

厚生労働科学研究費補助金  
認知症政策研究事業

認知症の予防と認知症者のリハビリテーションのガイドライン作成

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 島田 裕之

平成 30 ( 2018 ) 年 5 月

## 目 次

I . 総括研究報告	
認知症の予防と認知症者のリハビリテーションのガイドライン作成-----	1
島田裕之	
II . 分担研究報告	
1 . 認知症予防プログラムの効果検証-----	12
島田裕之	
2 . 認知症予防に関するレビューと効果検証-----	21
土井剛彦	
3 . 認知症リハビリテーションに関するレビュー-----	39
牧迫飛雄馬	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表-----	51

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

総括研究報告書

認知症の予防と認知症者のリハビリテーションのガイドライン作成

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部 部長

研究要旨

本研究の目的は、レビューによる認知症予防や認知症者のリハビリテーションに効果的な介入方法を検討し、大規模に実施可能な介入プログラムを開発し、ランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）にて認知機能に対する効果を検証することとする。

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

## 分担研究者

土井 剛彦 (国立長寿医療研究センター予防老年学研究部・室長)

牧迫 飛雄馬 (鹿児島大学・教授)

## 研究協力者

上村 一貴 (富山県立大学)

井平 光 (国立がん研究センター)

澤 龍一 (国際医療福祉大学)

大久保 善郎 (Neuroscience Research Australia)

堤本 広大 (国立長寿医療研究センター)

中窪 翔 (国立長寿医療研究センター)

金 珉智 (国立長寿医療研究センター)

栗田 智史 (国立長寿医療研究センター)

## A. 研究目的

### 1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

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

し、認知機能低下に関連する特性要因や機能低下を検討した。

### 2) 認知症予防に関するレビューと効果検証(土井)

本研究の目的は、システマティックレビューによって、認知症予防に資する効果的な介入方法を検討することとした。高齢者を対象に認知機能維持・向上のために検証されてきた非薬物療法のなかでも、日々の生活における活動に着目し、身体、知的、社会活動を介入内容に取り入れた研究を精査し、どのようなプログラム構成であれば効果が担保されるかについて、プログラムの構成要素別に(例:活動回数、内容の種類、対象人数など)メタアナリシスを行うことで、介入効果を詳細に検討した。

### 3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

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

## B. 研究方法

### 1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

対象者のスクリーニングの参加人数は3810名であった。解析対象者は、認知症を有する者、Mini Mental State Examination (MMSE) で20点以下の者、基本的ADLが低下している者、認知機能のデータに欠損があった者を除いた3634名とした。

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

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

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

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

## 2) 認知症予防に関するレビューと効果検証 (土井)

各活動におけるシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT) のデザインを用いた研究を選択した。対象言語は英語または日本語とした。査読制度のある学術雑誌に出版された原著論文を対象とし、学会における報告 (抄録) や学位論文 (知的活動のみ対象) は除外した。ただし、社会活動においては、RCT、あるいは比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT) のデザインを用いた研究も対象とした。研究対象者については、身体活動および知的活動においては、最低年齢が60歳以上で、認知機能に問題がないか、いずれかの診断基準で軽度認知障害と診断を受け、地域在住者を対象とする研究を選択した。

身体活動における介入は、運動プログラムを実施した介入研究を選択した。対照群は、無治療の群、あるいは身体活動を伴わない群とした。知的活動における介入は、認知的活動を要するプログラムを実施した介入研究を選択した。認知プログラムは、認知機

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

主要アウトカムは、神経心理検査および複合的な検査バッテリーによって評価した認知機能とした。認知機能は、注意力、実行機能、全般的機能、言語能力、記憶 (遅延・即時・その他)、処理速度、推理、視空間認知、作業記憶、その他に分類した。

本研究においては、以下の分類をもとにした分析を実施した。身体活動は、サンプルサイズ (100名以上 or 100名未満)、平均年齢 (75歳以上 or 75歳未満)、介入期間 (24週以上 or 24週未満)、運動の種類 (有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合) であった。知的活動は、身体活動と同様のサブグループであるが、運動の種類ではなく、介入方法 (指導者あり or 指導者なし、グループでの活動 or 個人での活動、コンピューター使用の有り or コンピューター使用なし) を追加した。社会活動は、MCIを対象としたかどうかの点からのサブグループでの解析を実施した。

### 3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

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

(倫理的配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

解析対象者は3634名であり、956名がMCIまたはGCIに該当した(解析対象者に対する有病率:26%)。また、認知機能低

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

### 2) 認知症予防に関するレビューと効果検証 (土井)

解析の対象となる論文数は、身体、知的、社会活動それぞれで48件(総対象者は4501名)、114件(19825名)、17件(2437名)であった。

身体活動による介入研究において、全体での分析の結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能

に対して、100名未満の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、言語、遅延記憶、処理速度に対して有意な介入効果を認めた。年齢に基づくサブグループ解析では、75歳以上の対象者の研究での分析結果においては、実行機能、即時記憶、推理に対して、75歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。介入期間に基づくサブグループ解析では、長期（24週間以上）の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能に対して、短期（24週間未満）の介入期間の研究での分析結果においては、言語に対して有意な介入効果を認めた。運動のタイプに基づくサブグループ解析では、有酸素運動による介入研究での分析結果は、実行機能、全般的認知機能、言語に対して、レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語に対して、混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語に対して有意な介入効果を認めた。

知的活動による介入では、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能、その他の記憶、処理速度に対して、100名未満の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果

を認めた。年齢に基づくサブグループ解析では、75歳以上の対象者の研究での分析結果においては、全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリに対して、75歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。介入期間に基づくサブグループ解析では、長期（24週間以上）の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能に対して、短期（24週間未満）の介入期間の研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。介入の形態に関して、指導者ありの介入研究での分析結果においては、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。グループでの活動による介入研究での分析結果においては、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、ワーキングメモリに対して、個人での活動による介入研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。コンピューターの使用ありの介入研究での分析結果においては、全般的認知機能、言語、遅延記憶、即時記憶、ワーキングメモリに対して、コンピューターを使用なしの介入研究での分析結果においては、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語、遅延記憶、



即時記憶、その他の記憶、処理速度、視空間認知、ワーキングメモリに対して有意な介入効果を認めた。

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

### 3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

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

認知的介入では、回想法や見当識トレーニングなどのほか、様々な認知刺激を目的とした方法が用いられている。介入効果は臨床的な意義が認められるほどの大きな改善には至らず、薬物介入によって得られる効果以上の顕著な成果に至らないかもしれない。回想法を用いた介入では、認知機能や情動面、抑うつ症状での改善が報告されて

おり、一定の効果が期待できるかもしれない。

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

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

## D. 考察

### 1) 認知症予防プログラムの効果検証(島田)

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

認知機能低下群は認知機能正常群に比べ、通常歩行速度が遅く、認知機能低下のタイプ別にみると、MCI multipleが最も遅かった。MCIの高齢者は、MCIではない高齢者よりも歩行

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

## 2) 認知症予防に関するレビューと効果検証 (土井)

多様なサブグループによるメタアナリシスの結果より、各活動にもとづいた介入を実施する際に検討すべき点が明らかとなった。

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

知的活動による介入においては、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳未満の方がより広範囲の認知機能において介入効果が認められたが、75 歳以上においても、全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリと一部の認知機能で改善効果が認められた。介入期間については、24 週未満であっても大部分の認知機能で有意な改善効果が認められたことから、知的活動に

よる介入においては、身体活動よりも比較的短期間で認知機能の改善が得られる可能性が示唆された。介入内容においては、指導者による介入、個人での介入、およびコンピューターを用いた介入でより広範囲な認知機能において有意な改善効果が認められた。

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

### 3) 認知症リハビリテーションに関するレビュー (牧迫)

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

認知症患者に対しての身体的活動による介入は、認知機能への維持・改善の効果が期待される。運動介入の種目を大別すると、有酸素運動とそれ以外の運動、およびこれらの組み合わせによる介入が多く報告されている。有酸素運動による介入および有酸素運動を取り入れた組み合わせによる介入で

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

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

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

認知症患者に対する音楽による介入の効果を概観すると、より重度な認知症患者

も含む報告がなされており、混乱行動や不安、うつ気分の改善には、中等度以上の効果が期待される報告が散見される。一方で、認知機能の改善については、現状では大きな効果を期待するには至っていないものと思われる。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

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

Sarcopenia. October 27, Korea, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

認知症予防プログラムの効果検証

研究代表者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部 部長

研究要旨

本研究の目的は、大規模集団に適応可能な認知症予防プログラムを開発し、認知症になるリスクの高い高齢者に対してランダム化比較試験を実施し、その効果を検証することである。平成 29 年度は、対象者のスクリーニングを実施し、認知機能低下と関連する機能や活動状況を検討した。3810 名に対してスクリーニングを実施し、認知機能低下を軽度認知障害（mild cognitive impairment : MCI）または全般的な認知機能低下（global cognitive impairment : GCI）としたところ、認知機能低下を有する者は 956 名であった。MCI または GCI を有する者は、認知機能が正常である者に比べて、認知機能だけでなく、身体機能、活動能力、身体活動、うつ徴候といった側面に低下がみられた。これらのことから、認知機能だけでなく、機能低下や活動低下に対する効果検証をあわせて実施する必要性が考えられる。

A. 研究目的

本邦において、認知症の罹患者数は増加の一途を辿っており、2025 年には 65 歳以上の高齢者の約 5 人に 1 人になると推計された[内閣府，平成 29 年版高齢社会白書]。さらには、要介護認定の原因疾患において、長らく一位であった脳血管疾患を抜いて認知症が一位となり[厚生労働省，平成 28 年国民生活基礎調査]、健康寿命延伸に向けて、認知症予防の取り組みの重要性が更に増してきている。

認知症予防を目指した取り組みとして、認知機能低下を有する高齢者として、軽度認知障害（mild cognitive impairment : MCI）や全般的な認知機能が低下（global cognitive impairment : GCI）している高齢者を対象に、様々な介入効果の検証が行われてきた。非薬物療法のなかでも運動の実施は、認知症や認知障害を有する高齢者の身体や認知機能の向上に有効であることが確認されたが[Heyn P. et al. Arch Phys Med Rehabil 2004]、MCI 高齢者を対象に

したメタアナリシスにおいては一貫した結果を得られるには至っていない[Gate N, et al. Am J Geriatric Psychiatry 2013]。さらに、ポピュレーションのような大規模集団を対象とした、認知機能向上に対するランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は行われていない。そのため、大規模集団に適用可能な認知症予防プログラムを開発して、その効果を検証する必要があると考える。

そこで、平成 29 年度は、RCT に向けた対象者のスクリーニングを実施し、認知機能低下に関連する特性要因や機能低下を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

