

I. 総合研究報告

研究概要

本研究の目的は、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レビューにより検討し、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にて認知機能に対する効果を検証することとした。

平成 29 年度は、認知機能低下がみられたもの（軽度認知障害または全般的な認知機能低下に該当）は、認知機能が正常であるものに比べ、認知機能だけでなく、身体機能が低く、身体的活動が少なく、うつ傾向であることが確認され、介入の必要性が高い集団であることが示唆された。また、認知機能維持・向上のための手引きを作成するために、レビューを行い、エビデンスの構築を行った。対象者数や介入期間、および運動の内容や知的活動の介入方法など、各活動による介入の実施の際に検討すべき点として明らかとなった。また、認知症患者を対象とした認知機能の改善に対する効果の現況を整理して、その概要を提示した。

平成 30 年度は、介入プログラム開発のために、ウォーキングをより効果的に一人でも実施するために、ツールを用いた方法の中でポールウォーキングに着目し、ポールウォーキングの方法および効果についてレビューした結果、認知機能低下抑制に対する効果を検証する必要性が示唆された。また、前年度から継続して行ったレビューに加え、認知的フレイルに関するレビューを行った。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結果、介入効果の違いが明らかとなり、介入事業を実施する際に考慮すべき点が明らかとなった。

令和元年度には、前年度に検討したポールウォーキングを主体とした運動プログラムの認知機能維持・向上効果を検証すべく、ランダム化比較試験を実施した。その結果、限局的ではあるものの高齢者の認知機能の維持・向上効果が認められた。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、平成 29 年度および 30 年度に実施したレビューから得られたエビデンスをもとに、「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。

平成 29 年度の報告

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

（総合）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予防老年学研究部 部長

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、対象者のスクリーニングを実施し、解析対象者は3634名であった。956名（26%）が軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）または全般的な認知機能低下（global cognitive impairment: GCI）に該当し、認知機能が正常であるものに比べ認知機能だけでなく、身体機能が低く、身体活動が少なく、うつ傾向であることが確認され、介入の必要性が高い集団であること示唆された。また、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多面的な切り口によってメタアナリシスを行った。対象者数や介入期間、および運動の内容や知的活動の介入方法など、各活動による介入の実施の際に検討すべき点が明らかとなった。また、認知症患者を対象とした認知機能の改善に対する効果の現況を整理して、その概要を提示した。今後は、対象者のスクリーニングを引き続き実施し、介入プログラムの検討およびRCTの実施をすすめ、レビューと臨床試験の結果から、認知症予防における手引きを作成することを目的として研究を進める。

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・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 (国際医療福祉大学)

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)

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、認知機能低下を有する高齢者を対象に、様々な介入効果の検証が行われてきた。非薬物療法のなかでも運動の実施は、認知症や認知障害を有する高齢者の身体や認知機能の向上に有効であることが確認されたが、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)のように認知機能が低下した高齢者を対象にした研究のメタアナリシスにおいては一貫した結果を得られるには至っていない (Gate N, et al. Am J Geriatric Psychiatry 2013)。さらに、ポピュレーションのような大規模集団を対象とした、認知機能向上に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT) は行われていない。そのため、大規模集団に適用可能な認知症予防プログラムを開発し、その効果検証を行う必要があると考え、平成29年度は、対象者のスクリーニングを実施

し、認知機能低下に関連する特性要因や機能低下を検討した。

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、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、プログラムの構成要素別に(例:活動回数、内容の種類、対象人数など)メタアナリシスを行うことで、介入効果を詳細に検討した。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

認知症の診断を受けた後においては、薬物療法による症状進行の遅延と認知機能の維持・改善に対する大きな役割が期待される。しかしながら、認知症患者を対象とした非薬物による介入方法にもさまざまな手段が用いられており、その介入手段と効果を整理することは、対象となる認知症患者の心身状態や介入可能な環境を考慮して効果的及び効率的な介入手段を企画するうえで、重要な課題であると考える。そこで、本研究は、非薬物療法のなかでもリハビリテーションの観点から、「運動を中心とした身体的活動による介入」、「認知的活動による介入」、「身体的活動と認知的活動の組み合わせによる介入」、「音楽による介入」を手段とした先行研究に焦点を絞り、認知症患者を対象とした認知機能の改善に対する効果の現況を整理して、その概要を提示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)

