

## 《総説》

## 運動が認知機能および認知症予防に与える影響について

早川 幸博, 又吉 忍

相山女学園大学看護学部

## 要 旨

アルツハイマー型認知症に対する薬物療法の効果は限定的であるため、非薬物療法として、運動による認知症予防への取り組みが注目されている。

これまでに、様々な「観察研究」により、運動習慣（身体活動）が認知症の発症リスクを低下させることが報告されている。「介入研究」からは、1回45分以上の中等度強度で行う運動（有酸素運動・レジスタンス運動・複合的トレーニング・太極拳）が認知機能改善効果を有することが報告されている。一方で、認知症の発症は、長期間の運動介入によっても抑制されないことが示されている。

運動（身体活動）が認知機能および認知症予防に与える効果と限界に関しては、既に、十分なエビデンスが提示された感がある。今後は、これらの知見を有効に活用して、実際に、地域や臨床現場での高齢者支援に役立てることが期待される。

キーワード：認知症，アルツハイマー型認知症，運動，身体活動

## I. はじめに

2018年8月、フランスでは、同国内で承認されていた4種の抗認知症薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン）の保険償還が停止され、全額自己負担となった。その際に、「アルツハイマー型認知症（AD）の治療効果と副作用のバランスを再評価した結果、健康保険の適用を正当化するには不十分である」という見解が示されている<sup>1)</sup>。

ドネペジルは、1999年に、わが国で初めて使用可能となった抗認知症薬であり、ADの中核的病態とされるアセチルコリン（ACh）仮説<sup>2)</sup>（ADでは脳内でAChが低下することにより記憶・学習障害が出現する）にもとづいて開発された薬剤である。AChを分解するアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を選択的に阻害することにより、脳内のAChを用量依存的に増加させて、コリン作動性神経を賦活化し、抗認知症薬としての効果を発揮する<sup>3)</sup>。ガランタミンとリバスチグミンもAChEを選択的に阻害するという点ではドネペジルと同様な作用機序を有しており<sup>4),5)</sup>、3剤の有効性に関しては差がないことが報告されている<sup>6)</sup>。

メマンチンは上記3剤とは作用機序が異なり、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬として、ADの脳内で生じる神経伝達物質（グルタミン酸）の過剰な活性化を阻害することで神経細胞の脱落を抑制し、記憶・学習障害改善作用および神経保護作用を発揮する<sup>7)</sup>。

ドネペジルの臨床効果に関しては、Rogersらにより、ADにおける認知機能障害の進行を約5年にわたり抑制したことが報告されている<sup>8)</sup>。また、ドネペジルがAD患者のADL改善に寄与することもエビデンスとして示されている<sup>9)</sup>。

しかし、AChE阻害剤の認知機能改善効果は概して小さく、投与後6か月の間に、Alzheimer's

Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) で平均2.37点の改善に留まり<sup>6)</sup>, 治療者が臨床的に認知症の症状の改善を実感できないことも多い<sup>10)</sup>.

ADは、病理学的には、1) アミロイド $\beta$ からなる老人斑、2) リン酸化タウ蛋白質による神経原線維変化、3) 広範な神経細胞の脱落を特徴とする<sup>11)</sup> が、アミロイド $\beta$ の脳内での沈着がADの発症・進展メカニズムの最上流にあるとするアミロイドカスケード仮説<sup>12)</sup> が提唱されている。現在、アミロイド $\beta$ をターゲットとして、新たなAD治療薬の開発が試みられているが、これまでのところ、期待されたような臨床成績は得られていない<sup>13)</sup>.

現状では、ADに対する薬物療法の効果は限定的であるため、非薬物療法による認知症の発症予防と症状の改善への取り組みに注目が集まっている。本総説では、認知症に対する非薬物療法の構成要素の中で、運動（身体活動）に焦点を当て概説する。

## II. 認知症の発症に係わる生活習慣に関連した可変要因

「ランセット認知症予防・介入・ケアに関する国際委員会（Lancet International Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care）」は、生活習慣に関連した可変要因の制御により、認知症の3分の1以上が予防できる可能性があることを報告している<sup>14)</sup>。(図1) その中で、運動が好ましい影響を与える可能性がある要因として、「肥満」、「糖尿病」、「高血圧」、「身体活動性の低下」、「抑うつ」が挙げられており、運動不足の解消により認知症患者数を3%減らすことができる」と推計されている。3%という数字は、認知症予防に与えるインパクトとして、一見、限定的な印象を与える。しかし、わが国の認知症患者数が2025年には700万人を超える可能性がある<sup>15)</sup> ことを考えると、この数字は決して小さいものではない。

