

分担研究報告書

認知症予防プログラムの効果検証

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

認知機能向上のために、非薬物療法の中で身体活動の実施による介入が推奨されている。しかし、一人でも実施できる画一的なプログラムの検証は十分になされていない。昨年度までの検討をもとに、ポールウォーキングを実施しながら認知課題を課すことができる新たな運動プログラムを開発し、認知機能維持・向上効果を有するかについてランダム化比較試験を用いて検証した。80名の対象者を、運動群（n = 40）と対照群（n = 40）にランダムに割り付けし、運動群に対しては、24週間（3日/週、30分/日）の運動プログラムの実施を指示した。結果、研究対象者全体において、認知機能に対して運動介入の有意な効果は認められなかった。一方で、機器に記録された累計運動実施時間が、一定以上に達した者（四分位上位一分位以上 [4,040分以上]）を抽出し、傾向スコアマッチング法にて、同属性を持ちうる対照群の者と比較すると、プログラムによる認知機能、特にワーキングメモリー、に対して維持・向上効果を認めた。今後は、運動プログラムで用いる課題設定やプログラム内容を十分に吟味し、プログラムの改良の必要性があると考えられた。

A. 研究目的

全世界における認知症患者は、2001年に約2,400万人であったが、2020年には約4,200万人、2040年には約8,000万人にのぼるという試算が発表され、今後も比級数的な増加が見込まれる（Ferri CP et al. Lancet. 2005）。我が国においては、急速な高齢化に伴い認知症患者数の増加が世界的にも類をみない速度で生じてお

り、薬物療法の開発と並行して非薬物療法による発症遅延や疾病予防の可能性が模索されてきた。本研究において昨年度までに実施した検討により、運動の実施を主としたプログラムに期待が寄せられている。そこで、継続性・実現性を考慮し、高齢者自身で実施できるプログラムを開発し、大規模集団に適用可能なものを検討することを本研究の目的とする。

プログラムの開発に向けて、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ポールウォーキングに着目した。ポールウォーキングは、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、身体機能や心理面への効果が期待できる可能性が確認されたものの、ポールウォーキングによる介入が認知機能に及ぼす影響については十分に検証されていない。ポールウォーキング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、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についてランダム化比較試験を行って、認知機能への良好な効果を確認した (Shimada H, et al., J Am Med Dir Assoc. 2018)。ポールウォーキングにおいても同様の効果を求めるために、認知課題を同時に課すことのできる運動プログラムを開発し、高齢者の認知機能維持・向上効果についてランダム化比較試験にて検証することを、今年度の研究目的とした。

## B. 研究方法

対象者は、高齢者機能健診に参加した者の中から、下記の基準に該当した高齢者に該当した 249 名を選定した (図 1)。

**参入基準:** 65 歳以上、客観的な認知機能低下が認められる

**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

該当者全員に研究説明会の案内を発送し、研究への説明を行い、同意を得られた 109 名に対して事前検査を実施した。最終的に、全ての検査の実施が可能であり、運動介入をするにあたり医学的リスクを抱える者や拒否者を除いた 80 名に対しランダム割り付けを実施し、運動群 (n = 40) と対照群 (n = 40) に群わけを行った。

介入の前後にあたる介入前評価 (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) を行った。認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)、論理的記憶、単語の記憶 (合計点および即時再認)、図形認識、Trail Making Test part A&B (TMT-A、TMT-B)、digit span 順唱および逆唱、symbol digit substitution task (SDST) を実施した。

運動群の介入プログラムは、音声により提示される認知課題を行いながら、ポールウォーキングを同時に行うプログラムである。つまり、ポールウォーキングと認知課題を同時に行わせる二重課題下 (デュアルタスク) での運動を簡便に行えるプログラムとなっている。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 分間の運動プログラム実施、第 2 タームでは、週 3 日・1 回 20 分間の運動プログラム実施、第 3 タームでは、

週 3 日・1 回 30 分間の運動プログラム実施を指導した (図 2)。対照群には、認知機能に関係しないテーマ (フレイル、サルコペニア) の健康講座 (60 分間) を 1 回実施した。

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、暴露された運動時間による運動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。また、累計運動時間と各認知機能評価の得点および達成時間との間に相関関係を有するかについて、Pearson の相関係数を用いて検討を実施した。なお、統計学的有意水準は 0.05 に設定した。

対象者の参加、同意、割り付けにおいて国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会に承認された内容の通り実施し、倫理的配慮を十分に行った。

