

第 85 回 科学技術部会	参考資料 6
平成 26 年 7 月 18 日	

試験コード：○○○○○XX XX

クラスター・ランダム化介入研究

認知症予防のための戦略研究
高齢者の認知機能低下に関わる諸因子観察と
予防介入による抑制効果の検討

研究実施計画書

研究責任者 : 【 所属 】 【 氏名 】

20XX 年 XX 月 XX 日 ○○○倫理審査委員会
承認 (第 版)

20XX 年 XX 月 XX 日 一部改訂 (第 版)

20XX 年 XX 月 XX 日 一部改訂 (第 版)

20XX 年 XX 月 XX 日 ○○○倫理審査委員会
再承認 (第 版)

目次

0. 概要.....	6
0.1 シェーマ.....	6
0.2 目的.....	6
0.3 主な適格規準.....	6
0.4 目標登録症例数.....	6
0.5 研究期間.....	6
0.6 研究デザイン.....	7
0.7 評価項目.....	7
0.8 連絡先.....	7
1. 目的.....	8
1.1 研究仮説.....	8
2. 背景と根拠.....	8
3. 診断基準.....	8
4. 適格規準.....	11
4.1 研究対象者の選択規準.....	11
4.2 研究対象者の除外規準.....	11
4.3 自治体の選択基準、除外基準.....	11
4.4 指導者の選択基準、除外基準.....	11
5. 説明と同意.....	12
6. 研究参加の手続きと症例登録・割付.....	13
6.1 研究参加の手続き.....	13
6.2 症例登録及び割付.....	13
7. 介入計画.....	15
7.1 介入プロトコル.....	15
7.2 運動介入群（運動介入+座学）.....	16
7.3 対照群（座学）.....	20
7.4 運動介入プログラムの一時休止に関する規定.....	21
7.5 運動介入プログラムの中止の基準.....	21
8. 有害事象の評価・報告.....	21
8.1 有害事象の定義.....	21
8.2 有害事象の評価と報告.....	22
8.3 予期される有害事象等.....	22
8.4 有害事象の緊急報告とその後の対応.....	22

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール	22
9.1 研究対象者の参加期間	22
9.2 観察・検査項目及び報告すべき情報	23
9.3 観察・検査・報告スケジュール	24
9.4 認知機能の評価者	24
9.5 認知機能テストなど臨床データのサンプルモニタリング	24
10. 目標登録症例数と研究期間	25
10.1 目標登録症例数	25
10.2 研究期間	25
11. 評価項目の定義	25
11.1 主要評価項目	25
11.2 副次評価項目	25
11.3 MMSE 結果のフィードバック	26
12. 統計学的考察	27
12.1 目標登録症例数の設定根拠	27
12.2 解析対象集団	30
12.3 統計解析	30
13. 症例報告書の記入と提出	34
13.1 様式と提出期限	34
13.2 症例報告書の内容	34
13.3 症例報告書内容の確認と問い合わせ	34
14. 研究管理	35
14.1 進捗管理	35
14.2 研究モニタリング	35
14.3 モニタリング委員会	35
15. 研究の品質マネジメント	37
15.1 プログラムの標準化	37
15.2 介入プログラムのモニタリング	39
15.3 研究対象者の脱落を防ぐための取組	39
15.4 脱落した研究対象者における検査データの活用	40
16. 倫理的事項	40
16.1 遵守すべき諸規則	40
16.2 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂	40
16.3 研究実施機関における許可の取得	41
17. 研究の費用負担	42

17.1	資金源及び財政上の関係.....	42
17.2	臨床検査に関する費用.....	42
17.3	健康被害に対する補償.....	42
18.	研究実施計画書の改訂.....	43
19.	研究の終了と早期中止.....	44
19.1	研究の終了.....	44
19.2	研究の早期中止.....	44
20.	記録の保存.....	45
21.	研究の公表と成果の帰属.....	46
21.1	臨床試験登録.....	46
21.2	成果の帰属.....	46
22.	研究組織.....	47
22.1	中央事務局.....	48
22.2	研究推進委員会.....	49
22.3	地区担当事務局.....	49
22.4	各種委員会.....	50
22.5	外部委員会.....	51
23.	生化学的データ.....	53
23.1	生体試料の概要.....	53
23.2	検査内容の決定.....	53
23.3	検査事務のマニュアル作成.....	54
23.4	生体試料データの移送.....	55
23.5	生体試料データの参加者へのフィードバック.....	55
24.	文献.....	56

略語一覧

本文での表記	省略していない表現
AD	Alzheimer's disease
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE-J	Mini Mental State Examination-Japanese
WMS	Wechsler memory scale
RCT	Randomized Controlled Trial
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CDR	Clinical Dementia Rating
DNA	Deoxyribonucleic acid
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase
γ GTP	γ -glutamyl Transpeptidase
HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein

0. 概要

0.1 シェーマ

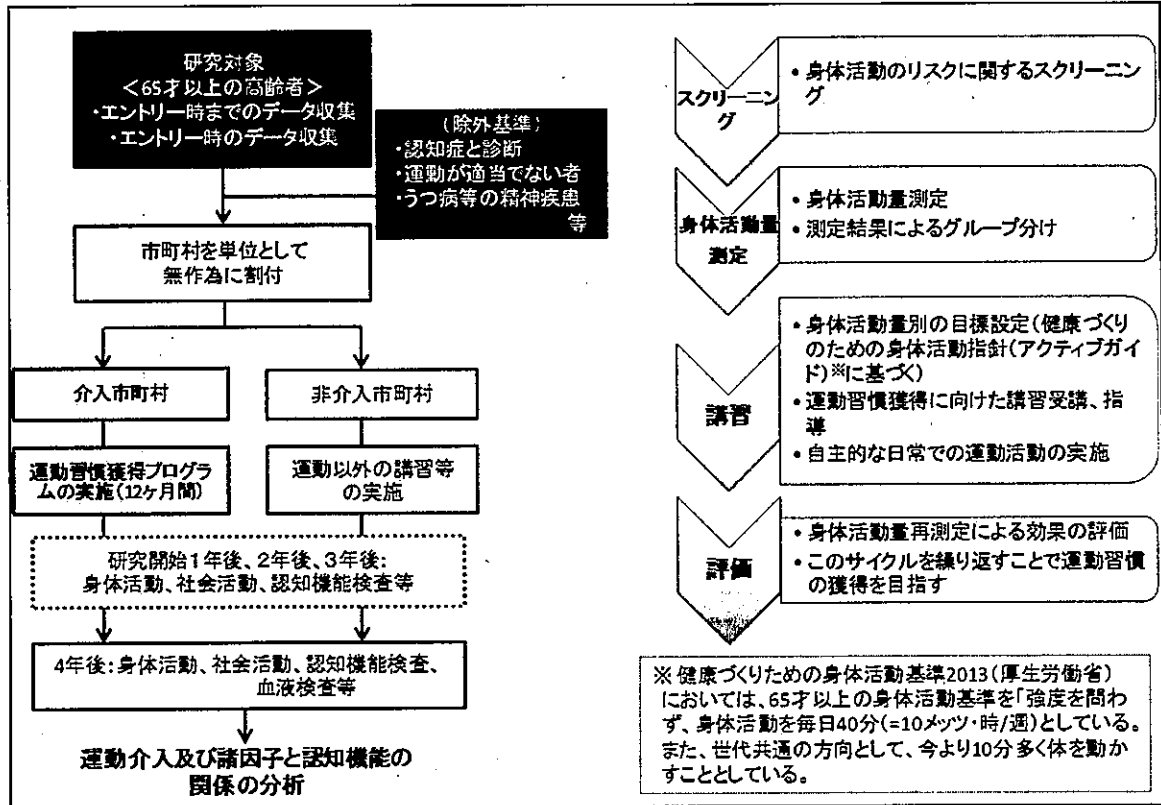


図1 研究デザイン

0.2 目的

本研究は、65歳以上の高齢者に対して、自治体単位のクラスター・ランダム化比較試験（クラスター-RCT）により、運動介入プログラムと知的活動に基づく介入を実施することによって、これらの介入による認知機能の低下並びに認知症の発症に対する抑制効果の評価を行う。

0.3 主な適格規準

65歳以上の認知症ではない者（運動介入群及び対照群の合計で1万人程度を想定している）。MCIは健常者に含み、除外しない。

0.4 目標登録症例数

運動介入群及び対照群の合計で1万人程度（運動介入群5000例、対照群5000例）とする。

0.5 研究期間

2014年4月1日～2019年3月31日

0.6 研究デザイン

本研究は、選定された全国の市区町村を対象としたクラスターRCTである。本研究の参加研究機関が、対象となる市区町村（自治体）を選定して本研究を実施する。全国で約20のクラスター（それぞれ300～500名程度）を選定し、各自治体においてこれらのクラスターを対象に、運動介入群または対照群（コントロール群）の2群に無作為に割り付けを行う。なお介入効果が調査地域の間で大きくばらつくと予想されることから、そのばらつきを防ぐため、後述の6-2-2に述べる諸要因を考慮して地域を層別因子として割付を行う。

運動介入群は、1年目に運動介入プログラムによる運動教室と座学教室に参加する。対照群では座学教室に参加する。2、3、4年目は両群とも座学教室に参加する。いずれの群でも2、3、4年目に身体活動計による身体活動、体力、社会活動、知的活動等に関するデータ収集及び認知機能検査等を行う。5年目は上記の検査の結果から介入効果を解析する。

0.7 評価項目

0.7.1 主要評価項目

MMSE-J (Mini Mental State Examination-Japanese)

0.7.2 副次的評価項目

- (1) CDR (Clinical Dementia Rating)
- (2) WMS-R の論理的記憶
- (3) Free and Cued Selective Reminding Test
- (4) 活動計等を用いた客観的な身体活動量および体力（身体パフォーマンス）
- (5) 先行研究において認知症発症と関連する可能性が示唆されている因子（社会活動、知的活動、生活習慣病等）

0.8 連絡先

- ・研究責任者
- ・研究分担者
- ・実施機関（学術サイト）
- ・中央事務局
- ・地区運営事務局

1. 目的

本研究は、65歳以上の高齢者に対して、自治体単位のクラスター・ランダム化比較試験（クラスター-RCT）により、運動介入プログラムを実施することによって、本介入による認知機能の低下並びに認知症の発症に対する抑制効果の評価を行う。

1.1 研究仮説

本研究の仮説は、「運動習慣獲得による身体活動、体力・身体パフォーマンスの改善および向上は、認知機能低下、認知症発症に関して抑制的に働く」である。この効果が認められた場合は、現在全国の市区町村で実施している介護予防事業に組み入れることにより、「高齢者の認知機能低下を抑制し、認知症発生率が低下する」ことが予想される。

2. 背景と根拠

認知症発症の抑制は世界規模の健康課題である。2010年の時点で、世界には3,560万人の認知症患者が存在しており、毎年770万人ずつ増加すると推計されており、世界各国の保健、経済上の大きな課題となっている。わが国の65歳以上高齢者の28%が認知症あるいは軽度認知障害（MCI）と推定されている。高齢化は今後さらに進展し、2025年の65歳以上人口は約3,657万人（全人口の30.3%）に達すると推計されている。一方、一部の治療可能な認知症を除いて、その根本的な治療法は現在の所存在せず、症状の多くは進行性である。また、認知症の発症予防に関しても様々な方法が検討されているが、確実に有効とされるものはない。現状では限られた数の高齢者を対象とした研究において、有酸素性運動等の運動の有効性が報告されているにすぎない。

認知症発症の抑制は世界規模の健康課題である。2010年の時点で、世界には3,560万人の認知症患者が存在しており、毎年770万人ずつ増加すると推計されており、世界各国の保健、経済上の大きな課題となっている。

厚生労働省においては、認知症に関する施策として、①実態の把握、②研究・開発の促進、③早期診断の推進と適切な医療の提供、④適切なケアの普及及び本人・家族支援、⑤若年性認知症対策の推進に向けた取り組みを実践してきた。このうち、研究・開発については、発症予防対策、診断技術の向上、治療方法の開発、発症後の対応等、多方面で科学的知見の導出を促進する必要がある。

先行研究において、身体活動、知的活動、社会活動等が高齢者の認知症の発症予防や認知機能の低下に効果があると報告されている（文献1）。このうち、運動に関しては過去の観察研究や、小規模の介入研究において、その有効性を示す結果が得られている。しかし、これらは小規模であり、また運動の副次的効果として社会活動が増加することで改善が得られた可能性もある。それだけに精緻な観察を伴った大規模介入研究によってその効果を評価する必要がある。

3. 診断基準

○健常高齢者

- ・年齢相応のもの忘れ以上の記憶障害の訴えがないこと。
- ・WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が正常

- ・ 範囲内。すなわち
 - a) 教育年数 16 年以上の教育で 9 以上
 - b) 教育年数 10～15 年以上の教育で 5 以上
 - c) 教育年数 0～9 年の教育で 3 以上
- ・ MMSE-J が 24～30 点（臨床判定委員会の裁量により、研究対象者の教育年数が 8 年以下の場合には例外を認める。「臨床判定委員会マニュアル」参照）。
- ・ 専門医（日本老年精神医学会、日本認知症学会）による面接の結果 CDR が 0。記憶スコアが 0 であること。
- ・ うつ病 ではないこと（GDS および臨床評価による）。

