

# 1

## 運動による認知症予防

### A 多面的運動プログラム

平成 22 年度に実施された介護予防実態調査分析支援事業では、愛知県大府市にて認知機能低下予防のための多面的運動プログラムの効果をランダム化比較試験で検証した。

このプログラムは、1) 準備運動・ホームプログラム運動、2) 有酸素運動、3) 健康行動講座、4) 脳賦活運動の 4 つのプログラムを柱として構成されている。準備運動・ホームプログラム運動では、地域で活動できる健康な体づくりを促すために、ストレッチと筋力トレーニングを中心とした運動を、家庭で無理なく実施できるよう配慮して作成した。有酸素運動では、歩行を中心として、各人の状況に応じて運動負荷ができるような方法を取り入れてプログラム化し、健康行動講座では、これらの運動を家庭で実施するきっかけづくりができるようにした。脳賦活運動では、ただ単に運動するのではなく、2重課題や学習課題を取り入れることで、注意・実行機能や記憶を高められるよう配慮して構成した。これらのプログラムを実施することで、軽度認知障害を持つ高齢者の注意・実行機能や言語・記憶機能の向上が認められ、本プログラムは科学的根拠に裏付けされた介護予防事業を可能にする資料になり得るものと考えられる（詳細は C に記載した）。

### B 自治体での活用方法

この多面的運動プログラムは、全 10 セッションで構成され、各自治体における事業計画に基づいてプログラムを構成できるように作成した。

たとえば、週 1 回、3 か月間の全 12 回の事業を行う自治体では、最初と最後に事前事後の評価を行って、プログラムは 1～10 セッションを 1 回ずつ実施すればよい。また、週 2 回、3 か月間の全 24 回の事業を行う自治体では、事前事後評価の 2 回を除く 22 回のプログラムを、1～10 セッションを 2 回ずつ実施して、予備日として 2 回の日程を組んでおき、追加で実施したいセッションを 2 回組み込むなどで対応すればよい。また、レクリエーション・プログラムと屋外歩行プログラムを追加用プログラムとして入れてあるので、これらを実施してもよいだろう。

なお、準備運動・ホームプログラム運動と実施記録については、巻末にイラストを添付したので、その部分を印刷して対象者に手渡して、自宅でも運動を実施するよう促すことが望ましい。

### C 多面的運動プログラムの効果検証

#### 1) はじめに

認知症は加齢とともに増加し、高齢者数の増大とともに有病者数が急激に増大し、社会保障費を圧迫する原因となっている。国民生活基礎調査による介護が必要となった主な原因をみると、平成 13 年には認知症が原因で要介護となった者は 10.7%（第 4 位）であったのが、平成 19 年には 14.0%（第 2 位）となり、団塊世代が今後 10～20 年の間に認知症の好発年齢を迎える 2025 年頃には認知症高齢者の急増が見込

まれ、その予防が急務の課題となっている。認知症の主な原因疾患はアルツハイマー病と脳血管疾患であるが、これらの疾患に対する根治療法や予防薬の開発が確立されていない現在において、認知症を予防もしくは発症を遅延させるための非薬物療法の可能性を検討することも重要である。

わが国における65歳以上の認知症有病率は約10%程度と推察されており、その有病者数は今後さらに増大することが懸念されている。なかでも、認知症ではないが正常とも言い難い軽度の認知機能低下を有する状態は、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) と呼ばれ、認知症を発症する危険が高い [1]。地域に在住する高齢者を対象とした大規模疫学研究では、MCI 有症率は概ね5~7%とされており [2]、このMCIは認知症に移行する危険性が高い反面、正常の認知機能に回復する場合もあり [3, 4]、認知症予防を積極的に推進すべき状態と考えられる。たとえば、記憶に問題を有する健忘型MCI高齢者の半数、および記憶以外の認知機能にも問題を持つMCI高齢者の3分の2が、3年間の追跡期間中にアルツハイマー病へ移行することが示されている [5]。また、Petersenらの報告によると、正常な認知機能を有する高齢者のアルツハイマー病への移行率は年間1~2%であったのに対して、MCI高齢者からのアルツハイマー病の発症は年間10~15%であり、MCIはアルツハイマー病の前駆状態として重要な介入時期であるとされている [6]。一方、38.5%のMCI高齢者は、5年後に正常な認知機能へと回復するとした報告もあり [7]、MCIの状態から脱却することが認知症を予防もしくは発症を遅延させることにつながるものと考えられる。そのため、認知症予防を目的とした介