平成 29 年度における対象者のスクリーニング参加人数は 3810 名であった。解析対象者は、認知症を有する者、Mini Mental State Examination (MMSE) で 20 点以下の者、基本的日常生活動作が低下している者、認知機能のデータに欠損があった者を除いた 3634 名とした。

### 2. 測定項目

#### 1) 基本属性

基本属性は、Body Mass Index (BMI)、教育歴、服薬数、身体機能、転倒の有無、身体活動、活動能力、うつ徴候を調査した。

身体機能は、握力と通常歩行速度を測定した。握力は、デジタル握力計を用いて、利き手で 1 回測定した。通常歩行速度は、加速及び減速区間として

各 2m を初めと終わりに設けた 6.4m の歩行路を、いつも通りの速さで対象者に歩いてもらい、中央の 2.4m の歩行時間を測定し、算出した。身体活動は J-CHS 基準を参照し、「軽い運動・体操をしていますか？」と「定期的な運動・スポーツをしていますか？」の質問に対して、いずれも「していない」と回答した場合を physical inactivity とした[Shimada, et al. J Am Med Dir Assoc 2013]。活動能力は JST 版活動能力指標[Iwasa H, et al. Aging Clin Exp Res 2018]、うつ徴候は 15-item Geriatric Depression Scale (GDS) [Yesavage JA, et al. Psychopharmacol Bull 1988]を用いた。

#### 2) 認知機能

認知機能評価は、全般的認知機能検査として MMSE を実施し、21-23 点を GCI とした。また、MCI 判定のために、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を用いて、単語の記憶、Trail Making Test-part A (TMT-A)、Trail Making Test-part B (TMT-B)、Symbol Digit Substitution Task (SDST) を測定した。MCI の判定ならびに NCGG-FAT の各測定項目における認知機能低下の定義は先行研究をもとにし、判定基準は全般的認知機能が保たれ、認知症ではなく日常生活が自立した状態とした[Shimada H, et al. J Am Med Dir Assoc 2017]。

### 3. 統計学的検討

NCGG-FATの測定項目のうち、1つでも低下した領域があった場合を単一領域の障害(MCI single)、2つ以上の領域に低下があった場合を多領域の障害(MCI multiple)とMCIを下位分類した。GCIに該当せずNCGG-FAT全ての項目でも低下がみられなかった場合を認知機能正常とした。また、MCIの全タイプとGCIをあわせて認知機能低下を有する者とした。

認知機能正常群と認知機能低下群の2群間の比較は、対応のないt検定とカイ二乗検定を実施した。認知機能正常群、MCI single、MCI multiple、GCIの4群間の比較は、カイ二乗検定及び残差検定、一元配置分散分析及びTukey法による多重比較を行った(調整なし)。また、4群の比較においては、年齢、性別、教育歴を共変量とした共分散分析を実施し、事後検定はBonferroni法による多重比較を行った(調整あり)。全ての統計処理はIBM SPSS 24.0を用い、有意水準は5%未満とした。

#### (倫理的配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

### C. 研究結果

解析対象者は3634名であり、956名がMCIまたはGCIに該当した(26%)。また、認知機能低下のタイプ別の割合では、MCI single (45%)、GCI (43%)、MCI multiple (12%)の順で多かった。

表1に認知機能正常群と認知機能低下群の基本属性を示す。認知機能低下群は、認知機能正常群に比べて、高齢で男性に多く、教育年数が少なく、服薬数が多かった( $p<0.05$ )。また身体・精神機能ならびに活動能力が低下し、不活動で転倒発生率が高かった( $p<0.05$ )。

表2に認知機能低下群のタイプ別の基本属性を示す。共変量による調整なしの解析においては、認知機能正常群が他の群よりも若く、GCIは他の群よりも高齢であった( $p<0.05$ )。各群における女性の割合は、認知機能正常群、MCI single、MCI multiple、GCIの順に少なかった。教育年数では、GCIは他の群よりも少なかった( $p<0.05$ )。服薬数は、認知機能正常とGCIで有意差が認められた( $p<0.05$ )。転倒は、MCI multipleで最も発生割合が高く、physical inactivityはMCI singleとGCIで有意に多かった( $p<0.05$ )。また、歩行速度と活動能力(JST版活動能力指標)においては、認知機能正常群が最も機能が高く、次いでMCI single、MCI multipleとGCIが最も機能が低かった( $p<0.05$ )。GDSの点数は認知機能正常群が最も低値であり、MCI multipleが最も高値を示した( $p<0.05$ )。認知機能は、単語の記憶のMCI multipleとGCIの群間にのみ



有意差が認められなかったが、それ以外は全認知機能の全ての群間で有意差が認められた ( $p<0.05$ )。

年齢、性別、教育歴で調整すると、服薬数で有意差がなくなり、握力で新たに有意差が認められた ( $p<0.05$ )。握力は、MCI multiple と GCI は、認知機能正常と MCI single に比べて低下していた ( $p<0.05$ )。歩行速度は、認知機能正常群が最も速く、次いで MCI single と GCI、MCI multiple が最も遅かった ( $p<0.05$ )。活動能力 (JST 版活動能力指標) は、共変量による調整なしの解析と同様の結果であり、認知機能正常群が最も機能が高く、次いで MCI single、MCI multiple と GCI が最も機能が低かった ( $p<0.05$ )。GDS の点数は MCI multiple で最も高値を示した ( $p<0.05$ )。MMSE は GCI が最も低値を示し、単語の記憶、注意機能 (TMT-A)、遂行機能 (TMT-B)、処理速度 (SDST) は MCI multiple が最も低下していた ( $p<0.05$ )。

#### D. 考察

平成 29 年度は地域在住高齢者を対象にスクリーニングを実施した。今年度の調査参加者は 3810 名であり、認知機能低下を有する者は 956 名であった。来年度も引き続きリクルートを 10～15 日間行う予定であり、RCT に向けて順調に進んでいる。また、RCT の対象として想定している認知機能低下群 (MCI または GCI) は、認知機能正常群に比べ認知機能だけでなく、身

体機能や活動能力が低く、身体的不活動とうつ傾向であることが確認され、認知症予防のための介入の必要性が示唆された。

認知機能低下群は認知機能正常群に比べ、通常歩行速度が遅く、認知機能低下のタイプ別にみると、MCI multiple が最も遅かった。MCI の高齢者は、MCI ではない高齢者よりも歩行速度が遅く、歩行速度の低下には遂行機能などの認知機能の低下と相関関係があると報告されており [Verghese J, et al. J Am Geriatr Soc 2008, McGough EL, et al. Phys Ther 2011]、本研究の対象者においても、認知機能低下群は認知機能正常群よりも全ての認知機能が低下しており、タイプ別において MCI multiple は他の群に比べて記憶 (単語の記憶)、注意機能 (TMT-A)、遂行機能 (TMT-B)、処理速度 (SDST) が最も低下しているため、歩行速度が最も遅かったと考えられる。さらに、歩行速度の低下と認知機能の低下が共存する高齢者は、それぞれ単独に有する高齢者に比べて転倒発生率が高くなるため [Doi, et al. Geriatr Gerontol Int 2015]、歩行速度が最も遅い MCI multiple が高い転倒発生率を示す結果となったと考えられる。また、握力においても、共変量で調整した場合に認知機能正常群に比べ、MCI multiple と GCI が有意に低下していた。握力は性別や年齢による影響を強く受けるので、本研究においても年齢と性別の群間で有意差がみられていることから、調整したことで

有意差が認められたと考えられる。握力も認知機能と関連し、認知機能のスクリーニングの指標の一つとして報告されており[Fritz, et al. Ageing Res Rev 2017]、本研究の結果は先行研究と同様の結果であると考えられる。以上のことから、本研究の対象のなかでも MCI multiple のように認知機能低下の程度が大きい者は、認知機能だけでなく、身体機能も顕著に低下しており、プログラムに認知・身体機能の両側面からアプローチできる内容を含め、改善を図っていく必要がある。

さらに、認知機能低下群は認知機能正常群よりも活動能力が低下していた。活動能力の低下は、自立した生活を送ることが難しく、活動的な生活を送れていないことを示すため、身体活動の低下やうつ徴候のリスクが高いことに関連すると考えられる。実際に、本研究の認知機能低下群は身体活動が少なく、GDS の点数が高かった。身体不活動やうつ徴候は、認知症の危険因子の中でも影響の大きい因子であるため[Barnes DE, et al. Lancet Neurol 2011; Teng E, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2007]、認知機能低下だけでなく他の機能や活動性が低下している状況は認知症のリスクがより高い状況であると考えられる。

#### E. 結論

認知機能低下を有する者は、認知機能だけでなく、身体機能、活動能力、身体活動、うつ徴候といった様々な側

面において低下し、認知機能低下の程度が大きいとより低下する傾向にあった。これらの対象のリスク軽減を行うためには、認知機能だけでなく他の認知症リスク因子の改善も目的とするようなプログラムを実施していく必要性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

- 1) **島田裕之**. 認知症・アルツハイマー病に対する運動の作用メカニズムと予防のエンビデンス. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢市, 2017 年 11 月 25 日.
- 2) **Shimada H**, Lee S, Doi T. A New Non-Pharmacological Intervention Scheme for Physical and Cognitive Frailty in the Community. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Korea, October 27, 2017.
- 3) Makizako H, **Shimada H**, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R,

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

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 認知機能正常と認知機能低下の基本属性

	認知機能正常群		認知機能低下群		p 値
	n = 2678		n = 956		
年齢 (歳)	73.59 (5.48)		75.98 (5.86)		<0.001
性別 (女性数, %)	1564 (58.4)		428 (44.8)		<0.001
教育年数 (年)	12.19 (2.42)		11.41 (2.46)		<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.00 (3.01)		23.14 (3.19)		0.234
服薬数 (種/日)	3.13 (4.60)		3.60 (4.35)		<0.01
握力 (kg)	27.13 (7.53)		26.71 (7.45)		0.144
歩行速度 (m/s)	1.23 (0.22)		1.13 (0.24)		<0.001
転倒の有無 (有りの該当数, %)	470 (17.6)		225 (23.6)		<0.001
JST 版活動能力指標 (点)	11.25 (3.02)		9.78 (3.57)		<0.001
physical inactivity (該当数, %)	443 (16.6)		224 (23.4)		<0.001
GDS (点)	2.41 (2.36)		2.96 (2.64)		<0.001
MMSE (点)	27.41 (1.85)		24.77 (2.55)		<0.001
単語記憶 (個)	11.66 (2.75)		8.50 (2.94)		<0.001
TMT-A (秒)	19.52 (4.04)		26.16 (10.19)		<0.001
TMT-B (秒)	35.76 (11.20)		47.72 (5.17)		<0.001
SDST (個)	46.34 (8.62)		37.06 (9.73)		<0.001

平均値 (標準偏差)、または人数 (%) を記載

p 値: 対応のない t 検定、カイ二乗検定

BMI, Body Mass Index; GDS, 15-item Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test-part A; TMT-B, Trail Making Test-part B; SDST, Symbol Digit Substitution Task.