○健忘型の MCI

- ・ 以下のどちらかの基準を満たすこと。
 - タイプ 1：本人からの記憶障害の訴え＋家族や介護者がそれを容認する。
 - タイプ 2：本人からの記憶障害の訴えはなくとも家族や介護者から記憶障害の事実が示される。
- 注) 本人からの記憶障害の訴えのみで家族や介護者がそれを容認しない場合は除外する。
- ・ WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が教育年数別のカットオフ値以下であること。すなわち
 - a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10～15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0～9 年で 2 以下
- ・ MMSE-J が 24～30 点（臨床判定委員会の裁量により、研究対象者の教育年数が 8 年以下の場合には例外を認める）。
- ・ 専門医による面接の結果 CDR が 0.5。記憶スコアが 0.5 以上であること。
- ・ うつ病 ではないこと。

○非健忘型の MCI

- ・ 本人による記憶障害の訴えの有無は問わない。
- ・ WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が正常範囲内。すなわち
 - a) 教育年数 16 年以上の教育で 9 以上
 - b) 教育年数 10～15 年以上の教育で 5 以上
 - c) 教育年数 0～9 年の教育で 3 以上
- ・ MMSE-J が 24～30 点（臨床判定委員会の裁量により、研究対象者の教育年数が 8 年以下の場合には例外を認める）。
- ・ 専門医による面接の結果 CDR が 0.5。記憶スコアが 0 であること。
- ・ うつ病 ではないこと。

○認知症

- ・ WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が教育年数別のカットオフ値以下であること。

- a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10～15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0～9 年で 2 以下
- ・専門医による面接の結果 CDR が 0.5 以上。
 - ・認知症の診断には、1 つ以上の認知領域において機能が病前よりも低下していることが求められ、認知機能障害は機能的に自立した生活を妨げるほど重篤である。なお記憶障害が必須でなく、障害される認知機能領域が 1 つだけでもよい。

○基礎疾患の診断基準

いずれも DSM-5 の Major neurocognitive disorder に記された個々の認知症性疾患の診断基準による。

○健忘型、非健忘型 MCI および認知症の診断

これらの診断に際しては、WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が教育年数別のカットオフ値以下であった場合には、会場調査に際して専門医による個別の面談を行う。そこで専門医による面接の結果として、CDR のスコアとうつ病ではないことの確認に基づいて健忘型、非健忘型 MCI、あるいは認知症のどれに該当するかを診断する。また認知症と診断された場合は、基礎疾患の診断も並行して行う。これらの診断結果は当該学術サイトに所属する複数の精神科、神経内科の専門医によって確認されなくてはならない。もし当初の診断に疑義を生じた場合には、当該参加者のデータに関与した全ての専門医が一堂に会して改めて検証することで最終診断を下さなければならない。

4. 適格規準

4.1 研究対象者の選択規準

65歳以上の特定健診、長寿検診（後期高齢者検診）の参加者で認知症でない住民すべてとする。本人の自由意志で参加を希望する者である。運動介入群については、従来の運動経験の有無に関わらず、希望する者全てを対象とする。研究対象者における CDR 検査には同居者・介護者が同席することが望ましいが、ケースによって本人をよく知る保健師等からの聞き取り等で対応する。

4.2 研究対象者の除外規準

研究対象者の除外基準については、以下とする。

- ・運動実践が、身体疾患等により適当と考えられない者
- ・うつ病などの精神疾患を認める者
- ・疾患により医師から運動を禁止されている者

4.3 自治体の選択基準、除外基準

研究責任者と研究分担者がこれまで地域研究を実施してきた自治体とその近隣の自治体を対象とする。次に日本老年精神医学会と日本認知症学会の会員に対して本研究を紹介して、各自が関係する自治体に行った参加募集に応募してきた自治体を第2の対象とする。さらに今後、厚生労働省から全国の自治体に募集をかけることで応募してきた団体には、研究分担者と研究責任者が対応して検討し、適格と判断されたら参加対象とする。

4.4 指導者の選択基準、除外基準

運動指導者は2段階構成とする。まず研究分担者とその同僚らによる学術レベルの指導者がある。次にボランティアレベルの指導者がある。これは全国的に県レベルで組織されている「健康生き甲斐開発財団」等の会員からリクルートする。ボランティアに対して面接、技術評価を行い、選択する。介入群における運動指導員は、全国に支部がある健康運動指導士に協力を依頼する。

5. 説明と同意

参加する各自治体で募った参加希望者に対して、一堂に会してもらい機会を設ける。まず各自治体で、5、6月頃に実施される特定健診、長寿検診（後期高齢者検診）の参加者を確認し、検診の結果説明会を7月頃に開催する。ここで本研究班員もしくはその関係者が予め作成された全国共通の説明フォーマット「参加者への説明資料」・「参加者への同意説明書」を用いて、まず本研究の概要を説明した上で質疑応答を行う。そこで承諾が得られた者に対して、回答書および同意書に自記署名してもらうことで参加希望の意思（同意）を示して頂く。

*参加する各自治体における検診の結果説明会への参加希望者を仮に高齢者人口の20%程度（2000人）と仮定する。そのうち承諾が得られる人数を特定健診、長寿検診（後期高齢者検診）の参加者のうち25%程度（300から500名）であることを目標とする。

研究責任者又は研究分担者は、参加希望者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を参加希望者本人から文書として得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任者又は研究分担者は、参加希望者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。研究責任者又は研究分担者は、同意書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。参加希望者は説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日及び記名捺印又は署名する。

研究責任者又は研究分担者は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に研究対象者に交付し、同意書原本は当該地区の担当である研究分担者が所属する大学で保管する。

本研究への参加継続の意思決定に係る事項に変更があった場合、研究責任者又は研究分担者は説明文書を改訂し、研究参加中の研究対象者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、本研究参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

研究参加中の研究対象者が同意の撤回を申し出た場合、その旨を参加者台帳に記載する。「参加者への同意説明書」にある同意撤回書に、該当の研究対象者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名する。また、研究責任者又は研究分担者は確認日及び記名捺印又は署名する。研究責任者又は研究分担者は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを研究対象者に交付し、同意撤回書原本は当該地区の担当である研究分担者が所属する大学で保管する。なお、同意撤回書を受領した研究責任者又は研究分担者は、当該研究対象者の中止連絡票を作成し、データセンターへ当該研究対象者の研究中止の連絡を行うものとする。

6. 研究参加の手続きと症例登録・割付

6.1 研究参加の手続き

6.1.1 データセンターへの研究参加登録

本研究への参加登録はデータセンターにおける中央登録制とする。データセンターは〇〇〇におく。

施設登録及び参加者登録は以下の手順で行う。

- (1) 実施機関の研究責任者は、所属する学術サイトによる実施許可（倫理審査委員会の承認及び学術サイトの長の許可）が得られた後、「エラー！参照元が見つかりません。」に必要事項を記入の上、中央事務局に FAX 等で送付する。
- (2) 中央事務局は受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を研究責任者に送付する。
- (3) 実施機関の研究責任者及び研究分担者はデータ入力と症例登録・報告を行うためのシステム利用登録のため、1名につき1枚「エラー！参照元が見つかりません。」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。
- (4) データセンターは、新規ユーザー登録手続き完了後、症例登録の際に必要な情報（URL、ユーザーID、パスワード等）を実施機関の研究責任者又は研究分担者に連絡する。

登録手続きに関する問い合わせ先

データセンター
 〒XXX-XXXX 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇
 TEL：XX-XXX-XXXX FAX：XX-XXX-XXXX
 E-mail：〇〇〇@〇〇〇
 平日：9：00～17：30

6.2 症例登録及び割付

6.2.1 症例登録及び割付手順

症例登録はデータセンターにおける中央登録制とする。データセンターは〇〇〇におく。

症例登録は参加者登録マニュアルに従って行う。

登録手続きに関する問い合わせ先

〇〇〇データセンター
 〒XXX-XXXX 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇
 TEL：XX-XXX-XXXX FAX：XX-XXX-XXXX
 E-mail：〇〇〇@〇〇〇
 平日：9：00～17：30

医学的判断を伴う事項に関する問い合わせ先

〇〇研究事務局

〒XXX-XXXX 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

TEL：XX-XXX-XXXX FAX：XX-XXX-XXXX

E-mail：〇〇〇@〇〇〇

6.2.2 割付方法と割付調整因子

割付はデータセンターが行う。本研究への参加を希望する市区町村を単位として、運動習慣獲得プログラムを実施する運動介入群と対照群の2群に無作為に割り付ける。なお、自治体（市区町村）の選定に当たっては地域特性、人口規模等を考慮する。局所管理の原則に基づく地域間の差を評価する具体的内容は①第一次産業の割合、②高齢化率、③介護認定率、④可住地人口密度とする。

6.2.3 参加者の登録

「参加者登録マニュアル」に従い行う。

- (1) 実施機関の研究担当者は参加希望者の募集を担当する者（以下、参加者リクルート担当者）を選出し、中央事務局に登録を行う。
- (2) 参加者リクルート担当者は各自治体において参加希望者の募集を行い、参加希望者の個人情報の管理に責任を持つ。また、中央事務局は、実施機関に対して応募の状況の確認を随時行い、参加者リクルート担当者はこれに応じる。
- (3) 地区担当事務局は、参加希望者に対し参加者登録の日程、会場の案内を行う。
- (4) 参加希望者が参加者登録会場（以下、会場）に到着したら、地区担当事務局員は本人確認を行い、当該参加希望者へIDカードを交付する。その際に、匿名化番号対照表へ記入を行い、記入した事項について他の地区担当事務局員がチェックを行う。匿名化番号対照表の保管はデータセンターが行い、紛失や個人情報の漏洩がないよう管理する。
- (5) 「参加者への説明資料」を用いて参加希望者へ研究内容を説明する。説明を行った研究担当者は、「参加者への同意説明書」に準じて同意を得る。同意書を回収し、その記載内容に不備が無いことを確認する。
- (6) 地区担当事務局は同意が得られた参加者の登録をデータセンターに依頼する。

6.2.4 個人情報の保護

本研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

研究責任者及び研究分担者等は、症例登録票及び症例報告書等をデータセンターに提供する際には、連結可能匿名化を行うために研究参加者識別コードを記載、それを用いる。実施研究機関外の者が、研究対象者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は記載しない。

データセンターは、研究対象者識別コード又は登録番号を用いて研究対象者の特定を行い、学術サイトへ照会する。

主任研究者等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮して行う。

7. 介入計画

7.1 介入プロトコル

研究の手順は以下の通りとする。

- (1) 初年度（1年目）は全体準備と参加者の募集・登録に始まり、スクリーニング、測定、講習・運動介入ならびに座学講習を開催（提供）する。
- (2) 2年目以降（3年間）、測定と講習等のサイクルを繰り返す。得られたデータは直ちにチェックし、速やかに入力する。
- (3) 蓄積されたデータを最終5年目に解析し、成果物を作成する。

プロトコル介入は、介入群における運動、対照群における座学開始から4年間とする。なお、研究期間はプロトコル介入の4年と次の一年の計5年間とする。

表1 運動介入群と対照群におけるプログラムの内容

群	介入内容（1年目）	2年目以降（3年間）
運動介入群	<ul style="list-style-type: none"> ・運動習慣プログラム ・認知症予防の座学講習 	<ul style="list-style-type: none"> ・経過観察 身体活動量・認知機能・心理・体力・ 身体パフォーマンスチェック ・認知症予防の座学講習
対照群	<ul style="list-style-type: none"> ・認知症予防の座学講習 	

7.2 運動介入群（運動介入＋座学）

(1) 運動介入プログラムの概要

本研究の目的に合致する運動の要件は以下の通りである。

- ・習慣化（長期間継続）できるもの
- ・自主的に取り組めるもの
- ・強度：中～高（低の強め～高の弱め）＊研究対象者の身体的特徴に応じて調整する
- ・時間：中～長（身体が動く限り）
- ・頻度：週1日（在宅では3～7日を推奨）
- ・種目：多種目
- ・過度なストレスを与えないもの

研究対象者の自主的実践による習慣化を狙って、種目の選択制を導入する。運動教室は研究対象者に対して包括的運動プログラムを提供し、在宅運動については1種目から数種目の運動を推奨する。運動介入プログラムのスケジュールについては、表2の通りである。運動教室の組織図は以下の図2の通りである。

表2 運動介入プログラムの年次計画

時期	内容
2014年6～9月	指導者養成・運動介入開始
2015年3～5月	6～9ヵ月間の運動介入 介入終了
2015年9月	追跡調査1回目予定 1年目は半年経過後に追跡調査。2015年を1年目とし、以降4年間追跡調査
2016年3月	追跡調査2回目
2017年3月	追跡調査3回目
2018年3月	追跡調査4回目（終了）

介入期間 (運動プログラムの提供)