### C. 研究結果

表 1 に運動群および対照群の対象者属性を示した。年齢、性別、教育歴、および全ての認知機能検査について有意な群間差は認められなかった。

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 (表 2)。結果、全て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、運動プログラムを行った累計時間 (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 4,040 分以上) と下位三分位 (累計運動時間 4,040 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、運動プログラム実施による認知機能維持・向上効果が認められた ( $F [1, 13], p = 0.006, \eta^2 = 0.447$ ) (表 3)。

また、digit span 逆唱得点に関して、累計運動時間四分位上位一分位と下位三分位それぞれ群別に対応のある t 検定を用いて得点変化を確認すると、上位一分位では、有意に向上している一方で ( $p = 0.020$ )、下位三分位の群では、向上効果が認められなかった ( $p = 0.930$ ) (表 4、図 3)。

最後に、累計運動時間と各認知機能の得点および達成時間の変化率との間に相関関係が存在するかについて解析を実施した。結果、単語の記憶 即時再認得点 ( $r = 0.408, p = 0.023$ ) および digit span 逆唱得点 ( $r = 0.371, p = 0.043$ ) において、有意な正の相関関係が認められた (表 5、図 4、5)。

#### D. 考察

本研究の結果より、客観的に認知機能が低下した高齢者に対する開発した新たな運動プログラムの実施は、暴露された運動時間が一定以上（累計運動時間4,040分以上）に達すると認知機能維持・向上効果が認められた。特に、ワーキングメモリーに関する認知機能領域に効果がみられた。

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、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。高齢者におけるポールウォーキングの効果に関する唯一のシステマティックレビューでは、姿勢バランス、筋力、柔軟性、有酸素機能、筋量、心理症状（うつ傾向）に対して有効な介入方法であることが結論付けられており、本研究で明らかとなった認知機能以外にも有益な効果が多数あることが示唆されている（Bullo V, et al., *Rejuvenation Res*, 2018.）。また、認知機能に関する先行研究として、高齢女性を対象に、ポールウォーキングとビタミンD3の投与を併用した介入実施によって（12週間、週3回、1時間/回）、BDNF濃度が増加するとともに認知機能が改善したと報告されている（Gmiot A, et al., *Exp Gerontol*, 2018）。本研究においても、限定的ではあるが認知機能にポールウォーキングを中心とした運動介入が、高齢者の認知機能に寄与したことから、従来の研究を支持する結果が得られたものと考えられる。

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マ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同様に、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。

開発した機器を用いた新たな運動プログラムによって結果が得られた認知機能の領域はワーキングメモリー（digit span 逆唱）であった。また、累計運動時間と得点の変化率について相関関係を示していたのは、単語の記憶 即時再認得点と digit span 逆唱得点であった。開発した機器で出題される問題は、記憶の即時想起およびワーキングメモリーを賦活させる問題が中心となっている。記憶の即時想起およびワーキングメモリーは大きくは「短期記憶」というカテゴリに分類される認知機能の領域であり、課題特異的に短期記憶領域が運動時間と相関関係を示した可能性が考えられる。先行研究のメタアナリシスでは、注意機能に焦点を当てたトレーニング（課題特異的トレーニング）においては、注意機能を要する課題のパフォーマンスが有意に向上した一方で、その他の認知機能トレーニングでは、有意な変化を及ぼさなかったと報告されている（Park NW, et al., *Neuropsychology*. 2001）。今後は、運動プログラムで課される課題の内容を再考し、

長期記憶、注意機能、およびワーキングメモリー以外の遂行機能が賦活される課題も含めることで、より幅広い認知機能に対して効果を波及させることが可能であるかを検証する必要性があると考ええる。

学会学術大会，京都市，2019年12月15日．

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

## E．結論

ポールウォーキングを実施しながら認知課題を課す運動プログラムが認知機能維持・向上効果を有するかについてランダム化比較試験を用いて検証した。結果、累計の運動時間が一定以上に達した場合、ワーキングメモリーの領域に対して、維持・向上効果を認めた。今後は、課される認知課題を再考し、他の認知機能領域に対しても効果を持ちうるプログラムへの改良の必要性があると考えられた。

## F．研究発表

### 1．論文発表

1) 島田裕之．運動介入と認知機能．医学のあゆみ，272(8): 657-660, 2020.

