

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26702033

研究課題名(和文) うつ徴候および軽度記憶障害を有する高齢者に対する非薬物介入の効果検証

研究課題名(英文) Effects of exercise and horticultural intervention on the brain and mental health in older adults with depressive symptoms and memory problems

研究代表者

牧迫 飛雄馬 (MAKIZAKO, Hyuma)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：70510303

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)：地域高齢者202名を調査した結果、97名(48.0%)が脳の健康のために取組んでいる活動があると回答し、取組んでいない者と比較して、記憶や情報処理課題の成績が良好であった。軽度認知機能障害を有する高齢女性56名を対象に語想起課題中の脳血流と園芸活動の有無との関連を調べたところ、日常的に園芸を実施している者で脳血流が有意に増大していた。また、うつ徴候および軽度記憶障害を有する高齢者89名を運動群、菜園群、対照群にランダムに割り付け6か月間の介入前後での効果を調べたところ、運動介入は記憶および持久性の向上に効果が期待されることが示されたが、菜園作業での介入効果は確認することができなかった。

研究成果の概要(英文)：Among 202 community-dwelling elderly, 97 (48%) answered having specific daily activities to maintain their brain health. Participants with specific daily activities for brain health showed better performance in memory and processing speed tasks than those without. Older women with mild cognitive impairment (n = 56) who had routine gardening activities demonstrated increasing brain blood flow during verbal fluency tasks, while those without gardening activity showed fewer brain blood flow. The intervention effects of exercise and gardening activities on elderly subjects (n = 89) exhibiting depressive symptoms and mild memory loss were investigated. As a result of a simple comparison that refers to the Control Group, logical memory performance and the distance covered in a two-minute walk showed significant improvement in the Exercise Group. No items were observed showing significant improvements in the comparison between the Gardening Group and the Control Group.

研究分野：健康科学

キーワード：認知科学 脳・神経 健康科学 老化

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者におけるうつ症状の有病率は、10～20%程度と推測されており、うつ徴候や慢性的なストレスの持続は、将来の認知機能低下や認知症の発症をきたす危険因子のひとつとされている[1, 2]。

一方、わが国における認知症高齢者は増加の一途であり、2012年時点で65歳以上の高齢者の約15%にあたる462万人が認知症を有するとされており、その予備群とされる軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)を有する高齢者は約400万人と推計されている。今後、認知症の有病率の増加は不可避であり、その予防のための早期からの取り組みは非常に重要な課題である。その有効な予防対策のひとつとして、運動による身体活動の増大による認知機能低下抑制の効果が期待されており、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)デザインによる先行研究によって、その効果が確認されつつある[3, 4]。

うつ徴候の存在は、認知症発症の重要な危険因子のひとつであることから、うつ徴候の軽減と認知機能低下の抑制の両側面からの予防がより重要な対象層であると考えられる。その介入手段としては、有酸素運動を中心とした身体活動の増大による効果が期待できるが、運動を伴わない介入手段として楽器演奏や絵画などの芸術活動による脳活性の効果も期待できる[5]。

これらの非薬物による地域での介入が、うつ徴候および記憶低下のリスクを有する高齢者のうつ抑制と認知機能向上に効果的であることが示すことができれば、地域で実施可能な有効な予防策として広く適応することができると思われる。

## 2. 研究の目的

### (1)適切な介入手段の探索

認知機能や脳活性に対して、非薬物介入の手段として有酸素運動が有効となり得ることが示されているが、運動以外の介入方法として、高齢者が興味を持ちやすく、継続が可能な介入手段の候補を模索することを目的とした。また、高齢者が実施している日常的な活動と認知機能および認知課題中の脳血流変化との関連を調べた。

### (2)うつ徴候および軽度記憶障害を有する地域在住高齢者に対する非薬物介入効果

大規模地域コホート調査から、うつ徴候および軽度記憶障害を有する地域在住高齢者を抽出し、それらの対象者に対する運動をはじめとした非薬物での介入がうつ症状悪化の抑制や認知機能向上に効果があるか否かをRCTによって明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)適切な介入手段の探索

軽度記憶低下およびうつ徴候の高齢者を介入の対象者と想定して、運動以外の非薬物による効果的な介入手段を選定する作業を実施した。介入方法の選定のための調査として、地域在住の高齢者が興味を持って、継続的に実施できる可能性のある活動を質問紙によって模索した。地域在住の高齢者202名(平均76.3歳)を対象として、日常的に脳の健康のために取り組んでいる活動の有無や日常でのさまざまな活動に関する興味の有無などを調査した。また、健忘型MCIに該当する高齢女性56名(平均72.0歳)を対象に、語想起課題中の脳血流変化と園芸(ガーデニング)活動の有無との関連を調べた。

