

201417004B

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24～26年度総合研究報告書

研究代表者 島田 裕之

平成27年3月

目 次

I. 総合研究報告

介護予防プログラム開発に関する研究..... 1

島田 裕之

II. 研究成果の刊行に関する一覧..... 59

III. 研究成果の刊行物・別刷..... 69

I . 総合研究報告

総合研究報告書

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

本研究課題においては、効果的な認知症予防のためのスクリーニングや効果指標の開発、および非薬物によるプログラムの効果検証をランダム化比較試験にて行うことを目的とした。まず、MCI スクリーニングのためには、教育歴、鬱、体力検査が認知機能低下と関連したため、これらの側面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、MRI によって観察された白質病変と認知機能、運動機能、脳萎縮との関連が認められ、介入効果を検討するにあたって、白質病変を調整因子として用いる必要性が示唆された。また、FDG PET や fMRI、NIRS 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。

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。

認知症予防プログラムとして、楽器演奏プログラム、および社交ダンスプログラムの効果を検証し、限定的ではあるが、高齢者の認知機能の低下抑制に対してこれらのプログラムが有意であることが示唆された。今後、楽器演奏プログラムや社交ダンスプログラムのマニュアルを作成し、利用可能なツールとして広く紹介していく予定である。

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

本研究では、1年目に身体活動促進と運動の実施を主に実施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、2年目では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。

最終年度では、知的活動を取り入れた楽器演奏および社交ダンスプログラムが、MCI 高齢者の認知機能維持・向上効果を有するか検証することを目的とした。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

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1年目の目的とした。

また、2年目以降では、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) を予測する因子を縦断的研究による網羅的解析から明らかにすることを目的とした。

3) 画像診断と効果判定

1年目では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

また、2年目では 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。

3年目では、認知機能正常者のMRI画像を、白質病変の重症度を使って、(1)MRIのT2およびFLAIRで高信号を示す白質病変の重症度スコアにもとづいて症例選択を行い、VBM(voxel based morphometry)画像統計用の正常対照群データベース(灰白質密度、白質密度)を作成した。(2)白質密度画像が、白質病変の重症度、被検者の年齢、神経心理学的スコアとどのように関係するかを検討することで白質密度画像のVBM処理を行うことの妥当性を検討した。

4) 新規評価指標の開発

1年目では、介入前後の脳活性の変化を非侵襲的かつ明確に測定・検証するため、near infrared spectroscopy (NIRS)により得られた時系列データのノイズ除外法や、一般化線形モデルやランダムフィルード理論を用いた解析による評価指標の探索を実施した。

また、2年目では機能的磁気共鳴画像法(functional MRI: fMRI)を用いて、地域高齢者を対象に認知課題遂行中の脳活性化を調べ、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。

3年目では、地域在住のMCI高齢者を対象に、dual-task歩行能力が認知機

能、特に遂行機能と関連しているのかどうかを横断的に検証した。さらに認知機能の維持改善を目的として、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れた楽器演奏による介入によって、dual-task歩行速度が変化するのかを検証することで、MCI高齢者の新たな機能評価としての可能性を検討した。

5) 学習プログラムの探索

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検証と、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検証を実施した。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、妥当な教室内容に関する検討を行った。

さらに、トレーニング後にも趣味として継続できる音楽を介した学習プログラムに関する先行研究を概観し、MCI高齢者に有効であると考えられるプログラムについて考察することを目的とした。

B. 研究方法

1) 介護予防プログラムの効果判定

1年目の対象者は、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。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)。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。

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5か月後経過した時点での評価 (中間評価)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を用い、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。

運動群の介入は、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、行動変容技法による運動の習慣化とした。運動教室中に実施する運動は心拍数を開始前後で記録し、有酸素運動においては段階的に強度を設定した (1~10回目:運動強度40%、11~20回目:運動強度60%)。また、運動教室群の対象者には、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。目標設定においては行動変容技法を用い、個人への対応に加えグループディスカッションを適宜行った。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。

2年目は、楽器演奏プログラムの予備的効果検証を行った。対象者は、健康な高齢者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 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。

3年目では、2013年7月2日から10月31日までに“National Center for Geriatrics and Gerontology—Study of Geriatric Syndromes; NCGG-SGS”に参加した4,023名を研究母集団とした。この中から、神経疾患を有する者やペースメーカーを使用している者を除し、562名のMCI高齢者を対象にリクルートを行った。すべての検査を受け、同意が得られた286名の中で、201

