

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

総括研究報告書

認知症の予防と認知症者のリハビリテーションのガイドライン作成

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター センター長

研究要旨

本研究の目的は、レビューによる認知症予防や認知症者のリハビリテーションに効果的な介入方法を検討し、大規模に実施可能な介入プログラムを開発し、ランダム化比較試験（**randomized controlled trial: RCT**）にて認知機能に対する効果を検証することとする。

今年度においては、介入プログラムの開発として、候補であるウォーキングをより効果的に一人でも実施できるようにするために、ツールを用いた方法の中で **Nordic Walking (NW)** に着目し、NW の方法および効果についてレビューした。NW の長所を運動プログラムに取り入れることで効果的な運動習慣化が期待できるが、認知機能低下抑制に対する効果を検証する必要があると考えられる。また、システマティックレビューにより、身体、知的活動の2種類の介入において、介入頻度や介入時間、および対象者の参加率が認知機能の維持・向上における介入効果に及ぼす影響について検討した。各活動におけるサブグループ解析によって、介入効果の違いが明らかとなり、認知症予防を目的とした介入事業を実施する際に考慮すべき点が示唆された。さらに、1年以上の長期の運動介入が、認知症発症および **MCI** 発症抑制に寄与するかについては、いずれも対照群に比べて運動群が明らかに発症率を抑制できたとする差異は認められなかった。真の認知症の発症予防を明確にするには、より多くの対象者を長期にわたって観察する必要がある。認知的フレイルにおいては、各コホートによって操作的な定義が一貫されておらず、有病率にはばらつきが大きく、一定の統制された操作的な定義の確立が必要であると考えられた。

分担研究者

土井 剛彦（国立長寿医療研究センター予防老年学研究部・室長）

牧迫 飛雄馬（鹿児島大学学術研究院医歯学域・教授）

研究協力者

上村 一貴（富山県立大学）

井平 光（国立がん研究センター）

澤 龍一（日本国際交流センター）

大久保 善郎（Neuroscience Research Australia）

堤本 広大（国立長寿医療研究センター）

中窪 翔（国立長寿医療研究センター）

金 珉智（国立長寿医療研究センター）

栗田 智史（国立長寿医療研究センター）

石井 秀明（国立長寿医療研究センター）

A. 研究目的

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

認知症予防を目指した取り組みとして、昨年度の成果をもとに非薬物療法のなかでもウォーキングによる運動の実施が大規模集団を対象可能とするポピュレーションアプローチの確立につながると考えられた。大規模集団に適用可能な認知症予防プログラムを開発するためには一人での運動実施が求められ、ウォーキング形式の中でも、両手に1本ずつ計2本のポールを持って歩く歩行様式であるノルディックウォーキング（Nordic Walking; NW）による歩行介入の効果が検証されてきた。そこで、今年度は、NWの先行研究をもとに、NWの方法および効果について要約し、認知機能に及ぼす影響について検討した。さらに、これまでに得られた知見を統合し、次年度に実施する効果検証研究で行うプログラムの開発を実施した。

2) 認知症予防に関するシステマティックレビューと効果検証（土井）

本研究の目的は、システマティックレビューによって、認知症予防に資する効果的な介入方法を検討することとした。高齢者を対象に認知機能維持・向上のために検証されてきた非薬物療法のなかでも、日々の生活における活動に着目し、身体、知的、社会活動を介入内容に取り入れた研究を精査し、どのようなプログラム構成であれば効果が担保されるかについて検証した。今年度は、身体活動および知的活動を用いた介入に焦点を当て、介入プログラムの開発に直結する頻度、時間におけるサブグループでの解析を実施した。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー（牧迫）

本研究では、認知症もしくはMCIの

発症をアウトカム指標に設定し、1年以上の長期にわたる運動介入が与える効果についてのランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を探索的に調べ、運動介入による認知症もしくは MCI の発症の予防に対する効果の可能性を検証した。また、高齢者における身体的なフレイルに認知機能の低下や障害を併存した状態である認知的フレイルにおいて、これまでに報告されているコホート研究における認知的フレイルの操作定義をまとめ、認知的フレイルの有病率に関するメタアナリシスを行い、推定の有病率を算出することを目的とした。

B. 研究方法

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

NW について、歩行様式、使用する器具について基礎情報を含め先行研究等に基づいて要約した。ただし、本邦においては、2本のポールを持って歩く歩行様式を「ノルディックウォーキング」だけでなく、「ポールウォーキング (Pole Walking: PW)」、「ストックウォーキング」とも呼称されているため、それらを含め確認した。また、NW による種々の効果についても同様に、先行研究およびシステマティックレビューについて探索的に検証した。

