

【資料】

認知機能，脳活動効率改善効果を示す複合型運動プログラム： 日本運動疫学会プロジェクト研究“介入研究によるエビデンス提供”

西口 周¹⁾ 山田 実²⁾

1) 東京工科大学医療保健学部理学療法学科 2) 筑波大学人間系

【要約】我々は，地域在住高齢者を対象に認知機能，脳活動効率改善を目的とした複合型運動プログラムを開発し，その有効性をランダム化比較試験によって明らかにした。本資料論文では，日本運動疫学会プロジェクト研究「介入研究によるエビデンスの『つくる・伝える・使う』の促進に向けた基盤整備」の呼びかけに対し，認知機能，脳活動効率改善を目的とした複合型運動プログラムのエビデンスを提供し，介入プログラムの一般化可能性を評価する枠組みである RE-AIM の観点から検討した。本プログラムに参加した高齢者は母集団のごく一部であり，到達度は低い。しかし，対象者の運動・認知機能レベルは一般化が可能なレベルである (reach)。有効性 (effectiveness) に関しては，記憶機能，遂行機能の改善を認めており，その背景として脳活動効率の増加，身体活動量の増加について有効性が認められている。採用度 (adoption) に関しては，実施環境・設備等は比較的一般化可能である規模であるが，科学的な枠組みでの評価が必要である。本プログラムの実施精度 (implementation) や維持度 (maintenance) については今後の検証が必要である。以上のように，課題は残されているが，比較的簡易に実施可能で短期間で認知機能改善をもたらす介入手法として，介護予防現場での積極的な活用が期待される。

Key words : 高齢者，運動，認知機能，fMRI

1. 国内外での研究の動向

世界における認知症患者数は，2015年に4,680万人と推定され，2030年には7,470万人，2050年には1億3,150万人へと倍増するとされている¹⁾。また我が国に目を向けると，2013年の厚生労働省研究班の報告では，2012年時点で認知症高齢者数は約462万人(高齢者人口の約15%)にのぼると報告されており²⁾，世界的に大きな健康関心事の1つであるといえる。認知症の危険因子はさまざまあり代表的なものとして肥満や喫煙，教育水準などが挙げられるが，その中でも身体活動不足が最もアルツハイマー病発症に強く寄与していたことが明らかとなっている³⁾。近年では，身体活動や運動が認知機能改善に有効であることを示唆するシステマティックレビューやメタアナリシスが散見されるようになり⁴⁻¹¹⁾，身体的な要素に認知的な要素を加えたトレーニングを行うことによる認知機能の改善効果を示すシステマティックレビュー

も示されている¹²⁾。我が国においても，国立長寿医療研究センターが軽度認知機能障害を有する高齢者を対象に実施したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) において，身体・認知面の複合型運動介入による認知機能改善効果を報告しており¹³⁾，運動介入による認知機能改善効果を示すエビデンスが確立されつつある。また，2011年の Erickson らの研究¹⁴⁾を中心に，運動介入により認知機能改善のみならず脳容量が増加するといった器質的変化を示す研究がいくつか報告されている。更に，functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて有酸素運動を中心とした運動介入前後で脳活動の変化を示す介入研究も散見され^{15,16)}，身体活動や運動介入が認知機能改善や脳の器質的変化に及ぼす影響に関するエビデンスが確立されつつある。

2. 背景と目的

前述したように，認知症発症や認知機能低下の予防を目的とした運動の有用性が近年多く報告されるようになった。しかし，短期間の運動介入における認知機能向上効果を示す研究は散見される

連絡先：西口 周，東京工科大学医療保健学部理学療法学科，〒144-8535 東京都大田区西蒲田 5-23-22，
nishiguchis@stf.teu.ac.jp

投稿日：2016年5月2日，受理日：2016年6月15日

程度であり、地域の介護予防現場等でも応用できる実用的かつ効果的なエビデンスが構築されているとは言い難い。また、我が国においても近年注目されている身体・認知面の複合型運動介入によって、脳活動を中心とした神経基盤がどのように変化するかを検証した研究はなく、そのメカニズムは未だ不明確であった。そこで我々は、身体・認知面に着目した 12 週間の複合型運動プログラムの RCT を実施することで、認知機能および fMRI にて測定した脳活動の改善効果を検証した。本資料論文では、その研究内容を紹介し RE-AIM の観点からその一般化可能性について検討する。