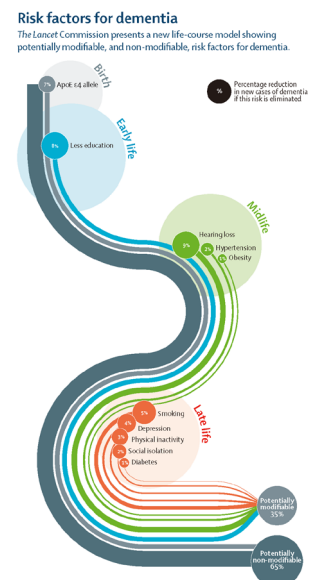


図1 認知症の危険因子<sup>14)</sup>

運動（身体活動）が認知機能に良好な影響を及ぼす機序としては、生物学的、行動学的、社会心理学的レベルで諸要因が複雑に影響しあい、それらの総体として効果が得られるものと考えられている<sup>16)</sup>.

運動が脳内変化にもたらす影響として、記憶を司る脳内部位（海馬）の血流増加によりシナプスの可塑性が増加し、記憶力が改善するという機序が示されている<sup>17)</sup>。海馬での神経保護やシナプスの可塑性には脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor : BDNF）が重要な役割を果たす<sup>18)</sup>。AD患者では海馬でのBDNF発現が著明に低下している<sup>19)</sup> ことが報告されているが、運動は海馬でのBDNF発現を促進する<sup>20)</sup>。ヒトで、頭部MRI画像解析を用いた研究により、有酸素運動が海馬の血流と容積を増加させて認知能力を改善することが報告されている<sup>21)</sup>。

また、運動習慣を有する者では脳内や血清のアミロイド $\beta$ 量が少ない<sup>22)</sup> ことが明らかとなっており、運動がアミロイド $\beta$ のクリアランスを促進し、AD発症に対して抑制的に働く可能性が示唆されている。

#### IV. 運動（身体活動）が認知機能および認知症予防に与える影響

高齢者の認知機能は身体機能と関連し、特に、歩行速度は将来の認知症発症リスクを推測する上で重要な指標となる<sup>23)</sup>。これまでに、歩行速度が遅い者や歩幅が狭い者は認知症発症リスクが高い<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>ことが報告されている。歩行速度低下の目安としては、普段どおりの速さで歩いた場合に1.05m/秒以下であること<sup>26)</sup>、また、日本人高齢者を対象とした研究において、歩幅が狭い者（男性 $\leq$ 61.9cm、女性 $\leq$ 58.2cm）は歩幅が広い者（男性 $\geq$ 70.6cm、女性 $\geq$ 65.1cm）と比較して、認知機能低下リスクが3.39倍高いことが示されている<sup>25)</sup>。Welmerらは、60歳以上の健常高齢者を6年間追跡した研究報告の中で、認知症発症者では、認知処理速度の低下に引き続いて、歩行速度が低下する可能性を指摘している<sup>27)</sup>。

これまで、数多くの「観察研究」において、運動習慣を有する者では認知機能の低下が遅く、認知症発症のリスクが低いことが報告されている<sup>28)-34)</sup>。また、余暇身体活動量と認知機能は密接に関連しており、余暇身体活動量が多いほど認知症発症リスクが下がることが報告されている<sup>35)</sup>。久山町研究では、余暇時間に週1回以上運動を行っている者は、週1回未満の者に比べ、AD発症リスクが41%低下することが示されている<sup>36)</sup>。一方で、Sabiaらは、認知症患者では、診断が確定する平均9年前から身体活動が減り始めることを報告し、この現象により、身体活動性の高い者で認知症発症リスクが一見低くなるというバイアスが生じている可能性があるとし、身体活動による認知症発症予防効果を疑問視している<sup>37)</sup>。

「介入研究」に関しては、Northeyらが、50歳以上の地域在住者を対象として運動の認知機能改善効果を検証したランダム化比較試験をメタ解析し、運動の頻度・期間にかかわらず、1回45分以上の中等度強度の運動（有酸素運動・レジスタンス運動・複合的トレーニング・太極拳）が認知機能改善効果を有することを報告している<sup>38)</sup>。この研究は、認知機能を改善するために、どのような種類・強度・時間・頻度・期間の運動が必要であることを明確に提示した点で画期的なものである。しかし、運動の認知症発症予防効果に関しては、長期間の運動介入の影響をランダム化比較試験により検証した5つの研究のシステマティックレビュー<sup>39)</sup>において、長期間の運動介入によっても認知症の発症は抑制されることが報告されている。