### (2)うつ徴候および軽度記憶障害を有する地域在住高齢者に対する非薬物介入効果

介入の対象者は、大規模地域コホート調査に参加した65歳以上の地域在住高齢者からリクルートした。介入対象者の取り込み基準は、うつ傾向(Geriatric Depression Scale: GDSで5点以上)および軽度記憶問題を有する(主観的な記憶低下の訴えのある者、または記憶検査の結果で年齢階級に比して1.0×標準偏差以上の低下のある者)高齢者とした。

運動による介入群では、週1回90分の集団での運動教室に参加してもらい、6か月間で全20回のプログラムを提供した。菜園・園芸による介入群では、週1回60～90分程度の集団での菜園・園芸作業を中心に行った。菜園・園芸作業は6か月間で18回のプログラムを提供した。対照となる講座群では、6か月間の介入期間中に2回の講座を行った。

本解析では、介入研究に参加した89名のうち、介入前後でGDSに欠損のない80名(平均年齢73.1歳、女性38名)によるpre protocol解析を行った。介入効果を検証する主要評価項目はGDS、単語記憶、論理的記憶、副次評価項目は言語流暢性課題、MRIでの脳萎縮、血中BDNF濃度、健康関連QOLとし、その他の評価項目は歩行速度、2分間歩行距離、生活空間、身体活動量とした。

## 4. 研究成果

### (1)適切な介入手段の探索

対象となった202名のうち、97名(48.0%)が脳の健康のために取り組んでいる活動があると回答し、取り組んでいないと回答した者と比較して、物語記憶課題(即時再認)および情報処理課題の成績が有意に良好であり( $p < 0.05$ )、単語記憶課題(遅延再生)の成績が良好な傾向であった( $p < 0.10$ ) (図1)。さまざまな活動の実施状況や興味の有無を調べたところ、園芸(ガーデニング)の実施割合が最も多く(113名)、現在は取り組んでいないが今後に取り組んでみたいと回答した者も40名(19.9%)いた。園芸(ガーデニング)に取り組んでいる者と取り組んでいない者で比較すると、年齢や性別に差はないものの、取り組んでいる者では注意機能の成績が

有意に良好で ( $p < 0.01$ )、全般的な認知機能 (Mini-Mental State Examination) も良好な傾向であった ( $p < 0.10$ )。また、女性においては園芸 (ガーデニング) に取り組んでいる者で、うつ徴候を調べる指標の値が低い傾向であった ( $p < 0.10$ )。

さらに、健忘型 MCI に該当した地域高齢者女性 56 名 (平均 72.0 歳) を対象に認知課題 (言語流暢性課題) 中の脳の血流を測定して、日常的に園芸 (ガーデニング) を実施している者 (38 名) と実施していない者 (18 名) とで比較した。その結果、右側前頭葉領域における血流に有意差が認められ、日常的に園芸 (ガーデニング) を実施している者で血流 (△酸化ヘモグロビン濃度) が有意に増大していた ( $p < 0.05$ ) (図 2)。

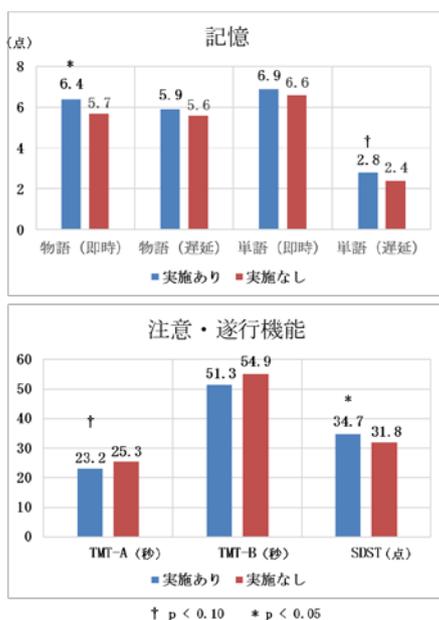


図 1. 脳の健康のための活動の有無と認知機能 (n = 202)

対象 : 健忘型 MCI に該当する高齢女性 (n = 56)  
 群分け : 園芸活動あり (週数回以上) (n = 38) 72.2 ± 4.5 歳  
 園芸活動なし (週 1 回以下) (n = 18) 71.5 ± 4.5 歳 } 有意差なし