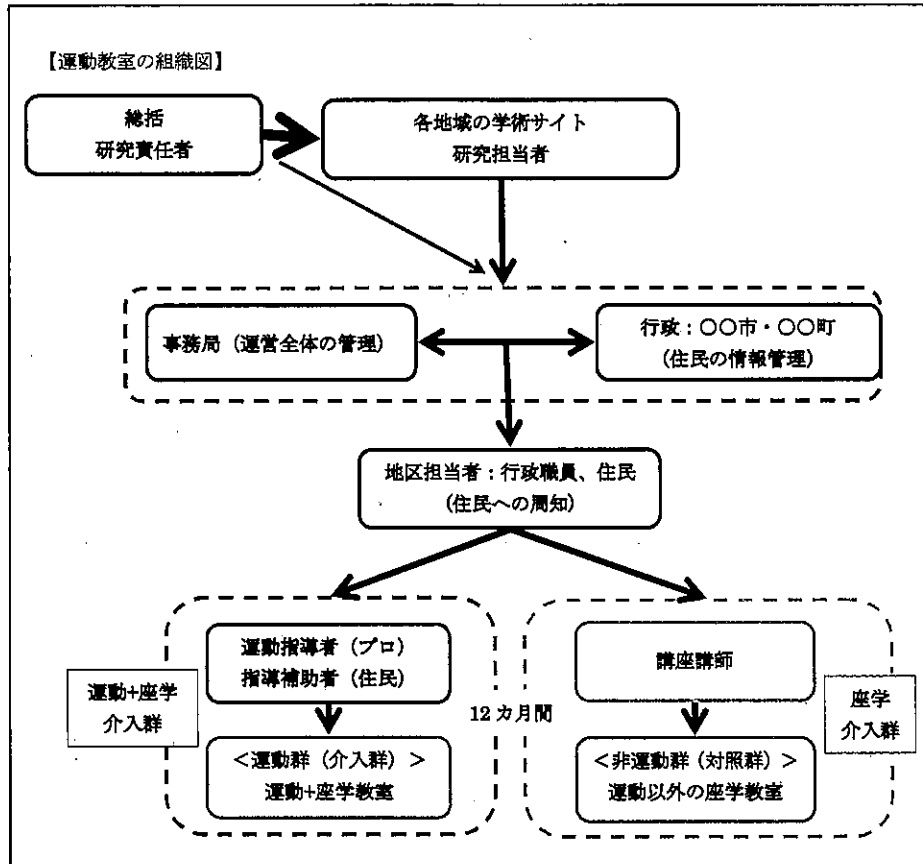


図2 運動教室の組織図

(2) 運動教室

運動介入群は、運動教室で7-Upプログラムを実践する。7-Upプログラムとは認知機能低認知症発症予防健康長寿に大切な体力要素^{*}を含んだ運動プログラムのことである。以下の①～⑦の認知機能に関連する7体力要素より数項目選定する。7要素7種類の運動60分を3-7日実践し、認知機能に関連する7体力要素の改善を目指す。全国のクラスターで同じ運動介入プログラムを提供する。

運動教室では、7体力要素を「指導者記録簿」に記載させる。強度にかかわらず10メッツ・時/週または身体活動を毎日40分行うように導く。運動習慣がある者も、原則として+10(毎日10分運動量を増やす)に導く。

※体力要素について

①筋力(上肢・下肢)、②平衡性(動的・静的)、③巧緻性(手・足)、④敏捷性(反応時間)、⑤全身持久性・歩行能力、⑥柔軟性、⑦二重課題

以下の表3に7-Upプログラムの7つの体力要素と認知機能との関連性を示す。

表3 7-Upプログラムの7つの体力要素と認知機能との関連性

7-Upプログラムの7つの体力要素と認知機能との関連性			文献
◎：関連性あり ○：関連性は特異的 △：関連性は弱い			
①筋力（上肢・下肢）	握力◎	椅子立ち上がり△	2, 3
②平衡性（静的・動的）	立位バランス○		2
③巧緻性（手・足）	ペグ, 手タッピング◎		4
④敏捷性（反応時間）	選択反応時間◎		5
⑤歩行能力・全身持久性	6分間歩行距離◎ 歩行速度◎		6, 7
⑥柔軟性	運動プログラムには常に含まれている		
⑦二重課題	多種目運動○	二重課題歩行○	8, 9

(3) 在宅運動プログラムの提供

7-Upプログラム 在宅運動概要について以下の表4に示す。

表4 7-Upプログラム 在宅運動概要

7要素の運動を7種目, 3-7日実践	
①筋力（上肢・下肢）	アームカール, スクワット など
②平衡性（静的・動的）	開眼片足立ち, 両足立ち など
③巧緻性（手・足）	手・足を使った脳トレ など
④敏捷性（反応時間）	速歩, 各種スポーツ など
⑤歩行能力・全身持久性	ウォーキング, 水泳 など
⑥柔軟性	全身のストレッチ
⑦二重課題	計算+ウォーキングといった 知的活動と運動の組み合わせ
7種目の運動実践により 40分以上の運動時間を確保できる	

個々の運動に際した活動内容は下の表5に示す。

表5 運動介入プログラム（認知症予防のための運動習慣化プログラム）

時間	概要	関連する 7体力要素	実際の内容
10分	アイスブレーキング ・準備運動	巧緻性③ 柔軟性⑥ 二重課題⑦	脳賦活化運動（巧緻性） レクリエーション 全身ストレッチ
40分	基礎体力・在宅運動	筋力① 平衡性② 巧緻性③ 敏捷性④ 歩行・全身持 久性⑤ 柔軟性⑥ 二重課題⑦	・脳賦活化のための全身運動 ・基礎体力向上運動 ・運動意欲向上プログラム ・認知症に関する健康講話 (例)
	認知機能改善を 意図とした運動 グループワーク		・ウォーキング ・筋力トレ ・集団レクリエーション
	自由選択運動		・ダンス ・スクエアステップ ・認知力ゲーム ・シナプソロジー
10分	整理運動	⑥柔軟性	全身ストレッチ・マッサージ

(4) 座学

運動介入群(運動+座学群)は、次項 7.1.2 に示す対照群(座学群)と同じプログラムに参加する

7.3 対照群（座学）

座学プログラムの概要

運動介入群、対照群に関わらず実施自治体すべてに座学プログラムを提供する。最も重要な選定基準は、運動要素が低レベルだということにある。

a) 座学講習について

運動介入群は、運動介入プログラムに加えて座学講習をうける（60分）。座学は認知症予防に関連する学習内容で構成される。本研究に参加する学術組織の合議により内容を決定する。こうした座学は運動介入群と対照群のいずれにおいても3ヶ月に1回施行する。介入実施期間は4年間、両群とも同じ方法とする。この座学は認知症予防の知見について「面白い、飽きない」を基本とする。

学習テーマと年間4回の講座については、認知症概論、栄養・食事、休養・睡眠、社会交流・知的刺激とする。すべて講演をDVDにしたものを上演する形式とする。講演は本研究に参加する学術組織の研究者に依頼する。研究開始に先立って業者に委託してこれを記録画像として撮影する。全国の運動介入サイトでは、これらを用いて1年目から4年目の座学の会を実施する。DVD映像は毎年バージョンアップしたものの作成し、合計16本の作品とする。

b) 座学の概要

1) 頻度

原則として3ヶ月に1回

2) 場所

参加自治体の公的施設やそれに準ずる施設

3) 座学講座の構成

DVD映像を用いた認知症予防の講話

4) 開講の呼びかけや会場準備と運営

地区担当事務局による

c) 座学の選定内容

認知症概論の4テーマとは、いわゆる4大認知症解説を含めた認知症総論、疫学・症状・経過、診断・治療・予後、運動による予防効果についてである。栄養・食事については認知症予防につながる栄養・食事についての話題とする。また休養・睡眠については、こうしたものと認知症発症に関する知見とする。さらに社会交流・知的刺激については、これらがもつ認知症予防効果についてとする。

なお初年度の講師選定に合わせて、本研究の趣旨とお願いしたい座学内容、持ち時間、撮影許可などについて依頼状を作成して承諾をもらう。

d) 会場の選定

大別すると2通りの方法がある。参加自治体もしくはその関連団体が管理・運営し、座学参加者全てを収容できる会場を選ぶものである。次に管

理・運営によらず、当該地域の高齢者による自主的な文化活動グループが使っている最低数十名単位の参加者を収容できる集会場やその類似施設を選ぶものである。

前者の場合は地区担当事務局が自治体関係者と共同で行う。後者の場合は、自治体の生涯学習関係者等と共同して、地域の高齢者による自主的な文化活動グループの代表者を集め、協力を依頼する。その上で座学講座の実施日時を設定する。

e) 座学講習における観察内容

座学プログラムにおける観察内容としては、出席率を用いる。

7.4 運動介入プログラムの一時休止に関する規定

コース途中で以下の事象が認められた場合、運動介入プログラムを一時休止する。問題となった事象が解決したと判断されるとき、運動介入プログラムを再開する。

7.5 運動介入プログラムの中止の基準

7.5.1 運動介入プログラムの中止基準

以下の事象が確認された対象者に対しては、プログラムの継続を中止する。

- (1) プログラムの継続が困難な有害事象が確認された場合
- (2) 対象自治体が中止を申し出た場合
- (3) その他の理由で研究実施計画書の遵守が困難となり、研究責任者または実施機関の研究責任者、外部委員会であるモニタリング委員会が中止を妥当と認めた場合

7.5.2 運動介入プログラムの実施状況に関する報告義務

研究責任者は、定期的に、対象者数、運動指導の中止者数とその理由を研究推進委員会に文書により報告する。なお、中止となった場合、中止者の ID や中止日等について、中央事務局を通じてデータセンターへ報告を行うものとする。

8. 有害事象の評価・報告

8.1 有害事象の定義

有害事象とは、本研究期間中に運動・座学介入を受けた研究対象者に生じた運動・座学介入ならびに生化学検査に起因して発生した医療上のできごと。すなわち、有害事象とは、運動・座学介入ならびに生化学検査を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾病のことである。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害

- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1～5に準じて重篤であるもの

8.2 有害事象の評価と報告

運動・座学介入中、又は介入終了後（1日以内）に発現した有害事象は、「9.3. 観察・検査・報告スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。症例報告書には、上記1)から5)のうちで最大と考えられる重症度を記入する。

発現した有害事象は、研究実施計画書の規定に基づいて重症度をグレード付けして記録に残す。

8.3 予期される有害事象等

本研究において予期される有害事象は以下のとおりである。

運動介入で予測される有害事象

- 1) 重大な有害事象
心筋梗塞、狭心症など循環器系の事象
- 2) その他の有害事象
骨折・外傷などの整形外科的事象

8.4 有害事象の緊急報告とその後の対応

8.4.1 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「8.1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、運動・座学介入中又は介入終了後（1日以内）に発現したものとする。

8.4.2 報告手順

各実施研究機関の研究責任者又は研究分担者は、一次報告（発生を確認したのち24時間以内）、二次報告（7日以内）、詳細調査報告、最終報告を行う。手順の詳細については、「重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」参照。

8.4.3 対応手順

研究責任者及び中央事務局は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、モニタリング委員会による評価・提言、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、「重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」参照。

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1 研究対象者の参加期間

研究対象者における介入開始日から最終介入日までを「介入期間」とし、最終介入日から介入終了・中止後3年（最終介入日の翌日を介入終了・中止1日後として3年後）までを「観察期間」とする。

9.2 観察・検査項目及び報告すべき情報

9.2.1 登録時（事前検査時）

65歳以上の認知症ではない者（対象者）のエントリー時に、以下のデータを収集する。

なお、登録時の手順については、別途「参加者登録マニュアル」定めるものとする。

(1) エントリー以前（6か月）の以下のデータ

運動習慣、社会活動、生活習慣等

(2) エントリー時の以下のデータ

身体活動（体力・身体パフォーマンス）、社会活動、生活習慣

認知機能検査

MMSE、CDR、WMS-R、Free and Cued Selective Reminding Test

血液検査

9.2.2 介入期間中

プロトコル介入開始日を Day1、Day1 から始まる週を第1週とし、下記のデータを収集する。

両群（運動介入群／対照群）とも、運動介入・座学の受講状況

運動介入群：運動に関する介入を目的とした講習・演習（6～9ヶ月間）の受講状況

座学の受講状況

対照群：座学の受講状況

両群（運動介入群／対照群）において、以下のデータを収集。

介入期間中の身体活動計による身体活動量（体力・身体パフォーマンス含む）調査、社会活動、知的活動等のデータ

認知機能検査の結果

MMSE、CDR、WMS-R、Free and Cued Selective Reminding Test

9.2.3 介入終了・中止後

介入終了時（登録後1年）とその1、2、3年後（登録後2年、3年、4年）に以下のデータを収集する。

身体活動計による身体活動（体力・身体パフォーマンス含む）、社会活動、知的活動等のデータ

認知機能検査の結果

MMSE、CDR、WMS-R、Free and Cued Selective Reminding Test

認知症診断の有無、病型、診断日

転帰（生死）、死亡日、死因、最終生存確認日

9.3 観察・検査・報告スケジュール

表6 観察・検査・報告スケジュール

検査・観察・調査項目	時期 登録時	介入期間	介入期間 終了後	介入終了 ・中止後 (観察期間)	最終研究対象 者 登録後4年 (追跡終了 時)
			登録後 1年	登録後 2年・3年	
エントリー以前(6か月)の運動 習慣、社会活動、生活習慣等	●				
身体活動(体力・身体パフォー マンス)、社会活動、生活習慣	●		●	●	●
MMSE	●		●	●	●
認知機能検査	●		●	●	●
血液検査	●		●		●
運動介入		●			
座学介入		●			
運動・座学実施状況		●	●	●	●
認知症の診断			●	●	●
転帰調査			●	●	●
症例報告書(CRF)提出	●		●	●	●