護予防においては、とくにMCI高齢者に焦点をあてた取り組みが重要であり [8]、その効果が期待される。

MCIの改善や認知症発症予防のために、危険因子の排除や発症遅延を目的とした薬物療法と、生活習慣の改善などを含めた非薬物療法による対処がなされている。薬物療法としては、アルツハイマー病や脳血管疾患の危険因子である高血圧症、高脂血症、糖尿病に対する投薬や、アルツハイマー型認知症の発症遅延を目的とした塩酸ドネペジルの処方などがなされている。しかし、危険因子を排除するための薬物療法や塩酸ドネペジルは、認知症の予防に関して限定的な効果しか期待できない状況にとどまっている [9]。アルツハイマー病の病理仮説として最も有力なのは、アミロイドβペプチド (Aβ) の生成増加や分解低下に伴う凝集積がアルツハイマー病の発症にかかわるというもので、Aβの生成抑制やクリアランスの促進、オリゴマーAβ形成抑制などに創薬開発の焦点が当てられてきた [10]。しかし、多くの創薬はphase 3以下であり、対処療法薬ではなく治療薬として確立された薬は未だ存在しない [11]。

一方、非薬物療法による認知症予防を目的とした介入方法としては、習慣的な運動の促進 [12]、抗酸化物質や抗炎症成分を多く含む食物の摂取 [13]、社会参加、知的活動、生産活動への参加 [14]、社会的ネットワーク [15] が、認知症発症に対する保護的因子として認められている。とくに有酸素運動の実施とアルツハイマー病発症予防との関連は多くの知見が得られており、MCI高齢者に対する運動の効果を検証したランダム化比較試験の結果が報告され、限定的ではあるが認知機能に対する効果を認めている [16-19]。

非薬物療法の中でも、運動介入プログラムはコストの面や実施しやすい点から、予防事業の中核を果たす可能性を持っている。しかし、我が国において、運動が認知機能低下ひいては認知症予防にどのような効果を持っているかを検証した臨床試験は、未だほとんど実施されておらず、今後更なる科学的根拠の構築が求められているところである。

運動が認知機能に対して良好な影響を及ぼすメカニズムとして、動物実験からの知見を中心に、神経炎症の減少、血管新生、神経内分泌反応などが示唆されている。認知症予防の観点からは、アミロイドβの蓄積を抑制するペプチドの候補とされているネプリライシン [20] の脳内活性が、身体活動と密接な関係を有しており、アルツハイマー病の予防に身体活動の向上が寄与する可能性が示唆されている [21]。

また、脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor: BDNF)、インスリン様栄養因子、血管内皮細胞増殖因子 [22-30] は、海馬における神経新生やシナプス可塑性や血管新生を促すことが知られているが [25, 31-37]、これらは運動を行うことにより活性化されることが報告されている [38, 39]。BDNF によって認知機能が向上する機序の一つとしては、神経伝達物質の放出調整を行う synapsin I の活動が、BDNF によって惹起されることにより、神経処理速度が向上することが考えられている。BDNF によって記憶機能が向上する機序の一つとしては、神経細胞ニューロン間の恒久的接続を確立するタンパク質を、転写・翻訳するのに必要な因子である cAMP 応答配列結合タンパク (cAMP response element binding protein: CREB) が BDNF によって活性化され、その結果、長期記憶機能が向上するとされている [40]。このような報告は、基礎研究分野における動物

実験による報告が多く、臨床研究としてヒトを対象とした BDNF の効果を報告した研究は多くはない。しかし近年、運動の実施と脳容量増加、および BDNF との関係が報告され、1年間の有酸素運動の実施により記憶を司る海馬の容量が増加したと報告された [41]。これは有酸素運動によってもたらされた血管の新生や脳血流量の増大などが影響しているものと考えられている [42]。また、BDNF 以外にも運動による血管新生や、運動に伴うコリン作動性活性化による海馬の神経幹細胞に及ぼす影響 [43] などが明らかとされており、運動が認知機能に与えるメカニズムが動物実験によって明白になりつつある。地域リハビリテーションの現場でも、運動によって対象者の認知的反応がよくなることを経験する機会があるが、ヒトでも動物実験で得られた知見が同様に生じて認知機能が向上するかを科学的に証明していく必要がある。

これらの研究背景を踏まえ、本研究においては有酸素運動を中心とした運動介入によって MCI 高齢者の認知機能低下抑制が可能か否かを確認するとともに、脳容量、脳機能の向上が認められるかどうかを愛知県大府市との共同事業としてランダム化比較試験にて検証した。

## 2) 方法

### 対象者

本研究の対象者は、愛知県大府市在住の 65 歳以上の高齢者であった。対象者の選定は、1 次調査 (質問紙調査 n=1,543)、2 次調査 (認知機能検査 n=135)、3 次調査 (MRI 撮影 n=126) により実施した。対象者は大府市に在住する高齢者から、1) 無作為抽出による集団の中から clinical dementia rating (CDR) 0.5

の高齢者、2)市の特定健診受診者で主観的に記憶に対する問題の訴えがある者の2つの方法によって抽出した。基準に該当し研究への参加に同意した135名に対して認知機能検査を実施し、125名がMRI撮影を受けた。2次および3次調査で35名が除外基準あるいは参加を拒否し、100名のMCI高齢者が介入対象者として選択された。これらの対象者を健忘型MCIで層化して無作為に健康講座群(対照群)と運動教室群(介入群)とに割り付けた(図1)。

### 評価項目(表1)

調査は介入前後に認知機能検査、運動機能検査、MRI検査を全対象者に実施した。MRI検査では脳容量計測を行い、統計的パラメトリックマッピングにて標準脳に対する脳全体の中で萎縮している領域の割合を求めた。健忘型MCIの基準を満たした26名(対照群13名、介入群13名)については $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose(FDG)を用いたポジトロン検査(PET)を実施した。FDG PETはthree-dimensional stereotactic surface projection(3DSSP)を用いて標準データベースに対する相対的なFDG取り込み画像を作成した。また、24名(対照群12名、介入群12名)の対象者にはnear infrared spectroscopy(NIRS)検査を介入前後に実施した。

介入中には、運動教室群において毎日の運動時間と歩数を記録した。また、運動教室参加時には運動前後の脈拍数の測定を行った。

### 介入プログラム

運動教室群の介入は、週2回、1回につき90分間の教室を、6か月間、計40回実施した。教室は1日に3クラス設定し、1クラスを約17名の対象者として、理学療法士1~2名、運動

補助員4名で介入を実施した。介入の内容は、ストレッチ、筋力トレーニング、有酸素運動、記憶や二重課題などの認知課題を含めた脳活性化運動、行動変容技法による運動の習慣化とした。また、運動教室群の対象者には、歩数計の装着をうながし、目標歩数への到達とストレッチ、筋力トレーニングの実施を毎日行うよう推奨した。

健康講座群には、介護や疾病予防に関する健康講座(60~90分間)を6か月間に2回実施した。また、あわせて検査結果の説明を実施した。

## 3) 結果

### 運動教室の実施状況

運動教室群の38名(78%)が、40回の介入の80%以上に出席をした。5名(10%)の対象者は30%以下の出席であった。運動教室実施中の有害事象はなかった。

### 介入前の健康講座群と介入群の認知機能

ベースライン時における健康講座群と運動教室群間での比較において、年齢、運動機能、活動状態、教育歴、認知機能、脳容量のすべての項目で、全例および健忘型MCI群ともに有意差は認められなかった。

### 介入前後の認知機能の変化と群間比較(全対象者)

健康講座群における介入前後の比較では、Wechsler memory scale(WMS)-I A(即時再生)、WMS-II A(30分後再生)、WMS-II total(30分後再生)、Rey-Osterrieth Complex Figure Test(ROCF)30分後再生、Digit Symbol(DS)において有意な機能

