

References

- Barnes DE, Yaffe K: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819–828.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:186–191.
- Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–194.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr: Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447–1455.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343–353.
- Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, Schneider JA, Evans DA: Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002;59:1910–1914.
- Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, Bennett DA: Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology* 2012;78:1123–1129.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:742–748.
- Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508–2516.
- Kondo K, Niino M, Shido K: A case-control study of Alzheimer's disease in Japan – significance of life-styles. *Dementia* 1994;5:314–326.
- Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM: Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3440–3445.
- Tucker AM, Stern Y: Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:354–360.
- Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, Buschke H, Lipton RB: Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* 2006;66:821–827.
- Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y: Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1749–1754.
- Geda YE, Topazian HM, Lewis RA, Roberts RO, Knopman DS, Pankratz VS, Christianson TJ, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Petersen RC: Engaging in cognitive activities, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:149–154.
- Peres K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P: Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology* 2006;67:461–466.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP: Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:916–924.
- Burton CL, Strauss E, Bunce D, Hunter MA, Hultsch DF: Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology* 2009;55:570–581.
- Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, Trollor JN, Draper B, Brodaty H: The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:843–852.
- Marshall GA, Rentz DM, Frey MT, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA: Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:300–308.
- Yeh YC, Lin KN, Chen WT, Lin CY, Chen TB, Wang PN: Functional disability profiles in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:225–232.
- Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179–186.
- Allaire JC, Gamaldo A, Ayotte BJ, Sims R, Whitfield K: Mild cognitive impairment and objective instrumental everyday functioning: the everyday cognition battery memory test. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:120–125.
- 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* 1975;12:129–138.
- Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Suzuki T: Evaluation of multi-dimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2012, E-pub ahead of print.
- 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* 2012;24:423–429.
- Yesavage JA: Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:709–711.
- Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P: International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381–1395.

- 29 Murase N, Katsumura T, Ueda C, Inoue S, Shimomitsu T: International standardization of physical activity level: reliability and validity study of the Japanese version of the international physical activity questionnaire (IPAQ). *J Health Welfare Stat* 2003;49:9.
- 30 Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F: Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454–1461.
- 31 Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C: Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–117.
- 32 Freudenthal A: *The Design of Home Appliances for Young and Old Consumers*. Amsterdam, IOS Press, 1999.
- 33 Sanders C, Schmitter-Edgecombe M: Identifying the nature of impairment in planning ability with normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012;34:724–737.
- 34 Allain P, Nicoleau S, Pinon K, Etcharry-Bouyx F, Barre J, Berrut G, Dubas F, Le Gall D: Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the zoo map test. *Brain Cogn* 2005;57:4–7.
- 35 Wadley VG, Okonkwo O, Crowe M, Ross-Meadows LA: Mild cognitive impairment and everyday function: evidence of reduced speed in performing instrumental activities of daily living. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:416–424.

特集 高齢者における健康増進

Seminar

9. 認知症予防と健康増進

島田 裕之

KEY WORD

- 認知症
- 非薬物療法
- 運動
- 認知的活動
- 社会的ネットワーク

SUMMARY

■ 認知症は、今後の高齢者数の増大に伴い、より大きな問題となる。特に、アジアにおける認知症者の急激な増大に対応するためのシステムづくりが急がれている。認知症の予防のためには、身体活動や認知的活動が有効である可能性が示されつつあり、高齢者の活動的なライフスタイルの確立が重要な課題といえる。活動性の向上を目的とした社会的ネットワークを構築し、高齢者の社会参加を促進することが、継続的な認知症予防のための取り組みを実現するために必要であろう。

認知症の危険因子

今後数十年間の間に世界の平均年齢は上昇すると予想され、経済協力開発機構加盟国の年齢の中央値は、2010年の37.9歳から2030年には42.8歳に上昇する。日本は最も年齢の中央値が高く、2010年が45歳で2030年には52歳まで向上すると予想されている。高齢者数の増加とともに進む生産人口の減少は、抜本的な社会保障の見直しを余儀なくし、特に高齢者に対する社会保障制度改革が急がれている。人口の高齢化は疾病構造の変化を招き、加齢とともに顕在化する老年症候群の予防と改善が、適正な社会保障費を維持するために大きな課題となるだろう。

とりわけ認知症は加齢とともに増加し、80歳代から急激な有病率の上昇が認められ、90歳以上では地域にかかわらず30%以上の高齢者が認知症を有すると推定されている(図1上)¹⁾。特にアジアにおける高齢者数の増大は、今後40年間に於いて認知症者の著しい増大を迎えると予想されている(図1下)¹⁾。日本における認知

症の有病率は、全国で460万人を超えると推定され、これは全高齢者の15%に達し、軽度認知障害を有する高齢者を含めると、28%の高齢者が認知症、あるいはその予備軍であると考えられている。

認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病の危険因子は、加齢の過程に伴い出現、変化、あるいは重畳し、その結果、高齢期における脳の機能的予備力を低下させる原因となる。この20年間に行動・社会科学的側面から、アルツハイマー病および認知症の危険因子が多数報告され、一定の見解がまとまりつつある。2004年に報告されたFratiglioniらのレビュー²⁾を参考に、認知症の危険因子と保護因子をまとめると図2のようになる。若年期においては、遺伝的あるいは社会・経済的な危険因子が存在し、教育を受ける機会が減少すると認知的予備力を十分蓄えることができないことなどが、将来の認知症の発症に関連すると考えられている。成人期においては、高血圧、脂質異常、糖尿病などの生活習慣に関連した危険因子が現れる。これらは脳血管疾患のみではなくアルツハイマー

■ しまだ ひろゆき(国立長寿医療研究センター老年学・社会科学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)

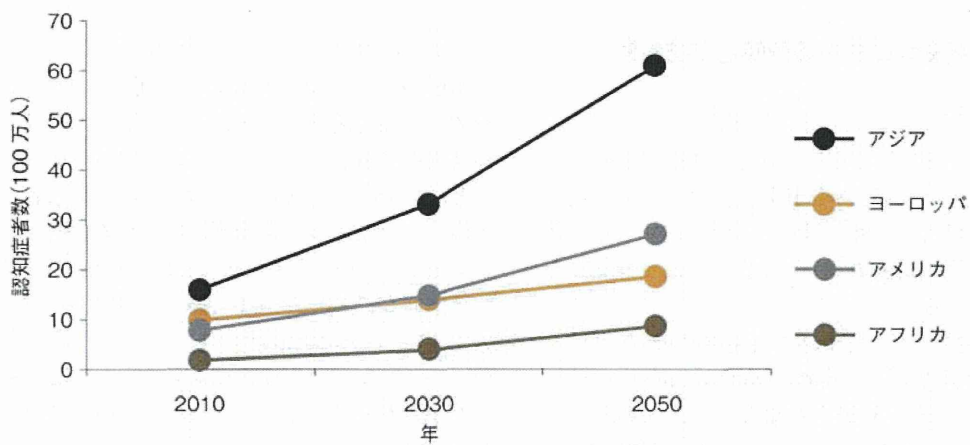
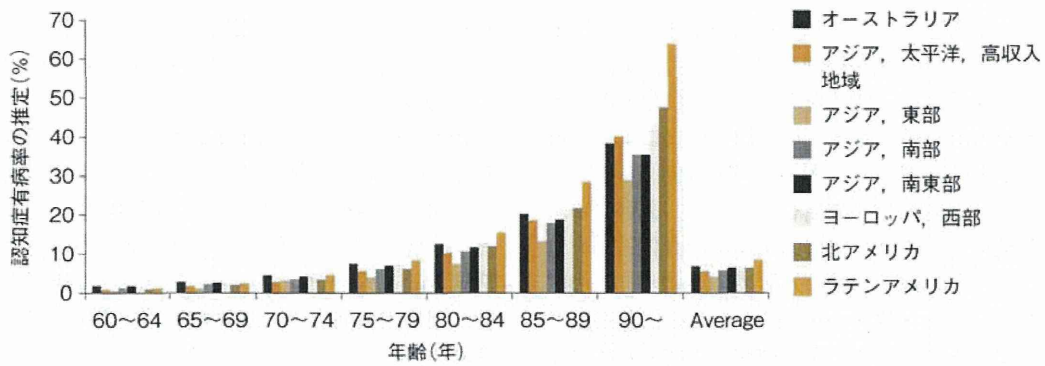