3. 方 法

本 RCT の研究デザインおよび介入内容については、*Journal of the American Geriatrics Society*¹⁷⁾ に詳述している。ここでは、簡潔にその内容を示す。

3-1. 参加者の募集方法と適格条件

対象者は、京都府京都市の地域在住高齢者で介入研究参加への同意が得られた者とした。包含基準は、年齢 60 歳以上で、要支援・要介護認定を受けておらず、12 週間の運動教室への参加意思のある者とした。除外基準は、重篤な神経学的・整形外科的・内科的疾患の既往を有する者、Mini-Mental State Examination (MMSE) < 24 点の者、MRI 画像の信号欠損を認めた者とした。

3-2. 評価項目

以下の評価項目を介入前後で 2 回それぞれ評価を実施した。主要評価項目は MMSE、副次評価項目はウェクスラー記憶検査論理記憶 (WMS-LM) の直後・30 分後遅延再生、Trail Making Test (TMT) の part-A・B (Δ TMT = part-B と part-A の差分) であった。また、短期記憶課題中の脳活動を fMRI 装置によって撮像した。更に、歩数計 (EX-300, 山佐時計計器社製) を 14 日間装着させ、身体活動量の指標として 1 日の平均歩数を評価した。

3-3. サンプルサイズの設定根拠

身体面と認知面の複合型運動プログラムにより健常高齢者の認知機能改善効果を明らかにした Fabre ら¹⁸⁾ では、認知機能改善の効果量が 0.9 であった。 $\alpha = 0.05$, 検出力 80%, 脱落率 15% を考慮し、各群 24 名の計 48 名を目標参加者数に設定

した。包含基準を満たす高齢者が 70 名該当し、うち研究参加の同意を得られた者が 52 名、更にベースライン測定後に除外基準に該当する者が 4 名いたため、実際には 48 名が解析対象者となった。

3-4. ランダム化

群の割り付けには層化ブロックランダム割付法を用いた。具体的には、MMSE の総合得点を用いて 27 点以上/未満で層別化した後に、コンピュータによる乱数発生プログラムを用いて、運動介入群 24 名と対照群 24 名に割り付けた。

3-5. 実施場所と介入頻度

実施場所は、京都府京都市左京区の京都大学医学部人間健康科学科構内であった。運動介入群には、週 1 回 90 分間の教室形式の複合型運動プログラムと歩数計と歩数記録カレンダーを利用した毎日の身体活動促進プログラムを 12 週間実施した。対照群には介入を実施しない旨を説明のうえ、研究参加の同意を得たため、特別な介入は実施していない。

3-6. 介入の詳細

3-6-1. 教室形式の複合型運動プログラム

教室形式の複合型運動プログラムは 12 名を 1 教室として週 1 回 90 分間の頻度で実施した。90 分間の運動プログラムとしては、15 分間の全身ストレッチと中程度の有酸素運動、15 分間の全身筋力トレーニング、更に 60 分間の二重課題下での座位および立位のステップング運動を実施した。二重課題下でのステップング運動は Yamada ら^{19,20)} の介入内容を参考に、語想起課題を行いながらの座位高速ステップング、60~120 拍/分のテンポに合わせて指示された方向に動く立位リズムミックステップング課題等を実施した。二重課題下でのステップング運動の強度や難易度は 12 週間を通して漸増的に増加させた。なお、二重課題下でのステップング運動は書籍²¹⁾ で方法を詳述しており、一般に利用可能である。

3-6-2. 毎日の身体活動促進プログラム

毎日の身体活動促進プログラムでは、歩数計 (EX-300) と歩数記録カレンダー (図 1) を用いた。12 週間にわたり毎日の歩数を歩数記録カレンダーに記録させ、自主的な身体活動量向上を促した。また、月 1 回の頻度で 1 か月間の平均歩数と翌月の目標歩数 (前月平均歩数から 15% up) をフィー

