

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05369

研究課題名(和文) 認知症発症抑制に関する脳画像縦断研究 軽度認知障害から正常への移行に着目して

研究課題名(英文) The prospective study of development for preventing dementia

研究代表者

土井 剛彦(DOI, Takehiko)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・予防老年学研究部・室長

研究者番号：60589026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,100,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能の改善に対して関連する因子を身体活動、知的活動に着目し、脳画像指標を用いて、約4年間の縦断調査を行った。認知機能の改善に関連する要因として、認知機能だけでなく身体機能や身体活動が保護因子として認められた。ベースライン時の状態が関連するだけでなく、継続した活動が認知機能の改善に寄与できる可能性が示された。これらの知見から、高齢期において身体活動を保つもしくは身体活動を保てるだけの身体機能を維持することが認知症の発症の抑制や認知機能の改善につながるのではないかと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of study was to examine factors related to improvement of cognition. This study investigated the relationship, focused on physical and cognitive activity, using magnetic resonance imaging measures with 4 years follow-up. Physical function and physical activity were associated with improvement of cognition. A cross-sectional analysis at baseline revealed these association. Furthermore, continued enhancement of physical activity would contribute to the improvement.

研究分野：老年学

キーワード：身体活動 フレイル 認知機能

1. 研究開始当初の背景

全世界における認知症患者は、2020年には約4200万人、2040年には約8000万人にのぼると試算され、今後も幾何級数的な増加が見込まれている [Ferri CP et al. Lancet. 2005]。日本では、現時点で認知症患者数が推定約460万人、mild cognitive impairment (MCI) 高齢者が約400万人と推計され、高齢者の約28%が何らかの認知機能障害を有している試算になり、超高齢化が進む日本において更なる増加が予想されている [朝田 隆. 厚生労働科学研究報告書. 2013]。さらに、介護認定の原因としても認知症は急増し、最も多い要因となりつつある。これらの背景をもとに、認知症対策は医療・介護において早急に取り組むべき課題とされ、2013年から「認知症施策推進5か年計画 (オレンジプラン)」が国策として推進されている。しかし、認知症の原因疾患として最も頻度の高い Alzheimer's disease (AD) に対する根治療法は現段階では存在しない。そのため、非薬物による発症抑制・遅延戦略を提示する事ができれば、介護予防を核とした地域における認知症対策を加速させる根拠となり、これらの施策が将来の医療・介護費用の適正化に寄与するものと考えられる。とりわけ、認知症の前駆段階で認知機能低下が認められる MCI は、認知症へ移行するリスクが高い一方、一定の割合で健常高齢者と同等の認知機能に改善するため、集中的にアプローチを行う必要性が高い対象層として注目され [Peterson RC et al. J Intern Med. 2004]、MCI からの改善が認知症の予防対策において重要なカギを握ると考えられる。

認知症の発症遅延を目的とした非薬物療法の中でも、積極的な身体や知的活動による疾病予防・遅延の可能性が期待されている [Barnes D et al. Lancet Neurol. 2011]。MCI 高齢者を対象にしたランダム化比較試験では、認知機能向上に対する有効性が運動介入 [Suzuki T et al. Plos one. 2013 他多数] ならびに知的活動介入 [Reijnders J et al. Ageing Res Rev. 2013 他多数] において我々のグループを含めて報告がなされてきた [Shimada et al. J Am Med Dir Assoc. 2017, Doi T et al. J Am Med Dir Assoc. 2017]。しかし、身体または知的活動に着目した研究で、MCI 高齢者を対象とした長期的分析から、認知症発症や正常への改善に関しての知見は見当たらない。そのため、身体や知的活動が認知症発症抑制や遅延に対して効果を持つかは定かではない。

2. 研究の目的

認知症対策における確固たるエビデンス提示のため、認知機能の変化に対する追跡調査、ベースライン時に測定を行っている MRI を含む項目による縦断調査を行い、以下の目的のもと研究を実施した。認知機能の改善に対する脳構造を縦断的变化から明らかにすることと、身体活動と知的活動に着目し、

活動の実施 (内容・頻度・継続性) が認知機能の改善にどのような影響を有しているのかを検討した。さらに NCGG-SG データベースを用い、認知症の発症に関連するリスクについて可変要因に焦点を当てて検討した。

3. 研究の方法

平成23年または平成25年に実施された調査 (ベースライン) に参加し、本研究において実施した平成27年もしくは29年の追跡調査において認知機能検査、magnetic resonance imaging (MRI) 検査等の測定が実施できた473名を全体の対象とした。ベースラインにおいては、質問紙調査 (生活機能、心理状態)、活動評価、認知機能検査、運動機能、MRI データを測定した。認知機能検査は、所属する研究グループにおいて開発したツール NCGG-FAT を使用した。約1万人のデータベースから客観的認知機能低下を呈す MCI を判別した [Makizako H et al. Geriatr Gerontol Int. 2013]。追跡調査においては、これらの測定項目に加え、追跡期間中における身体・知的活動 (種類、頻度、継続性) を含む活動状態について評価した。また、一部の対象者においてはベースライン時の活動評価において3軸加速度計 (Active style Pro, OMRON Corporation) を用いた客観的身体活動量評価を行い、追跡調査においても同様の調査を実施した。

NCGG-SG データベースを用いた検討としては、ベースラインにおける生物学的特性、生活習慣、身体機能、認知機能に関する変数と追跡データとして認知症の発症や新規要介護認定情報を変数として、リスク要因を検討した。