名が介入研究の対象となった。対象者は、楽器演奏プログラム群67名、社交ダンスプログラム群67名、および対照群67名にランダム割り付けられた。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(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MMSEを実施した。また、NCGG-FATを利用して、物語の記憶(即時再生、遅延再生、遅延再認)、単語の記憶(即時再認、遅延再生、遅延再認)、Trail Making Test-part A (TMT-A)、Trail Making Test-part B (TMT-B)、Symbol Digit Substitution Task (SDST)、図形認識を実施した。脳画像解析は、3T磁気共鳴画像(MRI)装置を使用し、Voxel based specific regional analysis system for Alzheimer’s disease (VSRAD)を用いて実施した。

楽器演奏プログラム群の介入は、週1回(1回60分間)の教室を計40回実施した。介入期間は、10か月間とした。1クラスを約15から20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。

社交ダンスプログラム群の介入は、週1回(1回60分間)の教室を計40回実施した。介入期間は、楽器演奏プログラム同様に10か月間とした。1クラスを約10から15名の対象者として、社交ダンスのインストラクターの指導

の下、介入を実施した。介入内容は、社交ダンスのステップ方法や型を取り入れた本研究事業のために新たに開発した社交ダンスプログラムを実施した。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）を介入期間中の10か月間で3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) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

1年目は、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。認知機能の評価は認知症のスクリーニング検査である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。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、うつ、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うつ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。

2年目の対象者は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。測定項目は、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。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。

3年目の対象者は、NILS-LSA第4次調査に参加した60歳以上の地域在住高齢者1,197人（男性592人、女性605人）、平均年齢±標準偏差男性 70.2 ± 6.6 歳、女性で 70.7 ± 6.5 歳である。

測定項目は、認知症スクリーニング検

査、成人知能検査、記憶検査として、訓練を受けた心理学の専門家が面接にて行った。第4次調査の検査データを用いて、MMSE得点の27/28カットオフ値による2群間での、各検査項目の得点の差をt検定にて検定した。また、ROC曲線にてMMSE得点の27/28カットオフ値による2群を判別する各検査項目の得点のカットオフ値、感度、特異度、AUCを求めた。統計学的検討はR 3.1.2を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

なお、これらの本研究は「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。

3) 画像診断と効果判定

1年目の対象とした被検者は、研究に参加した全401例から、除外基準該

当者を除いた375例であった。脳の白質病変であるT2高信号域は、脳室周囲高信号域(PVH: Periventricular Hyperintensity)と部皮質下白質病変(DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)に分け、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209)の基準に基づき、PVHをGrade0-IVに、DSWMHをGrade0-4に、視覚的に分類した。そして、それぞれのグレードに関して、Grade0-2とGrade3-4の2群に分けて、統計解析を実施した。検討したスコアは、運動機能に関しては、重心動揺に関する各指標ならびにTime Up & Go Test (TUG)、神経心理学的機能に関しては、記憶(単語の即時および遅延再生)、Trail Making Test (TMT)、Flanker testの選択的注意課題であった。また、MRIをVSRAD処理によって得られる海馬・海馬傍回萎縮度、全脳皮質萎縮度、白質萎縮度との関連も検討した。

2年目に対象とした被検者は、研究に参加したMCI高齢者、全401例うちの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。

3 年目では、地域調査回答者 16276 名からランダムに抽出した 500 名の高齢者にダイレクトメールによる MR 検査受診の勧誘を実施した。実際に MRI 検査を実施した 218 例の画像から、除外基準に該当しなかった 87 例の画像を対象として、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007)にもとづいて、白質病変のスコア、PVH、DSWMH のスコアをつけた。白質変化の軽症群 (Group1, PVH 0,I,II かつ DSWMH 0,1,2) と重症群 (Group 2, PVH III,IV かつ DSWMH 3,4)を選び出した。灰白質密度および白質密度の画像は、VSRAD を用いて得た。画像統計は、spm を用いて実施した。

