

# 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25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 島田 裕之

平成26年3月

## 目次

### 平成 25 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

#### 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 .....31

島田 裕之

第 2 節 介護予防プログラムの効果判定 .....46

鈴木 隆雄

第 3 節 MCI 高齢者のスクリーニング指標の開発 ..... 56

下方 浩史

第 4 節 画像診断と効果判定 .....72

伊藤 健吾

第 5 節 新規評価指標の開発 .....80

朴 眩泰

第 6 節 学習プログラムの探索 .....90

久保田 進子

第 3 章	班会議資料 .....	95
第 4 章	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	127
第 5 章	研究成果の刊行物・別冊	

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について MCI 高齢者を対象として検討した。

運動プログラムについては認知機能の中でも、全般的な認知機能、記憶や記憶に強く関連する脳画像指標などに有意な介入効果が見られた。また、楽器演奏プログラムについては一部の認知機能において効果が認められたものの、他の指標においては有意な効果はみられなかった。そのため、プログラム内容を十分に吟味し、次年度の効果検証につなげる必要があると考えられた。MCI のスクリーニングのためには、数唱課題が全般的認知機能低下と関連したため、数唱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、FDG PET や fMRI が介入前後の効果指標、あるいは調整変数として用いることができる可能性が示された。

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。今後は楽器演奏や認知課題を取り入れた運動プログラムの大規模介入研究を実施し、プログラムの効果検証を行なっていく。



## 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) 介護予防プログラムの効果判定（島田・鈴木）

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と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。また、楽器演奏を通じた知的活動の認知機能に対する効果をみるため小規模集団にて予備的介入試験を実施した。なお、これらの介入研究対象者を確保するために地域において大規模なスクリーニング検査を実施して MCI 高齢者の有症率を調べることを目的とした。

2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究（下方）

認知症の前段階であると考えられる MCI 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、危険因子を解明するため、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た解析を行う。

今年度は、地域在住の高齢者において、認知機能の指標である Mini Mental State Examination (MMSE) を予測する因子を 6 年間の縦断的研究による網羅的解析から明らかにする。

3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討（伊藤）

MCI 高齢者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果について脳糖代謝 PET を用いて検討した。

#### 4) 新規評価指標の開発(朴)

機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI: fMRI) では、認知課題中の脳内の血流変化を捉えることが可能であり、これまでの認知機能検査の成績による認知機能評価に加えて、認知機能課題を遂行中の脳活性化状態を調べることによって、脳の活性化が認知機能低下の危険を評価するひとつの新規指標となり得ることが期待できる。

本研究では、地域高齢者を対象に認知課題遂行中の脳活性化を調べて、認知機能低下の有無によって脳活性部位に違いが認められるかどうかを検証し、認知機能低下の危険を評価する指標としての可能性を検討した。

#### 5) 学習プログラムの探索(久保田)

健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上に与える影響、および認知症発症抑制に与える影響についての文献的考証と、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏による認知機能維持・向上効果に関する文献的考証を実施した。また、音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、受動的な教室が良いのか、能動的な教室が良いのか、教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容に関する検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) 介護予防プログラムの効果判定(島

田・鈴木)

MCI 高齢者を抽出するために「脳とからだの健康チェック 2013」を実施した。対象者は、愛知県名古屋市緑区の住民登録があった 70 歳以上の高齢者とし、介護認定を受けている者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした者にダイレクトメールを送付し、最終的に 4,023 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。

MCI の基準は、 Peterson ら (Petersen RC et al. 2004) が提唱する基準に則った。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の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。

スクリーニングにより MCI 高齢者と認定されたものの中から、介入研究の参入基準ならびに除外基準に照らし合わせ、効果検証の対象者を選定した。

複合的運動プログラムの効果検証として、MCI に該当した 649 名を潜在的な対象者とした。全ての検査を受け同意が得られた 308 名に対しランダム割り付けを実施し、運動群と対照群に群わけを行った。

介入の前後にあたる介入前評価 (事前評価) と介入開始から約 10 か月経過した時点での評価 (最終評価) を行った。認

知機能評価は全般的な認知機能評価として MMSE、記憶の検査として、Wechsler memory scale logical memory (WMS-LM)、語流暢性課題 (verbal fluency test: VFT category、letter) を実施した。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) を算出した。持久力の評価として 6 分間歩行テストを実施した。脳画像指標を用いた評価として MRI 画像を使用し、関心領域解析を行うために Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease を用いた解析を行った。関心領域は、海馬、扁桃、嗅内野を含む領域で、標準脳との比較により z-score を算出し各個人の関心領域における萎縮度を評価した。

運動群の介入は、週 1 回 (1 回 90 分間) の教室を計 40 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 (コグニサイズ)、行動変容技法による運動の習慣化とした。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。

楽器演奏プログラムの予備的効果検証における対象者は、健常な高齢者 40 名とした。対象者をランダムに楽器演奏群 20 名と健康講座群 20 名に割りつけた。

介入の前後にあたる介入前評価 (事前評価) と介入開始から約 3 か月経過した時点での評価 (事後評価) 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)、記憶の検査として、word recall test、digit span forward、digit span backward、情報処理能力として、Symbol digit substitution task、遂行機能については tablet version Trail Making Test part A and -part B を実施した。心理面の評価については、うつ病の検査として、Geriatric Depression Scale 15 (GDS)、QOL の検査として、Medical Outcome 12-Item Short Form (SF-12) を実施した。身体機能面の評価については、筋力の検査として、握力、Timed up and Go test、通常歩行速度を測定した。また身体活動量の指標として、The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) を行った。

楽器演奏群の介入は、週 1 回 (1 回 60 分間) の教室を計 20 回実施した。1 クラスを約 10 名の対象者として、音楽の専門家の指導の下、介入を実施した。介入の内容は、打楽器である和太鼓ならびにコンガを用いてリズムに合わせた運動や曲の演奏を行った。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 2 回実施した。

いずれの研究においても、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。

## 2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究(下方)

対象者は、「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4次調査に参加した65歳以上の地域在住高齢者922人(男性449人、女性473人)である。平均年齢は73.1±5.2歳で、第7次調査までの延べ2,783回の測定結果を用いた。

今回の検討に用いた測定項目は、日本語版のMMSE、日本版WAIS-R簡易実施法(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF)を用いた。これは一般成人知能検査WAIS-Rの簡易実施法として、「知識」、「類似」、「絵画完成」、「符号」の4下位検査が含まれる。

医学的要因として、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、血圧、運動習慣として、歩数、総活動量、余暇活動量、社会的背景として、職の有無、年収、心理的要因として、教育歴、抑うつ、自覚的健康度(SRH)、生活習慣として、喫煙、飲酒、体格としてBMIの検査結果を用いた。なお、本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。

## 3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討(伊藤)

対象となる被検者は、研究に参加したMCI高齢者、全401例のうちの35例である。これを、年齢と教育年数、認知障害のタイプ(健忘性(amnesic MCI; aMCI)か非健忘性(non-amnesic

MCI; naMCI))が揃うように、運動介入群(運動群)と非運動介入群(座学群)から抽出した。運動群は、19例(男性6例、女性13例)、年齢70.4±4.1、教育年数12.1±3.8、aMCI 10例/naMCI 9例だった。座学群は、16例(男性8例、女性8例)、年齢70.6±3.2、学校教育年数11.1±2.2、aMCI 9例/naMCI 7例だった。

介入前と介入1年後に、脳FDG PET検査を実施した。FDG PET画像は、SPMおよび3D-SSPの手法を用いて、画像統計処理を行った。

また、介入前の脳FDG PET画像を、Silverman(2001)の基準に基づいて、低下パターンを、進行性変性疾患が想定されるP1(アルツハイマー病(AD)型)、P1+(レヴィ小体型認知症(DLB)型)、P2(前頭側頭葉変性症(FTLD)型)、P3(ハンチントン病型)、非進行性の病態が想定されるN1(正常)、N2(萎縮相当)、N3(脳血管障害などの局所病変)に分類した。なお、本研究は、倫理委員会の承認のもとに、インフォームドコンセントを得て実施した。

## 4) 新規評価指標の開発(朴)

対象は、愛知県大府市在住の高齢者30名とした。対象者には、研究の主旨や目的を口頭および文書にて説明をして、参加の同意が得られた。なお、脳卒中や神経疾患(パーキンソン病、アルツハイマー病など)の既往のある者、MMSEが18点未満の者は除外した。

3T磁気共鳴映像(magnetic resonance imaging: MRI)装置を使用し

た。脳機能画像は、gradient echo echo-planer imaging (GE-EPI) 法によって EPI 撮像を行った。脳構造画像として T1・T2 強調画像を撮像した。EPI 画像は、全脳を撮影範囲として、スライス数 44 枚、スライス厚 3.0 mm、繰り返し時間 (repetition time; TR) 3000 s、エコー時間 (echo time; TE) 30 ms、フリップ角 90 度、撮像面範囲 (field of view; FoV) 192×192mm<sup>2</sup>、撮像マトリックスサイズ 64×64 ピクセル、ボクセルサイズ 2.0×2.0×2.0 mm<sup>3</sup> とした。撮像方法としてはブロックデザインを用いて、課題時ブロックと安静時ブロックを撮影し、課題時と安静時ブロックの BOLD 信号の差分から脳賦活部位を調べた。

fMRI 撮像時の課題にはワーキングメモリ課題 (Sternberg Memory Task) を用いた。この課題では、対象者は最初に提示される 3、5、7 文字のカタカナの文字列を覚えた後、続いて提示される 1 文字のひらがなが、先ほど覚えた文字列の中に含まれているかいないかを判断した。含まれていた場合は右手の人差し指でボタンを押し、含まれてない場合は左手の人差し指でボタン押し反応をした。また、課題時に上昇した血流をベースラインに戻すために白の円図形 (固視点) を 30 秒間提示し、その間はできるだけ何も考えずに固視点を見続けるよう教示した。課題は 10 ブロック、1 ブロック当たり 3 試行から成り遂行時間は約 15 分程度であった。課題例を図 1 に示した。全 30 試行における反応時間の平均と正答率を算出した。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。

#### 5) 学習プログラムの探索 (久保田)

文献検索段階として、第 1 段階で健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上に与える影響、および認知症発症抑制に与える影響を有している可能性があるのかどうか効果検証を実施している研究について論文検証を実施した。次に第 2 段階として、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏によって、認知機能維持・向上の効果を検討している文献の抽出を実施した。第 3 段階として、音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、どの楽器が適当であるか、また教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容決定のために文献検証を行った。

### C. 研究結果

#### 1) 介護予防プログラムの効果判定 (島田・鈴木)

「脳とからだの健康チェック 2013」に参加し、同意の得られた 4023 名の中から、MCI の基準に該当しない者を除き、MCI 高齢者を抽出した：1) 主観的記憶に問題がない者 (1232 名)、2) 認知症の診断を受けている者 (20 名)、3) 全般的な認知機能の低下がみられる者 (543 名)、4) 日常生活が自立していない者 (2 名)、5) 客観的な認知機能の低下がみられない者 (1533 名)。さらに検査時に要支援・要介護認定を受けていた 5 名とデータに

欠損がみられた 12 名を除き、最終的に全体の 16.8%にあたる 676 名が MCI 高齢者として抽出された。さらに、MCI を下位グループに分類すると、aMCI single domain、naMCI single domain、aMCI multi domain、naMCI multi domain に分類でき、各々 7.3%、5.2%、3.2%、1.1%であった。

このうち、神経疾患（脳血管疾患、パーキンソン病、うつ、膠原病）を有する者やペースメーカーを使用している者、医者から運動を禁止されている者、検査内容に不備がみられた者を除いた 562 名を対象に介入研究の対象者のリクルートを行った。説明会やすべての検査で同意を得られた者の中で基準を満たしていない者や参加を拒否した者を除いた 201 名に対しランダム割り付けを実施し、ダンス群 67 名、楽器演奏群 67 名、健康講座群 67 名に群分けを行った。

今年度解析した介入研究の結果では、複合的運動プログラムにおいて全対象者の解析にて、全般的な認知機能を表す MMSE ( $p = 0.003$ )、記憶の検査である WMS-LM ( $p = 0.01$ )、VFT category ( $p = 0.001$ )、VFT letter ( $p < 0.001$ ) がそれぞれ有意な介入効果を有していた。また、身体活動量を表す歩数、6 分間歩行テストにおいても有意な介入効果を有していた ( $p < 0.001$ )。脳画像指標においては、全対象者の解析では有意な効果はみられなかったが、健忘型 MCI 高齢者を対象にした 2 次解析で有意な介入効果が認められた ( $p = 0.046$ )

楽器演奏プログラムの予備的検討では、認知機能評価の一つである記憶の検査

(ward recall)において効果が認められた(事前評価:楽器演奏群  $4.3 \pm 1.5$ 、対照群  $4.4 \pm 1.2$ 、事後評価:楽器演奏群  $5.1 \pm 1.1$ 、対照群  $3.7 \pm 1.4$ 、 $p < 0.01$ )。一方、他の認知機能検査においては有意な介入効果はみられなかった ( $p > 0.05$ )。心理面であるうつや QOL、活動量を示す PASE ならびに身体機能面である筋力と歩行能力については、楽器演奏による介入効果は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

## 2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究(下方)

6 年後までの MMSE 得点と背景因子・認知機能指標との関連について網羅的に解析を行った結果、医学的要因として、高血圧症、脂質異常症、心臓病、糖尿病、脳卒中の各疾患の既往との関連は、糖尿病、脳卒中で有意な結果が得られ、ともに疾患既往があると MMSE 得点が低下することが分かった(それぞれ  $p = 0.0019$ 、 $p < 0.001$ )。血圧は収縮期及び拡張期血圧ともに有意な関連はなかった。

生活習慣としては、飲酒が有意に MMSE 得点を上げていた ( $p = 0.0041$ ) が、喫煙、BMI、余暇運動量、総運動量、一日歩数は 6 年後までの MMSE 得点とは有意な関連は認められなかった。

心理及び社会的背景に関しては、抑うつ指標である CES-D において抑うつが強いと、6 年後までの MMSE 得点は低くなっていた ( $p < 0.001$ )。また、教育年数が長いと MMSE 得点は高くなっていた ( $p < 0.001$ )。しかし、年収、職の有無、自覚的健康度と 6 年後までの MMSE 得

点とは有意な関連はみられなかった。

WAIS-R-SF での知能の各下位項目、推定 OQ、論理的記憶、数唱のすべてが 6 年後までの MMSE 得点に関連しており ( $p<0.001$ )、MMSE 得点の変化量を予測する要因であった。

6 年後までの MMSE 得点と有意な関連が認められた全項目を入れたモデルから変数減少法で、有意な変数を残すようにして解析を行ったところ、追跡期間、年齢、性別に加えて、飲酒習慣、糖尿病の既往、知能の類似得点、知能の総得点、論理的記憶、と数唱が残り、このうち  $p<0.05$  となったのは、知能総得点と、数唱のみであった。

### 3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討 (伊藤)

運動介入群には Alzheimer's Disease (AD) 的糖代謝変化を示す被検者が認められたが、座学群にはなかった。P1 および P1+ の糖代謝変化を示した被検者の割合は、8.6% であった。N1、N2、N3 のパターンを示した運動群 14 例、座学群 15 例に限定して、運動群と座学群の介入前の脳代謝を群間比較したところ、統計学的に有意な群間差は認められなかった ( $FWE\ p<0.05$ )。

同じ N パターン群に関して、介入の前後での糖代謝変化を統計学的に検討したところ、運動群は、鉤回 (紡錘状回) に脳糖代謝の増加が検出された ( $FWE\ p<0.05$ )。座学群では、統計学的有意な糖代謝増加は検出されなかった。また、統計学的に有意な減少域は、運動群、座学群ともに検出されなかった ( $FWE$

$p<0.05$ )。

### 4) 新規評価指標の開発 (朴)

認知機能の低下なし群と低下あり群で Sternberg Memory Task における正答率と反応時間を比較した結果、正答率は低下なし群で  $82.4\pm 11.0\%$ 、低下あり群で  $78.7\pm 9.8\%$  であり、群間での有意差を認めなかった ( $P = 0.40$ )。一方、反応時間の比較は、低下なし群が  $1632.6\pm 371.0\text{ms}$ 、低下あり群が  $2157.9\pm 928.2\text{ms}$  であり、低下なし群が低下あり群よりも有意に速かった ( $P = 0.042$ )。

fMRI による Sternberg Memory Task 遂行中の BOLD 信号の差分から脳の賦活部位の差異を比較した結果、認知機能の低下あり群に比べて低下なし群では、右中前頭回 (Middle Frontal Gyrus: Brodmann 領域; BA 6)、右下前頭回 (Inferior Frontal Gyrus: BA 47)、右帯状回 (Cingulate Gyrus: BA 32) での賦活に有意な差異を認めた。一方、認知機能の低下なし群に比べて低下あり群で脳の賦活が高かった脳領域は認められなかった。

### 5) 学習プログラムの探索 (久保田)

第 1 段階の検索で抽出された論文は 4 編であった。第 2 段階の検索で抽出された論文は 5 編であった。第 3 段階の検索で抽出された論文は 4 編であった。

## D. 考察

### 1) 介護予防プログラムの効果判定 (島

田・鈴木)

本研究では、4023名のスクリーニングにより約17%のMCI高齢者が存在した。MCI高齢者を抽出するためには、記憶、遂行機能、注意力、視空間把握能力など多面的な認知機能評価に加え、日常生活能力などをあわせて評価する必要がある。地域高齢者におけるMCIの有病率は、研究により様々であるが10%から20%を報告しているものが多く、我々のグループは、他コホートにおいても約19%の有病率を確認している。一方で、clinicベースでの有病率をみると20%以上を報告しているものが多く、比較検討する場合にはコホートにおける対象特性を十分に理解しなければならない。我々のグループと同様に地域における大規模調査を行っているSydney memory aging studyにおいては40%弱の割合が報告されている。これらの差異は、用いられている基準や認知機能検査の種類に依存する部分が多い点と、地域在住高齢者の対象特性が国や人種により大きく異なる点、さらにはリクルート方法によって参加できる対象層が大きく異なってくると考えられる。これらの点を鑑みると、今後調査を継続し、我が国におけるMCIの有病率を明示する必要があると考えられた。割り付け対象者数は、概ね計画通り201名となり、効果検証するために必要なサンプルサイズの最低減数は確保できたと考えられる。