9.4 認知機能の評価者

認知機能評価の検査者には検査方法や結果の評価についての講習会を受講してもらい、試験を実施し合格した者を認知機能検査者とする。CDRについても米国の認定試験と同じものを用いて行い、合格した者を認知機能検査者とする。

9.5 認知機能テストなど臨床データのサンプルモニタリング

以下の4段階からなる

データの内容に疑義が生じた場合、研究対象者自身に関わる不明点やミスは、地区担当事務局から当事者に連絡し、照会して正す。回答の正誤判断が困難なものは、収集・蓄積して心理部会等の責任部会に問い合わせる。

- (1) 検査会場で研究対象者から検査者がデータ取得する。紙媒体で記録される。
- (2) 検査が終了したら、検査者と地区担当事務局は紙媒体のデータを現地で調査漏れ、記入漏れがないことを確認するための1次チェックをして保存する。
- (3) 地区担当事務局に紙媒体のデータを持ち帰り、地区担当事務局のデータ入力スタッフが1次チェック済みのデータを電子入力して、これを紙媒体のデータの写し

とともにデータセンターに送る。

- (4) データセンターは、送られた情報と1次チェック済みの紙媒体データの写しを照らし合わせることで最終的なデータ固定を行う。

10. 目標登録症例数と研究期間

10.1 目標登録症例数

目標登録症例数は10,000例（運動介入群5,000例、対照群5,000例）とする。

10.2 研究期間

症例登録期間及び追跡終了日は以下のとおりとする。

症例登録期間：5年間

介入期間：2014年4月～2018年3月

追跡終了日：最終症例登録の4年後（2018年3月）

11. 評価項目の定義

11.1 主要評価項目

MMSE

MMSEは世界で最も標準的な簡易知能評価スケールとして確立している。神経心理学的には学術レベルの厳密さを有するものではないが、その知的レベルを把握する尺度として優れている。MMSEは認知機能が低下するときに感度が良いといわれている。

11.2 副次評価項目

1. CDR
2. WMS-R
3. Free and Cued Selective Reminding Test
4. 認知症の発症率

CDRとは認知機能のみならず生活機能のレベルなど7つの次元に注目し定まった調査フォーマットに従って個々を系統的にチェックすることで認知障害の有無とその程度を評価する尺度である。

WMS-RとFree and Cued Selective Reminding Testは認知症やMCIの記憶障害を検出するのに優れているという定評がある。

認知症発症率とは、年度ごとの認知機能評定の結果、新たに認知症であることが診断された個人の人数を参加者のうち認知症ではないと前年に判定されている参加者数で除した値である。

5. 身体活動計等を用いた客観的な身体活動量（体力・身体パフォーマンス含む）
6. 社会活動、知的活動等、認知症発症と関連が示唆される因子

身体活動度とは、簡易測定器を用いて個人ごとに測定された一日当たりの歩数、身体的動作の総量である。

社会活動・知的活動については、高齢者の自己申告に基づいて社会的交流の程度を定量的に評価する尺度で算出された数値とする。

11.3 MMSE 結果のフィードバック

これについては素点をそのまま当事者に返却するのではない。以下の余剰に 2 分して返す。

- ・カットオフ値（24 点）以上の得点者 認知機能テストの結果は「ゆうゆう」でした。
- ・カットオフ値（23 点）以下の得点者 認知機能テストの結果は「もうちょっと」でした。

12. 統計学的考察

12.1 目標登録症例数の設定根拠

12.1.1 目標登録症例数設定に必要な情報

クラスター無作為化試験（クラスター-RCT）における対象者数の設定は、通常の無作為割り付け試験(RCT)に比べ必要となる情報数が増える。無作為化がクラスターに対して行われ住民はクラスターに属することから、データは階層的な構造を持ちクラスター内の対象者同士の MMSE に相関が生ずる。この相関を以後クラスター相関と呼ぶことにする。目標登録症例数の設定においてクラスター相関を考慮にいれることが重要となる（文献 10）。又、クラスターの数と各クラスターにおけるサンプル数の設定も RCT のサンプル数決定では必要としない情報である。表 7 に目的登録症例数を設定するために必要な 4 つの情報を示す。この 4 つの必要情報の内 3 つを指定して残る 1 つを予想するのが“目標登録症例数設定”の作業となる。次のセクションで目標登録症例数の設定に用いた必要情報に関する設定根拠を述べる。

表 7 症例数設定に必要な情報

必要情報	定義と説明
クラスター相関	クラスター-RCT デザインの下ではクラスター内の対象者間の測定値に相関が生じ、 ρ で表す。
クラスター数	運動介入群と対照群に割り付けられるクラスターの数で、各群のクラスター数を M とする
クラスター内の登録者数（クラスターサンプルサイズ）	各クラスターにおける登録症例数が異なるが、便宜的に平均クラスターサンプルサイズを N とする
運動効果、座学効果とバラツキ（エフェクトサイズ）	ベースラインとプログラム終了時の MMSE-J の変化量の平均と分散

12.1.2 必要情報の設定根拠

(1) クラスター相関(Intracluster correlation coefficient)の設定

クラスター相関推定には、65歳以上の認知症でない住民を対象とした5地域での調査結果を用いた。クラスター-RCTで必要とされるサンプルサイズは通常のRCTのサンプルサイズの $\{1 + (N - 1)\rho\}$ 倍となる。ここで、Nは平均クラスターサンプルサイズ、 ρ はクラスター相関。仮にN=100、 $\rho=0.5$ ならばRCTの50倍のサンプル数が必要となることから、クラスター相関の推定値が目標登録症例数の設定に大きな影響を与えることが分かる。

各学術サイトでは長年地域住民を対象とした研究が行われ、運動介入を行っていない住民のMMSE-J、年齢、教育年数などの情報は利用可能な基礎データとして存在する。今回クラスター相関の推定には表8に示す5つの学術サイトのデータを用いた。

表 8 5 学術サイトのベースラインデータ

学術サイト	対象者数	変数	平均	標準偏差
筑波大	564	MMSE-J	27.88	1.85
		年齢	76.51	7.76
		教育年数	11.62	3.10
金沢大	839	MMSE-J	26.85	2.93
		年齢	75.13	6.79
		教育年数	9.70	2.20
九州大1	2129	MMSE-J	27.40	2.49
		年齢	73.68	6.21
		教育年数	NA	NA
九州大2	1324	MMSE-J	27.44	2.60
		年齢	74.36	6.65
		教育年数	NA	NA
鳥取大	619	MMSE-J	26.75	2.56
		年齢	75.78	6.59
		教育年数	9.75	2.17

NA:(Not Available)

5 学術サイトをクラスターと捉え、下記に示す混合モデルによりクラスター相関の推定値を算出した。推定結果は表 9 に示す。

Y_{ij} をクラスター $j (= 1, \dots, 5)$ における対象者 $i (= 1, \dots, m_j)$ の MMSE-J 値とし、混合モデル $Y_{ij} = \alpha + b_j + \varepsilon_{ij}$ を考える。ここで、 α は MMSE-J の全体の平均、 b_j はクラスターの影響、 ε_{ij} は誤差とし、クラスター効果と誤差は正規分布 $b_j \sim N(0, \gamma^2)$ 、 $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ に従うと仮定し、

クラスター相関を $\rho(Y_{ij}, Y_{ij}) = \frac{\gamma^2}{\gamma^2 + \sigma^2}$ と定義し推定した。(文献 11)

表 9 5 地域のクラスター相関

解析データ	クラスター内相関
5 地域全てのデータ	0.031
年齢 80 歳以上削除	0.025
年齢 80 歳以上削除 (共変量として年齢、性別使用)	0.022

クラスター無作為試験におけるクラスター間相関の値は一般的に小さい値をとり、0.05 程度との報告もあり(文献 12)、更に 5 つの学術サイトが中心となってクラスター選択が行われると予想され、5 地域からの基礎調査データから得られた推定値を本研究の症例数設計の必要情報として用いることにした。

(2) クラスター数とクラスターサンプルサイズ

主任研究者・分担研究者がこれまで地域研究を実施してきた自治体の数、関係学会を通じた自治体の参加募集、更に厚生労働省からの自治体への募集など、クラスター募集は研究者のコントロールが及ぶことから、クラスター数は事前にある程度予測が可能である。又、各クラスターでの運動介入や座学の具体的な実施プランを考えると、現実的観点からクラスターサンプルサイズに関しても妥当なサイズが示唆される。以上の理由から、各群 10 から 20 程度のクラスターが参加可能と予想し、クラスターサンプルサイズは 150 名から 500 名が妥当と判断した。

(3) エフェクトサイズ

本研究が計画する運動介入による認知機能の低下および認知症の発症に対する抑制効果に関して、現時点では十分な科学的根拠が得られていない。一方で九州大学熊谷からは、福岡県粕屋郡篠栗町在住の 65 歳以上の健常者 845 名に対し 2011 年と 2 年後の 2013 年の 2 時点において MMSE を測定し、2 年間で MMSE が 0.04 (SD=2.3) 悪化したと報告した (表 10)。

表 10 熊谷らのデータ

性別	対象者数	ベースライン		2年後		2時点の相関
		平均	SD	平均	SD	
男性	361	27.93	1.96	27.76	2.31	0.54
女性	484	27.87	2.06	27.92	2.24	0.59
全体	845	27.89	2.02	27.85	2.27	0.57

12.1.3 目標登録症例数の計算

12.1.2 で目標登録症例数の設計に必要な情報の入手方法や妥当性について述べた。更に運動介入による MMSE の変化について十分なエビデンスが得られていない現状にも触れた。以上のことから、科学的妥当性をもつ「目標登録症例数の設定」は、[クラスター内相関(ρ)、クラスター数(M)、平均クラスターサンプルサイズ(N)、対象群の MMSE-J 変化量とそのバラツキ]の条件を固定し、この条件下で運動介入群と対照群の効果 (MMSE-J の変化量) の差が統計的に有意となるエフェクトサイズを推定することであると考えた。

表 11 は、クラスター相関(ρ)をやや保守的な 0.04 と設定し、クラスターの数(M)を 10 から 20 程度、クラスター内のサンプル数(N)を 150 名から 500 名、対象群の MMSE-J 変化量を 0.04 悪化、検出力 80%、有意水準 5%とした場合の運動介入効果を推定し、運動介入群と対照群の効果の差 (効果の差) 及び目標登録症例数と共に示した。尚、現時点で予想される脱落率を断定できないので、脱落率が 10%と 30%の場合のサンプル数を同時に示した。表 11 より運動介入群の MMSE-J 変化量が 0.5 から 0.7 改善すれば予定した症例数で有意な結果が認められることが分かる。MMSE-J 変化量が 1.0 程度改善で臨床的に有意と考えられ、目標登録症例数は臨床的に有意な結果が得られた場合に統

計的有意差も同時に認められる設定となっている。

表 11 目標登録症例数と検出可能な効果

各群クラスター数	各クラスター サンプルサイズ	効果の差：(運動介入効果)	目標登録症例数 (脱落率が 10%, 30%の時)
21	150	0.477: (0.437)	6300 (6930, 8190)
20	300	0.472: (0.432)	12000 (13200, 15600)
19	500	0.478: (0.438)	19000 (20900, 24700)
11	150	0.676: (0.636)	3300 (3630, 4290)
10	300	0.688: (0.648)	6000 (6600, 7800)
10	500	0.678: (0.638)	10000 (11000, 13000)

12.2 解析対象集団

解析対象集団は参加市町村に在住し「4. 適格基準」を満たす者で、運動介入プログラムを実施する運動介入群と対照群の2群に割り付けられた住民とする。

12.3 統計解析

(1) 解析目的

統計解析は「1.1 研究仮説」に記載された仮説の検証を目的に行う。更に以下の副次的解析を行う：

- ・運動習慣獲得プログラムが副次評価項目に与える影響を解析する
- ・認知機能低下及び認知症の発症と、副次的評価項目（身体活動（体力含む）、知的活動等）との相互の関連を解析し、各々の関係性を明らかにする。

