

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、レビューの実施により認知機能低下抑制や認知症者のリハビリテーションに効果的な介入方法における知見を集積し、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。

今年度を実施したランダム化比較試験の結果、ポールウォーキングを主体とした運動プログラムは、限定的ではあるものの、高齢者の認知機能の維持・向上効果をもつ可能性がみられた。また、認知症予防と費用対効果に関する文献レビューを行った結果、運動介入による費用対効果をみてみると、十分なエビデンスがある状況とは言えない結果であった。一方で、運動による認知機能維持・向上効果について、本研究で実施したレビューから得た知見をもとに、各自治体でも運用しやすい形式に則り、「認知機能向上を目的とした運動介入の手引き」を作成した。今後は、開発した運動プログラムについて、より大規模な検証を進めることで、より詳細に効果検証を行う必要があると考える。

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）

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)

平成 30 年度に、大規模集団に適用可能な認知症予防プログラムとして、一人での運動実施が可能であるポールウォーキングに着目した。加えて、我々の研究グループは、運動と認知課題を同時に実施する課題を取り入れたプログラムをランダム化比較試験にて認知機能への良好な効果を確認しており (Shimada H, et al., J Am Med Dir Assoc. 2018)、本研究で検証するプログラムにおいても同様に、認知課題を同時に課すことのできる機器を用いた運動プログラムを開発した。そこで、今年度の研究目的は、ランダム化比較試験を用いて、新たに開発した運動プログラムによる認知機能維持・向上効果を検証することを目的とした。

2) 認知症予防に関するレビューと効果検証 (土井)

本研究の目的は、平成 29 年度および 30 年度に実施したシステマティックレビューによって得られたエビデンスを基盤として、より、実現可能性高く、認知症予防に資する効果的な介入方法の手引きを作成すること

を目的とした。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

本研究では、認知症患者もしくは軽度認知障害 (MCI) を有する高齢者を対象とした運動介入を用いたランダム化比較試験によって、費用に対する効果を検証した先行研究の成果を探索的にレビュー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)

対象者は、機能健診に参加した者の中から、下記の基準に該当し、研究への説明を行い、同意を得られた者 80 名を対象とし、運動群 (n = 40) と対照群 (n = 40) にランダムに割り付けを行った。

参入基準: 65 歳以上、客観的な認知機能低下を有する

除外基準: 神経疾患 (脳血管疾患、パーキンソン病、うつ) の現病・既往歴をもつ者、医師より運動を禁止されている者、要支援・要介護認定者、研究開始までに転出・死亡した者、他の研究事業に参加をしている者
介入前評価 (事前検査) と介入開始から

24 週間が経過した時点での評価（事後検査）として、認知機能検査を行った。

運動群の介入については、介入期間の全期間は 24 週間とした。介入期間を第 1 ターム（1~4 週目）、第 2 ターム（5~8 週目）、第 3 ターム（9~24 週目）の 3 つのタームに区切り、第 1 タームでは、週 3 日・1 回 15 分間の活動、第 2 タームでは、週 3 日・1 回 20 分間の活動、第 3 タームでは、週 3 日・1 回 30 分間の活動の実施を指導した。

事前検査、ならびに事後検査はそれぞれ同じ測定方法にて実施した。統計解析は、二元配置分散分析を実施した。また、運動実施時間による効果の違いを検討するために、介入期間中の運動時間を加算し（累計運動時間）、四分位上位一分位と下位三分位に層化した。四分位上位一分位以上の運動群における年齢・性別・教育歴を用いて、傾向スコアマッチングにて、対照群より対象者属性が類似する者を抽出し、二元配置分散分析を実施した。

2) 認知症予防に関するレビューと効果検証（土井）

本研究は、平成 29 年度から実施してきたレビューをもとに、臨床場面において活用できる手引きの作成を行った。構成については、厚生労働省で公開されている介護予防マニュアル第 7 章認知機能低下予防・支援マニュアル (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-sankou7-.pdf>) に準じて整理した。

今年度までに収集された知見をもとに、本研究にて作成した手引きの骨子案を、研究代表者および研究分担者を中心としたワーキンググループを作成し、外部専門家（杏

林大学医学部高齢医学 教授および日本老年医学会 副理事長 神崎 恒一）を招聘し、内容の精査・修正を行った。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー（牧迫）