2) 認知症予防に関するシステマティックレビューと効果検証 (土井)

各活動におけるシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験 (randomized

controlled trials: RCT) のデザインを用いた研究を選択した。対象言語は英語または日本語とした。研究対象者については、身体活動および知的活動においては、最低年齢が 60 歳以上で、認知機能に問題がないか、いずれかの基準で軽度認知障害と判定され、地域在住者を対象とする研究を選択した。

身体活動における介入は、運動プログラムを実施した介入研究を選択し、知的活動における介入は、認知的活動を要するプログラムを実施した介入研究を選択した。主要アウトカムは、神経心理検査および複合的な検査バッテリーによって評価した認知機能とした。今年度の分析においては、認知機能は、注意力、実行機能、全般的機能、記憶 (遅延)、処理速度を用いたものを対象とした。本研究においては、身体活動および知的活動ともに、以下の分類をもとにした分析を実施した。介入頻度 (週 3 日以上 or 週 3 日未満)、総介入時間① (4320 分以上 or 4320 分未満)、総介入時間② (2880 分以上 or 2880 分未満)、対象者の参加率 (80%以上 or 80%未満) とした。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

1年以上の長期の運動介入によって認知症の発症抑制に寄与するか否かを検証するために、RCT により運動介入の効果について認知症発症および MCI 発症をアウトカム指標として設定している先行研究を探索的に調べた。また、認知的フレイルの有病率を報告している国際的で代表的なコホート研究の結果から、メタアナリシス

を行った。また、各コホート結果の異質性についても確認した。

（倫理的配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

NW は、踏み込んだ足とは対側の手に持ったポールを身体後方に向けて斜めに突く方法で行う歩行であり、動作の基本は通常歩行と同様であるが、歩行中の前脚の踵付近か更に後ろの地面にポールを突き、そのまま後方に押し出して推進力とするため、通常歩行よりも歩幅と歩行速度が増加しやすい。NW の効果は健康成人だけでなく、肥満、腰痛、関節疾患、Parkinson 病、糖尿病、などの領域においても検証され、システマティックレビューでは様々な疾患を有する患者の安静時心拍数、血圧、運動能力、最大酸素摂取量、生活の質に有益な効果を及ぼすため、一次および二次予防に推奨されると結論付けられている。

高齢者における NW の効果についてのシステマティックレビューにおいては、NW は高齢者において安全で実行可能性の高い有酸素運動として、心血管機能、筋力、姿勢バランス、生活の質を高める有効な介入方法であると結論付け、「週 2 回以上、中等度から高強度 (RPE 13-16) での NW 実施」

を推奨している。一方で、認知機能に及ぼす効果についての報告は 1 件のみであり、NW によってイリシンおよび BDNF 濃度が増加するとともに認知機能が改善したことを示していた。

2) 認知症予防に関するシステマティックレビューと効果検証 (土井)

解析の対象となる論文数は、身体、知的、社会活動それぞれで 48 件(総対象者は 4501 名)、114 件 (19825 名)、17 件 (2437 名)であった。

身体活動における全体での分析の結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。介入頻度に基づくサブグループ解析では、週 3 回以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。週 3 回未満の研究での分析結果においては、実行機能に対して有意な介入効果を認めた。総介入時間に基づくサブグループ解析では、4320 分以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。4320 分未満の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。また、2880 分以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。2880 分未満の研究での分析結果においては、実行機能、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。対象者の参加率に基づくサブグループ解析では、80%以上の参加率の研究での分析結果においては、注意力、実行機能に対して有意な介入効果を認めた。80%未満の参加率の研究

での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。

知的活動における全体での分析の結果においては、すべての認知機能の項目に対して有意な介入効果を認めた。介入頻度に基づくサブグループ解析では、週3回以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。週3回未満の研究での分析結果においては、すべての認知機能の項目に対して有意な介入効果を認めた。総介入時間に基づくサブグループ解析では、4320分以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。4320分未満の研究での分析結果においては、すべての認知機能の項目に対して有意な介入効果を認めた。また、2880分以上の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。2880分未満の研究での分析結果においては、すべての認知機能の項目に対して有意な介入効果を認めた。対象者の参加率に基づくサブグループ解析では、80%以上の参加率の研究での分析結果においては、全般的認知機能に対して有意な介入効果を認めた。80%未満の参加率の研究での分析結果においては、認知機能によらず有意な介入効果が認められた。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

認知症発症についてのアウトカムデータが含まれていた報告は3件であり、認知症の発生率は、運動群 (n = 949) で3.7%、対照群 (n = 1017) では6.1%であった。また、MCI発症をアウトカムデータに設定し

た報告は1件のみであり、MCIの発生率は運動群 (n = 686) では10.2%、対照群 (n = 682) では9.1%であった。

また、日本、台湾、シンガポール、イギリス、イタリア、フランスで実施されている6つのコホートから認知的フレイルの有病率の報告がなされているが、各コホートにおける認知的フレイルの定義は、必ずしも統一された評価指標ではなく、認知的フレイルの有病率は0.95%~22.0%とばらつきのある結果が示されている。6つのコホートから報告されている認知的フレイルの有病率における異質性を確認したところ、強い異質性が認められた。

D. 考察

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

NWは、高齢者において安全で実行可能性の高い有酸素運動であり、身体機能や、生活の質を高める有効な介入方法であることがわかっている一方で、高齢者を対象としたNWによる介入研究においては、身体機能や一部、心理面への効果を検証するとどまる研究がほとんどであるため、NWによる認知機能への効果を検証することは、運動による認知症予防のエビデンスの構築に貢献すると考えられる。

また、運動と同時に認知的課題をこなすデュアルタスク・トレーニングおよびそれらを含む複合的運動プログラムによる先行研究より、認知機能の向上効果が期待されることが報告されている。そのため、有酸素運動、その中でも高齢者が一人でも安全に実施できると考えられるウォーキングに、NWやデュアルタスク・トレーニングの要

素を取り入れることで、多くの人に対して効果的な運動習慣化を図ることが期待できる。そのため、これらの要素をプログラムに取り込み効果検証を実施することで、地域高齢者に対するポピュレーション・アプローチの一つとして提示することが可能になると考えられる。

2) 認知症予防に関するシステムティックレビューと効果検証（土井）

本研究におけるサブグループによるメタアナリシスの結果より、各活動にもとづいた介入を実施する際に検討すべき点が明らかとなった。

身体活動による介入においては、週3回以上の頻度で実施した方が、週3日未満での実施よりも多様な認知機能において有意な改善効果が認められた。総介入時間においては、いずれのサブグループの場合においても、時間が長いグループの方がより多様な認知機能において有意な改善効果が認められた。一方で、時間が長いサブグループで実施した場合、有意な改善効果を認めたのは実行機能と全般的認知機能のみであったが、効果量はそれぞれ時間が少ないサブグループよりも大きかった。参加率については、実行機能については頻度によらず有意な効果が認められたが、80%以上では注意機能が、80%未満では全般的認知機能が実行機能に加えて有意な効果が認められた。注意機能の向上を目的とする場合には、参加率を高めるような工夫が積極的に求められると考えられる。

知的活動による介入においては、週3日未満の頻度で実施された研究においては検討したすべての認知機能で有意な改善効果

を認めた。週3回以上の頻度で実施された研究においては、注意機能、遅延記憶に関して効果が認められなかった。知的活動による介入においては、週3回未満の頻度での実施であっても介入効果が認められる可能性があると考えられる。総介入時間においても同様の傾向であり、今回採用したカットポイント（4320分および2880分）以上の介入時間でなくても介入効果が認められる可能性がある。一方で、時間が長いサブグループで介入を実施した場合には有意な改善効果を認めたのは実行機能と全般的認知機能のみであったが、効果量はそれぞれ時間が少ないサブグループよりも大きかったため、介入時間の担保によってより大きな効果が得られる可能性がある。参加率については、80%未満でも認知機能に対し有意な改善効果を認められたが、80%未満に該当する研究が多く、効果量と合わせて解釈を行う必要がある。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー（牧迫）

RCT デザインで1年以上の長期にわたる運動介入による認知症発症をアウトカムにした報告を検証した結果、認知症発症をアウトカムにしたRCTの3件、MCI発症をアウトカムにしたRCTの1件が抽出されたが、いずれも対照群に比べて運動群が明らかに発症率を抑制できたとする差異は認められなかった。これらの報告では、対照群にも運動以外の介入が行われていた。対照群に対する介入は運動トレーニングに比べると認知機能を改善する効果が小さいと推察され

るが、対照群においても認知機能の賦活につながる刺激が皆無であったとはいえない。例えば、対照群では健康教育や社会的な関わりが推進されており、これらの社会的な相互作用は脳の健康に寄与することも報告されている。そのため、介入を全く行わなかった場合と比較すると運動介入の効果は期待できるかもしれない。

認知的フレイルについては、メタアナリシスの結果より 4.8%の統合された推定有病率が示された。しかしながら、認知的フレイルの有病率の報告は 0.95%~22.0%とばらつきが大きく、さまざまな操作的な定義が使用されている。高齢期における生活機能障害や要介護といった有害事象の予防を推進していくためには、そのリスクを有する者への注意喚起は重要であるが、その割合が非常に少なすぎると、スクリーニングに多大な労力が必要となりすぎてしまい、効率的な予防活動には結びつきにくい。そこで、認知的フレイルに関しては、改訂した操作的定義の必要性やその改訂された定義による認知症の発症要因となり得ることが報告されており、新たな定義としての一般的な活用方法や有病率の算出などが今後必要であろう。

E. 結論

高齢者における運動としてNWの要素をもとにウォーキングを実施できるプログラムが有用である可能性があり、認知機能に与える影響を検証する必要性が示唆された。また、システマティックレビューのサブグループ解析により、望ましい頻度や

介入時間などが明らかになり、それらを検証するプログラムに反映する必要性が示唆された。さらに、真の認知症の発症予防を明確にするには、より多くの対象者を長期にわたって観察する必要があるため、今後における検討課題の一つである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Shimada H, Doi T**, Lee S, **Makizako H**. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimers Res Ther*, 11(1): 24, 2019.
- 2) **Shimada H, Doi T**, Lee S, **Makizako H**, Chen LK, Arai H. Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *J Clin Med*, 7(9), 2018.
- 3) **Shimada H, Makizako H**, Lee S, **Doi T**, Lee S. Lifestyle activities and the risk of dementia in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int*, 18(10): 1491-1496, 2018.
- 4) Kurita S, **Doi T**, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Kim M,

Shimada H. Cognitive activity in a sitting position is protectively associated with cognitive impairment among older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 19(2): 98-102, 2019.

- 5) **牧迫飛雄馬**. 運動による身体活動向上と認知症予防. *理学療法の科学と研究* 9(1): 3-6, 2018.

2. 学会発表

- 1) **Shimada H.** Session3 Activity programs for preventing dementia and frailty. 14th International Symposium of Geriatrics and Gerontology, Obu City, Japan, December 1st, 2018.

- 2) 栗田智史, **土井剛彦**, 堤本広大, 中窪翔, 堀田亮, 金珉智, **島田裕之**. 身体活動・知的活動の多寡と認知機能障害の関連, 第 60 回日本老年医学会学術集会, 京都市, 2018 年 6 月 14 日. 口述発表.

- 3) 李相侖, 裴成琉, 李成喆, 原田健次, 原田和弘, 鄭松伊, 牧野圭太郎, 新海陽平, 朴眩泰, **島田裕之**. 地域在住高齢者を対象とした年代別の日常生活における身体, 知的, 社会活動と脳萎縮との関連, 第 60 回日本老年医学会学術集会, 京都市, 2018 年 6 月 16 日. ポスター発表

- 4) **牧迫飛雄馬**. 認知的フレイルとは?

-概念・評価および身体活動との関連 - . 第 2 回スポーツニューロサイエンス研究会, 福井, 2018 年 9 月 6 日.

- 5) **島田裕之**. シンポジウム 1 運動による認知症予防の可能性, 第 8 回日本認知症予防学会学術集会, 東京都, 2018 年 9 月 22 日.

- 6) **牧迫飛雄馬**. フレイルの包括的な理解と介入. 第 98 回理学療法科学学会学術大会, 福岡, 2018 年 9 月 22 日.

- 7) **牧迫飛雄馬**. エビデンスに基づいた脳の診方、鍛え方. 第 19 回早期認知症学会, 島根, 2018 年 10 月 6 日.

- 8) **島田裕之**. シンポジウム 9 生活習慣からみた認知症の危険因子と防御因子, 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌市, 2018 年 10 月 12 日.

- 9) **島田裕之**. 運動と脳の健康: 認知症予防最前線, 第 5 回日本予防理学療法学会学術大会, 北九州市, 2018 年 10 月 20 日.

- 10) **島田裕之**. 運動による認知症予防, 第 36 回東北理学療法学会学術大会, 青森市, 2018 年 11 月 3 日.

- 11) **土井剛彦**. 認知症予防を目指すコグニサイズ, 第 5 回日本地域理学療法学会学術大会, 横浜市, 2018 年 12 月 9 日.

H. 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