表 2 認知機能低下のタイプ別の基本属性

	認知機能正 常		MCI single (11.9)	MCI multiple (3.1)	GCI (11.3)	調整なし		調整あり	
	2678 (73.7)	431 (11.9)				p 値	多重比較	p 値	多重比較
年齢 (歳)	73.59 (5.48)	74.74 (5.76)	75.09 (4.76)	77.54 (5.88)	<0.001	a, b, c, e, f	—	—	
性別 (女性数, %)	1564 (58.4)**	224 (52.0)	51 (44.7)	153 (37.2)	<0.001	—	—	—	
教育年数 (年)	12.19 (2.42)	11.81 (2.51)	11.83 (2.32)	10.87 (2.34)	<0.001	a, c, e, f	—	—	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.00 (3.09)	23.04 (3.12)	23.36 (3.41)	23.19 (3.20)	0.475	—	0.862	—	
服薬数 (種/日)	3.13 (4.60)	3.35 (2.93)	3.93 (3.12)	3.77 (5.68)	0.019	c	0.649	—	
握力 (kg)	27.13 (7.53)	26.86 (7.67)	25.53 (6.77)	26.86 (7.38)	0.166	—	<0.001	b, c, d, e	
歩行速度 (m/s)	1.23 (0.22)	1.18 (0.23)	1.07 (0.24)	1.10 (0.24)	<0.001	a, b, c, d, e	<0.001	a, b, c, d, f	
転倒の有無 (有りの該当 数, %)	470 (17.6)	85 (19.7)	44 (38.6)**	96 (23.4)*	<0.001	—	—	—	
JST 版活動能力指標 (点)	11.25 (3.02)	10.43 (3.36)	9.31 (3.54)	9.21 (3.69)	<0.001	a, b, c, d, e	<0.001	a, b, c, d, e	
physical inactivity (該当 数, %)	443 (16.6)	98 (22.7)*	26 (22.8)	100 (24.3)**	<0.001	—	—	—	

GDS (点)	2.41 (2.36)	2.77 (2.56)	3.87 (3.16)	2.90 (2.52)	<0.001	a, b, c, d, f	<0.001	b, d, f
MMSE (点)	27.41 (1.85)	26.70 (1.85)	26.11 (1.71)	22.38 (0.75)	<0.001	a, b, c, d, e, f	<0.001	a, b, c, d, e, f
単語の記憶 (個)	11.66 (2.75)	9.03 (3.03)	7.55 (2.35)	8.21 (2.88)	<0.001	a, b, c, d, e	<0.001	a, b, c, d, f
TMT-A (秒)	19.52 (4.04)	24.55 (8.35)	33.18 (13.77)	25.90 (10.01)	<0.001	a, b, c, d, e, f	<0.001	a, b, c, d, f
TMT-B (秒)	35.76 (11.20)	62.44 (32.70)	86.31 (44.48)	68.40 (46.51)	<0.001	a, b, c, d, e, f	<0.001	a, b, c, d, f
SDST (個)	46.34 (8.62)	39.86 (8.78)	31.52 (8.68)	35.66 (10.02)	<0.001	a, b, c, d, e, f	<0.001	a, b, c, d, e, f

平均値 (標準偏差)、または人数 (%) を記載

調整なし: カイ二乗検定及び残差検定、一元配置分散分析及び Tukey 法による多重比較

残差検定: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

調整あり: 年齢、性別、教育年数を共変量とした共分散分析及び Bonferroni 法による多重比較

a: 認知機能正常 vs. MCI single ( $p < 0.05$ ), b: 認知機能正常 vs. MCI multiple ( $p < 0.05$ ), c: 認知機能正常 vs. GCI ( $p < 0.05$ ), d: MCI single vs. MCI multiple ( $p < 0.05$ ), e: MCI single vs. GCI ( $p < 0.05$ ), f: MCI multiple vs. GCI ( $p < 0.05$ )  
 BMI, Body Mass Index; GDS, 15-item Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test-part A; TMT-B, Trail Making Test-part B; SDST, Symbol Digit Substitution Task.

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

認知症予防に関するレビューと効果検証

研究分担者 土井 剛彦

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部 室長

研究要旨

本研究の目的は、システマティックレビューを行うことで、身体、知的、社会活動の3種類の介入において、認知機能の維持・向上に効果的な介入方法を、多様な切り口から検討することとする。サンプルサイズ、平均年齢、介入期間が介入効果に及ぼす影響の検討に加え、身体活動では、運動の種類（有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合）、知的活動では、介入方法（指導者の有無、グループもしくは個人での活動、コンピューター使用の有無）が介入効果に及ぼす影響について検討した。社会活動においては、対象がMCI高齢者かどうかの点から検証した。各活動におけるサブグループ解析によって、介入効果の違いが明らかとなり、認知症予防を目的とした介入事業を実施する際には、本研究で明らかにした点を考慮したプログラムの検討が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、システマティックレビューによって、認知症予防に資する効果的な介入方法を検討することである。高齢者を対象に認知機能維持・向上のために検証されてきた非薬物療法のなかでも、日々の生活において実施できるものを大別すると、身体、知的、社会活動をもとにした介入が数多く行われてきた。しかし、これらの活動をもとにしたプログラムの実施可能性を自治体に対しアンケート調査した結果では、身体と知的活動では約27%、社会活動では約

41%の担当者が実施できないと答え、理想的なプログラム内容と社会実装可能なプログラムとは乖離があり、自治体で採用可能なプログラムを検討していく必要性が示された。本事業においては、身体、知的、社会活動を用いた介入内容を精査し、どのようなプログラム構成であれば効果が担保されるかについて、プログラムの構成要素別に（例：活動回数、内容の種類、対象人数など）メタアナリシスを行うことで、介入効果を詳細に検討することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究は、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明に沿って実施し、PROSPERO International prospective register of systematic reviews に事前に登録を行った (登録番号 身体 : CRD42016044027、知的 : CRD42016044041、社会 : CRD42016044027)。

各活動におけるシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT) のデザインを用いた研究を選択した。対象言語は英語または日本語とした。査読制度のある学術雑誌に出版された原著論文を対象とし、学会における報告 (抄録) や学位論文 (知的活動のみ対象) は除外した。ただし、社会活動においては、RCT、あるいは比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT) のデザインを用いた研究も対象とした。研究対象者については、身体活動および知的活動においては、最低年齢が 60 歳以上で、認知機能に問題がないか、いずれかの診断基準で軽度認知障害と診断を受け、地域在住者を対象とする研究を選択した。また、身体活動においては、認知症、パーキンソン病、脳血管障害など特定疾患に限定した研究は除外した。知的活動においては、認知症、パーキンソン病、脳血管障害、多系統萎縮症など特定疾患に限定した研究は除外した。また、入院患者あるいは介護施設等への入所者を主な対象者とした研究は除外した。社会活動においては、平均年齢が 65 歳以上、あるいは最低年齢が 60 歳以上の地域在住高齢者を対象とする研究を選択した。認知症、パーキンソン病、脳血管障害など特定疾患に限定

した研究、入院患者および介護施設などへの入所者を対象とした研究は除外した。ただし、認知症に至らない軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)、認知機能低下を有する対象の場合は包含することとした。

身体活動における介入は、運動プログラムを実施した介入研究を選択した。運動プログラムは、日常生活の身体活動を促進するプログラムで、実際の身体活動向上を伴うプログラムと定義した (例えば、歩数を確認することのみを介入とみなす論文は除外した)。対照群は、無治療の群、あるいは身体活動を伴わない群とした。知的活動における介入は、認知的活動を要するプログラムを実施した介入研究を選択した。認知プログラムは、認知機能の維持あるいは改善を目的としたプログラムと定義した。対照群は、無治療の群、あるいは認知活動を伴わない群とした。社会活動における介入については、社会活動による介入を、社会 (対人) 交流や社会的なネットワーク・役割を向上させることを目的とした活動と定義した。運動や認知訓練が明らかな目的の活動は除外した。一方、運動や認知訓練が内容に含まれていても、社会交流を向上させる目的が明記されている、あるいはデータによって社会的機能の向上が確認できる研究は包含した。対照群は、無治療の群、あるいは社会活動を伴わない介入とした。

主要アウトカムは、神経心理検査および複合的な検査バッテリーによって評価した認知機能とした。認知機能は、注意力、実行機能、全般的機能、言語能力、記憶 (遅延・即時・その他)、処理速度、推理、視空間認知、作業記憶、その他に分類した。単一の研



究が同領域内で複数のアウトカム変数を報告している場合、データの独立性を保つ(対象者の重複を避ける)ため、事前に協議により定めた優先順位に従い、各領域で1つのアウトカム変数を採択した。また、副次アウトカムとして、MRI, fMRIなどの脳画像検査によって評価した指標とした。

身体活動における検索に用いたデータベースは、CINAHL、Embase、MEDLINE、PsychINFO、Web of Scienceとした。検索式は、MeSH (Medical Subject Heading)を含めて、表1(身体活動)、表2(知的活動)、表3(社会活動)のように作成し、検索により得られた文献のうち、重複するものを除外した。

システマティックレビューの実施に当たり、2名の査読者が独立してタイトルと抄録のスクリーニングを実施し、適格性基準に該当しない文献を除外した。また、2名の査読者により本文を精読してスクリーニングを行い、質的統合に組み入れる文献を選択した。いずれの段階においても、2名の結果を照合し、不一致がある場合には協議を行った。

質的・量的統合に用いるデータの抽出は、1名の査読者が行った。抽出する情報は、対象者特性(症例数、平均年齢、人種・国、教育歴、客観的・主観的認知機能低下の有無)、介入(場所、集団での介入の有無、指導の有無、期間、介入の内容、頻度、セッション数、出席率、対照群の内容)、アウトカム(項目、介入前後の平均値・標準偏差・症例数、社会的機能・ネットワークに関する評価項目とその改善の有無)とした。未報告データについては著者に問い合わせを行った。

バイアス危険は、Physiotherapy

Evidence Database (PEDro) スケールを用いて、2名の査読者が独立して実施した。

PEDro スケールでは、外的妥当性として①対象者の適格性基準が特定されているか、内的妥当性として②ランダムに割り付けられているか、③隠蔽(コンシールメント)はされたか、④ベースラインが一致しているか、⑤評価者に盲検化はされたか、⑥対象者に盲検化はされたか、⑦治療者に盲検化はされたか、の6つがあり、統計学的情報の記載や方法として、⑧対象者の85%以上にフォローアップが実施されているか(脱落者が15%以内か)、⑨治療企図解析(ITT解析)がされているか、⑩統計学的群間比較の結果が報告されているか、⑪点推定値と信頼区間の両方を提示しているかの4つが含まれる。結果を照合し、不一致がある場合には協議を行った。