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

1 年目の対象者は、有酸素運動を中心とし、筋力トレーニング、記憶・学習を要する運動課題や同時課題 (dual-task) での運動を多面的に実施した MCI 高齢者 10 名 (運動群) と健康講座を受けた MCI 高齢者 10 名 (対照群) であった。脳活動計測のための NIRS はスペクトラテック社製の OEG-16 を使用し、16 チャンネルの計測点を同時に測定した。計測部位に関しては、射出プローブと受光プローブの中間位置とし、国際 10/20 法に準じ、センサーバンドを被験者の前頭前皮質相当部直上の皮膚に密着できるように装着した。介入前後の言語流暢性課題 (word fluency task; WFT) 遂行中の脳活動を NIRS で測定した。3 次元位置情報を 3D のプローブ位置計測システム (FN-1000) により特定した。解析は、SPM と NIRS-SPM ツールを用いて、wavelet-MDL のトレンド除去によりフィルタ処理と課題中の血流変化信号から interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムから統計解析を行い、p 値を用いて脳画像で表現した。

2 年目は、愛知県大府市在住の高齢者 30 名を対象者とした。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。全 30 試行における反応時間の平均と正答率を算出した。

3 年目については、「脳とからだの健康チェック 2013」に参加した 70 歳以上の地域在住高齢者のうち、MCI に該当し、一般特性、歩行計測ならびに頭部 MRI 撮像を行い、すべてのデータが得られた者を対象とした。本研究における解析では、認知機能低下の抑制を目的とした介入効果検証のためのランダム化比較試験に参加した 201 名のうち、楽器演奏群もしくは健康講座 (対照) 群に割り付けられ、10 か月後の事後評価を完遂した 104 名 (楽器演奏群 52 名、対照群 55 名) のデータで分析した。これらの対象者に対して、dual-task 歩行能力および認知機能を評価して、dual-task 歩行能力評価が MCI 高齢者の新たな機能評価としての可能

性を検討した。

いずれの研究においても、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

1 年目および 2 年目は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。

3 年目では、トレーニング後にも趣味として継続できる音楽を介した学習プログラムを開発し、軽度認知障害を有する高齢者 (MCI 高齢者) の認知機能向上に対する効果をランダム化比較試験にて検証するために、地域在住高齢者 67 名を対象に実践して、楽器演奏プログラムの改良を図った。

C. 研究結果

1) 介護予防プログラムの効果判定

1 年目の分析結果において、認知機

能検査では、MMSEにおいて有意な運動介入効果がみられた ($p < 0.001$)。事前評価における身体活動量は、運動群が 6925 ± 3695 歩/日、対照群にて 6477 ± 2873 歩/日であった。中間評価では、運動群が 8737 ± 4503 歩/日、対照群は 6313 ± 2880 歩/日で、有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。中強度活動時間については、事前評価にて運動群が 27.6 ± 25.1 分/日、対照群にて 23.0 ± 18.7 分/日であった。中間評価においては運動群が 42.4 ± 33.5 分/日、対照群にて 23.9 ± 20.2 分/日で、身体活動量と同様に有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。また、事前評価と中間評価の期間に変化した歩数ならびに中強度以上の活動時間は、いずれも MMSE の変化と正の相関が見られた (歩数変化: $r = .25$ $p < .001$ 、中強度以上の活動時間変化: $r = .23$ $p < .001$)。運動機能については、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。

2年目に実施した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 ($p < 0.01$)。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 ($p > 0.05$)。

3年目に実施したランダム化比較試験では、対照群 (平均 76.1 歳、男性 53.7%)、楽器演奏プログラム群 (平均 76.2 歳、男性 41.8%)、社交ダンスプログラム群 (75.7 歳、男性 49.3%) であった。これらの対象者属性について、一元配置分散分析およびカイ二乗検定を実施したところ、有意に異なる変数は存在しなかった。事後検査から事前検査の値を減じた差分を目的変数とした共分散分析を行った結果、全般的認知機能の指標である MMSE ($F = 4.441$, $P = 0.013$) および物語記憶も遅延再生 ($F = 3.485$, $P = 0.033$) において、それぞれ群要因が有意に関連していることが認められた。それ以外の認知機能については、群要因との間に関連は認められなかった。MMSE および物語の記憶遅延再生について、Simple planned contrast を用いて事後検定を実施した。その結果、MMSE に関しては、対照群と比較して楽器演奏プログラム群で有意な向上が認められた ($P = 0.045$)。また、物語記憶の遅延再生に関しては、対照群と比較して社交ダンスプログラム群で有意に向上していることが示唆された ($P = 0.024$)。一方で、その他の項目については有意な効果が認められなかった。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