対象者のスクリーニングの参加人数は3,810名であった。解析対象者は、認知症を有する者、Mini Mental State Examination (MMSE) で20点以下の者、基本的ADLが低下している者、認知機能のデータに欠損があった者を除いた3,634名とした。

測定項目は、基本属性として、Body Mass Index (BMI)、教育歴、服薬数、身体機能、転倒の有無、身体活動、活動能力、うつ傾向を調査した。身体機能は、握力と通常歩行速度を測定した。身体活動はJ-CHS基準を参照し評価した (Shimada, et al. J Am Med Dir Assoc 2013)。活動能力はJST版活動能力指標 (Iwasa H, et al. Aging Clin Exp Res 2018)、うつ傾向は15-item Geriatric Depression Scale (GDS)(Yesavage JA, et al. Psychopharmacol Bull 1988)を用いた。認知機能評価は、全般的認知機能検査としてMMSEを実施し、21-23点を全般的な認知機能低下(global cognitive impairment : GCI)とした。また、MCI判定のために、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT)を用いて、単語の記憶、Trail Making Test-part A (TMT-A)、Trail Making Test-part B (TMT-B)、Symbol Digit Substitution Task (SDST)を測定した。MCIの判定ならびにNCGG-FATの各測定項目における認知機能低下の定義は、先行研究をもとにした (Shimada H, et al. J Am Med Dir Assoc 2017)。

NCGG-FATの測定項目のうち、1つでも低下した領域があった場合を単一領域の障害 (MCI single)、2つ以上の領域に低下があった場合を多領域の障害 (MCI multiple) とMCIを下位分類した。GCIに該当せず

NCGG-FAT 全ての項目でも低下がみられなかった場合を認知機能正常とした。また、MCI の全タイプと GCI をあわせて認知機能低下を有する者とした。

統計解析として、認知機能正常と認知機能低下の 2 群間比較にくわえ、認知機能正常、MCI single、MCI multiple、GCI の 4 群間の比較を行った。

2) 認知症予防に関する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。査読制度のある学術雑誌に出版された原著論文を対象とし、学会における報告 (抄録) や学位論文 (知的活動のみ対象) は除外した。ただし、社会活動においては、RCT、あるいは比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT) のデザインを用いた研究も対象とした。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、いずれかの診断基準で軽度認知障害と診断を受け、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た。対照群は、無治療の群、あるいは身体活動を伴わない群とした。知的活動における介入は、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。知的活動は、認知機能の維持あるいは改善を目的としたプログラムと定

義した。対照群は、無治療の群、あるいは知的活動を伴わない群とした。社会活動における介入については、社会活動による介入を、社会 (対人) 交流や社会的なネットワーク・役割を向上させることを目的とした活動と定義した。運動や認知訓練が明確な目的の活動は除外した。一方、運動や認知訓練が内容に含まれていても、社会交流を向上させる目的が明記されている、あるいはデータによって社会的機能の向上が確認できる研究は包含した。対照群は、無治療の群、あるいは社会活動を伴わない介入とした。

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。認知機能は、注意力、実行機能、全般的機能、言語能力、記憶 (遅延・即時・その他)、処理速度、推理、視空間認知、作業記憶、その他に分類した。

本研究においては、以下の分類をもとにした分析を実施した。身体活動は、サンプルサイズ (100 名以上 or 100 名未満)、平均年齢 (75 歳以上 or 75 歳未満)、介入期間 (24 週以上 or 24 週未満)、運動の種類 (有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合) であった。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、グループでの活動 or 個人での活動、コンピューター使用の有り or コンピューター使用なし) 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。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビ

ュー (牧迫)

認知症患者を対象とした非薬物的な介入による認知機能への効果を検証したランダム化比較試験を主としたデザインによる先行研究の成果を探索的に検証した。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）とし、介入手段には 1) 身体活動量向上を目的とした身体的トレーニング介入、2) 認知的なトレーニングを中心とした介入、3) 身体的および認知的介入を組み合わせた介入、4) 音楽を用いた介入、の 4 つの手段を用いている先行研究を選定した。1) については、報告数が多数に上るため、比較的最近（2010 年以降）に出版された研究論文を選定し、2) については各群の対象者数が 20 名以上の研究論文を選定した。

（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)

