

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨

本研究の目的は、システマティックレビューを行うことで、身体、知的活動の2種類の介入において、認知機能の維持・向上に効果的な介入方法を、多様な切り口から検討することとする。今年度においては、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）が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は、本研究により明らかになった点を考慮したプログラムの検討が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

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である。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、日々の生活において実施できるものを大別すると、身体、知的、社会活動をもとにした介入が数多く行われてきた。しかし、これらの活動をもとにしたプログラムの実施可能性を自治体に対し、アンケートで調査した結果では、身体と知的活動では約27%、社会活動では約41%の担当者が実施できないと答え、理想的なプログラム内容と社会実装可能なプ

ログラムとは乖離があり、自治体で採用可能なプログラムを検討していく必要性が示された。本事業においては、身体、知的、社会活動を用いた介入内容を精査し、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、プログラムの構成要素別にメタアナリシスを行うことで、介入効果を詳細に検討することを目的としている。

昨年度においては、身体活動は、サンプルサイズ、平均年齢、介入期間、運動の種類についてサブグループで解析を実施した。また、知的活動は、身体活動と同様のサブグループであるが、運動の種類ではなく、介入方法（指導者あり or 指導者なし、など）を追

加した。社会活動は、MCI を対象としたかどうかの点からのサブグループでの解析を実施した。

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、さらなる知見を得るために、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。

## B. 研究方法

本研究は、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明に沿って実施し、PROSPERO International prospective register of systematic reviews に事前に登録を行った (登録番号 身体 : CRD42016044027、知的 : CRD42016044041)。

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。詳細な方法については、平成 29 年度に実施した本分担項目を参照されたい。

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。単一の研究が同領域内で複数のアウトカム変数を報告している場合、データの独立性を保つ (対象者の重複を避ける) た

め、事前に協議により定めた優先順位に従い、各領域で 1 つのアウトカム変数を採択した。検索に用いたデータベースは、CINAHL、Embase、MEDLINE、PsychINFO、Web of Science とした。

抽出する情報は、対象者特性 (症例数、平均年齢、人種・国、教育歴、客観的・主観的認知機能低下の有無)、介入 (場所、集団での介入の有無、指導の有無、期間、介入の内容、頻度、セッション数、出席率、対照群の内容)、アウトカム (項目、介入前後の平均値・標準偏差・症例数、社会的機能・ネットワークに関する評価項目とその改善の有無) 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。研究結果の量的統合には、逆分散法の変量効果モデルにより、標準化平均差 (standardized mean difference: SMD)、95%信頼区間 (confidence intervals: CI)、そして両側性の p 値を算出した。研究結果の異質性の評価には I<sup>2</sup>統計値を用いた。出版バイアスの評価には、ファンネルプロットを用いた。抽出データの定量的統合には解析ソフト Review Manager (RevMan, V.5.3.; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) を用いた。統計的有意水準は 5% とした。

(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

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

### 1. 身体活動

身体活動におけるアウトカムについては、解析対象となった 48 件すべてで神経心理学的検査による認知機能評価を実施しており、5 件で MRI による脳画像検査が含まれていた。そのうち、今年度採用した神経心理学的検査が含まれた論文としては、注意力が 19 件、実行機能が 23 件、全般的認知機能が 14 件、遅延記憶が 14 件、処理速度が 12 件だった。全体での分析の結果においては、実行機能 (SMD; 0.21, 95% CI; 0.12 - 0.31,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.63, 95% CI; 0.18 - 1.08,  $p = 0.006$ )、言語 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.10 - 0.70,  $p = 0.009$ )、処理速度 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.03 - 0.68,  $p = 0.03$ ) 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 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.24 - 0.55,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 1.32, 95% CI; 0.4 - 2.24,  $p = 0.005$ 、図 1) 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 (SMD; 0.12, 95% CI; 0.01 - 0.23,  $p = 0.04$ ) 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 (SMD; 0.28, 95% CI; 0.09 - 0.47,  $p = 0.003$ )、全般的認知機能 (SMD; 2, 95% CI; 0.49 - 3.51,  $p = 0.01$ ) 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 (SMD; 0.19, 95% CI; 0.09 - 0.3,  $p = 0.0002$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.03 - 0.49,  $p = 0.03$ )、処理速度 (SMD; 0.38, 95% CI; 0.02 - 0.74,  $p = 0.04$ ) 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 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.42,  $p < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.86, 95% CI; 0.27 - 1.45,  $p = 0.004$ 、図 2) 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 (SMD; 0.15, 95% CI; 0.02 - 0.27,  $p = 0.02$ )、処理速度 (SMD; 0.38, 95% CI; 0.02 - 0.74,  $p = 0.04$ ) 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 (SMD; 0.71, 95% CI; 0.13 - 1.3,  $p = 0.02$ 、図 3)、実行機能 (SMD; 0.2, 95% CI; 0.05 - 0.34,  $p = 0.007$ ) 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 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.11 - 0.34,  $p = 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.53, 95% CI; 0.05 - 1,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

