

分担研究報告書

認知症リハビリテーションに関するレビュー

研究分担者 牧迫 飛雄馬  
鹿児島大学学術研究院医歯学域 教授

研究要旨

本研究では、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、ランダム化比較試験デザインにより、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。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 3.7%、対照群 6.1%であった。MCI 発症をアウトカムデータに設定した報告は1件であり、MCI の発生率は運動群 10.2%、対照群 9.1%であった。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ておらず、今後とも検証を積み重ねていくことの重要性が示された。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、メタアナリシスを実施したところ、認知的フレイルの統合した推定有病率は 4.8%であった。認知的フレイルについては、ある程度統制された操作的な定義の確立が必要と考えられた。

A. 研究目的

縦断的な観察研究および大規模コホート研究におけるシステムティックレビューやメタアナリシスで報告されているとおり、身体活動は認知症、アルツハイマー病、軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）、そして臨床的意義のある認知機能低下を発症するリスクを低下させるとされている<sup>1-5</sup>。運動介入による身体活動の向上が認知機能に与える効果に関

しては、認知的なアウトカムとして、さまざまな尺度によるスコア（連続型変数）が使用されてきた。こうした尺度は、変化に敏感であるゆえ研究目的での使用に適しているが、認知的変化の臨床的意義という観点からは、提供される情報が限られると言わざるを得ない。

高齢者における臨床的に意義のある認知機能低下の予防を実践するためには、認知症もしくは MCI などの

認知機能低下の発生抑制に対する効果の検証が望まれる。そのためには、比較的長期的な運動介入が求められるであろう。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、運動介入による認知機能の維持・改善を議論する際には、身体機能への影響を無視することはできない。近年、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を認知的フレイルとして、高齢期における要介護の発生や生活機能低下、死亡のリスク要因として、注意を要する状態と提唱されている。しかしながら、認知的フレイルの操作定義はさまざまであり一貫されておらず、有病率も報告により差異がみられる。本研究では、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. 1年以上の長期の運動介入によって認知症の発症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。

2. 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。各コホート結果の異質性は Q 検定によって確認し、異質性が有意に認められた場合、ランダム効果モデルで統合した推定有病率を算出した。なお、異質性の強さは  $I^2$  値によって判断した。

### (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<sup>6,8</sup>、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<sup>8</sup>、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 (図1)。

2. 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。各コホートにおける認知的フレイルの操作的な定義は表1に示すとおりであり、必ずしも統一された評価指標ではなく、報告されている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ため ( $I^2 = 99.5\%$ ,  $p < 0.01$ )、ランダム効果モデルで統合のステイ有病率を算出した。認知的フレイルの統合した推定有病率は4.8% ( $n = 18608$ )で95%信頼区間は1.4%~14.8%であった(図2)。

#### D. 考察

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は3件、MCI発症をアウトカムにした報告は1件であった。高齢者における臨床的に意義のある認知機能低下の予防を実践するためには、認知症もしくはMCIなどの認知機能低下の発生に対する抑制効果の検証が求められるが、このことを明示することは容易ではない。認知症のリスクが高いMCI高齢者を介入対象と設定する場合、地域高齢者の20%程度にMCIが存在すると仮定すると、100名の介入対象者を抽出するために500名のスクリーニングが必要となる。介入研究の同意率や脱落の割合を考慮するとさらに多くのスクリーニング対象者が必要となる。また、