解析対象者は 3,634 名であり、956 名が MCI または GCI に該当した（解析対象者に対する有病率：26%）。また、認知機能低下のタイプ別の割合では、MCI single

(45%)、GCI (43%)、MCI multiple (12%) の順で多かった。認知機能低下群は、認知機能正常群に比べて、高齢で男性に多く、教育年数が少なく、服薬数が多かった ($p<0.05$)。また身体・精神機能ならびに活動能力が低下し、不活動で転倒発生率が高かった ($p<0.05$)。認知機能低下のタイプ別では、転倒は、MCI multiple で最も発生頻度が高く、身体活動が低下している者は MCI single と GCI で有意に多かった ($p<0.05$)。握力は、MCI multiple と GCI が、認知機能正常群と MCI single に比べて低下していた ($p<0.05$)。歩行速度は、認知機能正常群が最も速く、次いで MCI single と GCI、MCI multiple が最も遅かった ($p<0.05$)。活動能力は、認知機能正常群が最も機能が高く、次いで MCI single、MCI multiple と GCI が最も機能が低かった ($p<0.05$)。GDS の点数は MCI multiple で最も高値を示した ($p<0.05$)。

2) 認知症予防に関する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 4,501 名）、114 件 (19,825 名)、17 件 (2,437 名) であった。

身体活動による介入研究において、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。

<サンプルサイズに基づくサブグループ解析>

100 名以上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、100名未満の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、言語、遅延記憶、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。

<年齢に基づくサブグループ解析>

75歳以上の対象者の研究での分析結果においては、実行機能、即時記憶、推理に対して、75歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。

<介入期間に基づくサブグループ解析>

長期（24週間以上）の介入期間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、短期（24週間未満）の介入期間の研究での分析結果においては、言語に対して有意な介入効果を認めた。

<運動のタイプに基づくサブグループ解析>

有酸素運動による介入研究での分析結果は、実行機能、全般的認知機能、言語に対して、レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して、混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。

知的活動による介入では、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

<サンプルサイズに基づくサブグループ解析>

100名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能、その他の記憶、処理速度に対して、100名未満の研究での分析結果にお

いては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

<年齢に基づくサブグループ解析>

75歳以上の対象者の研究での分析結果においては、全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリに対して、75歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

<介入期間に基づくサブグループ解析>

長期（24週間以上）の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能に対して、短期（24週間未満）の介入期間の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

介入の形態に関して、指導者ありの介入研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。グループでの活動による介入研究での分析結果においては、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、ワーキングメモリに対して、個人での活動による介入研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。コンピューターの使用ありの介入研

究での分析結果においては、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、ワーキングメモリに対して、コンピューターを使用なしの介入研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

社会活動による介入では、全体での分析の結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。MCIに基づくサブグループ解析では、非MCIを対象とした介入研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。MCIを対象とした介入研究での分析結果においては、有意な効果を認めなかった。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

認知症患者の全般的な認知機能に対する運動介入では、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ストレッチなどを加えた複合的な運動介入の効果が報告されている。また、有酸素運動以外の筋力トレーニングやバランストレーニング、ストレッチなど(太極拳含む)の運動による検証も行われている。介入の効果は、概ね介入群で認知機能の改善が報告されているが、その効果の程度には幅があり、とりわけ有酸素運動を取り入れた介入において、認知機能面への効果が良好な傾向がみられる。

認知的介入では、回想法や見当識トレーニングなどのほか、様々な認知的刺激を目的とした方法が用いられている。介入効果

は臨床的な意義が認められるほどの大きな改善には至らず、薬物介入によって得られる効果以上の顕著な成果に至らないかもしれない。回想法を用いた介入では、認知機能や情動面、抑うつ症状での改善が報告されており、一定の効果が期待できるかもしれない。

身体的および認知的介入の組み合わせた介入では、介入方法として有酸素運動などの運動に加えて、記憶トレーニングやレクリエーション活動などの認知刺激を取り入れた多角的な介入による効果が検証されている。これらの介入では、対照群に比べて認知機能のほか、抑うつや生活の質に対しても一定の効果が期待されることが示唆されている。しかしながら、長期的な効果や中等度以上の認知症患者では、その効果は限定的とされる結果が示されている。