の向上を認めた。運動教室群では、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)、WMS-I A、WMS-I B、WMS-I total、WMS-II A、WMS-II B、WMS-II total、Stroop test (ST) Iにおいて有意な認知機能の向上を認めた。

群間差を比較した結果、DS および Word Fluency Test (WFT) -categoryにおいて有意な交互作用が認められた(図2)。

#### 健忘型 MCI 高齢者の介入前後の 認知機能の変化と群間比較

健康講座群における介入前後の比較において、Mini Mental State Examination (MMSE) が有意に低下した。しかし、WMS-II B、ROCF 3分後再生と30分後再生、DSにおいて有意な認知機能の向上を認めた。運動教室群では、ADAS-cog、WMS-I A、WMS-I total、WMS-II A、WMS-II B、WMS-II total、ST III、WFT-letter、Digit span forward (DSF) において有意な機能向上を認めた。群間差を比較した結果、MMSE、WMS-I total、WFT-category、WFT-letterにおいて有意な交互作用が認められた(図3)。

#### 脳容量測定

介入前後の比較において、脳萎縮領域の割合が健康講座群で、全対象者および健忘型 MCI 高齢者の両方の分析にて有意に上昇し、群間比較では健忘型 MCI 高齢者の分析において交互作用が認められた(図4)。

#### 介入前後の運動機能の変化と群間比較(全対象者)

健康講座群における運動機能の介入前後の比較では、膝伸展筋力が有意に低下した。しかし、5

m 歩行時間(通常速度)および6分間歩行距離においては、有意に向上が認められた。一方、運動教室群では、膝伸展筋力が有意に低下したものの、握力、5m 歩行時間(通常速度)、6分間歩行距離で有意な向上を認めた。群間差を比較した結果、5m 歩行時間(最大速度)において有意な交互作用が認められた。

## 4) まとめ

多面的な運動の実施は、MCI 高齢者の認知機能の向上に有効であった。とくに、アルツハイマー病へ移行する危険性が高い健忘型 MCI 高齢者[44, 45]の全般的な認知機能の保持や記憶機能の向上が、記憶課題を含む運動トレーニングによって向上したことは、認知症予防のために重要な効果と考えられた。

表1 評価項目

	検査項目	介入前	介入後	介入中
認知機能 検査	Mini mental state examination	○	○	
	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale	○	○	
	Clock drawing test	○	○	
	Wechsler memory scale-logical memory I	○	○	
	Wechsler memory scale-logical memory II	○	○	
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test - 模写	○	○	
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test - 3分後再生	○	○	
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test -30分後再生	○	○	
	Digit symbol	○	○	
	Trail making test-part A	○	○	
	Trail making test-part B	○	○	
	Stroop test I	○	○	
	Stroop test III	○	○	
	Word fluency test-category subscale	○	○	
	Word fluency test-letter subscale	○	○	
	Digit span forward	○	○	
Digit span backward	○	○		
脳形態・ 機能検査	Volumetric MRI	○	○	
	FDG PET (n=26)	○	○	
	NIRS (n=24)	○	○	
運動機能 検査	握力	○	○	
	膝伸展筋力	○	○	
	片脚立位	○	○	
	5m 歩行時間 (通常・最大)	○	○	
	6分間歩行距離	○	○	
日常生活 状況	老研式活動能力指標	○	○	
	International physical activity questionnaire	○	○	
	Life space assessment	○	○	
心理状態	Medical outcome scale short form-8	○	○	
	Geriatric depression scale	○	○	
一般健康 状態	転倒状況	○	○	
	疾病状況	○	○	
	服薬状況	○	○	
プロセス 評価 (運 動教室群 のみ)	教室出席回数			○
	運動時間			○
	歩数			○
	運動前後の脈拍数			○

