

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750250

研究課題名(和文) 量的指標に基づいた身体活動と脳容量の関係に基づいた認知症予防法の検討

研究課題名(英文) Association between objective assessment of physical activity during 40 weeks and brain volume

研究代表者

堤本 広大 (Tsutsumimoto, Kota)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・生活機能賦活研究部・研究員

研究者番号：70633189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)を有する高齢者134名における40週間の身体活動量と脳容量との関連について縦断的な観察研究を実施した。有効データが70%以上であった94名について、40週間の総歩数を四分位で群分けし(Low群、MID1群、MID2群、HIGH群)、内嗅皮質を含む内側側頭葉の萎縮度の変化量との関係を検討した結果、LOWに比較してHIGH群において、内嗅皮質を含む内側側頭葉の萎縮度の進行度が低いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate association between objective assessment of physical activity during 40 weeks and brain atrophy among mild cognitive impairment (MCI) in longitudinal observation study. Ninety four out of 134 participants had 70% or more available data of 40-weeks physical activity. Then, ninety four older adults with MCI were separated by quartile of total steps during 40 weeks (LOW, MID1, MID2, HIGH). Brain atrophy among participants was assessed before after the 40-weeks period using magnetic resonance imaging and specific software. In the result, The participants in HIGH group had significant lower atrophy of the bilateral medial temporal areas including the entorhinal cortex compared with those in LOW group.

研究分野：保健学

キーワード：軽度認知障害 身体活動 脳容量

1. 研究開始当初の背景

認知症は介護が必要となった主な原因として、平成 13 年には全体の 10.7% (第 4 位) を占め、平成 22 年には 15.3% (第 2 位) と増加し、近年増加の一途を辿っている [厚生労働省, 国民生活基礎調査, 2010]。我が国の認知症による医療・介護費用は、超高齢社会である本邦の医療・福祉にかかる支出を増大させている主な原因の一つであり、実際に我が国における認知症関連費用は約 3 兆 5000 億円に達し、全世界においては米国に次ぐ世界第 2 位の費用となっている [Wimo A et al. *Alzheimers Dement.* 2010]。これらを考慮すると、認知症予防対策は社会的・経済的に見て極めて重要である。認知症罹患率に関しても、団塊世代が後期高齢者となる 2025 年頃には認知症高齢者のさらなる急増が見込まれ、世界においても、認知症の人数は 2001 年の約 2400 万人から、2020 年に約 4200 万人、2040 年には約 8000 万人にまで増加する試算が発表され、爆発的な増加が見込まれており [Ferri Cp et al. *Lancet.* 2011]、認知症予防法の確立が急務の課題となっている。そのため、認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病に対する治療法の開発が、国内外問わず推し進められている。しかし、現時点ではアルツハイマー病に対する薬物療法をはじめとした根治療法は未だ存在しないため、非薬物療法を用いた早期的な予防法の確立が求められている。中でも、認知症の前駆状態である軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) は、認知症への移行率が高い反面、認知機能が正常に回復できる可逆の状態であり [Palmer K et al. *Am J Psychiatry.* 2002]、認知症予防のターゲットとして、MCI 高齢者は注目されている [Ballard C et al. *Lancet.* 2011] (図 1)。

認知症予防を実施する上で、発症リスクと関係する可変要因に着目し、身体活動促進、学習活動促進、社会活動促進などの非薬物療法が検討されている。中でも、予防効果を得られる可能性・実行可能性の高さから注目されているのが、身体活動促進による介入である。身体活動促進が、健康に対し全体的な好影響をもたらす事は既知であり、身体活動量の高い生活様式が認知症発症リスクを低減するとされている [Fratiglioni L. et al. *Lancet Neurol.* 2004]。健常高齢者を対象とした研究では、主観的な身体活動量が高い者ほど脳容量が大きいもしくは維持されるとの報告や [Benedict C et al., *Neurobiol Aging.* 2012. Erickson KI et al., *Neurology.* 2010. Rovio S et al., *Neurobiol Aging.* 2010]、1 年間の有酸素運動の実施により認知機能向上だけでなく、記憶を司る海馬の脳容量が増加したと報告され [Erickson KI, et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2011]、身体活動促進が認知機能向上だけでなく脳の器質的变化に対しても予防的な作用をもつ可能性があるとして注目されている。これらの機序としては神経

