

握、保健指導による生活習慣の改善、地元医療機関への受療勧奨と薬物治療といった組織的な介入が、コントロール地域に比べて、脳卒中の発症率及び有病率の低下につながる事が、長期間の地域介入研究により立証されている（Stroke 1998;29:1510-8）。さらに、図2に示すように、同2地域における予防対策の費用分析（保健事業費と高血圧・脳卒中の治療費用）を行い、対策開始から10年以降に介入地域においてコントロール地域に比べより費用対効果が優れていることが明らかにされている（J Hypertens 2012;30:1874-9）。

## 2) 壮年・中年期の健診、保健指導の現状と課題

現状の特定健診・特定保健指導において、肥満を必須基準としたメタボリックシンドロームに着目した健診、保健指導が行われている。しかしながら、日本人において循環器疾患のリスク因子である高血圧、高血糖、脂質異常を有する者の割合は、全体としてみると肥満者よりも非肥満者においてやや大きい。さらに、図3に示すように、メタボリックシンドロームを有する者と、非肥満でリスク因子を有する者（非メタボのハイリスク者）を比較すると、心筋梗塞、脳梗塞といった動脈硬化性疾患の発生率はメタボリックシンドロームで少し高いが、非メタボのハイリスク者の方が、人口に占める割合は大きいため、集団寄与危険度割合はメタボリックシンドロームと同じか、逆に大きい（Hypertens Res 2009;32:289-98）。一方、図4に示すように、高血圧による循環器疾患の集団寄与危険度割合は50%とメタボリックシンドロームの10%に比べて明らかに大きいことから、日本人においてははまだ高血圧の影響が強い

と結論できる（Hypertens Res 2009;32:289-98）。

平成25年度の特定健診・保健指導の見直しにおいて、非肥満でもリスク因子を有する者への保健指導が保険者の努力義務とされた。また、メタボリックシンドロームに判定基準に関しては、米国、欧州、WHOが、肥満を必須条件とはしない基準を採用しているため、日本の基準の見直しについての議論も必要とされている。肥満が必須基準ではなく一つの基準となると、非肥満でも血圧高値、高血糖、脂質異常を有する人は保健指導の対象となる。

## 3) 後期高齢者医療制度における健診等の保健事業

現在の日本の皆保険制度の中で、後期高齢者の多くが定期的に医療機関に受療しており、壮年・中年期での健診によって健診対象者の多くが健診によりリスク因子の状況が検査されている。したがって、75歳に至るまでの保険者にまたがっている健康情報も含めて一元的に管理することによって、生活習慣病の重症化予防、生活機能の維持・改善、自立支援を目指した健診項目の導入と介入に重点を置くことができると考えられる。

後期高齢者の健診の項目としては、日本人において高血圧の影響が大きいことから血圧測定は必須であるが、生活習慣病の重症化予防の観点から、血液検査（血糖、脂質等）、心電図、眼底検査については、74歳までの健診結果を考慮して取捨選択する方法が考えられる。一方で、生活機能の維持・改善、自立支援を目的として、握力、歩行、起居動作、生活機能等の検査、認知機能の検査、社会心理要因に関する調査を導入することが望ましい。

そして、生活機能が低下あるいは低下のリスクの高い人に対してより早期に介入を行う。介入には生活習慣病の保健指導や治療とは異なる介入も必要とされ、運動、大腰筋等の筋力トレーニング、ストレッチ、バランス能力の改善、歩行、良質なたんぱ

く質の適量摂取、等以外に、趣味の活動、社会的ニーズのある仕事や社会貢献活動等、本人の志向に沿った生きがいを持てる活動を促進することが重要である。また、医療機関の重複受診や多剤・重複投薬を回避するための知識・理解を促進する必要がある。

図1. 地域における高血圧対策の脳卒中発症予防効果(男性)

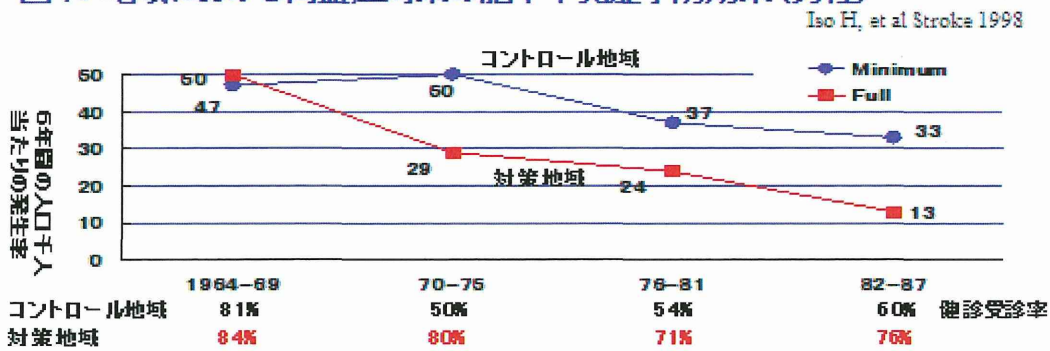


図2. 脳卒中予防対策の費用分析

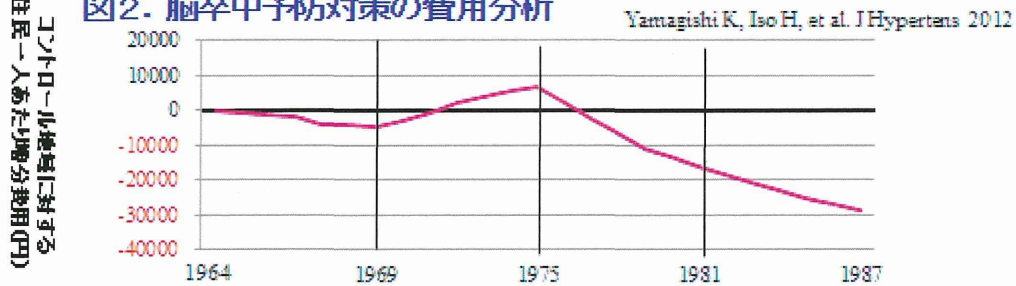
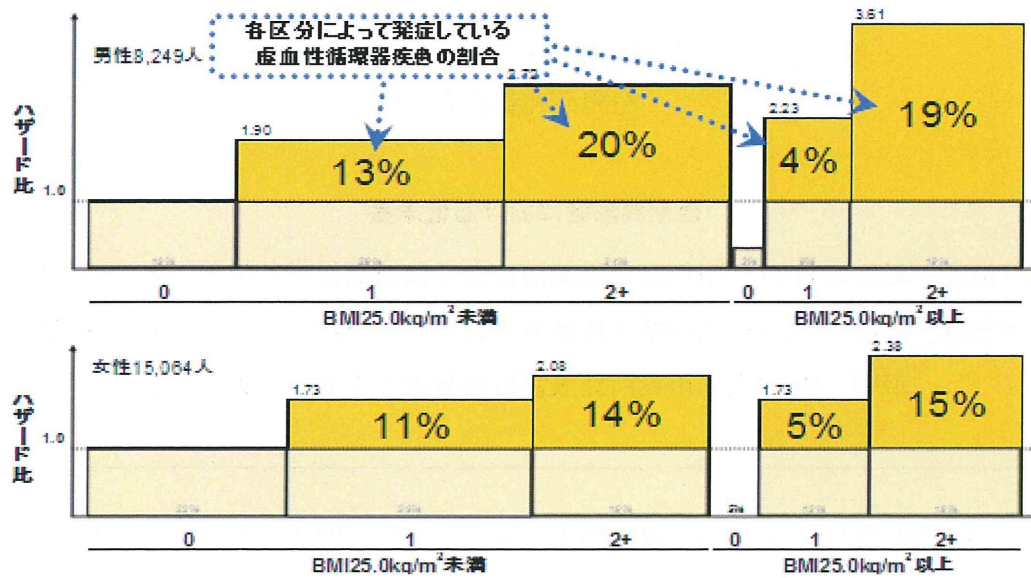
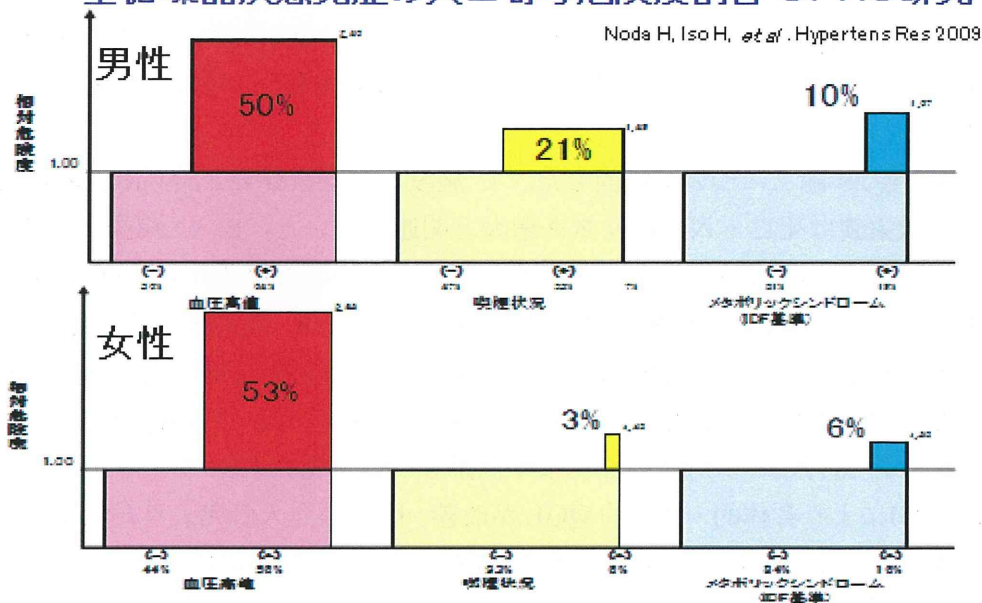


図3. 肥満の有無別にみたメタボリックシンドローム因子数による  
虚血性循環器疾患発症の寄与危険度割合 JPHC研究



Noda H, Iso H, et al. Hypertens Res 2009

図4. 血圧高値・喫煙状況およびメタボリックシンドロームによる  
全循環器疾患発症の人口寄与危険度割合 JPHC研究



Noda H, Iso H, et al. Hypertens Res 2009

## 7) 後期高齢者における低栄養

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)  
分担研究報告書

### 後期高齢者における低栄養

研究分担者 杉山みち子(神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科 教授)

協力研究者 高田 健人(神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科 助教)

田中 和美(大和市役所健康福祉部健康づくり推進課 主査)

#### 研究要旨

【目的】本研究では、1.低栄養と健康関連イベント発生の関連、2.低栄養の把握(スクリーニング)、3.低栄養の関連要因からのアセスメント項目の検討、4.低栄養への効果的な栄養介入、5.過栄養への介入において配慮すべきことについて、先行研究より検討した。

【方法】過去10年間にMEDLINEに登録された論文の検索(検索語として aged, malnutrition, "community health services"等)、およびハンドサーチにより国内外の学術雑誌・ガイドライン・研究報告書等から文献を収集し、エビデンステーブルを作成した。

【結果】全29論文について検討した。1.施設・在宅療養要介護高齢者の追跡調査より、低栄養は死亡・入院のリスク増大と関連していた。2.わが国の在宅療養要介護高齢者(平均年齢80歳以上)における低栄養(MNA-SF: 0-7)は15%前後、低栄養のおそれあり(MNA-SF: 8-14)は50%程度であった。3.低栄養の関連要因には、口腔・嚥下・姿勢・認知・運動機能の低下、過去3か月以内の入院歴、食欲がない、社会的関係性の問題、うつ傾向、健康意識が低い、食事準備・買い物困難などがあげられた。4.国外のメタアナリシスより高齢者への栄養介入(エネルギー・たんぱく質付加等)により身体的・精神的QOLが改善、国外の介入研究より在宅療養高齢者への管理栄養士による個別栄養指導を実施した群で対照群に比べ1年後の栄養状態が良好、わが国の地域在住プレフレイル高齢女性を対象に、栄養介入と運動介入を同時に実施した群では、其々の単独群に比べて身体的・精神的QOLの上昇が報告された。5.過栄養に対しては、疾病の重症化・合併症予防の観点から適切な体重管理を行いつつ、一方で低栄養や虚弱に陥らないよう、背景要因や個々人の特性を十分に踏まえた対応が求められた。

