

厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業

介護予防プログラム開発に関する研究

平成24年度総括・分担研究報告書

研究代表者 島田 裕之

平成25年3月

目 次

平成24年度研究報告書

第1章 総括研究報告

介護予防プログラム開発に関する研究

1

島田 裕之

研究要旨	1
A. 研究目的	2
B. 研究方法	3
C. 研究結果	5
D. 考察	7
E. 結論	8
F. 研究発表	8
G. 知的財産権の出願・登録状況	20

第2章 分担研究報告

第1節 介護予防プログラムの効果判定

21

島田 裕之

研究要旨	21
A. 研究目的	21
B. 研究方法	22
C. 研究結果	23
D. 考察	23
E. 結論	24
F. 研究発表	24
G. 知的財産権の出願・登録状況	29

第2節 介護予防プログラムの効果判定

39

鈴木 隆雄

研究要旨	39
A. 研究目的	39
B. 研究方法	40
C. 研究結果	42

D. 考察	42
E. 結論	43
F. 研究発表	43
G. 知的財産権の出願・登録状況	47

第3節 MCI高齢者のスクリーニング指標の開発 50

下方 浩史

研究要旨	50
A. 研究目的	50
B. 研究方法	50
C. 研究結果	52
D. 考察	52
E. 結論	52
F. 研究発表	53
G. 知的財産権の出願・登録状況	55

第4節 大脳白質病変と運動機能、認知機能との関連に関する検討 63

伊藤 健吾

研究要旨	63
A. 研究目的	63
B. 研究方法	64
C. 研究結果	64
D. 考察	65
E. 結論	65
F. 研究発表	65
G. 知的財産権の出願・登録状況	69

第5節 新規評価指標の開発 70

朴 眩泰

研究要旨	70
A. 研究目的	70
B. 研究方法	71

C. 研究結果	73
D. 考察	73
E. 結論	74
F. 研究発表	74
G. 知的財産権の出願・登録状況	77
第6節 学習プログラムの開発	81
久保田 進子	
研究要旨	81
A. 研究目的	81
B. 研究方法	81
C. 研究結果	82
D. 考察	83
E. 結論	83
F. 研究発表	83
G. 知的財産権の出願・登録状況	83
第3章 資料	
研究成果の刊行に関する一覧表	84

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

介護予防プログラム開発に関する研究

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室 室長

研究要旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者は、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症を発症する危険性が高いが、正常の機能へ回復する例も多く、MCI 高齢者を早期に発見し、認知機能の向上に効果的な介護予防プログラムの提供が求められる。本研究では、MCI を早期に発見するための因子の探索、介入効果指標の検討、そしてランダム化比較試験により効果的な認知機能低下抑制の方法を MCI 高齢者を対象として検討した。

MCI スクリーニングのためには、教育歴、鬱、体力検査が認知機能低下と関連したため、これらの側面をスクリーニング指標に含める必要があると考えられた。介入効果指標の検討では、MRI によって観察された白質病変と認知機能、運動機能、脳萎縮との関連が認められ、介入効果を検討するにあたって、白質病変を調整因子として用いる必要性が示唆された。また、NIRS を用いた負荷試験によって介入効果を把握できる可能性が示された。運動による介入効果については、中間結果ではあるものの全般的認知機能の低下抑制効果や、認知機能低下の要因となる身体活動量や運動機能の向上において運動介入の効果を認めた。

以上の結果から、認知症を予防するための効果的なスクリーニング方法、事前事後の評価方法、介入方法が明らかとなった。今後は大規模スクリーニング調査を実施し、地域から MCI 高齢者を抽出して、運動と学習プログラムの効果検証と比較検討を行っていく。

分担研究者

鈴木 隆雄（国立長寿医療研究センター・研究所長）

下方 浩史（国立長寿医療研究センター・部長）

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）

朴 眩泰（国立長寿医療研究センター・室長）

久保田進子（名古屋芸術大学・教授）

研究協力者

牧迫 飛雄馬（国立長寿医療研究センター・研究員）

土井 剛彦（国立長寿医療研究センター・研究員）

吉田 大輔（国立長寿医療研究センター・研究員）

堤本 広大（国立長寿医療研究センター・研究員）

阿南 祐也（国立長寿医療研究センター・研究員）

上村 一貴（国立長寿医療研究センター・研究員）

A. 研究目的

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性変化で、加齢性に増加し、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

3) NIRS による介入効果指標の検討

介入前後の脳活性の変化を非侵襲的かつ明確に測定・検証するため、near infrared spectroscopy (NIRS) により得られた時系列データのノイズ除外法や、一般化線形モデルやランダムフィロイド理論を用いた解析による評価指標の探索を実施した。

4) 介護予防プログラムの効果判定

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、運動や身体活動に着目したプログラムの効果検証が近年盛んに行われている。中でも、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) を有する高齢者のように、よりリスク

の高い集団に対する効果検証が重要視されている。本研究では、身体活動促進と運動の実施を主に実施する複合的運動プログラムにより MCI 高齢者の認知機能と運動機能が向上するかをランダム化比較試験により検証した。

B. 研究方法

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) 第 1 次調査から第 6 次調査までに参加した 65 歳以上の地域在住高齢者 1,894 人 (男性 915 人、女性 979 人) を対象とした。平均年齢は 72.8 ± 5.1 歳、延べ 5,484 回の測定を用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

認知機能の評価は認知症のスクリーニング検査である mini mental state examination (MMSE) で行い、認知症及び軽度認知機能障害は MMSE が 27 点以下で判定した

疾患既往歴としては、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中についてのデータを用いた。

栄養摂取量に関しては、写真撮影を併用した秤量法による 3 日間の食事調査から、食品群別摂取量と栄養素等摂取量を 5 訂増補日本食品標準成分表により算出した。このうち今回は β カロテン、ビタミン C、ビタミン E、DHA、

EPA、ARA などについての解析を行った。

運動は一日の平均歩数、握力、普通歩速度を、心理・社会的背景は 教育歴、うつ、自覚的健康度、嗜好として喫煙、体格は BMI で判定した。

抑鬱は米国国立精神保健研究所が作成したうつ 20 項目からなる抑鬱自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)にて判定し、16 点以上を抑鬱ありとした。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

対象となる被検者は、研究に参加した全 401 例から、除外基準該当者を除いた 375 例であった。

脳の白質病変である T2 高信号域は、脳室周囲高信号域 (PVH: Periventricular Hyperintensity) と部皮質下白質病変 (DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity) に分け、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209) の基準に基づき、PVH を Grade0-IV に、DSWMH を Grade0-4 に、視覚的に分類した。そして、それぞれのグレードに関して、Grade0-2 と Grade3-4 の 2 群に分けて、統計解析を実施した。

検討したスコアは、運動機能に関しては、重心動揺に関する各指標ならびに Time Up & Go Test (TUG)、神経心理学的機能に関しては、記憶 (単語の即時および遅延再生)、Trail Making Test (TMT)、Flanker test の選択的注

意課題であった。また、MRI を VSRAD 処理によって得られる海馬・海馬傍回萎縮度、全脳皮質萎縮度、白質萎縮度との関連も検討した。

3) NIRS による介入効果指標の検討

対象者は、有酸素運動を中心とし、筋力トレーニング、記憶・学習を要する運動課題や同時課題 (dual-task) での運動を多面的に実施した MCI 高齢者 10 名 (運動群) と健康講座を受けた MCI 高齢者 10 名 (対照群) であった。

脳活動計測のための NIRS はスペクトラテック社製の OEG-16 を使用し、16 チャンネルの計測点を同時に測定した。計測部位に関しては、射出プローブと受光プローブの中間位置とし、国際 10/20 法に準じ、センサーバンドを被験者の前頭前皮質相当部直上の皮膚に密着できるように装着した。介入前後の言語流暢性課題 (word fluency task; WFT) 遂行中の脳活動を NIRS で測定した。3 次元位置情報を 3D のプローブ位置計測システム (FN-1000) により特定した。

解析は、SPM と NIRS-SPM ツールを用いて、wavelet-MDL のトレンド除去によりフィルタ処理と課題中の血流変化信号から interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムから統計解析を行い、p 値を用いて脳画像で表現した。

4) 介護予防プログラムの効果判定

対象者は、調査期間中（平成 23 年 5 月～平成 24 年 2 月）に愛知県大府市の住民登録があった 65 歳以上の高齢者とし、要介護 3 以上の介護認定を受けていた者や施設入所者、死亡・転出者、他の研究事業に参加している者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした 14,313 名にダイレクトメールを送付し、最終的に 5,104 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。この 5,104 名の内、MCI の基準に該当する 945 名を選出した。MCI の基準は、Peterson ら（Petersen RC et al. 2004）が提唱する基準に則り、1) 主観的な記憶障害を有するもの、2) 客観的な認知機能低下が認められるもの、3) 全般的な認知機能は正常範囲内であるもの（Mini-Mental State Examination (Folstein MF et al. 1975) のスコアが 24 点以上）、4) 日常生活活動が自立しているもの、5) 認知症の診断を受けていないものとした。客観的な認知機能低下の基準は、各領域別の認知機能検査において各年齢層における健常高齢者のデータベースの平均値より 1.5SD（標準偏差値）低下を認めた場合とした。この認知機能検査に関しては、国立長寿医療研究センター自立支援開発研究部自立支援システム開発室 室長島田裕之らによって開発されたタブレットベースの認知機能検査ツール（National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool: NCGG-FAT）にて実施した。NCGG-FAT は先行研究により十分な

信頼性・妥当性を持ち合わせていることが確認されている（Makizako H et al. 2012）。運動による介入試験の参入基準として、1) 脳血管疾患、パーキンソン氏病、うつ病、膠原病の診断を受けていない、2) 心臓ペースメーカーを使用していない、3) 重度の視機能低下、難聴を有していない、4) うつ傾向を有していない（Geriatric Depression Scale-15 (Marc LG et al. 2008) のスコアが 5 点以上、5) 他事業に参加していないこととした。同意が得られ全ての検査を受けたもののなかから運動を実施するにあたり医学的問題を抱えているものは除外し、最終的に 308 名の対象者が無作為化比較試験に参加した。

介入の前後にあたる介入前評価（事前評価）と介入開始から 5 か月後経過した時点での評価（中間評価）を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)を用い、身体活動の評価は、歩数計（OMRON 社製 HJA-350IT）を用いて対象者の身体活動を計測した。測定は 2 週間装着し得られたデータから一日当たりの平均値を算出し、身体活動量（歩数／日）と中強度以上の活動時間（分／日）を算出した。運動機能の維持・向上を検証する調査項目として、1) 下肢粗大筋力の指標：5 chair stands test (5CS)、2) 移動能力の指標：Timed up & go test (TUG)、3) 運動耐容能の指標：6 分間歩行試験（6 minutes walking test: 6MWT）を評価した。

運動群の介入は、6 か月の間に、週 1 回（1 回 90 分間）の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 20~30 名の対象者として、理学療法士 1~3 名、運動補助員 7 名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ・筋力トレーニングを含む教本に従った体操、有酸素運動、記憶や干渉課題などの認知課題を組み合わせた運動、行動変容技法による運動の習慣化とした。運動教室中に実施する運動は心拍数を開始前後で記録し、有酸素運動においては段階的に強度を設定した（1~10 回目：運動強度 40%、11~20 回目：運動強度 60%）。また、運動教室群の対象者には、常時歩数計の装着をうながし、歩数の自己モニタリングと目標設定をすることで定期的な歩行習慣の獲得を目指した指導を行った。目標設定においては行動変容技法を用い、個人への対応に加えグループディスカッションを適宜行った。また、歩数以外にもストレッチや筋力トレーニングを含む体操の実施やその他の運動を記録することで更なる運動時間の獲得と習慣化を目指した。対照群には、認知症に関係するテーマ以外の健康講座（60 分間）を中間評価までに 1 回実施した。

C. 研究結果

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

軽度認知機能障害となる一般背景要因としては年齢の影響が強く、10 歳ごとのオッズ比は 2.161（95 パーセント

信頼区間 1.878 - 2.487）であった。また男性が女性よりもリスクが高く、オッズ比は 1.337（1.157 - 1.546）であり、教育歴は 1 年増加ごとのオッズ比は 0.882（0.858 - 0.907）と、教育歴が長くなるほど認知機能障害のリスクは低下していた。また抑鬱がある場合にはない場合に比べてオッズ比が 1.252（1.065 - 1.472）と有意に高くなっていた。一方、自覚的健康度や喫煙、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往等は今回の検討では有意な結果とならなかった。

体力との関連では身体の柔軟性をみる長坐位体前屈を除いて、握力、脚筋力、脚伸展パワー、全身反応時間、閉眼片足立ち、開眼片足立ち、上体起こし、歩行速度のいずれも成績が良い場合には有意に認知機能障害が生じるリスクは低くなっていた。

栄養素に関しては、脂質、カルシウム、鉄、 α トコフェロール、ビタミン B1、B2、B6、K、C、ナイアシン、葉酸の摂取量が多いと認知機能障害のリスクは有意に低下し、炭水化物の摂取が多いとリスクは高くなっていた。食品では穀物の摂取量が多いとリスクは高くなり、乳類の摂取量が多いとリスクは低下していた。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

PVH の各グレードの頻度は、Grade 0、I、I、II、IV がそれぞれ 13 例、114 例、202 例、41 例、5 例だった。これから、DSWMH の頻度は、Grade 0、1、

2、3、4 がそれぞれ 3 例、84 例、221 例、61 例、6 例だった。それぞれに関して、PVHGrade0-2 と PVHGrade3-4 の 2 群、DSWMHGrade0-2、DSWMHGrade3-4 の 2 群にそれぞれ群分けした。

年齢は、PVHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 、PVHGrade3-4 が 75.9 ± 5.7 で、DSWMHGrade0-2 が 70.8 ± 4.4 、DSWMHGrade3-4 が 74.2 ± 5.8 で統計学的有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

PVH に関して、t 検定で統計学的有意差 ($p < 0.05$) が認められたのは、TUG、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、VSRAD 海馬傍回萎縮度、全脳萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、単語再認即時再生、VSRAD 海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度であった。DSWMH で有意差が認められたのは、TUG、重心動揺（開眼最大振幅比、クロス Y 方向実行値）、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、Flanker、VSRAD 全脳萎縮度、VSRAD 白質萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

3) NIRS による介入効果指標の検討

解析の結果、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を分析すること

ができることが明らかとなった。

本研究の対象となった MCI 高齢者において、運動群は介入後に中前頭回 (middle frontal gyrus: MFG) 及び下前頭回 (inferior frontal gyrus: IFG) における oxy-Hb の活性化が確認された。

4) 介護予防プログラムの効果判定

認知機能検査では、MMSE において有意な運動介入効果が見られた（事前評価：運動群 26.7 ± 1.8 、対照群 26.9 ± 1.8 、中間評価：運動群 26.5 ± 2.2 、対照群 25.1 ± 2.6 , $p < 0.001$ ）。

事前評価における身体活動量は、運動群が 6925 ± 3695 歩/日、対照群にて 6477 ± 2873 歩/日であった。中間評価では、運動群が 8737 ± 4503 歩/日、対照群は 6313 ± 2880 歩/日で、有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。中強度活動時間については、事前評価にて運動群が 27.6 ± 25.1 分/日、対照群にて 23.0 ± 18.7 分/日であった。中間評価においては運動群が 42.4 ± 33.5 分/日、対照群にて 23.9 ± 20.2 分/日で、身体活動量と同様に有意な運動介入効果が認められた ($p < 0.001$)。

また、事前評価と中間評価の期間に変化した歩数ならびに中強度以上の活動時間は、いずれも MMSE の変化と正の相関が見られた（歩数変化: $r = .25$ $p < .001$ 、中強度以上の活動時間変化: $r = .23$ $p < .001$ ）。

運動機能については、5CS、TUG、および 6MWT すべての項目において、対照群と比較して運動群において能力

向上の有意な交互作用を認めた。5CS は、対照群は 8.1 ± 0.2 秒から 7.8 ± 0.1 秒に、運動群は 8.0 ± 0.2 秒から 7.3 ± 0.1 秒と変化し有意な交互作用を示していた ($p = 0.046$)。次に、TUG においても同様の傾向が認められ、対照群においては 7.9 ± 0.1 秒から 7.6 ± 0.1 秒に、運動群では 7.9 ± 0.1 秒から 7.3 ± 0.1 秒と有意な交互作用を伴って変化した ($p = 0.036$)。最後に 6MWT は、対照群において 451.8 ± 6.0 m から 460.5 ± 5.3 秒と増加したが、運動教室群では 456.1 ± 6.0 秒から 477.5 ± 5.3 秒と大きな増加傾向を示し、他の変数と同様に有意な交互作用を有していた ($p = 0.023$)。

D. 考察

1) 軽度認知障害のスクリーニングと関連指標の探索

NILS-LSA の第 1 次～6 次調査に参加した 65 歳以上の男女 1,894 名、延べ 5,484 回の検査結果を用いて、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂

取が予防には重要であると考えられた。

2) MRI 画像による介入効果指標の検討

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性が示された。

3) NIRS による介入効果指標の検討

一般的に NIRS 法は血液内のヘモグロビンの酸化程度を比較的簡単にかつ正確に測定できるため、脳内活性度の測定に広く活用されてきた。また、NIRS は時間分解能に優れ、非侵襲的計測が可能である利点を持つが、脳内の解剖学的情報を得られないため、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することが難しい点と、測定チャンネル間の最小間隔が大きい点、空間解像度がよくない点が欠点として指摘されてきている。さらに、近赤外分光の光学厚の変化量から得たヘモグロビンの濃度変化は、心拍、皮膚血流、プローブのずれなど高い雑音により確かな生体信号が把握できないと指摘されてきた。本研究で用いたフィルタや一般化線形モデル、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや

modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を把握することが可能であると考えられた。

4) 介護予防プログラムの効果判定

複合的運動プログラムを MCI 高齢者に対してランダム化比較試験により実施した結果、MMSE、身体活動量ならびに下肢粗大筋力、移動能力、および運動耐容能に有意な改善が認められた。今後、プログラムがすべて終了した後に実施予定の最終評価時において、より詳細な検証を行う必要がある。

E. 結論

本研究では、MCI スクリーニングのための関連要因の探索、ニューロイメージングによる介入効果指標の検討、ランダム化比較試験を実施した。

MCI スクリーニングのためには、教育歴、鬱、体力検査が有用であると考えられた。介入効果把握のために、MRI による白質病変を把握して効果検討の調整因子として用いる必要性が示唆された。また、NIRS を用いた負荷試験によって介入効果を把握できる可能性が示された。運動による介入効果については、中間結果ではあるものの全般的認知機能の低下抑制効果や、認知機能低下の要因となる身体活動量や運動機能の向上において運動介入の効果を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Yamada M, Suzuki T. Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 161-166, 2013.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 97-102, 2013.
- 3) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study. *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 118-123, 2013.

- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Misu S, Suzuki T. Effects of multicomponent exercise on spatial-temporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT). *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 104-108, 2013.
- 5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 83-89, 2013.
- 6) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12: 128, 2012.
- 7) Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2(1):445-455, 2012.
- 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults. *Gerontology*, 58(5):413-418, 2012.
- 9) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Ando H, Suzuki T. Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(7):790-795, 2012.
- 10) 島田裕之, 堤本広大. 運動による現場での効果：とくに認知症予防の視点から. *Aging & Health*, 21(4): 24-27, 2013.
- 11) 大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄. 手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本老年医学会雑誌*, 49(4):457-462, 2012.
- 12) 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 特集：高齢者の認知機能の評価と測定. 体

育の科学, 62(7):485-490, 2012.

Aging Clin Exp Res, (in press)

- 13) Shimada H, Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Suzuki T. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture*, (in press)
- 14) Makizako H, Furuna T, Ihira H, Shimada H. Age-related differences in the influence of cognitive task performance on postural control under unstable balance conditions. *International Journal of Gerontology*, (in press)
- 15) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, (in press)
- 16) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*, (in press)
- 17) Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H: Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys. *J Am Geriatr Soc*. 60: 251-255, 2012.
- 18) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H: Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people. *J Phys Fitness Sports Med* 1(1); 1-8, 2012.
- 19) 李成喆, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌* 18(3); 39-42, 2012.
- 20) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響. *日本未病システム学会雑誌*(1882); 68-71, 2012.
- 21) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真

- 紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響: 6年間の縦断的検討. 発達心理学研究 23(3): 276-286, 2012.
- 22) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A: High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. Geriatr Geront Int (in press).
- 23) Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. Med Sci Sport Exer 44(12):2362-2368, 2012.
- 24) 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連. 日老会誌 49(3): 325-329, 2012.
- 25) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2: 190-199, 2012.
- 26) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. 老年社会科学 34(3), 370-381, 2012.
- 27) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal stud. J Am Geriatr Soc (in press).
- 28) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症の実態と予防の重要性. 日本未病システム学会雑誌 18(3): 79-83, 2102.
- 29) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ー. 日本老年医学会雑誌 (印刷中).
- 30) Shimokata H, Ando F: Aging-related genotype. Anti-Aging Med 9(6): 185-191, 2012..

- 31) 下方浩史, 安藤富士子: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).
 - 32) 大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatric Medicine (印刷中).
 - 33) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. Lipids (in press).
 - 34) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. BMJ Open. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
 - 35) Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. Phys Med Biol. 2012 ;57(10):3107-22
 - 36) 伊藤健吾, 加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. 老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012
 - 37) 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012
 - 38) 加藤隆司, 簗野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~最先端の技術を学ぶ. 映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.
 - 39) 久保田進子. 古代エジプトの楽器 シストラムとハープを中心に. 日本音楽療法学会東海支部紀要, 3: 7-12, 2012.
- ## 2. 学会発表
- 1) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Alzheimer's Association

- International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012.
- 2) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 17, 2012.
 - 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
 - 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The effects of multicomponent exercise on gait performance among older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
 - 5) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
 - 6) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月29日.
 - 7) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 土井剛彦, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月28日.
 - 8) 鈴川芽久美, 波戸真之介, 林悠太,

石本麻友子，島田裕之．要介護高齢者の認知機能低下の特徴—10,865 名に対する FIM の大規模調査—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

9) 堤本広大，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．活力低下（exhaustion）を有する高齢者における歩行の質的变化．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

10) 上村一貴，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，内山靖．軽度認知障害を有する高齢者に対する運動介入による Timed Up & Go Test の向上には認知機能が影響する．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

11) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか？．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

12) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．

軽度認知障害を有する高齢者に対する運動による認知機能低下抑制—ランダム化比較試験による検討—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

13) 朴眩泰，島田裕之，土井剛彦，牧迫飛雄馬，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響：近赤外分光法による脳活性の計測．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

14) 阿南祐也，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

15) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？—ランダム化比較試験による検証—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．

16) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，

- 吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．複合的運動プログラムは健忘型軽度認知障害を有する高齢者の二重課題遂行能力の改善に効果があるか？—ランダム化比較試験による検討—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．
- 17) 島田裕之．生活環境支援を考える上でのエビデンスと活動—ここまで解っている・ここまで取り組んでいる—認知機能低下予防のエビデンス～認知症予防を目指して～．第 47 回日本理学療法学術大会，生活環境支援シンポジウム，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- 18) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- 19) 西田裕紀子，丹下智香子，富田真紀子，坪井さとみ，福川康之，安藤富士子，下方浩史：高教育歴は高齢者の知能の維持に役立つか—10 年間の縦断的検討．日本老年社会科学会第 54 回大会，2012 年 6 月 9 日、佐久．
- 20) 下方浩史：老化に影響する遺伝子多型．シンポジウム「論より証拠—疫学から見た健康長寿のエビデンス」．第 12 回日本抗加齢医学会総会，2012 年 6 月 24 日、横浜．
- 21) 下方浩史：検査基準値の考え方—医学における正常と異常—シンポジウム「生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値」．第 54 回日本老年医学会学術総会，2012 年 6 月 27 日、東京．
- 22) 大塚礼，加藤友紀，西田裕紀子，丹下智香子，今井具子，安藤富士子，下方浩史：地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連．第 54 回日本老年医学会学術総会，2012 年 6 月 27 日、東京．
- 23) 下方浩史：中高年者の栄養と運動—長期縦断疫学研究から．シンポジウム「成人向け保健指導とヘルスプロモーション」、第 60 回日本教育医学会記念大会，2012 年 8 月 26 日、筑波．
- 24) 大塚礼，加藤友紀，今井具子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間)．第 59 回日本栄養改善学会、名古屋、2012 年 9 月 14 日
- 25) 幸篤武，李成喆，小坂井留美，金

- 興烈，安藤富士子，下方浩史：中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連．第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 15 日．
- 26) 西田裕紀子，丹下智香子，富田真紀子，坪井さとみ，福川康之，安藤富士子，下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係－交差遅延効果モデルの検討－．日本心理学会第 76 回大会、川崎、2012 年 9 月 11 日．
- 27) 李成喆，幸篤武，金興烈，小坂井留美，西田裕紀子，丹下智香子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究、第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日．
- 28) 小坂井留美，安藤富士子，金興烈，李成喆，幸篤武，下方浩史：運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因．第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日．
- 29) 下方浩史，健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究、特別講演、第 19 回日本未病システム学会総会、金沢、2012 年 10 月 27 日．
- 30) Akinori Nakamura, Takashi Kato. Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease - Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.
- 31) Ryuichi Takahashi, Kazunari Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, Ryoza Kuwano, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14–19, 2012
- 32) Kazunari Ishii, Ryuichi Takahashi, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, , Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose

Metabolism between PiB Positive and Negative Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012

- 33) Takashi Kato, Kengo Ito, Ken Fujiwara, Akinori Nakamura, Yutaka Arahata, Yukihiro Washimi, and SEAD-J Study Group. Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnestic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012

- 34) 伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司。
-ADNI と US-ADNI の差が機種差に起因する可能性について第3回島津 PET ユーザーズミーティング、2012年9月2日、松本

- 35) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J Study Group, CRSEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から。第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(12)日、

ロイトン札幌、札幌市

- 36) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J Study Group, CR 健忘型 MCI における認知予備能と認知機能低下、脳糖代謝、局所脳萎縮に関する検討、第31回日本認知症学会学術集会、日時：2012年10月26-28(26)日、つくば国際会議場 つくば市

- 37) 岩田香織、加藤隆司、ディアース ケアステン、加藤公子、倉坪和泉、藤原 謙、牛鼻健二新畑豊、伊藤健吾、中村昭範。fMRI による Default mode network の functional connectivity と、FDG-PET による脳局所ブドウ糖代謝の関連、第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(11)日、ロイトン札幌、札幌市

- 38) 太田誠一郎、加藤隆司、二橋尚志、藤原 謙、山田貴史、外山 宏、片田和広、伊藤健吾、Study Group, SEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から。第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(11)日、第52回日本核医学会学術総会、ロイトン札幌、札幌市

- 39) 深谷直彦、加藤隆司、野原孝司、伊藤健吾、撮像、画像再構成条件

の違いが、3D-SSP の Z 画像におよぼす影響の検討。第 52 回日本核医学会学術総会，日時：2012 年 10 月 11-13(11)日，ロイトン札幌，札幌市

40)田島稔久，林 絵美，日比野新，飯田昭彦，加藤隆司，伊藤健吾，PiB アミロイド PET 画像解析における Motion Correction の効果。第 52 回日本核医学会学術総会，2012 年 10 月 11-13(12)日，ロイトン札幌，札幌市

41)加藤公子，加藤隆司，倉坪和泉，岩田香織，山岸未沙子，新畑豊，伊藤健吾，MULNIAD study group，中村昭範，詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性，第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28 (27)日，つくば国際会議場 つくば市

42)中村昭範，加藤隆司，井狩彌彦，千田道雄，石井一成，石井賢二，J-ADNI study group，伊藤健吾，認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発，第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28 (26)日，つくば国際会議場 つくば市

43)藤原謙，加藤隆司，山田貴史，中村昭範，伊藤健吾，SEAD-J Study

Group，MCI における灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連，第 52 回日本核医学会学術総会，日時：2012 年 10 月 11-13(11)日，ロイトン札幌，札幌市

44)藤原謙，加藤隆司，石井賢二，石井一成，千田道雄，伊藤健吾，J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較，第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28(26)日，つくば国際会議場 つくば市

45)岩田香織，加藤隆司，ディアース ケアステン，加藤公子，倉坪和泉，藤原 謙，新畑豊，伊藤健吾，MULNIAD study group，中村昭範，Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関，第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28 (27)日，つくば国際会議場 つくば市

46)加藤隆司．画像コメンテータ（核医学の立場から） 症例検討「認知症診療を進める上での診療科別のポイント」，第 28 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 2012 年 9 月 8 日 ポートピアホール 兵庫県神戸市

47)文堂昌彦，加藤隆司，簀野健太郎，中村昭範，中坪大輔，伊藤健吾．11 C-PIB PET を用いた突発性正常

圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究．第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28 (26)日，つくば国際会議場 つくば市

48)新畑豊，鷺見幸彦，武田章敬，山岡朗子，辻本昌史，川合圭也，桜井孝，文堂昌彦，加藤隆司，伊藤健吾．血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity に関する検討．第 31 回日本認知症学会学術集会，日時：2012 年 10 月 26-28 (27)日，つくば国際会議場 つくば市

49)加藤隆司，岡村信行，藤原 顕，伊藤健吾，千田道雄，石井賢二，石井一成，J-ADNI スタディグループ．[C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討．PET コア連絡会議 日時：2011 年 2012 年 11 月 15 日 株式会社マイクロン東京本社会議室，東京都千代田区丸の内 3-8-1 住友不動産丸の内ビル 2 階

50)加藤隆司，伊藤健吾，大脳白質病変と運動機能，認知機能との関連に関する検討．厚生労働科学研究費 一介護予防プログラム開発に関する研究(24140101)- 島田班班会議 2012 年 12 月 12 日 国立長寿医療研究センター，愛知県大府市

51)加藤隆司，岡村信行，藤原 顕，

伊藤健吾，千田道雄，石井賢二，石井一成，桑野良三，岩坪 威，J-ADNI スタディグループ，[C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討．バイオマーカーによる検証．第 9 回 PET コア拡大分科会 日時：2011 年 12 月 22 日 ベルサール八重洲，東京都中央区

52)久保田進子．音楽の効用．第 2 回東海相談学会例会，名古屋，2012 年 9 月 29 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

分担研究報告書

介護予防プログラムの効果判定

研究分担者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室 室長

研究要旨

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、運動や身体活動に着目したプログラムの効果検証が近年盛んに行われている。中でも、軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者のように、よりリスクの高い集団に対する効果検証が重要視されている。本研究では、身体活動促進と運動の実施を主に実施する複合的運動プログラムにより MCI 高齢者の認知機能が向上するかをランダム化比較試験により検証した。その結果、中間評価の時点で運動群は対照群に比べ身体活動量、中強度以上の活動時間がともに増加し、認知機能の維持・向上が有意にみられた。今後、全プログラム終了後に効果を再検証し、複合的運動プログラムのもつ効果をより詳細に検討する必要がある

A. 研究目的

認知症に対する予防ならびに治療方法の確立は、我が国の医療・福祉情勢を勘案すると最重要課題の一つといえる。薬物療法を含めた認知症の治療法が確立していないため、認知症予防を目的とした予防的介入には大きな期待が寄せられている。認知症の臨床的前駆症状が表出し始める軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）高齢者は、認知症へ移行するリスクが高い反面、認知機能が正常に戻る可逆性を持ちあわしているため、予防的アプローチを行う対象層として着目されている。非薬物療法のなかでも、とりわけ注目されているの

が習慣的な運動の実施や有酸素運動である。これらの介入は、健常高齢者だけでなく MCI 高齢者においてもある一定の効果を有しているとされている。しかし、MCI 高齢者を対象とした研究は実施例が少ない上に対象者数も少なく、さらには介入内容が研究により大きく異なる。MCI を対象にした運動介入の内容は、有酸素運動に特化したもの（Baker L et al, 2010; Varela S et al, 2011）や、身体活動量促進を目的とするもの（van Uffelen et al, 2008; Lautenschlager N et al, 2008）など研究によって様々で、介入頻度についても週に 1 回のものから 4 回のものまで多岐にわたる。身体活動

量促進を目的とした介入では、対象者全体への効果としては全般的な認知機能や記憶の維持向上に効果がみられたとされているが、MCI 高齢者に対しては全般的な認知機能に対してのみ有意な効果がみられとされている。そこで、我々は十分な対象者数に対し、身体活動量促進を目的とした介入プログラムを実施し、認知機能ならびに身体活動にどのような変化を及ぼすかを検討した。

B. 研究方法

対象者は、“Obu Study of Health Promotion for the Elderly”に参加した 5104 名の中から、MCI 高齢者に該当した 945 名を選定し、神経疾患（脳血管疾患、パーキンソン病、うつ）や膠原病の既往をもつ者、重度視・聴覚障害を有する者、他の研究事業に参加をしている者を各々有する者を除いた 649 名を対象にリクルートを行った。全ての検査を受け同意が得られたものは 389 名で、運動介入をするにあたり医学的リスクを抱える者 51 名と拒否者 6 名を含む 81 名を除いた 308 名に対し無作為化割り付けを実施し、運動群と対照群に群わけを行った。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。

介入の前後にあたる介入前評価（事前評価）と介入開始から 5 か月後経過した時点での評価（中間評価）を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価として Mini-Mental State Examination

(MMSE)を用い、身体活動の評価は、歩数計（OMRON 社製 HJA-350IT：図 1）を用いて対象者の身体活動を計測する。

3 軸加速度計を内蔵する当機器は高齢者を対象にした測定においても信頼性が高いことが報告されている（Ohkawara K et al, 2011）。測定は 2 週間装着し得られたデータから一日当たりの平均値を算出し、身体活動量（歩数／日）と中強度以上の活動時間（分／日）を算出した。

運動群の介入は、6 か月の間に、週 1 回（1 回 90 分間）の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 20~30 名の対象者として、理学療法士 1~3 名、運動補助員 7 名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ・筋力トレーニングを含む教本に従った体操（図 2）、有酸素運動（図 3）、記憶や干渉課題などの認知課題を組み合わせた運動（図 4）、行動変容技法による運動の習慣化とした。運動教室中に実施する運動は心拍数を開始前後で記録し（図 5）、有酸素運動においては段階的に強度を設定した（1~10 回目：運動強度 40%、11~20 回目：運動強度 60%）。また、運動教室群の対象者には、常時歩数計の装着をうながし、歩数の自己モニタリングと目標設定をすることで定期的な歩行習慣の獲得を目指した指導を行った（図 6）。目標設定においては行動変容技法を用い、個人への対応に加えグループディスカッションを適宜行った（図 7）。また、歩数以外にもストレッチや筋力トレーニングを含む体操の実施やその他の運動を記録することで更なる運動時間の獲得と習慣化を目指した。対照群には、認知症に係るテーマ以外の健康講座

(60 分間)を中間評価までに 1 回実施した(図 8)。

事前評価ならびに中間評価ともに同じ測定方法にて実施した。統計解析は、反復測定 of 2 元配置分析を行い、介入効果を見るために群要因(運動群 vs 対照群)と時間要因(事前評価 vs 中間評価)を設定した。統計学的有意水準は 0.05 に設定した。