### 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.

### 3．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

表1. 各群の対象者属性

	全対象者 (n = 80)	運動群 (n = 80)	対照群 (n = 80)	P value
年齢, 歳	73.2 ± 2.0	73.2 ± 1.9	73.1 ± 2.1	0.744
性別, 男性人数	39 (48.8)	18 (45.0)	21 (52.5)	0.502
教育歴, 年	12.1 ± 2.6	12.0 ± 2.3	12.3 ± 2.9	0.524
MMSE, 点	26.2 ± 2.8	25.9 ± 2.7	26.5 ± 2.9	0.338
論理的記憶, 点	12.9 ± 4.4	12.9 ± 4.5	13.0 ± 4.3	0.919
単語の記憶 合計点, 点	11.7 ± 3.6	11.8 ± 4.1	11.7 ± 2.9	0.901
単語の記憶 即時再認, 点	7.7 ± 1.4	7.8 ± 1.5	7.6 ± 1.3	0.474
図形認識, 点	5.7 ± 1.4	5.7 ± 1.3	5.7 ± 1.5	0.814
TMT-A, 点	23.1 ± 6.4	23.2 ± 6.7	23.0 ± 6.2	0.890
TMT-B, 点	54.0 ± 27.9	55.1 ± 24.8	52.9 ± 31.0	0.724
digit span 順唱, 点	37.4 ± 16.5	37.4 ± 13.4	37.5 ± 19.3	0.973
digit span 逆唱, 点	19.4 ± 10.0	19.5 ± 10.4	19.3 ± 9.7	0.912
SDST, 点	57.8 ± 13.6	58.3 ± 15.9	57.4 ± 11.0	0.775

**note.** 連続変数には t 検定(平均値±SD)、カテゴリ変数には  $\chi^2$  二乗検定(人数(%))で検定を実施  
MMSE, Mini Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test part A; TMT-B, Trail Making Test part B; SDST, symbol digit substitution task; SD, standard deviation

表 2. 運動介入の効果を検証するための二元配置分散分析結果

	運動群 (n = 32)		対照群 (n = 32)		P value (time×group)	η <sup>2</sup>
	事前検査	事後検査	事前検査	事後検査		
MMSE, 点	25.8 ± 2.7	26.4 ± 3.0	26.7 ± 2.7	27.3 ± 2.2	0.845	0.001
論理的記憶, 点	13.0 ± 4.6	14.5 ± 5.6	13.0 ± 3.9	13.9 ± 4.9	0.471	0.008
単語の記憶 合計点, 点	11.9 ± 4.4	11.8 ± 4.5	12.0 ± 2.6	12.6 ± 2.9	0.080	0.049
単語の記憶 即時再認, 点	7.9 ± 1.5	7.8 ± 1.7	7.8 ± 1.1	7.9 ± 1.2	0.404	0.011
図形認識, 点	5.7 ± 1.4	5.5 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.8 ± 1.3	0.662	0.003
TMT-A, 点	22.8 ± 7.2	23.3 ± 6.5	23.2 ± 6.3	25.4 ± 11.7	0.302	0.017
TMT-B, 点	55.8 ± 27.0	49.6 ± 24.5	48.0 ± 21.4	46.2 ± 18.5	0.355	0.014
digit span 順唱, 点	36.4 ± 13.1	35.0 ± 11.9	34.7 ± 14.9	37.3 ± 13.0	0.223	0.024
digit span 逆唱, 点	19.4 ± 10.7	23.2 ± 13.4	20.1 ± 10.4	18.9 ± 9.8	0.096	0.044
SDST, 点	59.8 ± 16.7	60.0 ± 17.2	57.7 ± 11.1	58.9 ± 13.2	0.419	0.011

**note.** 二元配置分散分析で解析を実施し、各検査(事前検査・事後検査)の平均を点±SD、秒±SD で表記。

MMSE, Mini Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test part A; TMT-B, Trail Making Test part B; SDST, symbol digit substitution task; SD, standard deviation

表 3. 運動介入の効果を検証するための二元配置分散分析結果  
(累計運動時間四分位上位一分位以上の者と傾向スコアマッチング)

	運動群 (n = 8)		対照群 (n = 7)		P value (time×group)	$\eta^2$
	事前検査	事後検査	事前検査	事後検査		
MMSE, 点	26.6 ± 2.7	27.0 ± 1.9	24.6 ± 2.2	25.9 ± 2.4	0.698	0.012
論理的記憶, 点	13.6 ± 5.1	14.1 ± 6.1	12.6 ± 3.5	12.1 ± 2.9	0.506	0.035
単語の記憶 合計点, 点	12.3 ± 3.9	12.4 ± 3.3	10.9 ± 3.1	12.5 ± 1.1	0.595	0.022
単語の記憶 即時再認, 点	7.8 ± 1.7	8.2 ± 1.4	7.5 ± 1.1	8.2 ± 1.0	0.169	0.141
図形認識, 点	5.8 ± 1.6	5.3 ± 1.9	6.0 ± 1.5	6.1 ± 4.6	0.482	0.039
TMT-A, 秒	18.3 ± 3.5	21.4 ± 5.8	27.6 ± 7.5	29.9 ± 15.9	0.795	0.005
TMT-B, 秒	40.5 ± 16.6	39.8 ± 11.5	56.7 ± 19.3	57.4 ± 20.2	0.884	0.002
digit span 順唱, 点	38.4 ± 17.5	39.5 ± 11.3	20.7 ± 10	22.1 ± 10.0	0.963	0.001
digit span 逆唱, 点	24.1 ± 10.6	35.3 ± 12.4	14.3 ± 10.1	9.9 ± 3.3	<b>0.006</b>	<b>0.447</b>
SDST, 点	73.0 ± 9.1	72.5 ± 10.5	55.0 ± 7.5	54.7 ± 12.5	0.944	0.001

*note.* 二元配置分散分析で解析を実施し、各検査(事前検査・事後検査)の平均を点±SD、秒±SD で表記。

MMSE, Mini Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test part A; TMT-B, Trail Making Test part B; SDST, symbol digit substitution task; SD, standard deviation



表 4. 累計運動時間で層化(四分位上位一分位 vs 下位三分位)した運動群における digit span 逆唱点数の変化一対応一検定一

	人数	事前検査	事後検査	P value
下位三分位	n = 24	17.7 ± 10.7	17.9 ± 9.8	0.930
上位一分位	n = 7	24.1 ± 10.6	35.3 ± 12.4	0.020

note. 運動群における累計運動時間を四分位の上位一分位と下位三分位で層化し、対応のある t 検定(平均値±SD)を実施  
SD, standard deviation

表 5. 累計運動時間と各認知機能の変化率との相関

	論理的 記憶	図形認 識	MMSE	単語の記憶		単語の記憶		TMT- A	TMT- B	digit span 順唱	digit span 逆唱	SDST
				合計点	即時再認	A	B					
r	0.247	-0.298	0.081	0.213	<b>.408*</b>	0.222	0.052	0.135	<b>.371*</b>	-0.050		
P value	0.180	0.104	0.665	0.251	<b>0.023</b>	0.230	0.781	0.468	<b>0.043</b>	0.788		
度数	31	31	31	31	31	31	31	31	30	31		