4. 研究成果

対象者の属性としてベースラインでの特性は表1のとおりである。対象者の平均追跡期間は約49か月であり約4年間とおおむね計画通りで実施できた。

表1 対象者特性

Variables	Mean (SD) or %
年齢, 歳	73 (5)
性, % (女性)	51
教育歴, years	11.4 (2.5)
Medical condition	
高血圧, %	47
脳卒中, %	2
心臓病, %	17
糖尿病, %	13
服薬数, 個	2.5 (2.4)
歩行速度, m/s	1.19 (0.23)
Mini-Mental State Examination, score	26.8 (1.8)

ベースラインから追跡時において認知機能に改善が認められた者（客観的認知機能低下が一つ以上改善）の特性として、ベースライン時に年齢が低く（ $p = 0.008$ ）、歩行速度が速く（ $p = 0.013$ ）、全脳または海馬周辺の萎縮の進行が低かった（ $p < 0.01$ ）。3軸加速度計による評価を行えたものを対象にすると、改善が認められたものに対し、ベースライン時の活動指標においては有意な特性は認められなかった（ $\text{all } p < 0.05$ ）。さらに、追跡期間中の活動においては、身体活動や知的活動における継続して実施している活動について検討したところ、定期的な運動を追跡期間中継続して行っているものが認知機能に改善がみられた者では84%、変化していない者では86%、悪化した者では72%と有意な差が認められた。MRIならびに3軸加速度計を用いた客観的活動量をベースラインと再調査の両方において測定が完遂されたものを対象に解析を行った。その結果、歩数が再調査時のときに減少したものは認知機能が有意に低い状態になっていた（ $p = 0.035$ ）。さらに、MRI解析によって全脳における萎縮の進行度に対しては、ベースライン時における中強度以上の活動が有意に関連していた（年齢、性別で調整、 $\beta = -.143, p = 0.024$ ）。これらの知見に加え、NCGG-SGデータベースを用いた認知症や新規要介護認定の発生に対しては、身体機能低下と認知機能低下が組み合わさることで飛躍的にリスクが高くなることが明らかになった [発表論文参照]。

本研究の成果から、認知機能の改善に関連する要因として、認知機能だけでなく身体機能や身体活動が保護因子として認められた。ベースライン時の状態が関連するだけでなく、継続した活動が認知機能の改善に寄与できる可能性が示された。先行研究においては、身体活動は従来保護因子として認識されてきたが、近年の研究では、発症より約10年以上前であれば身体活動に差は認められないが、認知症の発症前に近くなるにつれて顕著に低下することが示唆された [Sabia S et al. *BMJ* 2017]。これらの知見からも、高齢期において身体活動を保つもしくは身体活動を保てるだけの身体機能を維持することが認知症の発症の抑制や認知機能の改善につながるのではないかと考えられる。今後は、継続した身体活動の向上を提供するためには、MCIのようなハイリスクな対象だけでなくより多くの高齢者が享受できるようなポピュレーションアプローチの開発ならびに効果検証が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計6件）

1. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Verghese J, Suzuki T. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Association with Incident Dementia and Disability. *J Alzheimers Dis*, 59(1):77-84. 2017. (査読あり)
2. Shimada H, Makizako H, Doi T, Lee S, Lee S. Conversion and Reversion Rates in Japanese Older People With Mild Cognitive Impairment. *J Am Med Dir Assoc*, 18(9):808.e1-808.e6, 2017. (査読あり)
3. Doi T, Blumen HM, Verghese J, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Gray matter volume and dual-task gait performance in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*. 11(3):887-898, 2017. (査読あり)
4. Tsutsumimoto K, Makizako H, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Shimada H, Suzuki T. Subjective memory complaints are associated with incident dementia in cognitively intact older people, but not in those with cognitive impairment: a 24-month prospective cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 25(6):607-616. 2017. (査読あり)
5. Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T, Shimada H. Association of social frailty with both cognitive and physical deficits among older people. *J Am Med Dir Assoc*. 1;18(7):603-607. 2017. (査読あり)
6. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Mild cognitive impairment, slow gait, and risk of disability: a prospective study. *J Am Med Dir Assoc*. 16(12):1082-

6. 2015. (査読あり)

[学会発表] (計 7件)

1. **Doi T**, Verghese J, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T, Shimada H. Effects of Cognitive Leisure Activity Programs on Cognition in MCI: A Randomized Controlled Trial. The 21st IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics, San Francisco, July 24, 2017.
2. **土井剛彦**, 牧迫飛雄馬, 島田裕之. 身体活動と認知症—mild cognitive impairmentに注目して—. 第59回日本老年医学会学術集会, 名古屋, 2017年6月16日.
3. **土井剛彦**. 「認知症予防を目指した戦略」. 第52回日本理学療法学術大会, 千葉, 2017年5月14日.
4. **土井剛彦**, 牧迫飛雄馬, 堤本広大, 中窪翔, 牧野圭太郎, 堀田亮, 鈴木隆雄, 島田裕之. 軽度認知機能障害と歩行速度低下により認知症の発症リスクは増加するか?. 第52回日本理学療法学術大会, 千葉, 2017年5月14日.
5. **土井剛彦**. 「認知機能と身体活動～MCIから認知症まで～」 地域在住高齢者における身体活動と認知機能～Mild cognitive impairmentに注目して～. 第20回日本運動疫学会学術総会, 神戸, 2017年6月17日.
6. **Doi T**, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Verghese J, Suzuki T. Motoric cognitive risk syndrome and risk of Alzheimer's disease. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, Canada, July 27, 2016.
7. **土井剛彦**, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 堤本広大, 中窪翔, 堀田亮, 牧野圭太郎, Joe Verghese, 鈴木隆雄. Motoric Cognitive Risk Syndrome と新規要介護認定発生と

の関係. 第58回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016年6月10日.

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

土井 剛彦 (DOI Takehiko)

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター・予防老年学研究部・室長
研究者番号: 60589026

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし