***
飲酒習慣	0.1818	0.1227	0.1385
糖尿病	-0.3440	0.1890	0.0688
知能・類似	0.0253	0.0156	0.1033
知能総得点	0.0716	0.0113	<0.001 ***
論理的記憶 I	0.0258	0.0143	0.0701
論理的記憶 II	0.0212	0.0148	0.1508
数唱	0.0866	0.0192	<0.001 ***

線形混合モデルにより MMSE 得点の変化率及び切片の個人差をランダム効果として調整し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整

\*\*\* $p < 0.001$

運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討

研究分担者 伊藤健吾

国立長寿医療研究センター放射線診療部部长

研究要旨

地域の軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の被検者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果を、脳糖代謝 PET を用いて検討した。本研究で対象とした MCI においては、脳糖代謝が、アルツハイマー病/レヴィ小体型認知症型を示した割合は、8.6%と非常に低かった。本検討の MCI では、アルツハイマー病へ移行する率が低いことが推測される。非進行型の糖代謝変化を示した MCI 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）の増加であった。運動介入は、安静時の局所脳活動を賦活させる効果がある可能性がある。

A. 研究目的

地域の軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の被検者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果を、脳糖代謝 PET を用いて検討した。

B. 研究方法

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 例であった。これを、年齢と教育年数、認知障害のタイプ（健忘性(aMCI)か非健忘性

(naMCI)か) が揃うように、運動介入群（運動群）と非運動介入群（座学群）に分けた。

運動群は、19 例（男性 6 例、女性 13 例）、年齢  $70.4 \pm 4.1$ 、学校教育年数  $12.1 \pm 3.8$ 、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  $70.6 \pm 3.2$ 、学校教育年数  $11.1 \pm 2.2$ 、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。(倫理面への配慮)

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された。

### C. 研究結果

対象者の脳糖代謝パターンは、表 1 のようになった。運動介入群には、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。

表 1. 脳代謝パターンの頻度

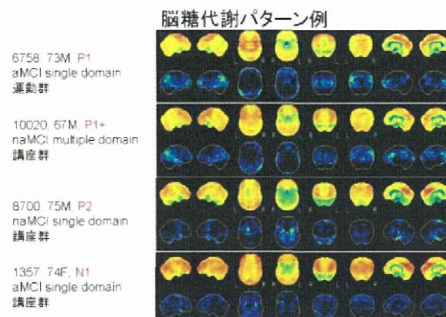
安静時脳糖代謝パターン		
パターン区分	運動群(Exc)	座学群(Lec)
N1	6	13
N2	8	2
N3	0	0
P1	2	0
P1+	1	0
P2	1	1
P3	0	0
計	19	16

P1, ADパターン; P1+, DLBパターン; P2, FTLDパターン  
N1-3, non-progressiveパターン

図 1 は、各糖代謝パターンの代表例である。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

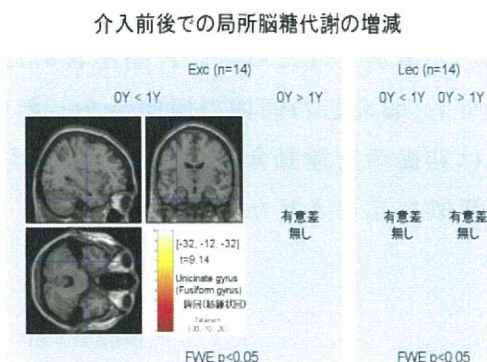
較したところ統計学的に有意な群間差は認められなかった(FWE  $p < 0.05$ )。

図 1. 各脳糖代謝パターンの代表例



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  $p < 0.05$ ) (図 2)。

図 2. 介入前後での糖代謝の増減



Exc, 運動群; Lec, 座学群

### D. 考察

本研究で対象とした aMCI/naMCI に

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(結果は非提示)。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。

#### E. 結論

本検討のaMCI/naMCIでは、ADの有病率が低いことが推定される。運動介入は、安静時の局所脳活動を賦活させる効果がある可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483. Print 2013.

2) T. Yamane, Y. Ikari, T. Nishio, K. Ishii, K. Ishii, T. Kato, K. Ito, D.H.S. Silverman, M. Senda, T. Asada, H. Arai, M. Sugishita, T. Iwatsubo, and the J-ADNI Study Group, Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. AJNR Am J Neuroradiol originally published online on August 1, 2013, 10.3174/ajnr.A3665.

3) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K,



- Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]
- 4) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T, The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. *PLoS One*. 2013 Oct 9;8(10):e75526. doi:10.1371/journal.pone.0075526.
- 5) Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; the SEAD-J Study Group. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *J Neurosci Methods*. 2013 Oct 16. [Epub ahead of print]
- 6) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med*. 2013 Jun;27(5):452-9.
- 7) 加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PET のがん診療以外への応用」脳疾患への応用 (認知症), 映像情報 Medical, 45(5): 393-398, 2013
- 8) 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学と Brain Imaging. 老年精神医学雑誌, 24 : 707-714, 2013
- 9) 伊藤健吾, 加藤隆司, 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩, 老年精神医学雑誌, 24 : 155-162, 2013
- 10) 伊藤健吾. 特集にあたって, アルツハイマー病の画像診断, *Pharma Medica*, 32:7, 2014
- 11) 伊藤健吾. アルツハイマー病根本治療薬の開発とアミロイド PET. *PET ジャーナル Spring(21):3*, 2013
- 12) 伊藤健吾, 岩坪威, ADNI と J-ADNI における PET 関連研究の概要と進捗 *JSMI Report*, 6(2): 3-7, 2013
2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾. SEAD-Japan と J-ADNI の進捗. 日本脳神経核医学研究会 PETワークショップ, 2013年4月11日, 横浜
- 2) 伊藤健吾. もの忘れセンターにおける画像診断の実践と最新情報第2回 沖縄認知症ネットワーク研究会, 2013年5月11日, 那覇
- 3) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. 特発性正常圧水頭症におけるβアミロイド蓄積と臨床症状. 第72回日本脳神経外科学会学術総会, 2013年10月18日, 横浜
- 4) Yamaguchi H, Kuroda Y, Yamada T, Ikenuma H, Abe J, Ito K, Takahashi K. "Study on derivatives of benperidol as imaging tracer for dopamine D3 receptor" The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS), Jeju Korea, 12-17 May, 2013
- 5) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Michio Senda, Kenji Ishii, Kazunari Ishii, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Correction of scanner differences in multi-center J-ADNI and US-ADNI PET studies. Alzheimer's Association International Conference 2013, Sunday, July 14, Boston, Massachusetts
- 6) Kato T, Fujiwara K, Okamura N, Ito K, Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M, Iwatsubo T, J-ADNI study group. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18(15), 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 7) Ishii K, Ryuichi R, Matsuda H, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Kuwano R, Sugishita M, Iwatsubo T, Effects of APOE-ε4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 8) Nihashi T, Terasawa T, Mishima T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for differentiating dementia with Lewy bodies (DLB) from

- Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of test performance, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 9) 山岸未沙子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 加藤公子, 新畑豊, 伊藤健吾, MLNIAD study group, 中村昭範. Alzheimer 病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価. 日本認知心理学会第 11 回大会, 2013 年 6 月 29 日, 茨城
- 10) 伊藤健吾シンポジウム 1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」第 29 回 BFIC, 2013 年 9 月 7 日, 神戸
- 11) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者における認知機能と年齢, 教育年数との関係. 第 37 回日本神経心理学会総会, 平成 25 年 9 月 12 日, 札幌市
- 12) 加藤隆司. アミロイド・イメージング - そのインパクトと最近の状況 - パネルディスカッション I: ここが知りたい認知症の画像診断, 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2013 年 10 月 12-14(13)日, 名古屋国際会議場, 名古屋市
- 13) 伊藤健吾. 研修医セミナー 期待が
- 集まる脳 PET - 認知症への応用 - 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2013 年 10 月 14 日, 名古屋
- 14) 加藤隆司, J-ADNI における PET データの評価, シンポジウム 2 「J-ADNI2013」, 第 32 回認知症学会学術集会 2013 年 11 月 8-10(8)日, 長野県松本文化会館 (キッセイ文化ホール), 長野県松本市
- 15) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾.  $\beta$ アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 8 日, 松本
- 16) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者認知機能と年齢, 教育年数との関係: その変動病態の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 平成 25 年 11 月 8 日~11 月 10 日, 松本
- 17) 加藤公子, 加藤隆司, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 9 日, 松本
- 18) 伊藤健吾. 技師教育講演 3 核医学

のエビデンス構築のためにやるべきこと. 第33回日本核医学技術学会総会学術学会、2013年11月9日、福岡

19)山岸未沙子, 中村昭範, 加藤隆司, 加藤公子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 「顔」記憶検査を用いた Alzheimer 病に伴う記憶機能変化の検討. 第32回日本認知症学会学術集会, 2013年11月9日, 松本

20)Kato T, Dementia imaging: A new trend toward amyloid imaging for diagnosis of dementia. The 12th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Mumbai, Dec. 12, 2013

21)加藤隆司, 藤原謙, 岩田香織, 深谷直彦, 新畑豊, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group, PiB PET における軽微な集積を判定するカットオフ値の検討. 第78回日本核医学会中部地方会, 2014年2月1日, 愛知県がんセンター, 名古屋市

22)深谷直彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 市川敦子, 福井淳, 土屋知紹, 松本大樹, 長屋重幸, 松本美津夫, 伊藤克也, 才賀治, 猪岡由行, 阿部真治, 藤田尚利, 加藤克彦, ドーパミントランスポーターイメージングの技術的検討, 第78回日本核医学会中部地

方会, 2014年2月1日, 愛知県がんセンター, 名古屋市

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