本研究においては、以下の分類をもとにした分析を実施した。身体活動は、サンプルサイズ(100名以上 or 100名未満)、平均年齢(75歳以上 or 75歳未満)、介入期間(24週以上 or 24週未満)、運動の種類(有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合)であった。知的活動は、身体活動と同様のサブグループであるが、運動の種類ではなく、介入方法(指導者あり or 指導者なし、グループでの活動 or 個人での活動、コンピューター使用の有り or コンピューター使用なし)を追加した。社会活動は、MCIを対象としたかどうかの点からのサブグループでの解析を実施した。

研究結果の量的統合には、逆分散法の変量効果モデルにより、標準化平均差(standardized mean difference: SMD)、95%信頼区間(confidence intervals: CI)、

そして両側性の  $p$  値を算出した。研究結果の異質性の評価には  $I^2$  統計値を用いた。出版バイアスの評価には、ファンネルプロットを用いた。抽出データの定量的統合には解析ソフト Review Manager (RevMan, V.5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) を用いた。統計的有意水準は 5% とした。

#### (倫理的配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

### C. 研究結果

解析の対象となる論文数は、身体、知的、社会活動それぞれで 48 件(総対象者は 4501 名)、114 件 (19825 名)、17 件 (2437 名)であった。

#### 1. 身体活動

身体活動におけるアウトカムについては、48 件すべてで神経心理学的検査による認知機能評価を実施しており、5 件で MRI による脳画像検査が含まれていた。神経心理学的検査に含まれた項目としては、注意力が 19 件、実行機能が 23 件、全般的認知機能 14 件、言語 10 件、遅延記憶 14 件、即時記憶が 12 件、その他の記憶が 5 件、処理速度が 12 件、推理が 3 件、視空間認知が 9 件、作業記憶が 18 件だった。全体での分析

の結果においては、実行機能 (SMD; 0.21, 95% CI; 0.12 - 0.31,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.63, 95% CI; 0.18 - 1.08,  $p = 0.006$ )、言語 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.10 - 0.70,  $p = 0.009$ )、処理速度 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.03 - 0.68,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100 名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.67, 95% CI; 0.12 - 1.21,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。100 名未満の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.81, 95% CI; 0.16 - 1.46,  $p = 0.01$ )、実行機能 (SMD; 0.60, 95% CI; 0.41 - 0.79,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.05 - 0.59,  $p = 0.02$ )、遅延記憶 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.01 - 0.52,  $p = 0.04$ )、処理速度 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.08 - 0.6,  $p = 0.01$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

年齢に基づくサブグループ解析では、75 歳以上の対象者の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.11 - 0.43,  $p = 0.0009$ )、即時記憶 (SMD; 0.12, 95% CI; -0.22 - 0.46,  $p = 0.48$ )、推理 (SMD; -0.48, 95% CI; -0.93 - -0.02,  $p = 0.04$ ) に対して有意な介入効果を認めた。75 歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.51, 95% CI; 0.11 - 0.91,  $p = 0.01$ )、実行機能 (SMD; 0.19, 95% CI; 0.08 - 0.30,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 1.53, 95% CI; 0.44 - 2.63,  $p = 0.006$ )、言語 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.07 - 0.39,  $p = 0.005$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

介入期間に基づくサブグループ解析では、長期 (24 週間以上) の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.25,

95% CI; 0.14 - 0.37,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.94, 95% CI; 0.28 - 1.61,  $p = 0.005$ ) に対して有意な介入効果を認めた。短期 (24 週間未満) の介入期間の研究での分析結果においては、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.01 - 0.63,  $p = 0.04$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

運動のタイプに基づくサブグループ解析では、有酸素運動による介入研究での分析結果は、実行機能 (SMD; 0.28, 95% CI; 0.17 - 0.38,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.85, 95% CI; 0.22 - 1.49,  $p = 0.009$ , 図 1)、言語 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.07 - 0.73,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。非有酸素運動による介入研究での分析結果は、有意な介入効果を認めなかった。レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、注意力 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.01 - 0.85,  $p = 0.05$ )、実行機能 (SMD; 0.17, 95% CI; 0.07 - 0.28,  $p = 0.001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.54, 95% CI; 0.05 - 1.03,  $p = 0.03$ , 図 2)、言語 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.02 - 0.37,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。非レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、実行機能 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.16 - 0.53,  $p = 0.0002$ )、処理速度 (SMD; 0.51, 95% CI; 0.01 - 1.02,  $p = 0.05$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.27, 95% CI; 0.04 - 0.49,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能 (SMD; 0.25, 95% CI; 0.13 - 0.37,  $p < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.60, 95% CI; 0.04 - 1.15,  $p = 0.04$ , 図 3)、言語 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.02 - 0.37,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

非混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能 (SMD; 0.17, 95% CI; 0.03 - 0.30,  $p = 0.02$ )、に対して有意な介入効果を認めた。

## 2. 知的活動

知的活動におけるアウトカムについては、114 件すべてで神経心理学的検査による認知機能評価を実施しており、11 件で MRI による脳画像検査が含まれていた。神経心理学的検査に含まれた項目としては、注意力が 38 件、実行機能が 47 件、全般的認知機能 36 件、言語能力 28 件、遅延記憶 59 件、即時記憶が 33 件、その他の記憶が 8 件、処理速度が 24 件、推理能力が 11 件、視空間認知が 26 件、作業記憶が 45 件であった。全体での分析の結果においては、注意力 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.07 - 0.32,  $p = 0.002$ )、実行機能 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.13 - 0.46,  $p = 0.0004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.29 - 0.66,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.73, 95% CI; 0.81 - 2.64,  $p = 0.0002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.15 - 0.37,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.24, 95% CI; 0.09 - 0.40,  $p = 0.002$ )、その他の記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.14 - 0.79,  $p = 0.005$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.30, 95% CI; 0.14 - 0.47,  $p = 0.0003$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100 名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.04 - 0.65,  $p = 0.03$ )、その他の記憶 (SMD;

0.60, 95% CI; 0.04 - 1.17,  $p = 0.04$ )、処理速度 (SMD; 0.83, 95% CI; 0.65 - 1.02,  $p < 0.00001$ ) に対して有意な介入効果を認めた。100名未満の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.18 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、実行機能 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.14 - 0.51,  $p = 0.0006$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.56, 95% CI; 0.36 - 0.75,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.88, 95% CI; 0.88 - 2.88,  $p = 0.0002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.22 - 0.55,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.11 - 0.52,  $p = 0.003$ )、その他の記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.07 - 0.34,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.10 - 0.58,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.29, 95% CI; 0.13 - 0.45,  $p = 0.0004$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

年齢に基づくサブグループ解析では、75歳以上の対象者の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.08 - 0.37,  $p = 0.002$ )、推理 (SMD; -0.96, 95% CI; -1.64 - -0.27,  $p = 0.006$ )、視空間認知 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.21 - 0.75,  $p = 0.0004$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.55, 95% CI; 0.21 - 0.90,  $p = 0.002$ ) に対して有意な介入効果を認めた。75歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.06 - 0.35,  $p = 0.007$ )、実行機能 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.22 - 0.64,  $p < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.53, 95% CI; 0.31 - 0.76,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 2.14, 95% CI; 0.92 - 3.36,  $p = 0.0006$ )、遅延記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.17 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.06 - 0.48,  $p = 0.01$ )、その

他の記憶 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.04 - 0.92,  $p = 0.03$ )、処理速度 (SMD; 0.42, 95% CI; 0.18 - 0.66,  $p = 0.0005$ )、視空間認知 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.08 - 0.50,  $p = 0.006$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.21, 95% CI; 0.02 - 0.39,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

介入期間に基づくサブグループ解析では、長期 (24週間以上) の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.45, 95% CI; 0.15 - 0.76,  $p = 0.004$ ) に対して有意な介入効果を認めた。短期 (24週間未満) の介入期間の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.22, 95% CI; 0.11 - 0.34,  $p = 0.0002$ )、実行機能 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.12 - 0.46,  $p = 0.001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.46, 95% CI; 0.31 - 0.61,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.66, 95% CI; 0.69 - 2.63,  $p = 0.0008$ )、遅延記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.17 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.10 - 0.44,  $p = 0.002$ )、その他の記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.05 - 0.56,  $p = 0.02$ )、処理速度 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.32, 95% CI; 0.16 - 0.49,  $p = 0.0001$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

指導者の有無に基づくサブグループ解析では、指導者ありの介入研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.11 - 0.59,  $p = 0.004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.17 - 0.60,  $p = 0.0004$ )、言語 (SMD; 2.06, 95% CI; 0.38 - 3.74,  $p = 0.02$ )、遅延記憶 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.42,  $p < 0.00001$ )、即時記憶

(SMD; 0.36, 95% CI; 0.16 - 0.56,  $p = 0.0004$ )、その他の記憶 (SMD; 0.54, 95% CI; 0.12 - 0.95,  $p = 0.01$ )、処理速度 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.11 - 0.75,  $p = 0.008$ )、視空間認知 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.20 - 0.58,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.34, 95% CI; 0.09 - 0.6,  $p = 0.008$ ) に対して有意な介入効果を認めた。指導者なしの介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.05 - 0.4,  $p = 0.01$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.72, 95% CI; 0.42 - 1.01,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.31, 95% CI; 0.82 - 1.79,  $p < 0.00001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.04 - 0.49,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

グループでの活動による介入か否かに基づくサブグループ解析では、グループでの活動による介入研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.12 - 0.67,  $p = 0.005$ )、言語 (SMD; 1.67, 95% CI; 0.03 - 3.32,  $p = 0.05$ )、遅延記憶 (SMD; 0.16, 95% CI; 0.05 - 0.28,  $p = 0.005$ )、即時記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.04 - 0.37,  $p = 0.01$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.43, 95% CI; 0.06 - 0.80,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。個人での活動による介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.13 - 0.41,  $p = 0.0001$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.13 - 0.49,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.57, 95% CI; 0.33 - 0.81,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.80, 95% CI; 0.64 - 2.96,  $p = 0.002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.24 - 0.71,  $p < 0.0001$ )、即時記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0 - 0.59,  $p = 0.05$ )、その他の記憶 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.10 -

0.56,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.12 - 0.68,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.16 - 0.54,  $p = 0.0003$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.07 - 0.45,  $p = 0.006$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

コンピューターの使用に基づくサブグループ解析では、コンピューターの使用ありの介入研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.38, 95% CI; 0.09 - 0.67,  $p = 0.01$ )、言語 (SMD; 1.67, 95% CI; 0.03 - 3.32,  $p = 0.05$ )、遅延記憶 (SMD; 0.16, 95% CI; 0.05 - 0.28,  $p = 0.005$ )、即時記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.04 - 0.37,  $p = 0.01$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.43, 95% CI; 0.06 - 0.80,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。コンピューターを使用なしの介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.13 - 0.41,  $p = 0.0001$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.13 - 0.49,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.57, 95% CI; 0.34 - 0.80,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.80, 95% CI; 0.64 - 2.96,  $p = 0.002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.24 - 0.71,  $p < 0.0001$ )、即時記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0 - 0.59,  $p = 0.05$ )、その他の記憶 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.10 - 0.56,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.12 - 0.68,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.16 - 0.54,  $p = 0.0003$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.07 - 0.45,  $p = 0.006$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