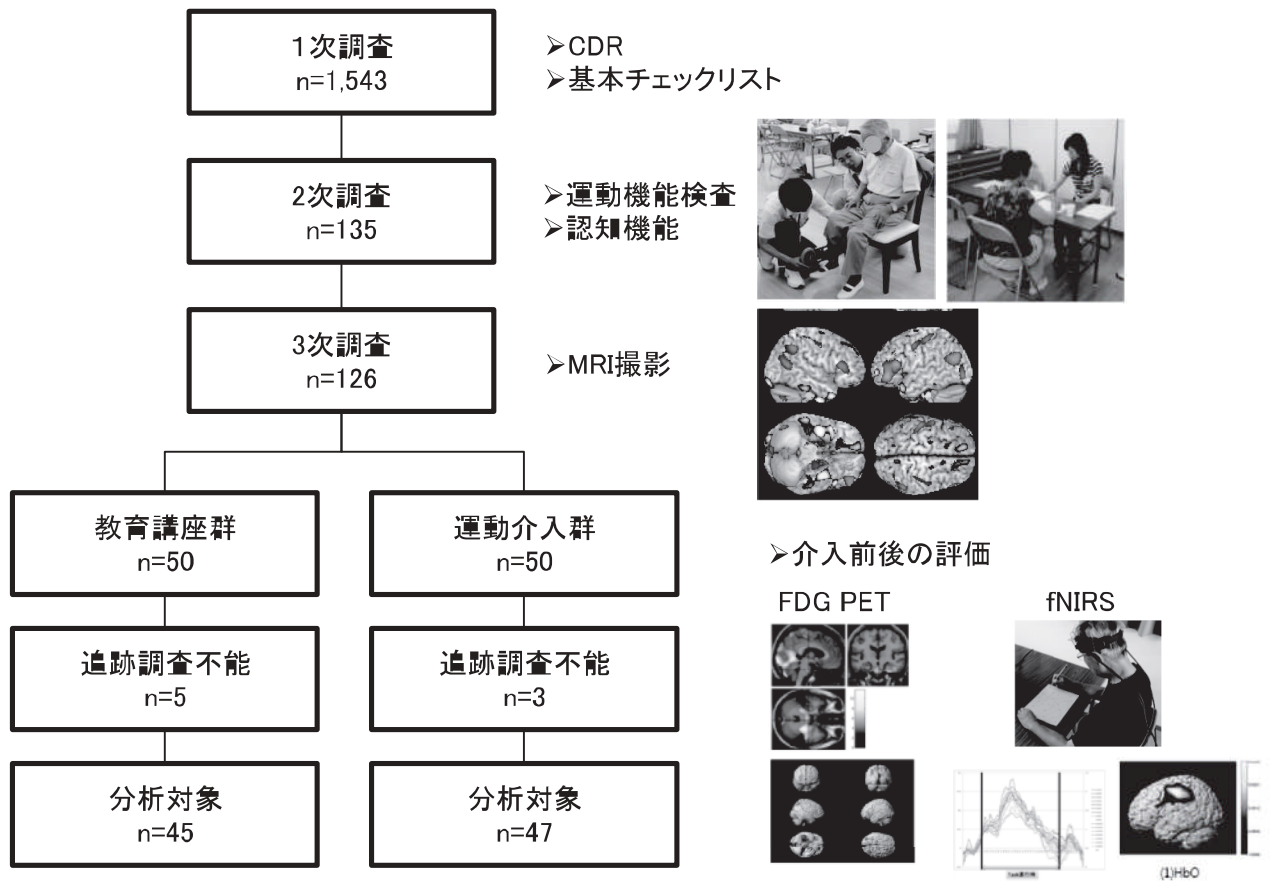


図1 研究の流れ

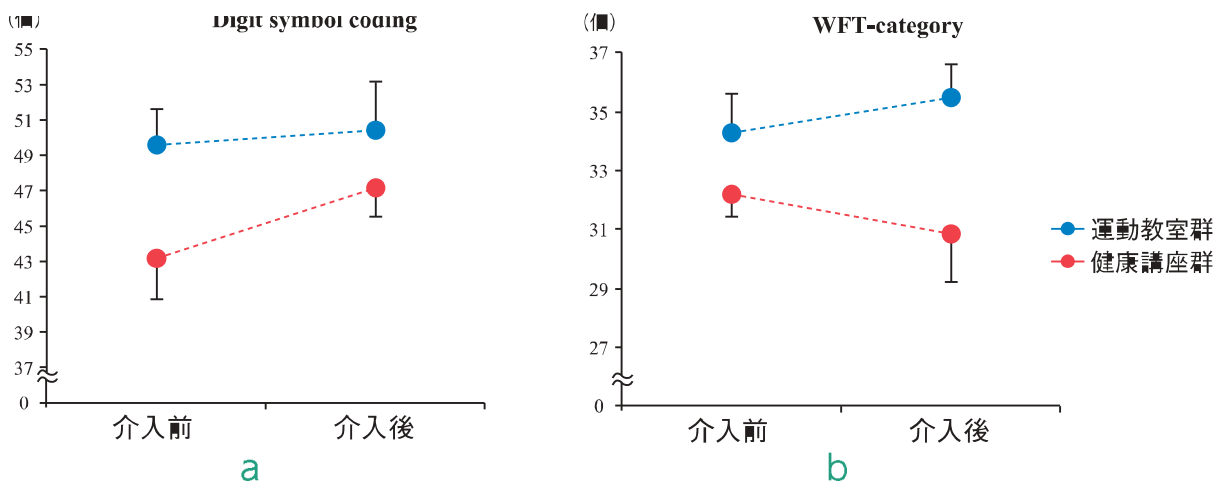


図2 全対象者の認知機能強化

a: digit symbol coding, b: word fluency test-category

いずれの項目も有意な交互作用を認めた。