介入研究については、本研究の結果より、MCI高齢者に対する運動プログラムの実施による認知機能保持効果がみられた。MCI高齢者を対象に実施した運動介

入や身体活動の実施においては検証事例数が少ないことや対象者の人数が少ないものが多く、統一した見解を得るまでには至っていない。さらに、多くの研究は遂行機能や語流暢性課題の結果が改善したと報告している中、記憶の改善がみられた報告はほとんどない。しかし、健常高齢者を対象にしたmeta analysisによる報告では有酸素運動などの運動の実施が記憶の改善に寄与するとされ、有酸素運動の実施により記憶の改善と海馬の肥大が合わせてみられるとされている。本研究では身体活動量が明らかに向上し、それにあわせて認知機能の向上も認められた。十分な症例数を有する本研究の結果から、先行研究でみられた運動の効果がMCI高齢者においても確認できたことになる。

楽器演奏プログラムについては、高齢者に対し効果検証を行った研究事例はほとんど存在しないが、本研究において記憶向上に対して有意な効果が認められた。今回の楽器演奏プログラムは計20回と回数は少なかったが、リズムや曲を覚えるという内容が主となっており、それを繰り返すことで記憶が改善したのかもしれない。プログラム内においては、抑制課題や規則性を保つ課題など遂行機能に焦点を当てた課題も取り入れていた。しかし、記憶以外の認知機能には効果が見られなかったことからプログラムの改善等の必要性が求められる。

## 2) 認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究(下方)



MMSE 得点の予測に関連する項目を網羅的に検討した結果、抑うつ状態の有無や教育年数、飲酒習慣、糖尿病や脳卒中の罹患が有意となったが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの医学的要因、心理社会要因、生活習慣の影響は少なく、MMSE 得点の将来の予測には、現時点での認知機能指標の影響が大きいことが分かった。認知機能指標のうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に重要であることも明らかになった。

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。認知機能の低下を予測し、ハイリスクであるものには、介護予防活動を中心とした介入を積極的に行っていく必要がある。本研究では数唱のような比較的容易に実施できる検査が将来の認知機能低下を予測するツールとして重要であることが確認できた。臨床や介護予防の現場での応用が望まれる。

### 3) 運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討 (伊藤)

本研究で対象とした aMCI/naMCI において、脳糖代謝が、AD 型あるいは DLB 型を示した割合は、8.6%と非常に低かった。先行研究では、aMCI 患者で AD パターンを示す割合は、50%以上である。naMCI が半分含まれているとしても、8.6%というのは、非常に低い頻度である。この理由としては、二つのことが考えられる。第一には、既報の aMCI が病院外来ベースであるのに対して、本研究はコミュニティベースの aMCI である。コミ

ュニティベースと外来ベースとでは、それぞれに集団における AD の有病率が異なることが予想される。第二には、記憶機能の評価方法が異なることである。本研究でもウェクスラーの論理記憶に準じる検査を行っているが、同一のものではない。Silverman の脳糖代謝パターン分類では、P 型が進行性の変性疾患、N 型が非進行性の病態/状態を想定している。N 型に限定して、介入の前後で脳糖代謝の変化を検討したところ、統計学的に有意な変化 (FWE  $p < 0.05$ ) として検出されたのは、運動群における鉤回 (紡錘状回) の増加だけだった。P 型を含めた検討でも、おおむね同様の傾向があった。運動介入が脳局所のシナプス活動を亢進させた可能性があるかもしれない。

### 4) 新規評価指標の開発 (朴)

全般的な認知機能が低下した高齢者では、認知機能が維持されている高齢者に比べて、ワーキングメモリ課題の正答率に差異はないものの、その反応時間は有意に遅延しており、ワーキングメモリ課題遂行中に一部の脳領域では活性が有意に低下していた。このことは、全般的な認知機能が低下した高齢者は、認知課題中の脳活性の低下が生じており、認知課題の成績に加えて、fMRI によって脳活性を評価することが、脳機能の活動状態を把握すると同時に、認知機能の低下に関連する新たな指標として有益となる可能性を示唆しているものと考えられる。

AD 患者では、健常な高齢者に比べて、脳容量 (灰白質) が低下していた、語流暢性課題中の前頭前野の脳血流が低下し

ていることが報告されている。また、MCI 高齢者においても、認知課題遂行中の前頭前野の脳血流が健常高齢者に比べて低下することが示されている。認知機能の低下の危険を早期に発見するためには、包括的ならびに多面的に認知機能検査を実施して、その成績から総合的に判断することも重要であるが、より早期に認知機能低下の危険を判定するためには、ニューロイメージング手法は有効となるかもしれない。本研究で実施した fMRI は非侵襲的であり、課題遂行中の脳内部の活性をモニタリングすることが可能であるため、認知課題の成績だけでは判断できない脳機能を評価することは、付加的な指標として有効となり得ると考えられる。本研究の結果で示されたように、全般的な認知機能が低下している高齢者では、ワーキングメモリ課題中に中前頭回、下前頭回、帯状回における活性が有意に低下しており、認知機能検査の成績のみならず、同時にこれらの領域における課題遂行中の脳活性を評価することは重要な指標のひとつとなるかもしれない。

#### 5) 学習プログラムの探索 (久保田)

本課題におけるの文献検証から、健常若年者、および健常高齢者に対する音楽・楽器演奏は、認知症発症リスク抑制、および脳活動・認知機能に対して好影響を示すことが多く報告されていた。また、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対する効果についても、いくつかの研究で効果が確認されていた。また、音楽療法の方法としては、受動的音楽療法より能動的音楽療法の方が良好な結果

が得られていた。

#### E. 結論

運動プログラムについては認知機能の中でも、全般的な認知機能、記憶や記憶に強く関連する脳画像指標などに有意な介入効果が見られた。また、楽器演奏プログラムについては一部の認知機能において効果が認められたものの、他の指標においては有意な効果はみられなかった。そのため、プログラム内容を十分に吟味し、次年度の効果検証につなげる必要があると考えられた。MCI のスクリーニングのためには、数唱課題が全般的認知機能低下と関連したため、数唱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、FDG PET や fMRI が介入前後の効果指標、あるいは調整変数として用いることができる可能性が示された。

#### F 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. JAMDA. 14(7): 518-524, 2013.
2. 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*, 13(2) : 314-321, 2013.
3. Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 10;3(4). pii: e002424, 2013
  4. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 8(4):e61483, 2013.
  5. Makizako M, Makizako H, Doi T, Uemura K, Tsutsumimoto K, Miyaguchi H, Shimada H. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Chemical Senses*, 39(1): 39-46, 2014.
  6. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58(3): 327-331, 2014.
  7. Makizako H, Shimada H, Doi T, Hyuntae Park, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*. 13(1):102, 2013.
  8. 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*. 38(2): 203-208, 2013.

9. Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 223-232, 2013.
10. 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. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 860-866, 2013.
11. Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 398-406, 2013.
12. 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*, 7: 199-204, 2013.
13. 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 study. *J Am Geriatr Soc* 61(3); 452-453, 2013.
14. 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史：「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計 - 無作為抽出地域住民コホート NILS-LSA から . *日本未病システム学会雑誌* 19(2); 1-6, 2013.
15. 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響 . *日本未病システム学会雑誌* 19(2); 88-92, 2013.
16. 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、河島洋、柴田浩志、安藤富士子、下方浩史：トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~ 地域在住の中老年男女における検討 ~ . *日本未病システム学会*

- 雑誌 19(2); 125-130, 2013.
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* 48(7); 719-727, 2013.
  18. Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriat Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.
  19. Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor  $\alpha$  in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.
  20. Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).
  21. Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7); 498-506, 2013.
  22. Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.
  23. Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.
  24. Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H,

- Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123; E59-E65, 2013.
25. Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
26. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone Miner Metab* (in press).
27. 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性。日本未病システム学会雑誌 19(2); 93-97, 2013.
28. 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による検討。発達心理学研究(印刷中)。
29. Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* (in press).
30. Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
31. Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).
32. 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定。栄養学雑誌 71(6); 299-310, 2013.

33. Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
34. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study *J Bone Miner Metab* (in press).
35. 下方浩史、安藤富士子：検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 - . *日本老年医学会雑誌* 50(2); 168-171, 2013.
36. 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニア、虚弱の疫学 - 日本人データから . *Bone Joint Nerve* 3 : 67-74 , 2013 .
37. 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* 19(2); 29-35, 2013.
38. 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* 51(4); 365-369, 2013 .
39. 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子：高齢者のうつと栄養 . *Geriatric Medicine* 51(4); 393-397, 2013 .
40. 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：LOCOMO スタディ . 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - XI . 大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要 . *日本臨床* 71 巻増刊号 2; 642-645, 2013 .
41. 下方浩史、安藤富士子：高齢者の基準値の考え方 . 検査結果をどう読むか ? *JOHNS* 29(9); 1377-1380, 2013 .
42. 安藤富士子、下方浩史：果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、*食品と容器* 54(9); 530-535, 2013.
43. 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明 . *Geriatric*

- Medicine 51(9); 895-899, 2013 .
44. 鈴木隆雄、下方浩史：加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の基礎と臨床．Locomotive Pain Frontier 2(2); 80-85, 2013 .
45. 下方浩史：高齢者糖尿病の療養指導．検査データの見方・説明の仕方．糖尿病診療マスター（印刷中）
46. 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの診断と評価．サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養．臨床栄養（印刷中）.
47. 幸篤武、下方浩史：地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態．医学のあゆみ（印刷中）
48. 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子．Medical Rehabilitation（印刷中）
49. 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子．高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応．Geriatric Medicine（印刷中）
50. 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：わが国におけるサルコペニアの診断と実態 - 日本人における診断．サルコペニア - その成因と栄養・運動（葛谷雅文、雨海照祥編）
51. 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの栄養ケアBCAA．サルコペニア - その成因と栄養・運動（葛谷雅文、雨海照祥編）、医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.
52. 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：罹患の実態について教えてください．サルコペニア 24 のポイント（関根里恵、小川純人編）、フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.
53. 安藤富士子、下方浩史：サルコペニア高齢者の特徴は？サルコペニア 24 のポイント（関根里恵、小川純人編）、フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.
54. 下方浩史：高齢期における生活習慣病の予防 - 喫煙と飲酒．Advances in Aging and Health Research 2013 高齢期における生活習慣病．長寿科学健康財団．愛知 pp159-167, 2013 .
55. 下方浩史：「養生訓」に学ぶ！病気になる生き方．素朴社、東京、2013 .
56. 下方浩史：病因と死因の現状と課題．介護福祉事典（日本介護福祉学会編）. ミネルヴァ書房、東京、



- 2014 (印刷中)
57. 下方浩史：地域在住高齢者における要介護化の危険因子 .Advances in Aging and Health Research 2014 長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える - 医療、介護、看取り - 」。長寿科学健康財団。愛知 (印刷中)。
58. 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの有症率と危険因子 .サルコペニアの運動療法 - エビデンスと実践 (島田裕之編)、医歯薬出版、東京 (印刷中)。
59. 下方浩史：高齢者の定義および人口動態 .老年学 (改訂第 4 版)。標準理学療法学・作業療法学。専門基礎分野。大内尉義 (編) 医学書院、東京 (印刷中)。
60. 下方浩史：栄養疫学 . ウエルネス公衆栄養学 2014(前大道教子、松原知子編)、医歯薬出版、東京 (印刷中)。
61. T. Yamane, Y. Ikari, T. Nishio, K. Ishii, K. Ishii, T. Kato, K. Ito, D.H.S. Silverman, M. Senda, T. Asada, H. Arai, M. Sugishita, T. Iwatsubo, and the J-ADNI Study Group, Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. AJNR Am J Neuroradiol originally published online on August 1, 2013
62. Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. Ann Nucl Med. 2013 Sep 6.
63. Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T, The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. PLoS One. 2013 Oct 9;8(10):e75526.
64. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; the SEAD-J Study Group. A comparison of three brain atlases for MCI prediction.

- J Neurosci Methods. 2013 Oct 16.
65. Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study.
66. Ann Nucl Med. 2013; 27(5):452-9.
67. 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PET のがん診療以外への応用」脳疾患への応用(認知症), 映像情報 Medical, 45(5); 393-398, 2013
68. 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学と Brain Imaging. 老年精神医学雑誌, 24: 707-714, 2013
69. 伊藤健吾, 加藤隆司, 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩, 老年精神医学雑誌, 24: 155-162, 2013
70. 伊藤健吾. 特集にあたって, アルツハイマー病の画像診断 Pharma Medica, 32:7, 2014
71. 伊藤健吾. アルツハイマー病根本治療薬の開発とアミロイド PET. PET ジャーナル Spring(21):3, 2013
72. 伊藤健吾, 岩坪 威, ADNI と J-ADNIにおけるPET関連研究の概要と進捗 JSMI Report, 6(2): 3-7, 2013
2. 学会発表
1. Shimada H. Non-pharmacological therapy for MCI: a rct of exercise and cognitive stimulation. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
2. Suzuki T, Yoshida D, Makizako H, Park H, Lee S, Shimada H. Intervention trial for prevention of cognitive decline among the community elderly in japan. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
3. Suzuki T, Shimada H, Suzukawa M, Makizako H, Tsutsumimoto

- K, Anan Y, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. National study of performance-based assessments and personal care in Japanese older people. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
4. Doi T, Shimada H, Makizako H, Park H, Lee S, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Apolipoprotein E and Physical Function among Older People with Mild Cognitive Impairment. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
  5. Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion among Older Adults with Mild Cognitive Impairment; Physical Function, Physical Activity Life Space. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 26, 2013.
  6. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Nakakubo S, Suzuki T. Gait Ability and Cognitive Function Among Older Adults With Mild Cognitive Impairments. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 13-18, 2013.
  7. 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 堤本広大, 上村一貴, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における dual-task 歩行能力と前頭前野内の灰白質. 第 48 回日本理学療法学会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  8. 堤本広大, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 伊藤忠, 李相侖, 朴眩泰, 鈴木隆雄. グループ単位の運動介入実施により軽度認知障害を有する高齢者の QOL は向上するのか? -ランダム化比較試験による検討-. 第 48 回日本理学療法学会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  9. 上村一貴, 大矢敏久, 東口大樹, 高橋秀平, 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 内山靖. 軽度認知障害高齢者では選択的注意課題に対するステップ反応分析で転倒リスクが顕在化する. 第 48 回日本理学療法学会, 名古屋, 2013

- 年 5 月 24 日.
10. 李相侖, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者を対象とした社会活動の検討. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  11. 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, Brach Jennifer, 朴眩泰, 李相侖, 鈴木隆雄. 日本語版 - 改訂 Gait Efficacy Scale の信頼性および妥当性. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 25 日.
  12. 波戸真之介, 林悠太, 石本麻友子, 今田樹志, 小林修, 秋野徹, 鈴川芽久美, 島田裕之. 要介護高齢者における認知機能の低下が運動機能の変化に及ぼす影響の検討. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 25 日.
  13. 石本麻友子, 林悠太, 鈴川芽久美, 波戸真之介, 今田樹志, 小林修, 秋野徹, 島田裕之. 世帯構成からみた要介護高齢者の心身機能の特徴. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 25 日.
  14. 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 伊藤忠, 朴眩泰, 李相侖, 鈴木隆雄. 高齢者における脳由来神経栄養因子の加齢変化と認知機能との関係. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 26 日.
  15. 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 李相侖, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における睡眠と日常身体活動との関連. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 26 日.
  16. 秋野徹, 波戸真之介, 鈴川芽久美, 林悠太, 石本麻友子, 今田樹志, 小林修, 島田裕之. 要介護高齢者の介護度の悪化に影響を及ぼす要因の検討 ~ 4212 名を対象とした 2 年間の追跡調査 ~. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 26 日.
  17. 波戸真之介, 鈴川芽久美, 林悠太, 石本麻友子, 石井宏二, 島田裕之. 要支援高齢者と軽度要介護高齢者の判別に影響を与える要因. 第 8 回日本応用老年学会大会, 札幌, 2013 年 11 月 9 日.
  18. 大菅陽子, 吉田正貴, 安藤富士子, 下方浩史: 頸動脈超音波検査は 4 年後の夜間頻尿を予測できるか

- . 第 101 回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013 年 4 月 25 日 .
19. 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子：メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状（LUTS）の発生に与える影響についての検討 - 4 年間の縦断的研究 - . 第 26 回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013 年 5 月 17 日 .
20. 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロコモチェックの陽性項目による意義・有用性の検討 - 陽性高頻度 3 項目の運動機能評価の比較 - . 第 86 回日本整形外科学会学術集会、広島、2013 年 5 月 24 日 .
21. 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討 . 第 86 回日本整形外科学会学術総会、広島、2013 年 5 月 24 日 .
22. 大塚礼、下方浩史：中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究 . 第 67 回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013 年 5 月 26 日 .
23. 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史：知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用 - 8 年間の縦断データの解析 - . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
24. 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコモチェック）の有用性の検討 . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
25. 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：60 歳以上男女での血清 DHA、EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連 . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
26. 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二：基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性 . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
27. 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討 . 第 55 回日本老年社会学会大会、大阪、2013 年 6 月 6 日 .
28. Matsui Y, Takemura M, Harada

- A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
29. Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K; The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
30. Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.
31. Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population: An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.
32. Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 26, 2013.
33. 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～ 中高年男女における検討 ～ . 第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日 .
34. 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連 . 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日 .
35. Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes

- encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.
36. Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
37. Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
38. 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究．第9回必須脂肪酸と健康研究会．大阪、2013年8月2日．
39. 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史：カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響 - 地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究 - ．第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日．
40. 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史：アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響．第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月21日
41. 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史：中高年期における握力の縦断変化の性差．第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月22日．
42. 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況．第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日．
43. 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的well-beingの関連．日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日．
44. 西田裕紀子、丹下智香子、富田真

- 紀子，大塚礼，安藤富士子，下方浩史：高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係．日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日．
45. 丹下智香子、西田裕紀子，富田真紀子，大塚礼，安藤富士子，下方浩史：成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討．日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 19 日．
46. Shimokata H: A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.
47. 下方浩史：高齢社会の現状と問題点．プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会．第 27 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013 年 11 月 16 日．
48. 大菅陽子、吉田正貴，下方浩史，大塚礼，安藤富士子：地域在住の中高齢者における総身体活動量と 4 年後の夜間頻尿発生との関連についての検討．第 63 回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013 年 11 月 29 日．
49. 加藤友紀、大塚礼，西田裕紀子，丹下智香子，今井具子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究．第 20 回日本未病システム学会学術総会、東京、2013 年 11 月 10 日．
50. 下方浩史：夢を語り、夢を目指して生きる - 健康長寿の秘訣．第 22 回トータルライフ医療学術集会、東京、2013 年 12 月 14 日．
51. 伊藤健吾．SEAD-Japan と J-ADNI の進捗．日本脳神経核医学研究会脳 PET ワークショップ，2013 年 4 月 11 日，横浜
52. 伊藤健吾．もの忘れセンターにおける画像診断の実践と最新情報
53. 第 2 回沖縄認知症ネットワーク研究会，2013 年 5 月 11 日，那覇
54. 文堂昌彦 加藤隆司 中村昭範 澤戸稚保美 岩田香織 中坪大輔 伊藤健吾．特発性正常圧水頭症における  $\beta$  アミロイド蓄積と臨床症状．第 72 回日本脳神経外科学会学術総会、2013 年 10 月 18 日、横浜
55. Yamaguchi H, Kuroda Y, Yamada T, Ikenuma H, Abe J, Ito K, Takahashi K. “Study on derivatives of benperidol as imaging tracer for dopamine D3