なお、個々の論文作成については論文作成委員会の判断に基づいて決定する。

(2) 研究デザイン

本研究の研究デザインとしてクラスターRCT（クラスター無作為化比較試験）を採用した。本研究の最終的な目的は、認知機能予防に有効である「運動習慣の習得プログラム」を各自治体単位で実施することであり、地域に対して介入効果を検討する必要がある。その為には、各住民を無作為化する従来のRCTに基づく介入効果のエビデンスを地域レベルでの有効性に一般化することは困難と考え研究デザインにクラスターRCTを採択した。

(3) 統計モデル

クラスターRCT デザインの下で得られるデータは階層的な構造をもち、この構造は統計モデル・データ解析に反映させる必要がある。表 12 にデータの階層構造を示す。

表 12 データの階層構造と測定値

階層のレベル	変数	測定値
レベル3 クラスター (Experimental Unit)	クラスターの特性	*高齢化率、第一次産業の割合
レベル2 対象者	*対象者の属性	*年齢、性別
レベル1 繰り返し測定 (Observational Unit)	*反応変数 *時間変数 *時間依存型変数	*MMSE-J *スクリーニング時からの時間 (月) *身体活動、血液生化学検査

クラスターRCT のデータ解析計画立案時、無作為割り付けの対象となるクラスターを“Unit of Analysis”とするのか、あるいは介入効果の測定が行われる対象者を“Unit of Analysis”に取るか議論 (文献 13) があり、2つの解析アプローチが (文献 10) 一般的に用いられている。2つのアプローチにはそれぞれ良い点と悪い点があり、本研究では2つの解析アプローチ (クラスターレベルの解析と対象者レベルの解析) の両方の解析を実施する。また本研究と同様なデザインで行われた先行研究実施例が少ないことから、探索的データ解析による介入効果の検討も副次的に行う。

クラスターレベルの解析

クラスターレベルの解析は2つのステージで行う。最初はクラスター単位の効果指標のサマリーを計算する。次に2群のサマリー集合を比較する。具体的には D_{ij} を群 i ($0=$ 対照群; $1=$ 運動介入群) に割り付けられたクラスター j の介入効果量 (cluster-level summaries) とする。介入効果量として各クラスターにおける認知症

発症率や介入前後の MMSE 変化の平均値を用い、介入群の平均 $\bar{D}_i = \frac{1}{c_i} \sum D_{ij}$ の

比較を行う。ここで c_i はクラスター数とする。

対象者レベルの解析

対象者レベルの解析では、クラスター相関や繰り返し測定による相関を容易にモデル内に取り込める (一般化) 線形混合モデルがよく用いられる。以下、Liang、Zeger (文献 14) が提案したモデルを参考に解析モデルの概要を示す。

レベル1モデル

主要効果指標 MMSE を反応変数とし、クラスター k 、対象者 i の MMSE の経時的変化を表す回帰モデルをレベル1モデルとする。

$$MMSE_{ijk} = \beta_{0i} + \beta_{1i}t_j + \beta_{2ik} + \varepsilon_{ijk}, j = 0, 1, \dots, T$$

ここで、 t_j はベースラインから j 番目の測定時期までの時間（但し $t_0=0$ ）、 β_{0i} は対象者 i のベースライン MMSE の期待値、 β_{1i} は MMSE の変化率の期待値を表す。

β_{2ik} は対象者 i が属すクラスター k の効果とする。

時間依存型の共変量の影響も調整する際は、時間依存共変量ベクトルを h_{ij} とし、

$\beta_{3i}'h_{ij}$ を上モデルに加える。時間変数 t_j は必要に応じて適切と思われる時間の関数、例えば $\log(t_j+1)$ 、 t_j^2 やスプライン関数を用いる。

レベル2モデル

解析の目的は運動習慣獲得プログラムの有効性を検証することであり、MMSE 変化率の期待値 β_{1i} を $\beta_{1i} = \gamma_0 + \gamma_1 z_i + b_{1i}$ とモデル化する。ここで、 z_i は参加者が運動介入群に属するときは1、それ以外は0となるベクトルで、 γ_1 は MMSE 平均変化率の群間差を表す。 b_{1i} は対象者 i の γ_1 からの乖離（random deviation from γ_1 ）で“個人差”と解釈できる。同様にベースライン MMSE の期待値 β_{0i} も年齢、性別などの共変量 x_i の影響を調整する目的で、 $\beta_{0i} = \alpha_0 + \alpha_1 x_i + b_{0i}$ とモデル化できる。ここで α_1 は共変量の効果ベクトル、 b_{0i} は個人差とする。

レベル3モデル

クラスターの影響 β_{2ik} は、 $\beta_{2ik} = \lambda_2'w_{ik} + b_{2ik}$ とモデル化する。ここで w_{ik} は高齢率や一次産業の割合などのクラスターレベルの共変量ベクトル。モデル内のランダム変数 $(b_{0i}, b_{1i}), b_{2ik}, \varepsilon_{ijk}$ はお互いに独立と仮定する。レベル1からレベル3を統合した解析モデルは $MMSE_{ijk} = \alpha_0 + \alpha_1 x_i + \gamma_0 t_j + \gamma_1 z_i t_j + \lambda_2'w_{ik} + \varepsilon_{ijk}$ となる。ここ

$$\text{で } \varepsilon_{ijk}^* = (b_{0i} + b_{1i}t_j + b_{2ik} + \varepsilon_{ijk})$$

解析目的である介入効果は共変量の影響を調整したパラメータ γ_1 で与えられ、時期と群の交互作用項として表される。

13. 症例報告書の記入と提出

13.1 様式と提出期限

本研究では、参加登録時の調査ならびに、ベースライン調査、追跡調査における検査原資料を症例報告書として扱う。A群用とB群用の2種類のセットがあり、それぞれ5冊からなる分冊型による症例報告書を用いる。各群の症例報告書の分冊タイトルと提出期限は以下のとおりとする。

A群（運動介入群）

分冊タイトル	提出期限
症例報告書（1）登録時	症例登録後2週間以内
症例報告書（2）登録後1年	登録後1年+4週間以内
症例報告書（3）登録後2年	登録後2年+4週間以内
症例報告書（4）登録後3年	登録後3年+4週間以内
症例報告書（5）登録後4年	登録後4年+4週間以内

B群（対照群）

分冊タイトル	提出期限
症例報告書（1）登録時	症例登録後2週間以内
症例報告書（2）登録後1年	登録後1年+4週間以内
症例報告書（3）登録後2年	登録後2年+4週間以内
症例報告書（4）登録後3年	登録後3年+4週間以内
症例報告書（5）登録後4年	登録後4年+4週間以内

13.2 症例報告書の内容

参加登録時の調査ならびに、ベースライン調査、追跡調査における調査データである。項目については「9.2 観察・検査項目及び報告すべき情報」のとおりである。

13.3 症例報告書内容の確認と問い合わせ

データセンターは、症例報告書について、以下の項目を確認する。

入力の不備

研究実施計画書との整合性

症例報告書の整合性

データセンターは、照会すべき点をデータ照会票にまとめ、研究責任者又は研究分担者に送付する。

研究責任者又は研究分担者はデータ照会票を確認し、必要に応じてデータ訂正を行うか、紙媒体のデータ照会票に回答を記入しデータセンターに返送する。（データ照会票に回答を記入した場合は、その写しを主任研究者より研究終了の連絡があるまで保管する。）

14. 研究管理

14.1 進捗管理

データセンターは、症例登録及び症例報告書回収の状況をまとめた本研究進捗報告を X ヶ月ごとに作成し、研究責任者、統計解析責任者および研究推進委員会に報告する。

14.2 研究モニタリング

14.2.1 方法

本研究では、データセンターに収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づく中央モニタリングによって、プロトコル遵守を確認する。

データマネジメント担当者は、症例報告書内容確認において認められたプロトコル不遵守に関する問題点の一覧をモニタリング担当者に提出する。モニタリング担当者は、適宜、問題点を種類別に要約し研究モニタリング報告書としてまとめ、主任研究者に送付する。主任研究者は報告内容及びその詳細を確認し、問題の再発が危惧される場合には、注意を喚起すべく News letter の発行等の対策を講じる。

14.2.2 項目

モニタリング担当者は、以下の項目について確認する。

- ・適格規準との整合性
- ・介入計画との整合性
- ・重篤な有害事象の未報告
- ・発生した有害事象と中止規準との整合性
- ・必須観察・検査の未実施
- ・その他、プロトコル逸脱等の問題点

14.3 モニタリング委員会

14.3.1 モニタリング委員会

主任研究者は、以下に定める 3 名以上のモニタリング委員を選出する。

モニタリング委員は研究責任者から独立していなければならない。

モニタリング委員は適切な学識を持った臨床研究の専門家から選出すること。特に、委員には関係領域の臨床医を少なくとも 1 名、中間解析を行う場合は生物統計学の専門家を 1 名含めなければならない。

14.3.2 モニタリング委員会による審議

モニタリング委員長は、下記の項目について定期的に審議を行う。また、モニタリング委員長は、主任研究者又は研究責任者からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式（委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取等）については、審議内容の重要度に応じて委員長が決定する。

1) 定期委員会では以下の事項について評価を行う。

研究実施計画書に定める定期的な本研究の進捗状況報告

12 ヶ月ごと

2) 臨時審議

- ①本研究の進捗状況に問題が生じたとき
- ②重篤な有害事象が報告されたとき
- ③その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
- ④その他、主任研究者、モニタリング委員長が必要と判断したとき

14.3.3 モニタリング委員会の審議内容

モニタリング委員会は以下の事項について審議を行う。

1) 進捗状況報告

- ①本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
- ②本研究の進捗状況に関する評価

2) 安全性情報

- ①その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本研究全体の継続等に与える影響
- ②研究実施計画書の変更、又は盲検研究における開鍵や倫理審査委員会による審査の必要性

14.3.4 モニタリング委員会による提言

モニタリング委員会は上記評価に基づき、研究責任者に対し、本研究の継続、変更、及び中止又は中断等の提言を行う。

提言すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を提言する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、モニタリング委員長が委員会の意見を取りまとめ、提言を行う。

提言内容が研究実施計画書の改訂を含む場合は「18.研究実施計画書の改訂」を、本研究の早期中止を含む場合は「19.2 研究の早期中止」を参照のこと。

14.3.5 会議録の作成と保存

研究責任者は、モニタリング委員会の了承の下にすべての審議及び会合の記録を作成し、研究責任者がこれを保存する。

15. 研究の品質マネジメント

15.1 プログラムの標準化

運動介入プログラムの標準化のために、座学指導者と運動指導者を対象に技法の講習会を開催する。以下に座学/運動指導者用の講習会（案）の内容を示す（表 13 参照）。また、「教室開催オペレーティングマニュアル」を各教室に配付し、各教室の標準化を図る。

(1) 座学講習会

座学講習会の担当者には、初年度の座学内容、講師選定に合わせて講義の映像化の許可を得る。プログラム標準化委員会は優秀画像を選定し、これらを用いて 2 年目から 4 年目の座学の会を実施することで内容の均霑化をはかる。

(2) 運動講師用講習会

介入地域の担当者は、運動習慣獲得プログラムの標準化のために、運動講師ならびに地方自治体のサブリーダーを対象として、運動指導や事務手続き等の手順の説明や運動指導の技法の講習会（以下講習会）を行う（8～10 回程度）。

表 13 運動講師用の講習会

	運動講師用	
	講義	実技
第 1 回	戦略研究の概要 認知症とは	準備・整理運動 (ストレッチ)
第 2 回	認知症 (認知機能) と生活習慣	筋力トレーニング
第 3 回	認知症 (認知機能) と社会参加・ 家族との関わり	ウォーキング
第 4 回	認知症 (認知機能) と運動習慣	ダンス
第 5 回	運動習慣獲得のための行動変容 理論	エアロビックエクササイズ
第 6 回	認知症予防のためのエンパワー メント理論	レクリエーション
第 7 回	体力測定法概論	体力測定の実際と評価
第 8 回	認知機能保持のための運動プロ グラム作成の基本	救急救命講習
第 9 回	グループワーク	ロールプレイ
第 10 回	運動教室開催方法の説明	実技テスト, 面接
特別講習	運動指導の心得	施設見学, 運動体験その 1

15.2 介入プログラムのモニタリング

指導者の質の確保のための評価方法（指導者へのフォローアップ支援）は各地域の研究分担者が責任者となって行う。地域における座学／運動指導の標準化及び質の向上が図られているかどうか、指導の内容が適切であるかについて、教室を視察し、あらかじめ用意した評価表により参加者の出席率、継続率、教室満足度から評価する。定期的な面接を指導者に行い、指導者の意欲、スキル、信頼度、目標達成率から評価する。

表 14 に示すように運動の指導者に対してはスキルアップ研修会を開催（3 ヶ月に 1 回）し、指導者の標準化及び質の向上を図る。また、それぞれの介入ならびに対照地域において、指導体制が整備できているかどうかについて運動指導者から責任者（分担研究者）へ報告書を提出する。標準化のための研修会は、「教室開催オペレーティングマニュアル」、「運動プログラムマニュアル」に沿って開催する。その他、指導者交流会、教室見学会（県内、県外）、教室の運営管理のためのチーム作り（分担研究者のみでは難しい場合、協力者（教室運営に長けている人：大学の体育講師、地域の運動指導者、役場など）に協力を依頼する。