図1 認知症の推定有病率と人数の推移(文献1より作図)

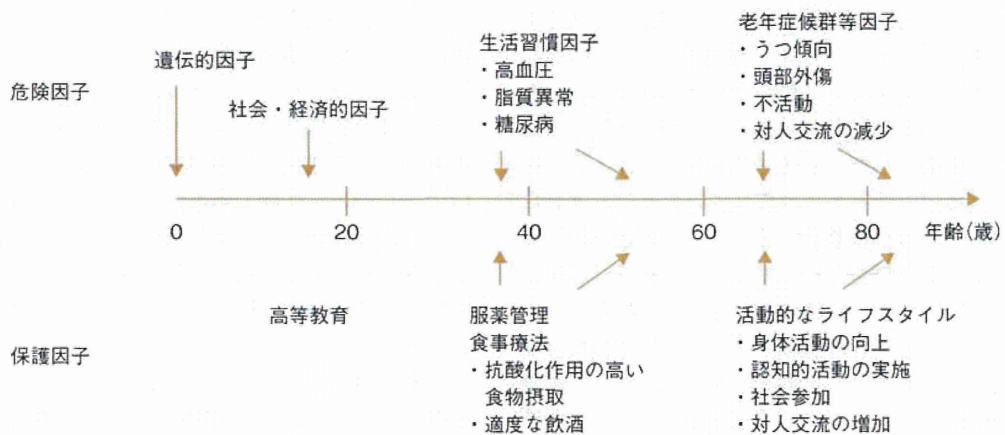


図2 認知症の危険因子と保護因子(文献2を参考に作図)

病の危険因子でもあり、将来の認知症を予防するためには、服薬管理と食事療法³⁾を実践することが重要な課題となる。高齢期になると、老年症候群と呼ばれるうつ傾向、転倒による頭部外傷や不活動に伴う対人交流の減少が起り、これらが認知症の発症を促進する。そのため高齢期においては、定期的な運動や身体活動の促進⁴⁾、社会参加、知的活動、生産活動への参加⁵⁾、社会的ネットワークの向上⁶⁾などの活動的なライフスタイルの確立が、認知症予防のために重要であると考えられる。

高齢者に対する認知症予防対策

1. 運動による認知症予防対策

高齢者を対象とした認知症の予防対策の中で、運動介入プログラムは比較的lowコストで実施でき、短期間で効果を得ることが期待できることから、認知症予防事業の中核を果たす可能性もっている。

われわれは、愛知県大府市在住の65歳以上の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)高齢者100名を対象として、運動介入の効果を検証するためのランダム化比較試験を実施した。研究に参加した100名の対象者を健忘型MCIで層化して、ランダムに健康講座群(対照群)と運動教室群(介入群)とに割り付けて1年間の介入を実施した。運動教室群の介入は、週2回、1回につき90分間、計80回実施した。教室は理学療法士1~2名、運動補助員4名で介入を実施した。運動プログラムには、先行研究において効果が認められている有酸素運動に加え、記憶や思考を賦活する運動課題を取り入れた。また健康行動を促進する目的で、加速度センサー付きの歩数計と記録手帳の配布、ホームエクササイズの指導、健康講座の開催などを定期的に行った。記憶と思考を賦活する運動課題には、例えばステップ運動としりとりを同時に行う課題、屋外を歩きながら俳句を考える課題、ラダー(はしご)トレーニングのように、決められたパターンに従って正確なステップを踏む課題などが含まれ、対象者に応じてその方法

や難易度を変化させた(図3)。健康講座群には、介護や疾病予防に関する健康講座(60~90分間)を3回実施した。

介入開始から6カ月後の中間評価においては、週2回の運動を実施した群に処理速度や言語能力の向上が認められた。また、健忘型MCI高齢者(n=50)に限定した分析では、全般的な認知機能(mini mental state examination)の低下抑制、記憶力の向上や、脳萎縮の進行抑制効果も認められた⁷⁾。これらの効果は1年後の最終評価においても継続した⁸⁾。

2. 知的活動による認知症予防対策

米国のアインシュタイン加齢研究における、身体や認知的活動の実施状況と認知症発症の追跡調査によると、ボードゲーム、読書、楽器演奏といった認知的活動を実施していた高齢者は、実施していなかった高齢者と比較して認知症になる危険(ハザード比)が、それぞれ0.26(95%信頼区間0.17~0.57)、0.65(95%信頼区間0.43~0.97)、0.31(95%信頼区間0.11~0.90)であり、これらの活動が認知症抑制に効果をもち得る可能性が示された⁹⁾。認知トレーニングの効果を示したAdvanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly(ACTIVE) studyでは、2,832名の高齢者を対象として、記憶、推論、処理速度に着目した10回のトレーニングによる5年間の長期効果を検証した。その結果、記憶機能は記憶トレーニング群のみで効果が認められ、推論は推論のトレーニング群のみで効果を認めた。処理速度においては、推論と処理速度のトレーニング群で効果が認められ、トレーニング内容と向上する機能との対応関係が明らかとされた。また推論のトレーニングは、手段的日常生活活動の保持に有効であることが示された⁹⁾。

これらの先行研究から、少なくとも一部の認知機能については、非薬物療法が高齢者の認知機能にとって有益な効果をもつといえる。ただし、これらの取り組みが認知症の発症遅延にどの程度の効果をもつかは明らかとされていない。

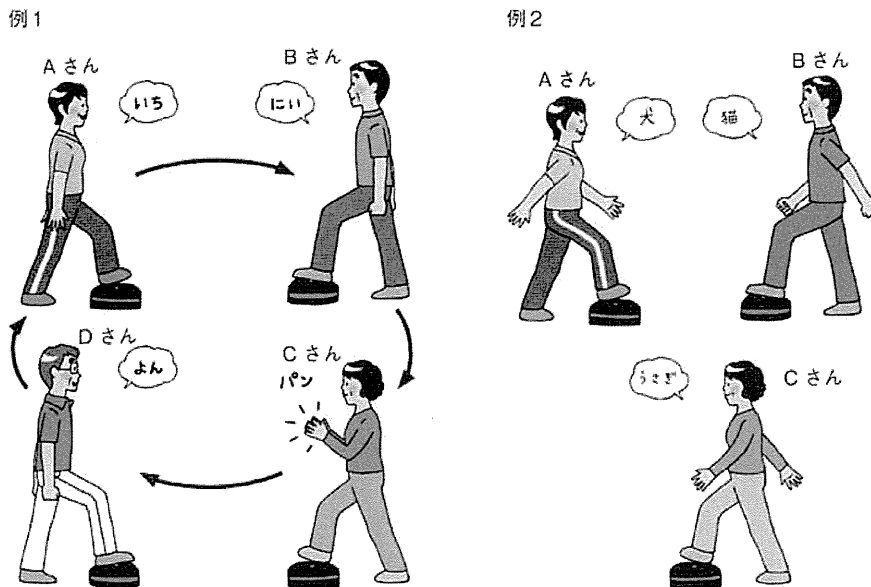


図3 脳の賦活を促す運動の例

例1：4人1組になって、順番に1人1つずつ数を声に出して数え、「3の倍数」のときは数を数えず、手をたたく。これを運動(ステップ運動や歩行)のリズムに合わせて実施する。