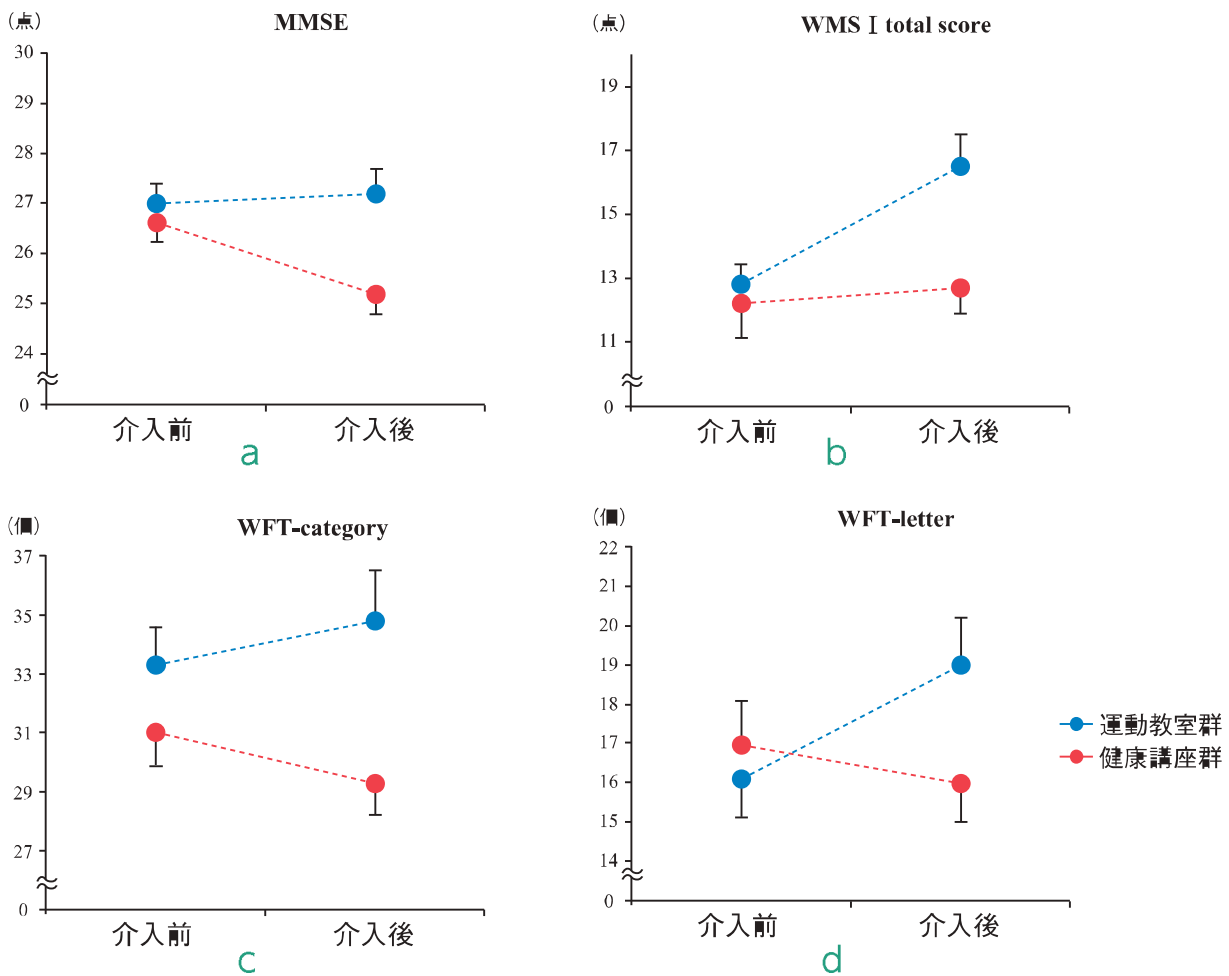


図3 健忘型MCI高齢者の認知機能変化

a: Mini mental state examination, b: Wechsler memory scale-logical memory I total score, c: word fluency test-category, d: word fluency test-letter.