*note.* \*; 相関係数は 5% 水準で有意 (両側) です。

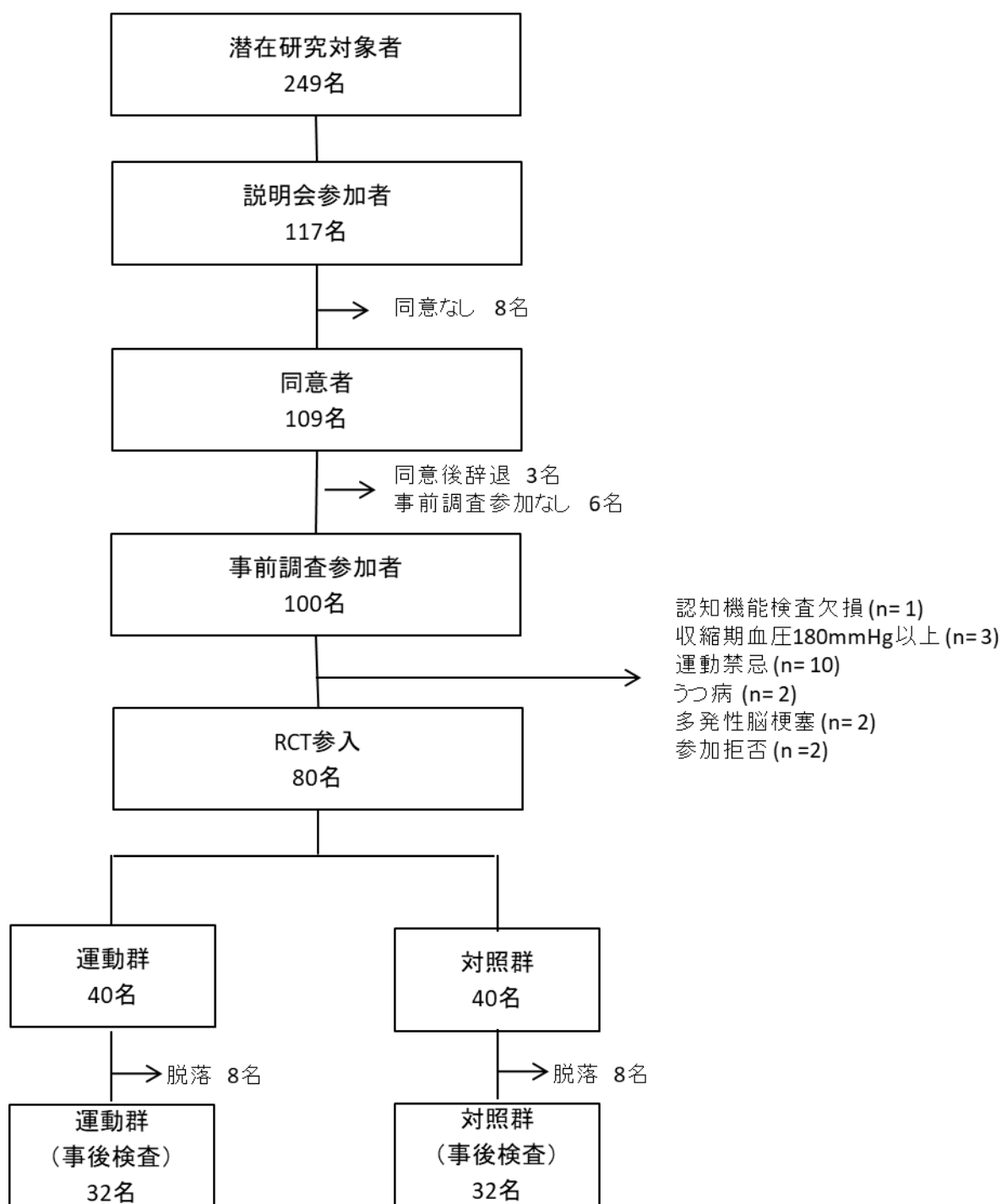


図 1. 研究対象者フロー図



準備体操



プログラム実施の様子 1



プログラム実施の様子 2



グループウォーキング

図 2. 運動群の介入風景

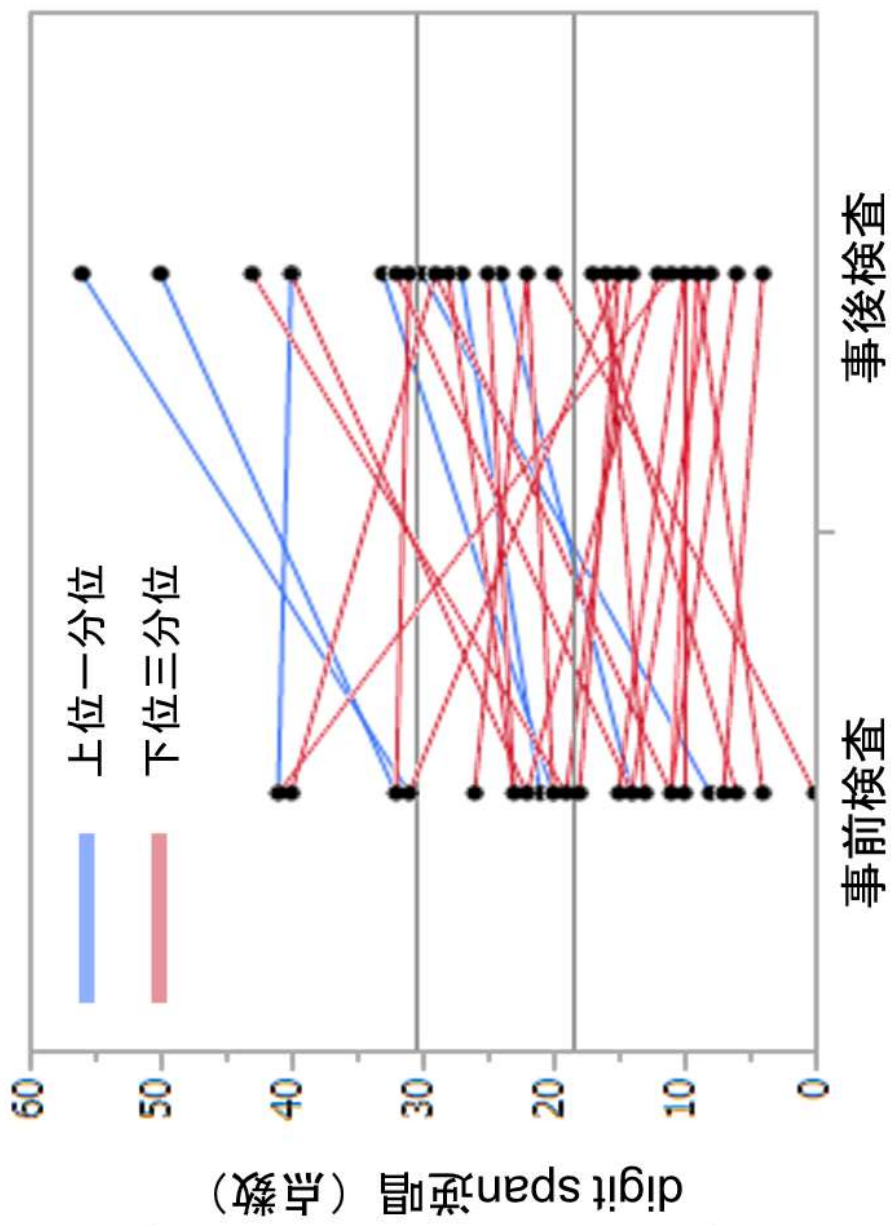