認知症の発症をアウトカムに設定すると、健常高齢者における1年間での発症率が1%、MCI高齢者で5~10%と仮定して、健常高齢者100名を介入対象としても1年間で1名の発症が生じるか否か、MCI高齢者100名を介入対象としても1年間で5~10名の発症が生じるか否かの割合である。そのため、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、非常に大規模な研究プロジェクトの実施が必須となる。今回、探索的に調べた結果、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<sup>9</sup>。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。認知的フレイルは、身体的フレイルに認知機能障害や低下が併存する状態とされ<sup>10</sup>、認知的フレイルの操作的な定義には、身体的フレイルの判定ならびに認知機能障害（もしくは低下）のいずれにおいても定義の設定が求められる。現状、各コホートによって定義が異なっており、例えば、NCGG-SGSの報告<sup>11</sup>では身体的フレイルの判定にはFried's 定義に準じた判定を行っており、5項目のうちで3項目以上を身体的フレイルとしている。この時点で、該当者は10%を下回ることが推察される。そのうち、認知機能の低下を伴う者が認知的フレイルと判定されるため、全体に比すると1.2%程度と非常に低い割合になる。つまり、現状においては、認知的フレイルの有病率は、判定基準に大きく左右されてしまう。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。しかし、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<sup>12</sup>、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も必要であろう。

#### E. 結論

本研究では、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の認知症発症および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ところ、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り、非常に大規模な研究プロジェクトが必須であり、今後も検証を積み重ねていくことの重要性が示された。また、認知的フレイルの統合した推定有病率は4.8%で95%信頼区間は1.4%~14.8%であり、各コホートによって操作的な定義が一貫されておらず、報告のある有病率には0.95%~22.0%とばらつきが大きく、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。

#### F. 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) **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) **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.
- 2) **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.
- 3) **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.

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

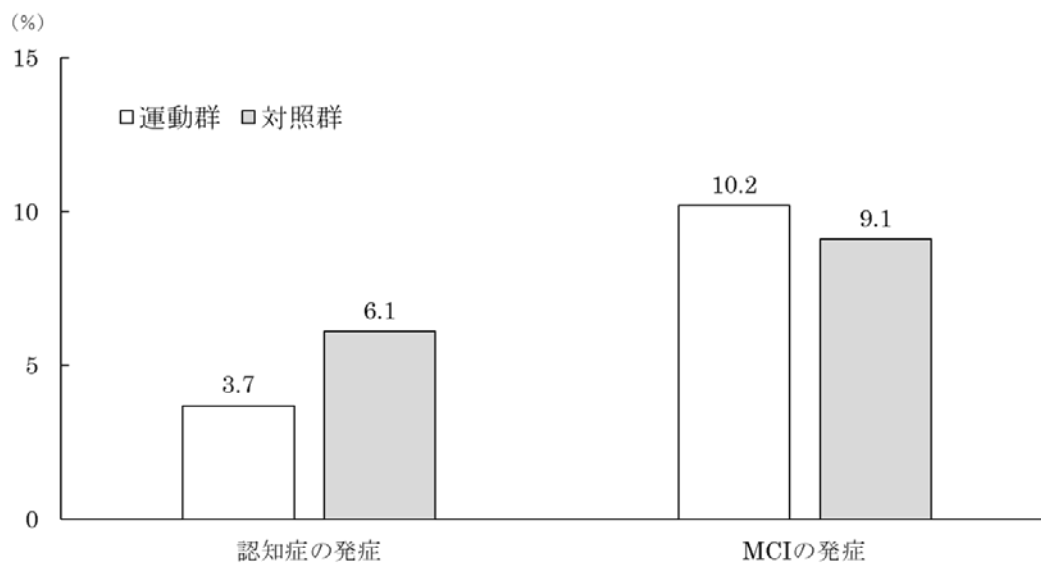
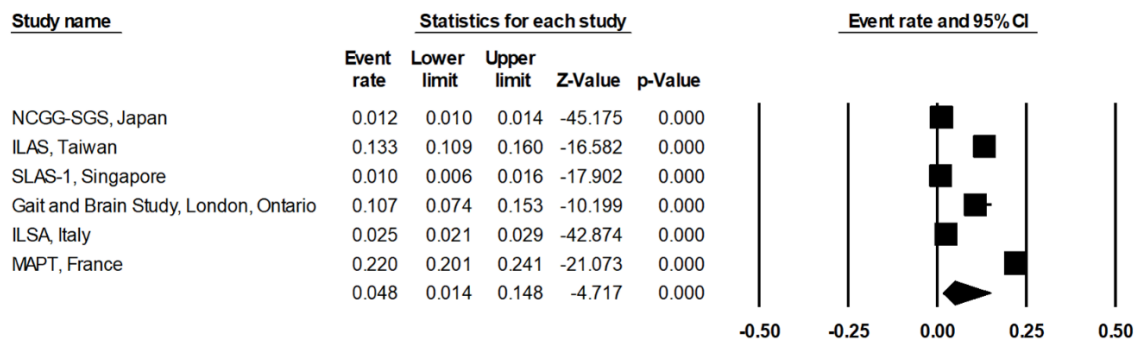


図 1. 運動群と対照群での認知症および MCI の発症率

表 1. 各研究コホートにおける認知的フレイルの操作的定義

研究	認知機能障害の定義	身体的フレイルの定義
NCGG-SGS	NCGG-FATで2領域以上の低下	Fried's定義（CHS）に準じた5項目のうち、3項目以上に該当
ILAS	年齢と教育歴を考慮したスコアで1.5×標準偏差以上の低下（いずれかの領域）	ダイナペニア
SLAS-1	MMSEで23点以下	CHSの基準の改訂
The “Gait and Brain Study”	MoCA26点未満およびCDR0.5	Fried's定義（CHS）に準じた5項目のうち、3項目以上に該当
ILSA	GDS-30の下位項目 記憶に問題があるかの訴え	CHSの基準の軽微な改訂
MAPT	自発的な記憶低下に関する訴え	IADLの1つ以上の制限および（または）歩行速度0.8m/秒以下

NCGG-SGS: National Center for Geriatrics and Gerontology-Study of Geriatric Syndromes, Japan; ILAS: I-Lan Longitudinal Aging Study, Taiwan; SLAS-1: Singapore Longitudinal Ageing Study, Singapore; The “Gait and Brain Study”, London, Ontario; ILSA: The Italian Longitudinal Study on Aging, Italy; MAPT: Multidomain Alzheimer Disease Preventive Trial, France



NCGG-SGS: National Center for Geriatrics and Gerontology-Study of Geriatric Syndromes, Japan; ILAS: I-Lan Longitudinal Aging Study, Taiwan; SLAS-1: Singapore Longitudinal Ageing Study, Singapore; The “Gait and Brain Study”, London, Ontario; ILSA: The Italian Longitudinal Study on Aging, Italy; MAPT: Multidomain Alzheimer Disease Preventive Trial, France

図 2. 認知的フレイル有病率のメタアナリシス



## 引用文献)

1. Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC geriatrics* 2015; **15**: 9.
2. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lonnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; **72**(6): 733-9.
3. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology* 2014; **13**(8): 788-94.
4. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of internal medicine* 2011; **269**(1): 107-17.
5. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC public health* 2014; **14**: 510.
6. Lam LC, Chan WC, Leung T, Fung AW, Leung EM. Would older adults with mild cognitive impairment adhere to and benefit from a structured lifestyle activity intervention to enhance cognition?: a cluster randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0118173.
7. Lam LC, Chau RC, Wong BM, et al. A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (Tai Chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. *Journal of the American Medical Directors Association* 2012; **13**(6): 568 e15-20.
8. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA* 2015; **314**(8): 781-90.
9. Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016; **12**(4): 459-509.
10. Dartigues JF, Amieva H. Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.a.N.a./i.a.g.g.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2014; **18**(1): 95.
11. Shimada H, Makizako H, Lee S, et al. Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. *J Nutr Health Aging* 2016; **20**(7): 729-35.
12. Shimada H, Doi T, Lee S, Makizako H, Chen L, Arai H. Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *J Clin Med* 2018; **7**(9): 250.