### 3. 社会活動

社会活動におけるアウトカムについては、

17 件すべてで神経心理検査による認知機能評価を実施しており、2 件で MRI、1 件で fMRI による脳画像検査が含まれていた。社会的ネットワーク・役割など社会的機能に関するアウトカムを含むものは、8 件であり、そのうち社会活動介入によって有意な改善が認められたものは 3 件であった。全体での分析の結果においては、注意力 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.01 - 0.58,  $p = 0.04$ )、実行機能 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.06 - 0.46,  $p = 0.01$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.24, 95% CI; 0.04 - 0.44,  $p = 0.02$ )、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.11 - 0.54,  $p = 0.003$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

MCI に基づくサブグループ解析では、非 MCI を対象とした介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.46, 95% CI; 0.02 - 0.90,  $p = 0.04$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.08 - 0.55,  $p = 0.009$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.03 - 0.49,  $p = 0.02$ )、言語 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.03 - 0.63,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。MCI を対象とした介入研究での分析結果においては、有意な効果を認めなかった。

#### D. 考察

多様な切り口からのサブグループによるメタアナリシスの結果より、各活動にもとづいた介入を実施する際に検討すべき点が明らかとなった。

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

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

知的活動による介入においては、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳未満の方がより広範囲の認知機能において介入効果が認められたが、75 歳以上においても、全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリと一部の認知機能で改善効果が認められた。介入期間については、24 週未満であっても大部分の認知機能で有意な改善効果が認められたことから、知的活動による介入においては、身体活動よりも比較的短期間で認知機能の改善が得られる可能性が示唆された。介入内容においては、指導者による介入、個人での介入、およびコンピューターを用いた介入でより広範囲な認知機能において有意な改善効果が認められた。

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

#### E. 結論

本研究におけるシステマティックレビューにより、身体活動、知的活動、社会活動のより詳細な介入効果の違いが明らかとなった。認知症予防を目的とした介入事業を実施する際には、本研究で明らかとなった点を考慮したプログラムの検討が必要であることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

- 1) Shimada H, Lee S, **Doi T**. A New Non-Pharmacological Intervention

Scheme for Physical and Cognitive Frailty in the Community. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Korea, October 27, 2017.

- 2) Makizako H, Shimada H, **Doi T**, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K. Physical, cognitive, and social activities for frailty prevention. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. October 27, Korea, 2017.

#### 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 身体活動における検索式

構成	検索式
1. Design	(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomized clinical trial”) <i>and</i>
2. Intervention	(“exercise” <i>or</i> “physical activit*” <i>or</i> “physical fitness” <i>or</i> “resistance training” <i>or</i> “strengthening” <i>or</i> “stretching” <i>or</i> “endurance” <i>or</i> “walking” <i>or</i> “aerobic”) <i>and</i>
3: Outcome	(“cognition” <i>or</i> “cognitive function” <i>or</i> “memory” <i>or</i> “executive function” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “processing speed” <i>or</i> “language” <i>or</i> “brain mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging” <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear medicine” <i>or</i> “radionuclide imaging” <i>or</i> “voxel” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion tensor imaging”) <i>and</i>
4: Participants	(“aged” <i>or</i> “older adult*” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “mild cognitive impairment” <i>not</i> “child*”)



表2 知的活動における検索式

構成	検索式
1. Design	<p>(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomised controlled trial”  <i>or</i> “clinical trial” <i>or</i> “intervention” <i>or</i> “program” <i>or</i> “experiment*”  <i>or</i> “comparison”)  <i>and</i>            (“cognitive training” <i>or</i> “cognitive activity” <i>or</i> “cognitive            intervention” <i>or</i> “cognitive stimulation” <i>or</i> “cognitive rehabilitation”  <i>or</i> “cognitive retraining” <i>or</i> “memory training” <i>or</i> “memory function”  <i>or</i> “exergame*” <i>or</i> “processing speed training” <i>or</i> “cognitive support”  <i>or</i> “memory rehabilitation” <i>or</i> “memory therapy” <i>or</i> “memory aid”  <i>or</i> “memory retraining” <i>or</i> “memory support” <i>or</i> “memory strategy”            2. Intervention  <i>or</i> “brain training” <i>or</i> “mental stimulation” <i>or</i> “attention training”  <i>or</i> “reasoning training” <i>or</i> “computer training” <i>or</i> “computerized            training” <i>or</i> “computer-based training” <i>or</i> “computer game”  <i>or</i> “computerized game” <i>or</i> “computer-based game” <i>or</i> “video game”  <i>or</i> “game playing” <i>or</i> “memory management” <i>or</i> “mnemonic training”  <i>or</i> “game therapy”)  <i>and</i>            (“cognition” <i>or</i> “cognitive or memory” <i>or</i> “processing speed” <i>or</i> “brain”  <i>or</i> “executive” <i>or</i> “neuropsychological” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “working            memory” <i>or</i> “visuospatial” <i>or</i> “language” <i>or</i> “verbal fluency” <i>or</i> “brain            mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging” <i>or</i> “tomography, x-ray            computed” <i>or</i> “tomography, emission-computed, single-photon”  <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear medicine”  <i>or</i> “radionuclide imaging” <i>or</i> “voxel*” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion            tensor imaging” <i>or</i> “DTI” <i>or</i> “MRI” <i>or</i> “VBM”)  <i>and</i>            (“older adult” <i>or</i> “older adults” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “ageing” <i>or</i> “aged” <i>or</i>            4. Participants            “mild cognitive impairment” <i>or</i> “MCI”)</p>
3: Outcome	
4: Participants	

表3 社会活動における検索式

構成	検索式
1. Design	<p>(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomized controlled trial”  <i>or</i> “clinical trial”  <i>or</i> “intervention” <i>or</i> “program” <i>or</i> “experiment*” <i>or</i> “comparison”)  <i>and</i>            (“social activit*” <i>or</i> “social interaction” <i>or</i> “social group” <i>or</i> “social            2. Intervention service” <i>or</i> “social health promotion” <i>or</i> “social engagement”  <i>or</i> “engaged lifestyle”)  <i>and</i>            (“cognition” <i>or</i> “cognitive” <i>or</i> “memory” <i>or</i> “processing speed”  <i>or</i> “brain” <i>or</i> “executive” <i>or</i> “neuropsychological” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “working            memory” <i>or</i> “visuospatial” <i>or</i> “language” <i>or</i> “verbal fluency” <i>or</i> “verbal            memory” <i>or</i> “brain mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging”            3: Outcome <i>or</i> “tomography, x-ray computed” <i>or</i> “tomography, emission-computed,            single-photon” <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear            medicine” <i>or</i> “radionuclide imaging”  <i>or</i> “voxel*” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion tensor imaging”  <i>or</i> “DTI” <i>or</i> “MRI” <i>or</i> “VBM”)  <i>and</i></p>
4: Participants	<p>(“older adult*” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “ageing” <i>or</i> “aged” <i>or</i> “mild cognitive            impairment” <i>or</i> “MCI”)</p>

6.4 Global cognitive function

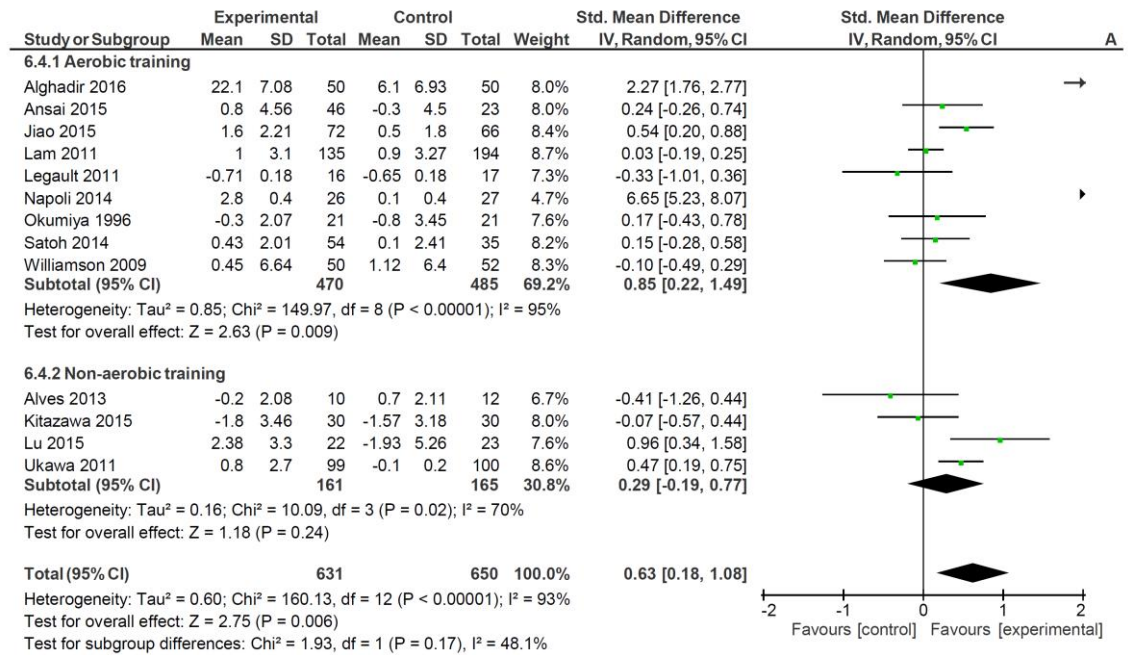


図1 有酸素運動の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）

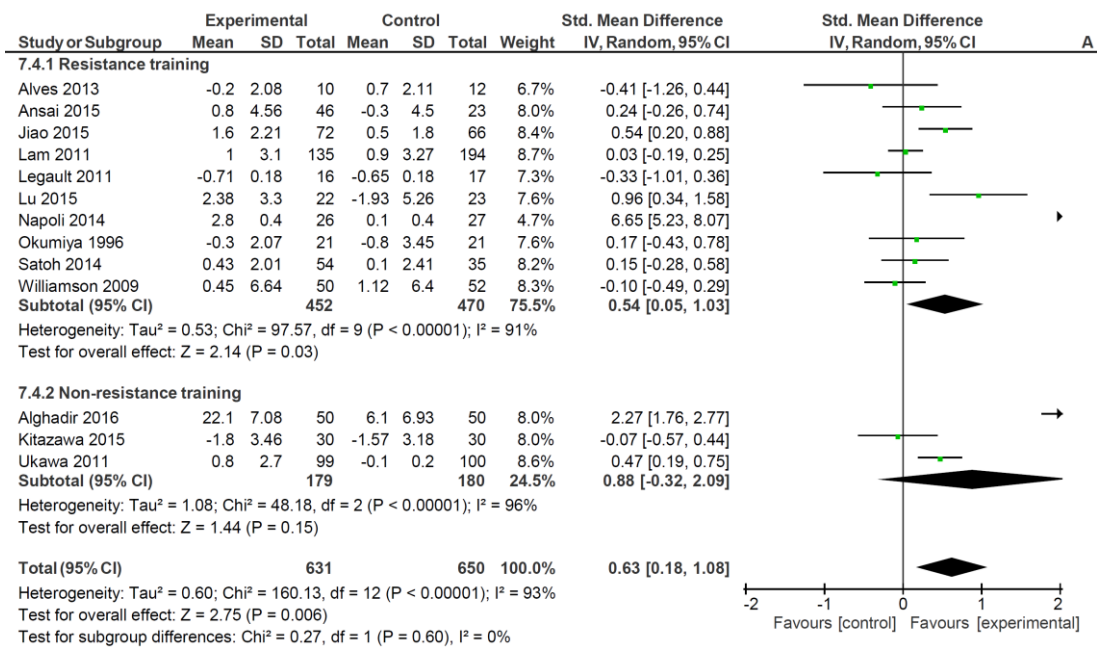


図2 レジスタンストレーニングの有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (身体活動)