【結語】後期高齢者の低栄養には様々な関連要因があげられ、地域での継続した生活の維持を障害することになるのは明らかである。しかも、地域では閉じこもり

や買い物困難に伴い問題は深刻化している。そこで、効率的で簡便なスクリーニング・アセスメント項目、効果的な栄養介入および方法の検討、具体的には①通所型や訪問型による管理栄養士による個別栄養指導 ②運動・口腔と合わせた集団栄養介入 ③管理栄養士による助言を受けた専門職やボランティアによる介入 ④配食サービスや適切な食品付加 ⑤買い物支援や共食の場の提供など生活支援等があり、対象者や利用可能な社会資源に応じてこれらを適切に振り分け、サービスを提供するためのマネジメントが求められる。さらに、他職種・ボランティア等への助言を担う管理栄養士や、市町村において全体の仕組みづくりや人材教育を担うことのできる管理栄養士の配置を緊急かつ強力で推進することが必要である。

#### A. 研究目的

本研究は、後期高齢者の低栄養について、その重症化予防の観点から、1.低栄養と健康関連イベント発生の関連、2.低栄養の把握(スクリーニング)、3.低栄養の関連要因からのアセスメント項目の検討、4.低栄養への効果的な栄養介入、5.過栄養への介入において配慮すべきことについて、国内外の先行研究に基づいて検討した。

#### B. 研究方法

過去 10 年間に MEDLINE (PubMed) に登録された論文について、検索語には「① 高齢者: Aged, Elderly, “Frail elderly”, Frail, “Health Services for the Aged”, “Geriatric Assessment”」, 「② 低栄養: Malnutrition, Undernutrition, “Poor Nutrition” “Under-Nutrition”」, 「③ 地域保健サービス: “community health services”」、日本を対象とした論文については「Japan」を用い、①②③の各郡内の検索語を OR で、群間を AND で結び検索式を決定した。さらに、国内の学術雑誌・ガイドライン・研究報告書等からハンドサーチにより文献を収集し、エビデンステーブルを作成した。

#### C. 研究結果

全 29 論文について検討した。なおエビデンステーブルは本報告書に一覧で掲載している。

##### 1) 低栄養と健康関連イベント発生の関連

高齢者の低栄養は死亡・入院・施設入所等の健康関連イベントの発生と関連し、健康維持のみならず、地域での継続した生活の維持を障害することになる。

先行研究からは、全国の介護保険施設入所者 1,646 名(85.7±8.7 歳)の追跡調査より、200 日以内に死亡した者は低栄養状態低リスク者 4.4%に対し中・高リスク者 12.3%であり、性・年齢・ADL(Barthel index)、併存疾患指数(Charlson index)で調整したハザード比: 2.102、同様に 200 日以内の入院のハザード比: 1.43 と有意に増大し(杉山・高田他、2015)、また、特養入所者 1,021 名(86.5±8.2 歳)では、施設の経口維持体制(H27 改定以前の経口維持加算 I・II 算定)により、200 日間の追跡で入院ハザード比: 0.416 と有意に減じた。(杉山・高田他、2015)。

一方、地域高齢者においても、在宅療養要介護高齢者 1,142 名(81.2±8.7 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)のものは、1 年間の追跡で死亡のハザード比: 4.31、

入院のハザード比: 2.49、施設入所のハザード比: 2.11 と有意に増加し(葛谷他、2015)、同様に、在宅療養高齢者 181 名(79.8±8.8 歳)においても、低栄養(MNA: 0-16.5)のものは、2 年間の追跡で死亡ハザード: 14.05 と有意に増加した(Inoue 他、2007)。

さらにこれについて、海外のメタアナリシスでは、低栄養による低アルブミン血症は筋肉量が有意に減少した人々においてみられ、地域・病院・施設で生活する高齢者の死亡予測因子となることが報告されている(Cabrerizo S, *et al.* 2015)。

## 2)低栄養の把握(スクリーニング)

介護予防・二次予防事業における基本チェックリストによる低栄養の把握率(-2~3%の体重減少、かつ BMI <18.5kg/m<sup>2</sup>)は 0.8%と報告されているが(厚生労働省)、国内外の先行研究においての在宅療養高齢者の低栄養リスク者はさらに高い割合で報告されている。

低栄養の把握に MNA-SF を用いたわが国の先行論文(3 報)によると、在宅療養要介護高齢者 511 名(81.2±7.9 歳)のうち低栄養(MNA-SF: 0-7)は 16.2%、低栄養のおそれあり(MNA-SF: 8-11)は 50.5%(Hirose, *et al.* 2014)、8 地域の在宅療養要介護高齢者 716 名(83.2±8.6 歳)のうち低栄養(MNA-SF: 0-7)は 13.3%、低栄養のおそれあり(MNA-SF: 8-11)は 51.7%(Kikutani, *et al.* 2013)、在宅療養要介護高齢者 286 名(84.5±7.9 歳)のうち低栄養(MNA-SF: 0-7)は 14.0%、低栄養のおそれあり(MNA-SF: 8-11)は 55.2%(Furuta, *et al.* 2012)であった。

一方、国外においては、スウェーデンの在宅非療養高齢者 465 名(78.5±3.7 歳)のうち低栄養高リスク(SCREEN II:0-49)は 29.9%、中等度リスク(SCREEN II:50-53)は 34.8%(Westergren A, *et al.* 2014)、ドイツの在宅療養高齢者 309 名(80.9±7.9 歳)のうち低栄養(MNA-SF: 0-7)は 14.9%、低栄養のおそれあり(MNA-SF: 8-11)は 41.1%。同様に MNA で評価した低栄養(MNA: 0-16.5)は 13.6%、低栄養のおそれあり(MNA: 17-23.5)は 57.6%と報告されている(Kiesswetter, *et al.* 2014)。

基本チェックリストにおける低栄養の把握基準は、低体重でしかも体重減少がみられる者を把握しているが、低栄養とその重度化防止の観点からは、「低栄養のおそれのあり」を含んだ把握を、その効率的な介入方法と合わせて検討する必要がある。また、後期高齢者には「閉じこもり」や「食の問題」が深刻であることから、訪問による低栄養の簡便なスクリーニング、たとえば介護予防・生活支援サービス事業の配食サービス等に、低栄養に関する簡便なチェック機能をもたせることなどが検討されることが必要である。