### 2. 知的活動

知的活動におけるアウトカムについては、解析対象となった 114 件すべてで神経心理

学的検査による認知機能評価を実施していた。そのうち、今年度採用した神経心理学的検査が含まれた論文としては、注意力が 38 件、実行機能が 47 件、全般的認知機能 36 件、遅延記憶 59 件、処理速度が 24 件であった。全体での分析の結果においては、注意力 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.07 - 0.32,  $p = 0.002$ )、実行機能 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.13 - 0.46,  $p = 0.0004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.29 - 0.66,  $p < 0.00001$ )、遅延記憶 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.15 - 0.37,  $p < 0.00001$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ ) 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 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.1 - 0.55,  $p = 0.006$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.19 - 0.77,  $p = 0.001$ 、図 4)、処理速度 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.03 - 0.84,  $p = 0.04$ ) 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、注意力 (SMD; 0.22, 95% CI; 0.05 - 0.39,  $p = 0.01$ )、実行機能 (SMD; 0.28, 95% CI; 0.06 - 0.5,  $p = 0.01$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.27 - 0.69,  $p = < 0.00001$ 、図 4)、遅延記憶 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.18 - 0.45,  $p = < 0.00001$ )、処理速度 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.07 - 0.61,  $p = 0.01$ ) 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 (SMD; 0.5, 95% CI; 0.23 - 0.77,  $p = 0.0002$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.55, 95% CI; 0.17 - 0.94,  $p = 0.004$ ) 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、注意力 (SMD; 0.22,

95% CI; 0.11 - 0.34,  $p = 0.0002$ )、実行機能 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.1 - 0.45,  $p = 0.002$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.26 - 0.61,  $p = < 0.00001$ )、遅延記憶 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.42,  $p = < 0.0001$ )、処理速度 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ ) 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 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.24 - 0.7,  $p = < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.55, 95% CI; 0.17 - 0.94,  $p = 0.004$ 、図 5) 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、注意力 (SMD; 0.22, 95% CI; 0.1 - 0.34,  $p = 0.0003$ )、実行機能 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.09 - 0.46,  $p = 0.004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.26 - 0.61,  $p = < 0.00001$ 、図 5)、遅延記憶 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.42,  $p = < 0.0001$ )、処理速度 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ ) 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 (SMD; 0.45, 95% CI; 0.24 - 0.66,  $p = < 0.0001$ 、図 6) 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、注意力 (SMD; 0.21, 95% CI; 0.07 - 0.35,  $p = 0.003$ )、実行機能 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.15 - 0.56,  $p = 0.0006$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.49, 95% CI; 0.26 - 0.71,  $p = < 0.0001$ 、図 6)、遅延記憶 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.41,  $p = < 0.00001$ )、処理速度 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.12 - 0.68,  $p = 0.005$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

#### D. 考察

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。ただし、遅延記憶および処理速度については算入された論文が1または2件であったため、今後該当する研究が増加したうえで再分析をする必要があると考えられる。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。認知機能の項目によっては、総介入時間が4320分以上または2880分以上で実施した研究が少ない(0~5件)ものもあるため、カットオフポイントの再考とともに、前述と同様に、今後該当する研究が増加したうえで再分析をする必要があると考えられる。参加率については、実行機能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。

#### E. 結論

本研究におけるシステマティックレビューにより、身体活動、知的活動がもたらす効果において、より詳細な違いが明らかとなった。認知機能の低下抑制のために実施される介入内容や事業に対し、本研究で明らかとなった点を考慮した検討が必要であることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) 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.
- 3) 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): 250, 2018.
- 4) **Doi T**, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T, Shimada H. Combined effects of mild cognitive impairment and slow gait on risk of dementia. *Exp Gerontol*, 110: 146-150, 2018. A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*, 19(7): 584-591, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) 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.