例2：3人1組で実施する。まず、順番(例：A→B→C)と3つの言葉(例：犬、猫、うさぎ)を決める。1番目の人(A)が3つの言葉のうち1つをいう(例：犬)。2番目の人(B)が3つの言葉のうち残り2つのどちらかをいう(例：猫)。3番目の人(C)が残った1つをいう(例：うさぎ)。1周したら次は、最初に言葉をいう人をBさんとして、Cさん、Aさんの順に答えていく。その次は最初の言葉をCさんが選んでAさん、Bさんの順にいう。これを運動のリズムに合わせて繰り返す。

今後の研究

現在、認知症を予防できる明確な方法は明示されていないが、発症遅延を実現できる可能性のある介入として身体や認知的活動の促進が挙げられる。これらの活動を担保する社会的ネットワークを構築し、高齢者が社会参加できる場を創出していくことが、継続した認知症予防活動を実現するために必要とされる。現在、独立行政法人科学技術振興機構のコミュニティで創る新しい高齢社会のデザインのプロジェクトとして「認知症予防のためのコミュニティの創出と効果検証」を実施している。これは住民参加型認知症予防プログラムを地域に根付かせ、認知症予防効果を確認する実証研究である¹⁰⁾。ポピュレーションアプローチを含めた総合的な取

り組みが、認知症の発症遅延に効果をもつものと期待している。

文献

- 1) World Health Organization, Alzheimer's Disease International : Dementia : a public health priority, WHO Press, Geneva, 2012.
- 2) Fratiglioni L et al : An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 (6) : 343-353.
- 3) Morris MC et al : Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002 ; 287 (24) : 3230-3237.
- 4) Verghese J et al : Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (25) : 2508-2516.
- 5) Wilson RS et al : Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alz-

- heimer disease. JAMA 2002 ; 287 (6) : 742-748.
- 6) Fratiglioni L et al : Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. Lancet 2000 ; 355 (9212) : 1315-1319.
 - 7) Suzuki T et al : A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. PLoS One 2013 ; 8(4) : e61483.
 - 8) Suzuki T et al : Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnestic mild cognitive impairment : a randomized controlled trial. BMC Neurol 2012 ; 12 : 128.
 - 9) Willis SL et al : Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. JAMA 2006 ; 296 (23) : 2805-2814.
 - 10) 独立行政法人科学技術振興機構社会技術研究開発センター：認知症予防のためのコミュニティの創出と効果検証。 (http://www.ristex.jp/korei/02project/prj_h24_14.html)

(執筆者連絡先) 鳥田裕之 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 国立長寿医療研究センター老年学・社会科学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

認知症の予防

島田 裕之

しまだ ひろゆき 国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター生活機能賦活研究部部長
連絡先…〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35

認知症の危険因子と保護因子

認知症の予防へ向けた取り組みを計画するには、その危険因子と保護因子を理解し、介入対象となる住民を特定する必要がある。年代別に認知症の危険因子をみると青年期における高等教育や、それ以降の知的活動は認知的予備力の向上と関連し、この認知的予備力は加齢による認知機能の低下に大きな影響は及ぼさないが、認知症発症抑制に寄与するかもしれないと考えられている¹⁾。中年期においては生活習慣病の管理が重要であり、高血圧、脂質異常症、糖尿病は脳血管疾患の危険因子であるとともにアルツハイマー病の危険因子でもあり、服薬管理、規則正しい食生活、運動習慣の確立が保護因子となる。高齢期には老年症候群などの因子が重要な認知症の危険因子となる。

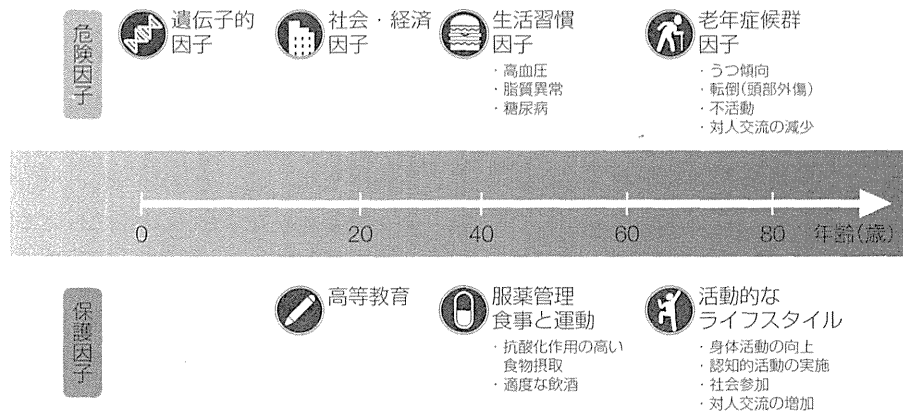
例えば、高齢期のうつ症状は、活動性を低下させ社会的孤立を招くとともに、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) の発現を減少させる。BDNF の低下と海馬の萎縮は関連し²⁾、これが脳の予備力低下につながる。また、転倒などによる頭部外傷は将来のアルツハイマー病発症の危険因子である^{3,4)}。これら的高齢期における老年症候群な

どの因子を回避するためには、身体、認知、社会的活動を向上し、活動的なライフスタイルをいかにして確立していくかが高齢期の認知症予防対策として重要であると考えられる(図1)。

認知症の危険因子である糖尿病、高血圧、肥満やうつ、身体活動不足、喫煙が、アルツハイマー病発症にどのような影響を与えているか分析した研究では、米国においては身体活動不足が最もアルツハイマー病に強く寄与していたことが明らかにされた(図2)⁵⁾。これらの結果は、認知症の予防のためには、運動習慣を身につけることが重要であることを示唆している。

認知症予防のターゲット

認知症予防のための行政事業としては、介護予防事業を中核として多様な認知症予防の取り組みが実施されているが、それらの事業効果を高めるためには、事業実施の必要性が高い高齢者を地域から選択する必要がある。認知症予防のターゲットとなる対象者は、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) を有する高齢者であると考えられる。MCI は認知症ではないが軽度な認知機能の低下を有する状態であり、認知症の前駆状態として捉えられ、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症になる危険



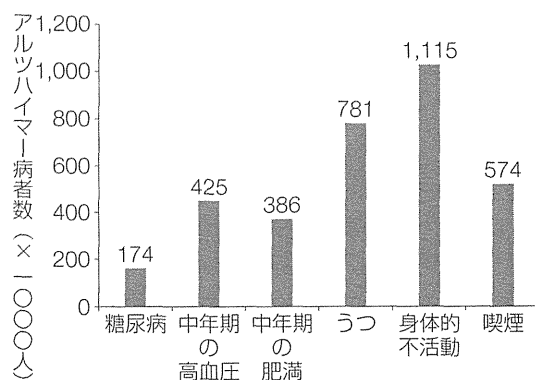
国立長寿医療研究センターパンフレット「認知症予防に向けた運動 コグニサイズ」より

図1 年代別にみた認知症の危険因子と保護因子

性が高い⁶⁾。ただし、MCIを有していても、その後正常へと回復を示す者も少なくない^{7,8)}。

MCIは、認知症の診断基準は満たさず、本人や家族から認知機能の低下の訴えがあるものの日常生活機能に大きな問題はないといった状態を指す。この状態に客観的な検査による記憶の障害の有無、他の認知機能(言語、視空間認知、注意、実行機能など)障害の有無で4タイプに分類される。記憶障害がある場合は健忘型MCI(単一領域もしくは多領域)とされ、ない場合には非健忘型MCI(単一領域もしくは多領域)とされる⁹⁾。

このように、MCI判定のための枠組みは決定されたが、実際の検査内容や判定のための基準値は明確にされていないため、各研究によってMCIの有症率が大きく異なり、数パーセントから40パーセントを超える報告もある¹⁰⁾。われわれの5,104人の高齢者を対象とした調査では、要介護認定を持たない65歳以上の高齢者の19%がMCIと判定され、潜在的に多くの高齢者が予防のための取り組みを必要としていることが明らかとなった¹¹⁾。