表 14 運動指導者へのフォローアップ支援（各地域の責任者が実施する要項）

実施内容	期間または回数	評価内容
教室視察	月 1～2 回	参加者の出席率、継続率、教室満足度から指導者の質を評価する。
定期的な面接		指導者の意欲、スキル、信頼度、目標達成率から指導者を評価する。
事業報告書の提出	月 1 回	運動指導者から責任者（分担研究者）へ事業報告書を提出し、運動内容、出席率、課題設定から評価する。
スキルアップ研修会の開催（座学&実技）	3 ヶ月に 1 回	レポート提出、実技テストから評価

15.3 研究対象者の脱落を防ぐための取組

研究の品質マネジメントにおいては参加者の脱落を最小限にするため取組が必要である。

- ① 既存コミュニティ／ネットワークの活用
老人会、民生委員、歩こう会など各種サークル、市町村の国保健康課や保健師などを介した動機づけを行う。
- ② 介入参加者同士のコミュニティ化の促進・演出
介入期間中の親睦支援、催事企画立案、開催

介入期間中に培われた研究対象者同士の交流を通じて、追跡調査機会が同窓会・互助会のような位置づけに感じられるような支援を行う。

- ③ 介入終了後の研究実施機関とのコミュニケーションの維持
定期的なお便り、催事企画、健康相談窓口の開設などを通じて双方向のコミュニケーションを維持する。
- ④ 追跡調査参加のインセンティブ創出
健康評価レポート、運動教室・講話については参加記録をポイント制とし、全調査参加の場合は表彰するなど

15.4 脱落した研究対象者における検査データの活用

戦略研究の参加者が、観察期間中の認知機能評価に参加しなくなった（脱落）場合は、自治体で実施された「認知症高齢者の日常生活自立度」の判定結果があれば、認知症を発症したかどうか確認できる。なお参加者には、当事者の介護保険資料や特定健診・長寿健診結果等が市町村から研究班に情報提供されることについて同意を得る。

16. 倫理的事項

16.1 遵守すべき諸規則

本研究の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「遺伝子研究に関する倫理指針」を遵守する。

16.2 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

研究責任者は、説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書を作成する。また、作成した説明文書・同意書（様式）は研究開始前に倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項について記載しなければならない。ただし、参加希望者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

同意書には、以下の事項を記載すること。

臨床研究名

説明文書作成日、版

説明日、研究責任者又は研究分担者の記名捺印もしくは署名欄

同意日、研究対象者の記名捺印又は署名欄

説明の内容を理解し、研究に参加することに同意する旨の記述

実施研究機関名

同意撤回書には、以下の事項を記載すること。

臨床研究名

研究責任者又は研究分担者の記名捺印もしくは署名欄

同意撤回日、研究対象者の記名捺印又は署名欄

代諾者がある場合には、代諾者の同意撤回日、続柄、記名捺印又は署名欄

研究参加への同意を撤回する旨の記述

実施研究機関名

研究開始後に研究責任者が研究対象者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。研究対象者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該介入法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。なお、改訂の内容が研究対象者の研究継続についての意思決定に影響を与えると判断する場合は、所属する学術サイトの倫理審査委員会に改訂した説明文書・同意書を提出し、その承認を得た後、再度、研究対象者に説明し同意を得る。

16.3 研究実施機関における許可の取得

研究責任者は、本研究を実施する前に所属する研究実施機関の長へ申請し、倫理審査委員会の承認及び研究実施機関の長の実施許可を得る。なお、当該研究実施機関に倫理審査委員会を設置することができないと判断した場合、倫理審査委員会は、複数の研究実施機関の長が共同で設置したもの及び他の研究実施機関の長が設置したものでもよい。

17. 研究の費用負担

17.1 資金源及び財政上の関係

本研究は研究責任者が厚生労働省戦略研究の助成をうけて行う。

17.2 臨床検査に関する費用

本研究には、健康保険が適用されない。従って、血液検査、遺伝子検査、心電図検査などに要する費用は研究班が全て負担する。本研究にかかる費用については、本研究班が全額を負担する。

17.3 健康被害に対する補償

運動教室の運動講師および採血を実施する看護師が加入する損害賠償保険の補償する範囲内で賠償をおこなう。運動教室の損害賠償保険、傷害保険とも補償の対象となるのは教室中の外傷（“ケガ”）であり、他の疾患（心筋梗塞や脳卒中等）については補償されないので、補償の範囲について研究対象者に説明する。

1. 損害賠償保険の補償範囲

- ① 運動講師が加入する損害賠償保険の規定により、運動教室中の外傷については保険金の支払いの対象になる場合がある。
- ② 採血の際の事故（神経損傷など）については、医師、看護師が加入する損害賠償保険の規定により保険金の支払いの対象になる場合がある。

2. 損害賠償保険の種類と保険への加入

健康運動指導士会、医師、保健師、理学療法士、看護師等では、損害賠償保険に団体加入している場合があり、各運動講師、看護師がすでに加入している保険で戦略研究の運動教室に関連した事故、採血の際の事故についても補償されるかを確認し、未加入の場合や研究に関連した事故では補償がでない場合は、戦略研究の研究費で保険に加入してもらう。

3. 賠償責任保険の具体例

- ① 勤務医師賠償責任保険 医療業務の遂行に起因する事故について、勤務医師が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対しての保険。保険料は年間5万円、支払限度額3億円程度。
- ② 日本健康運動指導士責任保険 指導士会の年会費に保険料が含まれている年会費10000円
- ③ 看護職賠償責任保険（保健師が運動教室をおこなう場合） 保険料+運営費2650円（1年間）、対人賠償1事故5000万円限度（公社 日本看護協会、団体加入）
- ④ 理学療法士賠償責任保険 保険料4000円（1年間）、身体賠償1事故1億円限度（公社 日本理学療法士協会、団体加入）
- ⑤ 看護師賠償責任保険（看護師が採血をおこなう場合） 保険料3810円（1年間）、対人賠償1事故1億円限度（東京海上、個人加入）

18. 研究実施計画書の改訂

本研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、改訂した研究実施計画書及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成した上で、所属する研究実施機関の長に報告する。重大な改訂の場合には、実施研究機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得る。

研究責任者は、研究分担者より研究実施計画書の改訂について報告を受けたのち、各実施研究機関の規定に従って、改訂の手続きを行う。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究責任者及び研究分担者、モニタリング委員会、データセンターにその旨を連絡する。

改訂後、研究分担者は改訂後の研究実施計画書又は改訂内容を研究責任者及び研究分担者、モニタリング委員会、データセンターに送付する。研究責任者および中央事務局は研究実施計画書の改訂内容に応じて研究対象者への説明文書を改訂する。改訂手順については、「17.2.説明文書・同意書（様式）の作成と改訂」参照。

19. 研究の終了と早期中止

19.1 研究の終了

追跡が終了し、解析報告書を研究責任者が受領し、研究結果報告書が完成した段階で本研究の終了とする。データセンターからデータ固定の連絡を受けた主任研究者は、本研究が終了したことを研究責任者、統計解析責任者及びデータモニタリング委員に報告する。報告を受けた研究責任者は、所属する研究実施機関の長及び研究実施機関内の関連部門にその旨を報告する。

19.2 研究の早期中止

19.2.1 研究の早期中止規則

以下の場合に研究を早期中止する。

- 1) 研究責任者もしくは研究分担者からの研究進捗報告及び研究モニタリング報告を評価した結果、症例登録の遅れ、研究実施計画書逸脱の頻発等の理由により、本研究の完遂が困難と判断された場合
- 2) 以下の規準を満たす有害事象が観察され、プロトコル介入の安全性に問題があると判定された場合：
 - ・ プロトコル介入との因果関係が否定できない死亡 X例
 - ・ プロトコル介入との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象 X例
 - ・ プロトコル介入との因果関係が否定できないグレード4の〇〇 X例
- 4) 論文や学会発表等、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル介入の安全性に問題があると判断された場合、又は研究継続の意義がなくなったと判断された場合

19.2.2 研究の早期中止決定の手順

研究責任者もしくは研究分担者は、「22.4 各種委員会」の記載に従い、モニタリング委員会の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない。研究責任者はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する。提言に従わない場合は、研究責任者はその理由をモニタリング委員会に報告する。

研究責任者が本研究の早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応を直ちに研究責任者、研究分担者、データセンター及びモニタリング委員会に連絡する。連絡を受けた研究分担者は、研究対象者に早期中止及びその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、所属する研究実施機関の長及び研究実施機関内の関連部門にその旨を報告し、当該研究実施機関に定められた手続きに従う。

20. 記録の保存

研究責任者又は研究分担者及びデータセンターは、本研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を本研究終了後 X 年間保存する。保存すべき記録を表 15 に示す。

表 15 記録の種類と保存

記録の種類	研究責任者	研究分担者	データセンター
研究実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○ (写)	○ (写)
倫理審査委員会承認書	○	○	
施設登録関連記録 施設登録依頼書 新規ユーザー登録依頼書		○ (写)	○
ユーザーID・パスワードのお知らせ		○	○ (写)
施設登録完了連絡書		○	○ (写)
記名捺印又は署名済み同意書／同意撤回書		○	
症例登録票		○ (写)	○
症例登録確認書		○	○ (写)
原資料		○	
症例報告書			○
データ照会票		○ (写)	○
重篤な有害事象に関する報告書	○	○ (写)	○ (写)
データモニタリング委員会に関する記録	○		
データベース固定の連絡書	○		○ (写)
研究終了／中止連絡書	○ (写)	○	
最終報告書（論文）	○	○ (写)	○ (写)

21. 研究の公表と成果の帰属

21.1 臨床試験登録

主任研究者は当該研究開始前（症例登録開始前）に、臨床試験登録を行う。
本研究は UMIN のデータベースへ臨床登録する。

21.2 成果の帰属

本研究の成果は、〇〇に帰属するものとする。結果の公表にあたっては、研究責任者、研究分担者で構成する論文作成委員会で協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。ただし、研究責任者、研究分担者の連名による共同発表とし、コレスポンデンスは研究責任者とする。詳細は「論文作成委員会マニュアル」に定める。

22. 研究組織

本研究組織が外部組織と研究にかかわる契約を行う場合の契約主体は、独立行政法人国立長寿医療研究センターとする（現在この方向でゆくべく調整中である）。

主たる構成組織は参加自治体での介入を行う実施機関、実施機関の代表者で構成される学術サイト部会、運動介入の考案・実施を行う運動介入部会、座学介入の考案・実施を行う座学介入部会、心理評価を行う心理部会、生化学測定・保管を行うバイオ部会、生化学・バイオ、臨床データを集積、解析を担うデータセンター部会そして全体を統括する中央事務局である。さらにそれぞれの部から委員を選出し構成する各種の委員会がある(図3参照)。

実施機関

A 大学、B 大学、C 大学、D 大学、E 大学、F 大学はそれぞれ認知症に関する地域疫学研究や介入研究の実績を有している。そこで従来から活動を行ってきた自治体に加えて可能なら他の同県内自治体で実施する。つまり M 県 O 市と他の同県内自治体 (A 大学)、I 県 T 町と T 市 (B 大学)。K 県 N 町と他の同県内自治体 (C 大学)、T 県 Y 市付近の他の自治体 (D 大学)、F 県 H 町付近の他の自治体 (E 大学) である。諸検査と医学的データなどデータの収集を行う。次に日本老年精神医学会、日本認知症学会を通して本研究への参加を呼びかけ、これに応じた学術組織が担当して参加することになる自治体加わる。さらに厚生労働省が全国の自治体に呼びかけを行い、参加の希望を表明した自治体も加わる。

学術サイト部会	実施機関の代表者で構成される
運動介入部会	体育理論に精通した研究者グループが中心となる。実施自治体の保健師や自治体役所のスタッフと共同で介入を行う。
座学介入部会	講習を行う講師の選定と講義内容の決定、講義内容の均霑化のための講義内容の評価を行う。
心理部会	参加する臨床心理士に対する講習会と達成度評価の試験を実施して、研究が実施される地域に合格した臨床心理士を派遣する。
バイオ部会	生化学データ取得のための輸送および測定を適性に行う。サンプルの測定結果をとりまとめ、データセンターに測定結果を登録する。生体試料の管理も担う
データセンター部会	各参加自治体で得られたデータはまず実施機関（学術組織）の責任でデータを収集してスクリーニングを行い、データセンターに登録する。管理運営は X 機関が行う。データ解析については専門家の支援を受けて共同して行う