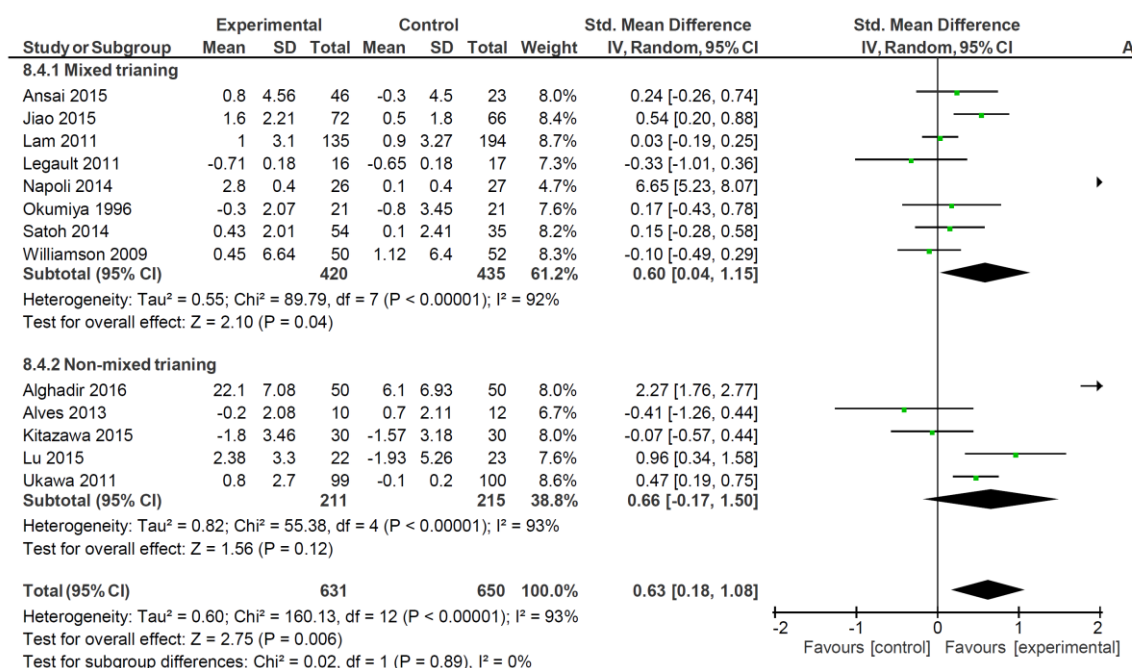


図3 混合トレーニングの有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）

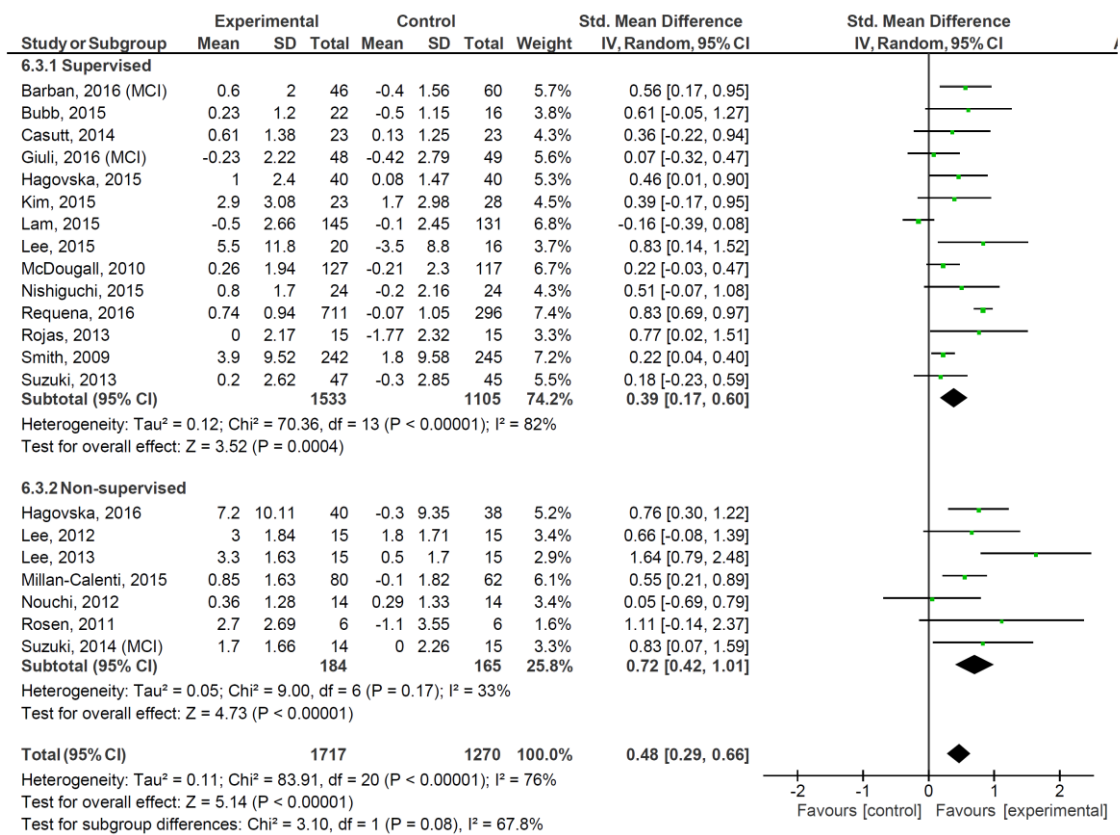


図 4 指導者の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (知的活動)