## 3)低栄養の関連要因からの問題把握のためのアセスメント項目の検討

低栄養はフレイルの概念において重要な因子であり、サルコペニア、基礎代謝の低下、消費エネルギー量の低下、食欲低下などを含めた一連のフレイル・サイクルとして互いに関連するとされている(葛谷, 2015)。そこで、低栄養の関連要因

を探ることは、低栄養を早期に改善し、その重度化を予防するための個別の介入計画作成のためのアセスメント項目を検討するうえで重要である。

先行研究によれば、全国の介護保険施設入所者 1,646 名(85.7±8.7 歳)において、低栄養(BMI <18.5kg/m<sup>2</sup>)と関連する、食事の観察による具体的な徴候・症状は、【摂食・嚥下困難】として、「嚥むことが困難」(オッズ比: 1.71)、「口に水をふくむことができない」(オッズ比: 1.6)等、【口腔内の問題】として、「咀嚼力に問題がある」(オッズ比: 1.34)等、【姿勢保持の問題】として、「座位保持困難」(オッズ比: 1.33)等、【認知機能の低下による問題】として、「拒食・偏食」等であった(杉山・高田他、2015)。

一方、在宅療養要介護高齢者 1,142 名(81.2±8.7 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)は要介護度が高いほど有意に増加がみられている(P<0.001)(榎他、2014)。在宅療養要介護高齢者 1,142 名(81.2±8.7 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)に関連する因子は、「ADL」(オッズ比: 0.98)、「過去 3 か月以内の入院歴」(オッズ比: 3.95)、「摂食・嚥下機能低下」(オッズ比: 2.05)、「認知機能低下」(オッズ比: 1.56)であった。(榎他、2014)。地域在住高齢者 511 名(81.2±7.9 歳)および介護施設入所高齢者 587 名(85.1±7.8 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)に関連する因子は「Geriatric Conditions(視覚機能障害、聴覚機能障害、転倒、膀胱制御、認知機能障害、運動障害、摂食・嚥下障害、食欲低下)」のうち 8 つ該当(オッズ比: 2.51)、6 つ該当(オッズ比: 2.21)(Hirose *et al*,

2014)とされている。さらに、地域在住高齢者 716 名(83.2±8.6 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)に関連する因子は、「バーサルインデックス」(オッズ比: 0.965)、「咬合状態が(良好に対して)義歯により維持」(オッズ比: 1.704)、「(良好に対して)機能的に不完全」(オッズ比: 3.189)とされている (Kikutani, *et al.*, 2013)。

在宅療養要介護高齢者 532 名(81.8±8.6 歳)において低栄養(BMI <20.0kg/m<sup>2</sup>)と関連する有意な因子は、「要介護度が重度」(オッズ比: 1.81)、「食事に関する心配ごとあり」(オッズ比: 1.59)、「食欲がない」(オッズ比: 2.07)であり(古明地他、2015 現在投稿中)、介護保険施設入所者(144 施設 604 名)の 1 年後の食事摂取量改善に対して、「管理栄養士常勤配置数 100 床あたり 2 名以上」(オッズ比: 2.08)(古明地他、2012)とされている。

さらに、地域在住要支援高齢者 133 名(75 歳以上 78.9%)の低栄養(MNA-SF: 0-7)と関連する因子として、「食欲がない」(オッズ比: 5.81)、「社会的関係性が希薄」(オッズ比: 2.99)であり、「食欲がない」ことの関連要因は、「うつ傾向」「奥歯でしっかり嚥むことができない」「スーパーまでの所用時間(徒歩)11 分以上」であった(長瀬、杉山他、2015 現在未発表)。在宅高齢者 130 名(72.2 ± 4.3 歳)において、低栄養(MNA-SF: 0-7)との関連する因子は、「うつ傾向」(beta=-0.27, p=0.005)、「健康意識が低い」(beta=0.25, p=0.009)、「食事準備が困難」(beta=0.21, p=0.02)であった(Iizaka, *et al.* 2008)。

さらに、国外のメタアナリシスより、地域・施設・病院の高齢者を対象とした

15 研究のメタ分析の結果、低栄養(MNA等)の高齢者は QOL(SF-36 等)が低い(オッズ比: 2.85)ことが報告されている(Rasheed, *et al.* 2013)

以上を包括的に検討してみると、低栄養の関連要因には、口腔機能の問題、嚥下機能の低下、食べる姿勢の保持困難、認知症機能の低下による拒食・偏食、運動機能の低下、過去3か月以内の入院歴、食欲がない、社会的関係性の問題、うつ傾向、健康意識が低い、食事準備が困難、買い物困難などがあげられ、これらの要因は、今後の栄養介入計画作成のためのアセスメント項目の検討にあたって活用することができる。

#### 4)低栄養への効果的な栄養介入の方法

国内の介入研究で地域在住低栄養高齢者に対する栄養介入の効果を示した報告は乏しい。

国外のメタアナリシスより、地域・施設・病院の高齢者を対象とした13介入研究(RCT)のメタ解析の結果、栄養介入(エネルギー・たんぱく質付加等)により身体的 QOL(オッズ比: 0.23)および精神的 QOL(オッズ比: 0.24)が改善したことを報告している(Rasheed, *et al.* 2013)。

また、フィンランドの介入研究より、在宅療養高齢者 159 名(83.1±5.1 歳)において、登録栄養士(registered dietitian: 管理栄養士に相当)による個別栄養指導を実施した群(n=77)では、対照群(n=82)に比べ 1 年後の栄養状態がよい(オッズ比: 2.61(95%CI: 1.67-5.56))ことを報告している(Nykanen, *et al.* 2012)。一方、わが国の地域在住のプレフレイル高齢女性に

対する栄養介入と運動介入を同時に実施した群では、其々の単独群に比べて、筋力(握力)のみならず、QOL(身体的 QOL 及び精神的 QOL のいずれも)が上昇したことを報告している(Kwon, *et al.* 2015)。