- receptor” The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS), Jeju Korea, 12-17 May, 2013
56. Fujiwara K, Kato T, Ito K , Michio Senda, Kenji Ishii, Kazunari Ishii, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative( J-ADNI ). Correction of scanner differences in multi-center J-ADNI and US-ADNI PET studies. Alzheimer's Association International Conference 2013, Sunday, July 14, Boston, Massachusetts
57. Kato T, Fujiwara K, Okamura N , Ito K , Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M, Iwatsubo T, J-ADNI study group. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18(15), 2013, Boston, Massachusetts, United States
58. Ishii K , Ryuichi R, Matsuda H,, Senda M , Ito K , Ishii K, Kato T, Kuwano R , Sugishita M, Iwatsubo T , Effects of APOE-ε4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
59. Nihashi T, Terasawa T , Mishima T , Ando Y , Kawai H, Kato T , Ito K , Imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers fo Teruhiko r differentiating dementia with Lewy bodies (DLB) from Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of test performance, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
60. 山岸未沙子、加藤隆司、倉坪和泉、岩田香織、加藤公子、新畑豊、伊藤健吾、MLNIAD study group、中村昭範 Alzheimer 病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価。日本認知心理学会第 11 回大会, 2013 年 6 月 29 日, 茨城

61. 伊藤健吾. シンポジウム 1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」第 29 回 BFIC, 2013 年 9 月 7 日, 神戸
62. 倉坪和泉・加藤隆司・加藤公子・山岸未沙子・伊藤健吾・中村昭範. 高齢者における認知機能と年齢, 教育年数との関係. 第 37 回日本神経心理学会総会, 平成 25 年 9 月 12 日, 札幌市
63. 加藤隆司 アミロイド・イメージング - そのインパクトと最近の状況 - パネルディスカッション I : ここが知りたい認知症の画像診断, 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2013 年 10 月 12-14(13)日 名古屋国際会議場 名古屋市
64. 伊藤健吾. 研修医セミナー 期待が集まる脳 PET - 認知症への応用 - 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013 年 10 月 14 日、名古屋
65. 加藤隆司, J-ADNI における PET データの評価, シンポジウム 2 「J-ADNI2013」, 第 32 回認知症学会学術集会 2013 年 11 月 8-10(8)日, 長野県松本文化会館 (キッセイ文化ホール), 長野県松本市
66. 文堂昌彦 加藤隆司 中村昭範 澤戸稚保美 岩田香織 中坪大輔 伊藤健吾. 8 アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 8 日, 松本
67. 倉坪和泉・加藤隆司・加藤公子・山岸未沙子・岩田香織・新畑豊・伊藤健吾・中村昭範. 高齢者認知機能と年齢, 教育年数との関係: その変動病態の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 平成 25 年 11 月 8 日~11 月 10 日, 松本
68. 加藤公子, 加藤隆司, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 9 日, 松本
69. 伊藤健吾. 技師教育講演 3 核医学のエビデンス構築のためにやるべきこと. 第 33 回日本核医学技術学会総会学術学会、2013 年 11 月 9 日、福岡
70. 山岸未沙子, 中村昭範, 加藤隆司, 加藤公子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 「顔」記憶検査を用いた Alzheimer 病に伴う記憶機能変化の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 9

日，松本

71. Kato T, Dementia imaging: A new trend toward amyloid imaging for diagnosis of dementia. The 12th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Mumbai, Dec. 12, 2013

72. 加藤隆司，藤原 謙，岩田香織，深谷直彦，新畑 豊，中村昭範，伊藤 健吾，MULNIAD Study Group，PiB PET における軽微な集積を判定するカットオフ値の検討．第 78 回日本核医学会中部地方会，2014 年 2 月 1 日 愛知県がんセンター，名古屋市

73. 深谷直彦，加藤隆司，伊藤健吾，市川敦子，福井 淳，土屋知紹，松本大樹，長屋重幸，松本美津夫，伊藤克也，才賀 治，猪岡由行，阿部真治，藤田尚利，加藤克彦，ドーパミントランスポーターイメージングの技術的検討，第 78 回日本核医学会中部地方会，2014 年 2 月 1 日 愛知県がんセンター，名古屋市

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なしなし

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



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

認知機能向上のための痺薬物療法の中で身体活動と知的活動の実施がとりわけ注目を浴びている。身体活動に実施については前年度から継続して運動プログラムの実施を行い、効果検証期間が終了した。知的活動については、予備的な検証として楽器演奏プログラムの効果検証を実施した。運動プログラムについては認知機能の中でも、全般的な認知機能、記憶や記憶に強く関連する脳画像指標などに有意な介入効果が見られた。一方、楽器演奏プログラムについては一部の認知機能において効果が認められたものの、他の指標においては有意な効果はみられなかった。そのため、プログラム内容を十分に吟味し、次年度の効果検証につなげる必要があると考えられた。

A．研究目的

全世界における認知症患者は、2001年に約2400万人であったが、2020年には約4200万人、2040年には約8000万人にのぼるという試算が発表され、今後とも比級数的な増加が見込まれる [Ferri CP et al. Lancet. 2005]。我が国においては、急速な高齢化に伴い認知症患者数の増加が世界的にも類をみない速度で生じている。現在、認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に対する非薬物療法による疾病予防の可能性が模索されている。Mild cognitive impairment

(MCI)は、日常生活が自立し、認知症ではないが客観的な認知機能低下を有している状態であると定義され [Peterson et al. J Intern Med 2004]、MCI高齢者は3割以上の者が3年の間に認知症へ移行する一方で約25%は健常高齢者と同等の認知機能に改善する報告や [Palmer K et al, Am J Psychiatry 2002]、地域在住高齢者を対象にしたコホート研究ではMCI高齢者の2年後の認知症発症率は約14%である一方で約28%の者は認知機能が正常に改善するとされている [Brodaty H et al. Alzheimers Dement]。そのため、MCI高齢者には積

極的にアプローチを行う必要性が高い対象層として注目されている。

認知症の発症リスクを低減できる可能性を持つ活動として、physical activity(身体活動)と cognitive activity(知的活動)が注目を浴びている。知的活動とアルツハイマー病発症の関係をみた調査の結果から、知的活動の頻度が高い者はアルツハイマー病の発症リスクが低いことが明らかにされている [Wilson,RS et al. Neurology 2002]。さらに、縦断的調査の結果より、身体活動が高いものは認知症のリスクが低下するという報告やレジャー活動の中でもダンスや楽器演奏などの知的活動を行っている者の方が認知症の発症リスクが低いことが報告されている [Verghese, J et al. J Intern Med 2004]。これらの観察研究により、身体活動と同様に、知的活動の実施が認知機能に良い影響を及ぼす影響が期待されている。高齢者の中でも、特に MCI 高齢者に対して身体活動もしくは知的活動の実施がどのような効果を持つかは未だ明らかになっていない。

今年度は、2つの効果検証研究について報告する。身体活動については、MCI 高齢者を対象に運動実施による効果検証を行った研究は数少なく、本研究では前年度からランダム化比較試験による検証を行い、介入全期間(約1年間)での効果検証を行う(複合的運動プログラムの効果検証)。知的活動については、楽器演奏プログラムについて予備的に実施・検証を行い、プログラムの内容の精査やどの認知機能に効果を有するのかについて検証した(楽器演奏プログラムの予

備的効果検証)。

## B. 研究方法

### 複合的運動プログラムの効果検証

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運動介入をするにあたり医学的リスクを抱える者や拒否者を除いた308名に対しランダム割り付けを実施し、運動群と対照群に群わけを行った。

介入の前後にあたる介入前評価(事前評価)と介入開始から約10か月経過した時点での評価(最終評価)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)、記憶の検査として、Wechsler memory scale logical memory (WMS-LM)、語流暢性課題(verbal fluency test: VFT category, letter)を実施した。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）を算出した。持久力の評価として6分間歩行テストを実施した。

脳画像指標を用いた評価としてMRI画像を使用し、関心領域解析を行うためにVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Diseaseを用いた解析を行った。関心領域は、海馬、扁桃、嗅内野を含む領域で、標準脳との比較によりz-scoreを算出し各個人の関心領域における萎縮度を評価した。

運動群の介入は、週1回（1回90分間）の教室を計40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（コグニサイズ）、行動変容技法による運動の習慣化とした（図1）。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（図2）。

事前評価、中間評価、ならびに最終評価はそれぞれ同じ測定方法にて実施した。統計解析は、共分散分析を行い、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 最終評価）を設定した。共変量として年齢、性別、教育歴、Geriatric Depression Scale 15（GDS）、Apolipoprotein genotypeにて調整を行った。統計学的有意水準は0.05に設定した。

楽器演奏プログラムの予備的効果検証対象者は、“Obu Study of Health

Promotion for the Elderly”に参加した5104名の中から、神経疾患（アルツハイマー病、脳血管疾患、パーキンソン病、うつ）を有する者やペースメーカーを使用している者、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除き、さらに、運転をしていない者、MMSEの得点が28未満の者、70歳未満の者を除した139名を対象にリクルートを行った。すべての検査を受け、同意が得られた85名の中で、基準を満たしていない者（全般的な認知機能低下がみられる者（MMSEの得点が23以下の者）6名、客観的な認知機能低下がみられる者19名、神経学的疾患既往を有する者4名、楽器演奏の習慣がある者1名、うつ傾向がみられる者3名）、そして参加を拒否した者12名除いた40名に対し、ランダム割り付けを実施し楽器演奏群20名と健康講座群20名に群分けを行った。

介入の前後にあたる介入前評価（事前評価）と介入開始から約3か月経過した時点での評価（事後評価）を行った。認知機能評価は全般的な認知機能評価としてMMSE、記憶の検査として、word recall test、digit span forward、digit span backward、情報処理能力として、Symbol digit substitution task、遂行機能についてはtablet version Trail Making Test part A1（TMT-A） and part B（TMT-B）を実施した。

心理面の評価については、うつの検査として、GDS、QOLの検査として、Medical Outcome 12-Item Short Form（SF-12）を実施した。身体機能面の評価については、筋力の検査として、握力、

Timed up and Go test、通常歩行速度を測定した。また、身体活動量の指標として、The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)を行った。

楽器演奏群の介入は、週1回(1回60分間)の教室を計20回実施した。1クラスを約10名の対象者として、音楽の専門家の指導の下、介入を実施した。介入の内容は、打楽器である和太鼓ならびにコンガを用いてリズムに合わせた運動や曲の演奏を行った(図3)。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2回実施した。

事前評価ならびに事後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2元配置分析を行い、介入効果を見るために群要因(楽器演奏群 vs 対照群)と時間要因(事前評価 vs 事後評価)を設定した。統計学的有意水準は0.05に設定した。

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

### C. 研究結果

#### 複合的運動プログラムの効果検証

全対象者の解析にて、全般的な認知機能を表すMMSE( $p = 0.003$ )、記憶の検査であるWMS-LM( $p = 0.01$ )、VFT category( $p = 0.001$ )、VFT letter( $p < 0.001$ )がそれぞれ有意な介入効果を有していた(図4)。また、身体活動量を表す歩数、6分間歩行テストにおいても有

意な介入効果を有していた( $p < 0.001$ , 図5)。脳画像指標においては、全対象者の解析では有意な効果はみられなかったが、健忘型MCI高齢者を対象にした2次解析で有意な介入効果が見られた( $p = 0.046$ , 図6)

楽器演奏プログラムの予備的効果検証  
認知機能評価の一つである記憶の検査(ward recall)において、図7に示す通り有意に顕著な楽器演奏による介入効果がみられた(事前評価: 楽器演奏群  $4.3 \pm 1.5$ , 対照群  $4.4 \pm 1.2$ , 事後評価: 楽器演奏群  $5.1 \pm 1.1$ , 対照群  $3.7 \pm 1.4$ ,  $p < 0.01$ )。一方、他の認知機能検査においては有意な介入効果はみられなかった( $p > 0.05$ )。心理面であるうつやQOL、活動量を示すPASEならびに身体面である筋力と歩行能力については、楽器演奏による介入効果はみとめられなかった( $p > 0.05$ )。

### D. 考察

本研究の結果より、MCI高齢者に対する運動プログラムの実施による認知機能保持効果がみられた。特に、記憶や記憶に関連する領域の脳萎縮抑制効果がみられた。また、楽器演奏を用いたプログラムは記憶に対しては効果が認められたものの、他の認知機能に対しては有意な効果はみられなかった。

MCI高齢者を対象に実施した運動介入や身体活動の実施においては検証事例数が少ないことや対象者の人数が少ないものが多く、統一した見解を得るまでに



は至っていない[Cooper C et al. The British Journal of Psychiatry. 2013]。さらに、多くの研究は遂行機能や語流暢性課題の結果が改善したと報告している中、記憶の改善がみられた報告はほとんどない。しかし、健常高齢者を対象にした meta analysis による報告では有酸素運動などの運動の実施が記憶の改善に寄与するとされ[Smith P. Psychosomatic Medicine 2010]、有酸素運動の実施により記憶の改善と海馬の肥大が合わせてみられるとされている [Erickson K I et al. PNAS. 2011.]。本研究では身体活動量が明らかに向上し、それにあわせて認知機能向上もみられた(図 8)。十分な症例数を有する本研究の結果から、先行研究でみられた運動の効果が MCI 高齢者においても確認できたことになる。運動が認知機能に影響を及ぼすメカニズムとしては Brain-derived neurotrophic factor の発現が関連している可能性が高いとされているが[Foster P et al. Front Neurol. 2011]、人を対象にした効果検証においてはまだまだ不十分であり、今後も継続した検証が求められる。

楽器演奏プログラムについては、高齢者に対し効果検証を行った研究事例はほとんどなく、先駆的な予備的検証を行ったと考えられる。その結果、認知機能の中でも記憶に効果がある可能性が示唆された。今回の楽器演奏プログラムは計 20 回と回数は少なかったが、リズムや曲を覚えるという内容が主となっており、それを繰り返すことで記憶が改善したのかもしれない。プログラム内においては、抑制課題や規則性を保つ課題など遂行機

能に焦点を当てた課題も取り入れていた。しかし、記憶以外の認知機能には効果が見られなかったことからプログラムの改善等の必要性が求められる。一方で、対象者数が少ないことや個人間のばらつきが大きくみられることから、今後さらに検証していく必要があると考えられる。

## E . 結論

複合的運動プログラム、楽器演奏プログラムの実施は、高齢者の認知機能の低下抑制に対して有意であることが示唆された。今後、楽器演奏や認知課題を取り入れた運動プログラムの大規模介入研究を実施し、プログラムの効果検証を行なっていく。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. JAMDA. 14(7): 518-524, 2013.
- 2) 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*, 13(2) : 314-321, 2013.
- 3) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 10;3(4). pii: e002424, 2013
  - 4) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 8(4):e61483, 2013.
  - 5) Makizako M, Makizako H, Doi T, Uemura K, Tsutsumimoto K, Miyaguchi H, Shimada H. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Chemical Senses*, 39(1): 39-46, 2014.
  - 6) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58(3): 327-331, 2014.
  - 7) Makizako H, Shimada H, Doi T, Hyuntae Park, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*. 13(1):102, 2013.
  - 8) 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*. 38(2): 203-208, 2013.
  - 9) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and

Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 223-232, 2013.

- 10) 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. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 860-866, 2013.
- 11) Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 398-406, 2013.
- 12) 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*, 7: 199-204, 2013.

## 2 . 学会発表

- 1) Shimada H. Non-pharmacological therapy for MCI: a rct of exercise and cognitive stimulation. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
- 2) Suzuki T, Yoshida D, Makizako H, Park H, Lee S, Shimada H. Intervention trial for prevention of cognitive decline among the community elderly in japan. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
- 3) Suzuki T, Shimada H, Suzukawa M, Makizako H, Tsutsumimoto K, Anan Y, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. National study of performance-based assessments and personal care in Japanese older people. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
- 4) Doi T, Shimada H, Makizako H, Park H, Lee S, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Apolipoprotein E and Physical Function among Older People with Mild Cognitive Impairment. The 20th IAGG

- World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.
- 5) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion among Older Adults with Mild Cognitive Impairment; Physical Function, Physical Activity Life Space. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 26, 2013.
  - 6) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Nakakubo S, Suzuki T. Gait Ability and Cognitive Function Among Older Adults With Mild Cognitive Impairments. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 13-18, 2013.
  - 7) 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 堤本広大, 上村一貴, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における dual-task 歩行能力と前頭前野内の灰白質. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  - 8) 堤本広大, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 伊藤忠, 李相侖, 朴眩泰, 鈴木隆雄. グループ単位の運動介入実施により軽度認知障害を有する高齢者の QOL は向上するのか?—ランダム化比較試験による検討—. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  - 9) 上村一貴, 大矢敏久, 東口大樹, 高橋秀平, 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 内山靖. 軽度認知障害高齢者では選択的注意課題に対するステップ反応分析で転倒リスクが顕在化する. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  - 10) 李相侖, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者を対象とした社会活動の検討. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.
  - 11) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, Brach Jennifer, 朴眩泰, 李相侖, 鈴木隆雄. 日本語版—改訂 Gait Efficacy Scale の信頼性および妥当性. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 25 日.
  - 12) 波戸真之介, 林悠太, 石本麻友子, 今田樹志, 小林修, 秋野徹, 鈴川芽

久美，島田裕之．要介護高齢者における認知機能の低下が運動機能の変化に及ぼす影響の検討．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月 25 日．

13) 石本麻友子，林悠太，鈴川芽久美，波戸真之介，今田樹志，小林修，秋野徹，島田裕之．世帯構成からみた要介護高齢者の心身機能の特徴．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月 25 日．

14) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，上村一貴，伊藤忠，朴眩泰，李相侖，鈴木隆雄．高齢者における脳由来神経栄養因子の加齢変化と認知機能との関係．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月 26 日．

15) 朴眩泰，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，李相侖，吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における睡眠と日常身体活動との関連．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月 26 日．

16) 秋野徹，波戸真之介，鈴川芽久美，林悠太，石本麻友子，今田樹志，小林修，島田裕之．要介護高齢者の介護度の悪化に影響を及ぼす要因の検討～4212 名を対象とした 2 年間