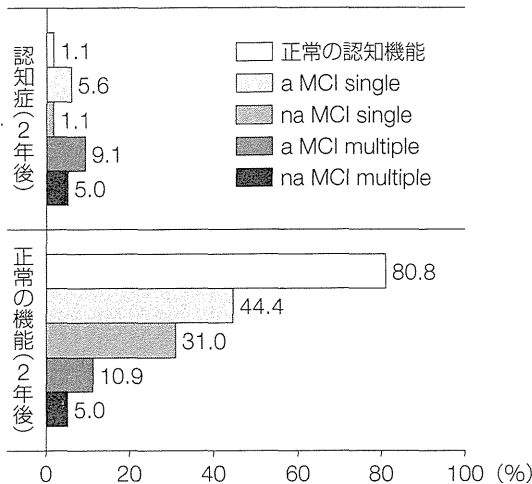


国立長寿医療研究センターパンフレット「認知症予防に向けた運動 コグニサイズ」より〔文献5) Barnes DE. Lancet neurol, 2011の表データより作図〕

図2 アルツハイマー病の危険因子の影響度の違い

認知機能の回復

Sydney Memory and Ageing Studyによる縦断研究の結果では、健忘型MCIの1領域の問題であれば、2年後に認知障害がない状態に回復する率は44.4%であるが、健忘型MCIの多重領域に問題を持っていると10.9%しか回復しないと報告した¹²⁾。非健忘型MCIでも同様に単一領域の問題では31.0%が回復したのに対



国立長寿医療研究センターパンフレット「運動による認知症予防へ向けた取り組み」より【文献12】Brodsky H, et al, *Alzheimer's Dement*, 2013の表データより作図

図3 MCIから認知症への移行と正常への回復

2年間の追跡調査による認知症移行率(N=437)

The Sydney Memory and Ageing Study(対象者70~90歳の高齢者)

a MCI single: 健忘型MCI(単一領域), na MCI single: 非健忘型MCI(単一領域), a MCI multiple: 健忘型MCI(多重領域), na MCI multiple: 非健忘型MCI(多重領域) 1領域の問題によってMCIと判定された高齢者では、2年後の検査によって正常に回復する者の割合が高い。また、健忘型MCIの方が非健忘型と比較して認知症になる割合が高いが、正常に回復する割合も高い。

し、多重領域の問題では5.0%の対象者しか正常の認知機能に戻る者はいなかった(図3)。

これらの結果は、認知症を予防するためには、MCIの状態を早期に発見して、改善のための取り組みを行う必要があることを示唆している¹²⁾。

運動による認知症予防

習慣的な運動習慣の確立は、認知症発症の抑制と関連が認められており^{13~17)}、高齢者に推奨されるべきであると考えられる。ただし、MCI高齢者に対する運動の効果に関する知見は十分

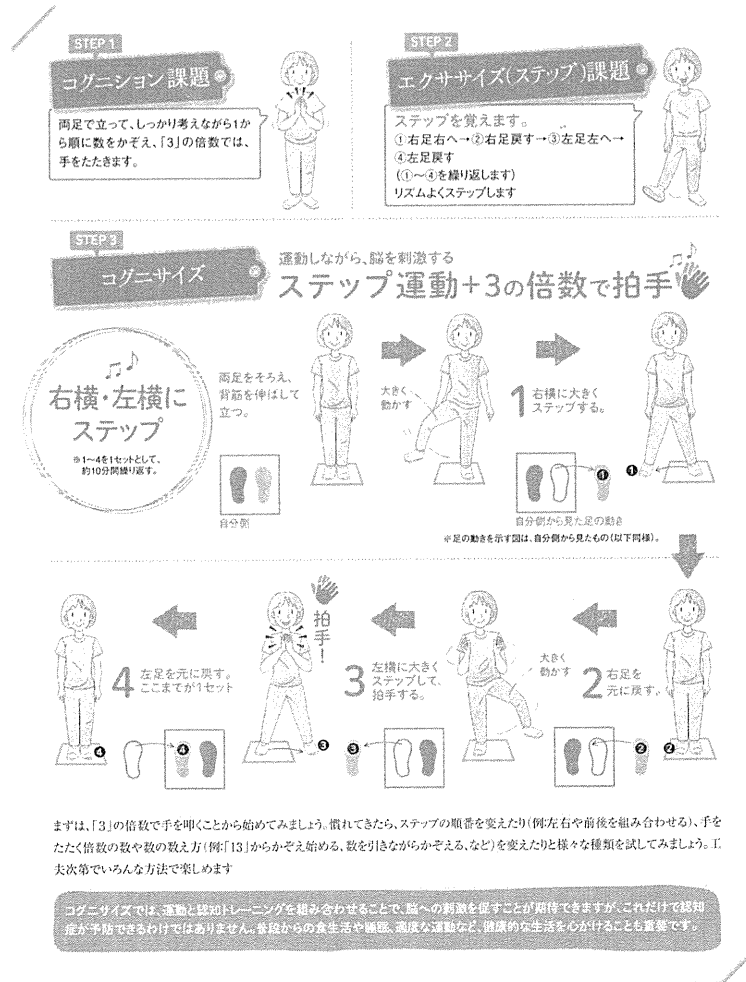
集積していない。

運動が認知機能に対して良好な影響を及ぼすメカニズムとして、近年、脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor; BDNF)が注目されている。BDNFは、記憶や学習に重要な役割を果たす海馬領域において運動によって発現量が増加し、神経の可塑的变化をもたらすことが明らかにされている^{18~21)}。高齢者に対して1年間の運動を実施したランダム化比較試験によると、有酸素運動によって海馬容量が増大し、その増加率と血清BDNFとが正の相関をしたことが報告されている²²⁾。ただし血清BDNFは加齢により低下し、高齢期の血清BDNFの低下は海馬周囲の萎縮との関連が認められる²³⁾。これらの結果は、運動による海馬のBDNF発現が、その領域における脳の萎縮を抑制し、認知症抑制に効果を発揮する可能性を示唆している。

われわれは、MCI高齢者を対象としたランダム化比較試験を実施し、運動の効果を確認した^{24,25)}。従来実施されてきた有酸素運動や筋力トレーニングのみでは、MCI高齢者の記憶などの認知機能を効果的に向上することは難しかったが²⁶⁾、これらを組み合わせ、さらに記憶課題や計算課題をしながら運動するコグニサイズ(図4)を加えて運動介入をすると、全般的認知機能の保持効果や記憶の向上が確認できた^{24,25)}。これらの知見から、運動の実施は、認知症予防のために有効である可能性が高く、高齢者に推奨されるべきであると考えられる。

文献

- 1) Singh-Manoux A, et al: Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol* **70**(2): 296-304, 2011
- 2) McKinnon MC, et al: A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* **34**(1): 41-54, 2009
- 3) Guo Z, et al: Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* **54**(6): 1316-1323, 2000
- 4) Lye TC, et al: Traumatic brain injury as a risk factor for



国立長寿医療研究センターパンフレット「認知症予防へ向けた運動 コグニサイズ」より

図4 コグニサイズの例

認知課題と運動課題を同時に実施することで心身両面の機能強化を図ることが可能であり、MCI高齢者の認知機能の向上に対する効果が確認されている。

Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol Rev* **10**(2): 115-129, 2000
 5 Barnes DE, et al: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* **10**(9): 819-828, 2011
 6 Petersen RC, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**(12): 1985-1992, 2001
 7 Larrieu S, et al: Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* **59**(10): 1594-1599, 2002
 8 Matthews FE, et al: Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do

different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* **56**(8): 1424-1433, 2008
 9 Petersen RC, et al: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* **62**(7): 1160-1163; discussion 1167, 2005
 10 Ward A, et al: Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement* **8**(1): 14-21, 2012
 11 Shimada H, et al: Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *J Am Med Dir Assoc* **14**(7): 518-524, 2013