C. 研究結果

認知機能評価である MMSE においては、図 9 に示す通りで、中間評価の結果から有意な運動介入効果が見られた(事前評価: 運動群 26.7 ± 1.8 , 対照群 26.9 ± 1.8 , 中間評価: 運動群 26.5 ± 2.2 , 対照群 25.1 ± 2.6 , $p < 0.001$)。事前評価における身体活動量は、運動群が 6925 ± 3695 歩/日、対照群にて 6477 ± 2873 歩/日であった。中間評価では、運動群が 8737 ± 4503 歩/日、対照群は 6313 ± 2880 歩/日で、有意な運動介入効果が認められた(図 10、 $p < 0.001$)。中強度活動時間については、事前評価にて運動群が 27.6 ± 25.1 分/日、対照群にて 23.0 ± 18.7 分/日であった。中間評価においては運動群が 42.4 ± 33.5 分/日、対照群にて 23.9 ± 20.2 分/日で、身体活動量と同様に有意な運動介入効果が認められた(図 11、 $p < 0.001$)。また、事前評価と中間評価の期間に変化した歩数ならびに中強度以上の活動時間は、いずれも MMSE の変化と正の相関が見られた(歩数変化: $r = .25$ $p < .001$ 、中強度以上の活動時間変化: $r = .23$ $p < .001$)。

歩数変化と MMSE の変化との関係性は図 12 に、中強度以上の活動時間変化と MMSE 変化は図 13 に示すとおりである。

D. 考察

本研究の結果から、MCI 高齢者に対する運動介入プログラムは認知機能の維持に一定の効果が認められ、合わせて身体活動の全体的な量と特に重要視される中強度以上の活動時間が向上した。また、身体活動の変化が認知機能との変化と関係性を有していることが示唆され、先行研究の知見を支持する形となった。

我々の研究において実施した運動プログラムは、週 1 回という頻度の中で先行研究において効果が認められる有酸素運動や同時課題運動を行い、さらに歩数計を用いて生活にける運動習慣の獲得をめざした。身体活動量が増加したことは、運動習慣の獲得によるところが大きいと考えられる。プログラム内で、身体活動の記録、目標設定を指導し、実施した内容に対するフィードバックを定期的に実施した。対象者は、日々の活動の記録を身体活動量だけでなく運動時間も合わせて記録を行うことで、自身の身体活動を幅広く詳細にモニタリングできるようになったと思われる。また、目標設定を常に行うことで定期的な運動習慣の獲得を成しえたと考えられる。さらに、日常生活における身体活動強度についても他の身体活動と合わせてフィードバックを行うことで、目に見えない捉えにくい自身の身体活動を各個人が理解し、身体活動増加のための戦略を自身で立てられる段

階まで達したことが、本研究の結果につながったと考えられる。図 14 に運動習慣の獲得により身体活動量と中強度以上の活動時間の増加がみられた典型例を示している。その例では、毎日決まった時間帯に中強度以上に相当する運動を実施することで、身体活動量増加に成功したと考えられる。つまり、身体活動を増加させるために必要な知識の学習ならびに情報への理解があり、行動変容がおこったことで、身体活動が量と強度ともに増加したと考えられる。先行研究では、歩数計を用いて身体活動増加を目指した高齢者を対象にした介入研究は数多く存在し、メタアナリシスにおいてもある一定の効果が認められている。しかし、中強度以上の身体活動が重要視される中で、全体的な身体活動量（歩数）だけでなく中強度以上の身体活動が増加し、さらに MCI 高齢者においてもその効果が実証されたことは、今までの知見を踏襲し拡大するものであると考えられる。

活力的に身体活動を維持することは、認知機能や脳機能に対して保護因子として働き、AD や認知症のリスクを軽減することが、基礎研究から疫学研究に至るまで様々な研究から報告されている。今まで得られた知見の多くは質問紙を用いた主観的な身体活動量との関係性をもとにしたものである。本研究の結果は客観的に測定した身体活動指標を用いて、認知機能の維持・向上と身体活動量における全体的な量変化または中強度以上の活動時間変化との間に有意な関係性が認められたことは、身体活動と認知機能との関係性をより直接的に示したインパクト

の大きい知見である。身体活動の維持・促進は、AD 予防戦略において重要な選択肢の一つである。認知機能向上を目的として運動に関連する介入を行った研究の中で、身体活動促進を重点的に行った研究では、全体的な認知機能向上が見られたものの MCI 高齢者に対象者を絞るとその効果が軽減すると報告されていたが、本研究は MCI 高齢者のみで構成した十分な対象者数にて実施しているため、先行研究の結果を発展させる形となったと考えられる。今後、介入を続けていき計 40 回が終了した際には認知機能評価については全体的な認知機能だけでなく詳細な評価を行い、身体活動と認知機能の関係性をより正確に捉えることで、今後の介入プログラムの確立に役立つと考えられる。

E. 結論

複合的運動プログラムを MCI 高齢者に対してランダム化比較試験により実施した結果、身体活動量ならびに中強度以上の活動時間、MMSE の維持・向上が有意な効果として認められた。今後、プログラムがすべて終了した後に実施予定の最終評価時において、より詳細な検証を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T,

- Yamada M, Suzuki T. Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 161-166, 2013.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 97-102, 2013.
 - 3) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study. *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 118-123, 2013.
 - 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Misu S, Suzuki T. Effects of multicomponent exercise on spatial-temporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT). *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 104-108, 2013.
 - 5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 83-89, 2013.
 - 6) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12: 128, 2012.
 - 7) Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with

- Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2(1):445-455, 2012.
- 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults. *Gerontology*, 58(5):413-418, 2012.
 - 9) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Ando H, Suzuki T. Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(7):790-795, 2012.
 - 10) 島田裕之, 堤本広大. 運動による現場での効果: とくに認知症予防の視点から. *Aging & Health*, 21(4): 24-27, 2013.
 - 11) 大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄. 手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本老年医学会雑誌*, 49(4):457-462, 2012.
 - 12) 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 特集: 高齢者の認知機能の評価と測定. *体育の科学*, 62(7):485-490, 2012.
 - 13) Shimada H, Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Suzuki T. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture*, (in press)
 - 14) Makizako H, Furuna T, Ihira H, Shimada H. Age-related differences in the influence of cognitive task performance on postural control under unstable balance conditions. *International Journal of Gerontology*, (in press)
 - 15) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, (in press)
 - 16) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults

with mild cognitive impairment.
Aging Clin Exp Res, (in press)

2. 学会発表

- 1) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012.
- 2) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 17, 2012.
- 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The effects of multicomponent exercise on gait performance among older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 5) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
- 6) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄.

- 多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月 29 日.
- 7) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 土井剛彦, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月 28 日.
- 8) 鈴川芽久美, 波戸真之介, 林悠太, 石本麻友子, 島田裕之. 要介護高齢者の認知機能低下の特徴－10,865 名に対する FIM の大規模調査－. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 9) 堤本広大, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 活力低下 (exhaustion) を有する高齢者における歩行の質的变化. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 10) 上村一貴, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 朴眩泰, 阿南祐也, 大矢敏久, 内山靖. 軽度認知障害を有する高齢者に対する運動介入による Timed Up & Go Test の向上には認知機能が影響する. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 11) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか?. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 12) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者に対する運動による認知機能低下抑制－ランダム化比較試験による検討－. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 13) 朴眩泰, 島田裕之, 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響: 近赤外分光法による脳活性の計測. 第 47 回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012 年 5 月 27 日.
- 14) 阿南祐也, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係. 第

- 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．
- 15) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？—ランダム化比較試験による検証—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．
- 16) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．複合的運動プログラムは健忘型軽度認知障害を有する高齢者の二重課題遂行能力の改善に効果があるか？—ランダム化比較試験による検討—．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．
- 17) 島田裕之．生活環境支援を考える上でのエビデンスと活動—ここまで解っている・ここまで取り組んでいる—認知機能低下予防のエビデンス～認知症予防を目指して～．第 47 回日本理学療法学術大会，生活環境支援シンポジウム，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- 18) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 25 日．
- G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし



図 1 使用した歩数計



図 2 体操の様子



図 3 有酸素運動の様子

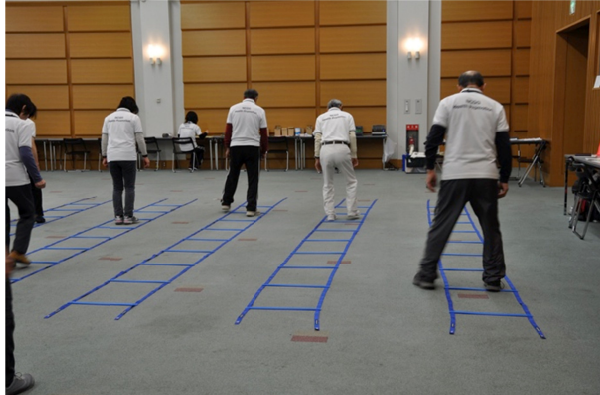


図 4 認知課題を組み合わせた運動の例



図 5 左：心拍計 右：運動強度設定のための資料

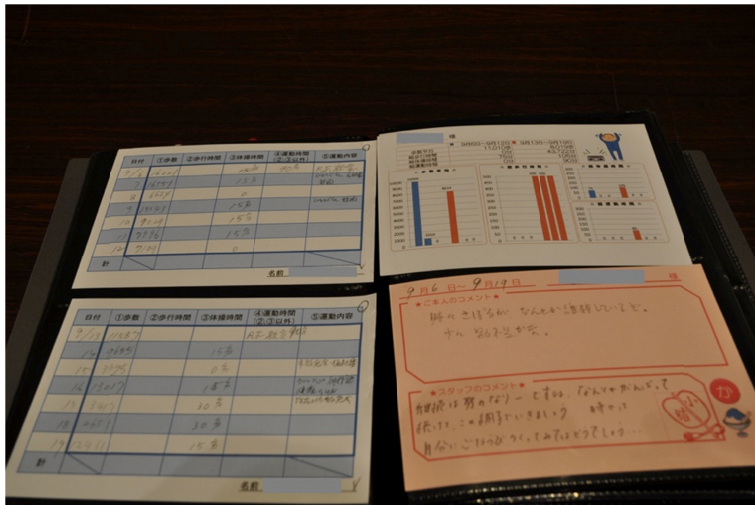


図 6 モニタリング（記録）用紙（左）とフィードバック用紙（右）



図 7 グループディスカッションの様子



図 8 対照群実施した健康講座の様子

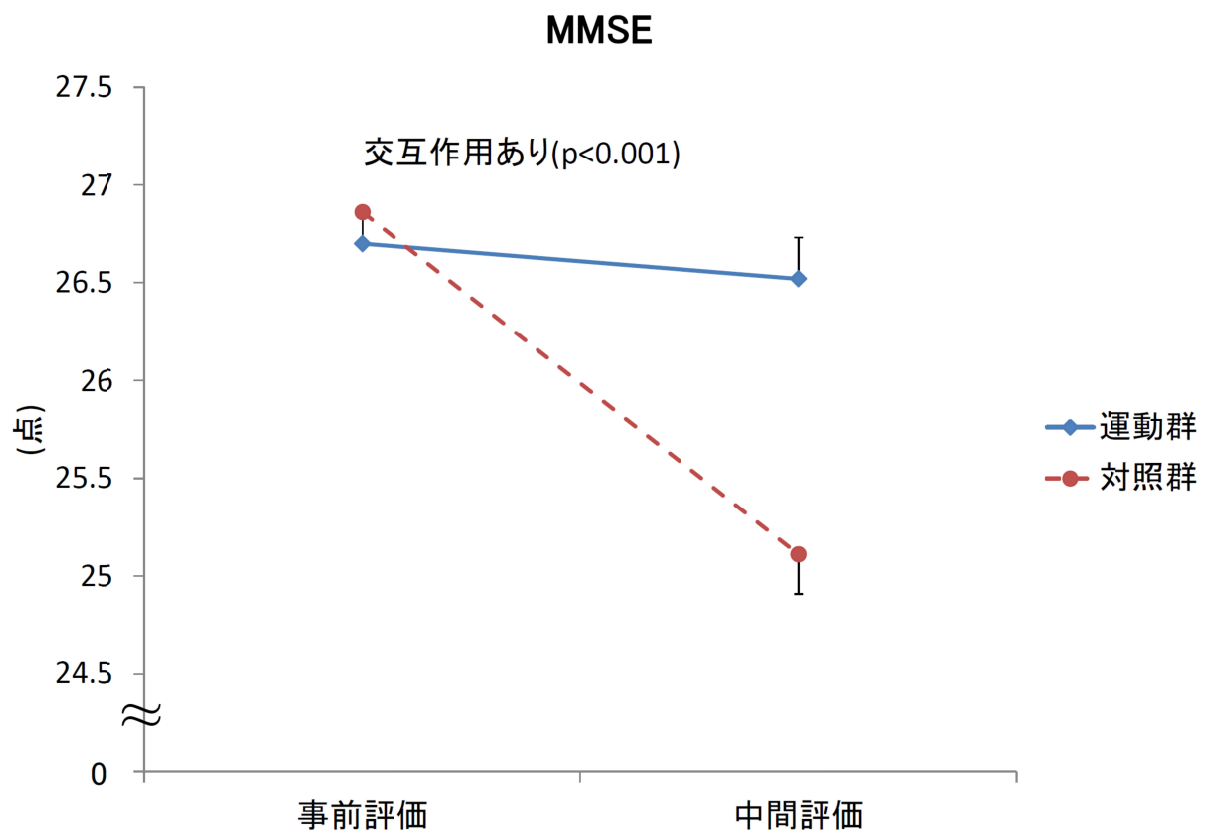


図 9 事前評価と中間評価における各群の MMSE の得点

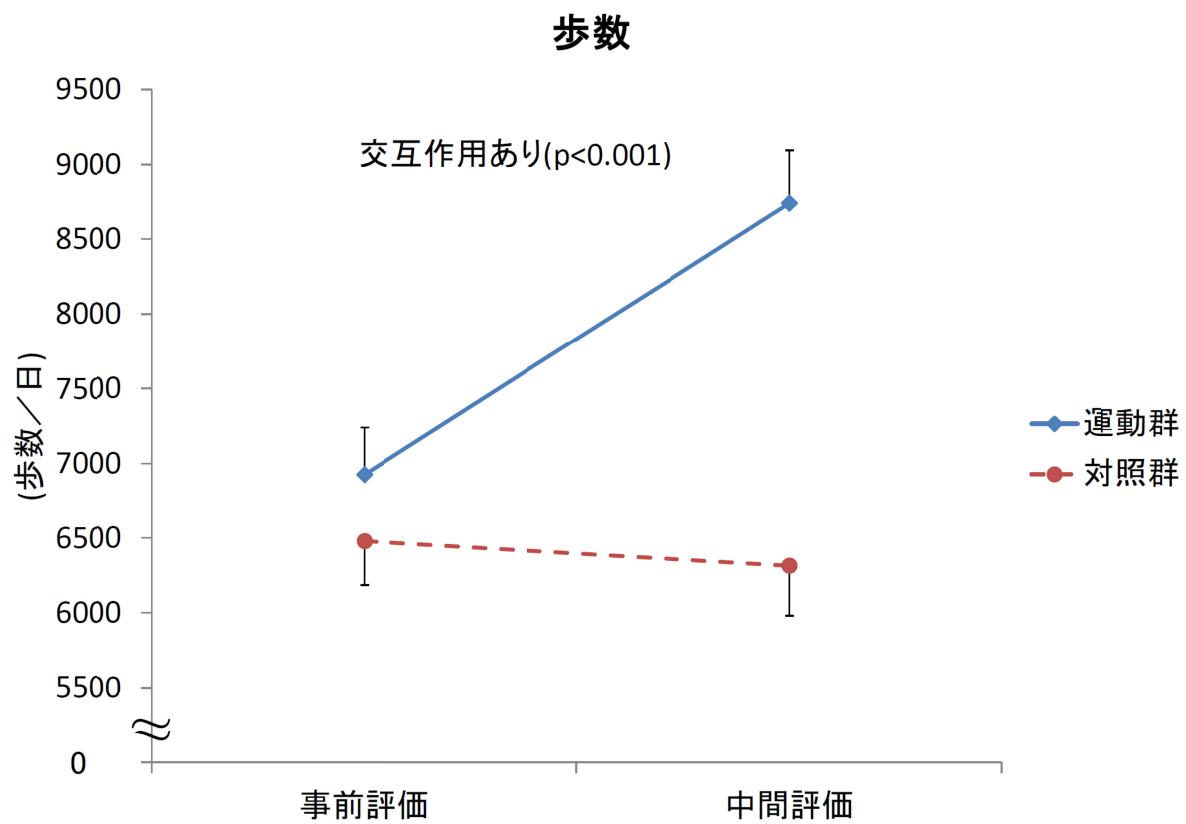


図 10 事前評価と中間評価における各群の身体活動量（歩数）

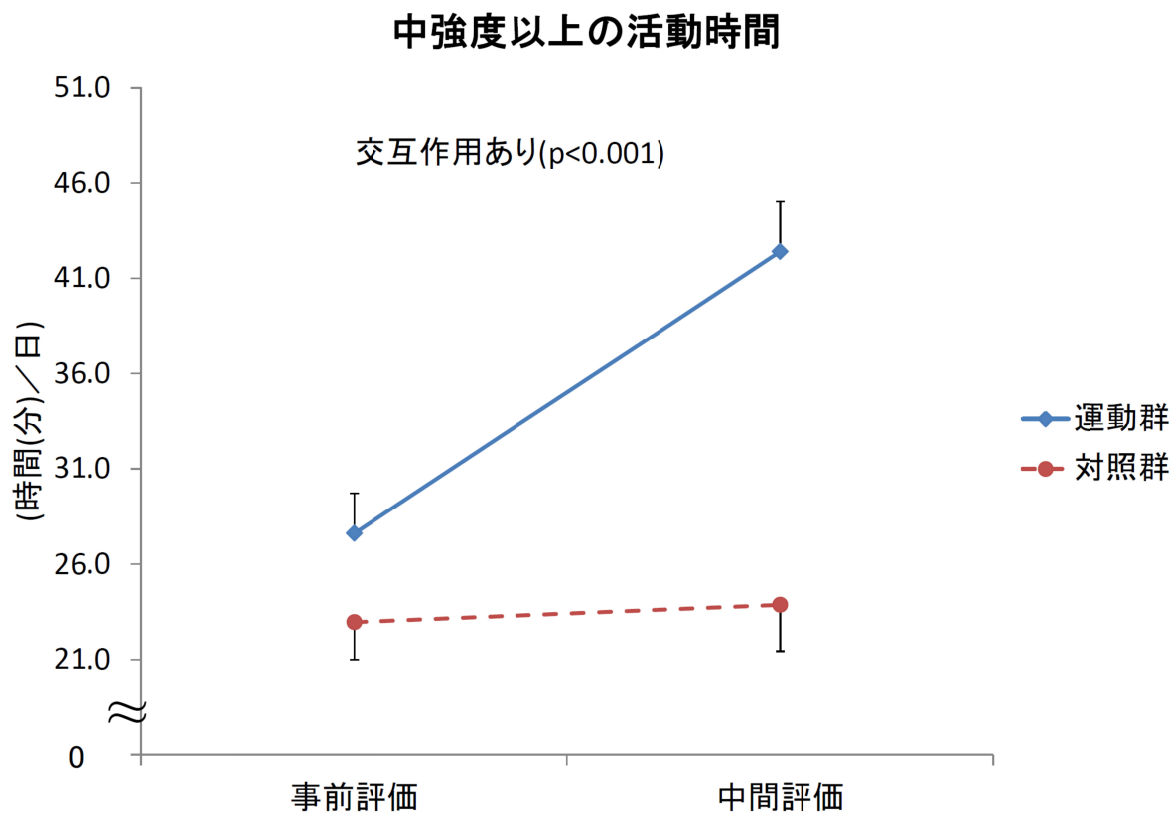


図 11 事前評価と中間評価における各群の中強度以上の活動時間

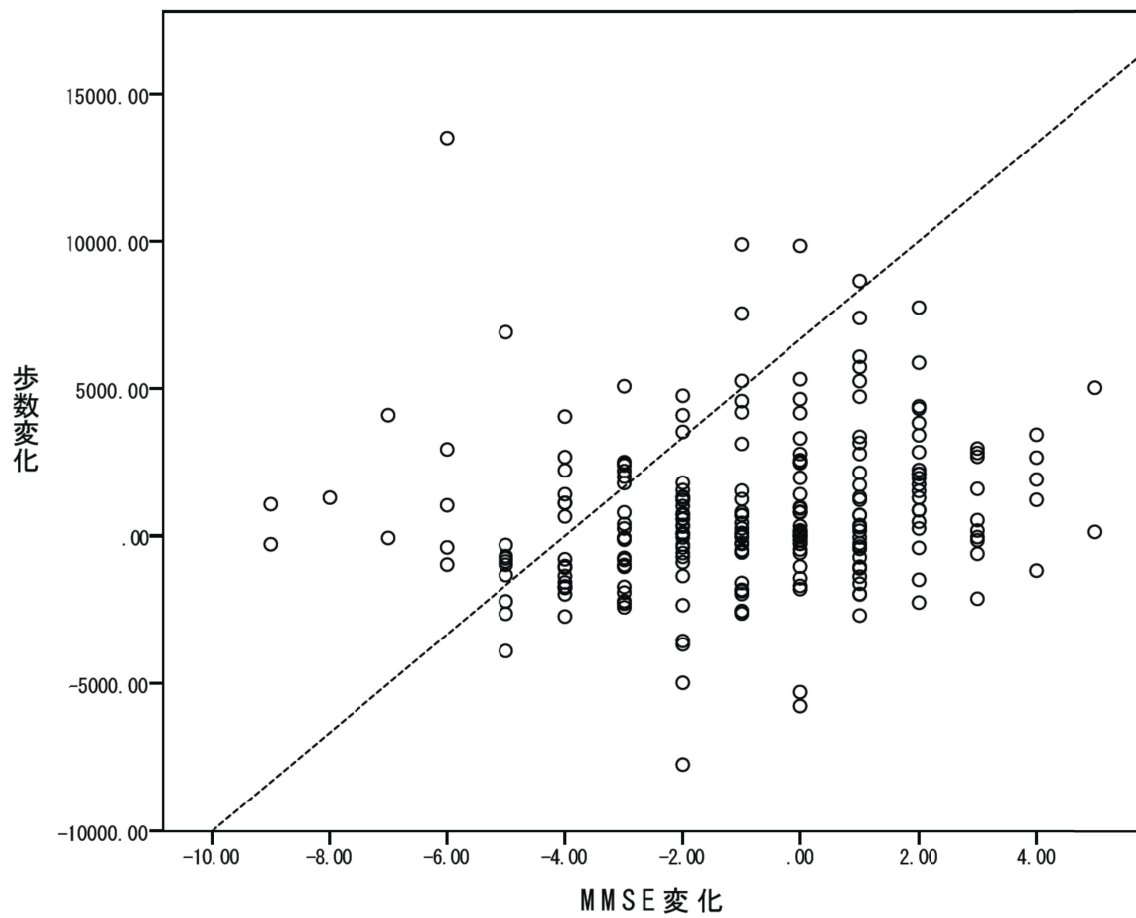


図 12 事前評価時と中間評価時の間に変化した歩数と MMSE の関係性

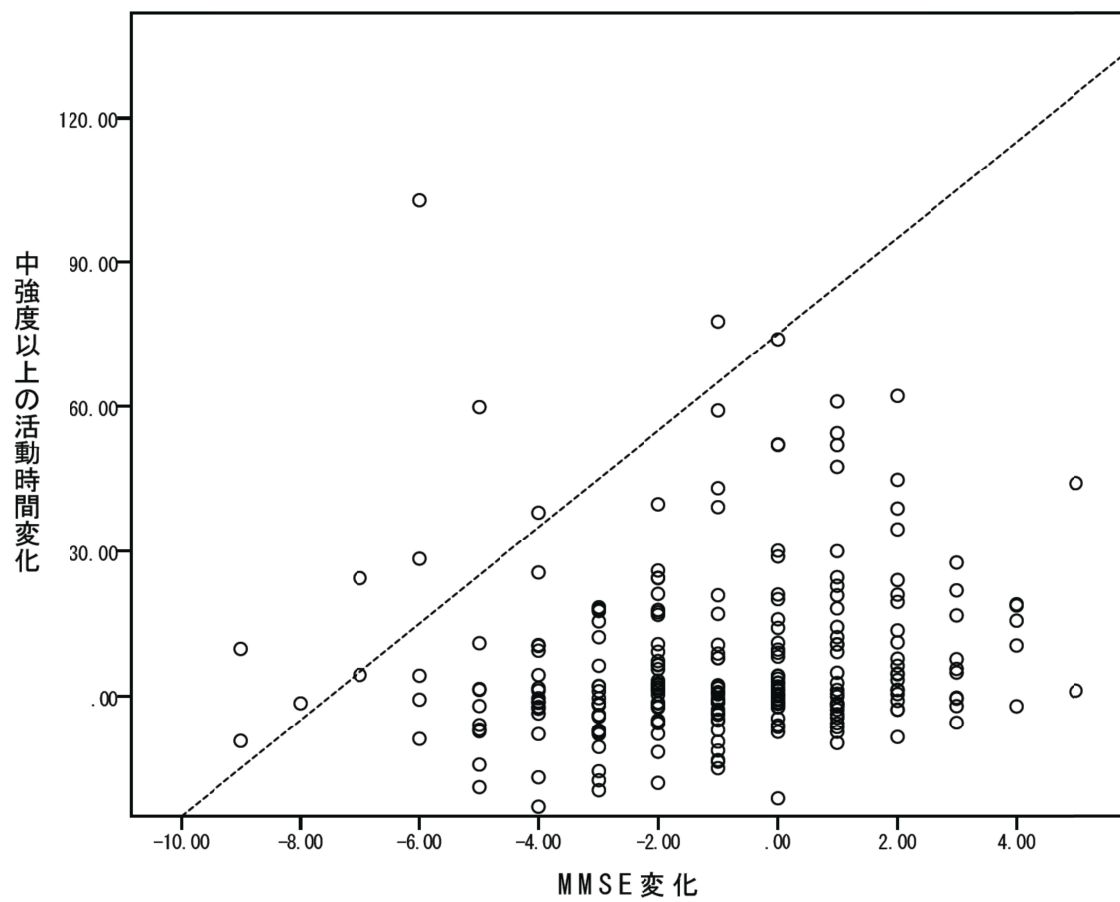


図 13 事前評価時と中間評価時の間に変化した中強度以上の活動時間と MMSE の関係性

介入前



介入後

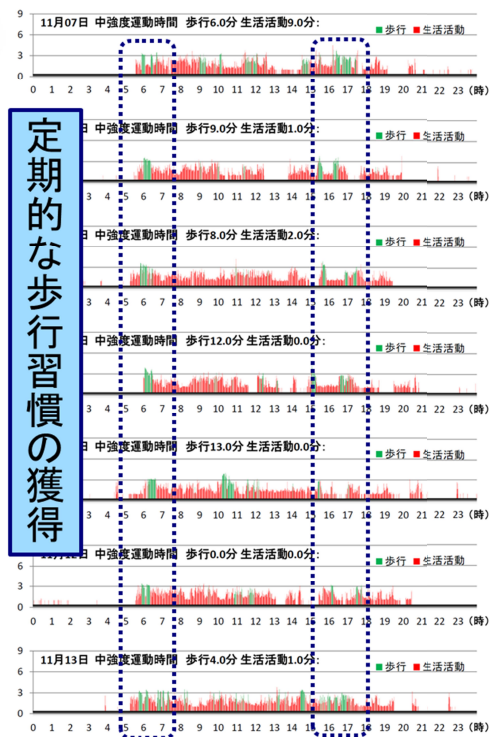
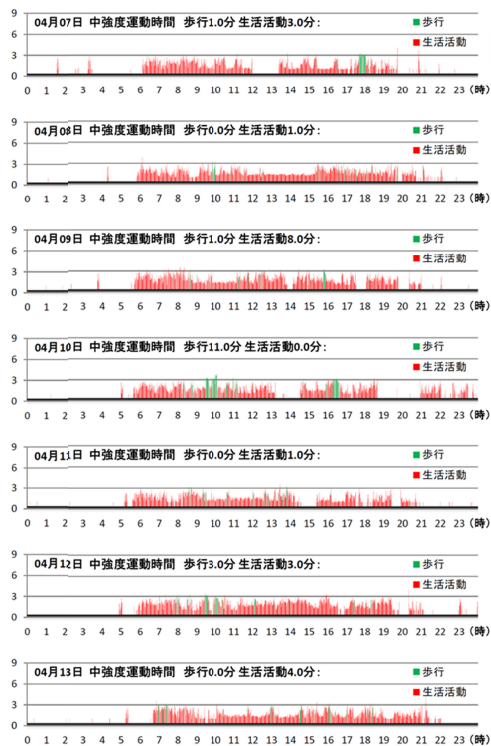


図 14 定期的な運動習慣の獲得により身体活動が増加した一例

分担研究報告書

介護予防プログラムの効果判定

研究分担者 鈴木 隆雄

国立長寿医療研究センター 研究所長

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者に対して、運動プログラムによって認知機能向上を目的とした研究が近年実施されているが、運動機能自体への効果に着目した研究は少なく、具体的な効果は未だ不明瞭なままである。そこで本研究の目的は、MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを実施することにより、日常生活において重要とされる運動機能が向上するのかどうかという点を、ランダム化比較試験を通じて検証することとする。結果として、下肢粗大筋力、移動能力、および持久力に有意な向上が認められた。本研究により、MCI を有する高齢者に対して実施する複合的運動プログラムは運動機能の側面から見ても有用性が示唆された。今後更なる効果検証が必要と考えられる。

A. 研究目的

認知症は加齢とともに増加し、高齢者数の増大とともに有症者数が急激に増大し、社会保障費を圧迫する原因の一つとなっている。実際、我が国における認知症関連費用は約 3 兆 5000 億円に達し、全世界においては米国に次ぐ世界第 2 位の費用となっている（Wimo A et al. 2010）。また、国民生活基礎調査による介護が必要となった主な原因をみると、平成 13 年には認知症が原因で要介護となった者は 10.7%（第 4 位）であったのが、平成 22 年には 15.3%（第 2 位）となり、団塊世代が今後 10～20 年の間に認知症の好発年齢を迎える 2025 年頃には

認知症高齢者の急増が見込まれ、その対策が急務の課題となっている。近年、認知症ではないが軽度の認知機能低下を有する状態を軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）と定義し、認知症を発症する危険性が高い（Petersen RC et al., 1985）ことから注目を浴びている。着目すべき点として、この MCI は認知症に移行する危険性が高い反面、正常の認知機能に回復する場合もあり（Petersen RC et al. 2001, Matthews FE et al. 2008）、認知症予防を積極的に推進すべき状態と考えられる。たとえば、健忘型 MCI 高齢者の半数、および非健忘型 MCI 高齢者の 3 分の 2

が、3 年間の追跡期間中に Alzheimer's disease (AD) へ移行することが示されている (Palmer K et al. 2008)。また、Petersen らの報告によると、正常な認知機能を有する高齢者の AD への発症率は年間 1~2%であったのに対して、MCI からアルツハイマー病の発症率は年間 10~15%であり、MCI は AD の前駆状態として重要な介入時期であるとされている (Petersen RC et al. 1999)。一方、38.5%の MCI 高齢者は、5 年後に正常な認知機能へと回復するとした報告もあり (Ishikawa T et al. 2006)、MCI の状態から脱却することが認知症を予防もしくは発症を遅延させることにつながるものと考えられる。そのため、認知症予防を目的とした介護予防においては、とくに MCI を有する高齢者に焦点をあてた取り組みが重要であり (Petersen RC et al. 2005)、その効果が期待される。

MCI を有する高齢者の問題点を議論する場合、彼らの日常生活機能を維持するために中心的な問題点とされるのは認知機能低下である。そのため、介入試験においても認知機能向上を目指した研究が多く散見され、中でも有酸素運動や筋力トレーニングなどの運動プログラムが認知機能向上に寄与すると報告されている。しかし、それらの運動介入が運動機能自体へ及ぼす効果に着目した研究は比較的少ない。Aggarwal らは 816 人の高齢者 (認知症なし: n=558、MCI: n=198、認知症: n=60) に対し、AD 評定尺度の上下肢運動機能評価の修正版を使用して、10 年間追跡調査を実施した。その結果、調査当初は上肢機能と下肢機能ともに認

知症なし、MCI、AD の順に低い運動機能を呈していた。さらに、上肢機能は AD の発症リスクとの関連は認められなかったが、下肢機能が低下する (寡動、Parkinson 病様歩行など) と AD の発症リスクは 2.3 倍高いことが認められた (Aggarwal NT et al. 2006)。つまり、MCI を有する高齢者は、健常高齢者と比較して運動機能が低く、さらに下肢機能低下に伴い AD 発症リスクの上昇が示唆されている。これらの報告を考慮すると、認知機能だけではなく、運動機能の維持・向上も MCI を有する高齢者に対する運動介入の効果として重要であると考えられる。そこで本研究の目的は、MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを実施することにより、運動機能が向上をするかという点を、無作為化比較試験を通じて検証することとする。

B. 研究方法

対象者は、調査期間中 (平成 23 年 5 月~平成 24 年 2 月) に愛知県大府市の住民登録があった 65 歳以上の高齢者とし、要介護 3 以上の介護認定を受けていた者や施設入所者、死亡・転出者、他の研究事業に参加している者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした 14,313 名にダイレクトメールを送付し、最終的に 5,104 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。この 5,104 名の内、MCI の基準に該当する 945 名を選出した。MCI の基準は、Peterson ら (Petersen RC et al. 2004) が提唱する基準に則り、1) 主観的な記憶障害を有するもの、2)

客観的な認知機能低下が認められるもの、3) 全般的な認知機能は正常範囲内であるもの (Mini-Mental State Examination (Folstein MF et al. 1975) のスコアが 24 点以上)、4) 日常生活活動が自立しているもの、5) 認知症の診断を受けていないものとした。客観的な認知機能低下の基準は、各領域別の認知機能検査において各年齢層における健常高齢者のデータベースの平均値より 1.5SD (標準偏差値) 低下を認めた場合とした。この認知機能検査に関しては、国立長寿医療研究センター自立支援開発研究部自立支援システム開発室 室長島田裕之らによって開発されたタブレットベースの認知機能検査ツール (National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool: NCGG-FAT) にて実施した。NCGG-FAT は先行研究により十分な信頼性・妥当性を持ち合わせていることが確認されている (Makizako H et al. 2012)。運動による介入試験の参入基準として、1) 脳血管疾患、パーキンソン氏病、うつ病、膠原病の診断を受けていない、2) 心臓ペースメーカーを使用していない、3) 重度の視機能低下、難聴を有していない、4) うつ傾向を有していない (Geriatric Depression Scale-15 (Marc LG et al. 2008) のスコアが 5 点以上、5) 他事業に参加していないこととした。同意が得られ全ての検査を受けたもののなかから運動を実施するにあたり医学的問題を抱えているものは除外し、最終的に 308 名の対象者が無作為化比較試験に参加した。倫理面への配慮として、本研究は、国立