の追跡調査～．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月 26 日．

17) 波戸真之介，鈴川芽久美，林悠太，石本麻友子，石井宏二，島田裕之．要支援高齢者と軽度要介護高齢者の判別に影響を与える要因．第 8 回日本応用老年学会大会，札幌，2013 年 11 月 9 日．

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

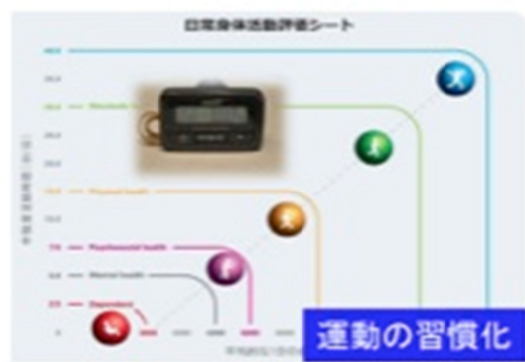


図 1 介入内容について



図 2 健康講座の様子



図 3 楽器演奏プログラムの様子



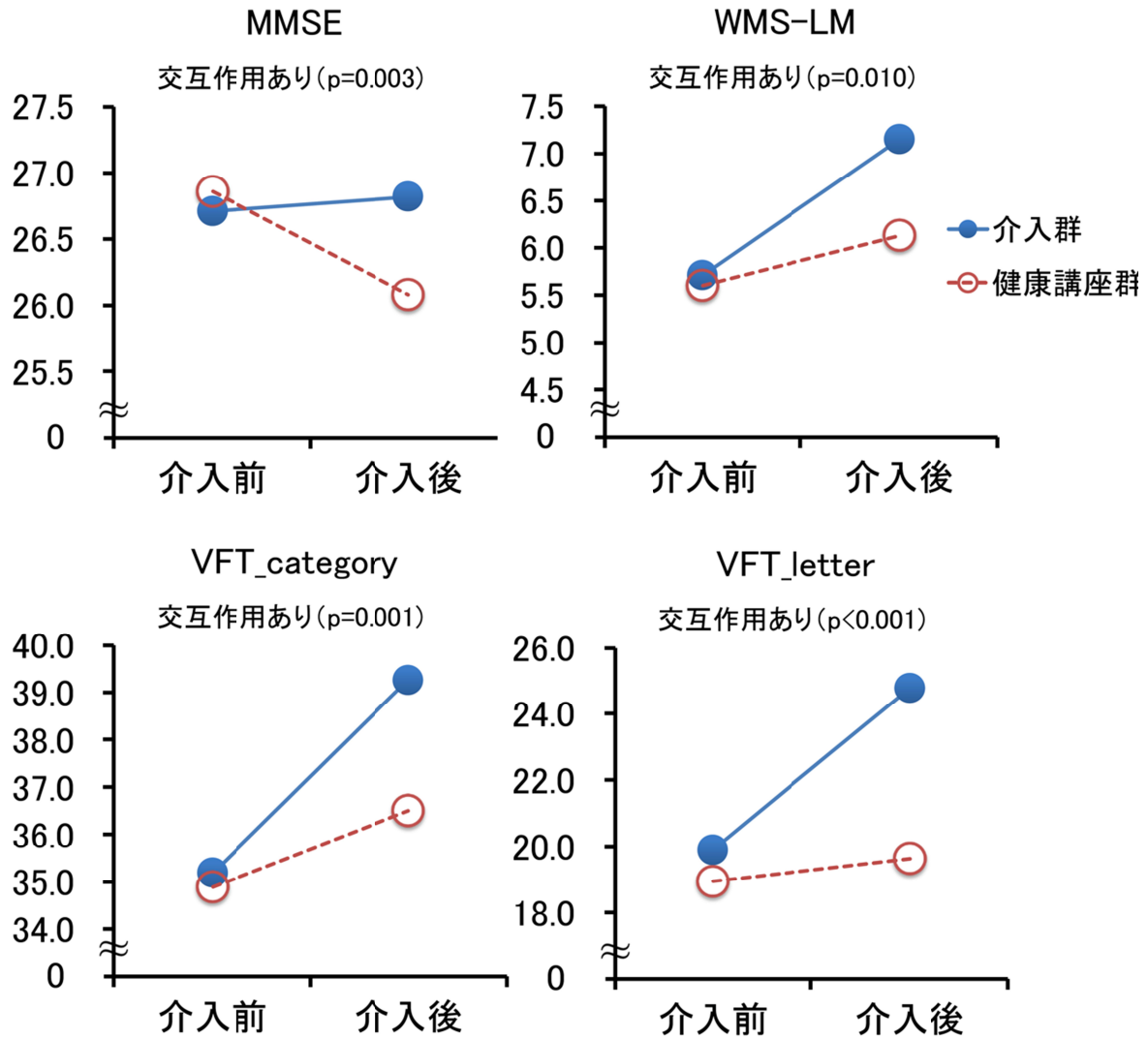


図 4 事前評価と最終評価における各群の認知機能検査結果

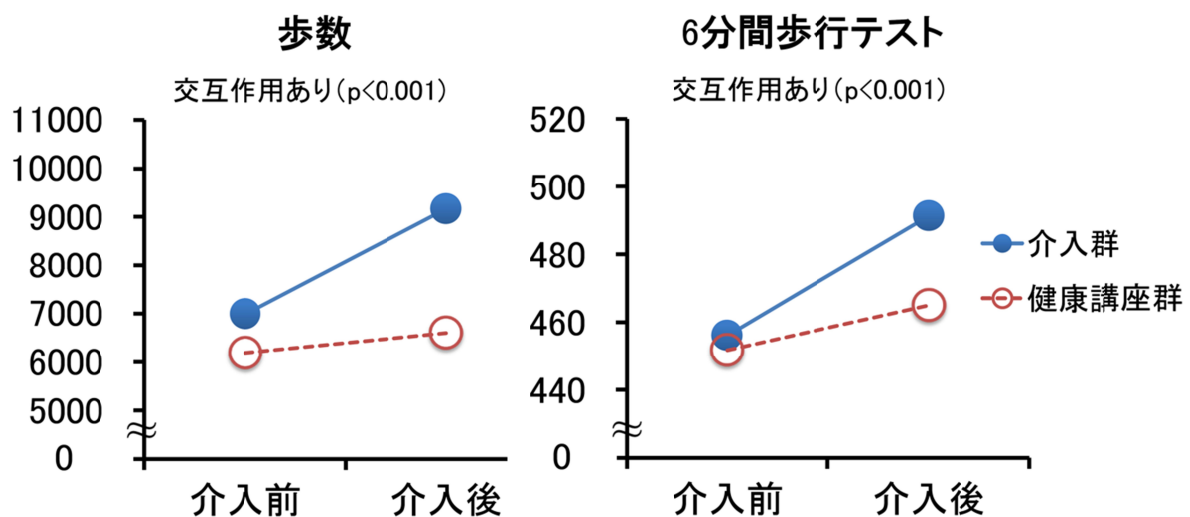


図 5 事前評価と最終評価における各群の身体活動量 (歩数)



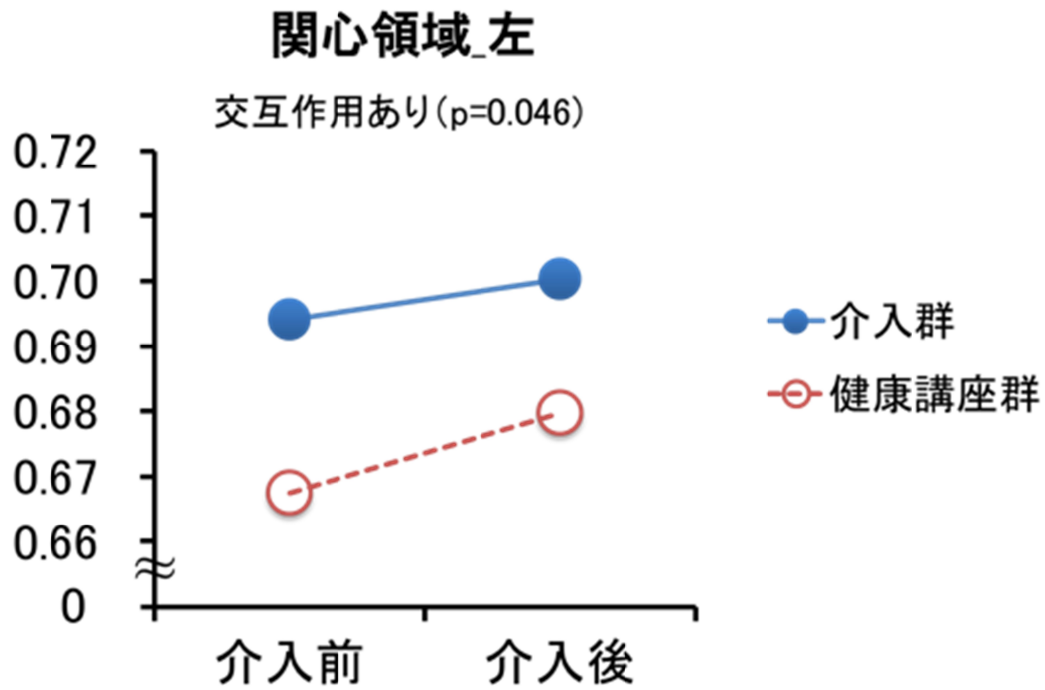
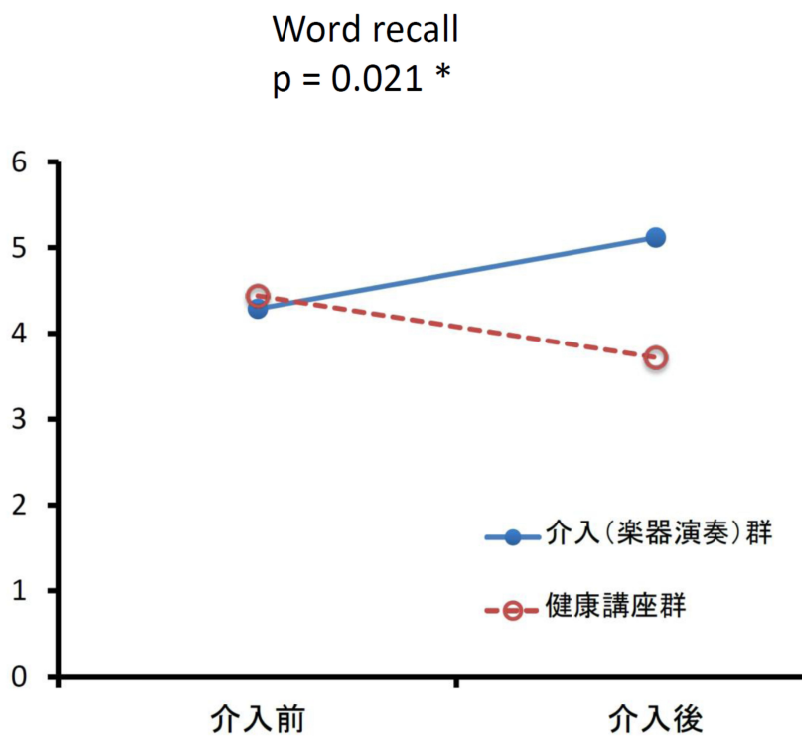


図 6 事前評価と最終評価における脳の萎縮度



\* Adjusted for age, sex, and education

図 7 楽器演奏プログラムの記憶への介入効果

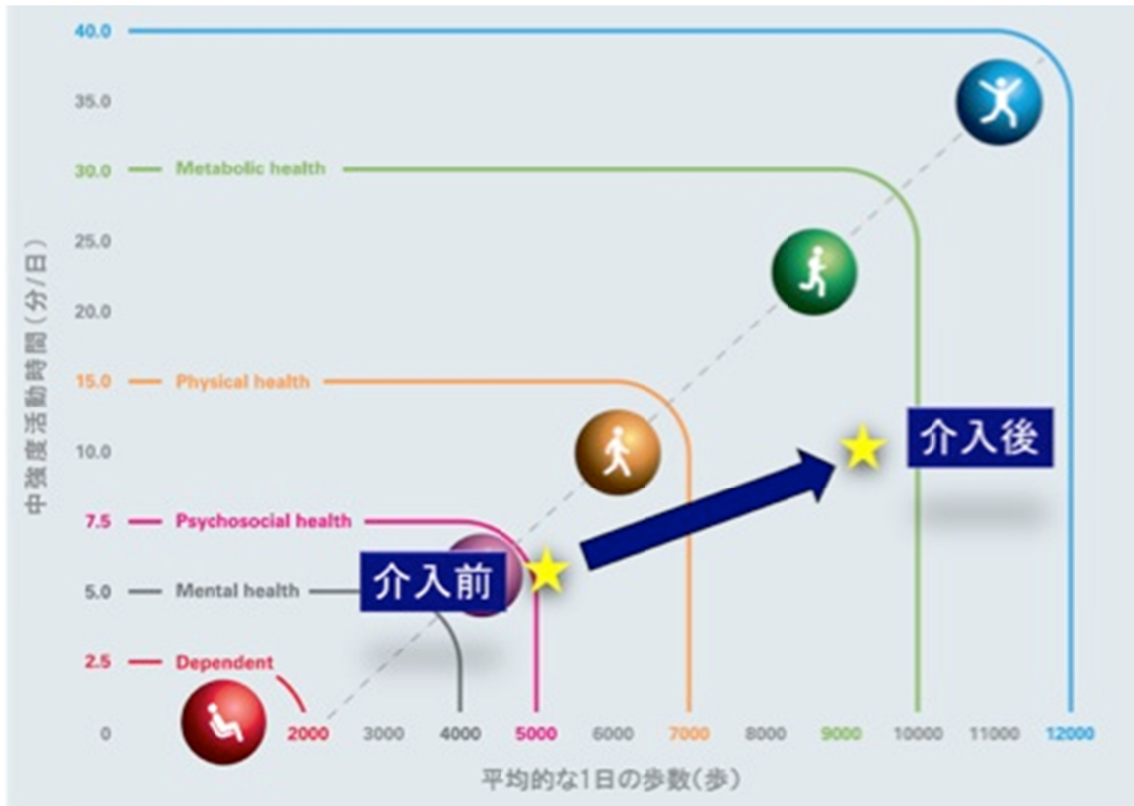


図 8 定期的な運動習慣の獲得により身体活動が増加した一例

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

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

研究要旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）は、認知症発症リスクが高い反面、正常機能に戻る可能性も非常に高い集団である。そのため、本事業においては最終年度に MCI 高齢者の認知機能向上を目指したプログラムの効果検証を実施予定である。そのため、本研究では地域在住高齢者から MCI 高齢者を抽出し、ランダム化比較試験による効果検証研究の対象者を選定する事を目的として実施した。4023 名のスクリーニングにより約 17% の MCI 高齢者が地域に存在し、201 名の MCI 高齢者が介入研究に参加することになった。

A．研究目的

認知症の患者数は 2025 年には約 320 万人になると推計され、高齢化率の急増に伴い、社会・福祉における大きな懸案事項として捉えられている。1998 年の認知症の推計患者数 150 万人に対して、認知症の発症を 2 年間遅らせることができた場合、期待患者減少数は約 16 万人と推計され、その経済効果は、5,600 億円（医療費 1,600 億円、介護費 4,000 億円）もの負担を削減できると試算されている（国立長寿医療センター，2002）。認知症の問題を解決するためには、医学的治療による疾病の治癒・予防方法の開発が目指されているが、現段階においてそれら

の方法は確立されていない。その点を考慮し、今後数十年間に急増する認知症高齢者への対策として、今すべきことは価値ある知見を提示できると考えられる。特に、認知症へ移行する危険性が高い、軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者の認知症発症遅延ならびに予防に関する課題は、緊急に対処することが必要である。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（Palmer K et al, Am J Psychiatry 2002）、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。

本事業における研究課題においては、翌年度の効果検証を行うために、介入対象者となる MCI 高齢者を抽出するためのスクリーニングを実施し、割り付け対象者を確保することを目的とした。

## B . 研究方法

MCI 高齢者を抽出するために「脳とからだの健康チェック 2013」を実施した。対象者は、愛知県名古屋市緑区の住民登録があった 70 歳以上の高齢者とし、介護認定を受けている者はあらかじめ除外した。上記の基準を満たした者にダイレクトメールを送付し、最終的に 4,023 名の対象者から調査の参加と同意が得られた。「脳とからだの健康チェック 2013」は認知機能をはじめとした疾患情報の確認や日常生活に関する問診、運動機能等を包括的に検査するものである(図 1, 2)。

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

医療研究センターの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)(図 3)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)。さらに、低下の認められる認知機能の種類により MCI の下位分類が実施される(図 4)。

スクリーニングにより MCI 高齢者と認定されたものの中から、介入研究の参入基準ならびに除外基準に照らし合わせ、効果検証の対象者を選定する。介入試験の参入基準としては、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) 医師からの運動制限を受け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中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た。

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

## C . 研究結果

「脳とからだの健康チェック 2013」に参加し、同意の得られた 4,023 名の中から、MCI の基準に該当しない者を除き、MCI 高齢者を抽出した：1) 主観的記憶に問題がない者 (1,232 名)、2) 認知症の診

断を受けている者(20名)、3)全般的な認知機能の低下がみられる者(543名)、4)日常生活が自立していない者(2名)、5)客観的な認知機能の低下がみられない者(1,533名)。さらに検査時に要支援・要介護認定を受けていた5名とデータに欠損がみられた12名を除き、最終的に全体の16.8%にあたる676名がMCI高齢者として抽出された(図5)。さらに、MCIを下位グループに分類すると、amnesic MCI (aMCI) single domain、non-amnesic MCI (naMCI) single domain、aMCI multi domain、naMCI multi domainに分類でき、各々7.3%、5.2%、3.2%、1.1%であった。

このうち、神経疾患(脳血管疾患、パーキンソン病、うつ、膠原病)を有する者やペースメーカーを使用している者、医者から運動を禁止されている者、検査内容に不備がみられた者を除いた562名を対象に介入研究の対象者のリクルートを行った。説明会やすべての検査で同意を得られた者の中で基準を満たしていない者や参加を拒否した者を除いた201名に対しランダム割り付けを実施し、ダンス群67名、楽器演奏群67名、健康講座群67名に群分けを行った(図6)。

#### D . 考察

本研究では、4,023名のスクリーニングにより約17%のMCI高齢者が存在した。

MCI高齢者を抽出するためには、記憶、遂行機能、注意力、視空間把握能力など多面的な認知機能評価に加え、日常生活

能力などをあわせて評価する必要がある。地域高齢者におけるMCIの有病率は、研究により様々であるが10%から20%を報告しているものが多く、我々のグループは、他コホートにおいても約19%の有病率を確認している(Ward A et al. *Alzheimers Dement.* 2012; Jia, J et al. *Alzheimers Dement.* 2014; Tsang, R. S et al. *Int Rev Psychiatry.* 2013; Shimada H et al. *JAMDA.* 2013)。一方で、clinicベースでの有病率をみると20%以上を報告しているものが多く(Ward A et al. *Alzheimers Dement.* 2012)、比較検討する場合にはコホートにおける対象特性を十分に理解しなければならない。また、我々のグループと同様に地域における大規模調査を行っているSydney memory aging studyにおいては40%弱の有症率が報告されている(Sachdev, P S et al. *J Am Geriatr Soc.* 2012)。この差異は、用いられている基準や認知機能検査の種類に依存する部分が多い点と、地域在住高齢者の対照特性が国や人種により大きく異なる点、さらにはリクルート方法によって参加できる対象層が大きく異なってくると考えられる。これらのことから、今後調査を継続し、我が国におけるMCIの有症率を明示する必要があると考えられる。割り付け対象者数は、概ね計画通り201名となり、効果検証するために必要なサンプルサイズの最低減数は確保できたと考えられた。

#### E . 結論

本研究により地域在住高齢者から16.8%のMCI高齢者を抽出し、効果検証研究における対象者201名を確保することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *JAMDA*. 14(7): 518-524, 2013.
- 2) 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*, 13(2) : 314-321, 2013.
- 3) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 10;3(4). pii: e002424, 2013
- 4) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 8(4):e61483, 2013.
- 5) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58(3): 327-331, 2014.
- 6) Makizako H, Shimada H, Doi T, Hyuntae Park, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*. 13(1):102, 2013.
- 7) Makizako H, Shimada H, Doi T,

Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 223-232, 2013.