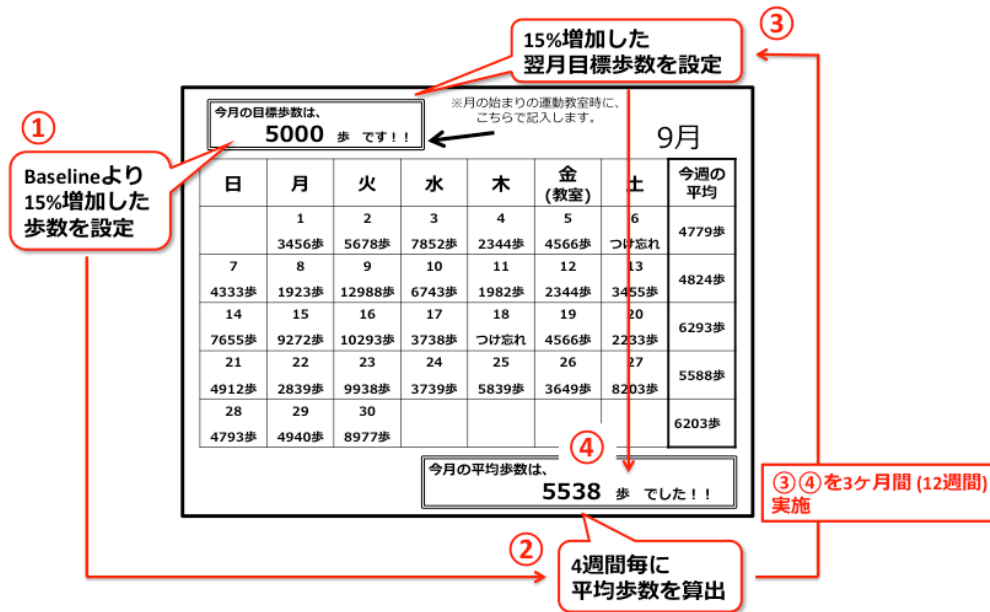


図1 歩数記録カレンダーと毎日の身体活動量増加プログラム

表1 運動介入プログラム前後の認知機能の変化

	運動介入群 (24名)		対照群 (24名)		交互作用	
	介入前	介入後	介入前	介入後	F 値	p 値
MMSE(点)	27.4 ± 1.8	28.2 ± 1.6	27.9 ± 2.0	27.7 ± 2.3	1.90	0.174
WMS-LM 直後再生(点)	17.3 ± 4.5	22.0 ± 5.9	20.0 ± 7.7	21.3 ± 7.8	7.44	0.009
WMS-LM 30分後遅延再生(点)	12.8 ± 5.3	18.0 ± 6.3	14.9 ± 7.9	16.3 ± 8.0	7.80	0.008
Δ TMT(秒)	43.6 ± 26.1	30.4 ± 16.1	37.9 ± 20.7	41.5 ± 30.7	6.05	0.018

平均±標準偏差 (Nishiguchi ら¹⁷⁾ より引用)

ドバックし、漸増的に身体活動量を増加させた。

4. 結果の概要

介入期間中の脱落者は0名であった。また、運動介入群の教室型運動介入プログラムの出席率は中央値 91.7% (25th - 75th パーセンタイル: 83.3 - 100%), 毎日の身体活動量介入プログラムの実施率は中央値 100% (25th - 75th パーセンタイル: 99.0 - 100%)であった。

主要評価項目である MMSE と副次評価項目である WMS-LM の直後・30分後遅延再生, Δ TMT の介入前後の変化を表1に示す。時間×群の二元配置分散分析の結果, MMSE に関しては有意な交互作用を認めなかった (p=0.174)。一方で, WMS-LM の直後再生 (F=7.44, p=0.009), 30分後遅延再生 (F=7.80, p=0.008), Δ TMT (F=6.05, p=0.018) に関しては, 認知機能の改善効果を示す有意な交互作用が認められた。