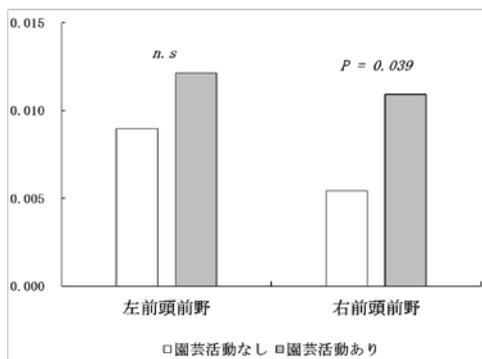


図 2. 語想起課題中の脳血流量変化 (△酸化ヘモグロビン濃度) の比較

(2) うつ徴候および軽度記憶障害を有する地域在住高齢者に対する非薬物介入効果

研究全体では、2,524 名の一次スクリーニングから 294 名 (11.6%) の潜在的対象を抽出し、研究説明会を経て、取り込み基準に該当して同意の得られた 89 名による RCT を実施した。89 名の対象者は、運動群 30 名、菜園群 30 名、対照 (講座) 群 29 名にランダムに割り付けられた。

解析データは、介入前後でデータの取得が可能であった運動群 26 名、菜園群 26 名、対照群 28 名であり、ベースラインでの基本情報や各評価項目に群間で有意差は認めなかった。平均参加率は、運動群 91.2%、菜園群 84.5%であった。各評価項目の介入前後での変化値を従属変数とし、独立変数に群要因、年齢、性別、教育歴、各評価のベースライン値を投入した多重線形回帰モデル解析の結果、論理的記憶 (即時および遅延再生) と 2 分間歩行距離に対して群要因が有意であった。対照群を参照とした単純対比を行った結果、論理的記憶の即時再生 (42.0%改善,  $p = 0.02$ ) および遅延再生 (57.0%改善,  $p = 0.01$ ) が運動群で有意な改善効果を示し、2 分間歩行距離についても運動群で有意に改善していた (6.4%改善,  $p = 0.02$ ) (図 3)。菜園群が対照群に比して有意な改善を示す項目は認められなかった。うつ徴候および軽度記憶低下を有する高齢者に対する運動介入は、記憶および持久性の向上に効果が期待されることが示されたが、菜園作業での介入効果は確認することができなかった。

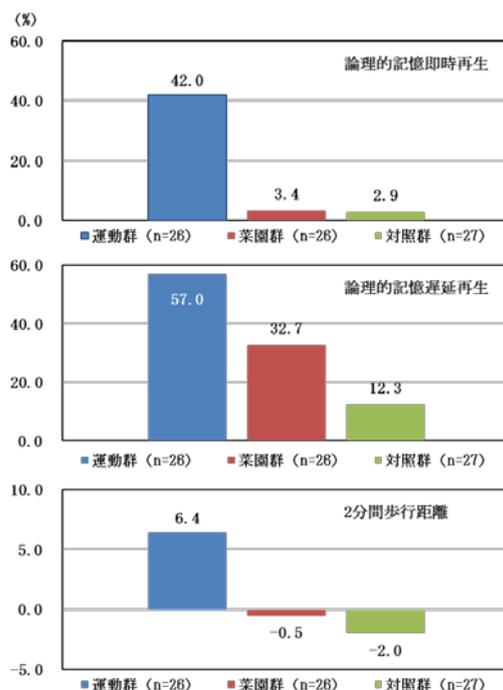


図 3. 介入前後での主要指標の改善率

<引用文献>

1 Paterniti S, Verdier-Taillefer MH,

Dufouil C, Alperovitch A: Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. Br J Psychiatry 2002;181:406-410.

2 Wilson RS, Mendes De Leon CF, Bennett DA, Bienias JL, Evans DA: Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:126-129.

3 Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2008;300:1027-1037.

4 van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M: Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. Br J Sports Med 2008;42:344-351.

5 Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med 2003;348:2508-2516.

#### 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牧迫飛雄馬. 認知症予防・転倒予防のための具体的な運動指導方法. 臨床スポーツ医学, 査読無, 34(1), 2017, 70-75.

ISSN: 0259-3339

②Makizako H, Tsutsumimoto K, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Liu-Ambrose T, Shimada H. Effects of exercise and horticultural intervention on the brain and mental health in older adults with depressive symptoms and memory problems: study protocol for a randomized controlled trial [UMIN000018547]. Trials, 査読有, 4(16), 2015, 499.

Doi: 10.1186/s13063-015-1032-3.

③Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Onset of disability by mild cognitive impairment subtype among community-dwelling older adults in Japan. J Am Geriatr Soc, 査読有, 63(9), 2015, 1959-1961.

Doi:10.1111/jgs.13623.

④Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in

community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. J Alzheimers Dis, 査読有, 54(4), 2015, 1473-1482.

Doi: 10.3233/JAD-160244

⑤Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Hotta R, Nakakubo S, Harada K, Lee S, Bae S, Harada K, Suzuki T. Cognitive functioning and walking speed in older adults as predictors of limitations in self-reported instrumental activity of daily living: prospective findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly. Int J Environ Res Public Health, 査読有, 12(3), 2015, 3002-3013.

Doi: 10.3390/ijerph120303002.

⑥Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Liu-Ambrose T, Park H, Lee S, Suzuki T. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the OSHPE. J Am Med Dir Assoc, 査読有, 16(3), 2015, 194-199.

Doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.017.

[学会発表] (計10件)

①Makizako H. Physical, cognitive, and social activities for frailty prevention. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2017年

②Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. 2016 Alzheimer's Association International Conference, 2016年

③牧迫飛雄馬. 軽度認知機能低下を有する地域高齢者を対象とした認知症予防. 第58回日本老年医学会学術集会, 2016年

④Makizako H. Community-based interventions for mild cognitive impairment. 2nd ICAH-NCGG Symposium, Taipei, 2016年

⑤牧迫飛雄馬. MCI (軽度認知障害) 高齢者への運動療法効果. 第70回日本体力医学会大会, 2015年

⑥牧迫飛雄馬. 運動による認知症予防の効果—そのメカニズムと具体的な介入手法—. 第76回日本理学療法科学学会, 2015年

⑦牧迫飛雄馬. これからの介護予防における理学療法士の果たすべき役割—認知症予防のための運動効果とこれからの課題—. 第50回日本理学療法学術大会, 2015年

⑧牧迫飛雄馬. 運動介入としてのデュアルタスクの可能性. 第1回日本基礎理学療法学会

学術集会・日本基礎理学療法学会第4回学術大会合同学会, 2014年

⑨Makizako H. Exercise and brain health in older adults with mild cognitive impairment. 17th World Congress of Psychophysiology, 2014年

⑩牧迫飛雄馬, 島田裕之, 土井剛彦, 堤本広大, 上村一貴, 李相侖. 地域在住高齢者における脳の健康維持のための活動と認知機能との関連. 第2回日本地域理学療法学会学術集会, 2015年

〔図書〕(計7件)

①牧迫飛雄馬. 6章老年症候群における理学療法 うつに対する理学療法. 島田裕之(総編), 牧迫飛雄馬・山田実(編): 高齢者理学療法学, 医歯薬出版, PP432-437, 2017

②牧迫飛雄馬. 3章高齢者の評価 認知機能の評価. 島田裕之(総編), 牧迫飛雄馬・山田実(編): 高齢者理学療法学, 医歯薬出版, PP139-148, 2017

③牧迫飛雄馬. 第5章 MCI の早期発見のために. II—認知機能のスクリーニング検査. 鈴木隆雄(監), 島田裕之(編): 基礎からわかる軽度認知障害(MCI)—効果的な認知症予防を目指して—, 第1版, 医学書院, PP. 192—203, 2015

④牧迫飛雄馬. IX. 高齢者—2. 虚弱高齢者・介護予防. 内山靖(総編), 網本和, 臼田滋, 高橋哲也, 淵岡聡, 間瀬教史(編): 今日の理学療法指針, 第1版, 医学書院, PP. 465—468, 2015

⑤牧迫飛雄馬. 第3章 認知症の診断とスクリーニング検査, 3-3 軽度認知障害(MCI)のスクリーニング検査. 島田裕之(編): 運動による脳の制御—認知症予防のための運動—, 第1版, 杏林書院, PP. 113—119, 2015

⑥牧迫飛雄馬. 第2章 認知症の発症メカニズムと予防(改善)のメカニズム, 2-1 運動による機能向上の分子機構. 島田裕之(編): 運動による脳の制御—認知症予防のための運動—, 第1版, 杏林書院, PP. 20—27, 2015

⑦牧迫飛雄馬. 第6章 予防理学療法 認知症予防. 重森健太(編): PT・OT ビジュアルテキスト 地域理学療法学, 第1版, 羊土社, PP. 241-257, 2015

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://makizako-lab.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

牧迫 飛雄馬 (MAKIZAKO, Hyuma)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号: 70510303

### (2) 研究協力者

島田 裕之 (SHIMADA Hiroyuki)

土井 剛彦 (DOI Takehiko)

李 相侖 (LEE Sangyoon)

堤本 広大 (Tsutsumimoto Kota)

中窪 翔 (NAKAKUBO Sho)

堀田 亮 (HOTTA Ryo)

牧野 圭太郎 (MAKINO Keitaro)