いずれの項目も有意な交互作用を認めた。



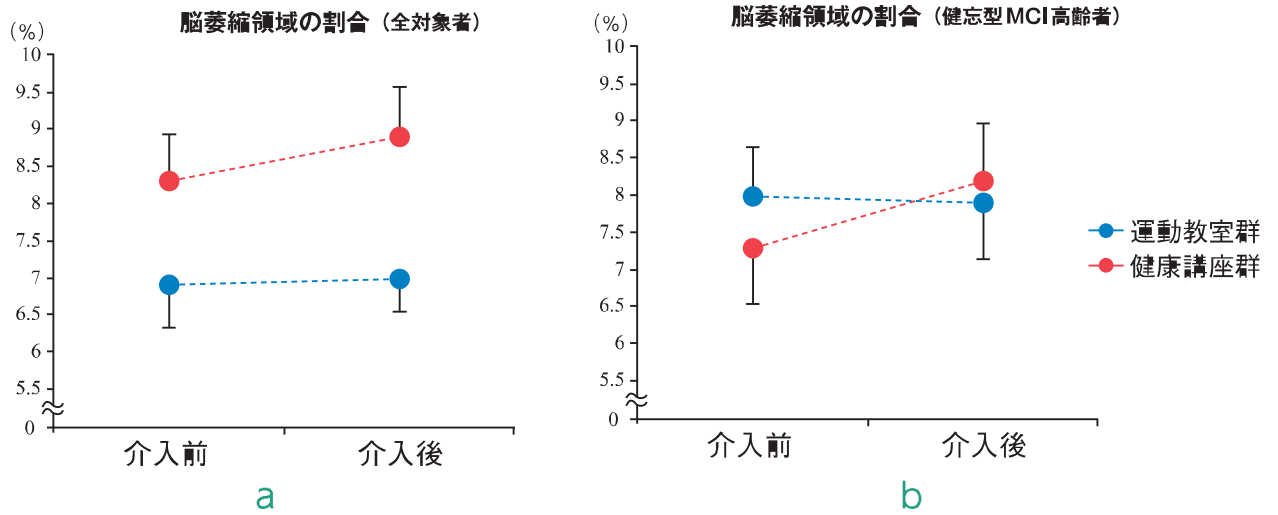


図4 MRI指標による脳萎縮の割合

a: 全対象者における脳萎縮の割合, b: 健忘型 MCI 高齢者における脳萎縮の割合

有意な交互作用は健忘型 MCI 高齢者のみにみられた。