地域の後期高齢者の栄養介入については、①通所型や訪問型による管理栄養士による個別の栄養指導 ②運動や口腔とともに集団(教室やグループ)を対象に行う栄養介入 ③他の専門職やボランティアによる介入にコンサルテーションして繋げること ④エネルギー・たんぱく質付加を配食サービスやそれらが高密度に含まれる食品や栄養補助食品の負加による介入 ⑤買い物(同行を含めて)支援や共食の場の提供などの生活支援サービスなどが考えられる。高齢者の低栄養のリスク状況やその関連要因のアセスメントから、その課題解決のためにこれらの幾つかの介入方法に適切に振り分ける機能が必要であり、効果的な栄養介入が推進されることが求められる。

しかし、管理栄養士の個別の栄養介入を要する者に対しては、対応できる管理栄養士が地域において十分に配置されていないこと、あるいは、市町村にもスーパーバイズ機能は十分ではないことは緊急な解決が求められる。

#### 5)過栄養への介入において配慮すべきこと

エネルギー収支バランスの概念において、過栄養は体重増加・過体重として表れ、肥満・メタボリックシンドローム・生活習慣病につながり、ひいては動脈硬化性疾患を誘導する。しかし、生命予後



の観点から、後期高齢者における過栄養・過体重が及ぼす健康影響についてはまだ結論が得られていない。「日本人の食事摂取基準(2015年版)」では、観察疫学研究の結果から得られた総死亡率、疾患別の発症率とBMIとの関連、死因とBMIとの関連、さらに、日本人のBMIの実態から総合的に判断された、目標とするBMIの範囲は70歳以上で21.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>と成人よりも下限値が高く設定されている。そして、介護予防の観点から、脳卒中をはじめとする疾病予防とともに、低栄養との関連が深い高齢による虚弱を回避することが重要であり、その背景要因や個々人の特性を十分に踏まえた対応が望まれると記載されている。一方、欧米では、肥満(BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上)がフレイルティに関連すると報告されているが、日本人の高齢者でBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合は極めて少なく、日本人にこのデータを当てはめるには今後の検証が必要であるとしている(日本人の食事摂取基準 2015年版)。

また、高齢者は一つないし複数の疾患を有している場合が多く、特に糖尿病や慢性腎臓病(CKD)においては合併症予防、重度化予防の観点から肥満の是正や血糖値・HbA1c・血圧等の管理は重要である。一方で、年齢とともにエネルギー摂取量が減少している高齢者、特に、意図しない体重減少を伴う場合や食事摂取量の少ない75歳以上の高齢者においては、食塩やたんぱく質の制限により低栄養や脱水を招き、かえって腎機能障害を進行させてしまう危険性もあることから、肥満を伴う高齢者のCKDへの治療介入では、過

剰な食事制限や無理な運動負荷に陥らないよう配慮したうえでの長期的な腎機能障害進行抑制を目的とした積極的な体重の適正化が推奨されている(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013)。

したがって、後期高齢者の過栄養に対しては、疾病の管理においてその時点での体重や体重変化、食事摂取量等を十分考慮する必要がある。適切な体重管理は合併症予防、重度化予防の観点から重要であるが、一方で低栄養やそれに伴う虚弱に陥らないよう配慮し、個別的な対応をとることが求められる。

#### 6)地域高齢者の低栄養への栄養ケア・マネジメントの現状と提言

わが国における高齢者の低栄養の問題は、かつて国の研究機関であった国立病院管理研究所と国立健康・栄養研究所との研究によって社会問題として取り上げられ、栄養ケア・マネジメント(Nutrition care and Management, 以下 NCM)が、「個々人に最適な栄養ケアを行い、その実務遂行上の機能や方法、手順を効率的に行うためのシステム」として誕生し20年余が経過している(1996-1999)。この間に、現在の地域包括ケアシステムにおける低栄養に対応した切れ目のない NCM の体制づくりは行われてきたものの、病院・施設以外の地域の訪問及び通所での栄養改善サービス(栄養相談)を担う管理栄養士の配置が推進されていないことから、実際の運用は十分に推進されていない。(図1)

本報告における近年の先行研究の検討からは、高齢者の低栄養は死亡・入院・

施設入所等の健康関連イベントの発生と関連し、地域での継続した生活の維持を障害することになるは明らかであり、介護保険や医療費の増大の大きな原因となっていると考えられる。しかも、地域の後期高齢者の閉じこもりや買い物困難に伴い低栄養の問題は深刻化している。そこで、上記の先行研究の検討結果から、以下ことを提言する。

(1)低栄養防止の観点からは、低栄養のおそれのありの者を含んだスクリーニングを、その効率的介入と合わせて検討する必要がある

(2)低栄養の訪問による簡便なスクリーニング、たとえば配食サービス等による簡便なチェック等を検討する必要がある。

(3)低栄養の背景にある問題を把握し対応するためには、先行研究結果を踏まえて簡便なアセスメント項目を検討する必要がある。

(4)低栄養へのエネルギー・たんぱく質の補給による栄養介入効果は明らかであるが、その方法として①通所型や訪問型による管理栄養士による個別栄養指導 ②運動や口腔とともに集団(教室やグループ)での栄養介入 ③管理栄養士によるコンサルテーションを受けた専門職やボランティアによる介入 ④配食サービスや適切な食品の負加 ⑤買い物(同行を含めて)支援や共食の場の提供などの生活支援サービス等があり、対象者や利用可能な社会資源に応じてこれらを適切に振り分け、効率的な栄養介入を提供するためのマネジメントが推進される必要がある。

(5)訪問型及び通所型の個別の栄養介

入や、他職種・ボランティア等への助言を担う管理栄養士や市町村において全体の仕組みづくりや人材教育を担うことのできる管理栄養士の配置を緊急かつ強力に推進することが必要である。