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。

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。

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。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。

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。

MMSE 得点 27/28 の 2 群間での知能・記憶検査得点の差の検定では、す

すべての項目で MMSE が 28 点以上の群で、27 点以下の群よりも得点が高かった。

MMSE 得点との相関係数は、絵画完成得点で 0.366 と最も小さく、推定 IQ で 0.514 と最も大きかった。

また、各検査項目の得点による MMSE 得点 27/28 の 2 群への ROC 曲線から求めた AUC はすべての項目で有意な値であった。AUC が最も大きかったのは推定 IQ であった。推定 IQ は感度が 0.782 と高かったが、特異度が最も高かったのは数唱の 0.683 であった。

3) 画像診断と効果判定

PVH の各グレードの頻度は、Grade 0、I、II、IV がそれぞれ 13 例、114 例、202 例、41 例、5 例だった。これから、DSWMH の頻度は、Grade 0、1、2、3、4 がそれぞれ 3 例、84 例、221 例、61 例、6 例だった。それぞれに関して、PVHGrade0-2 と PVHGrade3-4 の 2 群、DSWMHGrade0-2、DSWMHGrade3-4 の 2 群にそれぞれ群分けした。

平均年齢は、PVHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 歳、PVHGrade3-4 が 75.9 ± 5.7 歳で、DSWMHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 歳、DSWMHGrade3-4 が 74.2 ± 5.8 歳で統計学的有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

PVH に関して、t 検定で統計学的有意差 ($p < 0.05$) が認められたのは、TUG、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、VSRAD 海馬傍回萎縮度、全脳萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差が

あったのは、単語再認即時再生、VSRAD 海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度であった。DSWMH で有意差が認められたのは、TUG、重心動揺（開眼最大振幅比、クロス Y 方向実行値）、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、Flanker、VSRAD 全脳萎縮度、VSRAD 白質萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

PET による脳糖代謝の検証では、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 ($FWE p < 0.05$)。

健常高齢者を対象に白質病変を調べたところ、Group1（白質変化の軽症群）と Group2（重症群）の間には、PVH スコア、DSWMH スコアにおいて有意

な差が認められた ($p < 0.001$)。しかし、年齢、教育年数、MMSE スコア、論理記憶スコア（即時よび遅延再生）に統計学的に有意な差は認められなかった。

Group2 では、Group1 と比較して傍側脳室の深部白質領域に白質密度の有意な低下が認められた。Group1 + Group2 では、年齢、DSWMH スコアと深部あるいは皮質下白質密度との間に負の関係が認められた。灰白質密度に関しては、明らかな傾向が認められなかった。

4) 新規評価指標の開発

NIRS 解析の結果、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を分析することができることが明らかとなった。対象となった MCI 高齢者において、運動群は介入後に中前頭回（middle frontal gyrus : MFG）及び下前頭回（inferior frontal gyrus : IFG）における oxy-Hb の活性化が確認された。

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。

また、MCI 高齢者に対して dual-task 歩行能力を評価した結果、ベースライン時の $\Delta B1$ は、TMT-A の達成時間と SDST において有意な相関関係を認めた（TMT-A: $r = -0.269$, SDST: $r = 0.248$ ）。一方で、 $\Delta B3$ は TMT-A の達成時間のみに有意な相関関係を認めた ($r = -0.196$)。Paired *t*-test を用いて経時的な変化を調べた結果、対照群においては、 $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$ ともに有意な差はみられなかった ($B1 : p = 0.534$, $B3 : p = 0.213$)。一方、楽器演奏介入群においては、 $\Delta B1$ に対して有意な介入効果がみられなかったが、 $\Delta B3$ において有意に低値を示し、dual-task 能力の改善が確認された ($p = 0.032$)。

5) 学習プログラムの探索

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。

認知リハビリテーションの一つとして使用できるリズム活動に特化したプログラムが有益であるとする知見が散見された。その内容は、リズムは脳内において注意を訓練するトレーナーであるため、クライアントの持続的注意（集中力）を発達させるために、持続するリズムパターンを使用したものである。また 2 つ以上の刺激間で集中するものを切り替えるという交互的注