- 2) **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.

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

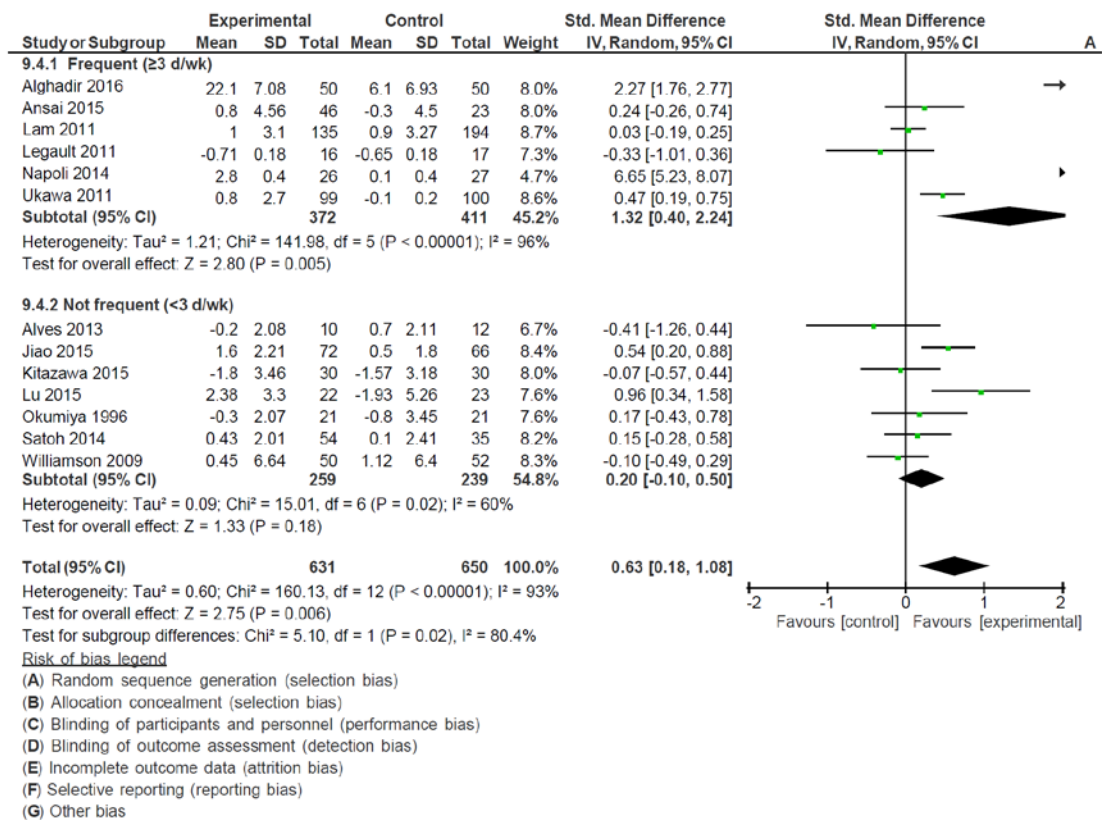