# 地域包括ケアシステムにおける栄養ケア・マネジメント体制

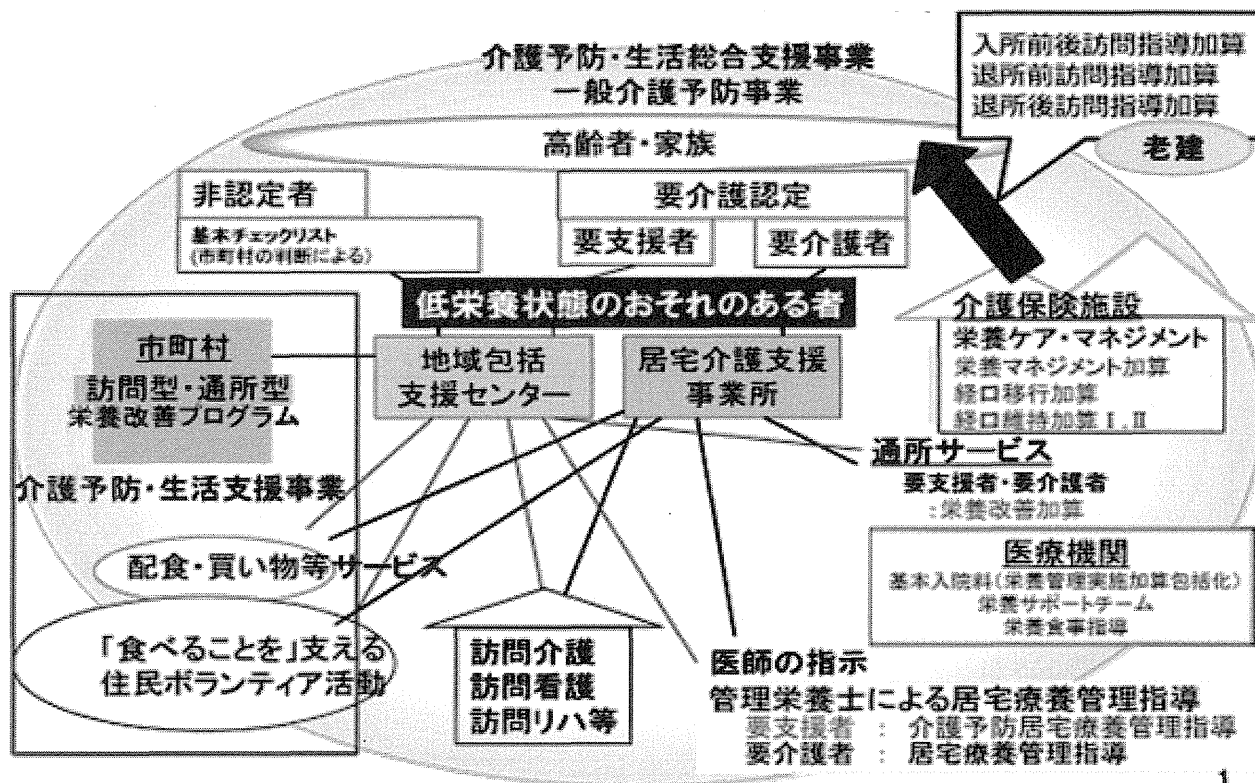


図1 地域包括ケアシステムにおける栄養ケア・マネジメ

## 8) 後期高齢者における認知症に関する保健事業

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

分担研究報告書

後期高齢者における認知症に関する保健事業

研究分担者 島田裕之

(国立長寿医療研究センター・老年学・社会科学研究所センター予防老年学研究部 部長)

### 研究要旨

認知症は、団塊の世代が後期高齢者になるにしたがって有病者数が増加し、今より大きな問題になってくることが予想される。認知症の発症遅延に関する後期高齢者を対象とした明確なエビデンスは未だ確立していないが、高齢期における運動を中心とした身体活動と認知機能向上の取り組みを促進することが現在最も可能性の高い予防方法であろう。今後は、この取り組みを多くの高齢者が実施できる体制を整備していくことの必要性に着目して概説した。

#### 1) 認知症予防に関するこれまでの研究成果

##### (1) 認知症予防の重要性

認知症は加齢とともに増加し、80歳代から急激に有病率が向上し、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左)<sup>1</sup>。とく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右)<sup>1</sup>。認知症の増加にともなって社会保障費や家族の就労困難等の間接費用が上昇し、日本全体の認知症関連費用は約3兆5000億円に達し、全世界においては米国に次ぐ世界第2位の費用となっている<sup>2</sup>。団塊世代が今後10~20年の間に認知症の好発年齢を迎え、

その予防が急務の課題となっている。平成27年2月に認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)が発表され、「認知症の人の意志が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指す」とした基本理念のもとに多くの戦略が実施されることになる。具体的には、①認知症への理解を深めるための普及・啓発の推進、②認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供、③若年性認知症施策の強化、④認知症の人の介護者への支援、⑤認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進、⑥認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発及びその成果の普及の推進、⑦

認知症の人やその家族の視点の重視、といった7つの柱を中心とした施策の展開がなされていく。予防に関しては十分な科学的根拠が不足している状態であるため、⑥研究開発において、「ビッグデータを活用して地域全体で認知症予防に取り組むスキームを開発」といった課題が設けられ、今後、認知症予防に関する科学的根拠の検証がなされる予定となっている。

### (2) 認知症の危険因子

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。認知症は人生の最終期に生じる例が多いため、数年の発症遅延が達成できると、期待できる発症率の減少は大きいことが知られている。ALZHEIMER'S AUSTRALIAから報告された認知症発症遅延による効果は、2020年に介入を開始した場合、2年間発症を遅延できた時には2050までに13%の累積の新規発症を防ぐことができ、5年間遅らせることができれば30%の新規発症を防げると試算された。

認知症の発症遅延のためには、危険因子の排除と保護因子の促進が必要となる。認知症の危険因子をみると、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、老年症候群等因子があげられ、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2)。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。

### (3) 運動と認知症

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低コストで実施でき、短期間で効果を得ることが期待できることから、認知症予防の具体的方法として期待されている。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。たとえば、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<sup>3</sup>。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<sup>4</sup>。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<sup>5</sup>。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、その後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、身体活動や運動の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<sup>6</sup>。さらに、認知機能低下がみられる高齢者の中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 2.3 倍 AD の発症リスクが上昇すると報告されている<sup>7</sup>。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<sup>8</sup>、歩行速度が認知機能低下<sup>9</sup>や認知機能障害<sup>10</sup>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いことがわかる。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中でも持久力（運動耐容能）が脳容量と正の相関をもつとされ、中でも

海馬の容量との密接な関係があるとされている<sup>11</sup>。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。

#### （4）認知症発症に対する危険因子の影響度

また、近年のシステマティックレビューによると、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とされた<sup>12</sup>（図3）。この結果は、認知症の予防のためには、習慣的な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。また、高齢期において運動習慣を身につけることは、身体機能の向上につながり身体的フレイルや要介護状態の予防のためにも重要であり、実施を勧奨することに間違いはないだろう。