意を促す内容が重要であると考えられた。

D. 考察

1) 介護予防プログラムの効果判定

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ため、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。

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。

本研究の結果より、MCI高齢者に対する知的活動を利用した10か月間のプログラム実施による認知機能保持効果が確認された。楽器演奏プログラム群では、全般的認知機能の保持効果がみられ、社交ダンスプログラム群では、一部の記憶機能で保持効果が認められた。しかし、他の認知機能に対しては有意な効果はみられなかった。

楽器演奏プログラムについては、MCI高齢者の全般的認知機能の低下抑制に効果が期待できることが示唆された。今回の楽器演奏プログラムは、

前年度に実施した予備的検証と同様にリズムや曲を覚えるという課題に取り組みつつ、予備的検証時には効果が十分には示すことのできなかつた遂行機能を向上させるために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数多く取り入れていた。つまり、多領域の認知機能に対して、機能維持・向上をするようにアプローチした。その結果、認知機能の複数の領域を包括的に捉える MMSE の値に保持効果がみられたのかもしれない。

一方、社交ダンスプログラムの実施により、MCI 高齢者の認知機能の中でも記憶に低下抑制効果が認められた。社交ダンスは、知的活動の中でも身体活動の要素が多い活動である。本研究における社交ダンスプログラムでは、有酸素運動の要素にも着目してプログラム作成がなされており、本研究課題で初年度に検証した運動プログラムと同様に記憶が改善されたと考えられる。

2) MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

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。

また、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。

MMSE 得点のカットオフ値 27/28 を予測する知能検査、論理的記憶検査、数唱の検査値のカットオフ値を検討した結果、ROC 曲線による MMSE 得点が 27 点以下となるかどうかの判定では、AUC はすべての項目で有意であったが、推定 IQ が最も感度が高かった。また特異度は数唱が最も高かった。知能や記憶力検査は認知機能障害の評価に有用であったが、このうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に有用であると思われた。

3) 画像診断と効果判定

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性が示された。

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。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。

3D-T1 から得られた白質密度画像は、T2 や FLAIR で高信号を示す白質変化が反映されており、画像統計による評価の対象となり得る。Group 1（白質変化の軽症）と比較して Group 2（重症）で深部白質の白質密度の低下が検出されたことは、白質密度画像が白質変化を反映させる感度を有していることを示している。また同様の領域で年齢との関係性が認められたことは、白質変化を介した年齢と白質密度が関連していることが推測される。

白質変化が軽度のもので作られた正常者データベースは、様々な解析の対照群として有用であることが期待される。

4) 新規評価指標の開発

一般的に NIRS 法は血液内のヘモグロビンの酸化程度を比較的簡単にかつ正確に測定できるため、脳内活性度の測定に広く活用されてきた。また、NIRS は時間分解能に優れ、非侵襲的計測が可能である利点を持つが、脳内の解剖学的情報を得られないため、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することが難しい点と、測定チャンネル間の最小間隔が大きい点、空間解像度がよくない点が欠点として指摘されてきている。さらに、近赤外分光の光学厚の変化量から得たヘモグロビンの濃度変化は、心拍、皮膚血流、プローブ

のずれなど高い雑音により確かな生体信号が把握できないと指摘されてきた。本研究で用いたフィルタや一般化線形モデル、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を把握することが可能であると考えられた。

また、本研究の結果より、一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、一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。認知機能の低下の危険を早期に発見するためには、包括的なら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。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、一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。

また、先行研究において dual-task 下での歩行能力の低下は、注意機能や遂行機能機能の低下と関連していることが報告されており、本研究の結果からも dual-task 条件下と通常条件での歩行速度の変化量は MCI 高齢者における遂行機能および注意機能と関連する指標であることを示唆した。対照群では、10 か月間の経時的変化はみられなかったが、楽器演奏による介入により dual-task 歩行速度に改善がみられた。本研究における楽器演奏介入は、認知機能の維持改善を目的としており、特に、打楽器演奏と数唱を同時に行うなど、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れたプログラムで実施した。その結果、dual-task 条件でのパフォーマンスが向上したため、楽器演奏介入による介入効果として、通常実施される認知機能評価では捉えられない変化を評価することができる指標である可能性が示唆された。

5) 学習プログラムの探索