既にADを発症した患者に対する運動療法が認知機能や認知症に伴う行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD）に及ぼす効果に関しては、全般的認知機能低下やうつを改善する効果が認められる<sup>40)</sup>、<sup>41)</sup>ものの、健常者と同様な運動強度では効果が得られにくい<sup>42)</sup>ため、より高強度での運動が必要となる可能性が指摘されている<sup>40)</sup>。

#### V. 軽度認知障害（MCI）に対する運動の効果について

軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment : MCI）は、本人および第三者（家族等）から認知機能低下に関する訴えがあり、認知機能は正常でないが認知症の診断基準を満たさない状態であり、基本的な日常生活機能は保たれているものと定義される<sup>43)</sup>。

MCIの有病率は65歳以上の高齢者では15～25%と報告されており、そのうち5～15%程度が1年間に認知症へ移行する<sup>44)</sup>。しかし、MCIから正常な認知機能への復帰も16～41%に見られる<sup>44)</sup>ため、MCIは認知症予防を目的とした介入対象として注目されている<sup>45)</sup>。MCIでは薬物療法が認知機能障害の進行を抑制するというエビデンスが無い<sup>46)</sup>ため、非薬物療法としての運動の

効果が期待されている。これまでに、MCIに対する運動の認知機能改善効果の検証を目的として、いくつかのランダム化比較試験が施行されており、運動の有効性が示唆されている<sup>47)-51)</sup>が、システマティックレビューにおいてはMCIに対する運動の介入効果は明確には確認されていない<sup>52), 53)</sup>。

## VI. まとめ

運動（身体活動）が認知機能および認知症予防に与える効果と限界に関しては、既に、十分なエビデンスが提示された感がある。今後は、これらの知見を有効に活用して、実際に、地域や臨床現場での高齢者支援に役立てることが期待される。

## 文献

- 1) 小田陽彦：老年精神医学雑誌, 29(11), 1126-1127, 2018
- 2) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG et al. : Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 215(4573), 1237-1239, 1982
- 3) Birks JS, Harvey RJ : Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001190, 2018
- 4) Loy C, Schneider L : Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001747, 2004
- 5) Birks JS, Chong LY, Grimely Evans J : Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001191, 2015
- 6) Birks J : Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. : CD005593, 2006
- 7) McShane R, Westby MJ, Roberts E et al. : Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. : CD003154, 2019
- 8) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD et al. : Long-term efficiency and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 10 (3) , 195-203, 2000
- 9) Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. : A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*. 57(3), 481-488, 2001
- 10) 藪井裕光：認知症 薬物療法, 日本臨牀, 76(7), 36-40, 2018
- 11) 村山繁雄, 斎藤裕子：アルツハイマー病の病理, 医学のあゆみ, 257(5), 533-541, 2016
- 12) Hardy J, Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 297 (5580), 2002
- 13) 玉岡晃：Alzheimer病の臨床治験の現状, 最新医学, 71, 172-178, 2016
- 14) Livingston G, Sommerland A, Orgeta V et al : Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 390 (10113), 2673-2734, 2017.
- 15) 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）～認知症高齢者にやさしい地域づくりに向けて～, 厚生労働省 ([https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishoug yakutaiboushitaisakusuishinshitsu/02\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishoug yakutaiboushitaisakusuishinshitsu/02_1.pdf)) (令和元年11月4日閲覧)
- 16) 牧迫飛雄馬：運動による身体活動の向上と認知症予防, 理学療法の科学と研究, 9(1), 3-6, 2018
- 17) Duzel E, van Praag H, Sendtner M : Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 139(3), 662-673, 2016
- 18) Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA : The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 18(1), 82-97, 2012.
- 19) Phillips HS, Hains JM, Armanini M et al. : BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 7(5), 695-702, 1991