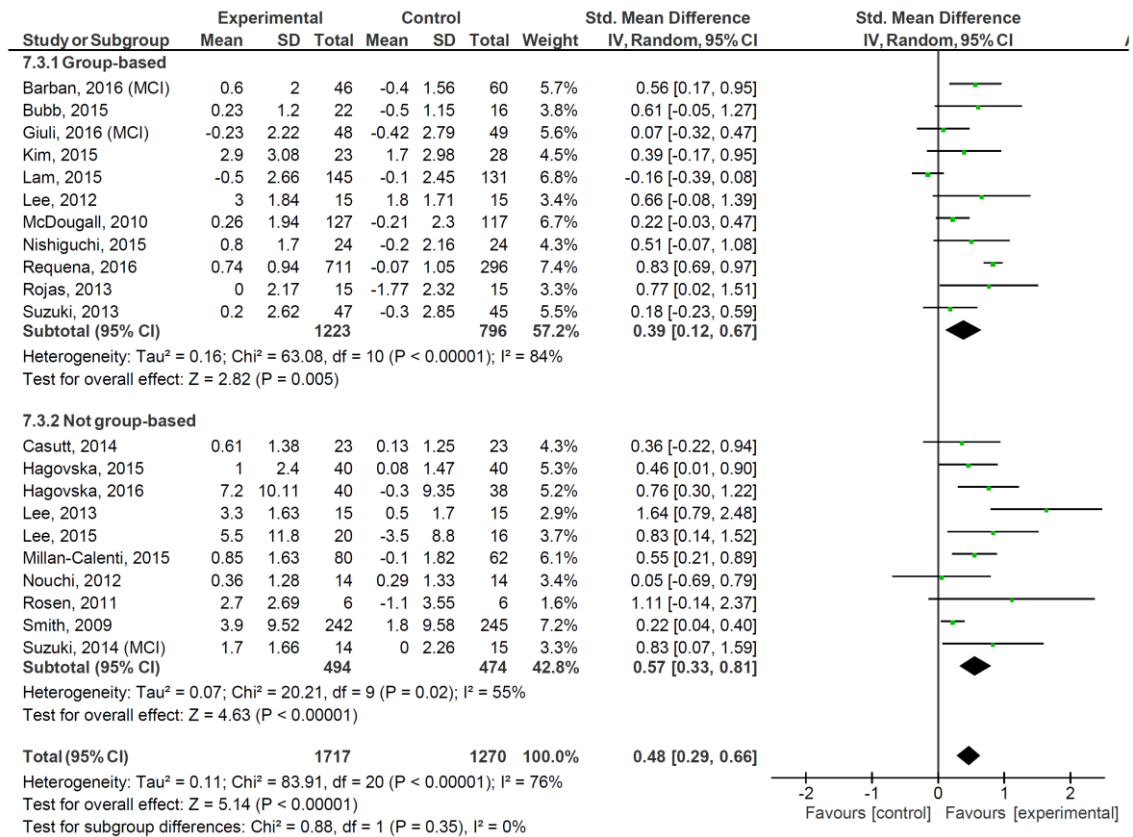


図5 グループでの介入の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（知的活動）

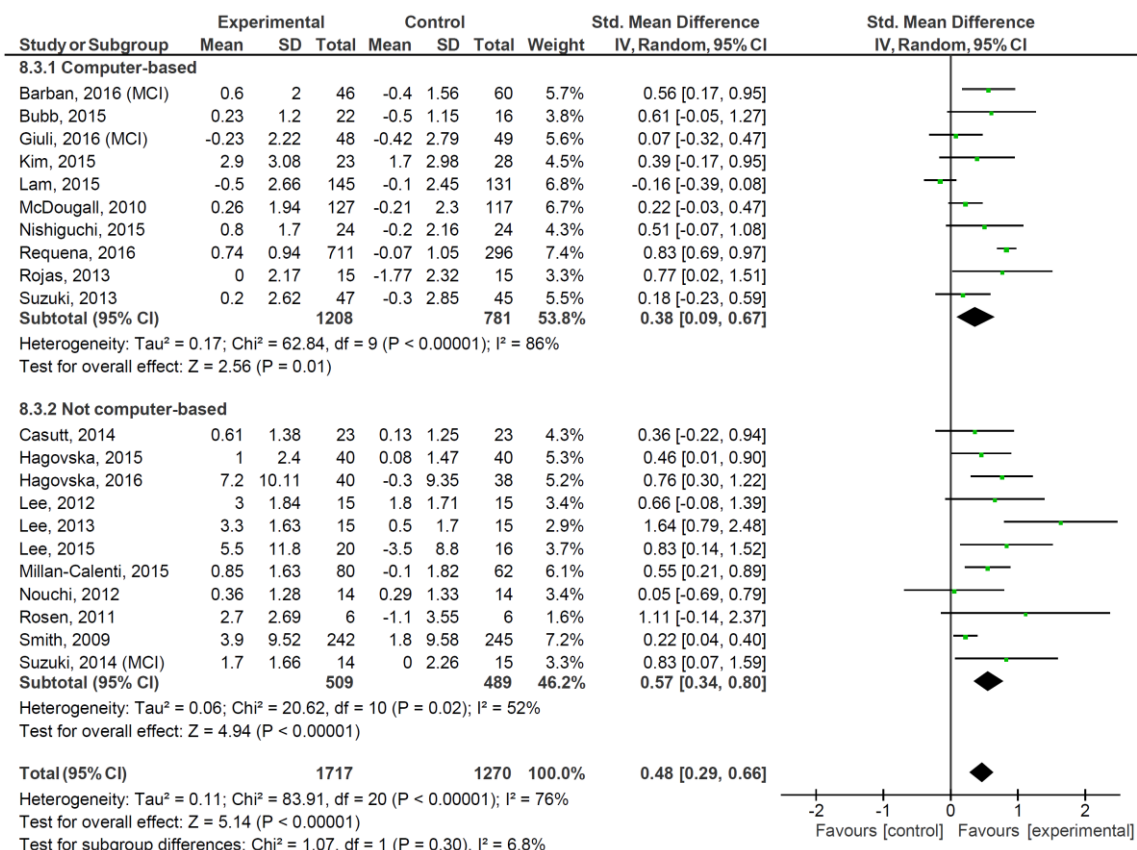


図6 コンピューターを用いた介入の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (知的活動)



分担研究報告書

認知症リハビリテーションに関するレビュー

研究分担者 牧迫飛雄馬

鹿児島大学学術研究院医歯学域 教授

研究要旨

本研究では、認知症患者を対象としたに非薬物的な介入による認知機能への効果を検証したランダム化比較試験を主としたデザインによる先行研究の成果を探索的に検証した。介入手段は、1) 身体活動量向上を目的とした身体的トレーニング介入、2) 認知的なトレーニングを中心とした介入、3) 身体的および認知的介入の組み合わせた介入、4) 音楽を用いた介入、とした。なかでも、身体的活動と認知的活動の組み合わせによる多面的な介入では、認知症患者を対象とした報告においても認知機能の改善や低下抑制に効果が期待できる可能性が示唆されるものが多かった。また、身体的活動による介入では、有酸素運動を含む介入方法が推奨される。しかし、介入頻度や期間などといった介入設定方法は多様であり、適切な介入頻度や期間の検証が必要であると思われる。また、長期的な持続効果については、検証が極めて限られるため、データの蓄積が必要であると思われる。

A. 研究目的

全世界における認知症の罹患者数は増加の一途であり、その罹患者数は2015年で4,690万人と推計されており、2030年までに7,470万人に増加し、2050年までには1億3,150万人まで達すると推定されている（World Alzheimer Report 2015）。そのため、認知症の予防に向けた戦略として、認知症ではないものの認知機能の低下が疑われる高齢者（mild cognitive

impairment: MCI など）を対象に非薬物によるさまざまな取組が試みられており、その効果として認知機能の維持や改善が報告されてきている。

一方で、認知症の診断を受けた後においては、薬物療法による症状進行の遅延と認知機能の維持・改善に対する大きな役割が期待される。また、認知症患者においても、認知心理機能のみならず、身体機能や日常生活活動能力（activity of daily living: ADL）の維

持・向上に対しては、薬物以外の介入手段による効果が期待されている。しかしながら、認知症患者を対象とした非薬物による介入方法にもさまざまな手段が用いられており、その介入手段と効果を整理することは、対象となる認知症患者の心身状態や介入可能な環境を考慮して効果的及び効率的な介入手段を企画するうえで、重要な課題であると考えられる。

そこで、本研究では非薬物のなかでも、リハビリテーションの観点から、「運動を中心とした身体的活動による介入」、「認知的活動による介入」、「身体的活動と認知的活動の組み合わせによる介入」、「音楽による介入」を手段とした先行研究に焦点を絞り、認知症患者を対象とした認知機能の改善に対する効果の現況を整理して、その概要を提示することを目的とした。

## B. 研究方法

認知症患者を対象とした非薬物的な介入による認知機能への効果を検証したランダム化比較試験を主としたデザインによる先行研究の成果を探索的に検証した。対象者は、認知症の診断がなされた者（アルツハイマー病を主体とするが、疾患の明記のない研究論文も含む）とし、介入手段には以下の4つの手段を用いている先行研究を選定した。1) 身体活動量向上を目的とした身体的トレーニング介入、2) 認知的なトレーニングを中心とし

た介入、3) 身体的および認知的介入を組み合わせた介入、4) 音楽を用いた介入、とした。1) については、報告数が多数に上るため、比較的最近（2010年以降）に出版された研究論文を選定し、2) については各群の対象者数が20名以上の研究論文を選定した。

### （倫理的配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. 認知症患者の全般的な認知機能に対する運動介入の効果（ランダム化比較試験）（表1）

運動介入の種別では、有酸素運動による介入の他、有酸素運動に筋力トレーニングやストレッチなどを加えた複合的な運動介入の効果が報告されている。また、有酸素運動以外の筋力トレーニングやバランストレーニング、ストレッチなど（太極拳含む）の運動による検証も行われている。対象は、ICD-10などの診断基準によるアルツハイマー病患者が中心であるが、CDRなどの評価基準に該当した認知症患者としている。

対照群に比べて、運動介入群では運動機能やADLの向上が示されている。また、多くの報告で認知機能に関しても改善、または低下を抑制する可能性が示唆されている。

これらの効果は、有酸素運動を含む運動介入においてより明確となっている。介入期間には6週から24週までの幅があり、介入の頻度や時間も多様である。特に、介入頻度については、1回あたりの介入時間は比較的短く設定されている報告が多く（1回30分程度）、1週間あたりの介入頻度が多めに設定されている（週3～4回）。

介入の効果は、概ね介入群で認知機能の改善が報告されているが、その効果の程度には幅があり、とりわけ有酸素運動を取り入れた介入において、認知機能面への効果が良好な傾向がみられる。

## 2. 認知症患者の全般的な認知機能に対する認知的介入の効果（ランダム化比較試験）（表2）

認知的介入では、回想法や見当識トレーニングなどのほか、様々な認知刺激を目的とした方法が用いられている。例えば、視覚刺激では画面の映像に関する質問に対する回答を求めたり、家事活動に関する音響情報をバックグラウンド音楽に組み込むなどして、日常での興味や関心に刺激を与える方法が用いられている。また、デザインとしては、服薬（ドネペジル塩酸塩など）のみの群と比較して、服薬に認知的活動を加えた効果を検証した報告が散見される。これらの報告では、一部の評価指標で認知的活動を加えた介入群での効果が認められているが、行動面や機能面での効果が限られていたり、より長期的な効果を検証した報告ではその持続効果は不十分である結果が示されている。また、これらの介入効果は臨床的な意義が認められるほどの大きな改善には至らず、薬物介入によって得られる効果以上の顕著

な成果に至らないかもしれない。回想法を用いた介入では、認知機能や情動面、抑うつ症状での改善が報告されており、一定の効果が期待できるかもしれない。

## 3. 認知症患者の認知機能に対する身体的および認知的介入の組み合わせた介入による効果（ランダム化比較試験）（表3）

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

## 4. 認知症患者に対する音楽を用いた介入の効果（ランダム化比較試験）（表4）

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

## D. 考察

認知症患者を対象とした非薬物的な介入として、身体活動量向上を目的

とした身体的トレーニング介入、認知的なトレーニングを中心とした介入、身体的および認知的介入の組み合わせた介入、音楽を用いた介入を用いたランダム化比較試験を主としたデザインによる先行研究の成果を探索的に検証した。

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

認知的な介入については、認知的活動のなかでも認知刺激を用いた介入では、認知症患者のMMSEやADAS-cogといった全般的な認知機能の評価スコアの向上に対する効果が期待される報告がなされている。しかし、これらの効果は臨床的な意義が認められるほどの大きな改善には至らず、薬

物介入によって得られる効果以上の顕著な成果に至らないかもしれない。

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

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

## E. 結論

本研究では非薬物のなかでも、リハビリテーションの観点から、「運動を中心とした身体的活動による介入」、「認知的活動による介入」、「身体的活動と認知的活動の組み合わせによる介入」、「音楽による介入」を手段とした先行研究に焦点を絞り、認知症患者を対象とした認知機能の改善に対する効果の現況を整理した。なかでも、身体的活動と認知的活動の組み合わせによる多面的な介入では、認知症患者を対象とした報告においても認知機能の改善や低下抑制に効果が期待できるかもしれない。ま

た、身体的活動による介入では、有酸素運動  
を含む介入方法が推奨される。しかしなが  
ら、介入頻度や期間などといった介入設定  
方法は多様であり、適切な介入頻度や期間  
の検証が必要であろう。また、いずれの報告  
においてもより長期的な持続効果について  
は、明らかとされていないため、データの蓄  
積が必要であると思われる。

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) **牧迫飛雄馬**. 日英認知症会議・分科会  
デジタルテクノロジー. 第1回日英認  
知症会議, 東京, 2018年3月15日.
- 2) **Makizako H**, Shimada H, Doi T,  
Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo  
S, Makino K. Physical, cognitive, and  
social activities for frailty prevention.  
3<sup>rd</sup> Asian Conference for Frailty and  
Sarcopenia. October 27, Korea, 2017.

## 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

文献)

- 1 Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, Silveira H, Laks J: Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:190-196.
- 2 Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, Carette P, Albinet C, Toussaint L, Paccalin M, Dugue B: Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2010;29:109-114.
- 3 Venturelli M, Scarsini R, Schena F: Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2011;26:381-388.
- 4 Bossers WJ, van der Woude LH, Boersma F, Hortobagyi T, Scherder EJ, van Heuvelen MJ: A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:1106-1116.
- 5 Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, Steding J, Meyer S, Koch R, Donix M: Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One* 2015;10:e0121478.
- 6 Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A, Razay G: A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of caring sciences* 2012;26:12-19.
- 7 Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu EC, Lam JH: Can leisure activities slow dementia progression in nursing home residents? A cluster-randomized controlled trial. *International psychogeriatrics / IPA* 2014;26:637-643.
- 8 Yaguez L, Shaw KN, Morris R, Matthews D: The effects on cognitive functions of a movement-based intervention in patients with Alzheimer's type dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:173-181.
- 9 Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J: Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Speech Lang Hear Res* 2004;47:1149-1163.
- 10 Onder G, Zanetti O, Giacobini E, Frisoni GB, Bartorelli L, Carbone G, Lambertucci P, Silveri MC, Bernabei R: Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2005;187:450-455.
- 11 Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T: Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2006;22:339-345.
- 12 Lai CK, Chi I, Kayser-Jones J: A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *International psychogeriatrics / IPA* 2004;16:33-49.

- 13 Wang JJ: Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of demented elderly in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:1235-1240.
- 14 Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M: Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2003;183:248-254.
- 15 Breuil V, de Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A., Frambourt, A., Moulin, F., Boller, F.: Cognitive stimulation of patients with dementia: Preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994;9:211-217.
- 16 Burgener SC, Yang Y, Gilbert R, Marsh-Yant S: The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2008;23:382-394.
- 17 Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, Luttenberger K: Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC medicine* 2011;9:129.
- 18 Santos GD, Nunes, P.V., Stella, F., Brum, P.S., Yassuda, M.S., Ueno, L.M., Gattaz, W.F., Forlenza, O. V.: Multidisciplinary rehabilitation program: effects of a multimodal intervention for patients with Alzheimer's disease and cognitive impairment without dementia. *Archives of Clinical Psychiatry* 2015;42:153-156.
- 19 Venturelli M, Sollima A, Ce E, Limonta E, Bisconti AV, Brasioli A, Muti E, Esposito F: Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016;53:1631-1640.
- 20 Guetin S, Portet F, Picot MC, Pommie C, Messaoudi M, Djabelkir L, Olsen AL, Cano MM, Lecourt E, Touchon J: Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2009;28:36-46.
- 21 Cooke ML, Moyle W, Shum DH, Harrison SD, Murfield JE: A randomized controlled trial exploring the effect of music on agitated behaviours and anxiety in older people with dementia. *Aging Ment Health* 2010;14:905-916.
- 22 Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Gentile S, Villani D, Trabucchi M: Efficacy of music therapy treatment based on cycles of sessions: a randomised controlled trial. *Aging Ment Health* 2010;14:900-904.

表 1. 認知症患者の全般的な認知機能に対する身体活動量向上の効果（ランダム化比較試験）

報告者	報告年	対象・場所など	介入種別	頻度	期間	介入方法の特徴と効果など
Arcoverde, et al. [1]	2014	認知症患者 20 名 アルツハイマー病 センター	Aerobic-only	週 2 回、1 回 30 分 (60 分/1 週)	16 週	1 週間に 2 回 30 分間ずつの運動 (トレッドミルでの歩行) による介入群と対照群にランダムに割り付けて 4 か月間の変化を比較した結果、介入群では認知機能 (とくに機能的能力) に改善を認めた
Kemoun, et al. [2]	2010	認知症患者 31 名 ナーシングホーム	Aerobic-only	週 3 回、1 回 60 分 (180 分/1 週)	15 週	1 週間に 3 回 60 分間ずつの運動 (歩行) による介入群と対照群にランダムに割り付けて 15 週の変化を比較した結果、介入群では ERFC score の改善と歩行能力に改善を認めた
Venturelli, et al. [3]	2011	認知症患者 21 名 アルツハイマー病 ケア病棟	Aerobic-only	週 4 回、1 回 30 分 (120 分/1 週)	24 週	1 週間に 120 分の運動 (歩行プログラム) による介入群と対照群にランダムに割り付けて 6 か月間の変化を比較した結果、介入群では 6 分間歩行テストと ADL (Barthel index) に改善を認めた。そして、認知機能の低下を緩やかにした。
Bossers, et al. [4]	2015	認知症患者 109 名 ナーシングホーム	Combined	週 4 回、1 回 30 分 (120 分/1 週)	9 週	1 週間に 4 回 30 分間ずつの介入を 3 群に分けて実施した。有酸素運動群 (歩行) と混合群 (有酸素運動と筋力トレーニング) と対照群に割り付けて 9 週間の変化を比較した結果、混合群の方が認知機能改善に効果を認めた



Holthoff, et al. [5]	2015	アルツハイマー病 患者 30 名 地域在住 (自宅)	Combined	週 3 回、1 回 30 分 (90 分/1 週)	12 週	1 週間に 3 回 30 分間ずつの運動 (トレナーの指示) による介入群と対照群 (カウンセリング) にランダムに割り付けて 3 か月間の変化を比較した結果、介入群では ADL 能力に改善を認めた
Vreugdenhil, et al. [6]	2012	認知症患者 40 名 地域在住 (自宅)	Combined	できる限り毎日 1 回 30 分+α	16 週	1 週間に 210 分の運動 (通常治療+運動) による介入群と対照群 (通常治療) にランダムに割り付けて約 4 か月間の変化を比較した結果、介入群では MMSE スコア, TUG, ADL スコアに改善を認めた.
Cheng, et al. [7]	2014	認知症患者 74 名 ナーシングホーム	Non-aerobic	週 3 回、1 回 30 分 (180 分/1 週)	12 週	1 週間に 3 回 30 分間ずつの介入を 2 群に分けて実施した。認知活動群 (麻雀) と身体活動群 (太極拳) と対照群 (単純手作業) に割り付けて 12 週間の変化を CDR (clinical dementia rating: 臨床的認知症尺度) で比較した結果、認知的要素・機能的要素どちらも効果を認めなかった.
Yáñez, et al. [8]	2011	認知症患者 27 名 メモリクリニック外 来	Non-aerobic	120 分/1 週	6 週	1 週間に 120 分の運動 (ストレッチングを含む 15 種のメニュー) による介入群と対照群にランダムに割り付けて 6 週間の変化を比較した結果、介入群では注意力や記憶力に改善を認めた.

表 2. 認知症患者の全般的な認知機能に対する認知的介入の効果（ランダム化比較試験）

報告者	報告年	対象	介入方法の特徴と効果など
Chapman, et al. [9]	2004	認知症患者 54 名	介入群(ドンパズル服用 + 認知的コミュニケーション)と対照群(ドンパズル服用のみ)にランダムに割り付けて変化を比較した結果, 介入群では会話能力, 機能的能力, 情動性症状, 全体的なパフォーマンスに改善を認めた.
Onder, et al. [10]	2005	認知症患者 156 名	介入群(ドンパズル服用 + 現実見当識訓練)と対照群(ドンパズル服用のみ)にランダムに割り付けて変化を比較した結果, 介入群では重症度に関わらず認知面で改善がみられた. 行動や機能面では有意な効果はみられなかった.
Requena, et al. [11]	2006	認知症患者 68 名	認知症患者を 4 群(コリン作動薬と認知刺激を組み合わせた)に分けて介入し 2 年追跡した. 結果, コリン作動薬と認知刺激を組み合わせた群のパフォーマンスが 1 年後は改善したが, 2 年後は全ての群で徐々に悪化していた.
Lai, et al. [12]	2004	認知症患者 66 名	介入群(回想プログラム; 身の上話)と対照群(会話)にランダムに割り付けて比較した結果, 介入群では即時的には Well-being/III-being Scale (WIB)で効果がみられた.
Wang, et al. [13]	2007	認知症患者 102 名	介入群(集団回想療法)と対照群にランダムに割り付けて比較した結果, 介入群では認知機能と情動面で改善がみられ, 抑うつ症状に効果がみられた.
Spector, et al. [14]	2003	認知症患者 201 名	介入群(認知刺激療法 CST)と対照群にランダムに割り付けて比較した結果, 介入群では認知機能と QOL に改善がみられた.
Breuil, et al. [15]	1994	認知症患者 56 名	介入群(認知刺激)と対照群にランダムに割り付けて比較した結果, 介入群では認知機能と記憶面でスコアの改善がみられたが, 言語流暢性と ADL には効果がみられなかった.

表 3. 認知症患者の認知機能に対する身体的および認知的トレーニングの組み合わせた介入による効果（ランダム化比較試験）

報告者	報告年	対象	介入方法の特徴と効果など
Burgener, et al. [16]	2008	認知症患者 43 名	介入群(多様な介入;太極拳, 認知行動療法)と対照群にランダムに割り付けて 20 週と 40 週で比較した結果, 介入群では 20 週において精神力と自尊心で効果がみられた. 20 週と 40 週で抑うつと身体的健康に安定性はあったが, 40 週で継続的な改善はみられなかった.
Graessel, et al. [17]	2011	認知症患者 96 名	介入群(非薬物的介入;運動刺激, ADL の実践, 認知刺激)と対照群にランダムに割り付けて 12 か月後で比較した結果, 介入群では認知機能と ADL 実行能力で維持することができた.
Santos, et al. [18]	2015	アルツハイマー病患者 62 名	介入群(多角的介入;記憶トレーニング, レクリエーション活動, 会話, 読み書き, 理学療法, 身体トレーニング)と対照群にランダムに割り付けて比較した結果, 介入群では軽度の患者で認知機能と QOL と抑うつ症状に改善がみられた. 中等度の患者には効果はみられなかった.
Venturelli, et al. [19]	2016	アルツハイマー病患者 40 名	夕暮れ症候群と唾液コルチゾールレベルの関係を介入群(有酸素運動のみ, 認知トレーニングのみ, 有酸素運動+認知トレーニング)と対照群にランダムに割り付けて比較した結果, 認知トレーニングのみ群よりも有酸素運動のみや有酸素運動+認知訓練の群がより効果的に唾液コルチゾールレベルを下げる事ができた.

表 4. 認知症患者に対する音楽を用いた介入の効果（ランダム化比較試験）

報告者	報告年	対象	介入方法の特徴と効果など
Guétin, et al. [20]	2009	認知症患者 30 名	軽度～中等度の認知症患者に対して、介入群（音楽を聴く）と対照群（読書）にランダムに割り付けて 24 週間で比較した結果、介入群では不安と抑うつつのスコアで効果がみられた。
Cooke, et al. [21]	2010	認知症患者 47 名	軽度～中等度の認知症患者に対して、介入群（生音楽を集団で聴く）と対照群（読書）にランダムに割り付けて 8 週間で比較した結果、興奮性や不安に対する音楽の効果が認められなかった。
Raglio, et al. [22]	2010	認知症患者 60 名	重度の認知症患者に対して、介入群（作業を伴う音楽療法）と対照群にランダムに割り付けて比較した結果、介入群では行動障害に効果がみられた。

研究成果の刊行に関する一覧表

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