図 3. 累計運動時間四分位で層化（上位一分位と下位三分位）した運動群における digit span 逆唱の得点変化

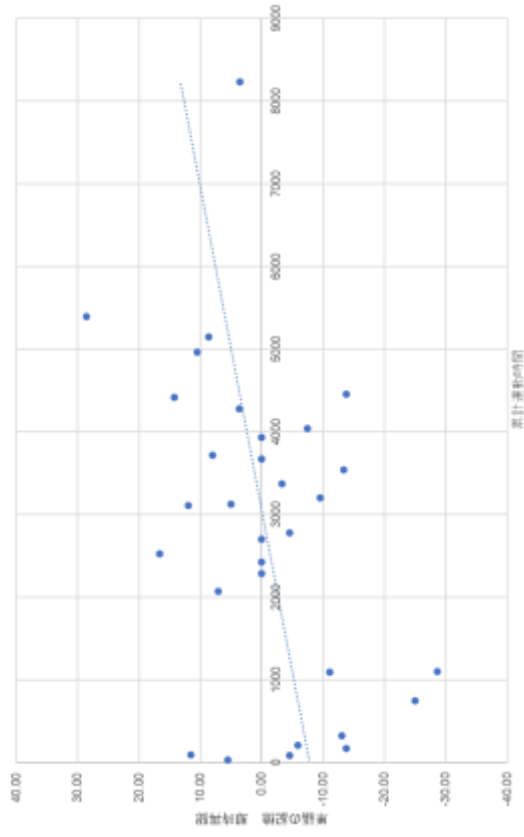


図 4. 単語の記憶 即時再認の事前検査・事後検査の  
得点変化率と累計運動時間の相関関係

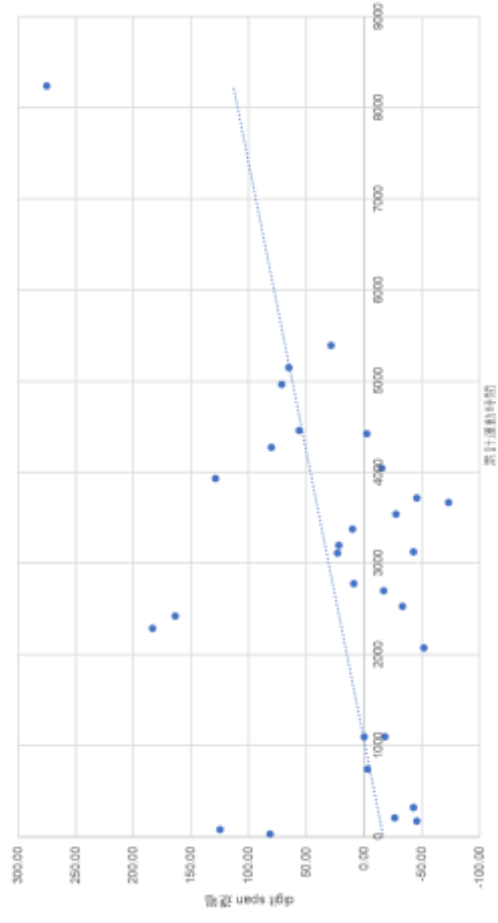


図 5. digit span 逆唱の事前検査・事後検査の  
得点変化率と累計運動時間の相関関係