長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

運動教室群の介入は、6 か月の間に、週 1 回 (1 回 90 分間) の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 20~30 名の対象者として、理学療法士 1~3 名、運動補助員 7 名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ、筋力トレーニング、有酸素運動、記憶や干渉課題などの認知課題を組み合わせた運動、行動変容技法による運動の習慣化とした。また、運動群の対象者には、常時歩数計の装着をうながし、歩数の自己モニタリングと目標設定をすることで定期的な歩行習慣の獲得を目指した指導を行った。また、歩数以外にもストレッチや筋力トレーニングを含む体操の実施やその他の運動を記録することで更なる運動時間の獲得と習慣化を目指した。対照群には、認知症に関係するテーマ以外の健康講座 (60 分間) を中間評価までに 1 回実施した。

運動機能の維持・向上を検証する調査項目として、1) 下肢粗大筋力の指標：5 chair stands test (5CS)、2) 移動能力の指標：Timed up & go test (TUG)、3) 運動耐容能の指標：6 分間歩行試験 (6 minutes walking test: 6MWT) を評価した。5CS の計測方法は、Guralnik ら (Guralnik JM et al. 1994) が開発した Short physical performance battery (SPPB) の方法に則り、被験者に胸部の前方で腕を組ませ固定させ、座高 41cm のイスから最大努力で 5 回連続の立ち上がり動作時の所要時間を計測した。TUG の計測方法は、被験者が座高 41cm の座イスに座った状態から開始し、3m 先の

目標を折り返して、再び同じ座イスに着座するまでの所要時間を計測した。6MWT の計測方法は、Butland RJ ら (Butland RJ et al. 1982) によって作成された運動耐容能を評価するテストである。原則は本法に則り、本研究では 10m 歩行路の両端に目標物を設置し、被験者には 6 分間の制限時間内に最大努力にて歩行路内を往復させ、その歩行距離を計測した。

統計解析

事前評価時における運動群、および対照群の対象者属性、運動機能における有意な差が存在しないかを確認するため、各変数の属性に応じて対応のない t 検定、Mann-Whitney の検定、カイ二乗検定を行った。その後、事前評価時との変化を捉えるために、介入期間としての時間要因と群要因の 2 要因による反復測定 2 元配置分散分析を実施した。また、Intention to treat 解析による反復測定 2 元配置分散分析を実施するため、中間評価時の値が得られなかった対象者に関しては、中間評価を受診した対象者の全体平均を算出し、得られなかった対象者の値として代入した。なお、統計学的有意水準は全て 5%未満とした。

C. 研究結果

事前評価における両群の運動機能には有意な差は認められず、その他の対象者属性においても両群には違いは認められなかった。次に、事前評価時の運動機能と中間評価時の運動機能を Intention to treat 解析を実施した。5CS、TUG、お

よび 6MWT すべての項目において、対照群と比較して運動群において能力向上の有意な交互作用を認めた。5CS (図 1a) は、対照群は 8.1 ± 0.2 秒から 7.8 ± 0.1 秒に、運動群は 8.0 ± 0.2 秒から 7.3 ± 0.1 秒と変化し有意な交互作用を示していた ($p = 0.046$)。次に、TUG (図 1b) においても同様の傾向が認められ、対照群においては 7.9 ± 0.1 秒から 7.6 ± 0.1 秒に、運動群では 7.9 ± 0.1 秒から 7.3 ± 0.1 秒と有意な交互作用を伴って変化した ($p = 0.036$)。最後に 6MWT (図 1c) は、対照群において 451.8 ± 6.0 m から 460.5 ± 5.3 秒と増加したが、運動教室群では 456.1 ± 6.0 秒から 477.5 ± 5.3 秒と大きな増加傾向を示し、他の変数と同様に有意な交互作用を有していた ($p = 0.023$)。

D. 考察

複合的運動プログラムの効果検証をするために、合計 20 回 (週 1 回) のプログラムを終了した時点で中間評価を実施した。その結果、各運動機能に有意な効果がみられた。

運動群は、対照群と比較して 5CS の所要時間が有意に低下している交互作用を示していた。5CS は下肢の粗大筋力を計測するテストであり、運動群は対照群と比較して運動介入により下肢粗大筋力が上昇したと考えられる。筋力低下は、認知機能低下および AD 進行のリスクの一つでもあると報告されている (Boyle PA et al. 2009)。つまり、筋力低下を予防することによって認知機能低下、AD 進行リスクを緩徐化させる可能性が考えられ

る。その観点からすると、本研究で行った複合的運動プログラムによって下肢粗大筋力増強の効果が得られた結果は有意義なものであると考えられる。先行研究において、高齢者を対象に筋力トレーニングに特化した介入を実施した結果、遂行機能の向上が認められたとの報告もあり、下肢筋力の向上がどの領域の認知機能向上と関連しているかを詳細に検討する必要があると考えられる。

移動能力の指標である TUG に関しても、対照群と比較して運動群において所要時間が有意に低下したことを示す交互作用が認められ、運動介入により運動群の移動能力が上昇したことが考えられる。MCI を有する高齢者は、歩行・バランス・下肢筋力を含めた下肢機能が健常高齢者と比較すると低下している事が報告されており (Boyle PA et al. 2007)、本研究により MCI を有する高齢者の移動能力が向上する結果が得られたことにより、本プログラムの有用性が示唆されたのではないかと考えられる。

運動耐容能を示す 6MWT においても、運動群は対照群と比較して有意に歩行距離が延長していた、これは運動群における運動耐容能が上昇したことが考えられる。MCI 高齢者における運動耐容能は、認知機能の中でも記憶を中心とした能力と関係が強いとされ、灰白質容量とも正の関係性があることが報告されている (Kara B et al. 2005)。特に、健忘型 MCI を有する高齢者における 6MWT の能力と嗅内皮質を含む内側側頭葉の萎縮割合との負の相関関係が示唆されており (Makizako H et al. 2012)、運動耐容能の

高さは運動機能の維持向上というだけでなく、MCI 高齢者の認知機能の保護因子として働く可能性が大きいいため、本研究で実施した複合的運動プログラムのもつ意義が示されたと考えられる。

E. 結論

MCI を有する高齢者に対して複合的運動プログラムを無作為化比較試験にて実施した結果、下肢粗大筋力、移動能力、および運動耐容能に有意な改善が認められた。本研究により、MCI を有する高齢者に対して実施する複合的運動プログラムは運動機能の側面から見ても有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Yamada M, Suzuki T. Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 161-166, 2013.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise

- intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging*, 8: 97-102, 2013.
- 3) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study. *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 118-123, 2013.
 - 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Misu S, Suzuki T. Effects of multicomponent exercise on spatial-temporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT). *Arch Gerontol Geriatr*, 56(1): 104-108, 2013.
 - 5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13(1): 83-89, 2013.
 - 6) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12: 128, 2012.
 - 7) Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2:445-455, 2012.
 - 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults. *Gerontology*, 58(5):413-418,

2012.

- 9) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Ando H, Suzuki T. Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(7):790-795, 2012.
- 10) 大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄. 手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本老年医学会雑誌*, 49(4):457-462, 2012.
- 11) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, (in press)
- 12) Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*, (in press)
- 13) Shimada H, Ishii K, Ishiwata K,

Oda K, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Suzuki T. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females. *Gait Posture*. (in press)

2. 学会発表

- 1) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Alzheimer's Association International Conference 2012*, Vancouver, Canada, July 15, 2012.
- 2) Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. *Alzheimer's Association International Conference 2012*, Vancouver, Canada, July 17, 2012.

- 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 4) Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The effects of multicomponent exercise on gait performance among older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 5) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
- 6) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月29日.
- 7) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 土井剛彦, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－. 第54回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012年6月28日.
- 8) 堤本広大, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 鈴木隆雄. 活力低下(exhaustion)を有する高齢者における歩行の質的变化. 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012年5月27日.
- 9) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 大矢敏久, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか?. 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012年5月27日.
- 10) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦,

吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者に対する運動による認知機能低下抑制—ランダム化比較試験による検討—．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月27日．

- 11) 朴眩泰，島田裕之，土井剛彦，牧迫飛雄馬，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響：近赤外分光法による脳活性の計測．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月27日．

- 12) 阿南祐也，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月27日．

- 13) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？—ランダム化比較試験による検証—．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月26日．

- 14) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．複合的運動プログラムは健忘型軽度認知障害を有する高齢者の二重課題遂行能力の改善に効果があるか？—ランダム化比較試験による検討—．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月26日．

- 15) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第47回日本理学療法学術大会，神戸，2012年5月25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

表 1 事前調査時の対象者属性、および運動機能

変数	全体 (n = 308)	対照群 (n = 154)	運動群 (n = 154)
年齢 (years)	71.6 ± 4.9	71.6 ± 4.9	71.6 ± 5.0
性別 (女性 = n [%])	154 [50]	77 [50]	77[50]
教育歴 (years)	10.9 ± 2.4	10.8 ± 2.2	10.9 ± 2.6
MMSE (score)	26.7 ± 1.8	26.8 ± 1.8	26.6 ± 1.8
5CS (seconds)	8.03 ± 1.99	8.08 ± 1.92	7.98 ± 2.06
TUG (seconds)	7.89 ± 1.32	7.92 ± 1.36	7.86 ± 1.29
6MWT (m)	453.9 ± 74.8	451.8 ± 71.6	456.1 ± 78.1

注釈：

MMSE = Mini Mental State Examination、5CS=5 chair stands test、TUG=Timed up & go test、6MWT=6 分間歩行試験

平均値±標準偏差

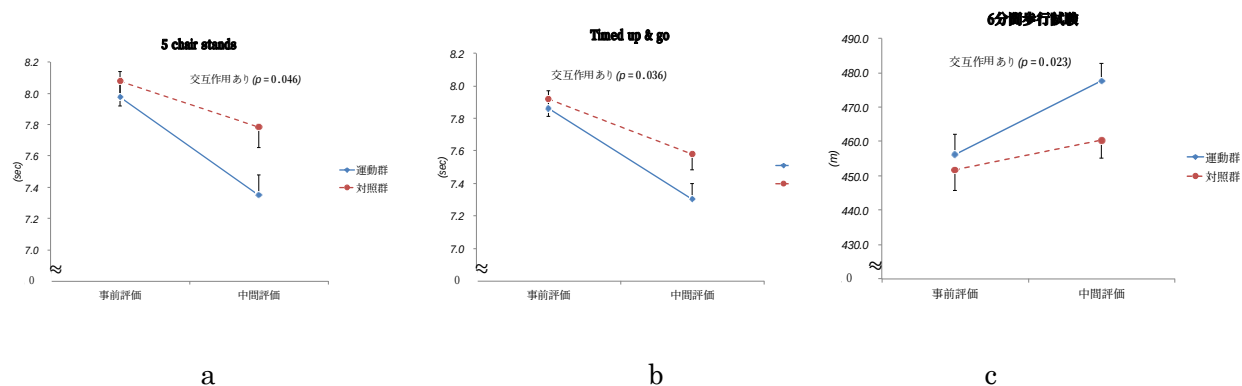


図1 事前評価と中間評価の2元配置分散分析の結果

ITT解析により、中間評価時が欠損値と鳴っている場合、中間評価における全体の平均値を代入して統計解析を実施した。a = 5 chair stands、b = Timed up & go、c = 6分間歩行試験のそれぞれの結果を示した

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発

研究分担者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター予防開発部長

今年度は、認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。NILS-LSA の第 1 次～6 次調査に参加した 65 歳以上の男女 1,894 名、延べ 5,484 回の検査結果を用いて、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂取が予防には重要であると考えられた。

A. 研究目的

認知症は一般に経過が長く、徐々に進行し、徘徊や暴力などの問題行動もあって、さらに末期には寝たきりとなり、誤嚥性肺炎や褥創などの合併症も生じて、経済的、社会的な負担がきわめて多い。現在のところ、認知症の根本的な治療方法はなく、早期からの予防が最も重要な対応方法であろう。そのためには、認知症の前段階であると考えられる MCI 認知症についてスクリーニングの指標を明らかにするとともに、危険因子を解明していく必要がある。これらの検討を長期にわたって継続されている一般住民のコホートのデータを使用して行う。

今年度は、認知症の介護予防を目指すために、軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討し、有意な因子を明らかにすることを研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第 1 次調査から第 6 次調査までに参加した 65 歳以上の地域在住高齢者 1,894 人（男性 915 人、女性 979 人）を対象とした。平

均年齢は 72.8 ± 5.1 歳、延べ 5,484 回の測定を用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

NILS-LSA は平成 9 年度に開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成 11 年度に第 1 次調査を終了し、以後 2 年ごとに追跡調査を行っている。調査は無作為抽出された地域住民(観察開始時年齢 40 歳から 79 歳まで)を対象に施設内に設けた検査センターで年間を通して毎日 7 名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。

2. 測定項目

今回の検討に用いた測定項目は以下の通りである。

①認知機能

認知機能の評価は認知症のスクリーニング検査である mini mental state examination (MMSE)で行い、認知症及び軽度認知機能障害は MMSE が 27 点以下で判定した

②危険因子

疾患既往歴としては、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中についてのデータを用いた。

栄養摂取量に関しては、写真撮影を併用した秤量法による 3 日間の食事調査から、食品群別摂取量と栄養素等摂取量を 5 訂増補日本食品標準成分表により算出した。このうち今回は β カロテン、ビタミン C、ビタミン E、DHA、EPA、ARA

などについての解析を行った。

運動は一日の平均歩数、握力、普通歩速度を、心理・社会的背景は 教育歴、うつ、自覚的健康度、嗜好として喫煙、体格は BMI で判定した。

抑鬱は米国国立精神保健研究所が作成したうつ 20 項目からなる抑鬱自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)にて判定し、16 点以上を抑鬱ありとした。

3. 解析方法

10 年間の縦断データを用いて、MMSE が 27 点以下となるリスクをロジスティック回帰を拡張し繰り返しデータの解析が可能な一般化推定方程式 (GEE) により求めた。調整項目は年齢、性別、教育歴、栄養素摂取量に関しては総エネルギー摂取量とした。統計学的検討は SAS (Ver.9.3)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホート (NILS-LSA) に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシー

一の保護に努めている。

C. 研究結果

軽度認知機能障害となる一般背景要因としては年齢の影響が強く、10歳ごとのオッズ比は2.161（95パーセント信頼区間1.878 - 2.487）であった。また男性が女性よりもリスクが高く、オッズ比は1.337（1.157 - 1.546）であり、教育歴は1年増加ごとのオッズ比は0.882（0.858 - 0.907）と、教育歴が長くなるほど認知機能障害のリスクは低下していた。また抑鬱がある場合にはない場合に比べてオッズ比が1.252（1.065 - 1.472）と有意に高くなっていた。一方、自覚的健康度や喫煙、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往等は今回の検討では有意な結果とならなかった（表1）。

体力との関連では身体の柔軟性をみる長坐位体前屈を除いて、握力、脚筋力、脚伸展パワー、全身反応時間、閉眼片足立ち、開眼片足立ち、上体起こし、歩行速度のいずれも成績が良い場合には有意に認知機能障害が生じるリスクは低くなっていた（表2）。

栄養素に関しては、脂質、カルシウム、鉄、 α トコフェロール、ビタミンB1、B2、B6、K、C、ナイアシン、葉酸の摂取量が多いと認知機能障害のリスクは有意に低下し、炭水化物の摂取が多いとリスクは高くなっていた（表3、4）。食品では穀物の摂取量が多いとリスクは高くなり、乳類の摂取量が多いとリスクは低下していた（表5）。握力とビタミンB6摂取の違いによる年齢別の認知機能低下のリス

クを図に示した（図1、2）。

D. 考察

認知症には根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して、重症に至ることが多い。このため介護や医療に対する負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化にともなって今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。このため、認知機能低下の危険因子を明らかにし、発症予防を目指すことが極めて重要である。

今回の検討で、抑鬱が認知機能低下要因となること、筋力、持久力、瞬発力、反応時間、平衡機能など柔軟性以外の体力が認知機能低下と強く関わっていることがわかった。また、栄養素では抗酸化ビタミンの摂取が認知機能低下の予防となる可能性があること、逆に穀類などの炭水化物の摂取が、認知機能低下の要因になることが明らかになった。

現在、認知症を根本的に治療する薬剤はなく、またワクチンでの予防についても実用化は難しい。一方で、認知症は生活習慣病のひとつであると言われている。本研究で示したように、生活習慣の改善で認知症が予防できる可能性がある。

E. 結論

NILS-LSAの第1次～6次調査に参加した65歳以上の男女1,894名、延べ5,484回の検査結果を用いて、

軽度認知機能障害の発症促進因子、抑制因子を運動、栄養、体格などを中心に網羅的に検討した。背景要因としては、教育歴が軽度認知機能障害の発症抑制因子に、鬱が発症促進因子であった。体力ではほとんどの項目が認知機能障害の抑制要因であり、運動等で体力を維持することが認知機能障害の予防となることが明らかとなった。栄養は抗酸化ビタミンなどが抑制因子であり、これらの摂取が予防には重要であると考えられた。

F. 研究発表

- 1) Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H: Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys. J Am Geriatr Soc. 60: 251-255, 2012.
- 2) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H: Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people. J Phys Fitness Sports Med 1(1): 1-8, 2012.
- 3) 李成喆, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高

齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究. 日本未病システム学会雑誌 18(3): 39-42, 2012.

- 4) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響. 日本未病システム学会雑誌 (1882): 68-71, 2012.

- 5) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響: 6年間の縦断的検討. 発達心理学研究 23(3): 276-286, 2012.

- 6) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A: High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. Geriatr Geront Int (in press).

- 7) Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. Med Sci Sport Exer 44(12):2362-2368, 2012.

- 8) 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連. 日老会誌 49(3): 325-329, 2012.

9) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2: 190-199, 2012.

10) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8 年間の縦断的検討. 老年社会科学 34(3), 370-381, 2012.

11) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal stud. J Am Geriatr Soc (in press).

12) 下方浩史, 安藤富士子: 認知症の実態と予防の重要性. 日本未病システム学会雑誌 18(3): 79-83, 2102.

13) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ー. 日本老年医学会雑誌 (印刷中).

14) Shimokata H, Ando F: Aging-related genotype. Anti-Aging Med 9(6); 185-191, 2012..

15) 下方浩史, 安藤富士子: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌(印刷中).

16) 大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatric Medicine (印刷中).

17) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. Lipids (in press).

2. 学会発表

1) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 高教育歴は高齢者の知能の維持に役立つかー10 年間の縦断的検討. 日本老年社会科学会第 54 回大会、2012 年 6 月 9 日、佐久.

2) 下方浩史: 老化に影響する遺伝子多型. シンポジウム「論より証拠ー疫学から見た健康長寿のエビデンス」. 第 12 回日本抗加齢医学会総会、2012 年 6 月 24 日、横浜.

3) 下方浩史: 検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ーシンポジウム「生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値」. 第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京.

4) 大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下

智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連. 第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京.

5) 下方浩史: 中高年者の栄養と運動—長期縦断疫学研究から. シンポジウム「成人向け保健指導とヘルスプロモーション」、第 60 回日本教育医学会記念大会、2012 年 8 月 26 日、筑波.

6) 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間). 第 59 回日本栄養改善学会、名古屋、2012 年 9 月 14 日

7) 幸篤武, 李成喆, 小坂井留美, 金興烈, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連. 第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 15 日.

8) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者における知能と抑うつとの相互関係—交差遅延効果モデルの検討—. 日本心理学会第 76 回大会、川崎、2012 年 9 月 11 日.

9) 李成喆, 幸篤武, 金興烈, 小坂井留美, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究、第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012

年 9 月 14 日.

10) 小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 李成喆, 幸篤武, 下方浩史: 運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因. 第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日.

11) 下方浩史, 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究、特別講演、第 19 回日本未病システム学会総会、金沢、2012 年 10 月 27 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

表 1. 軽度認知機能障害のリスク（一般背景要因）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
年齢	10 歳ごと	2.161	1.878	2.487	***
性別	男性 vs 女性	1.337	1.157	1.546	***
教育歴	1 年増加ごと	0.882	0.858	0.907	***
自覚的健康度	悪い vs 良い	1.139	0.986	1.317	
抑鬱	あり vs なし	1.252	1.065	1.472	**
BMI	1 増加ごと	0.992	0.970	1.014	
喫煙	あり vs なし	1.049	0.854	1.287	
脳卒中既往	あり vs なし	1.044	0.814	1.339	
高血圧症既往	あり vs なし	0.997	0.873	1.138	
心臓病既往	あり vs なし	0.991	0.808	1.214	
脂質異常症既往	あり vs なし	0.900	0.781	1.036	
糖尿病既往	あり vs なし	1.163	0.940	1.439	

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 2. 軽度認知機能障害のリスク（体力）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
握力	10kg 増加ごと	0.767	0.667	0.882	***
脚筋力	10kg 増加ごと	0.840	0.763	0.924	***
脚伸展パワー	100W 増加ごと	0.879	0.819	0.942	***
全身反応時間	0.1 秒増加ごと	1.205	1.132	1.283	***
閉眼片足立ち	10 秒増加ごと	0.832	0.740	0.936	**
開眼片足立ち	10 秒増加ごと	0.970	0.956	0.984	***
長坐位体前屈	10cm 増加ごと	0.943	0.865	1.029	
上体起こし	1 回/30 秒増加ごと	0.967	0.951	0.984	***
歩行速度	10m/分増加ごと	0.872	0.821	0.926	***

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 3. 軽度認知機能障害のリスク（栄養素その 1）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
総エネルギー摂取量	100kcal/日増加ごと	0.984	0.966	1.003	
たんぱく質	10g/日増加ごと	0.949	0.893	1.008	
脂質 (g)	10g/日増加ごと	0.940	0.887	0.996	*
炭水化物 (g)	10g/日増加ごと	1.028	1.008	1.048	**
カルシウム (mg)	100mg/日増加ごと	0.984	0.974	0.995	**
マグネシウム (mg)	100mg/日増加ごと	0.888	0.796	0.990	*
鉄 (mg)	1mg/日増加ごと	0.964	0.937	0.992	*
亜鉛 (mg)	1mg/日増加ごと	1.010	0.968	1.053	
銅 (mg)	1mg/日増加ごと	0.895	0.696	1.151	
レチノール (μg)	100μg/日増加ごと	0.996	0.989	1.002	
α カロテン (μg)	100μg/日増加ごと	0.996	0.983	1.009	
β カロテン (μg)	1000μg/日増加ごと	0.975	0.949	1.003	
クリプトキサンチン (μg)	100μg/日増加ごと	1.003	0.998	1.007	
ビタミン D (μg)	1μg/日増加ごと	0.995	0.986	1.005	
α トコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	0.971	0.944	0.999	*
β トコフェロール (mg)	0.1mg/日増加ごと	1.002	0.968	1.038	
γ トコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	0.993	0.977	1.010	
δ トコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	1.005	0.952	1.060	

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 4. 軽度認知機能障害のリスク（栄養素その2）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
ビタミンK (μg)	100μg/日増加ごと	0.941	0.896	0.988	*
ビタミンB1 (mg)	1mg/日増加ごと	0.823	0.710	0.955	*
ビタミンB2 (mg)	1mg/日増加ごと	0.697	0.583	0.835	***
ナイアシン (mg)	10 mg/日増加ごと	0.792	0.692	0.907	***
ビタミンB6 (mg)	1mg/日増加ごと	0.697	0.571	0.850	***
ビタミンB12 (μg)	1μg/日増加ごと	0.995	0.986	1.004	
葉酸 (μg)	10μg/日増加ごと	0.994	0.990	0.999	*
ビタミンC (mg)	100mg/日増加ごと	0.897	0.824	0.976	*
食物繊維総量 (g)	1g/日増加ごと	0.989	0.975	1.004	
食塩 (g)	1g/日増加ごと	1.013	0.987	1.039	
多価不飽和 (g)	10g/日増加ごと	0.908	0.738	1.117	
n-6系多価不飽和 (g)	1g/日増加ごと	0.992	0.968	1.016	
n-3系多価不飽和 (g)	1g/日増加ごと	0.962	0.900	1.028	
アラキドン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.952	0.857	1.058	
イコサペンタエン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.994	0.970	1.019	
ドコサヘキサエン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.994	0.979	1.010	

10年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 5. 軽度認知機能障害のリスク（食品）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
穀類(g)	100g/日増加ごと	1.129	1.065	1.197	***
いも及びでん粉類(g)	10g/日増加ごと	1.004	0.989	1.019	
砂糖及び甘味類(g)	1g/日増加ごと	0.995	0.988	1.003	
豆類(g)	10g/日増加ごと	1.004	0.993	1.014	
種実類(g)	1g/日増加ごと	0.998	0.990	1.007	
野菜類 その他(g)	100g/日増加ごと	0.948	0.881	1.020	
野菜類 緑黄色野菜(g)	100g/日増加ごと	0.928	0.855	1.006	
果実類(g)	100g/日増加ごと	0.992	0.944	1.043	
きのこ類(g)	10g/日増加ごと	1.003	0.963	1.046	
藻類(g)	10g/日増加ごと	0.988	0.964	1.013	
魚介類(g)	10g/日増加ごと	0.995	0.982	1.008	
肉類(g)	10g/日増加ごと	1.006	0.987	1.025	
卵類(g)	10g/日増加ごと	1.001	0.979	1.023	
乳類(g)	100g/日増加ごと	0.949	0.902	0.997	*
油脂類(g)	1g/日増加ごと	1.001	0.990	1.012	
菓子類(g)	10g/日増加ごと	0.998	0.981	1.015	
嗜好飲料類(g)	100g/日増加ごと	0.981	0.965	0.998	*

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

軽度機能障害のリスク

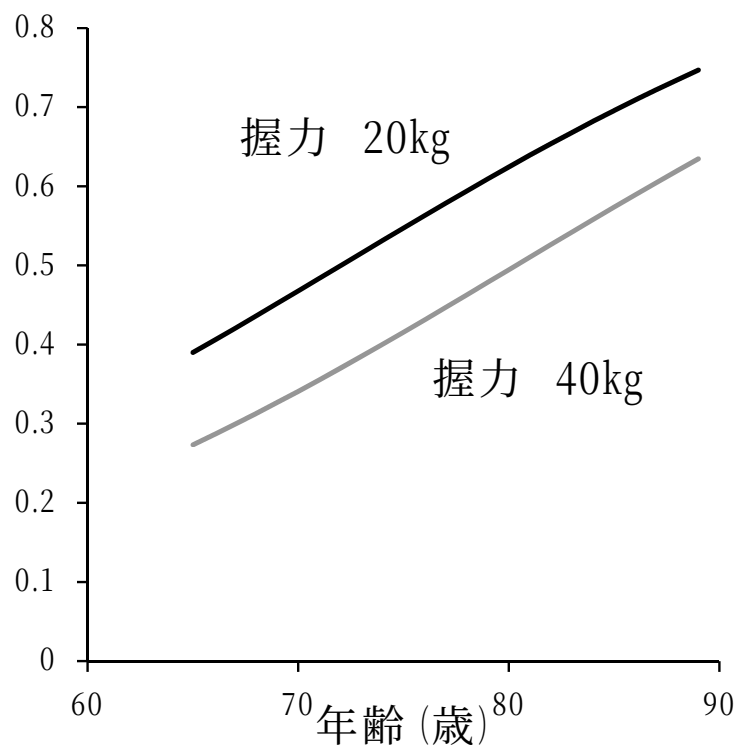


図 1. 握力による軽度機能障害のリスク

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式でのリスクを男性・教育歴 12 年として
推定

軽度機能障害のリスク

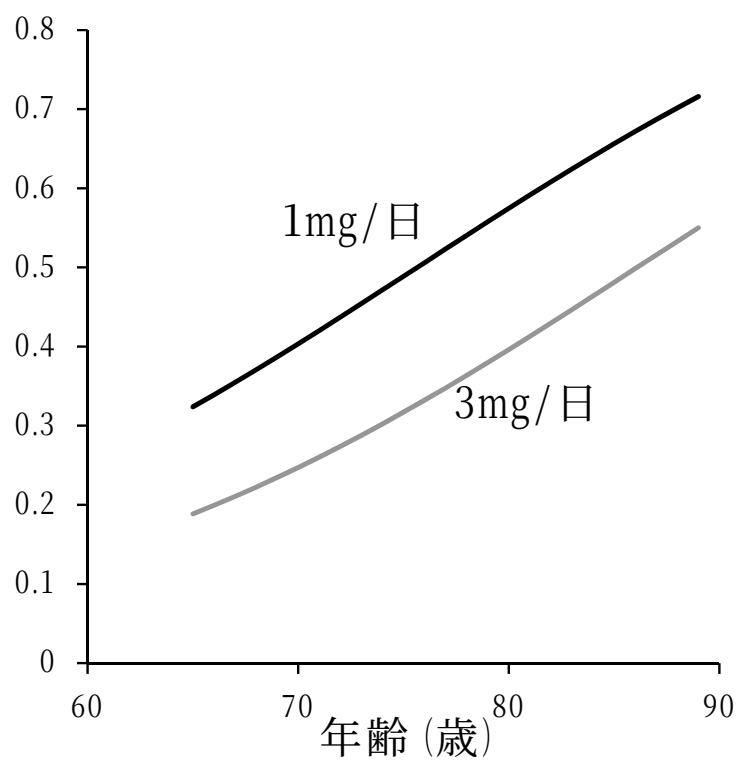


図 2. ビタミン B₆ 摂取による軽度機能障害のリスク

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式でのリスクを男性・教育歴 12 年として
推定

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

大脳白質病変と運動機能、認知機能との関連に関する検討

研究分担者 伊藤健吾

国立長寿医療研究センター脳画像診断開発部 部長

研究要旨

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性変化で、加齢性に増加し、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

対象となる被検者は、研究参加した全 401 例から、認知機能に影響する可能性のある病変をもつ被検者を除いた 375 例である。脳の白質病変である T2 高信号域は、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007)の基準に基づき、脳室周囲高信号域（PVH: Periventricular Hyperintensity）を Grade0-IV に、深部皮質下白質病変（DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity）を Grade0-4 に、視覚的に分類した。それぞれのグレードに関して、Grade0-2 と Grade3-4 の 2 群に分けて、統計解析を実施した。

年齢は、PVH、DSWMH ともに、Grade0-2 群と比較して Grade3-4 群で、統計学的に有意に ($p < 0.001$)、平均年齢が高かった。年齢を共変量とした共分散分析で有意差が出たのは、PVH では単語再認即時再生、海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度、DSWMH では、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性を示している。

A. 研究目的

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性

変化で、加齢性に増加することが知られている。この白質変化は、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本

研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

B. 研究方法

対象となる被検者は、研究参加した全401例から、次の被検者を除いた375例である。除外したものは、ヘモジデリン沈着1例、基底核のT2高信号顕著1例、脳梗塞(疑)3例、微小出血2例、出血2例、硬膜下水腫1例、腫瘍(下垂体、脂肪腫)2例、くも膜嚢胞4例、顕著な脳室拡大3例、MRIデータなし6例であった。MRI上、病変が認められたにもかかわらず、除外しなかったのは、ラトケ嚢胞3例、脈絡叢嚢胞3例、乳突蜂巣炎3例、副鼻腔炎1例、異常血管(疑)1例であった。

脳の白質病変であるT2高信号域は、脳室周囲高信号域(PVH: Periventricular Hyperintensity)と部皮質下白質病変(DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)に分け、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209)の基準に基づき、PVHをGrade0-IVに、DSWMHをGrade0-4に、視覚的に分類した。そして、それぞれのグレードに関して、Grade0-2とGrade3-4の2群に分けて、統計解析を実施した。

検討したスコアは、運動機能に関しては、重心動揺に関する各指標ならびにTime Up & Go Test (TUG)、神経心理学的機能に関しては、記憶(単語の即時お

よび遅延再生)、Trail Making Test (TMT)、Flanker testの選択的注意課題であった。また、MRIをVSRAD処理によって得られる海馬・海馬傍回萎縮度、全脳皮質萎縮度、白質萎縮度との関連も検討した。

統計解析は、SPSSを用いて、対応のない2群比較(unpaired t-test)、年齢を共変量とする共分散分析ANCOVA (analysis of covariance)を実施した。

C. 研究結果

PVHの各グレードの頻度は、Grade 0、I、I、II、IVがそれぞれ13例、114例、202例、41例、5例だった。これから、DSWMHの頻度は、Grade 0、1、2、3、4がそれぞれ3例、84例、221例、61例、6例だった。それぞれに関して、PVHGrade0-2とPVHGrade3-4の2群、DSWMHGrade0-2、DSWMHGrade3-4の2群にそれぞれ群分けした。

年齢は、PVHGrade0-2が 70.8 ± 4.4 、PVHGrade3-4が 75.9 ± 5.7 で、DSWMHGrade0-2が 70.8 ± 4.4 、DSWMHGrade3-4が 74.2 ± 5.8 で統計学的有意差($p < 0.001$)が認められた(右図)。

PVHに関して、t検定で統計学的有意差($p < 0.05$)が認められたのは、TUG、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、VSRAD海馬傍回萎縮度、全脳萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、単語再認即時再生、VSRAD海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度であった。

DSWMH で有意差が認められたのは、TUG、重心動揺（開眼最大振幅比、クロス Y 方向実行値）、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、Flanker、VSRAD 全脳萎縮度、VSRAD 白質萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

D. 考察

大脳の白質変化である PVH と DSWMH は、病理学的には虚血性の変化であり、年齢に依存して増加するあるいは Grade が増すことが知られている。本研究での検討でも、この両白質変化が年齢依存的であることが、再確認された。ただし、PVH と DSWMH とものの年齢分布の重なりは非常に大きい。年齢は主要な要因ではあるが、ほかに様々な因子が白質変化の形成に関与していることが想像される。

白質変化の Grade0-2 と Grade3-4 の間で、様々な認知機能、運動機能の有意差が検出された。しかし、年齢を共変量とする共分散分析では、PVH における単語再認即時再生を除き、運動機能、認知機能ともに有意差を示さなかった。このことから、白質病変のグレードの差が、年齢とは独立して検出された認知機能の差に影響しているとは結論づけることは出来ない。

しかし、これまでにも、白質変化と皮質体積、白質変化と前頭葉機能が相関している報告がなされている。本研究の結

果からも、たとえば、PVH と DSWMH のグレードが、年齢とは独立に、大脳皮質の萎縮度、大脳白質萎縮度に影響している可能性が示されている。このような灰白質、灰白質変化を通じて、運動機能、認知機能に影響することは十分考えられる。

本件等の問題点としては、白質病変を 2 群に分けた統計学的検討しかしていないこと、その元の 5 段階のグレードに関しても視覚評価に基づくもので、定量性に乏しい可能性がある。

今後は、白質病変の評価方法の工夫する、最初の t 検定で有意差がでなかった項目に関しても共分散分析を行う、縦断的データ特に介入の効果との関連を検討していく、などを行っていく予定である。