- 12) Brodaty H, et al: Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement* **9**(3) : 310-317 e1, 2013
- 13) Yoshitake T, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* **45**(6) : 1161-1168, 1995
- 14) Scarmeas N, et al: Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* **57**(12) : 2236-2242, 2001
- 15) Lindsay J, et al: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* **156**(5) : 445-453, 2002
- 16) Laurin D, et al: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* **58**(3) : 498-504, 2001
- 17) Verghese J, et al: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* **348** : 2508-2516, 2003
- 18) Phillips HS, et al: Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science* **250** : 290-294, 1990
- 19) Kang H, et al: Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* **267** : 1658-1662, 1995
- 20) Figurov A, et al: Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* **381** : 706-709, 1996
- 21) Takahashi J, et al: Retinoic acid and neurotrophins collaborate to regulate neurogenesis in adult-derived neural stem cell cultures. *J Neurobiol* **38**(1) : 65-81, 1999
- 22) Erickson KI, et al: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(7) : 3017-3022, 2011
- 23) Shimada H, et al: A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci* **6** : 69, 2014
- 24) Suzuki T, et al: Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol* **12** : 128, 2012
- 25) Suzuki T, et al: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* **8**(4) : e61483, 2013
- 26) Gates N, et al: The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* **21**(11) : 1086-1097, 2013

協同医書出版社の新刊書・好評書

最新刊 読めば納得!

認知症予防

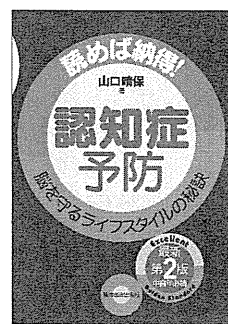
脳を守るライフスタイルの秘訣

Excellent 最新 第2版 中・高年必読 Golden Standard

山口晴保 (群馬大学大学院保健学研究科) 著

A5・270頁・定価(本体1,800円+税)・ISBN 978-4-7639-6022-1

いつかは誰でも発症する認知症——その成り立ちと発症を遅らせるための対策を科学的な根拠に基づいて解説した“認知症予防”の決定版、待望の改訂!



好評書

認知症の正しい理解と 包括的医療・ケアのポイント

第2版 進化の証

快一徹! 脳活性化リハビリテーションで進行を防ごう

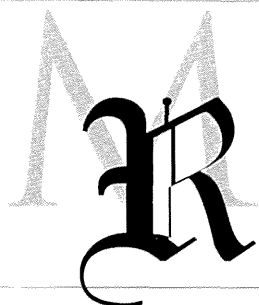
山口晴保 (群馬大学大学院保健学研究科) 編著 佐土根 朗 + 松沼 記代 + 山上 徹也 著

B5・350頁・定価(本体3,300円+税)・ISBN 978-4-7639-6021-4

協同医書出版社 〒113-0033 東京都文京区本郷3-21-10
TEL (03) 3818-2361 FAX (03) 3818-2368

<http://www.kyodo-isho.co.jp/>





MCI 高齢者における運動の意義

島田裕之*¹ 土井剛彦*²

Abstract 認知症は加齢とともに発症の危険性が増大し、今後の後期高齢者数の増加を考慮すると予防対策を早急に検討しなければならない。特に、軽度認知障害(mild cognitive impairment : MCI)を有する高齢者は認知症へ移行する危険性が高く、重点的な対応をする必要があろう。認知症の主要疾患であるアルツハイマー病に対する関連要因のなかでも、運動習慣との関連を示した報告は多く、MCI 高齢者に対する運動の効果を調べたランダム化比較試験もいくつか実施されている。それらの研究結果は、運動の実施が、認知機能改善、またはその低下予防に有効であり、認知症の危険性が高い高齢者に対して積極的な運動療法がなされるべきであることを示唆している。

Key words : 軽度認知障害(mild cognitive impairment), 有酸素運動(aerobic exercise), 脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor), 非薬物療法(non-pharmacological therapy), 多重課題(multitask)

はじめに

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となっている。実際に、我が国における認知症関連費用は約3兆5,000億円に達し、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¹⁾。団塊世代が今後10~20年の間に認知症の好発年齢を迎え、2025年頃には認知症高齢者の急増が見込まれ、その予防が急務の課題となっている。認知症の主な原因疾患であるアルツハイマー病および脳血管疾患に対する根治療法や予防薬の開発が確立されていない現在において、根治療法へ向けた創薬とともに、認知症の予防もしくは発症遅延のための薬物療法以外の方法を検討することも重要であろう。

認知症の危険因子としては、遺伝的因子、社会・経済的因子、生活習慣病関連因子、老年症候群等の因子が挙げられ、高齢期においては老年症候群等による影響が強く関連する。一方、保護因子としては、高等教育、服薬管理、食事や運動、活動的なライフスタイルの確立が重要である(図1)。高齢期には、身体活動の向上、認知的活動の実施、社会参加を通して対人交流を増やすことが認知症予防のために重要であると考えられる。

近年、認知機能改善、またはその低下予防に対して身体活動量の増進や有酸素運動による習慣的な運動介入の有効性に関するエビデンスが構築されつつある。運動による介入プログラムは比較的 low cost で実施でき、短期間で効果を得ることが期待できることから、介護予防事業等において認知症予防の具体的方法として期待されている。より効果的な運動プログラムの開発と効果検証、さらに地域医療の現場における実践のために、医療分野における「運動」の専門家であるリハビリテーション専門職の果たすべき役割は大きいと考える。本稿では、高齢者に対する運動が、認知機能

* Hiroyuki SHIMADA, 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35 国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究所生活機能賦活研究部、部長

* Takehiko DOI, 同部、研究員

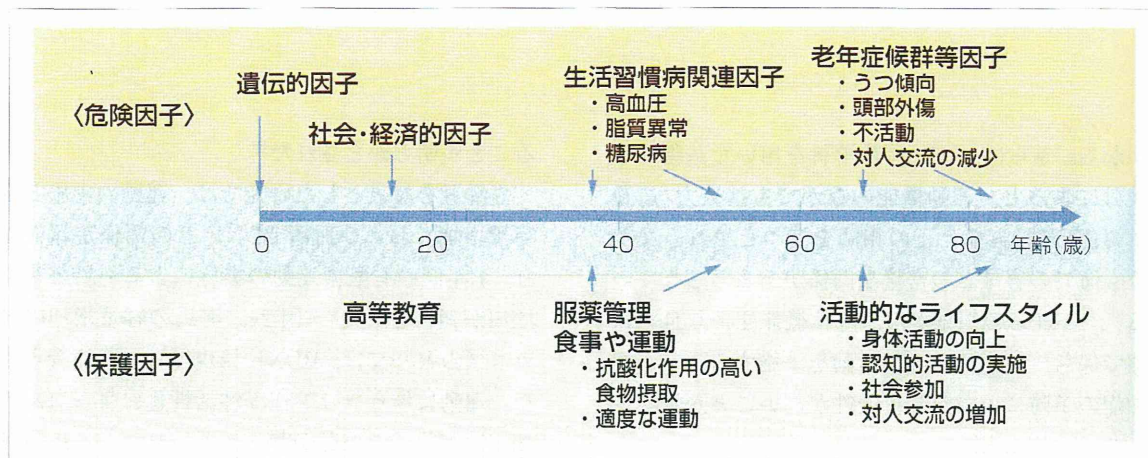


図 1. 認知症の危険因子と保護因子

に及ぼす影響と、そのメカニズムについて概観するとともに、介護予防の新たな方向性として、認知症の予防を目的とした運動介入の効果について、自験例を含めて紹介する。

認知症と運動との関係

認知症と運動習慣との関連を調査した縦断研究によると、有酸素運動の実施が保護因子として多く報告されている。例えば、認知機能障害のない1,740名の高齢者を平均6.2年間追跡調査した研究では、調査期間中に158名が認知症を発症し、これら的高齢者に共通した特徴が分析された。その結果、週3回以上の運動習慣を行っていた高齢者は、3回未満しか運動していなかった高齢者に対して、認知症になる危険がハザード比で0.62(95%信頼区間:0.44~0.86)に減少したとされた²⁾。さらに、運動機能により、3グループ(低い、中等度、高い)に分けた場合、運動機能が低い高齢者ほど、認知症の予防に対する運動習慣の重要度が高い、すなわち運動習慣がなければ認知症になりやすいことも報告されている。また、認知機能に問題のない4,615名の高齢者を5年間追跡調査した研究では、ウォーキングよりも高強度の運動を週3回以上行っていた高齢者は、運動習慣のない高齢者より認知症の発症リスクが低かった³⁾。また、人生の各時期における身体活動量と認知症の発症を分析した場合には、10代の身体活動量が高齢期の認知症に最も関連していたと報告されて

いる⁴⁾。ただし、10代に活動量が低くても、その後活動量が高まっている人では、活動量が低いままの人よりも認知機能障害のリスクは低かった。この研究結果から、できるだけ早期からの運動習慣の促進が重要であることがわかる。このように、習慣的な運動あるいは身体活動が認知症予防に効果的だと結論付ける観察研究は数多い。

また、運動機能と認知症との関連については、身体活動や運動習慣と同様に、筋力低下や歩行能力の低下も認知症の発症リスクの一つであるとされている。例えば、高齢者における筋力とアルツハイマー病の発症との関係性を検討したBoyleらの報告によると、筋力が1単位高まるとアルツハイマー病になるリスクがハザード比で0.57(95%信頼区間:0.41~0.79)に減少するとされ、ベースラインでの筋力が高ければ高いほど認知機能の経年的変化が緩徐になるとされている⁵⁾。さらに、認知機能低下がみられる高齢者のなかでも下肢機能に低下がみられる者は、そうでない者に比べアルツハイマー病の発症リスクが2.3倍上昇すると報告されている⁶⁾。さらに、歩行機能に着目した研究では、歩行能力の低下が認知症発症のリスクになるだけでなく⁷⁾、認知機能低下⁸⁾や認知機能障害⁹⁾よりも先に歩行速度の低下がみられると報告され、歩行速度低下がそれらのリスクファクターの一つであると考えられている。これらの観察研究から、運動機能が低下することで認知機能低下が加速し、認知症になりやすくなることが

わかる。さらに、MRI 画像解析を用いた基礎的な検討によると、運動機能のなかでも持久力(運動耐容能)が脳容量と正の相関を持つとされ、なかでも海馬の容量との密接な関係があるとされている¹⁰。これらの知見から、身体機能をより良い状態で保ち、積極的な身体活動を実施することが認知症の予防につながる可能性が高いことが示唆されている。

運動による認知機能改善のメカニズム

運動が認知機能に対して良好な影響を及ぼすメカニズムとして、動物実験からの知見を中心に、神経栄養因子の発現、神経伝達物質の増加、血管の新生、酸化ストレスの減少、抗酸化能力の向上などが示唆されている。これらは、加齢に伴う神経変性に対して運動の実施が、海馬や大脳皮質における萎縮の抑制効果を持つ可能性を示唆している。また、運動は神経幹細胞から神経細胞への分化を促進する Wnt3 産生能を大幅に増加し、神経新生機能を増進させる¹¹とともに、海馬におけるアセチルコリンレベルを上昇させ¹²、これが神経新生を促す可能性も示唆されている¹³。アルツハイマー病予防の観点からは、発症の原因と考えられているアミロイドβの蓄積を抑制する効果があるとされているネプリライシン¹⁴の脳内活性が、身体活動と密接な関係を有しており、アルツハイマー病の予防に身体活動の向上が寄与する可能性が示唆されている¹⁵。

近年では、運動を行うことにより活性化される脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor: BDNF)が着目されており、認知機能の向上に寄与すると報告されている。BDNF は、脳の可塑性に影響する神経栄養因子であり、神経の成長、分化、生存を保護する特性を有している。特に BDNF の効果は、記憶に重要な脳海馬領域において観察され、可塑的变化をもたらすことが報告されている^{16,17}。また、最近の報告では、筋蛋白である FNDC5 が持続的な運動によって海馬において上昇し、これが BDNF の発現を促してい

ることが明らかとされた¹⁸。

高齢者を対象とした研究では、運動の実施と脳容量増加、および血清 BDNF との関係が報告され、1 年間の有酸素運動の実施による海馬容量の増加が報告された¹⁹(図 2)。海馬の容量増加のメカニズムとしては、BDNF 発現以外にも血管新生や、運動に伴うコリン作動性活性化による海馬の神経幹細胞活性などが明らかとされており、運動による認知機能向上のメカニズムが明白になりつつある。

病理解剖による知見においては、アミロイドβの蓄積があるにもかかわらず、死の直前まで認知症を発症しなかった者は、海馬における神経細胞の大きさが他の高齢者よりも大きいことが明らかにされている²⁰。この結果から、神経細胞が良い状態で保たれていれば認知症にならない可能性があり、そのためには運動による BDNF の海馬における発現が、アルツハイマー病発症抑制の代償的機構としての役割を果たす可能性を有していると考えられる。

認知症予防の焦点

老年期認知症の有病率調査では、従来 4~6% 程度と見積もられてきたが、近年実施された全国 6 か所の認知症実態調査によると(朝田 隆:厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」(2010 年度))、65 歳以上の有病率は 15% に及ぶと推定され、高齢化率の上昇とともに有病率は今後さらに増大することが懸念されている。また、現時点では認知症ではないが、その危険性が高い軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)を有する高齢者も 65 歳以上の 13% に存在すると同調査で特定され、我々の 4,000 名を超える調査でも、約 19% の有症率が認められた。これら MCI 高齢者には積極的な予防の取り組みが必要とされるだろう。