軽度～重度の認知症患者を対象とした音楽を用いた鑑賞や作業を伴う介入の効果が検証され、一部の報告では、不安や抑うつ、行動障害に関するスコアを指標として、音楽での介入の効果が示された。しかしながら、認知機能への影響を検証した報告は限られており、その効果も大きなものではなかった。

D. 考察

1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

認知機能低下群(MCIまたはGCI)は、認知機能正常群に比べ認知機能だけでなく、身体機能が低く、身体活動が少なく、うつ傾向であることが確認され、認知症予防のための介入の必要性が示唆された。

認知機能低下群は認知機能正常群に比べ、通常歩行速度が遅く、認知機能低下のタイプ別にみると、MCI multiple が最も遅かった。MCI の高齢者は、MCI ではない高齢者よりも歩行速度が遅く、歩行速度の低下には遂行機能などの認知機能の低下と相関関係があると報告されており (Verghese J, et al. J Am Geriatr Soc 2008, McGough EL, et al. Phys Ther 2011)、本研究の対象者においても同様の結果が認められたと考えられる。握力においても、共変量で調整した場合に認知機能正常群に比べ、MCI multiple と GCI が有意に低下していた。握力は性別や年齢による影響を強く受けるので、本研究においても年齢と性別の群間で有意差がみられていることから、調整したことで有意差が認められたと考えられる。握力も認知機能と関連し、認知機能のスクリーニングの指標の一つとして報告されており、本研究の結果は先行研究と同様の結果であると考えられる。以上のことから、本研究の対象のなかでも MCI multiple のように認知機能低下の程度が大きい者は、認知機能だけでなく、身体機能も顕著に低下しており、プログラムに認知・身体機能の両側面からアプローチできる内容を含め、改善を図っていく必要がある。さらに、認知機能低下群は認知機能正常群よりも活動能力が低下し、身体活動の低下、うつ傾向が強いなど認知症のリスクが高いことが認められた。認知機能低下だけでなく他の機能や活動性が低

下している状況は認知症のリスクがより高い状況であると考えられる。

2) 認知症予防に関するレビューと効果検証 (土井)

多様な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、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳以上と 75 歳未満で介入効果が認められた認知機能に差がみられたものの、いずれの年齢層でも有意な介入効果を有することが示された。介入期間については、24 週以上の実施により遂行機能、全般的認知機能が、24 週未満の実施により言語のみで介入効果が認められたことから、効果を狙う認知機能によって期間の設定が必要であると考えられる。運動の内容については、有酸素運動による実施で有意な改善効果が認められたため、認知機能改善においては有酸素運動を取り入れることが効果的であると考えられる。一方で、レジスタンストレーニング、および混合トレーニングによっても介入効果が認められているため、実際の実現可能性を踏まえてプログラムの立案を実施する必要があると考えられる。

知的活動による介入においては、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳未満の方がより広範囲の認知機能において介入効果が認められたが、75 歳以上においても、

全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリと一部の認知機能で改善効果が認められた。介入期間については、24 週未満であっても大部分の認知機能で有意な改善効果が認められたことから、知的活動による介入においては、身体活動よりも比較的短時間で認知機能の改善が得られる可能性が示唆された。介入内容においては、指導者による介入、個人での介入、およびコンピューターを用いた介入でより広範囲な認知機能において有意な改善効果が認められた。

社会活動による介入においては、非 MCI 高齢者を対象とした場合には、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語と一部の認知機能において有意な改善効果が認められた。一方で、MCI 高齢者を対象とした場合には認知機能の有意な改善効果は認められなかった。しかし、今回包含された文献数がごく僅かであったことが影響している可能性があるため、引き続き知見を集積し、検証していくことで詳細な効果が明らかになると考えられる。

3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

認知症患者を対象とした非薬物的介入として、身体活動量向上を目的とした身体的トレーニング介入、認知的なトレーニングを中心とした介入、身体的および認知的介入の組み合わせた介入、音楽を用いた介入を用いたランダム化比較試験を主としたデザインによる先行研究の成果を探索的に検証した。