8) 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. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 860-866, 2013.

9) Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 398-406, 2013.

## 2 . 学会発表

1) Suzuki T, Yoshida D, Makizako H, Park H, Lee S, Shimada H. Intervention trial for prevention of cognitive decline among the

community elderly in japan. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.

2) Suzuki T, Shimada H, Suzukawa M, Makizako H, Tsutsumimoto K, Anan Y, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. National study of performance-based assessments and personal care in Japanese older people. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.

3) Doi T, Shimada H, Makizako H, Park H, Lee S, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Apolipoprotein E and Physical Function among Older People with Mild Cognitive Impairment. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 25, 2013.

4) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion among Older Adults with Mild Cognitive Impairment; Physical Function, Physical Activity Life Space. The 20th

IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 26, 2013.

5) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Nakakubo S, Suzuki T. Gait Ability and Cognitive Function Among Older Adults With Mild Cognitive Impairments. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 13-18, 2013.

6) 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 堤本広大, 上村一貴, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における dual-task 歩行能力と前頭前野内の灰白質. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.

7) 堤本広大, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 伊藤忠, 李相侖, 朴眩泰, 鈴木隆雄. グループ単位の運動介入実施により軽度認知障害を有する高齢者の QOL は向上するのか?—ランダム化比較試験による検討—. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.

8) 李相侖, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠,

鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者を対象とした社会活動の検討. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日.

9) 牧迫飛雄馬, 島田裕之, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, Brach Jennifer, 朴眩泰, 李相侖, 鈴木隆雄. 日本語版—改訂 Gait Efficacy Scale の信頼性および妥当性. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 25 日.

10) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 上村一貴, 伊藤忠, 朴眩泰, 李相侖, 鈴木隆雄. 高齢者における脳由来神経栄養因子の加齢変化と認知機能との関係. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 26 日.

11) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 李相侖, 吉田大輔, 阿南祐也, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における睡眠と日常身体活動との関連. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 26 日.

G . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

1) 実用新案登録



なし

2) その他

なし

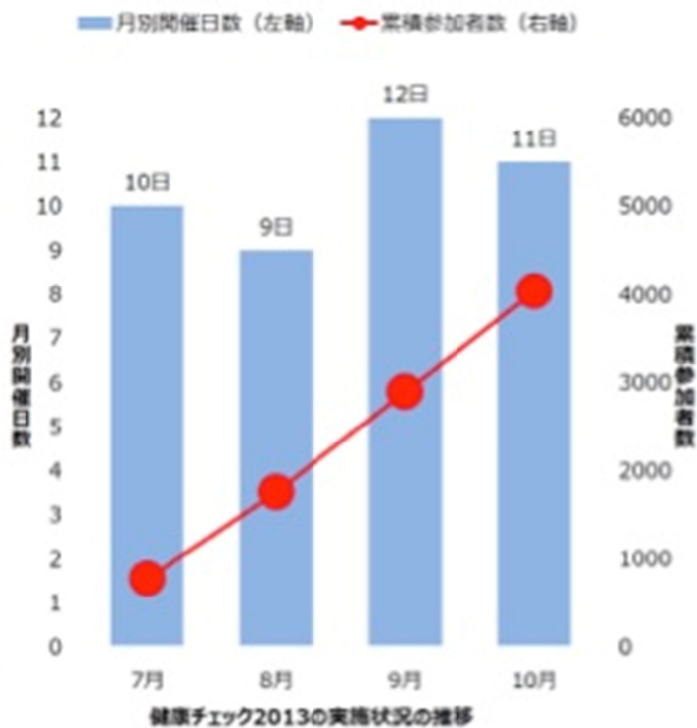


図 1 脳とからだの健康チェック

## 脳とからだの健康チェック (高齢者機能健診)



図 2 脳とからだの健康チェックの様子

## 認知機能検査(i pad)



National Center for Geriatrics and Gerontology functional assessment tool

- Mini-mental state examination
- Trail Making Test
- Logical memory test
- Word recognition
- Word recall
- Story memory
- Figure selection

特許:特願2012-148680

図 3 認知機能検査

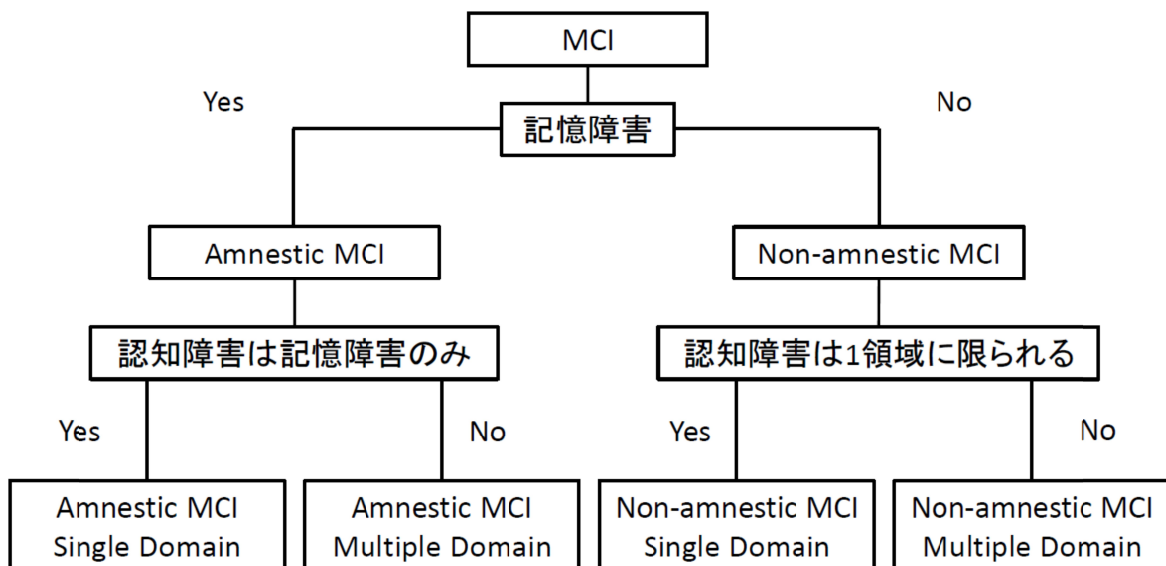


図 4 M C I の下位分類

## MCIの基準

- 主観的記憶に問題がある
- 認知症ではない
- 全般的な認知機能が保持されている
- 日常生活が自立している
- 客観的認知機能低下がみられる

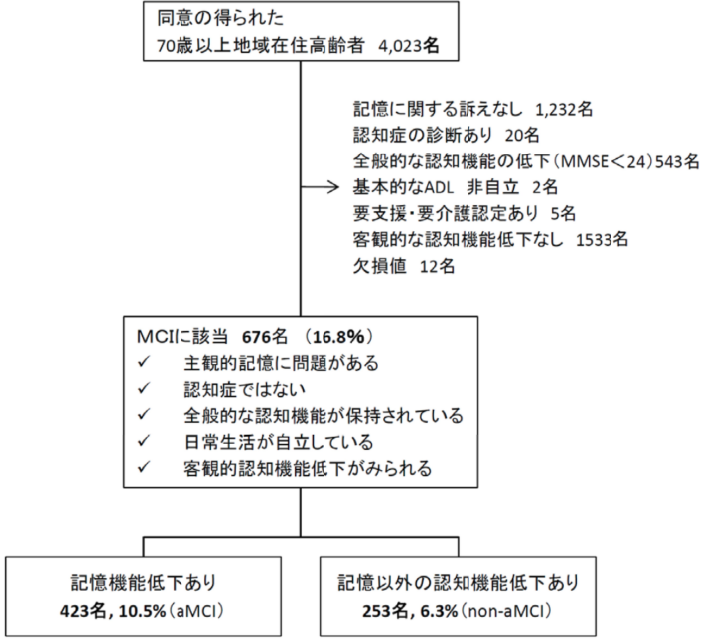


図 5 M C I のスクリーニング

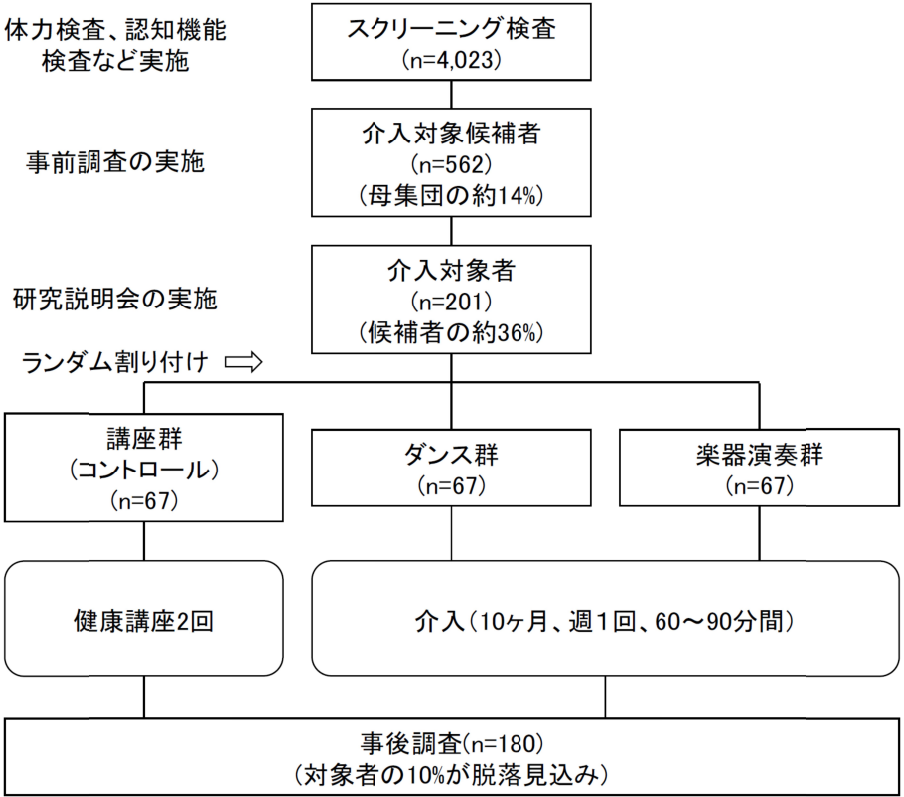


図 6 割り付け

分担研究報告書

認知機能得点の予測因子

地域在住高齢者における長期縦断疫学研究

研究分担者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院教授

研究要旨 地域在住中高年者を対象とした「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）」の第4次～7次調査に参加した65歳以上の男女922名、延べ2,783回の検査結果を用いて認知機能（MMSE得点）を予測する要因を知能、記憶力、医学、心理社会、運動、体格、生活習慣などを中心に網羅的に検討した。MMSE得点の予測には、抑鬱状態の有無や教育年数、飲酒習慣、糖尿病や脳卒中の罹患が背景因子として関与していたが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの背景因子の影響は少なく、MMSE得点の将来の予測は現時点での認知機能指標の影響が大きかった。認知機能指標のうち比較的簡単に実施可能な数値がMMSE得点の予測に重要であることも分かった。

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 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、地域在住の高齢者において、認知機能の指標である MMSE (Mini Mental State Examination) を予測する因子を6年間の縦断的研究による網羅的解析から明らかにする。

B．研究方法

1．対象

本研究の対象者は、「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 4 次調査に参加した 65 歳以上の地域在住高齢者 922 人 (男性 449 人、女性 473 人)である。平均年齢は 73.1±5.2 歳で、第 7 次調査までの延べ 2,783 回の測定結果を用いた。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。

### 認知症スクリーニング検査

日本語版の MMSE を認知症スクリーニング検査として行った。

### 成人知能検査

日本版 WAIS-R 簡易実施法(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF) を実施した。これは一般成人知能検査 WAIS-R の簡易実施法として、「知識」、「類似」、「絵画完成」、「符号」の 4 下位検査を施行した。「知

識」は 29 項目、得点可能範囲 0-29、「類似」は 14 項目、得点可能範囲 0-28、「絵画完成」は 21 項目、得点可能範囲 0-21、「符号」得点可能範囲 0-93 である。

### 記憶検査

短期記憶検査として WAIS-R の下位検査である「数唱」を施行している。数字の順唱、逆唱を行う検査であり、得点可能範囲は 0-28 である。また、論理的記憶の検査として WMS-R logical memory および を実施した。ストーリーの内容を想起してもらう検査で、直後と 30 分後に再生する検査で得点可能範囲は 0-50 である。

これらの調査は訓練を受けた心理学の専門家が面接にて行った。

### 背景要因

医学的要因として、高血圧症、心臓病、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、血圧、運動習慣として、歩数、総活動量、余暇活動量、社会的背景として、職の有無、年収、心理的要因として、教育歴、抑うつ、自覚的健康度 (SRH)、生活習慣として、喫煙、飲酒、体格として BMI の検査結果を用いた。なお、抑うつは米国国立精神保健研究所が作成したうつ 20 項目からなる抑うつ自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)を用いて評価した。

## 3 . 解析方法

第 4 次調査から、第 7 次調査までの 6 年間の縦断データを用いて、線形混合モデルにより MMSE 得点の変化率および切片の個人差をランダム効果として調整

し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整し、知能や記憶力、背景要因などが MMSE 得点に及ぼす影響について検討を行った。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の保護に努めている。

#### C . 研究結果

6 年後までの MMSE 得点と背景因子・認知機能指標との関連について網羅的に解析を行った (表 1)。まず医学的要因として、高血圧症、脂質異常症、心臓病、糖尿病、脳卒中の各疾患の既往との関連は、糖尿病、脳卒中で有意な結果が得られ、ともに疾患既往があると MMSE 得点が低下することが分かった (それぞれ  $p=0.0019$ 、 $p<0.001$ )。血圧は収縮期

及び拡張期血圧ともに有意な関連はなかった。

生活習慣としては、飲酒が有意に MMSE 得点を上げていた ( $p=0.0041$ ) が、喫煙、BMI、余暇運動量、総運動量、一日歩数は 6 年後までの MMSE 得点とは有意な関連は認められなかった。

心理及び社会的背景に関しては、抑うつつの指標である CES-D の得が高く、抑うつが強いと、6 年後までの MMSE 得点は低くなっていた ( $p<0.001$ )。また、教育年数が長いと MMSE 得点は高くなっていた ( $p<0.001$ )。しかし、年収、職の有無、自覚的健康度と 6 年後までの MMSE 得点とは有意な関連はみられなかった。

WAIS-R-SF での知能の各下位項目、推定 OQ、論理的記憶、数唱のすべてが 6 年後までの MMSE 得点に関連しており ( $p<0.001$ )、MMSE 得点の変化量を予測する要因であった。

6 年後までの MMSE 得点と有意な関連が認められた全項目を入れたモデルから変数減少法で、有意な変数を残すようにして解析を行ったところ、表 2 に示すように、追跡期間、年齢、性別に加えて、飲酒習慣、糖尿病の既往、知能の類似得点、知能の総得点、論理的記憶、と数唱が残り、このうち  $p<0.05$  となったのは、知能総得点と、数唱のみであった。

#### 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、MMSE 得点の予測に関連する項目を網羅的に検討した結果、抑うつ状態の有無や教育年数、飲酒習慣、糖尿病や脳卒中の罹患が有意となったが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの医学的要因、心理社会要因、生活習慣の影響は少なく、MMSE 得点の将来の予測には、現時点での認知機能指標の影響が大きいことが分かった。認知機能指標のうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に重要であることも明らかになった。

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。認知機能の低下を予測し、ハイリスクであるものには、介護予防活動を中心とした介入を積極的に行って行く必要がある。本研究では数唱のような比較的容易に実施できる検査が将来の認知機能低下を予測するツールとして重要であることが確認できた。臨床や介護予防の現場での応用が望まれる。

## E . 結論

NILS-LSA の第 4 次～7 次調査に参加した 65 歳以上の男女 922 名、延べ 2,783 回の検査結果を用いて認

知機能 (MMSE 得点) を予測する要因を知能、記銘力、医学、心理社会、運動、体格、生活習慣などを中心に網羅的に検討した。MMSE 得点の予測には、抑うつ状態の有無や教育年数、飲酒習慣、糖尿病や脳卒中の罹患が背景因子として関与していたが、認知機能指標を同時に組み込んだモデルでは、これらの背景因子の影響は少なく、MMSE 得点の将来の予測には現時点での認知機能指標の影響が大きいことが分かった。認知機能指標のうち比較的簡単に実施可能な数唱が MMSE 得点の予測に重要であることも分かった。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) 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 study. J Am Geriatr Soc 61(3); 452-453, 2013.
- 2) 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史:「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計-無作為抽出地域住民コホート NILS-LSA から。日本未病システム学会雑誌 19(2); 1-6, 2013.