認知症患者もしくは MCI 高齢者を対象とした運動介入による効果を検証したランダム化比較試験で、医療費や介護費などのコストに関する結果を含む報告を探索的にレビューした。対象者は、認知症の診断がなされた者（アルツハイマー病を主体とするが、疾患の明記のない研究論文も含む）もしくは MCI レベルに該当する認知機能の低下を有する高齢者とした。介入には、運動を中心とした手段を用いている研究として、強度や運動種目、期間は問わないこととした。

（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

1) 認知症予防プログラムの効果検証（島田）

最終的に解析が可能であった 64 名（運動群 32 名、対照群 32 名）について、二元配置分散分析を用いて解析を行った結果、全

での認知機能検査において、有意なポールウォーキングによる介入効果は認められなかった。

次に、運動群について、運動を行った累計時間（累計運動時間）にばらつきが生じていたため、四分位上位一分位（累計運動時間 4040 分以上）と下位三分位（累計運動時間 4040 分未満）に層化して解析を行った。上位一分位 8 名に対して、年齢・性別・教育歴が類似する者を、傾向スコアマッチングにて対照群から抽出し、再度、二元配置分散分析を実施した（対照群 8 名の内、1 名は脱落者であったため、運動群 8 名と対照群 7 名での解析）。結果、**digit span** 逆唱の点数において、有意な交互作用があり、運動プログラムによる認知機能維持・向上効果が認められた（ $F [1, 13], p = 0.006, \eta^2 = 0.447$ ）。

2) 認知症予防に関するレビューと効果検証（土井）

本研究において実施したレビューの結果については「認知機能向上を目的とした運動介入の手引き」の第 1 章に集約し、それらの知見を基にして作成した推奨運動プログラムについては、第 2 章にまとめた。

第 1 章については、実施した目的、レビューの方法を順に明記し、得られた結果について主解析およびサブグループ解析に分類して示した。そして、上記でまとめられた結果を基に、推奨される運動プログラムの具体例を第 2 章に示した。運動実施の基本、リスク管理のための運動の実施基準、レビューから有効とされた運動の紹介（有酸素運動に関する事項をまとめ【①有酸素運動とは、②有酸素運動の強度、③有酸素運動の

具体例）、レジスタンストレーニングについて【①レジスタンストレーニングとは、②レジスタンストレーニングの強度、③レジスタンストレーニングの具体例】をあわせてまとめた。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー（牧迫）

採択した 5 件の研究のうち、1 件は多施設でのランダム化比較試験であり、4 件は単施設もしくは単一地域でのランダム化比較試験であった。また、4 件で認知症患者もしくはアルツハイマー病患者を対象としており、1 件で MCI レベルの高齢者を対象としていた。運動介入の種別では、有酸素運動による介入の他、有酸素運動に筋力トレーニングやバランストレーニングなどを加えた複合的な運動介入が採用されていた。

MCI 高齢者 86 名をレジスタンストレーニング群、有酸素運動群、バランスと筋緊張トレーニング群のそれぞれにランダムに割り付けて 6 か月間の変化を比較した結果、レジスタンストレーニング群と有酸素運動群では、総医療費が有意に低かったことが報告されている。アルツハイマー病患者 210 名を運動群と対照群に割り付けて効果を調べた報告では、運動群では健康・社会サービスの総費用について増加を認めなかった。一方、認知症患者 52 名を介入群 30 名と対照群 22 名に割り付けた介入研究の結果では、1 年当たりの費用の増加という点からは費用対効果が高いとは言えない結果であった。同様に、200 名の軽度のアルツハイマー病患者を対象として、有酸素運動を実施する運動群と通常治療を行う対照群にランダムに割り付けて 16 週の介入効果を

調べたところ、運動介入による費用対効果は低かった。また、最も大規模な介入研究である軽度から中等度の認知症患者 494 名を対象とした 12 か月の介入結果においても、費用対効果については低かった。

D. 考察

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

本研究は、ポールウォーキングを主体とした運動プログラムとして、限定的ではあるものの、高齢者の認知機能の維持・向上効果を検証した数少ない研究の一つである。本研究において、認知機能の維持・向上効果が認められた者は、一定以上の運動時間(累計運動時間 4,040 分)に達した者に限定されていた。近年、運動の暴露時間と認知機能との関連をまとめたシステムティックレビューが発表され、その中では、52 時間(3,120 分)以上の累計運動時間の必要性が述べられている(Gomes-Osman J, et al., *Neurol Clin Pract.* 2018)。本研究におけるプログラムにおいても、認知機能維持・向上効果を得るためには、一定以上の運動時間の暴露が必要であることが示唆された結果となった。