認知症患者に対しての身体的活動による介入は、認知機能への維持・改善の効果が期

待される。運動介入の種目を大別すると、有酸素運動とそれ以外の運動、およびこれらの組み合わせによる介入が多く報告されている。有酸素運動による介入および有酸素運動を取り入れた組み合わせによる介入では、認知機能の改善に効果的な結果が報告されているが、有酸素運動以外の運動による介入では、認知機能への効果は不十分である結果が多い。介入頻度については、週 1 回～週 4 回と差はあるが、介入頻度による顕著な差異は、それほど認められていない。一方、健常高齢者や MCI 高齢者を対象とした報告に比べて、高頻度 (週 3 回以上) の介入手段を用いている報告が多い。これは、おそらくナースホームなどの施設を基本とした介入研究が多いため高頻度の介入が設定可能であり、また認知症患者の集中力や高齢による体力的な要素を考慮して、1 回の介入時間は短く設定されている結果であるかもしれない。

認知的介入については、認知的活動のなかでも認知刺激を用いた介入では、認知症患者の MMSE や ADAS-cog といった全般的な認知機能の評価スコアの向上に対する効果が期待される報告がなされている。しかし、これらの効果は臨床的な意義が認められるほどの大きな改善には至らず、薬物介入によって得られる効果以上の顕著な成果に至らないかもしれない。

身体的活動と認知的活動の組み合わせによる介入 (combined cognitive-physical intervention) では、認知症患者においても全般的な認知機能の改善に一定の効果が期待され、その効果の差異は MCI を対象とした報告と認知症患者を対象とした報告で顕著な相違はないようである。さらに、身体的

活動と認知的活動の組み合わせによる介入は、ADLの改善や気分障害の改善に対しても効果が期待できるかもしれない。

認知症患者に対する音楽による介入の効果を概観すると、より重度な認知症患者も含む報告がなされており、混乱行動や不安、うつ気分の改善には、中等度以上の効果が期待される報告が散見される。一方で、認知機能の改善については、現状では大きな効果を期待するには至っていないものと思われる。

E. 結論

認知機能低下を有する者は、認知機能だけでなく、身体機能、活動能力、身体活動、うつ徴候といった様々な側面において低下し、認知機能低下の程度が大きいとより低下する傾向にあった。これらの対象のリスク軽減を行うためには、認知機能だけでなく他の認知症リスク因子の改善も目的とするようなプログラムを実施していく必要性が示唆された。また、詳細なサブグループによるシステマティックレビューによって認知症予防を目的とした介入事業を実施する際には、本研究で明らかと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。一方で、認知症患者を対象とした場合には、身体的活動と認知的活動の組み合わせによる多面的な介入では、認知症患者を対象とした報告においても認知機能の改善や低下抑制に効果が期待できるものの、介入頻度や期間などといった介入設定方法は多様であり、適切な介入頻度や期間の検証が今後必要で

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) Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Doi T, Lee S, Suzuki T. Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 5(1):42-48 2018.

2. 学会発表

- 1) 牧迫飛雄馬. 日英認知症会議・分科会 デジタルテクノロジー. 第1回日英認知症会議, 東京, 2018年3月15日.
- 2) 島田裕之. 認知症・アルツハイマー病に対する運動の作用メカニズムと予防のエンビデンス. 第36回日本認知症学会学術集会, 金沢市, 2017年11月25日.
- 3) Shimada H, Lee S, Doi T. A New Non-Pharmacological Intervention Scheme for Physical and Cognitive Frailty in the Community. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Korea, October27, 2017.
- 4) Makizako H, Shimada H, Doi T,

Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K. Physical, cognitive, and social activities for frailty prevention. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. October 27, Korea, 2017.

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

平成 30 年度の報告

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

（総合）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のために、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た。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明らかとなった。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。

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)

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 4,501 名)、114 件 (19,825 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、4,320 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。4,320 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、2,880 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。2,880 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、4,320 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。4,320 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、2,880 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。2,880 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 = 1,017) 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（4,320分および2,880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
- 5) **Shimada H.** Session3 Activity programs for preventing dementia and frailty. 14th International Symposium of Geriatrics and Gerontology, Obu City, Japan, December 1st, 2018.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) **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.
- 9) **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.
- 10) **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.
- 11) **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.
- 12) **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.
- 13) **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.
- 14) **島田裕之**. 運動による認知症予防, 第 36 回東北理学療法学術大会, 青森市, 2018 年 11 月 3 日.
- 15) **土井剛彦**. 認知症予防を目指すーコグニサイズー, 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）

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

令和元年度の報告

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した。

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）

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. その他

なし