炎症の減少、血管新生、神経栄養因子の発現など諸説ある一方、身体活動が脳容量に好影響を与えるという見解は一致している。しかし、これらの研究では、質問紙による主観的な身体活動指標が用いられており、定量的指標に基づいた身体活動 (量・強度・時間・頻度) の多寡が脳容量と関係性を有しているのかは、健常者においても未だ明らかにされていない。脳容量の減少は認知機能低下と密接な関係があり、MCI 高齢者の特徴として脳容量低下に伴い認知機能低下が見られる [Nickl-Jockschat T et al. *Brain Struct Funct.* 2012]。MCI 高齢者を対象に身体活動と認知機能との関連を検討した研究では、身体活動促進の実施により認知機能が改善されたとの報告はある一方 [Lautenschlager NT, et al. *JAMA.* 2008; Baker LD, et al. *Arch Neurol.* 2010]、MCI 高齢者の身体活動と脳容量との関連を検討したものは未だ存在しない。つまり、MCI 高齢者における身体活動促進を用いた介入効果が期待される一方で、脳容量の減少が特徴である MCI 高齢者における身体活動と脳容量との関係性については明らかにされていない。これらの点を明らかにし、MCI 高齢者の脳の器質変化を維持・改善できる量的な身体活動指標についての具体的な提示により、臨床の現場において明確な目標を提供することが可能となり、認知症予防法の確立に近づくと考えられる。

身体活動と脳容量の関係性を正確に捉えるには、身体活動の客観的指標と脳容量を用いて検討することに加え、各々の経年的変化を長期的観察により捉えた上で検討する必要がある。今までに実施された身体活動と脳容量との関係性を長期的観察により検討した研究では、用いられた身体活動指標が客観的指標でないうえにベースライン 1 時点での身体活動をもとに前向きに検討したものがほとんどである [Benedict C et al., *Neurobiol Aging.* 2012. Erickson KI et al., *Neurology.* 2010. Rovio S et al., *Neurobiol Aging.* 2010]。しかし、高齢者の身体活動は月ごとや日ごとによる変化が大きく、正確な身体活動を捉えるためには季節・天候状況などによる外的要因による影響をできるだけ取り除くために、年間を通じた身体活動の測定を行うことが重要である [Park H et al., *Eur J Appl Physiol.* 2010]。このように、経年的に客観的かつ量的な身体活動指標を測定することで、脳容量との関係性をより詳細より正確に検討することが可能になる。

2. 研究の目的

そこで本研究は、MCI 高齢者に対して、未だ明らかではない脳容量と身体活動の関係性を客観的指標を用いて、1 年間の追跡調査を行い、身体活動パターンと脳容量変化との関係を分析し、脳容量保持に有効であると考えられる身体活動指標を明示することを目的とする。

3. 研究の方法

参加対象者

所属する研究室で実施した高齢者機能健診に参加した 5,104 名をデータベースとした。MCI 高齢者を抽出するため、Peterson の基準 [Peterson et al. *J Intern Med.* 2004] に準じて、1. 主観的な記憶障害を有すること、2. 日常生活が自立、3. 全体的な認知機能が低下していないこと (Mini-Mental State Examination 24)、4. 認知症と診断されていないこと、5. 各領域における客観的な認知機能が軽度低下していることとした。客観的な認知機能は、National Center for Geriatrics and Gerontology functional assessment tool (NCGG-FAT) で検査し、標準値より 1.5SD 以上の低下が認められた場合、客観的認知機能低下ありと判定した。その後、抽出された MCI 高齢者にダイレクトメールにて研究への参加案内を送付し、同意が得られた 134 名を参加対象者とした。参加対象者に対して、脳画像撮像を中心とした事前検査としてを実施し、その後、287 日間 (41 週間) の身体活動量の計測を実施した。活研究機関が終了した後、最終検査として再度脳画像を撮像した。