2) 認知症予防に関するレビューと効果検証(土井)

本研究プロジェクトでは、平成 29 年度および 30 年度に行った運動による認知機能維持・向上効果に関するレビューから得られた知見を基にして、汎化できる認知機能向上を目的とした運動介入の手引きを作成した。

メタ解析の結果、健常高齢者、MCI 高齢

者ともに複数の認知機能に対して運動による効果が確認された。さらにプログラム内容について詳細に検討したところ、頻度・期間ともに多い方がより効果が得やすいことが示された。今後は、当手引きを普及し、周知することによって、各自治体において、認知機能維持・向上効果に資する運動プログラムの実施がどの程度広がるのかという波及効果について検証する必要があると考える。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー(牧迫)

本研究で採択した 5 件のランダム化比較試験においても、すべての運動介入で有酸素運動が含まれており、認知症予防および認知機能低下抑制を目的とした運動介入では有酸素運動が主となる運動種目であると考えられる。しかしながら、運動介入による費用対効果をみると、必ずしも費用面では十分な効果が示されているとは言えない結果であった。MCI 高齢者を対象としたランダム化比較試験では、レジスタンストレーニングと有酸素運動群で、総医療費が有意に低かったことが報告されていたが、アンケートによる自己申告の費用であるため、真の値としての妥当性や信頼性は乏しいと言わざるを得ない。コストに関するデータを公的なサービス資源の利用から算出する報告もあるが、コストに関する指標には医療費、介護費のほか、インフォーマルなケアに関わる費用まで多岐にわたるため、これらの包含する範囲を明確にした費用対効

果の分析が引き続き必要であろう。

また、現状で検討されている費用に対する効果は、分析している期間が介入期間に限られており、分析期間が短い。仮に、一定期間の運動による介入で、認知症の発症を遅延させることができたとすると、その後に生じる医療費や介護費の発生は低減できるかもしれない。そのため、長期的な費用増大を抑制できるかどうかを検証できるデータの蓄積や研究デザインが必要であると考えられた。

E. 結論

本研究においては、ポールウォーキングを主体とした運動プログラムとして、限定的ではあるものの、高齢者の認知機能の維持・向上効果を認めた。また、認知症予防と費用対効果に関する文献レビューを行った結果、運動介入による費用対効果をみると、必ずしも費用面では十分な効果が示されているとは言えない結果であった。一方で、運動による認知機能維持・向上効果については、平成 29 年度および 30 年度に実施したシステマティックレビューからエビデンスが得られていることから、それらの知見を元にして、「認知機能向上を目的とした運動介入の手引き」を作成した。今後は、開発した運動プログラムについて、より大規模な検証を進めることで、限定的であった結果について、より詳細に検討する必要性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurita S, Tsutsumimoto K, **Doi T**, Nakakubo S, Kim M, Ishii H, **Shimada H**. Association of physical and/or cognitive activity with cognitive impairment in older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 20(1): 31-35, 2020.
- 2) **島田裕之**. 運動介入と認知機能. *医学のあゆみ*, 272(8): 657-660, 2020.
- 3) **牧迫飛雄馬**. 今日からできる認知症予防. *理学療法 福岡* 32, p58-62, 2019.

2. 書籍

- 1) **島田裕之**(編), 3STEP で認知症予防 コグニサイズ指導マニュアル, 医歯薬出版株式会社, 東京都, 2020 年, ISBN978-4-263-26619-9.

2. 学会発表

- 1) **島田裕之**. 特別講演Ⅱ運動による認知症予防. 第6回日本地域理学療法学会学術大会, 京都市, 2019 年 12 月 15 日.
- 2) **Makizako H**, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y, Tabira T, **Shimada H**, Kubozono T, Takenaka T, Ohishi M. Effects of social engagement on multidimensional cognitive function among community-dwelling older adults. *Alzheimer's Association International Conference Satellite*

Symposium, September 25, Sydney,
2019.

- 3) 土井剛彦. シンポジウム 10 日本地域
理学療法学会合同シンポジウム「運動
と認知機能 疫学と介入研究からの
知見」運動による認知機能に対する効
果. 第9回日本認知症予防学会学術集
会, 名古屋市, 2019年10月19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