- 20) Cotman CW, Berchtold NC : Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25(6), 295-301, 2002
- 21) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al. : Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(7), 3017-3022, 2011.
- 22) Brown BM, Peiffer JJ, Taddei K et al. Physical activity and amyloid- $\beta$  plasma and brain levels: results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle study of ageing. *Mol Psychiatry.* 18(8), 875-881, 2013
- 23) 阿部巧, 新開省二:運動による認知症予防 疫学的知見を中心とした見解, *Geriatric Medicine*, 57(4), 357-360, 2019
- 24) Wang L, Larson EB, Bowen JD et al. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med.* 166(10), 1115-1120, 2006
- 25) Taniguchi Y, Yoshida H, Fujiwara Y et al. A prospective study of gait performance and subsequent cognitive decline in a general population of older Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 67(7), 796-803, 2012
- 26) Inzitari M, Newman AB, Yaffe K et al. Gait speed predicts decline in attention and psychomotor speed in older adults: the health aging and body composition study. *Neuroepidemiology.* 29(3-4), 156-162, 2007
- 27) Welmer AK, Rizzuto D, Qiu C et al. Walking speed, processing speed, and dementia: a population-based longitudinal study. *J Gerontol A Biol Med Sci.* 69(12), 1503-1510, 2014
- 28) Sofi F, Valecchi D, Bacci D et al. : Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 269(1), 107-117, 2011
- 29) Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR et al. : Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 86(9), 876-884, 2011
- 30) Morgan GS, Gallacher J, Bayer A et al. : Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 31(3), 569-580, 2012
- 31) Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL : Does physical activity prevent cognitive decline and dementia ? : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 14:510, 2014
- 32) Norton S, Matthews FE, Barnes DE et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 13(8), 788-794, 2014.
- 33) Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 11(6), 718-726, 2015
- 34) Grasset L, Joly P, Jacqmin-Gadda H et al. : Real benefit of a protective factor against dementia: importance of controlling for death. Example of sport practice. *PLoS One.* 12(4), e0174950, 2017
- 35) Xu W, Wang HF, Wan Y et al. : Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open.* 7(10), e014706, 2017
- 36) Kishimoto H, Ohara T, Hata J et al. : The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol.* 31(3), 267-274, 2016.
- 37) Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF et al. : Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 357: j2709
- 38) Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL et al. : Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 52(3), 154-160, 2016
- 39) de Souto Barreto P, Demougeot L, Vellas B et al. : Exercise training for dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 73(11), 1504-1511, 2018
- 40) Farina N, Rusted J, Tabet N : The effect of exercise intervention on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 26(1), 9-18, 2014
- 41) Barreto Pde S, Demougeot L, Pillard F et al. : Exercise training for managing behavioral and

- psychological symptoms in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Aging Res Rev.* 24(PtB), 274-285, 2015
- 42) Bamidis PD, Fissler P, Papageorgiou SG et al. : Gains in cognition through combined cognitive and physical training: the role of training dosage and severity of neurocognitive disorder. *FrontAging Neurosci.* 7: 152, 2015
  - 43) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. : Mild Cognitive Impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Internal Med.* 256 (3) , 240-246, 2004
  - 44) 認知症疾患診療ガイドライン. 日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会.医学書院. 143-158, 2017.
  - 45) 植田恵 : MCI (mild cognitive impairment) の評価と予防的介入. *MB Med Reha.* 206, 25-29, 2017
  - 46) Doody RS, Ferris SH, Salloway S et al. : Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 72(18), 1555-1561, 2009
  - 47) 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.* 300(9), 1027-1037, 2008
  - 48) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. : Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.* 67(1), 71-79, 2010
  - 49) Lam LC, Chau RC, Wong BM et al. : Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body (Tai Chi) and stretching exercise on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry.* 26(7), 733-740, 2011
  - 50) Suzuki T, Shimada H, Makizako H et al. : A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 8(4):e61483, 2013
  - 51) 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.* 12:128, 2012
  - 52) Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS et al. : The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 21(11), 1086-1097, 2013
  - 53) Öhman H, Savikko N, Strandberg TE et al. : Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(5-6), 347-365, 2014

## Effect of exercise on cognitive function and risk of dementia

Yukihiro Hayakawa, Shinobu Matayoshi

*Sugiyama Jogakuen University School of Nursing*

### Abstract

Since the clinical effect of drug therapy for Alzheimer's disease is limited, the role of exercise in treating dementia has garnered a lot of attention. Many observational studies have indicated that exercise and physical activity could reduce the risk of dementia. Additionally, a systematic review indicated that an exercise program comprising of aerobic-type training, resistance-type training, multi-component training, or tai chi at moderate intensity for at least 45 min per session is beneficial for cognitive function. On the other hand, it has been reported that long-term exercise intervention had no significant effects in reducing the risk of dementia. Previous studies have already presented enough evidence related to the effect and limitations of exercise as a therapeutic strategy for cognitive function improvement. Therefore, further utilization of the evidence is necessary to provide practical support to the elderly.

**Keywords:** dementia, Alzheimer's disease, exercise, physical activity