計測項目

身体活動量データ：

対象者に対して、入浴時以外のすべての日常生活時間において、HJA-350IT (OMRON 社製) を装着する様に支持をした。装着部位は、衣服のベルト部分とした。HJA-350IT は 2 か月ごとに、電池交換が必要となるため、2 か月おきにデータの途中保存および電池交換を実施した。3 軸加速度計を内蔵する当機器は信頼性が高く [Ohkawara K et al. *Br J Nutr.* 2011]、軽度ではあるが認知機能低下を有する MCI 高齢者にとっても扱うことが可能である。先行研究より、1 日のデータの内、10 時間以上装着履歴があるデータのみ有効データとして利用した。

脳画像撮像：

所属研究所内に設置されている磁気強度 3tesla に設定された磁気共鳴画像撮像機器 (magnetic resonance imaging; MRI) を使用し、脳画像を撮像する。脳画像解析ツール (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease : VSRAD) を使用し解析可能なデータに変換した。指標としては、内嗅皮質を含む内側側頭葉の萎縮度 (関心領域) の全体、右側、左側を Z-score で算出し、全脳容量の萎縮領域割合を合わせて算出した。

その他：

年齢、性別、教育歴、現病・既往歴 (高血圧、糖尿病、高脂血症、うつ病、関節症、脳卒中、呼吸器疾患、心臓病)、服薬数、

慢性痛の有無、手段的日常生活動作能力指標 (老研式活動能力指標)、歩行速度、握力を聴取、および計測した。

4. 研究成果

(1) 参加対象者の属性

参加対象者 134 名を表 1、表 2 に示す。

表 1 対象者属性 (連続変数)

	最小値	最大値	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	65	94	71.38	4.8
教育歴 (年)	6	20	10.98	2.68
身長 (cm)	135.2	180.4	155.8	8.8
体重 (kg)	36.1	93.5	56.972	9.5
服薬数 (個)	0	9	1.9	1.9
転倒経験 (回)	1	2	1.1	0.3
歩行速度 (m/秒)	0.8	1.9	1.4	0.2
握力 (kg)	9.9	46.5	27.9	7.7
老研式活動能力指標 (点)	8	13	12.5	0.9
関心領域の萎縮度_全体 (Z-score)	0	2.97	0.66	0.44
関心領域の萎縮度_右側 (Z-score)	0	3.62	0.62	0.46
関心領域の萎縮度_左側 (Z-score)	0	2.77	0.63	0.50
全脳萎縮領域の割合 (%)	0.34	7.05	1.76	1.13

表 2 対象者属性 (2 区分変数)

	度数	割合
性別 (男性)	65	48.5
高血圧	56	41.8
糖尿病	17	12.7
高脂血症	34	25.4
うつ病	0	0
関節症	19	14.2
脳卒中	2	1.5
呼吸器疾患	3	2.2
心臓病	13	9.7

平均年齢は、71.4 歳で 134 名中 65 名 (48.5%) が男性であった。事前検査時における対象者の海馬傍回の萎縮度の平均値は、全体 : 0.66 ± 0.44 、右側 : 0.62 ± 0.46 、左側 : 0.63 ± 0.50

であった。また、全脳萎縮領域の割合の平均値は、 $1.76 \pm 1.13\%$ であった。

(2) 身体活動量のデータ収集状況

先行研究に準じて、1 日のデータの内、10 時間以上の装着履歴を有するデータを有効データとして採用した。

表 3 身体活動量データ収集状況

	最小値	最大値	平均値	標準偏差
データ数	22	288	227.78	71.2
総歩数	191522	19993242	2170084	1956878

有効データの平均値は 227.8 ± 71.2 個であった。また有効データにおける総歩数を算出したところ、2170084 歩が平均値であった。

(3) 年間の総歩数と脳容量との関係

総歩数に関しては、データ数に依存するため最大 288 データの内、202 データ以上 (70% 以上) のデータがそろっていること、および最終検査にて脳画像撮像を実施することができたものという条件を満たした 98 名について縦断的な解析を実施した。まず、総歩数については四分位によって 4 グループに群わけを行った (LOW 群 (総歩数 1313460 歩以下)、MID1 群 (1313461 歩以上、2089215