- 3) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌 19(2); 88-92, 2013.
- 4) 堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史: トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~ 地域在住の中老年男女における検討 ~ . 日本未病システム学会雑誌 19(2); 125-130, 2013.
- 5) 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* 48(7); 719-727, 2013.
- 6) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.
- 7) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor  $\alpha$  in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.
- 8) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).
- 9) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 8(4); e61483, 2013.
- 10) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7); 498-506, 2013.
- 11) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R,

- Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.
- 12) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.
- 13) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123: E59-E65, 2013.
- 14) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 15) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone Miner Metab* (in press).
- 16) 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性．日本未病システム学会雑誌 19(2); 93-97, 2013.
- 17) 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による検討．*発達心理学研究*（印刷中）.
- 18) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* (in press).
- 19) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

- 20) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).
- 21) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定 . *栄養学雑誌* 71(6); 299-310, 2013.
- 22) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 23) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study *J Bone Miner Metab* (in press).
- 24) 下方浩史、安藤富士子：検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 - .*日本老年医学会雑誌* 50(2); 168-171, 2013.
- 25) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニア、虚弱の疫学 - 日本人データから . *Bone Joint Nerve* 3: 67-74 , 2013 .
- 26) 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* 19(2); 29-35, 2013.
- 27) 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* 51(4); 365-369, 2013 .
- 28) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子：高齢者のうつと栄養 . *Geriatric Medicine* 51(4); 393-397, 2013 .
- 29) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：LOCOMO スタディ . 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - XI . 大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要 . *日本臨床* 71 巻増刊号 2; 642-645, 2013 .
- 30) 下方浩史、安藤富士子：高齢者の基準値の考え方 . 検査結果をどう読むか ? *JOHNS* 29(9); 1377-1380, 2013 .
- 31) 安藤富士子、下方浩史：果実・

- 果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器 54(9); 530-535, 2013.
- 32) 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明 . Geriatric Medicine 51(9); 895-899, 2013 .
- 33) 鈴木隆雄、下方浩史：加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の基礎と臨床 . Locomotive Pain Frontier 2(2); 80-85, 2013 .
- 34) 下方浩史：高齢者糖尿病の療養指導 . 検査データの見方・説明の仕方 . 糖尿病診療マスター（印刷中）
- 35) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの診断と評価 . サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養 . 臨床栄養（印刷中）.
- 36) 幸篤武、下方浩史：地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態 . 医学のあゆみ（印刷中）
- 37) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子 . Medical Rehabilitation（印刷中）
- 38) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子 . 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応 . Geriatric Medicine（印刷中）
- 39) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：わが国におけるサルコペニアの診断と実態 - 日本人における診断 . サルコペニア - その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編) . 医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.
- 40) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの栄養ケア BCAA . サルコペニア - その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編) . 医歯薬出版、東京、pp.116-121, 2013.
- 41) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：罹患の実態について教えてください . サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編) . フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.
- 42) 安藤富士子、下方浩史：サルコペニア高齢者の特徴は？サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編) . フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.
- 43) 下方浩史：高齢期における生活習慣病の予防 - 喫煙と飲酒 . Advances in Aging and Health Research 2013 高齢期における生活習慣病 . 長寿科学健康財団 . 愛知 pp159-167, 2013 .
- 44) 下方浩史：「養生訓」に学ぶ！病

気にならない生き方 .素朴社、東京、  
2013 .

101 回日本泌尿器科学会総会、札幌、  
2013 年 4 月 25 日 .

45) 下方浩史：病因と死因の現状と  
課題 . 介護福祉事典 (日本介護福祉  
学会編) .ミネルヴァ書房、東京、2014  
(印刷中)

46) 下方浩史：地域在住高齢者にお  
ける要介護化の危険因子 . Advances  
in Aging and Health Research 2014  
長寿科学研究業績集「在宅の高齢者  
を支える - 医療、介護、看取り - 」 .  
長寿科学健康財団 . 愛知 (印刷中) .

47) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：  
サルコペニアの有症率と危険因子 .  
サルコペニアの運動療法 - エビデン  
スと実践 (島田裕之編) . 医歯薬出版、  
東京 (印刷中) .

48) 下方浩史：高齢者の定義および  
人口動態 . 老年学 (改訂第 4 版) . 標  
準理学療法学・作業療法学 . 専門基  
礎分野 . 大内尉義 (編) . 医学書院、  
東京 (印刷中) .

49) 下方浩史：栄養疫学 . ウエルネ  
ス公衆栄養学 2014 (前大道教子、松  
原知子編) . 医歯薬出版、東京 (印刷  
中) .

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安  
藤富士子：メタボリック症候群構成  
要素が下部尿路症状 (LUTS) の発生  
に与える影響についての検討 - 4 年  
間の縦断的研究 - . 第 26 回日本老年  
泌尿器科学会、横浜、2013 年 5 月  
17 日 .

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石  
黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロ  
コチェックの陽性項目による意義・  
有用性の検討 - 陽性高頻度 3 項目の  
運動機能評価の比較 - . 第 86 回日本  
整形外科学会学術総会、広島、2013  
年 5 月 24 日 .

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石  
黒直樹、安藤富士子、下方浩史：一  
般地域住民におけるロコモティブシ  
ンドロームの疫学的検討 . 第 86 回日  
本整形外科学会学術総会、広島、2013  
年 5 月 24 日 .

5) 大塚礼、下方浩史：中高年者の多価  
不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能  
に関する長期縦断疫学研究 . 第 67 回  
日本栄養・食糧学会大会、名古屋、  
2013 年 5 月 26 日 .

## 2 . 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、  
下方浩史：頸動脈超音波検査は 4 年  
後の夜間頻尿を予測できるか . 第

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香  
子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史：  
知能の加齢変化における喫煙とカロ  
テノイドの交互作用 - 8 年間の縦断

- データの解析 - .第 55 回日本老年医学学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
- 7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコチェック）の有用性の検討 .第 55 回日本老年医学学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
- 8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：60 歳以上男女での血清 DHA , EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連 .第 55 回日本老年医学学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
- 9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二：基本チェックリストの質問領域と健康障害発生との関連性 .第 55 回日本老年医学学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .
- 10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討 .第 55 回日本老年社会学会大会、大阪、2013 年 6 月 6 日 .
- 11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
- 12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K; The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.
- 13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.
- 14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population : An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

- 15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 26, 2013.
- 16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ~ 中高年男女における検討 ~ .第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日 .
- 17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連 . 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日 .
- 18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.
- 19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 19) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 20) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究 . 第 9 回必須脂肪酸と健康研究会 . 大阪、2013 年 8 月 2 日 .
- 21) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史：カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響 - 地域在住中高年者を対象とした 8 年間の縦断研究 - . 第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日 .
- 22) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史：アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響 . 第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 21 日
- 23) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史：中

高年期における握力の縦断変化の性差 . 第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 22 日 .

24) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況 . 第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日 .

25) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連 . 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日 .

26) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係 . 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日 .

27) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討 . 日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 19 日 .

28) Shimokata H: A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European

Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.

29) 下方浩史：高齢社会の現状と問題点 . プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会 . 第 27 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013 年 11 月 16 日 .

30) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子：地域在住の中高齢者における総身体活動量と 4 年後の夜間頻尿発生との関連についての検討 . 第 63 回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013 年 11 月 29 日 .

31) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究 . 第 20 回日本未病システム学会学術総会、東京、2013 年 11 月 10 日 .

32) 下方浩史：夢を語り、夢を目指して生きる - 健康長寿の秘訣 . 第 22 回トータルライフ医療学術集会、東京、2013 年 12 月 14 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 . 軽度認知機能障害のリスク（一般背景要因）

	固定効果	SE	p 値
鬱指標（CES-D）	-0.0290	0.0080	<0.001 ***
教育年数	0.1856	0.0229	<0.001 ***
飲酒習慣	0.4542	0.1581	0.0041 **
喫煙習慣	-0.2129	0.2074	0.3045 NS
高血圧症	0.0928	0.1261	0.4618 NS
脂質異常症	0.0803	0.1818	0.6588 NS
心臓病	-0.2274	0.2484	0.3599 NS
糖尿病	-0.7071	0.2274	0.0019 **
脳卒中	-1.0201	0.2828	<0.001 ***
自覚的健康度	0.0469	0.1900	0.8051 NS
年収	-0.1387	0.1200	0.2478 NS
職の有無	0.0138	0.1517	0.9273 NS
BMI	-0.0105	0.0204	0.6054 NS
余暇活動量	0.0000	0.0000	0.5492 NS
総活動量	0.0000	0.0000	0.1593 NS
一日歩数	0.0000	0.0000	0.6165 NS
収縮期血圧	-0.0035	0.0033	0.2852 NS
拡張期血圧	-0.0058	0.0058	0.3115 NS
知能・知識	0.1723	0.0097	<0.001 ***
知能・類似	0.1672	0.0093	<0.001 ***
知能・絵画完成	0.1941	0.0165	<0.001 ***
知能・符号	0.0797	0.0053	<0.001 ***
知能総得点	0.1315	0.0059	<0.001 ***
推定 IQ	0.0789	0.0036	<0.001 ***
論理的記憶	0.1285	0.0085	<0.001 ***
論理的記憶	0.1263	0.0092	<0.001 ***
数唱	0.2603	0.0183	<0.001 ***

線形混合モデルにより MMSE 得点の変化率及び切片の個人差をランダム効果として調整し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表 2 . 軽度認知機能障害のリスク (体力)

	固定効果	SE	p 値	
追跡期間	-0.1088	0.0151	<0.001	***
年齢	-0.0398	0.0105	<0.001	***
性別	-0.5666	0.1144	<0.001	***
飲酒習慣	0.1818	0.1227	0.1385	
糖尿病	-0.3440	0.1890	0.0688	
知能・類似	0.0253	0.0156	0.1033	
知能総得点	0.0716	0.0113	<0.001	***
論理的記憶	0.0258	0.0143	0.0701	
論理的記憶	0.0212	0.0148	0.1508	
数唱	0.0866	0.0192	<0.001	***

線形混合モデルにより MMSE 得点の変化率及び切片の個人差をランダム効果として調整し、また年齢、性別、追跡期間を固定効果として調整

\*\*\*p<0.001



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

運動介入前後での安静時脳糖代謝変動の検討

研究分担者 伊藤健吾

国立長寿医療研究センター放射線診療部部长

#### 研究要旨

地域の軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の被検者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果を、脳糖代謝 PET を用いて検討した。本研究で対象とした MCI においては、脳糖代謝が、アルツハイマー病/レヴィ小体型認知症型を示した割合は、8.6%と非常に低かった。本検討の MCI では、アルツハイマー病へ移行する率が低いことが推測される。非進行型の糖代謝変化を示した MCI に限定して介入の前後で脳糖代謝の変化を検討したところ、統計学的に有意な変化(FWE  $p < 0.05$ )として検出されたのは、運動群における鉤回（紡錘状回）の増加であった。運動介入は、安静時の局所脳活動を賦活させる効果がある可能性がある。

#### A．研究目的

地域の軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の被検者を対象として、運動介入が安静時脳活動に及ぼす効果を、脳糖代謝 PET を用いて検討した。

#### B．研究方法

対象となる被検者は、研究に参加した MCI 高齢者全 401 例のうちの 35 例であった。これを、年齢と教育年数、認知障害のタイプ（健忘性(aMCI)か非健忘性

(naMCI)か)が揃うように、運動介入群（運動群）と非運動介入群（座学群）に分けた。

運動群は、19 例（男性 6 例、女性 13 例）、年齢  $70.4 \pm 4.1$ 、学校教育年数  $12.1 \pm 3.8$ 、aMCI 10 例/naMCI 9 例だった。座学群は、16 例（男性 8 例、女性 8 例）、年齢  $70.6 \pm 3.2$ 、学校教育年数  $11.1 \pm 2.2$ 、aMCI 9 例/naMCI 7 例だった。

介入前と介入 1 年後に脳 FDG PET 検査を実施した。FDG PET 画像は、SPM および 3D-SSP の手法を用いて、画像統

計処理を行った。

また、介入前の脳 FDG PET 画像を Silverman (2001)の基準に基づいて、低下パターンを、進行性変性疾患が想定される P1(アルツハイマー病(AD)型)、P1+(レヴィ小体型認知症(DLB)型)、P2(前頭側頭葉変性症(FTLD)型)、P3(ハンチントン病型)、非進行性の病態が想定される N1(正常)、N2(萎縮相当)、N3(脳血管障害などの局所病変)に分類した。(倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認のもとにインフォームドコンセントを得て実施された。

### C . 研究結果

対象者の脳糖代謝パターンは、表 1 のようになった。運動介入群には、AD 的糖代謝変化を示す被検者が認められたが、座学群にはなかった。P1 および P1+の糖代謝変化を示した被検者の割合は 8.6%であった。

表 1 . 脳代謝パターンの頻度

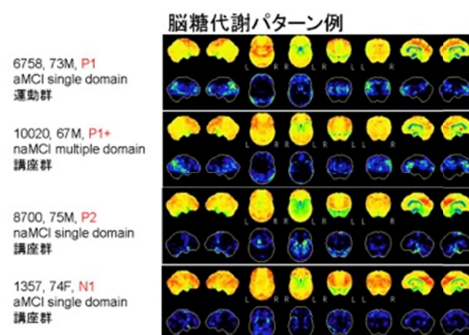
安静時脳糖代謝パターン		
パターン区分	運動群(Exc)	座学群(Lec)
N1	6	13
N2	8	2
N3	0	0
P1	2	0
P1+	1	0
P2	1	1
P3	0	0
計	19	16

P1, ADパターン; P1+, DLBパターン; P2, FTLDパターン  
N1-3, non-progressiveパターン

図 1 は、各糖代謝パターンの代表例である。N1, N2、N3 のパターンを示した運動群 14 例、座学群 15 例に限定して、運動群と座学群の介入前の脳代謝を群間比

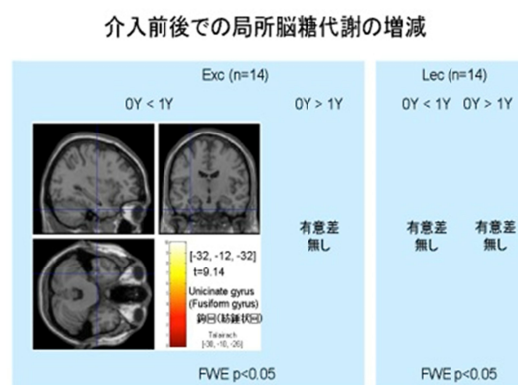
較したところ統計学的に有意な群間差は認められなかった(FWE  $p < 0.05$ )。

図 1 . 各脳糖代謝パターンの代表例



同じ N パターン群に関して、介入の前後での糖代謝変化を統計学的に検討したところ、運動群は、鉤回(紡錘状回)に脳糖代謝の増加が検出された(FWE  $p < 0.05$ )。座学群では、統計学的有意な糖代謝増加は検出されなかった。また、統計学的に有意な減少域は、運動群、座学群ともに検出されなかった(FWE  $p < 0.05$ ) (図 2)。

図 2 . 介入前後での糖代謝の増減



Exc, 運動群; Lec, 座学群

### D . 考察

本研究で対象とした aMCI/naMCI に

において脳糖代謝が、AD型あるいはDLB型を示した割合は8.6%と非常に低かった。先行研究では、aMCI患者でADパターンを示す割合は50%以上である。naMCIが半分含まれているとしても、8.6%というのは非常に低い頻度である。この理由としては、二つのことが考えられる。

第一には、既報のaMCIが外来ベースであるのに対して、本研究はコミュニティベースのaMCIである。コミュニティベースと外来ベースとでは、それぞれに集団におけるADの有病率が異なることが予想される。第二には、記憶機能の評価方法が異なることである。本研究でもウェクスラーの論理記憶に準じる検査を行っているが同一のものではない。

Silvermanの脳糖代謝パターン分類では、P型が進行性の変性疾患、N型が非進行性の病態/状態を想定している。

N型に限定して、介入の前後で脳糖代謝の変化を検討したところ、統計学的に有意な変化(FWE  $p < 0.05$ )として検出されたのは、運動群における鉤回(紡錘状回)の増加だけだった。P型を含めた検討でも、おおむね同様の傾向があった(結果は非提示)。運動介入が脳局所のシナプス活動を亢進させた可能性がある。

## E . 結論

本検討のaMCI/naMCIでは、ADの有病率が低いことが推定される。運動介入は、安静時の局所脳活動を賦活させる効果がある可能性が示唆された。

## F . 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. PLoS One. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483. Print 2013.
- 2) T. Yamane, Y. Ikari, T. Nishio, K. Ishii, K. Ishii, T. Kato, K. Ito, D.H.S. Silverman, M. Senda, T. Asada, H. Arai, M. Sugishita, T. Iwatsubo, and the J-ADNI Study Group, Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. AJNR Am J Neuroradiol originally published online on August 1, 2013, 10.3174/ajnr.A3665.
- 3) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K,

- Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with <sup>123</sup>I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]
- 4) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T, The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. *PLoS One*. 2013 Oct 9;8(10):e75526. doi:10.1371/journal.pone.0075526.
- 5) Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; the SEAD-J Study Group. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *J Neurosci Methods*. 2013 Oct 16. [Epub ahead of print]
- 6) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med*. 2013 Jun;27(5):452-9.
- 7) 加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PET のがん診療以外への応用」脳疾患への応用(認知症), 映像情報 Medical, 45(5); 393-398, 2013
- 8) 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学と Brain Imaging. 老年精神医学雑誌, 24 : 707-714, 2013
- 9) 伊藤健吾, 加藤隆司, 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩, 老年精神医学雑誌, 24 : 155-162, 2013
- 10) 伊藤健吾. 特集にあたって, アルツハイマー病の画像診断, *Pharma Medica*, 32:7, 2014
- 11) 伊藤健吾. アルツハイマー病根本治療薬の開発とアミロイド PET. *PET ジャーナル Spring*(21):3, 2013
- 12) 伊藤健吾, 岩坪威, ADNI と J-ADNI における PET 関連研究の概要と進捗 *JSMI Report*, 6(2): 3-7, 2013
- 2 . 学会発表



- 1) 伊藤健吾. SEAD-Japan と J-ADNI の進捗. 日本脳神経核医学研究会脳 PET ワークショップ, 2013 年 4 月 11 日, 横浜
- 2) 伊藤健吾. もの忘れセンターにおける画像診断の実践と最新情報第 2 回 沖縄認知症ネットワーク研究会, 2013 年 5 月 11 日, 那覇
- 3) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. 特発性正常圧水頭症における  $\beta$  アミロイド蓄積と臨床症状. 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会, 2013 年 10 月 18 日, 横浜
- 4) Yamaguchi H, Kuroda Y, Yamada T, Ikenuma H, Abe J, Ito K, Takahashi K. "Study on derivatives of benperidol as imaging tracer for dopamine D3 receptor" The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS), Jeju Korea, 12-17 May, 2013
- 5) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Michio Senda, Kenji Ishii, Kazunari Ishii, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Correction of scanner differences in multi-center J-ADNI and US-ADNI PET studies. Alzheimer's Association International Conference 2013, Sunday, July 14, Boston, Massachusetts
- 6) Kato T, Fujiwara K, Okamura N, Ito K, Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M, Iwatsubo T, J-ADNI study group. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18(15), 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 7) Ishii K, Ryuichi R, Matsuda H., Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Kuwano R, Sugishita M, Iwatsubo T, Effects of APOE- $\epsilon$ 4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 8) Nihashi T, Terasawa T, Mishima T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for differentiating dementia with Lewy bodies (DLB) from

- Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of test performance, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 9) 山岸未沙子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 加藤公子, 新畑豊, 伊藤健吾, MLNIAD study group, 中村昭範. Alzheimer 病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価. 日本認知心理学会第 11 回大会, 2013 年 6 月 29 日, 茨城
- 10) 伊藤健吾シンポジウム 1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」第 29 回 BFIC, 2013 年 9 月 7 日, 神戸
- 11) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者における認知機能と年齢, 教育年数との関係. 第 37 回日本神経心理学会総会, 平成 25 年 9 月 12 日, 札幌市
- 12) 加藤隆司. アミロイド・イメージング - そのインパクトと最近の状況 - パネルディスカッション I: ここが知りたい認知症の画像診断, 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2013 年 10 月 12-14(13)日, 名古屋国際会議場, 名古屋市
- 13) 伊藤健吾. 研修医セミナー 期待が
- 集まる脳 PET - 認知症への応用 - 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2013 年 10 月 14 日, 名古屋
- 14) 加藤隆司, J-ADNI における PET データの評価, シンポジウム 2 「J-ADNI2013」, 第 32 回認知症学会学術集会 2013 年 11 月 8-10(8)日, 長野県松本文化会館 (キッセイ文化ホール), 長野県松本市
- 15) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾.  $\beta$ アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 8 日, 松本
- 16) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者認知機能と年齢, 教育年数との関係: その変動病態の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 平成 25 年 11 月 8 日 ~ 11 月 10 日, 松本
- 17) 加藤公子, 加藤隆司, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 9 日, 松本
- 18) 伊藤健吾. 技師教育講演 3 核医学

のエビデンス構築のためにやるべきこと。第33回日本核医学技術学会総会学術学会、2013年11月9日、福岡

方会，2014年2月1日，愛知県がんセンター，名古屋市

19)山岸未沙子，中村昭範，加藤隆司，加藤公子，倉坪和泉，岩田香織，新畑豊，伊藤健吾，MULNIAD study group. 「顔」記憶検査を用いたAlzheimer病に伴う記憶機能変化の検討。第32回日本認知症学会学術集会，2013年11月9日，松本

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

20)Kato T, Dementia imaging: A new trend toward amyloid imaging for diagnosis of dementia. The 12th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Mumbai, Dec. 12, 2013

21)加藤隆司，藤原謙，岩田香織，深谷直彦，新畑豊，中村昭範，伊藤健吾，MULNIAD Study Group，PiB PETにおける軽微な集積を判定するカットオフ値の検討。第78回日本核医学会中部地方会，2014年2月1日，愛知県がんセンター，名古屋市

22)深谷直彦，加藤隆司，伊藤健吾，市川敦子，福井淳，土屋知紹，松本大樹，長屋重幸，松本美津夫，伊藤克也，才賀治，猪岡由行，阿部真治，藤田尚利，加藤克彦，ドーパミントランスポーターイメージングの技術的検討，第78回日本核医学会中部地



分担研究報告書

新規評価指標の開発

研究分担者 朴 眩泰

国立長寿医療研究センター 外来研究員

研究要旨 地域在住高齢者 30 名を対象として、認知課題遂行中の脳活性状態を調べ、認知機能との関連を調べた。脳活性を測定する課題には、ワーキングメモリ課題として Sternberg Memory Task を用いた。全般的な認知機能の低下なし群（MMSE  $\geq$ 24 点）と低下あり群（MMSE  $\leq$ 23 点）で Sternberg Memory Task の成績を比較した結果、正答率は群間で有意差を認めなかったが、反応時間は低下なし群が低下あり群よりも有意に速かった。また、認知課題遂行中の脳活性は、認知機能の低下あり群に比べて低下なし群では、右中前頭回、右下前頭回、右帯状回での有意な脳賦活を認めた。高齢者におけるワーキングメモリ課題遂行中の脳活性の差異は、全般的な認知機能の低下と関連し、認知機能検査の成績に加えて、課題中の脳活性評価は、認知機能低下と関連する指標のひとつとなり得る可能性が示唆された。

A．研究目的

軽度認知障害を有する高齢者では、将来に認知症へ移行する危険が高く、多面的な認知機能や脳機能検査を駆使して、認知機能低下と関連する指標を探索し、危険因子の抽出可能な指標を検討していくことは重要な課題であると考えられる。

非侵襲的に脳機能や脳形態を計測するニューロイメージング手法が広く活用可能になってきており、脳賦活状態を比較的容易に測定することができる環境が増えつつある。たとえば、頭部磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）による脳形態を計測することで、

脳の各部位の容量を算出することが可能となり、記憶機能に大きな役割を担う海馬の容量の低下は、認知症の発症と深く関わっていることが報告されている。しかし、MRI 画像のみでは、認知課題遂行中の脳賦活状態は測定することができない。また、近赤外分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いて、認知課題遂行中の脳の血流変化を捉えることが可能であるが、NIRS による計測部位は脳表付近に限られるため、空間的な解像度に限界が伴う。

機能的磁気共鳴画像法（functional MRI: fMRI）では、認知課題中の脳内の

血流変化を捉えることが可能であり、これまでの認知機能検査の成績による認知機能評価に加えて、認知機能課題を遂行中の脳活性化状態を調べることによって、脳の活性化が認知機能低下の危険を評価するひとつの新規指標となり得ることが期待できる。

本研究では、地域高齢者を対象に認知課題遂行中の脳活性化を調べて、認知機能低下の有無によって脳活性化部位の違いが認められるかどうかを検証し、認知機能低下の危険を評価する指標としての可能性を検討した。

## B . 研究方法

### 1) 対象者

対象は、愛知県大府市在住の高齢者 30 名とした。対象者には、研究の主旨や目的を口頭および文書にて説明をして、参加の同意が得られた。なお、脳卒中や神経疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病など）の既往のある者、Mini-mental State Examination (MMSE) が 18 点未満の者は除外した。

### 2) 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

3T 磁気共鳴映像 (magnetic resonance imaging: MRI) 装置を使用した。脳機能画像は、gradient echo echo-planer imaging (GE-EPI) 法によって EPI 撮像を行った。脳構造画像として T1・T2 強調画像を撮像した。EPI 画像は、全脳を撮像範囲として、スライス数 44 枚、スライス厚 3.0 mm、繰り返し時間 (repetition time; TR) 3000 s、エ

コー時間 (echo time; TE) 30 ms、フリップ角 90 度、撮像面範囲 (field of view; FoV) 192×192mm<sup>2</sup>、撮像マトリックスサイズ 64×64 ピクセル、ボクセルサイズ 2.0×2.0×2.0 mm<sup>3</sup> とした。撮像方法としてはブロックデザインを用いて、課題時ブロックと安静時ブロックを撮影し、課題時と安静時ブロックの BOLD 信号の差分から脳賦活部位を調べた。

### 3) 認知課題

fMRI 撮像時の課題にはワーキングメモリ課題 (Sternberg Memory Task) を用いた。この課題では、対象者は最初に提示される 3、5、7 文字のカタカナの文字列を覚えた後、続いて提示される 1 文字のひらがなが、先ほど覚えた文字列の中に含まれているかいないかを判断した。含まれていた場合は右手の人差し指でボタンを押し、含まれてない場合は左手の人差し指でボタン押し反応をした。また、課題時に上昇した血流をベースラインに戻すために白黒の円図形 (固視点) を 30 秒間提示し、その間はできるだけ何も考えずに固視点を見続けるよう教示した。課題は 10 ブロック、1 ブロック当たり 3 試行から成り遂行時間は約 15 分程度であった。課題例を図 1 に示した。

全 30 試行における反応時間の平均と正答率を算出した。

### 4) 解析

対象者 30 名の MMSE 得点を基に、認知機能が良好であった MMSE 24 点以上の 17 名を認知機能の低下なし群 (平均年齢: 73.6±4.7 歳) と MMSE が 23 点以下で

あった13名の認知機能の低下あり群（平均年齢：76.7±5.3歳）に分類して、Sternberg Memory Taskの成績およびSternberg Memory Task遂行中の脳活動を比較した。

Sternberg Memory Taskの正答率および反応時間については、SPSSを用いて対応のない $t$ 検定により群間比較を行った。また、Memory Task遂行中の脳活動については、SPM 8を用いた画像解析を行い、年齢を共変量とした $t$ 検定により、群間で活動に有意差（uncorrected  $P$  value < 0.01）を認めた領域を特定した。

#### （倫理面への配慮）

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。

### C．研究結果

#### [ Sternberg Memory Task の成績 ]

認知機能の低下なし群と低下あり群でSternberg Memory Taskにおける正答率と反応時間を比較した結果、正答率は低下なし群で82.4±11.0%、低下あり群で78.7±9.8%であり、群間での有意差を認めなかった( $t(28) = 0.9, P = 0.40$ ) (図2)。一方、反応時間の比較は、低下なし群が1632.6±371.0ms、低下あり群が2157.9±928.2msであり、低下なし群が低下あり群よりも有意に速かった( $t(28) = 2.1, P = 0.042$ ) (図3)。

#### [ Sternberg Memory Task 遂行中の脳活動 ]

fMRIによるSternberg Memory Task遂行中のBOLD信号の差分から脳の賦活部位の差異を比較した結果、認知機能の低下あり群に比べて低下なし群では、右中前頭回（Middle Frontal Gyrus：ブロードマン領域；BA 6）、右下前頭回（Inferior Frontal Gyrus：BA 47）、右帯状回（Cingulate Gyrus：BA 32）での賦活に有意な差異を認めた（表1）（図4-A）。一方、認知機能の低下なし群に比べて低下あり群で脳の賦活が高かった脳領域は認められなかった（図4-B）。

### D．考察

全般的な認知機能が低下した高齢者では、認知機能が維持されている高齢者に比べて、ワーキングメモリ課題の正答率に差異はないものの、その反応時間は有意に遅延しており、ワーキングメモリ課題遂行中に一部の脳領域では活性が有意に低下していた。このことは、全般的な認知機能が低下した高齢者は、認知課題中の脳活性の低下が生じており、認知課題の成績に加えて、fMRIによって脳活性を評価することが、脳機能の活動状態を把握すると同時に、認知機能の低下に関連する新たな指標として有益となる可能性を示唆しているものと考えられる。

アルツハイマー病患者では、健常な高齢者に比べて、脳容量（灰白質）が低下していたり（Risacher, et al. 2009）、言語流暢性課題中の前頭前野の脳血流が低下していることが報告されている（Kitabayashi, et al. 2001; Herrmann, et al. 2008）。また、軽度認知障害を有す

る高齢者においても、認知課題遂行中の前頭前野の脳血流が健常高齢者に比べて低下することが示されている (Li, et al. 2009)。

認知機能の低下の危険を早期に発見するためには、包括的ならびに多面的に認知機能検査を実施して、その成績から総合的に判断することも重要であるが、より早期に認知機能低下の危険を判定するためには、ニューロイメージング手法は有効となるかもしれない。本研究で実施した fMRI は非侵襲的であり、課題遂行中の脳内部の活性をモニタリングすることが可能であるため、認知課題の成績だけでは判断できない脳機能を評価することは、付加的な指標として有効となり得ると考えられる。本研究の結果で示されたように、全般的な認知機能が低下している高齢者では、ワーキングメモリ課題中に中前頭回、下前頭回、帯状回における活性が有意に低下しており、認知機能検査の成績のみならず、同時にこれらの領域における課題遂行中の脳活性を評価することは重要な指標のひとつとなるかもしれない。

#### E . 結論

高齢者におけるワーキングメモリ課題遂行中の脳活性の差異は、全般的な認知機能の低下と関連し、認知機能検査の成績に加えて、課題中の脳活性を評価することは、認知機能低下と関連する指標のひとつとなり得る可能性が示唆された。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci*, in press.
- 2) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, S, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults. *Maturitas*, 78 (1): 62-66, 2014.
- 3) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. Combined status using physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58: 327-331, 2014.



- 4) Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive activities and instrumental activity of daily living in older adults with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3(1):398-406. 2013.
  - 5) Doi T, Makizako H, Shimada H, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Brain activation during dual-task walking and executive function among older adults with mild cognitive impairment: a fNIRS study. *Aging Clin Exp Res*, 25 (5), 539-544, 2013.
  - 6) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 13 (1): 102, 2013.
  - 7) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Suzuki T. Six-minute walking distance is correlated with memory and brain volume in older adults with mild cognitive impairment: A voxel-based morphometry study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3(1):223-32. 2013.
  - 8) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(4), 2013.
  - 9) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc*, 14 (7), 518-524. 2013.
  - 10) Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Evaluation of multi-dimensional neurocognitive function for elderly populations using a tablet PC: Test-retest reliability and validity. *Geriatr Gerontol Int*, 13 (4), 860-866, 2013.
- 2 . 学会発表
- 1) Suzuki T, Shimada H, Suzukawa M, Makizako H, Tsutsumimoto K,

- Anan Y, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. National study of performance-based assessments and personal care in Japanese older people. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, 2013.
- 2) Doi T, Shimada H, Makizako H, Park H, Lee S, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Apolipoprotein E and physical function among older people with mild cognitive impairment. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, 2013.
- 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. Self-reported exhaustion among older adults with mild cognitive impairment; physical function, physical activity life space. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 2013.
- 4) 牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，Brach Jennifer，朴眩泰，李相侖，鈴木隆雄．日本語版—改訂 Gait Efficacy Scale の信頼性および妥当性．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月．
- 5) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，堤本広大，上村一貴，朴眩泰，李相侖，吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における dual-task 歩行能力と前頭前野内の灰白質．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月．
- 6) 堤本広大，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，上村一貴，阿南祐也，伊藤忠，李相侖，朴眩泰，鈴木隆雄．グループ単位の運動介入実施により軽度認知障害を有する高齢者の QOL は向上するのか？—ランダム化比較試験による検討—．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月．
- 7) 阿南祐也，吉田大輔，牧迫飛雄馬，島田裕之，朴眩泰，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，李相侖，伊藤忠，鈴木隆雄．地域在住高齢者における虚弱評価の再考．要介護認定および転倒と虚弱の各構成要素との関連．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月．
- 8) 吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，島田裕之，牧迫飛雄馬，朴眩泰，李相侖，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，鈴木隆雄．生体インピーダンス値によって高齢者の四肢筋量を推定する回帰式の作成．第 48 回日本理学療法学会，名古屋，2013 年 5 月．

術大会，名古屋，2013年5月。

- 9) 李相侖，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者を対象とした社会活動の検討．第48回日本理学療法学会，名古屋，2013年5月。

- 10) 伊藤忠，島田裕之，吉田大輔，牧迫飛雄馬，阿南祐也，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，朴眩泰，李相侖，鈴木隆雄．地域在住高齢者における転倒経験者と非経験者の近赤外線分光法（NIRS）を利用した筋量評価．第48回日本理学療法学会，名古屋，2013年5月。

- 11) 島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，上村一貴，伊藤忠，朴眩泰，李相侖，鈴木隆雄．高齢者における脳由来神経栄養因子の加齢変化と認知機能との関係．第48回日本理学療法学会，名古屋，2013年5月。

- 12) 朴眩泰，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，堤本広大，上村一貴，李相侖，吉田大輔，阿南祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．軽度認知障害を有する高齢者における睡眠と日常身体活動との関連．第48回日本理学療法学会，名古屋，2013年5月。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1．特許取得  
なし
- 2．実用新案登録  
なし
- 3．その他  
なし

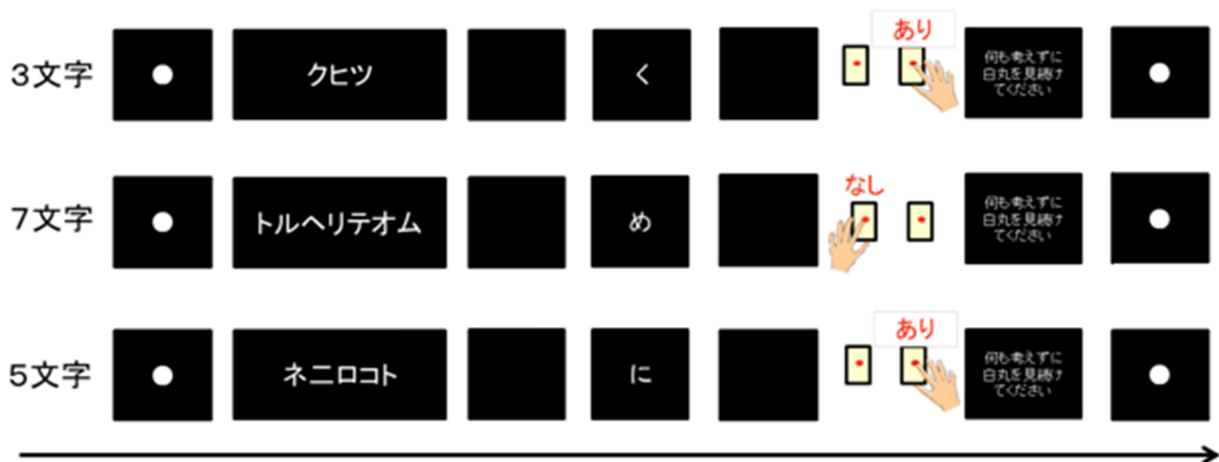


図 1 . Sternberg Memory Task ( 提示例 )

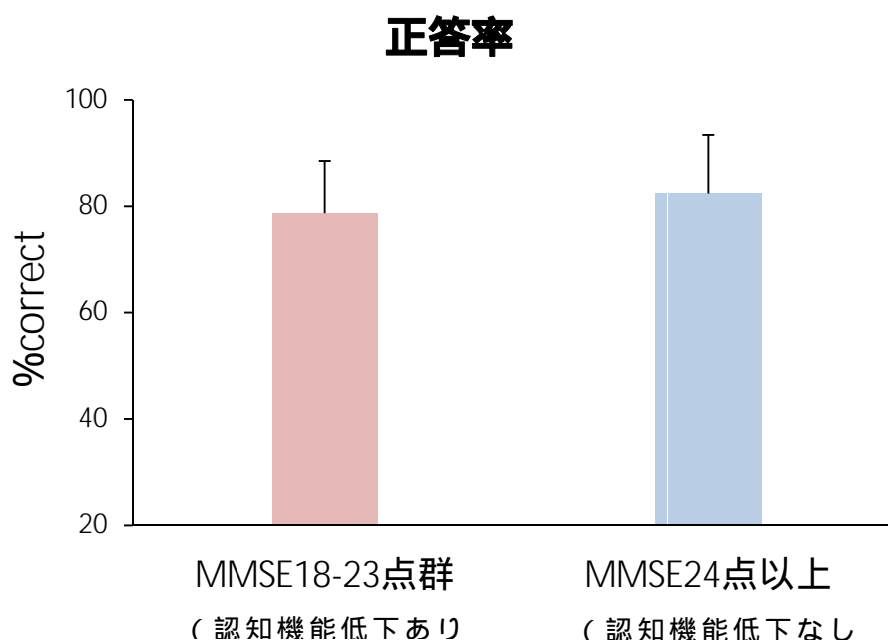


図 2 . Sternberg Memory Task の正答率の比較

## 反応時間

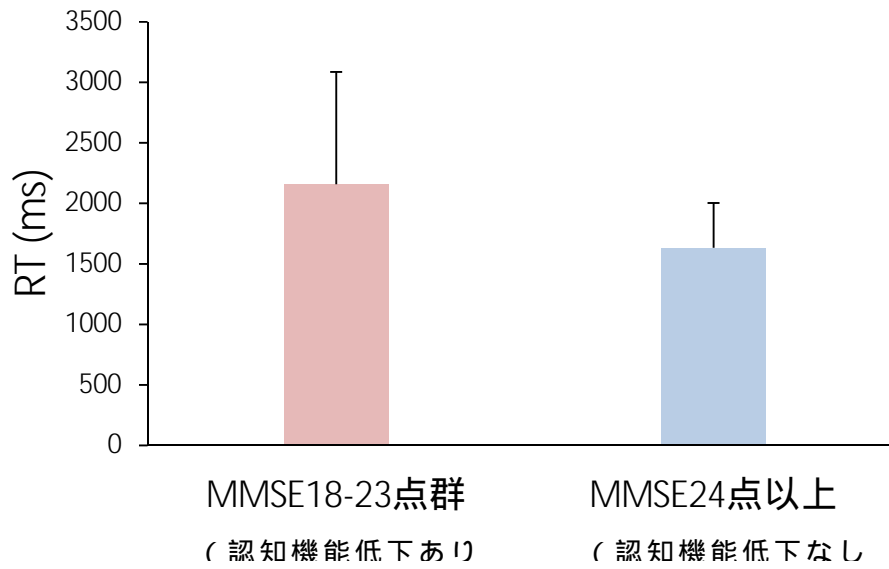


図 3 . Sternberg Memory Task の反応時間の比較

表 1 . 認知機能の低下あり (MMSE  $\leq 23$  点) 群に比べ、  
低下なし (MMSE  $\geq 24$  点) 群で認知課題の遂行中に賦活した脳領域

Region	Peak-level				x	y	z
	<i>p</i> FWEc	T	Z	<i>p</i> unc.			
Right Middle Frontal Gyrus	0.989	3.66	3.27	0.001	50	12	48
Right Inferior Frontal Gyrus	0.994	3.6	3.22	0.001	42	22	0
Right Cingulate Gyrus	0.998	3.49	3.15	0.001	10	22	40

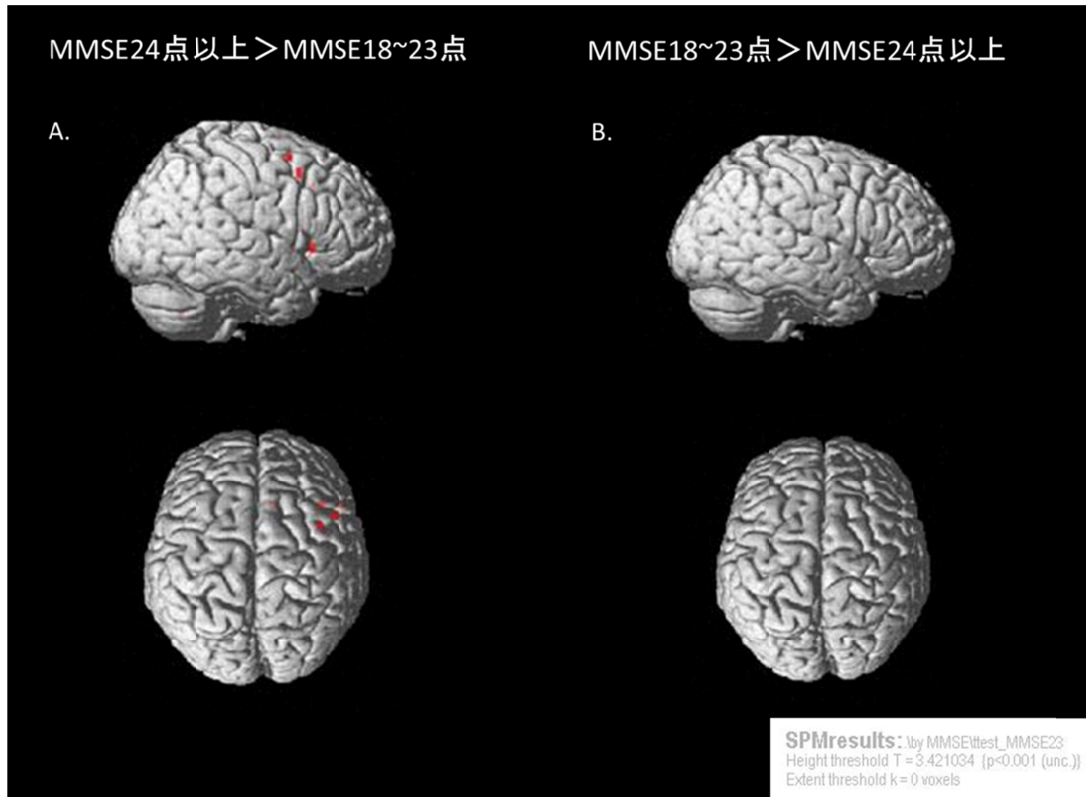


図 4 . 認知機能の低下あり (MMSE ≤ 23 点) 群に比べ、低下なし (MMSE ≥ 24 点) 群で賦活した脳領域 (A)、認知機能の低下なし (MMSE ≥ 24 点) 群に

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

学習プログラムの探索

研究分担者 久保田 進子

名古屋芸術大学音楽学部音楽文化創造学科教授

研究要旨

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、音楽や楽器演奏に着目したプログラムの効果検証が近年着目されている。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。本分担課題では、音楽・楽器演奏を利用した介入プログラムを作成・開発するにあたって、先行研究の知見を収集し、より効果的な方法論の仮説を立てるために、段階を追って文献検証を実施した。結果、音楽・楽器演奏による MCI 高齢者における認知機能の維持・向上に関して、可能性があることが健常高齢者に対する実験などから推察された。また、受動的ではなく、能動的な楽器演奏による介入プログラムがより効果があることが推察された。

A . 本課題の目的

近年、音楽・楽器演奏による人間への効果検証の研究が国内外で活発に行われるようになってきている。これらの効果は、医療においても重視され始めており、この音楽の効果を治療に用いようとするのが、音楽療法である。日本音楽療法学会は、音楽療法は「音楽の持つ生理的、心理的、社会的働きを用いて、心身の障害の回復、機能の維持改善、生活の質の向上、行動の変容などに向けて、音楽を意図的、計画的に使用すること」と定義しており、音楽・楽器演奏には人に生理的・神経心

理的な影響を与えることが示されてきた。本研究課題における「介護予防プログラム開発に関する研究」において音楽・楽器演奏を用いたプログラムを開発・効果検証するにあたって、先行文献を検討して、認知機能に対する維持・向上効果の可能性のあるかどうかを検討する必要がある。特に音楽に関しては、「聴く」という受動的な側面と「演奏する」という能動的な側面がある。実際に、音楽療法においても Schwabe CH は音楽の形態として対象者自らが楽器演奏・歌唱等を行う能動的音楽と対象者が音楽鑑

賞的に音楽を聴くことを中心に行う受動的音楽に分けている。音楽・楽器演奏プログラムを受ける対象者の属性によって形態を考慮しなければならない。本研究におけるプログラムでは、高齢者を対象とすることを鑑みて、介入教室形態を検証するための文献検証においても高齢者を限って検証する必要性があると考えられる。そこで、本分担課題の目的として、1) 健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上効果、および認知症発症抑制効果を有している可能性があるのかどうか効果検証を実施している研究について論文検証の実施、2) 認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏によって、認知機能維持・向上の効果を検討している文献について文献検証の実施、3) 音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、受動的な教室が良いのか、能動的な教室が良いのか、教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容決定のために文献検証の実施とした。

## B . 文献検証方法

文献検索段階として、第1段階で健常若年者、および健常高齢者に対して音楽・楽器演奏が脳活動・認知機能の維持・向上効果、および認知症発症抑制効果を有している可能性があるのかどうか効果検証を実施している研究について論文検証を実施した。次に第2段階として、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏によって、

認知機能維持・向上の効果を検討している文献の抽出を実施した。第3段階として、音楽・楽器演奏教室を実際に実施するにあたり、どの楽器が適当であるか、また教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容決定のために文献検証を行った。

## C . 文献検証結果

第1段階の検索で抽出された論文は4編であった。第2段階の検索で抽出された論文は5編であった。第3段階の検索で抽出された論文は4編であった。

## D . 考察

本課題における文献検証から、健常若年者、および健常高齢者に対する音楽・楽器演奏は、認知症発症リスク抑制、および脳活動・認知機能に対して好影響を示すことが多く報告されていた。Verghese Jらは、高齢者の余暇活動に着目し、488名を対象として楽器演奏を頻繁に実施する高齢者とあまり普段楽器に触れない高齢者に分類して観察的研究を実施した。結果、平均5.1年の追跡期間の内、楽器演奏を頻繁に実施する高齢者はあまり楽器に触れない高齢者と比較して、認知症発症のリスクが約70%も低いことが示された。瀬戸(2006)らは、脳波周波数成分のうち聴覚刺激時の運動連合野及び前頭前野の脳活動において、 $\beta$ 波成分(13~30Hz)の時系列的な脳活動を捉えることができた。結果、ラジオ体操の音楽を聴く時は、開眼安静時や他の



曲を聴いている時よりも補足運動野と運動前野が活性化されることが判明した。関谷（2007）は、65歳以上の健常な在宅高齢者10名に音楽療法を実施し、MMSEの値を対象群と比較した。結果は音楽療法実施群のMMSE合計得点は音楽療法実施前に比べ実施後に有意な改善が認められた。また「計算注意」得点が開始前に比べて終了後に有意な上昇であったと報告している。また同様に関谷（2011）らは、在宅高齢者31名を対象に音楽療法を行い、MMSEの得点を検討した。その結果は得点平均の前後では有意な差はなかったが、項目別の「言語」の項で有意な改善がみられたと報告している。Kim（2004）らの研究では、身体活動を随伴させる曲を聴かせたときの脳の活動に関して、練習を継続的にした経験を持つアマチュアの弦楽器奏者が、弦楽器の曲を聴くと、指を動かす運動野領域が活性化することをfMRIやTMSを使用して明らかにしている。

本分担課題の第2段階として、認知症高齢者および認知機能が低下した高齢者に対して音楽・楽器演奏によって、認知機能維持・向上の効果を検討している文献について文献検証を実施した。片桐（2012）は、65-105歳までの認知症の男女44名を対象に音楽療法を実施し、計19件の発言・行動を得た。これら発言・行動を長期記憶の観点で分類した結果、エピソード記憶15件、意味記憶1件に記憶の改善効果がみられた。このエピソード記憶の改善に効果がある曲として、季節や自然に関する曲、人生歌、対象者たちが好きな曲の3種類が抽出され

た。特に季節や自然に関する曲は、含まれるキーワード（海、森など）により記憶が想起される特徴があった。師井（2007）らの「軽度認知症高齢者への音楽療法の効果検討—日常生活への心理的社会的機能改善について—」は、老人保健施設入所者の軽度認知症を伴う高齢者9名へ音楽療法を実施した結果、行動評価（高齢者用行动評価表）に有意な変化が見られた。またMMSEの下位項目に傾向差が認められたとの報告である。若松（1999）らの「痴呆性老人に対するリアリティ・オリエンテーション訓練の試み」では、心身に何らかの障害を持つ患者に音楽を介在する音楽療法により、アルツハイマー病患者や血管性痴呆患者の全般的認知機能が維持されたとの報告である。Bowlby（1999）らは、認知症高齢者の治療として実施される音楽療法が、認知能力に関わらず会話や活力を呼び起こすと報告している。横井（2007）らは、48名の高齢者を対象に5ヶ月間、音楽療法とレクリエーションの体験教室を行い、前後で各種検査を行った。結果、音楽療法の体験教室参加者は、かなひろいテスト、ステッピングテスト、Time up and go、閉じこもりチェックなど、すべての項目で有意な改善がみられた。

第3段階として、音楽を利用したプログラムを実施するにあたり、受動的な教室が良いのか、能動的な教室が良いのか、教室の実施頻度・スタッフ数に関して、妥当な教室内容決定のために文献検証を実施した。久保田ら（2006）は、高齢者に対して能動的音楽療法群、受動的音楽療法群、対象群の3つに分け、各設定試行

前後、および試行終了 30 分後の CgA、HVA、MHPG、コルチゾルの各値を求め、3 つの群に如何なる違いを見いだせるかを検討した。指標各値の結果より、能動的音楽療法群は、他群に比較し、精神的緊張が解放され、精神的活性化を得、また HVA 値の上昇により高齢者の脳の活性化が示唆されたという結論を得ている。このことにより音楽を受動的（聞く）に捉えるより、実際に対象者自らが、歌唱、楽器演奏を行ったほうが、心身によい影響を与えられると思われる。松本（2013）らは、認知症を誘発する要因である脳血管疾患予防のために脳血流量を増加させ、また記憶をつかさどる海馬を耳から入る音楽で刺激し、その働きを維持させることを目的とし、高齢者向けのエクササイズに電子楽器でのなじみの音楽演奏を取り入れた。研究では、認知機能評価検査を用い、生演奏と事前に録音した同楽曲の CD 再生の 2 パターンの演奏形態の違いでどの程度、認知機能の維持・改善に差が表れるのかを、レクリエーションのみを行っている群の点数と比較検討した。その結果、生演奏で運動を行った群の点数が、認知機能評価検査の一つである仮名ひろいテストの点数において、レクリエーションのみを行っている群と比べ有意に増加しており、特に低得点グループ間での比較においては、その傾向がより顕著であった。CD 再生群とレクリエーション群での比較においては有意な変化は見られず、生演奏での音楽刺激が認知機能の維持・増進に影響を与えている可能性が考えられた。久保田(1999)らは、アルツハイマー型認知症、脳血管障害後

遺症、パーキンソン病患者を含む高齢者 19 名に能動的音楽療法を行い、その効果を検討した。結果は音楽療法後で NK 細胞活性およびアドレナリンが有意に高値を示したが、ACTH、コルチゾール、ノルアドレナリンは有意な変化を認めなかった。このことにより、ADL の低下した高齢者が、能動的音楽療法により NK 細胞活性を示したことは、有意義なことであると報告している。久保田(1999)は、音楽療法評価スケール、ADL、HDS-R、QOL の各種変化を調査したところ、対象者と各種指標の相関の項目で以下のようなことが示唆された。年齢、ADL、身体情報機能についての相関はみられなかった。しかし、HDS-R は初回音楽評価と正の相関を示し、音楽評価改善は HDS-R、社会生活、初回音楽評価と負の相関を示した。すなわち HDS-R の低い人、社会生活の低い人程、音楽療法の効果が期待されるといえる。また QOL も同様な相関を示した。上記研究は、いずれも受動的音楽療法より能動的音楽療法のほうが、各項目、あるいは指標により良い結果をもたらしている。他の領域、例えば精神科領域においては、受動的音楽療法のほうが、より良い結果を生むこともある。しかし、高齢者領域にとっては、対象者の身体的に問題がなければ、自らが、歌唱、楽器演奏を行う、能動的音楽療法のスタイルが効果的と思われる。

## E . 結論

音楽療法が高齢者の認知機能に及ぼす効果としては、未だ十分な科学的根拠があるわけではないが、単に

音楽鑑賞のような受動的音楽療法より、自ら参加する能動的音楽療法の方が効果的である可能性が示されていた。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

1. Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Silverman DH, Senda M, Asada T, Arai H, Sugishita M, Iwatsubo T, and the J-ADNI Study Group. Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 35(2): 244-249, 2013
2. Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. *Ann Nucl Med.* 27(5): 452-459, 2013
3. 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. 特集 老年精神医学と Brain Imaging . アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座. *老年精神医学雑誌.* 24(7): 707-714, 2013
4. 伊藤健吾, 加藤隆司. 特集 アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET. *老年精神医学雑誌.* 24(2): 155-162, 2013
5. 伊藤健吾, 岩坪威. ADNI と J-ADNI における PET 関連研究の概要と進捗. *JSMI Report.* 6(2): 3-7, 2013
6. 加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾. 特集 FDG-PET のがん診療以外への応用. 脳疾患への応用 (認知症). *映像情報 Medical.* 45(5): 393-398, 2013
7. 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 study. *J Am Geriatr Soc.* 61(3): 542-553, 2013
8. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 8(4): e61483, 2013
9. 幸篤武, 森あさか, 李成喆, 安藤富士子, 下方浩史. 中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明~地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究~. *デサントスポーツ科学.* 34, 31-39, 2013

10. Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H. Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res*, 55(4): 378-389, 2013
11. 下方浩史, 安藤富士子, 大塚礼. 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*. 19(2): 29-35, 2013
12. 下方浩史, 安藤富士子. 特集 高齢者における健康増進. 老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. *Geriatric Medicine*. 51(9): 895-899, 2013
13. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *JAMDA*. 14(7): 518-524, 2013.
14. Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 10;3(4). pii: e002424, 2013
15. Makizako M, Makizako H, Doi T, Uemura K, Tsutsumimoto K, Miyaguchi H, Shimada H. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Chemical Senses*, 39(1): 39-46, 2014.
16. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). *Arch Gerontol Geriatr*, 58(3): 327-331, 2014.
17. Makizako H, Shimada H, Doi T, Hyuntae Park, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*. 13(1): 102, 2013.
18. Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 223-232, 2013.

19. 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. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 860-866, 2013.
20. Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3: 398-406, 2013.
21. 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*, 7: 199-204, 2013.
22. 島田裕之. 特集 高齢者における健康増進 Seminar 9. 認知症予防と健康増進. *老年医学*, 51(9): 941-945, 2013.