図1 介入頻度による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）

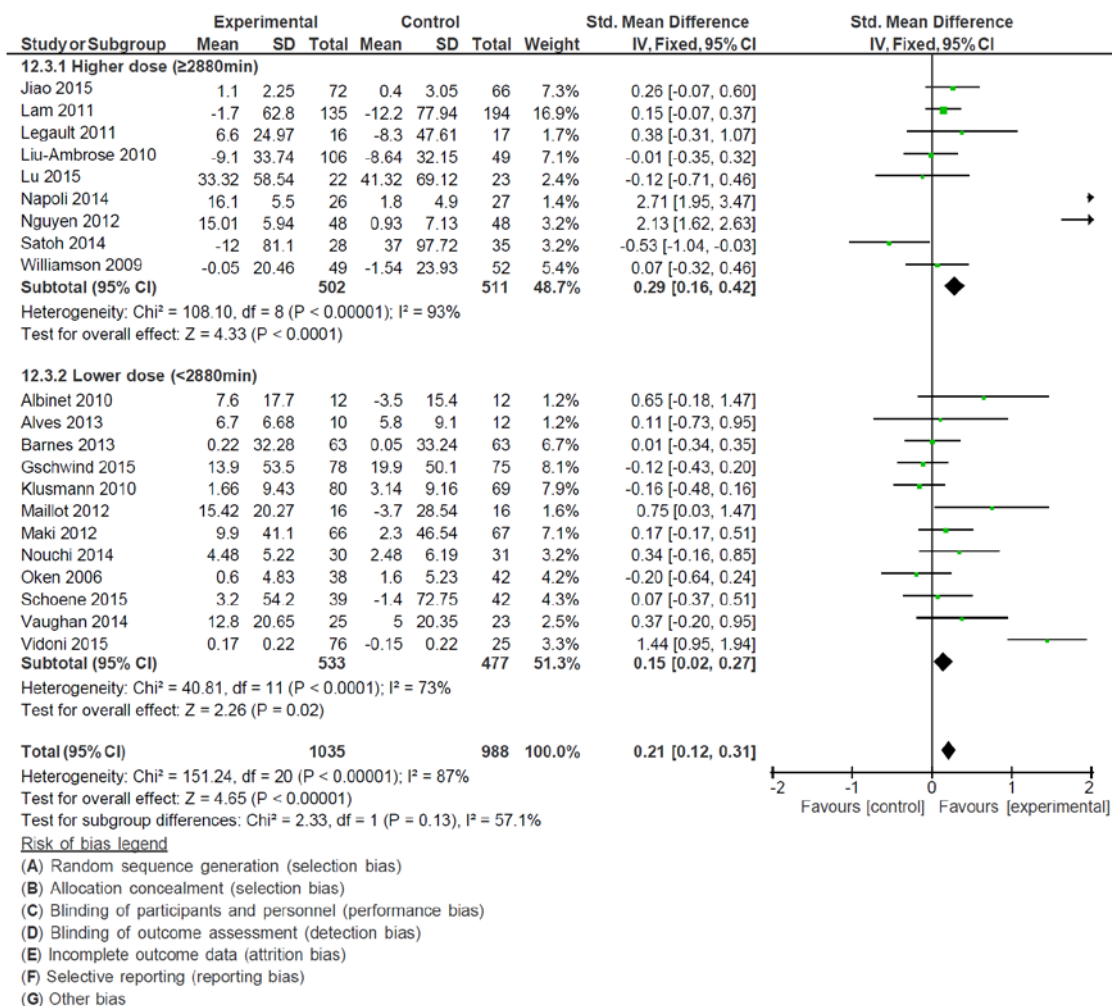


図2 介入総時間（2880分以上 or 2880分未満）による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）