歩以下) MID2群(2089216歩以上、2765425歩以下) HIGH群(2765426歩以上)。

脳画像指標においては、最終検査の値から事前検査の値を減じた値を算出した。解析は、総歩数四分位の群を説明変数とし、脳画像指標の変化量を従属変数として一元配置分散分析を実施した。

結果、図1で示している 関心領域の萎縮度_全体 (F値=4.343, p値=0.007)、関心領域の萎縮度_右側 (F値=4.104, p値=0.009) において有意な群間の差が認められた。有意な差が認められた解析について、事後検定として、Tukey の honestly significant difference 検定を実施した結果、いずれにおいても HIGH群と LOW群の間に有意な差があることが示唆された (p値=0.003 および p値=0.009)。

一方、関心領域の萎縮度_左側 (F値=0.646, p値=0.588) および 全脳萎縮領域の割合 (F値=2.590, p値=0.057) において有意な差は認められなかった。しかし、図2で示しているように、総歩数と 全脳萎縮領域の割合に関しては、明らかなトレンドを示しており、今後もエビデンスの蓄積により、全脳萎縮領域の割合との関係を明らかにする必要性が示唆された。

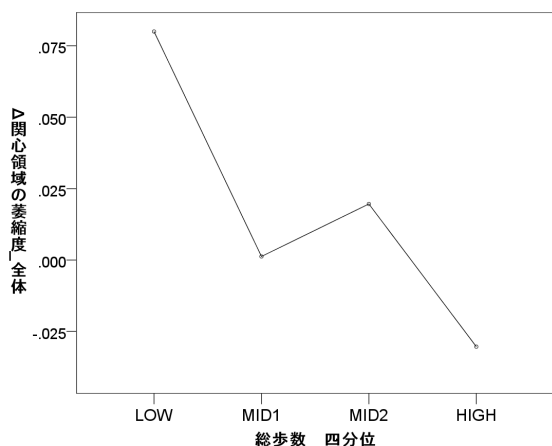


図1 総歩数と 関心領域の萎縮度_全体の関係

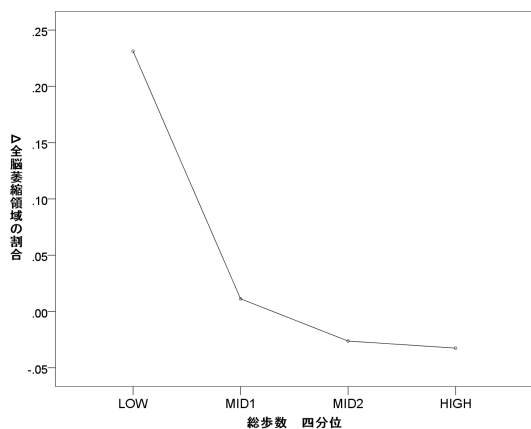


図2 総歩数と 全脳萎縮領域の割合の関係

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計22件(査読有))

- 1) **Tsutsumimoto K**, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Uemura K, Anan Y, Park H, Suzuki T. Self-reported exhaustion associated with physical activity among older adults. *Geriatr Gerontol Int.* in press.
- 2) **Tsutsumimoto K**, Doi T, Shimada H, Makizako H, Uemura K, Ando H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion is Associated with Small Life Space in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *J Phys Ther Sci*, 26(12): 1979-83, 2014.
- 3) Doi T, Makizako H, Shimada H, **Tsutsumimoto K**, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, 62: 1-6, 2015.
- 4) Doi T, Shimada H, Makizako H, **Tsutsumimoto K**, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*, 36: 942-947, 2015.
- 5) Misu S, Doi T, Asai T, Sawa R, **Tsutsumimoto K**, Nakakubo S, Yamada M, Ono R. Association between toe flexor strength and spatiotemporal gait parameters in community-dwelling older people. *J Neuroeng Rehabil*, 11(1):143. 2014
- 6) Nakakubo S, Doi T, Sawa R, Misu S, **Tsutsumimoto K**, Ono R. Does arm swing emphasized deliberately increase the trunk stability during walking in the elderly adults? *Gait Posture*, 40(4): 516-520, 2014.
- 7) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, **Tsutsumimoto K**, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 1(1): 1002, 2014.
- 8) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, **Tsutsumimoto K**, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults. *Maturitas*. 78(1): 62-66, 2014.
- 9) Sawa R, Doi T, Misu S, **Tsutsumimoto K**, Nakakubo S, Asai T, Yamada M, Ono R. The association between fear of falling and gait variability in both leg and trunk movements. *Gait Posture*, 40(1): 123-127, 2014.
- 10) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, **Tsutsumimoto K**, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(69): 1-9, 2014.
- 11) Doi T, Shimada H, Makizako H, **Tsutsumimoto K**, Uemura K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking

- among older adults with mild cognitive impairment. BMC Neurology, 14(1): 67, 2014.
- 12) Sawa R, Doi T, Misu S, **Tsutsumimoto K**, Fujino H, Ono R. Decreased skin temperature of the foot increases gait variability in healthy young adults. Gait Posture. 38(3):518-22, 2013.
- 13) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, **Tsutsumimoto K**, Uemura K, Anan Y, Park H, Lee S, Ito T, Suzuki T. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). Arch Gerontol Geriatr, 58(3): 327-331, 2014.
- 14) Makizako M, Makizako H, Doi T, Uemura K, **Tsutsumimoto K**, Miyaguchi H, Shimada H. Olfactory Identification and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment. Chemical Senses, 39(1): 39-46, 2014.
- 15) Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, **Tsutsumimoto K**, Suzuki T. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int, 13: 860-866, 2013.
- 16) Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, **Tsutsumimoto K**, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 3: 398-406, 2013.
- 17) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Uemura K, **Tsutsumimoto K**, Liu-Ambrose T, Suzuki T. Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. BMC Neurology, 13(1): 102, 2013.
- 18) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, **Tsutsumimoto K**, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. JAMDA, 14(7): 518-524, 2013.
- 19) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, Makizako H, Doi T, Yoshida D, **Tsutsumimoto T**, Anan Y, Uemura K, Ito T, Lee S, Park H. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people. BMJ Open 3(4): pii: e002424, 2013.
- 20) Doi T, Hirata S, Ono R, **Tsutsumimoto K**, Misu S, Ando H. The harmonic ratio of trunk acceleration predicts falling among older people: results of a 1-year prospective study. J Neuroeng Rehabil, 10(1): 7, 2013.
- 21) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, **Tsutsumimoto K**, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function affects trainability for physical performance in

- exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment. Clinical Interventions in Aging, 8: 97-102, 2013.
- 22) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, **Tsutsumimoto K**, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going outdoors daily and activation of the prefrontal cortex during verbal fluency tasks (VFTs) among older adults: a near-infrared spectroscopy study. Arch Gerontol Geriatr, 56(1): 118-123, 2013.

〔学会発表〕(計3件(査読有))

- 1) **Tsutsumimoto K**, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. Self-reported Exhaustion among Older Adults with Mild Cognitive Impairment; Physical Function, Physical Activity Life Space. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, June 26, 2013.
- 2) **堤本広大**, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 阿南祐也, 上村一貴, 堀田亮, 中窪翔, 朴眩泰, 鈴木隆雄. 自覚的疲労感と機能低下との関係 高齢期における年代別にみた特徴 . 第 49 回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014 年 5 月 31 日.
- 3) **堤本広大**, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 阿南祐也, 伊藤忠, 李相侖, 朴眩泰, 鈴木隆雄. グループ単位の運動介入実施により軽度認知障害を有する高齢者の QOL は向上するのか? ランダム化比較試験による検討 . 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013 年 5 月 24 日

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堤本広大 (Tsutsumimoto Kota)

(国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部研究員)

研究者番号: 70633189

(2) 研究協力者

鈴木隆雄 (桜美林大学教授)

島田裕之 (国立長寿医療研究センター部長)

牧迫飛雄馬 (国立長寿医療研究センター)

土井剛彦 (国立長寿医療研究センター)

李相侖 (国立長寿医療研究センター)

阿南祐也 (活水女子大学助教)

上村一貴 (名古屋大学)

朴眩泰 (東亜大学)

安藤啓司 (神戸大学教授)

小野玲 (神戸大学准教授)
山田実 (筑波大学准教授)
浅井剛 (神戸学院大学助教)