MCI は、客観的な評価により認知機能に低下

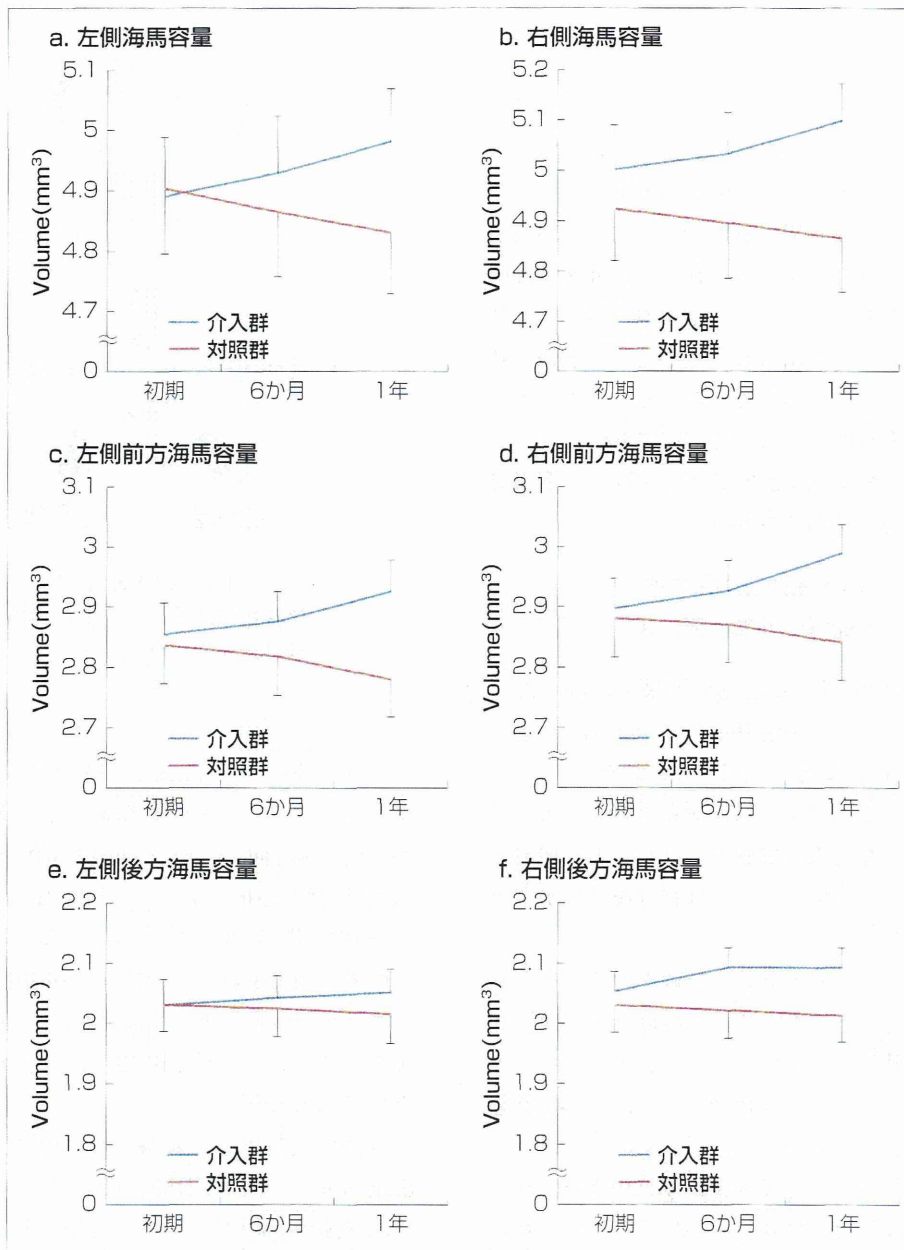


図 2. 有酸素運動による海馬の容量増加

健康な高齢者が1年間の有酸素運動を実施した結果、海馬容量が約2%向上したのに対して、ストレッチを実施した対照群では約1.4%の容量減少が認められた(a, b)。部位別に検討を行った場合、前方の海馬では介入によって有意な群間差が認められたが(c, d)、後方の海馬では認められなかった(e, f)。

(Erickson KI, et al: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7): 3017-3022, 2011 より作図)

(同年代の1.5 SD以上)が認められるが、認知症の診断基準も満たさず、本人や家族から認知機能の低下の訴えがあるものの、日常生活機能に大きな問題はないといった状態を指す。Petersenらの

報告によると、正常な認知機能を有する高齢者のアルツハイマー病への移行率は年間1~2%であったのに対して、MCIからアルツハイマー病への移行率は年間10~15%であり、MCIは正常な

認知機能と認知症の間に位置するグレーゾーンで、アルツハイマー病の前駆状態として重要な介入時期であるとされている²¹⁾(図3)。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²²⁾、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、特にMCI高齢者に焦点をあてた取り組みが重要であり、その効果が期待される。

MCI 高齢者に対する 運動療法のエビデンス

MCI 高齢者に対する運動の効果を検証したランダム化比較試験(randomized control trial: RCT)の結果をまとめたシステマティックレビューによると、言語流暢性検査においては、運動による有意な効果が確認されたが、実行機能、認知処理速度、記憶については有意な効果が認められなかった²³⁾。

ただし、よくデザインされた個々の研究をみると、限定的ではあるが言語流暢性以外の認知機能においても効果を認めている^{21)~26)}。オランダで実施されたRCTでは、179名のMCI高齢者をウォーキングプログラム群とプラセボ群とにランダムに割り付けて、有酸素運動の認知機能に対する効果を検証した。両群は1年間、週2回、1回につき、1時間の監視下での集団トレーニングが実施された。ウォーキングプログラム群は、有酸素能力の向上を目指し、3METs以上の中強度活動となるようにトレーナーが指導した。一方、プラセボ群ではリラクゼーション、バランス、柔軟体操などの3METs未満の弱い身体活動が指導された。介入前後においてintention to treat分析では、ウォーキングによる有意な主効果は認められなかったが、75%以上ウォーキングプログラムに出席した男性(n=33)は、auditory verbal learning testの遅延再生において有意な効果を示した²⁴⁾。

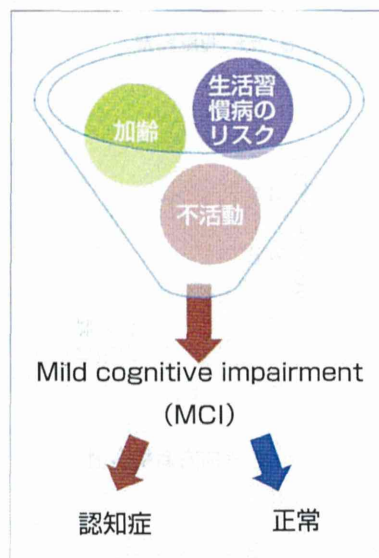


図3. MCIの概念図
地域在住高齢者の約15~20%がMCIと推定される。

ワシントン大学において実施されたRCTでは、33名のMCIを有する成人(55~85歳)を、6か月間、週4回、1回につき45~60分間の高強度有酸素運動(心拍数予備:75~85%)とストレッチ(心拍数予備:50%以下)を実施する群に割り付け、有酸素運動による認知機能向上効果を検証した。その結果、多様な実行機能検査において有酸素運動群がストレッチ群と比較して有意な認知機能向上効果を示した²⁵⁾。

香港で実施された臨床的認知症尺度(clinical dementia rating: CDR)が0.5あるいは健忘型MCI高齢者389名を対象としたクラスターRCTでは、対象者を施設ごとに太極拳(24式)とストレッチを実施する群にランダムに割り付けてCDR1以上(軽度以上の認知症)へ移行する割合を比較した。約5か月間の追跡調査時に太極拳を実施した群の3名(2.2%)とストレッチを実施した群の21名(10.8%)がCDR1以上へ移行した(オッズ比:5.3, 95%信頼区間:1.6~18.3)²⁶⁾。これらのエビデンスは、認知機能が低下し始めた高齢者においても定期的な運動の実施によって認知機能が向上し、認知症の発症遅延を実現できる可能性を示唆している。

我々の研究グループでもMCI高齢者100名を



図 4. 運動介入の方法

運動指導は理学療法士が担当し、補助員2名の体制で介入を実施した。プログラムの内容は、①基礎体力作り(ホームプログラムとしても実施)、②有酸素運動(ステップレーニング、屋外歩行)、③記憶や遂行機能を必要とする運動(多重課題への適応、創造的思考などを伴う運動)、④行動変容を促すプログラム(グループディスカッション、セルフモニタリング)により構成された。

対象としたランダム化比較試験を実施した。介入は1年間とし、運動介入群は計80回(週2回、1回につき90分間)の運動教室に参加した。教室は理学療法士1~2名、運動補助員2名で介入を実施した。運動プログラムには、先行研究において効果が認められている有酸素運動に加え、記憶や思考を賦活する運動課題を取り入れた。例えば、ステップ運動としりとりを同時に行う課題、屋外を歩きながら俳句を考える課題、ラダー(はしご)トレーニングのように、決められたパターンに従って正確なステップを踏む課題などが含まれ、対象者に応じて、その方法や難易度を变化させた。また、健康行動を促進する目的で加速度センサー

付きの歩数計と記録手帳の配布、ホームエクササイズ等の指導、行動変容アプローチなどを定期的に行った(図4)。なお、対照群は1年間で3回の健康講座を受講した。中間評価(介入開始6か月後)の結果からは、週2回の運動を実施した群に処理速度(digit symbol coding)および言語能力(word fluency test)の向上が認められた(図5-a, b)。また、健忘型MCI高齢者(n=50)に限定した分析では、全般的な認知機能(mini mental state examination)の低下抑制、記憶力(Wechsler memory scale logical memory I)の向上や(図5-c~f)、脳萎縮の進行抑制効果も認められた(図6)²⁷⁾。

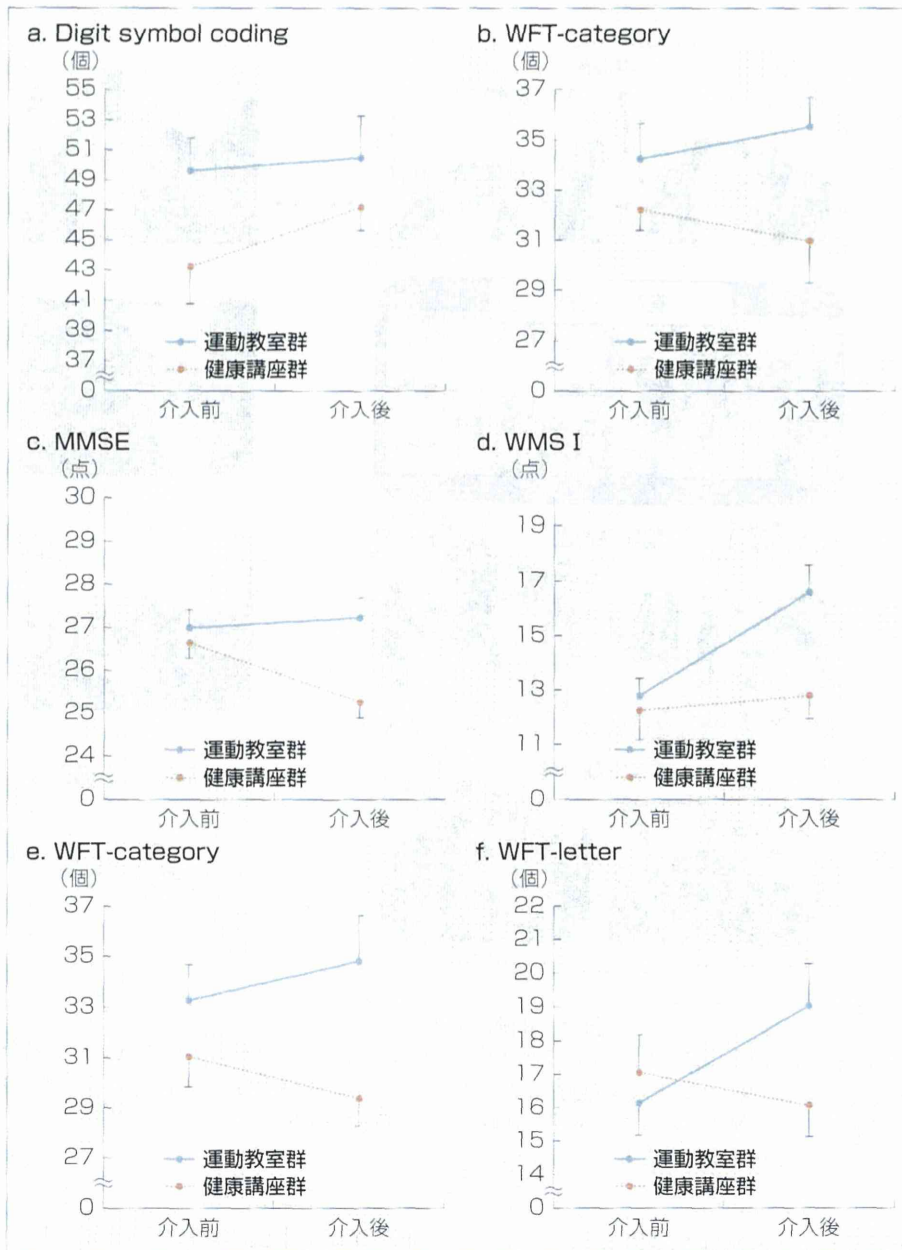


図 5. 6 か月間の介入による認知機能の変化

介入後における運動教室群と健康講座群間の認知機能の差を検討した結果、digit symbol coding および word fluency test (WFT) カテゴリー課題において、有意な交互作用が認められた(a, b)。健忘型 MCI 高齢者に対象者を限定して解析すると、mini mental state examination (MMSE)、Wechsler memory scale logical memory I、word fluency test カテゴリーと文字課題において有意な交互作用が認められた(c~f)。

おわりに

運動は認知機能改善に有効であり、高齢者に推奨されるべきであると考えられる。ただし、高齢者は、高血圧や糖尿病、変形性関節症や腰痛などの運動

に危険性が伴う疾患を有していることが多い。そのため、高齢者に対して運動を実施する際には、リスクを管理しながら、適切な強度および量で運動を処方するための医学的知識が不可欠といえる。運動プログラムの開発において、現在までに

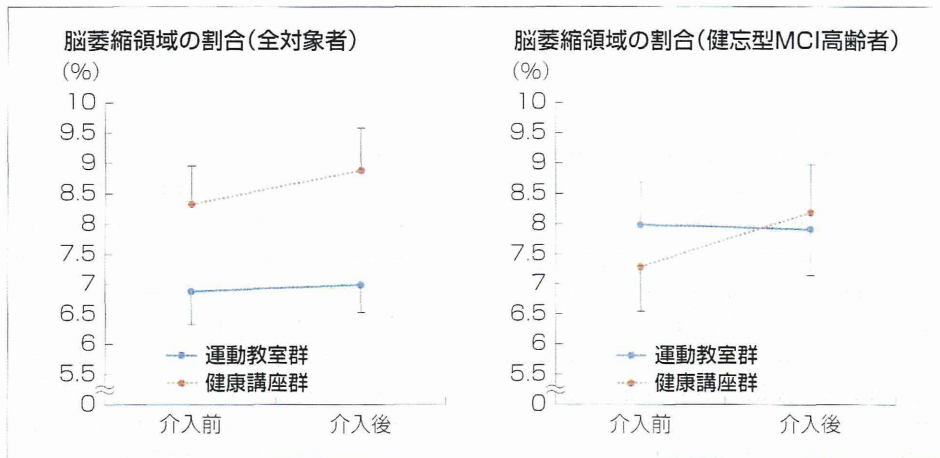


図 6. 6 か月間の介入による脳萎縮度の変化

介入後における運動教室群と健康講座群間の脳萎縮度の差を検討した結果、全対象者では有意な効果は認められなかったが、健忘型 MCI 高齢者の分析において交互作用が認められ、運動教室参加者において脳萎縮の進行抑制効果が認められた。

(Suzuki T, et al : A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*, 8 : e61483, 2013, Fig.2 より)

有効性が証明されつつある有酸素運動に加えて、我々は理学療法士の観点から記憶や学習課題下にて運動を実施する方法を考案し、MCI 高齢者の記憶機能向上に対して有効であることを確認した。今後は、認知機能改善に向けた運動療法のエビデンスの確立とともに、介護予防事業などを通して高齢者に対する認知症予防を目的とした運動プログラムの普及と定着が望まれる。

文 献

- 1) Wimo A, et al : The worldwide societal costs of dementia : Estimates for 2009. *Alzheimers Dement*, 6(2) : 98-103, 2010.
- 2) Larson EB, et al : Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144(2) : 73-81, 2006.
(Summary) 運動と認知症発症の関係性を明らかにした大規模疫学研究.
- 3) Laurin D, et al : Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58(3) : 498-504, 2001.
- 4) Middleton LE, et al : Physical activity over the life course and its association with cognitive

- performance and impairment in old age. *J Am Geriatrics Soc*, 58(7) : 1322-1326, 2010.
- 5) Boyle PA, et al : Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*, 66(11) : 1339-1344, 2009.
- 6) Aggarwal NT, et al : Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 63(12) : 1763-1769, 2006.
- 7) Verghese J, et al : Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 78(9) : 929-935, 2007.
- 8) Mielke MM, et al : Assessing the temporal relationship between cognition and gait : slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(8) : 929-937, 2013.
- 9) Buracchio T, et al : The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 67(8) : 980-986, 2010.
- 10) Burns JM, et al : Cardiopulmonary fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71(3) : 210-216, 2008.
- 11) Okamoto M, et al : Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J*, 25(10) : 3570-3582, 2011.
- 12) Mitsushima D, et al : Gonadal steroids maintain