#### （5）運動による認知症予防のメカニズム

運動の実施がアルツハイマー病予防に対するメカニズムは多様な因子が考えられ、それらが複合的に作用することで効果を発揮するものと考えられる。運動の効果を類型化すると、運動器系の要因、神経系の要因、循環器系の要因に分類できる（表1）<sup>13,14</sup>。

運動器系の要因としては、運動の実施によって運動機能の諸要素が向上し、活動しやすい身体を形成することができ活動量の向上が期待できる。また、運動機能の向上は転倒の抑制につながり、転倒による頭部

外傷の予防がアルツハイマー病予防に対して有効性を発揮する可能性が考えられる<sup>15</sup>。

神経系の要因としては、BDNF やインスリン様栄養因子 I (insulin-like growth factor I: IGF-I) の脳内発現が運動にともなって向上し、これらが海馬領域の可塑的变化をもたらすことが多数報告されている<sup>16,17</sup>。ヒトを対象とした BDNF の脳に対する効果を報告した研究は多くはないが、加齢に伴い血清 BDNF は減少し<sup>18</sup>、運動の実施による脳容量増加と血清 BDNF との関係が報告され<sup>19</sup>、1年間の有酸素運動の実施により記憶を司る海馬の容量が増加したと報告された<sup>19</sup>。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。とくに BDNF の効果は、記憶に重要な脳の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<sup>20,21</sup>。また、最近の報告では、筋タンパクである 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<sup>22</sup>。また、神経病理変化に対する運動の効果として考えられるのは、疎水性アミノ酸残基のアミノ末端側でペプチド結合を切断する膜貫通型のメタロエンドペプチダーゼであるネプリライシンの働きである。ネプリライシンは、アミロイド  $\beta$  分解酵素であり、この活性が下がると脳内アミロイド  $\beta$  のレベルが上昇することが知られている<sup>23,24</sup>。ネプリライシンの脳内活性が、身体活動度と密接な関係を有しており、アルツハイマー病の予防に日常身体活動の向上が寄与する可能性が示唆されている<sup>25</sup>。また、アセチルコリンは、学習時の重要な神経伝達物質であるが、加齢とともに

海馬における放出が減少する。運動は海馬におけるアセチルコリンレベルを上昇させ<sup>26</sup>、これが神経新生を促す可能性が示されている<sup>27</sup>。病理解剖による知見においては、アミロイド  $\beta$  の蓄積があるにも関わらず、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<sup>28</sup>。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海馬に対する良好な影響が、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。

循環器系の要因としては、全身運動によって代謝が充進し、身体組成の適正化、高血圧の予防と制御、脂質代謝の適正化、インスリン抵抗性の改善、炎症マーカーのレベル低下、毛細血管の増加、脳血流低下の減少、脳の酸化ヘモグロビンレベルの向上、脳の虚血耐性の上昇など多様な効果があり、アルツハイマー病の危険因子の減少や保護因子の促進が期待できる。これらの潜在的な予防のメカニズムが想定されるが、おそらくどれかひとつの要因で運動が認知症の抑制に効果を発揮すると考えるより、複合的な要素による総体としての効果が存在すると考える方が妥当であると思われる。

#### (6) 認知症予防の焦点

認知症ではないが正常とも言い難い軽度の認知機能低下を有する状態は、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) と呼ばれ、認知症を発症する危険が高い<sup>29</sup>。MCI は認知症に移行する危険性が高い反面、正常の認知機能に回復する場合もあり<sup>30,31</sup>、認知症予防を積極的に推進すべき状態と考

えられる。たとえば、記憶に問題を有する健忘型 MCI 高齢者の半数、および記憶以外の認知機能にも問題を持つ MCI 高齢者の 3 分の 2 が、3 年間の追跡期間中にアルツハイマー病へ移行することが示されている<sup>32</sup>。また、Petersen らの報告によると、正常な認知機能を有する高齢者の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の発症は年間 10~15%であり、MCI は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<sup>33</sup>。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て報告もあり<sup>34</sup>、MCI の状態から脱却することが認知症を予防もしくは発症を遅延させることにつながるものと考えられる。そのため、認知症予防を目的とした介護予防においては、とくに MCI 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。我々が実施した 5104 名の高齢者を対象とした MCI のスクリーニング検査では、地域における約 19%の高齢者が MCI と判定された<sup>35</sup>。これらの結果は、潜在的に認知症予防対策を必要とする高齢者が地域に多数存在し、積極的な予防対策の必要性を示唆している。

#### (7) 高齢者に対する運動療法のエビデンス

現時点では認知症ではないが、その危険性が高い MCI 高齢者が認知症予防のための中核的な対象となり、これらの高齢者の認知機能の低下抑制が介入研究の主要な気血とされている。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<sup>36</sup>。

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<sup>37-39</sup>。オランダで実施されたランダム化比較試験 (randomized control trial: 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活動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。ウォーキングは、有酸素能力の向上を目指し 3 メッツ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、プラセボ活動ではリラクゼーション、バランス、柔軟体操などの 3 メッツ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<sup>37</sup>。

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<sup>38</sup>。



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 CDR 1 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 CDR 1 以上へ移行した(オッズ比:5.3、95%信頼区間:1.6~18.3)<sup>39</sup>。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は、運動のみではなく、認知課題を同時に実施するコグニサイズ(図 3)を考案して MCI 高齢者を対象としたランダム化比較試験を実施した。その結果、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。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)の向上や、脳萎縮の進行抑制効果も認められた<sup>40</sup>。また、その後実施した 308 名を対象としたランダム化比較試験においても、同様の効果が確認され、運動による認知機能向上に対する効果が確認された。これらの結果は、認知症予防のための取り組みとして運動介入を実施する場合にコグニサイズを導入することで、より高い効果を期待できることを示唆するものであり、介護予防事業等での実施が望まれる。

#### (8) 運動以外の認知症予防の方法

運動以外の介入方法として、知的活動への参加が介入手法として用いられており、認知機能の向上に有効である可能性が示されている<sup>41</sup>。ただし、その効果は一定の見解が得られているわけではなく、今後の大規模研究による検証が必要である。