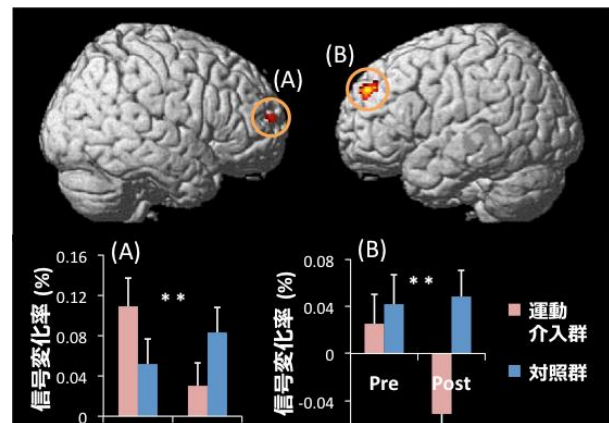


図2 短期記憶課題中の脳活動の介入効果

(Nishiguchi ら¹⁷⁾ より引用)

用が認められた。

また, fMRI データに関しては統計処理ソフトウェア SPM8 を用いて, 両群の介入前後の短期記憶課題中の脳活動変化を検討したところ, 両側背

外側前頭前皮質を中心とした領域の短期記憶課題中の脳活動において、介入プログラムによって脳活動減少を示す有意な交互作用が認められた(図2)。

更に、両群の1日の平均歩数は運動介入群(介入前:7,266±3,001歩, 介入後:11,189±5,823歩), 対照群(介入前:6,269±1,885歩, 介入後:5,692±1,654歩)と、運動介入群において12週間で54.1%増加し身体活動促進効果を示す有意な交互作用を示した($F=30.2, p<0.001$)。

5. 介入手法の一般化可能性

一般化可能性を評価する枠組みである RE-AIM²²⁾に基づき、reach(到達度), effectiveness(有効性), adoption(採用度), implementation(実施精度), maintenance(維持度)の5つの視点で考察する。

5-1. Reach(到達度)

本介入プログラムの適用母集団は、京都府京都市在住の60歳以上の要介護認定を受けていない高齢者であった。京都市の年代別人口および要介護認定の状況から推計、概算した2015年4月時点の母集団の人数は、387,807人であった。本研究では、fMRIを計測する関係で対象者人数の制約があったが、それを踏まえても、母集団に対する介入の到達度は低いと考える。しかし、本研究における対象者の身体機能・認知機能は、他の地域在住高齢者と同程度であり、その点では代表性は比較的良好である。他の地域における適応可能性も含め、今後幅広い地域における検証が必要である。

5-2. Effectiveness(有効性)

12週間の認知機能改善効果の有効性については前述したとおりで、全般的認知機能検査であるMMSEは有意な改善効果は示さなかったが、各認知機能ドメインである記憶機能(WMS-LMの直後再生・30分後遅延再生), 遂行機能(Δ TMT)は有意な改善効果を示した。また記憶・遂行機能改善の背景として、短期記憶課題時の前頭前皮質の脳活動が介入後に減少するという特徴的な神経基盤の変化も明らかとなった。

5-3. Adoption(採用度)

本研究の運動介入教室は京都大学構内の屋内オ

ープンスペースを利用して行った。5m×5mほどの空間であり、特に特別な機器は使用していないため、各地域で行われている介護予防事業等と同様の設備があれば実施可能であると考えられる。二重課題下での運動プロトコルに関しては、健康運動指導士等を対象に育成講座も実施しており、本介入プログラムは京都市内の介護予防事業を中心に対象者の機能レベルに合わせた形で徐々に地域展開されている。しかし、環境・設備等の一般性の科学的な枠組みでの評価はできていないため、今後の検証が必要である。

5-4. Implementation(実施精度)

本研究における運動指導スタッフは理学療法士・作業療法士2名であり、両指導員間で介入プロトコルを共有・遵守して実施した。現時点では他のスタッフが指導した際の効果検証が行えていないものの、本介入プログラムは京都市内の介護予防事業を中心に対象者の機能レベルに合わせた形で徐々に地域展開されている。そのため、今後のそれらの集団における効果検証が必要である。

5-5. Maintenance(維持度)

効果の維持度については本研究の介入期間は12週間であり、介入後追跡調査期間を設けていないため、長期にわたる運動介入効果の持続性については明らかでなく、今後の検証が必要である。