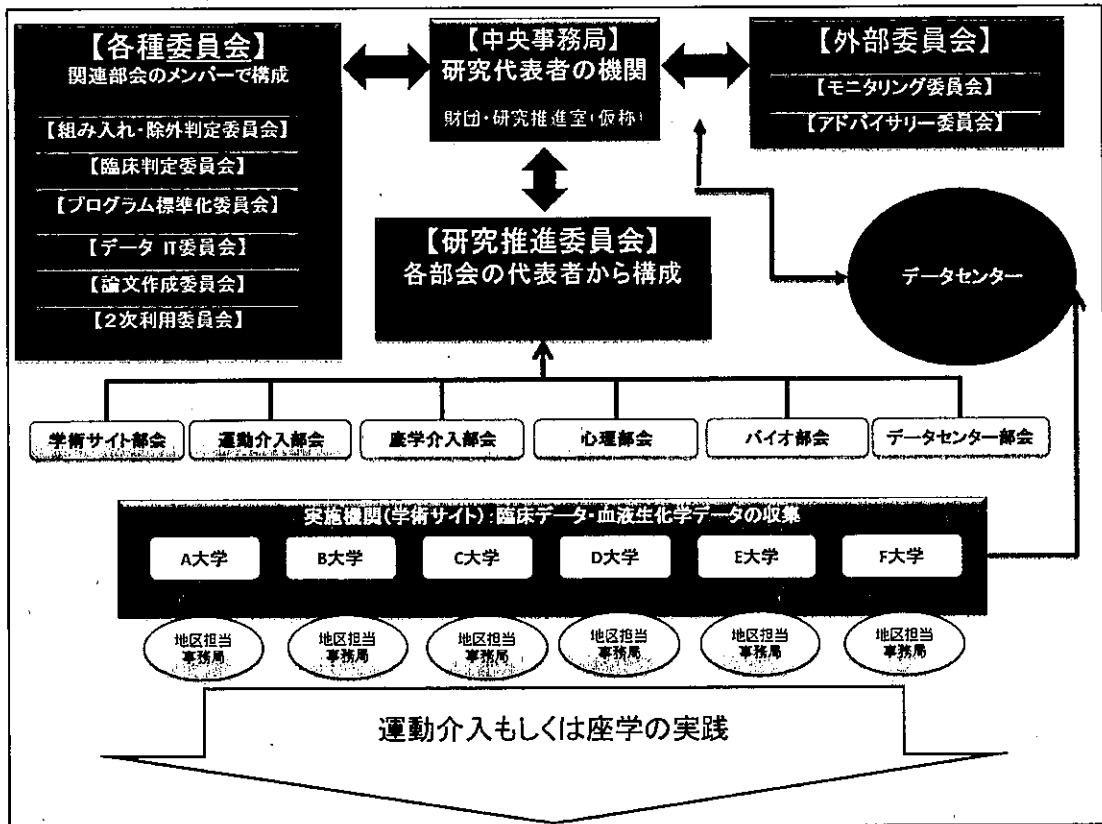


図3 研究実施体制

役割分担は、実施機関（学術サイト）が地区担当事務局とともに参加自治体での介入を行い、運動介入部会が運動介入の考案・実施を行い、座学介入部会が座学介入の考案・実施を行い、心理部会が心理評価を実施し、バイオ部会が生化学データの収集と臨床サンプルの管理を行い、データセンター部会がデータベース構築ならびにデータ管理と解析を行い、全体を中央事務局で統括する。

22.1 中央事務局

事務局は、研究責任者、副責任者、プロジェクトマネージャーから成る。

(1) 研究責任者

研究責任者の責務は以下の通りとする。

- ・研究班運営委員会を設置し、研究班の運営を行う。
- ・プログラム実施委員会を設置し、研究実施計画書に沿って研究を実施する。
- ・研究が適正に施行され完了するよう監督するとともに、研究班事務局を設置し、研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、有害事象への対応、本研究実施計画書の変更を行う。
- ・研究実施計画書に規定のない事項が発生した場合、研究責任者は緊急性のあるものは即時に判断し、対応する。

(2) 研究副責任者

研究副責任者の責務は以下の通りとする。

- ・研究責任者の職務の補佐を行う。
- ・不測の事情により研究責任者がその職を努められない場合、その職務を代行する。

(3) プロジェクトマネージャー

研究者、事務職員から成る。プロジェクトマネージャーの責務は以下の通りとする。

- ・研究責任者、研究副責任者の支援を行う。
- ・研究事業が円滑に遂行できるように、各部会、各委員会など研究組織のタスクを管理し、調整する。

22.2 研究推進委員会

研究責任者の指示に基づき設置され、各部会の代表者及び研究責任者に指名された研究者から成る。研究責任者からの求めに応じて開催され、研究実施計画書の作成と修正、研究組織の運営及び研究遂行に関する審議を行う。

- ・研究推進委員会の委員長は研究責任者とする。
- ・委員長は委員会を招集し、委員会終了後に中央事務局に議事録を速やかに作成させる。

22.3 地区担当事務局

地区担当事務局は、雇い上げ事務局長 1 名、同じく雇い上げの 2 名程度の常勤職員（保健師資格保有者、事務職員等）、繁忙期の非常勤職員（データチェックや入力）、他から成る。学術サイトと密に交流し、学術サイトから適宜スタッフを派遣する。こうしたメンバーによりプログラムを遂行する。

地区担当事務局の運用

(1) 事務局員

事務局長と事務員は自治体の OB や関係者などから、研究実施機関と自治体関係者が合議によって選定する。給与は本研究班の規定に基づく。会場調査やその集計、チェックなどがなされる繁忙期には事務局員等の選定により、非常勤職員も雇用する。

(2) 事務局の場所と必要備品

研究実施自治体内で公的機関の建物の一角に置くことが望ましい。電話、ファックス、インターネットなど通信機器の設置を義務づける。

(3) 研究関連活動

① 準備活動

関係機関（自治体関連諸機関、老人会、民生委員会、社協、地域包括など）への周知、特定健診・後期高齢者医療参加者に結果説明会の開催及び、本戦略研究についての参加者募集の案内、参加希望者への説明と同意、研究対象者名簿作成を行う。

② 会場設営と調査の運営

会場確保、初回調査の案内、会場設営、運営計画とスタッフ配置、受付、終了チェック

を行う。

③データの取得・チェック・センターへの送付

会場で記入もれの確認、持ち帰って記入内容のダブルチェック、紙媒体のPDF化、データセンターへの送付を行う。

22.4 各種委員会

研究責任者の指示に基づき設置される。組み入れ・除外判定委員会、臨床判定委員会、プログラム標準化委員会、データ・IT委員会、論文作成委員会、2次利用委員会で組織される。それぞれの委員会には正副委員長を置く。これは委員による互選により任命する。各委員会が関与する事項についての最終決定は委員長と研究責任者の合議による。

(1) 組み入れ・除外判定委員会

学術・運動・座学部会メンバーで構成される。まず各サイトでは、得られたデータに基づいて、本組織で予め定めた健常、MCI、認知症の基準のどれに該当するかを確認する。これにより組み入れもしくは除外の判定をする。

(2) 臨床判定委員会

主及び副次評価項目のイベントの確実性を判定するために、得られたデータに基づいて一定の基準に則って判定する。訓練された研究者3名程度が独立して判定後、合議制で最終判定を行う。この際には認知機能に関する、認知機能に関する情報ばかりでなく他の臨床情報も考慮する。判定基準等については「臨床判定委員会マニュアル」を参照

(3) プログラム標準化委員会

学術・運動・座学部会メンバーで構成される。神経心理学、運動体育学、臨床医学等の研究者から成る。介入地域の保健師、事務職員に対して研修会を行う。地区担当事務局からの結果報告書等を基に、プログラム（運動指導や体制等）の標準化および質の担保が図られているかどうか、説明が適切であったかについて評価する。そして、その後の研修会に改善点を反映させることにより、プログラムの標準化および質の向上を図る。

(4) データ・IT委員会

学術・データセンター・運動・座学部会メンバーで構成される。各サイトで得られたデータの扱い、及びデータセンターへの報告やチェックシステムに関して生じた問題を話し合い、その解決案を示す。

(5) 論文作成委員会

すべての部会から選出された委員で構成される。本研究で得られた成果の論文作成を希望する者が、中央事務局に提出する出願用紙のフォーマットを作成する。また研究開始後は、申請内容を評価して採否を決める。また類似の申請が複数あれば、優先順位を決めたり合同研究を勧めたりする。詳細は「論文作成委員会マニュアル」を参照。

(6) 2次利用委員会

○○○○ ○○大学大学院 ○○科
○○○○ ○○大学大学院 ○○科
○○○○ ○○大学大学院 ○○科

研究実施計画書作成支援者

○○○○ ○○大学大学院 ○○科

データセンター（登録・データマネージメント）

データセンター責任者 : ○○○○

〒XXX-XXXX ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

TEL : XX-XXX-XXXX FAX : XX-XXX-XXXX

E-mail : ○○○@○○○

統計解析責任者

○○○○ ○○大学大学院 ○○科

統計解析担当者

○○○○ ○○大学大学院 ○○科

データモニタリング委員

委員長 ○○○○ ○○大学大学院 ○○科

委員 ○○○○ ○○大学大学院 ○○科

○○○○ ○○大学大学院 ○○科

予定実施研究機関及び研究分担者

○○○○病院 ○○科 ○○○○

○○○○病院 ○○科 ○○○○

○○○○病院 ○○科 ○○○○

検査実施機関

○○○○検査センター

〒XXX-XXXX ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

TEL : XX-XXX-XXXX FAX : XX-XXX-XXXX

23. 生化学的データ

23.1 生体試料の概要

生体試料の採取・測定は、認知機能低下、認知症発症に関する諸因子の解析および認知症発症予防のための運動介入プログラムに参加する研究対象者の背景情報を得ることを目的とする。本研究は多施設共同前向き研究であるため、全国規模の検査会社を選定し、試料採取、輸送は「生体試料運用マニュアル」に記載されたしたプロトコルを用い、標準化された測定方法でデータを構築する。

23.2 検査内容の決定

(1) 採取する生体試料

表 16 採取する生体試料

種類	採血管	採血量
全血	EDTA-2K	2 ml
ゲノム DNA	血漿用採血管から抽出	総採血量 2 ml

(2) 採血のタイムポイント

エントリー時：全血、ゲノム DNA

表 17 採血のタイムポイント

群	エントリー時	介入終了後			
		1年	2年	3年	4年
介入群	← 運動介入 →				
対照群	← →				
採血	◎				

※◎：採血

(3) 検査項目の設定

ゲノム DNA (エントリー時のみ)

(4) 遺伝子検査の実施

APOE 多型はアルツハイマー病の遺伝リスクとして重要であるが、遺伝的因子への介入は困難であるため、被検者のエントリーにあたり APOE 多型による層別化は行わない。一方、APOE 多型 (ε4) が健常高齢者の認知機能低下に影響する因子であるという先行研究に基づき、被検者の背景因子として APOE 多型を解析することは有

益であると思われる。また、*APOE* 多型により運動・身体活動が認知機能に及ぼす影響が異なるとの報告もあり、本研究のエンドポイントで *APOE* 多型情報を加味したサブ解析で、運動習慣の獲得が認知機能に及ぼす影響について、より明快な結果が得られることが期待できる。

23.3 検査事務のマニュアル作成

23.3.1 生体試料採取用の資材および依頼書の作成

必要数を民間臨床検査会社の担当者が依頼伝票と共に実施場所に持参する。各実施場所において、生体試料の日時、個人匿名化番号、性別、年齢を指定のラベルに記入し、採血を行う。

23.3.2 採血の実施

医師の監督の下、看護師（保健師を含む）、臨床検査技師が通常の静脈血採血を実施する。各実施場所で 30-50 名、最大で 80 名として、3-5 名の採血者を置く。採血管は、採血後、冷蔵保存する。各実施場所で冷蔵された試料は、その日のうちに臨床検査会社の担当者が回収する。

23.3.3 検体の移送～保管

検査会場において採血を行い、「生体試料運用マニュアル」を厳守する前提のもと検体の運搬と測定は民間臨床検査会社が担当する。民間臨床検査会社においてゲノム DNA を抽出し、吸光度法にて濃度測定を行う。検査会社から生体試料保存施設に凍結状態で輸送を行い、「生体試料管理マニュアル」に従い、超低温槽フリーザーにて適切に保管・管理を行う。生体試料保存施設の担当者はゲノム DNA を用い *APOE* タイピングを行う。検体の移送～保管の流れについて以下の図 4 に示す。

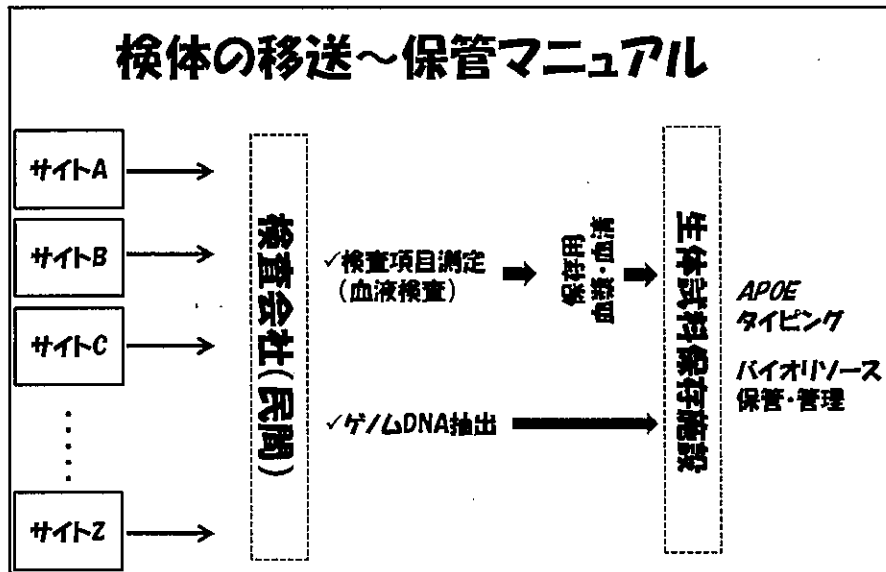


図4 検体の移送～保管の流れ

23.4 生体試料データの移送

検査データは研究対象者の匿名化番号により検査会社からデータセンターに移送する。

23.5 生体試料データの参加者へのフィードバック

検査データは研究対象者の希望に応じてその結果を開示する。この際、APOE 遺伝子多型とアルツハイマー病との関連性についての説明を行う。

24. 文献

1. Lautenschlager, NT, et al. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial, JAMA. 2008; 300: 1027-37.
2. Cooper, RC. et al., Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. Age and Ageing, 2011; 40: 14-23.
3. Williamson JW, Friedman DB, Mitchell JH, Secher NH, Friberg L. Mechanisms regulating regional cerebral activation during dynamic handgrip in humans. J Appl Physiol (1985). 1996 Nov; 81(5):1884-90.
4. Ashendorf L, Vanderslice-Barr JL, McCaffrey RJ. Motor tests and cognition in healthy older adults. Appl Neuropsychol. 2009 Jul;16(3):171-6.
5. Hötting K, Reich B, Holzschneider K, Kauschke K, Schmidt T, Reer R, Braumann KM, Röder B. Differential cognitive effects of cycling versus stretching/coordination training in middle-aged adults. Health Psychol. 2012 Mar;31(2):145-55.
6. 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.
7. Cooper, RC. et al: Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. Age and Ageing, 40:14-23,2011
8. Forte R, Boreham CA, Leite JC, De Vito G, Brennan L, Gibney ER, Pesce C. Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs resistance training. Clin Interv Aging. 2013;8:19-27.

9. Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci.* 2013 Mar 26;5:8.
10. Hayes RJ. and Moulton LH. 2009. *Cluster Randomised Trials.* 2009; New York, CRC Press.
11. Raudenbush SW. *Statistical Analysis and Optimal Design for Cluster Randomized Trials.* *Psychological Methods,* 1977; 2, 173-185.
12. Campbell MK, Grimshaw JM, Steen IN for the Changing Professional Practice in Europe Group. Sample size calculations for cluster randomised trials. *J Health Serv Res Policy* 2000; 5: 12–16.
13. Murray DM. *Design and Analysis of Group-Randomized Trials.* 1998. Oxford University Press.
14. Lian KY, and Zeger SL. Longitudinal Data Analysis of Continuous and Discrete Responses for Pre-Post Designs. *Sankhya: The Indian Journal of Statistics Special Issue on Biostatistics.* 2000; 62 Series B, Pt 1. 134-148.

平成(26)年度

経費区分	対象経費の支出予定額 (円)	積算内訳(具体的に記載)
1. 直接研究費	542,800,000	
(1) 物品費	155,800,000	
①設備備品費	27,200,000	体方診断ソフトウェア(50万円×20自治体=1000万円) 体力測定機器(20万円×25会場=500万円) 地区事務局設備品(事務用品・通信設備)(50万円×20自治体=1000万円) 超低温フリーザー(220万円×1台=220万円)
②消耗品費	128,600,000	活動量計(10000円×1万人=10000万円) 運動冊子(400円×5千人=200万円) 運動指導者養成テキスト(1000円×100人=10万円) 心理テスト担当者テキスト(5000円×100人=50万円) 座学DVD作成費用(50万円) 運動DVD作成費用(50万円) 印刷代(調査票・テスト用紙ほか)(1000万円) APOB遺伝子検査(500円×1万人=500万円) 参加者茶菓代(1000万円)
(2) 人件費・謝金	172,000,000	
①人件費	144,800,000	中央事務局実務担当特任教授(780万円) 中央事務局員(500万円×2人=1000万円) 地区担当事務局長(250万円×1人×20自治体=5000万円) 地区担当事務局員(150万円×2人×20自治体=3000万円) 地区担当事務局アルバイト(50万円×2人×20自治体=2000万円) APOB遺伝子検査担当者(300万円×1人=300万円) データセンター プログラマー(600万円×2人=1200万円) データセンター アシスタント(400万円×3人=1200万円)
②謝金	27,200,000	運動指導担当者 謝金(1万円×32週×5人/自治体×10自治体=1600万円) 座学指導担当者 謝金(1万円×4回×1人/自治体×20自治体=80万円) 医師 謝金(15000円×2回×1人/自治体×20自治体=60万円) 看護師 謝金(5000円×2回×2人/自治体×20自治体=40万円) 心理テスト担当者 謝金(15000円×2回×5人/自治体×20自治体=300万円) 教室支援員 謝金(2000円×32週×5人/自治体×20自治体=640万円)
(3) 旅費	54,000,000	研究責任者 研究分担者 現場視察・委員会・部会 旅費滞在費(600万円) 参加者(研究対象者)交通費(1000円×75人×32週×20自治体=4800万円)
(4) その他	56,000,000	データセンター 立ち上げ費用(2000万円) データセンター ランニングコスト(800万円) データセンター データ入力チェック(1200万円) 郵送費(200円×3回×1万人=600万円) 地区事務局ランニングコスト(家賃・高熱水量)(50万円×20自治体=1000万円)
委託費	105,000,000	genomeDNA 抽出委託(500円×1万人=500万円) 活動量計クラウドサービス ・立ち上げ・データ収集システム(550万円) ・サーバー費(300万円) ・クラウド通信費(150万円) 活動量計通信費(500円×12か月×1万人=6000万円) 活動量計新規契約事務手数料(3000円×1万台=3000万円)
2. 間接経費	162,840,000	
合計(円)	600,640,000	

平成(27)年度

経費区分	対象経費の支出予定額 (円)	積算内訳(具体的に記載)
1. 直接研究費	260,700,000	
(1) 物品費	20,000,000	
①設備備品費	0	
②消耗品費	20,000,000	印刷代(調査票・テスト用紙ほか)(1000万円) 参加者茶菓代(1000万円)
(2) 人件費・謝金	111,200,000	
①人件費	104,800,000	中央事務局実務担当特任教授(780万円) 中央事務局員(500万円×2人=1000万円) 地区担当事務局長(150万円×1人×20自治体=3000万円) 地区担当事務局員(75万円×2人×20自治体=3000万円) データセンター プログラマー(600万円×2人=1200万円) データセンター アシスタント(400万円×3人=1200万円)
②謝金	6,400,000	医師 謝金(15000円×2回×1人/自治体×20自治体=60万円) 看護師 謝金(5000円×2回×2人/自治体×20自治体=40万円) 座学指導担当者 謝金(10000円×4回×2人/自治体×20自治体=160万円) 心理テスト担当者 謝金(15000円×2回×5人/自治体×20自治体=300万円) 教室支援員 謝金(2000円×4回×5人/自治体×20自治体=80万円)
(3) 旅費	9,000,000	研究責任者 研究分担者 現場視察・委員会・部会 旅費滞在費(600万円) 参加者(研究対象者)交通費(500円×75人×4回×20自治体=300万円)
(4) その他	56,000,000	データセンター ランニングコスト(800万円) データセンター データ入力チェック(1200万円) 郵送費郵送費(200円×3回×1万人=600万円) 地区事務局ランニングコスト(家賃・高熱水量)(50万円×20自治体=1000万円)
委託費	64,500,000	活動量計クラウドサービス ・サーバー費(300万円) ・通信費(150万円) 活動量計通信費(500円×12か月×1万人=6000万円)
2. 間接経費	78,210,000	
合計(円)	274,410,000	

平成(28)年度

経費区分	対象経費の支出予定額 (円)	積算内訳(具体的に記載)
1. 直接研究費	220,200,000	
(1) 物品費	15,000,000	
①設備備品費	0	
②消耗品費	15,000,000	印刷代(調査票・テスト用紙ほか)(1000万円) 参加者茶菓代(500万円)
(2) 人件費・謝金	106,200,000	
①人件費	101,800,000	中央事務局実務担当特任教授(780万円) 中央事務局員(500万円×2人=1000万円) 地区担当事務局長(150万円×1人×20自治体=3000万円) 地区担当事務局員(75万円×2人×20自治体=3000万円) データセンター プログラマー(600万円×2人=1200万円) データセンター アシスタント(400万円×3人=1200万円)
②謝金	4,400,000	医師 謝金(15000円×1回×1人/自治体×20自治体=30万円) 看護師 謝金(5000円×1回×2人/自治体×20自治体=20万円) 座学指導担当者 謝金(10000円×4回×2人/自治体×20自治体=160万円) 心理テスト担当者 謝金(15000円×1回×5人/自治体×20自治体=150万円) 教室支援員 謝金(2000円×4回×5人/自治体×20自治体=80万円)
(3) 旅費	4,500,000	研究責任者 研究分担者 現場視察・委員会・部会 旅費滞在費(300万円) 参加者(研究対象者)交通費(500円×75人×1回×20自治体=150万円)
(4) その他	30,000,000	データセンター ランニングコスト(800万円) データセンター データ入力チェック(600万円) 郵送費郵送費(200円×3回×1万人=600万円) 地区事務局ランニングコスト(家賃・高熱水量)(50万円×20自治体=1000万円)
委託費	64,500,000	活動量計クラウドサービス ・サーバー費(300万円) ・通信費(150万円) 活動量計通信費(500円×12か月×1万人=6000万円)
2. 間接経費	66,060,000	
合計(円)	221,760,000	

平成(29)年度

経費区分	対象経費の支出予定額 (円)	積算内訳(具体的に記載)
1. 直接研究費	230,200,000	
(1) 物品費	15,000,000	
①設備備品費	0	
②消耗品費	15,000,000	印刷代(調査票・テスト用紙ほか)(1000万円) 参加者茶菓代(500万円)
(2) 人件費・謝金	106,200,000	
①人件費	101,800,000	中央事務局実務担当特任教授(780万円) 中央事務局員(500万円×2人=1000万円) 地区担当事務局長(150万円×1人×20自治体=3000万円) 地区担当事務局員(75万円×2人×20自治体=3000万円) データセンター プログラマー(600万円×2人=1200万円) データセンター アシスタント(400万円×3人=1200万円)
②謝金	4,400,000	医師 謝金(15000円×1回×1人/自治体×20自治体=30万円) 看護師 謝金(5000円×1回×2人/自治体×20自治体=20万円) 座学指導担当者 謝金(10000円×4回×2人/自治体×20自治体=160万円) 心理テスト担当者 謝金(15000円×1回×5人/自治体×20自治体=150万円) 教室支援員 謝金(2000円×4回×5人/自治体×20自治体=80万円)
(3) 旅費	4,500,000	研究責任者 研究分担者 現場視察・委員会・部会 旅費滞在費 (300万円) 参加者(研究対象者)交通費 (500円×75人×1回×20自治体=150万円)
(4) その他	40,000,000	データセンター ランニングコスト(800万円) データセンター データ入力チェック(600万円) データセンター データ解析(1000万円) 郵送費郵送費(200円×3回×1万人=600万円) 地区事務局ランニングコスト(家賃・高熱水量)(50万円×20自治体=1000万円)
委託費	64,500,000	活動量計クラウドサービス ・サーバー費(300万円) ・通信費(150万円) 活動量計通信費(500円×12か月×1万人=6000万円)
2. 間接経費	69,060,000	
合計(円)	234,760,000	

平成(29)年度

経費区分	対象経費の支出予定額 (円)	積算内訳(具体的に記載)
1. 直接研究費	166,800,000	
(1) 物品費	10,000,000	
①設備備品費	0	
②消耗品費	10,000,000	印刷代(調査票・テスト用紙ほか)(1000万円)
(2) 人件費・謝金	101,800,000	
①人件費	101,800,000	中央事務局実務担当特任教授(780万円) 中央事務局員(500万円×2人=1000万円) 地区担当事務局長(150万円×1人×20自治体=3000万円) 地区担当事務局員(75万円×2人×20自治体=3000万円) データセンター プログラマー(600万円×2人=1200万円) データセンター アシスタント(400万円×3人=1200万円)
②謝金	0	
(3) 旅費	9,000,000	研究責任者 研究分担者 現場視察・委員会・部会 旅費滞在費(900万円)
(4) その他	46,000,000	データセンター ランニングコスト(800万円) データセンター データ入力チェック(1200万円) データセンター データ解析(1000万円) 郵送費郵送費(200円×3回×1万人=600万円) 地区事務局ランニングコスト(家賃・高熱水量)(50万円×20自治体=1000万円)
委託費	0	
2. 間接経費	50,040,000	
合計(円)	216,840,000	