また、近年報告された 1260 名の認知機能が低下した高齢者を対象としたランダム化比較試験では、食事、運動、認知トレーニング、血管病リスクの管理を組み合わせたプログラムが、高齢者の認知機能の向上に有効であると報告がなされた<sup>42</sup>。また、いくつかの小規模な研究において、運動や認知トレーニング単独より複合したアプローチの方が認知機能に対して効果的であることが示唆されている<sup>43-45</sup>。そこで国立長寿医療研究センター予防老年学研究部において、認知症予防のために運動と認知トレーニングを組み合わせたコグニサイズを考案した。運動のみよりコグニサイズを実施した方が脳の活性化が期待でき、コグニサイズを含んだ運動の効果を検証した試験の結果では、認知機能の向上や、脳萎縮の進行抑制効果が認められている<sup>40</sup>。これらの結果は、認知症予防のための取り組みとして運動介入を実施する場合にコグニサイズを導入することで、より高い効果を期待できることを示唆するものであり、運動教室等での実施が望まれる。また、運動は認知機能以外に多くの疾病の予防に有効であることが明らかにされており<sup>46</sup>、健康保持のために実施した方がいいことは確実であるため、広く推進していく必要があると考えられる。

## 2) 認知症予防を目的とした保健事業の内容

### (1) リスクの自覚

認知症を予防するためには、個々人が能動的に活動的なライフスタイルを確立することが重要であることが先行研究によって示唆されている。能動的な健康行動の促進のためには、疾病予防の重要性を理解し、自己の状態が予防のための取り組みをはじめなければならない状態にあるかどうかを客観的に知ることにある。

認知症のリスクの把握のためには、アミロイドの蓄積や脳の糖代謝のパターンによって比較的早期から異常性を明らかにできるが、これらの高額な検査をすべての高齢者に実施することは非効率である。健康診査等で広く実施可能な方法としては、認知機能検査が適当であると考えられる。従来から実施されてきた認知機能検査は、信頼性、妥当性が検証され、認知症の診断や治療方針の策定のために有益であるが、多くの検査は年齢階級ごとの標準値や分散が明確ではなく、検査の実施に高度な知識を必要とする。そのため、地域において認知症のリスクのスクリーニングを目的としての実施は限定されてきた。近年では、PCを用いて簡便に実施可能な認知機能検査システムが多数提唱され、地域保健においても実施が可能となった。国立長寿医療研究センターでは、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT)を開発し、約9,000名の高齢者データベースを用いて、5歳年齢階級、教育歴別の標準値と分散から、客観的に認知機能の低下を把握できるシステムを開発した(平成27年11月にソ

フトウェアを一般公開予定)。また、この検査を実施するためのマニュアルの完備、研修システム構築も終了している。信頼性、妥当性に関する論文は国際誌に23論文が報告されており、国際的にも認められた評価方法として学術的には確立している。

### (2) 地域での脳機能チェック

NCGG-FATは、約20分でMCIの判定をすることが可能であり、手軽に実施可能である。検査の実施は研修や自己学習によって誰でも実施が可能であり、高度な専門知識は必要ない。そのため、クリニック、保健センター、介護保険事業所など、どこでも実施が可能である。現在は、より簡便に実施が可能となるように対象者本人だけで検査の実施が可能なシステムを構築中であり、これを用いれば多忙なクリニックでも、診療の待ち時間等で十分実施可能となる。検査結果は、電子化して蓄積されるので後の保健事業に活用する際のデータ解析や加工が容易であり、経費を最小限に抑えられる。また、結果は高齢者にもわかりやすい5段階評価で出力されるため、自己の状態を客観的に知ることができる。

### (3) 一次スクリーニングのための質問紙調査

より簡便には質問紙検査によって一次スクリーニングする方法も検討する価値がある。認知症のスクリーニングとして主観的認知機能低下の訴えがよく用いられており、リスク判定の有効性が示されているが、やはり客観的評価と比較すると、その精度は落ちる。また、日本人高齢者を対象に主観的認知機能低下を聴取すると、謙遜することへの美德からか高率に低下の訴えが認められる。そのため、リスク把握の精度は

低下するので、質問紙を用いて評価する場合には主観的認知機能低下とともに他の要因についても同時に聴取して分析する必要があるだろう。現時点では認知症のリスクを早期に把握するための適切な質問調査方法は明らかではない。

#### 【(4) 地域資源を活用した予防活動の推進】

先行研究から、十分な大きさの効果といえないまでも、身体や知的活動の実施が認知機能に対して良好な影響を有することが示されている。これらは高齢者本人が能動的に取り組む姿勢を持つことが前提となり、意識づけが重要な課題となる。健康行動の開始のためには、自身の状態の客観的な評価と対処方法に関する知識が必要である。また、運動する場や人的環境が運動の開始や継続に重要な役割を果たすため、地域資源を活用して環境づくりを考慮する必要がある。

#### (5) まとめ

認知症は、団塊の世代が後期高齢者になるにしたがって有病者数が増加し、今より大きな問題になってくることが予想される。認知症の発症遅延に関する明確なエビデンスは未だ確立していないが、運動を中心とした活動を促進することが今すぐできる予防方法であろう。今後は、この取り組みを多くの高齢者が実施できる体制を整備していくことが必要だろう。

文献

1. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. Geneva: WHO Press; 2012.
2. Wimo A, Winblad B, Jonsson L. The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimers Dement.* 2010;6(2):98-103.
3. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):73-81.
4. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001;58(3):498-504.
5. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2010;58(7):1322-1326.
6. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older

- persons. Archives of neurology. 2009;66(11):1339-1344.
7. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006;63(12):1763-1769.
  8. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2007;78(9):929-935.
  9. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, et al. Assessing the Temporal Relationship Between Cognition and Gait: Slow Gait Predicts Cognitive Decline in the Mayo Clinic Study of Aging. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2012.
  10. Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2010;67(8):980-986.
  11. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. Neurology. 2008;71(3):210-216.
  12. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011;10(9):819-828.
  13. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. Clin Interv Aging. 2014;9:51-62.
  14. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clin Proc. 2011;86(9):876-884.
  15. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. Neurology. 1995;45(3 Pt 1):555-557.
  16. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Experimental physiology. 2009;94(10):1062-1069.
  17. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. The Journal of neuroscience : the official