E. 結論

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性を示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 14) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with

- mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
- 15) Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. *Phys Med Biol*. 2012 ;57(10):3107-22
- 16) 伊藤健吾,加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. 老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012
- 17) 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012
- 18) 加藤隆司, 簗野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ～最先端の技術を学ぶ. 映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.
2. 学会発表
- 16) Akinori Nakamura, Takashi Kato. Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease - Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.
- 17) Ryuichi Takahashi, Kazunari Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, Ryozi Kuwano, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnestic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012
- 18) Kazunari Ishii, Ryuichi Takahashi, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, , Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's

- Association International
Conference (AAIC 2012),
Vancouver, British Columbia,
Canada, July 14–19, 2012
- 19) Takashi Kato, Kengo Ito, Ken
Fujiwara, Akinori Nakamura,
Yutaka Arahata, Yukihiro
Washimi, and SEAD-J Study
Group. Association of cognitive
decline with cerebral metabolism
and education in amnesic MCI:
Implications for the Cognitive
Reserve Hypothesis. Alzheimer's
Association International
Conference (AAIC 2012),
Vancouver, British Columbia,
Canada, July 14–19, 2012
- 20) 伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司。
-ADNI と US-ADNI の差が機種
差に起因する可能性について第 3
回島津 PET ユーザーズミーティ
ング、2012 年 9 月 2 日、松本
- 21) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、
中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J
Study Group, CRSEAD-J にお
ける教育年数と認知機能低下に関
する検討：認知予備能仮説の観点か
ら。第 52 回日本核医学会学術総会
日時：2012 年 10 月 11-13(12)日、
ロイトン札幌、札幌市
- 22) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、
中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J
Study Group, CR 健忘型 MCI にお
ける認知予備能と認知機能低下、
脳糖代謝、局所脳萎縮に関する検
討、第 31 回日本認知症学会学術集
会、日時：2012 年 10 月 26-28(26)
日、つくば国際会議場 つくば市
- 23) 岩田香織、加藤隆司、ディアース
ケアステン、加藤公子、倉坪和泉、
藤原 謙、牛鼻健二新畑豊、伊藤
健吾、中村昭範。fMRI による
Default mode network の
functional connectivity と、
FDG-PET による脳局所ブドウ糖
代謝の関連、第 52 回日本核医学会
学術総会 日時：2012 年 10 月
11-13(11)日、ロイトン札幌、札幌
市
- 24) 太田誠一郎、加藤隆司、二橋尚志、
藤原 謙、山田貴史、外山 宏、
片田和広、伊藤健吾、Study Group,
SEAD-J における教育年数と認知
機能低下に関する検討：認知予備
能仮説の観点から。第 52 回日本核
医学会学術総会 日時：2012 年 10
月 11-13(11)日、第 52 回日本核医
学会学術総会、ロイトン札幌、札
幌市
- 25) 深谷直彦、加藤隆司、野原孝司、
伊藤健吾、撮像、画像再構成条件
の違いが、3D-SSP の Z 画像におよ
ぼす影響の検討。第 52 回日本核医
学会学術総会、日時：2012 年 10
月 11-13(11)日、ロイトン札幌、札
幌市
- 26) 田島稔久、林 絵美、日比野新、飯
田昭彦、加藤隆司、伊藤健吾、PiB
アミロイド PET 画像解析における
Motion Correction の効果。第 52
回日本核医学会学術総会、2012 年
10 月 11-13(12)日、ロイトン札幌、

札幌市

- 27) 加藤公子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 山岸未沙子, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範, 詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27) 日, つくば国際会議場 つくば市
- 28) 中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾, 認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (26) 日, つくば国際会議場 つくば市
- 29) 藤原謙, 加藤隆司, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group, MCI における灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連, 第 52 回日本核医学会学術総会 日時: 2012 年 10 月 11-13(11) 日, ロイトン札幌, 札幌市
- 30) 藤原謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28(26) 日, つくば国際会議場 つくば市
- 31) 岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原 謙, 新畑豊, 伊藤健吾,

MULNIAD study group, 中村昭範, Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27) 日, つくば国際会議場 つくば市

- 32) 加藤隆司. 画像コメンテータ (核医学の立場から) 症例検討「認知症診療を進める上での診療科別のポイント」, 第 28 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 2012 年 9 月 8 日 ポートピアホール 兵庫県神戸市
- 33) 文堂昌彦, 加藤隆司, 簀野健太郎, 中村昭範, 中坪大輔, 伊藤健吾. 11C-PIB PET を用いた突発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (26) 日, つくば国際会議場 つくば市
- 34) 新畑豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 山岡朗子, 辻本昌史, 川合圭也, 桜井孝, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. 血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity に関する検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27) 日, つくば国際会議場 つくば市
- 35) 加藤隆司, 岡村信行, 藤原 顕, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, J-ADNI スタディグループ. [C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討. PET コア連絡会

議 日時:2011 年 2012 年 11 月 15
日 株式会社マイクロン東京本社
会議室, 東京都千代田区丸の内
3-8-1 住友不動産丸の内ビル 2 階

36)加藤隆司, 伊藤健吾, 大脳白質病
変と運動機能, 認知機能との関連
に関する検討. 厚生労働科学研究
費 -介護予防プログラム開発に
関する研究(24140101)- 島田班班
会議 2012 年 12 月 12 日 国立長
寿医療研究センター, 愛知県大府
市

37)加藤隆司, 岡村信行, 藤原 顕,
伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二,
石井一成, 桑野良三, 岩坪 威,
J-ADNI スタディグループ,
[C-11]BF-227 の集積判定方法につ
いての検討. バイオマーカによる
検証. 第 9 回 PET コア拡大分科会
日時:2011 年 12 月 22 日 ベルサ
ール八重洲, 東京都中央区

G. 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

分担研究報告書

介護予防プログラムの効果判定

研究分担者 朴 眩泰

国立長寿医療研究センター運動機能賦活研究室 室長

研究要旨

軽度認知障害（MCI）を有する高齢者を対象に、多面的な運動介入を実施し、時間分解能に優れ、非侵襲的である近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いて数理統計学的方法により、運動介入前後の認知課題時の脳活動を NIRS データの計測方法の有効性および運動効果を検討する。また、本研究では、認知症予防における運動プログラムだけではなく、音楽を介した学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける介入を実施する。これらの課題に対する効果検証の時間変化だけではなく、正確かつ高い空間画像度での脳活性位置を把握する方法として、これまでの研究成果からのアルゴリズムを改正した評価法を確立した。NIRS を用いて脳活性を計測し、近赤外信号から有意な信号情報と global bias を明確に分離することと、脳活性位置を明確に求めることにより、NIRS 法の限界であった、様々なアーチファクトノイズの除外や前頭前野の活性領域の変化が明確になると考えられる。さらに、認知症予防における運動と音楽を介した学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける脳血流量および脳賦活を画像で示し、統計的な方法で検証することで、プログラム検証における有効性への示唆が期待できる。

A. 研究目的

加齢に伴う認知機能の低下を緩やかにし、認知症発症を予防することは、日本の介護予防対策の大きな柱の 1 つである。軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）はアルツハイマー病の臨床的前駆症状の一つ

と捉えられているが、高齢者の認知症予防や自立した生活を支え続けるためには、このような認知症発症の危険性が高い高齢者に対する積極的な認知症予防対策が必要となる。しかし、このような MCI 高齢者において、運動や活動の影響を検討した研究は少ない。

本研究事業では、MCI 高齢者を対象として、ランダム比較試験 (randomized controlled trial: RCT) により多面的な運動介入を実施し、NIRS を用いた効果検証が可能かを検討した。

脳血流量は中強度の有酸素運動や拮抗運動時に増加させることが指摘されており、MCI の高齢者を対象とした介入効果を判定するため、神経的関連因子として脳活性の領域を検討することが重要と考えられる。しかし、MCI 高齢者において運動や活動が脳血流に及ぼす影響に関しては、知見が限られている。

一方、運動プログラムに参加できない、または参加を拒否する高齢者のアプローチに関して検討がなされる必要がある。既存の研究によると、音楽は人の大脳皮質の位置領域と関連があることが示されており、聴取中心の消極的学習の人より、演奏中心の積極的な学習の人で左前頭弁蓋皮質における脳活性が示唆されている (Mutschler I, Schulze-Bonhage A, et al PLoS One 2007) (図 1)。

音楽は知覚、記憶および感情等の多面的に豊かな刺激を与えるものであり、情動、記憶における効果 (Ménard MC, Belleville S. Brain Cog 2009) や、認知症者における音楽療法の効果が報告されている (Svansdottir HB, Snaedal J., Int Psychogeriatr. 2006)。しかし、信頼性の高い実証的研究はほとんど見当たらない (Koger SM, Brotons M. Cochrane Database Syst Rev. 2000)。また、認知症予防に

ついて音楽を学習プログラムの手段として活用した研究は存在しない。そこで、本研究事業では、MCI 高齢者における、運動介入前後における認知課題遂行中の前頭前野の脳活動を検討および脳活性領域を把握することに着目した。また、これらの結果を踏まえ、音楽学習プログラムの効果を検討する。本研究事業により、運動と学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける効果を明確にすることが可能である。

本研究では、介入前後の脳活性の変化を非侵襲的かつ明確に測定・検証するため、near infrared spectroscopy (NIRS) により得られた時系列データから課題に対する有意義な情報の損傷がないように、様々なアーチファクトノイズや global bias を除外する計算法や、一般化線形モデル (GLM; generalized Linear Model) やランダムフィード理論を用いた解析により空間マッピング画像データを作成し、評価指標の探索を行う。

B. 研究方法

1 対象者：

平成 24 年度は、運動プログラムを実施した MCI 高齢者に、運動による認知機能向上の効果を確認した。NIRS と MRI データが揃った 20 名を対象として選別し、分析を行った。

運動群は有酸素運動を中心とし、筋力トレーニング、記憶・学習を要する運動課題や同時課題 (dual-task) での

運動を多面的に実施するプログラムを実施した。対照群に関しては、健康における講座を行った。運動群は 10 名、対象者群も 10 名であり、男性が 45%、平均年齢は 73.3 ± 3.1 歳であった。

2 測定方法：

NIRS, MRI

本研究では、介入前後における認知課題遂行中の前頭前野の脳活動を検討および脳活性領域を把握するため、NIRS を用いた。脳活動計測のための NIRS はスペクトラテック社製の OEG-16 を使用し、16 チャンネルの計測点を同時に測定した。計測部位に関しては、射出プローブと受光プローブの中間位置とし、国際 10/20 法に準じ、センサーバンドを被験者の前頭前皮質相当部直上の皮膚に密着できるように装着した。これらで得られた 3 次元位置情報を 3D のプローブ位置計測システム (FN-1000) により脳活性領域を精確に測定した。効果検証のサブ解析として静磁場強度 1.5 テスラの MRI 装置を用いて、Voxel-based morphometry (VBM) で評価を行った。課題

本研究ではモバイルタブレット装置 (iPad) を用いて独自に開発した認知課題評価ツールから、Trail Making Test、符号テスト、Digit Span Test、および言語流暢性検査等を実施した。そのうち、介入前後の言語流暢性課題 (word fluency task; WFT) 遂行中の脳活動を NIRS で測定した。1 課題の 3 回試行となり、課題開始前の安静状

態での測定、課題負荷時の測定、課題遂行後の安静状態での測定の計 140 秒間で構成した【図 2】。

3 解析

課題負荷実施時の 140 秒間の測定データのうち、データとして比較的安定していた測定開始直前およびリカバリー後の時間 10 秒間を除いた中間 120 秒間を主解析に用いる。除いた課題開始前の 10 秒 (pre) と後半の 10 秒間 (post) における反応を用いて、最少二乗法によるベースライン補正を行った。

脳血流変化の指標としては、血中の酸素化ヘモグロビン (oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) の濃度変化を測定し、チャンネル別の変化傾向を求めた。測定データから血流変化および位置変化など様々な global bias を除外するために、Low Pass, PCA, modified ICA フィルタリングを行い、SPM (Statistical Parametric Mapping)、と NIRS-SPM により統計解析を行った。NIRS-SPM を用いてチャンネル位置を標準化したデータからデザインマトリクスとともに一般化線形モデル (Generalized Linear Model) と Sun's tube formula / Lipschitz-Killing curvature (LKC) による統計解析処理を行い、課題中の血流変化信号から interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムから統計的に有意な賦活領域を抽出しコントラストを作成する。具体的な計算式は下

記である。

$$\begin{aligned}
 &= P^*_{\max T(r)} \geq + \approx \frac{0}{2} \quad 1 - \Gamma \frac{+1}{2}, \frac{2}{2} \\
 &= 2^{(+1)/2} / \Gamma \frac{+1}{2}, \quad 0 = \int_{\Psi} |\det(\nabla(\cdot) \nabla(\cdot))| dr \\
 u &= \frac{- \pm \sqrt{2-4}}{(\cdot)^T (\cdot) \quad \cdot^T \cdot^T \cdot^T}
 \end{aligned}$$

本研究では各群の変化および介入効果の検証のため、t-コントラストおよびf-コントラストを設定し、集団解析を行った。これらにより、oxyHb、deoxyHbと総合Hbの時系列データだけではなく、標準脳上に活動部位を特定し、信頼性のある近赤外信号から脳活性の域を示した。

平成24年の研究事業では、word fluency task(WFT)遂行中の脳活動をNIRSで測定し、運動介入前後の認知課題時の脳活動状態をSPMとNIRS-SPMツールを用いて、wavelet-MDLのトレンド除去によりフィルタ処理と課題中の血流変化信号からinterpolationとinterpolating kernelを考慮した、p-valueの計算アルゴリズムから統計解析を行い、p値を用いて脳画像で表現した。

C. 研究結果

NIRS計測は信号の正確な解剖学位置の把握が難しい、空間解像度が低い等の点から複数測定の介入指標として用いられて来なかった。しかし、これ

らの弱点は、interpolationとinterpolating kernelを考慮した、p-valueの計算アルゴリズムやmodified ICA filterを加味したNIRS-SPMを用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を分析することができると明らかとなった。本研究の多面的運動介入の実施においても、運動群において言語関連課題中の前頭前野の脳活性が確認され、多面的運動介入の効果をNIRSで観察可能であることが示唆された。特に、運動介入群で、中前頭回(middle frontal gyrus: MFG)及び下前頭回(inferior frontal gyrus: IFG)におけるoxy-Hbの活性化が確認された【図3】。また、この結果はMRIのVBM解析結果と一致した。このような脳内生理反応を正確に測定するNIRS測定とNIRS-SPMおよびSPMによる解析ツールの総合frameworkは、介入効果の検証に有効であると考えられた。

D. 考察

本研究では、認知症予防における運動プログラムと学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける介入効果を明確にするための客観的評価法としてNIRSの活用が可能かを検討するため、これまでの研究成果によるアルゴリズムを改正した評価ツールの検証を行った。NIRS法による脳機能計測は脳血流の変化と脳賦活を空間的に示すことができ、介入群と対照群における介入効果を評価するために有

効である可能性が示された。

一般的に NIRS 法は血液内のヘモグロビンの酸化程度を比較的簡単にかつ正確に測定できるため、脳内活性度の測定に広く活用されてきた。また、NIRS は時間分解能に優れ、非侵襲的計測が可能である利点を持つが、脳内の解剖学的情報を得られないため、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することが難しい点と、測定チャンネル間の最小間隔が大きい点、空間解像度がよくない点が欠点として指摘されてきている。さらに、近赤外分光の光学厚の変化量から得たヘモグロビンの濃度変化は、心拍、皮膚血流、プローブのずれなど高い雑音により確かな生体信号が把握できないと指摘されてきた。NIRS 法による時系列データのアルゴリズムを工夫した除外フィルタによる計算、および一般化線形モデル (GLM; generalized Linear Model) を用いて統計解析をすることにより、タスク中の時系列信号情報の変化から、最も理想的な信号モデルを設定することと、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することにより介入前後の認知課題中の脳血流の変化を検討可能であることが示唆された。さらに、interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムや modified ICA filter を加味した NIRS-SPM を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を把握することが可能であると考えられた。

これら結果は、刻々と変化する脳内の生理学的反応をより詳しく測定し、

正確に観察することと、既存の認知課題だけではなく、対人交流や会話など様々な課題中の脳内での複雑な生理学的反応を把握するために NIRS が臨床応用可能であることを示唆した。現在、評価指標確率の NIRS 計測を実施している。今後、脳活動状態および特徴を検討するため、これまで蓄積された結果から、予想される global bias を除去するノイズ処理法、アルゴリズム改正を行う。また、認知症予防における運動と音楽を介した学習プログラム、運動と学習の複合プログラム前後の脳血流の時間的変化および脳賦活状況の空間的マッピング画像から、統計的に介入効果を検証していく。

E. 結論

本研究により、NIRS を用いた脳活性計測の課題であったノイズ除去や空間の特定化と詳細な解析が解決し、介入前後の大脳皮質活性領域の変化を測定するツールとして NIRS が利用可能であることが示された。NIRS は MRI や PET ではできない様々な課題化での計測が可能であり、認知症予防プログラムの効果を脳賦活の側面から検証することで、プログラム効果のメカニズムの一因を検証することが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D,

- Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: a near-infrared spectroscopy study. Archives of gerontology and geriatrics 2013;56:118-23.
- 2) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. BMC neurology 2012;12:128.
 - 3) Park JH, Miyashita M, Kwon YC, Park HT, Kim EH, Park JK, Park KB, Yoon SR, Chung JW, Nakamura Y, Park SK. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. BMC pediatrics 2012;12:111.
 - 4) Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. Geriatrics & gerontology international 2012.
 - 5) Kwon Y, Park S, Park H, Kim E, Park J, Jang J. Effect of Exercise on Cystatin C as a Risk Factor for Renal Failure and Hypertension. J of Exerc Nutri & Biochem 2012;16:27-3.
- ## 2. 学会発表
- 1) Park H. Older adults, chronic disease and habitual physical activity, International Symposium: Oral Health for Elderly Disability, Korea, April, 2012.
 - 2) Park H, Kwon Y, Kim E, Park J, Park S. Habitual Physical Activity is Associated With Cognitive Function And The Risk Factors For Hip Fracture In Older Adults, American College of Sports Medicine 59th Annual Meeting, San Francisco, May, 2012.
 - 3) Shimada H, Suzuki T, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Park H. Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Function in the Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Alzheimer's Association

- International Conference 2012, Vancouver, Canada, July, 2012.
- 4) Park H, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. Effects of Multicomponent Exercise on Cerebral Hemoglobin Oxygenation in Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment: Functional Monitoring Using NIR Spectroscopy. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July, 2012.
 - 5) Park H. Physical activity and musculoskeletal health in older adults, "Active Life" The 7th International Sport Science Symposium, Tokyo, September, 2012.
 - 6) Komatsu T, Togo H, Park H, Mitani T, Midorikawa T. Properties of Relationships Between in Physical, Cognitive Function and Reaction Time in Institutional Residents. The Gerontological Society of America 65th Annual Scientific Meeting 2012, San Diego, November, 2012.
 - 7) Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively measured physical activity and bone health in older Japanese adults. International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement, Glasgow, May 27, 2011.
 - 8) Park S, Park H, Yoshiuchi K, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively measured physical activity and metabolic syndrome in older Japanese adults. International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement, Glasgow, May 27, 2011.
 - 9) Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Objectively measured physical activity and sarcopenia in older Japanese adults. International Conference on Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Movement, Glasgow, May 27, 2011.
 - 10) Park H, Fumiharu, Komatsu T, Kasahara Y, Sasaki T. Influence of acute moderate aerobic intensity exercise on quality of sleep estimated by mat-based sleep monitor. World Sleep 2011, Kyoto, Oct 16, 2011.
 - 11) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 李相侖, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者の運動機能低下および脳萎縮と将来の転倒発生との関連. 第9回転倒予防医学研究会研究集会, 東京, 2012年10月7日.
 - 12) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土

井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，鈴木隆雄．多面的運動介入が軽度認知症高齢者の脳活動に及ぼす影響．第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 29 日．

- 13) 島田裕之，鈴木芽久美，鈴木隆雄，牧迫飛雄馬，吉田大輔，土井剛彦，堤本広大，阿南祐也，上村一貴，朴眩泰．要支援・要介護認定と身体機能．第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 28 日．
- 14) 牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，土井剛彦，堤本広大，阿南祐也，上村一貴，朴眩泰，鈴木隆雄．地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－．第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 28 日．
- 15) 上村一貴，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，内山靖．軽度認知障害を有する高齢者に対する運動介入による Timed Up & Go Test の向上には認知機能が影響する．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．
- 16) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．高齢者における外出頻度は文字流暢性課題中の脳血流動態に影響するか？ 第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．
- 17) 朴眩泰，島田裕之，土井剛彦，牧迫飛雄馬，吉田大輔，堤本広大，上村

一貴，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する多面的運動介入が脳活動に与える影響：近赤外分光法による脳活性の計測．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．

- 18) 阿南祐也，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における身体活動と運動機能および認知機能の関係．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日．
- 19) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，澤龍一，朴眩泰，阿南祐也，大矢敏久，鈴木隆雄．軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムは歩行能力を改善できるのか？－ランダム化比較試験による検証－．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 26 日．
- 20) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，上村一貴，阿南祐也，大矢敏久，朴眩泰，鈴木隆雄．軽度認知機能障害を有する高齢者における認知機能向上の規定因子．第 47 回日本理学療法学術大会，神戸，2012 年 5 月 25 日．

F．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

発明の名称：軽度認知機能障害の有無の診断システム、認知機能検査用端末及び認知機能検査

用プログラム

発明者：鈴木隆雄、島田裕之、
朴眩泰、牧迫飛雄馬

出願人：独立行政法人国立長寿
医療研究センター

出願日：平成 24 年 7 月 2 日

出願番号：特願 2012-148680

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

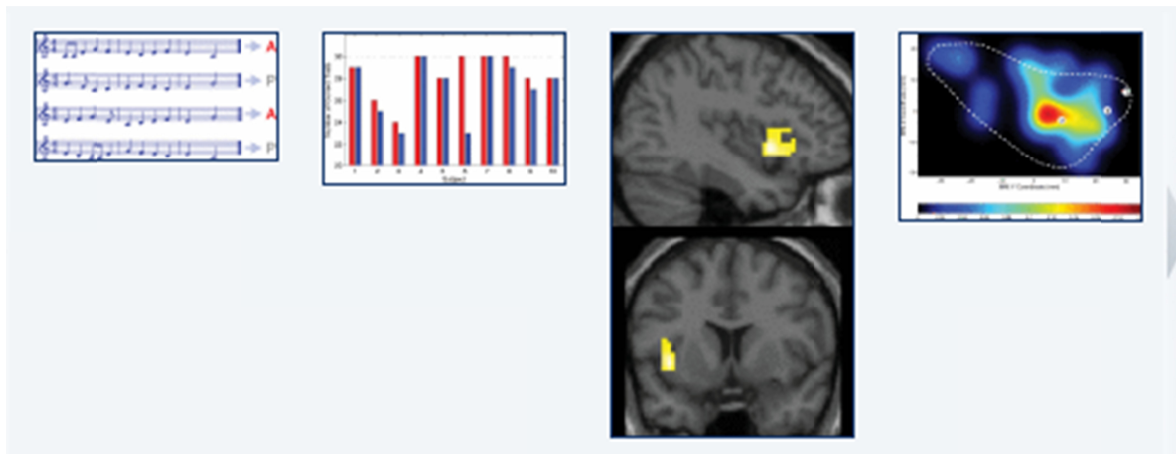


図 1 人の大脳皮質における音楽の影響の比較

消極的学習の人と、演奏中心の積極的な学習の人において脳活性化を比較した結果、積極的学習の人で左前頭弁蓋皮質における脳活性が示唆された。



図 2 左：装着例 右：刺激パラダイム

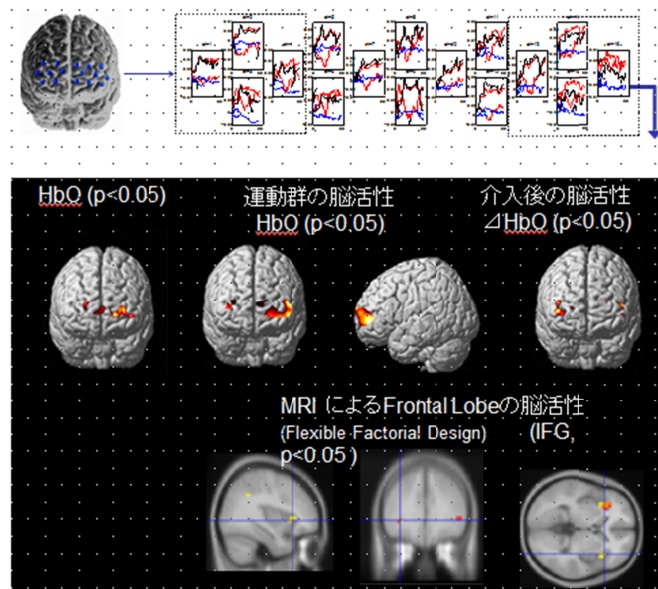


図3 多面的運動介入群における脳活性化。介入群において、特に中前頭回（middle frontal gyrus：MFG）及び下前頭回（inferior frontal gyrus：IFG）における oxy-Hb の活性化が確認される。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

学習プログラムの開発

研究分担者 久保田進子

名古屋芸術大学音楽文化創造学科 学科長

認知機能向上を目的としたプログラム（楽器演奏を取り入れた学習プログラム）作成にあたり、如何なる音楽、楽器を使用するかの検討が重要である。そこで認知症者への音楽（主に楽器）を使用した先行研究を検索・検討し、その後、実際に予備プログラムを作成し、高齢者への予備セッションを行った。結果、先行研究検索では、認知症者への音楽療法の効果についての文献が多く、認知症を予防する目的の研究は、ほとんど見られないのが現状であった。また実施したプレセッションにおいては、参加者のアンケートおよび観察者からの意見を総合した結果、楽器を使用する活動に対して集中力・集団凝集性の高まりがみられた。今後、使用する楽器、音楽の内容を更に充実したものにならなければならないと考える。

A. 研究目的

認知症者への療法的音楽活動、いわゆる音楽療法は世界中に広まりをみせ、我が国においても様々な観点から音楽療法の効果検討に関する研究が報告されている。しかし、多くの研究が、高齢者領域でいえば、すでに認知症の症状を呈する対象者への療法実施であり、この結果、症状が少しは改善されたというような報告が多い。このように、すでに症状を呈する対象者への音楽療法の効果という文献は数多く見受けられるが、認知症予防プログラムとしての音楽療法はどれほど存在するのか、また効果判定となる際の

指標は如何なるものを使用しているのかなど、まだまだ解明されていないものが多く見受けられる。そもそも音楽そのものが、非常に曖昧な要素を持っており、音楽のどの部分が機能しているのかを検討するのが、非常に困難である。しかし、これらの問題が少しでも解決されれば、今後の研究にも非常に有益なものになるであろう。

B. 研究方法

音楽特に音楽療法の効果を検討した研究のうち、本研究では高齢者に焦点をあ

て調査を行う。この領域は特に症状を呈する対象者への音楽療法の効果という文献が非常に多く見受けられる。プレセッションに関しては、研究センターが選出した高齢者 14 名に対して、実施内容を説明した後、実際にプレセッションを行い、参加者のアンケートを検討する。プレセッションは以下のようなものである。時間は 90 分、内容は挨拶、発声・発語訓練、リズムを用いた手・指の運動、リズム課題を用いた楽器演奏、クールダウン、終結と以上である。特にリズム課題に焦点をあて、スタッフ側の指示するリズムの模倣、記憶、また各々が独自のリズムを即興で作成する課題をパーカッションを用い演奏する。終了後、参加者にアンケートの記入を依頼し、回収後、回答の検討を行う。またセッションのビデオ映像も参考にする。

C. 研究結果

音楽療法関連の文献研究は以下に示すものが本研究に示唆をあたえてくれるものと思われた。

クリック音に合わせて指でタッピングすると一次体性感覚野、感覚連合野、運動前野、基底核、視床を含む聴覚野と体性感覚野の神経ネットワークが活性化する。右前頭前野の局所血流量の増加、小脳（右小脳中部、右前半球）が活性化する。またテンポを変化させたクリック音に合わせて指でタッピングすると、頭頂、視床、帯状回前部、頭頂間溝領域、小脳後部の活性化がおり、これにより概して高次の知覚的認知的制御の脳機能と関

連があるとされる前頭前野の活動が、リズム変化の大きさによって賦活していた (Stephan et al.,2002)。

リズム処理は、運動、感覚、認知的な諸側面に関連する広く分散した皮質及び皮質下のネットワークが関連している (Platel et al.,1997;Penhune et al.,1998.,Schlug,2001)。

和太鼓の効用に関する脳活動計測（山岡 他、2006）では、和太鼓のグループセッションにおいて、前頭前野に大きな脳血流の変化が観測されたという報告もみられた。

「日本人のリズム、西洋人のリズム」と題しての岡の論文では、日本人特有のリズム感があると説いている（1989）。

プレセッションについて

研究センターが選出した 14 名の被験者（高齢者）を対象に、プレセッションを実施し、終了後、アンケート調査を行った。各質問についての回答は、以下のものであった。「セッションは楽しかったか」の質問には「楽しい」が 11 名、「まあまあ楽しい」が 1 名、書き間違いが 1 名であった。「今日体験した音楽や楽器になじめたか」の質問には「なじめた」が 12 名、「ちょうどよい」が 2 名であった。

「教室内容の進み方はどう感じたか」の質問には「ちょうどよい」が 14 名であった。「考えたり、頭を使ったような感じがしたか」の質問には「感じた」が 8 名、「少し感じた」が 5 名、「あまり感じなかった」が 1 名であった。自由記述においては、ほとんどの参加者が「楽しかった」、「リズムに乗って手を動かすのは楽

しかった」と記述していた。

D. 考察

音楽の効用は様々な手法で研究されているが、認知症予防プログラムでは、音楽の持つ三要素（メロディー、ハーモニー、リズム）のうち、特にリズムに焦点をあてるのがよいと思われる。筆者の「高齢者への能動的・受動的音楽療法への効果—生理指標を用いて」（2006）の研究では、能動的に音楽療法を受けた群が、受動的に音楽療法を受けた群及び対象群に比して、CgA 濃度、コルチゾル値の有意な低下を示したことから、精神的ストレスの低限効果が認められたと考えられ、また、HVA 値が音楽療法後に上昇傾向がみられたことにより、能動的音楽療法による高齢者の脳の活性化を示唆するものと、考えられた。つまり音楽活動を、自ら積極的に行ったグループのほうが、活性化を示していたのである。この研究で使用した楽器は、和太鼓であり、主にリズム課題を中心に行っていた。今後、学習プログラム作成にあたり、日本人の高齢者ということを考えると、技術の習得がさほど困難でないと思われる和太鼓の使用も、考えるべきであると思われる。またリズム課題を作成するにあたり、岡の述べている日本人のリズムという問題にも、考慮しながら進めていきたいと考える。

E. 結論

音楽療法に関する先行研究の考察、

高齢者へのプレセッション実施に關しての検討より認知症予防プログラム（学習プログラム）を作成し、適格な指標を用い効果検証することは、ますます増える高齢者領域において、認知症予防としての音楽の活用を研究するのに、非常に重要なことであると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 19) 久保田進子. 古代エジプトの楽器シストラムとハーブを中心に. 日本音楽療法学会東海支部紀要, 3: 7-12, 2012.

2. 学会発表

- 38) 久保田進子. 音楽の効用. 第 2 回東海相談学会例会, 名古屋, 2012 年 9 月 29 日..

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Shimada H.	Glucose Uptake During Exercise in Skeletal Muscles Evaluated By Positron Emission Tomography.	Chia-Hung Hsieh (Ed.),	Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects.	InTech	Croatia	319-336	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Yamada M, Suzuki T.	Factors Associated with Life-Space in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment.	Geriatr Gerontol Int	13(1)	161-166	2013
Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T.	Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment.	Clinical Interventions in Aging	8	97-102	2013
Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T.	Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: A near-infrared spectroscopy study.	Arch Gerontol Geriatr	56(1)	118-123	2013
Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Sawa R, Mizu S, Suzuki T.	Effects of multicomponent exercise on spatiotemporal gait parameters among the elderly with amnesic mild cognitive impairment (aMCI): Preliminary results from a randomized controlled trial (RCT).	Arch Gerontol Geriatr	56(1)	104-108	2013

Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T.	Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment.	Geriatr Gerontol Int	13(1)	83-89	2013
Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H.	Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial.	BMC Neurol	12	128	2012
Uemura K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T.	Effects of Exercise Intervention on Vascular Risk Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial.	Dement Geriatr Cogn Disord Extr	2(1)	445-455	2012
Uemura K, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T.	A Lower Prevalence of Self-Reported Fear of Falling Is Associated with Memory Decline among Older Adults.	Gerontology	58(5)	413-418	2012
Doi T, Makizako H, Shimada H, Yoshida D, Ito K, Kato T, Endo H, Suzuki T.	Brain Atrophy and Trunk Stability during Dual-task Walking among Older Adults.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci	67(7)	790-795	2012
島田裕之, 堤本広大.	運動による現場での効果: とくに認知症予防の視点から.	Aging & Health	21(4)	24-27	2013
大矢敏久, 内山靖, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 上村一貴, 鈴木隆雄.	手段的日常生活活動の自立した地域在住高齢者における転倒恐怖感に関連する要因の検討.	日本老年医学会雑誌	49(4)	457-462	2012
Shimada H, Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Suzuki M, Makizako H, Doi T, Suzuki T.	Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females.	Gait Posture			in press
Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T.	Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment.	Geriatr Gerontol Int			in press

Yoshida D, Shimada H, Makizono H, Doi T, Ieda K, Kato T, Shimokata H, Wolder ashimi Y, Endo H, Suzuki T.	The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment.	Aging Clin Exp Res			in press
Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group.	Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies.	BMJ Open.	Apr 24;2012(2)	e000773. Print	2012
Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE.	Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data.	Phys Med Biol.	57(10)	3107-22	2012
李成喆、幸篤武、森あさか、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史	地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究	日本未病システム学会雑誌	18	3-42	2012
Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H	Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people	J Phys Fitness Sports Med	1	1-8	2012
Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H	Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys.	J Am Geriatr Soc	60	251-255	2012
杉浦彩子、内田育恵、中島務、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史	高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連	日老医誌	49	315-329	2012

Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, and Nakashima K	Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan	Dement Geriatr Cogn Dis Extra	2	190-199	2012
西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史	中高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響：6年間の縦断的検討	発達心理学研究	23	276-286	2012
西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史	高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか：8年間の縦断的検討	老年社会科学	34	371-381	2012
下方浩史, 安藤富士子	認知症の実態と予防の重要性	日本未病システム学会雑誌	18	79-83	2012
Shimokata H, Ando F	Aging-related genotype	Anti-Aging Med	9	185-191	2012
Yuki A, Lee SY, Kim H, Kozakai R, Ando F, Shimokata H	Relationship between physical activity and brain atrophy progression	Med Sci Sport Exerc	44	2362-2368	2012