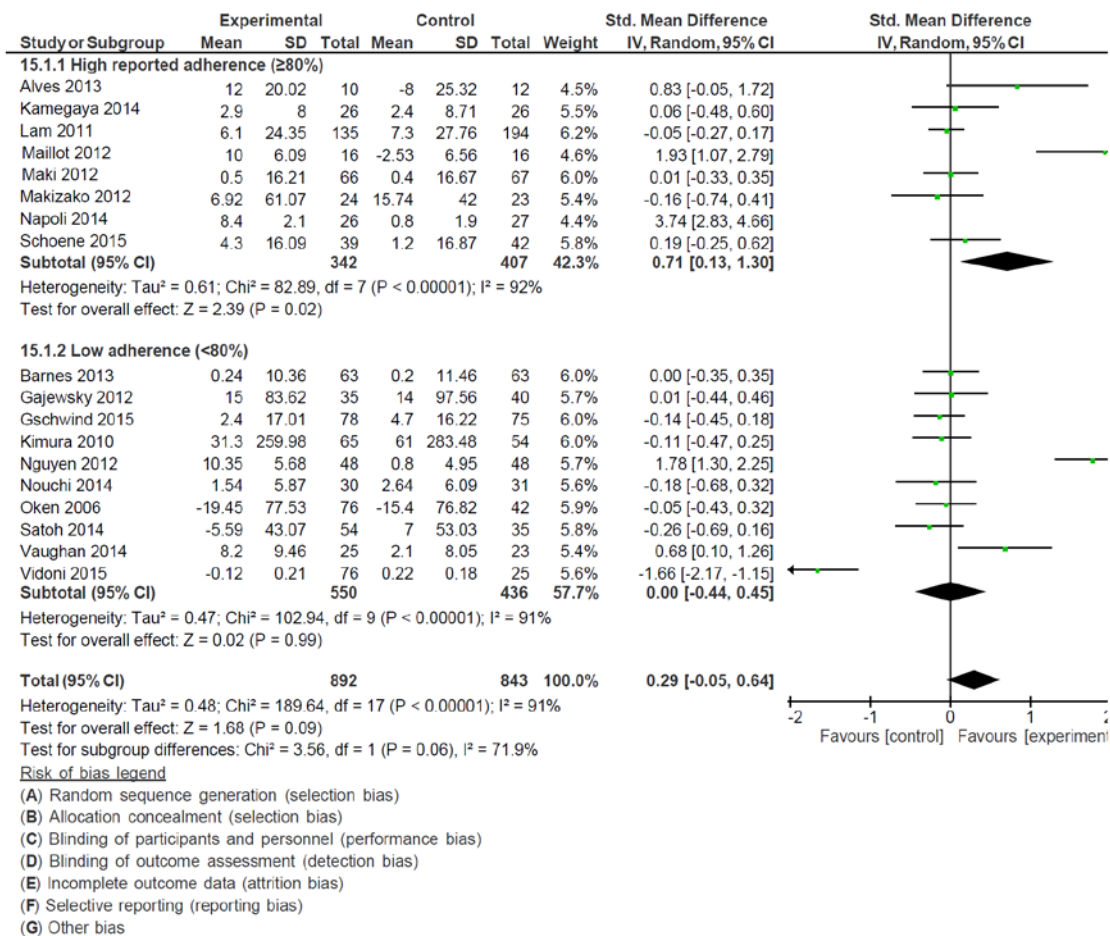


図3 参加率による注意力に対する介入効果の検討（身体活動）

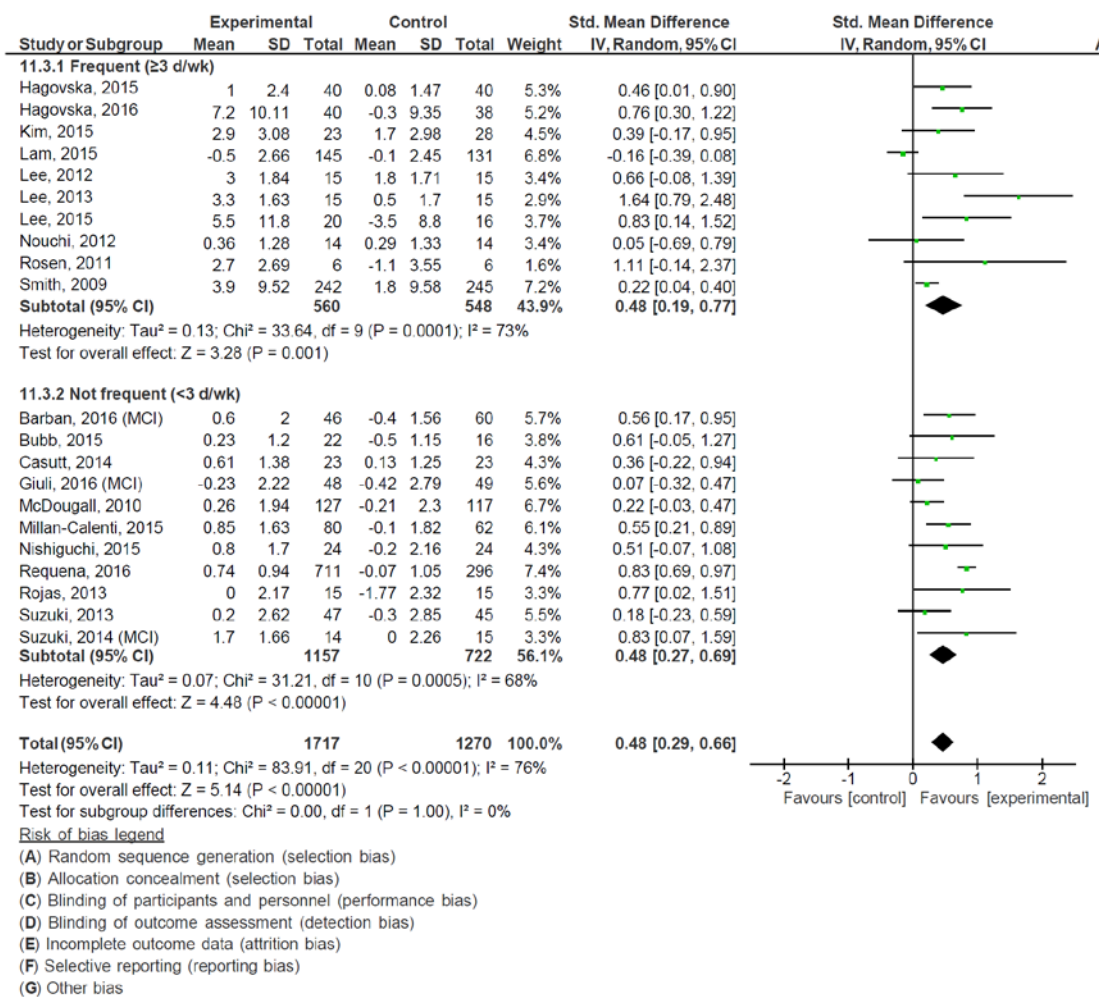


図4 介入頻度による全般的認知機能に対する介入効果の検討（知的活動）

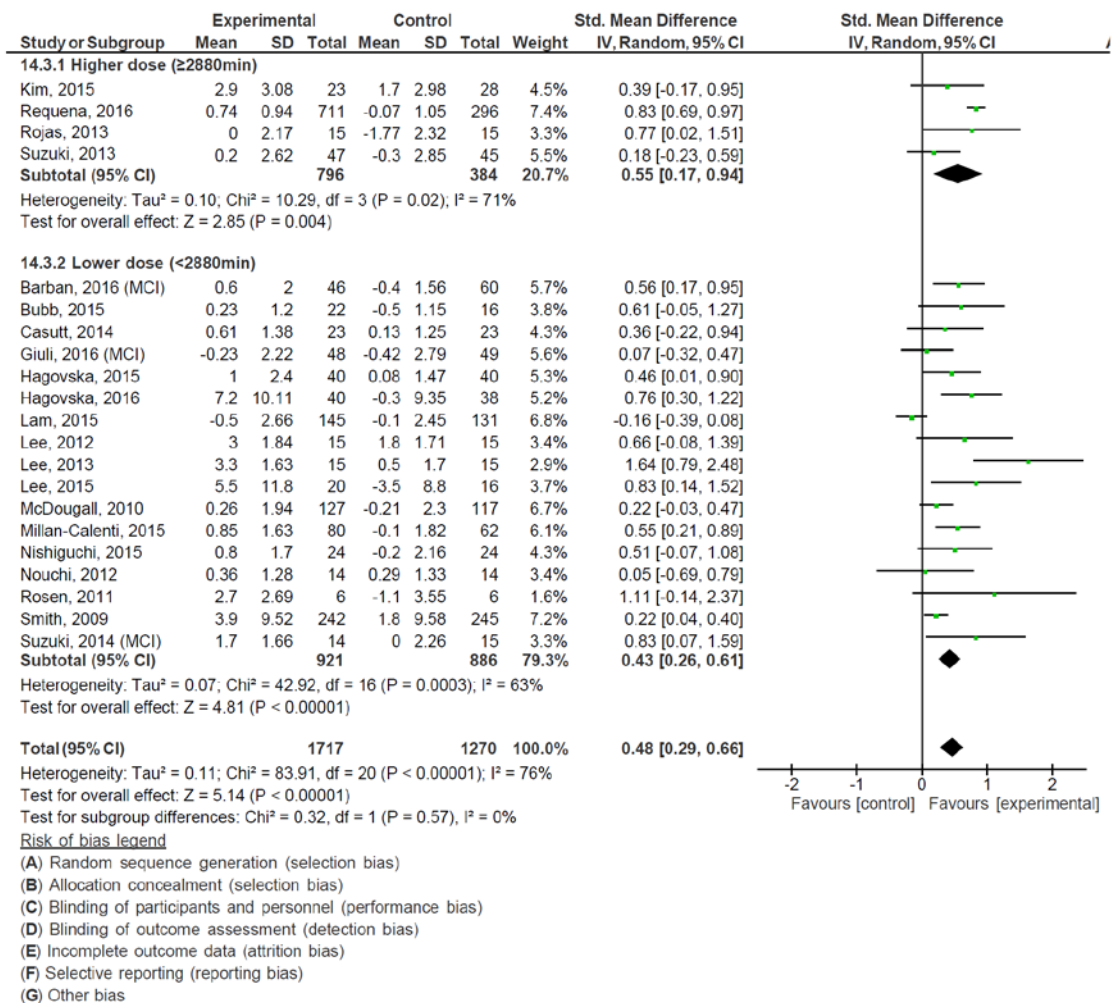


図5 介入総時間（2880分以上 or 2880分未満）による全般的認知機能に対する介入効果の検討（知的活動）

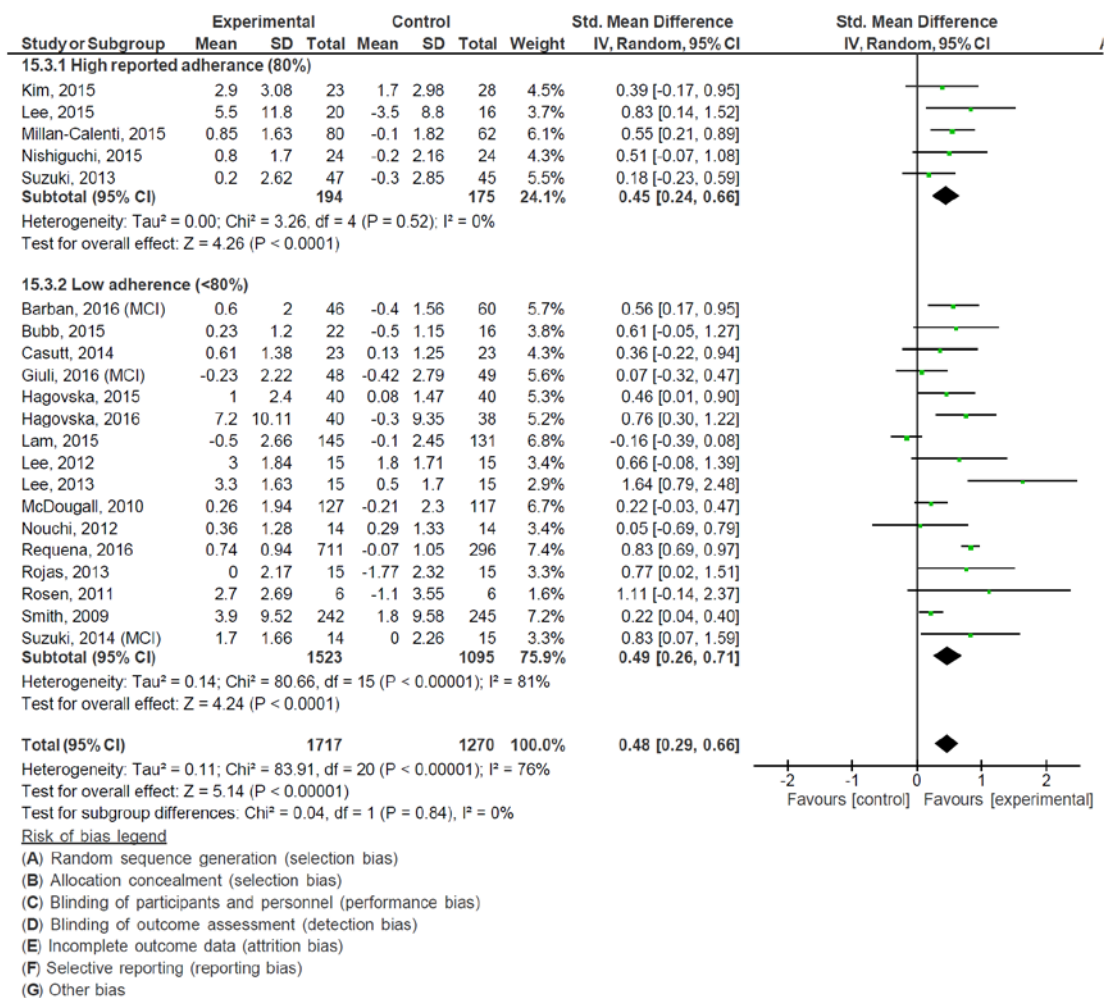


図6 参加率による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (知的活動)