6. まとめ

本資料論文では、認知機能、脳活動効率改善を目的とした複合型運動プログラムを紹介し、その有効性に関するエビデンスを提供した。介入後追跡調査期間を設けておらず、長期的な運動介入効果は不明である。しかし、本介入プログラムは比較的簡易に実施することが可能であり、短期間で認知機能改善効果、その背景としての神経基盤の変化をもたらす介入手法として、地域の介護予防現場での積極的な活用が期待される。

付記

本研究はJSPS科研費基盤研究(A)(25245068)の助成を受けました。主な研究結果は、他の雑誌に掲載されておりますので、引用を行う場合には原典を確認のうえ、原典を引用してください。

文 献

- 1) World Alzheimer Report website.
<http://www.worldalzreport2015.org/> (アクセス日: 2016年5月26日)
- 2) 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応.
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201218011A> (アクセス日: 2016年5月26日)
- 3) Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9): 797-804.
- 4) Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2: CD005381.
- 5) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(9): 1027-37.
- 6) Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2010; 72(3): 239-52.
- 7) Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res.* 2013; 2013: 657508.
- 8) Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013; 12(1): 263-75.
- 9) Carvalho A, Rea IM, Parimon T, Cusack BJ. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 661-82.
- 10) Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2014; 16: 12-31.
- 11) Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4: CD005381.
- 12) Law LL, Barnett F, Yau MK, Gray MA. Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014; 15C: 61-75.
- 13) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012; 12(1): 128.
- 14) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(7): 3017-22.
- 15) Smith JC, Nielson KA, Antuono P, et al. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(1): 197-215.
- 16) Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Hum Neurosci.* 2011; 5: 26.
- 17) Nishiguchi S, Yamada M, Tanigawa T, et al. A 12-week physical and cognitive exercise program can improve cognitive function and neural efficiency in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(7): 1355-63.
- 18) Fabre C, Chamari K, Mucci P, Massé-Biron J, Préfaut C. Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med.* 2002; 23(6): 415-21.
- 19) Yamada M, Aoyama T, Tanaka B, Nagai K, Ichihashi N. Seated stepping exercise in a dual-task condition improves ambulatory function with a secondary task: a randomized controlled trial. *Ageing Clin Exp Res.* 2011; 23(5-6): 386-92.
- 20) Yamada M, Tanaka B, Nagai K, Aoyama T, Ichihashi N. Rhythmic stepping exercise under

- cognitive conditions improves fall risk factors in community-dwelling older adults: preliminary results of a cluster-randomized controlled trial. *Aging Ment Health*. 2011; 15(5): 647-53.
- 21) 山田 実, 青山朋樹. ココカラボが教える 中高年のためのステッププラス・エクササイズ 100歳まで転ばない! 頭と体の楽しい体操. マイナビ. 東京, 2012.
- 22) Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: the RE-AIM framework. *Am J Public Health*. 1999; 89(9): 1322-7.
-

【Practice Article】

Multimodal Exercise Program for Improvement of Cognitive Function and Brain Activation Efficiency: JAEE Research Project “Evidence from Intervention Studies”

Shu Nishiguchi¹⁾, Minoru Yamada²⁾

Abstract

We conducted a randomized controlled trial to investigate the effectiveness of a multimodal exercise program for improving cognitive function and brain activation efficiency in community-dwelling older adults. This article responds to a research project approved by the Japanese Association of Exercise Epidemiology “to promote the creation, communication, and utilization of evidence from intervention studies in Japan”. We aimed to demonstrate evidence for the effectiveness of a multimodal exercise program for improving cognitive function and brain activation efficiency, and discuss its generalizability through the RE-AIM (Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, and Maintenance) framework. Participants in this program were limited because of small sample size. However, participant’s characteristics were relatively average level (“reach”). The “effectiveness” of this program was validated by the improvement of the efficiency of brain activation during cognitive tasks and increase of physical activity, which is associated with improvements in memory and executive function. The “adoption” appears to be good as the equipment and location of the intervention were relatively common. However, we have not evaluated it scientifically. Furthermore, future study is required to verify the “implementation” and “maintenance” of this program. Although challenges remain to be addressed, this was verified as an effective and practicable short-term exercise program for cognitive improvement, which is expected to be actively utilized for care prevention practice.

Key words: older adults, exercise, cognitive function, fMRI

1) Department of Physical Therapy, School of Health Sciences, Tokyo University of Technology, Tokyo, Japan

2) Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan