Title ：Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease
著者：Nanna Aue Sobol, Kristine Hoffmann, Kristian Steen Frederiksen, Asmus Vogel, Karsten Vestergaard,
雑誌：:Year month pages. Alzheimer's & Dementia　Volume 12, Issue 12, December 2016, Pages 1207-1215　PMID: 27344641

アルツハイマー病患者における有酸素運動が身体機能へ与える効果

訳者： 平川病院　風間広行

1．はじめに

アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）は、認知および身体機能の低下や二重課題遂行能力の障害を認め、自立度の低下に伴い施設入所となることが特徴である。

先行研究では、認知障害のある地域在住患者に対する運動介入により身体機能の改善に効果があると示している[1~4]。しかし、ほとんどの研究は、対象に異質性があり、サンプルサイズも小さいため、一般化可能性に限界がある。また、AD 患者の二重課題遂行能力や運動自己効力感に対する運動介入の効果を検討した研究は非常に少ない。そこで、本研究の目的は、大規模ランダム化比較試験にて地域在住の軽度 AD 患者に対して、中～高強度の有酸素運動により身体機能、二重課題遂行能力および運動自己効力感の改善に効果があるか検証した。

2．方法

2.1. 研究デザインと対象

研究デザインは、評価者を盲検化した多施設共同ランダム化比較試験とした。対象者は、2012 年 1 月から 2014 年 6 月に、デンマークの 8 つの認知症専門外来クリニックから募集された。適格基準は、（1）NINCDS-ADRDA 基準[1)]による AD の診断がある、（2）MMSE スコアが 20 点未満、（3）年齢 50～90 歳、（4）研究への参加を希望し、かつ対象者と月 1 回以上連絡を取ることができる介護者がいる、（5）抗認知症薬または気分安定薬を投与されている場合、参加前に少なくとも 3 ヶ月間は投与量が安定している者とした。除外基準は、(1)運動を妨げる併存疾患を有する、(2)研究参加前に中から高強度の運動を週 2 回以上定期的に行っている者とした。

各クリニックの対象者は、介入群または対照群にランダムに割りつけられた。割りつけは、4～10 人をブロックとし、コンピューターによる乱数発生プログラムを用いて行った。

2.2. 各群の運動介入内容

運動開始前に、介入群とその介護者を対象に、運動プログラムや過用予防に関する説明会を開催した。介入群は、理学療法士が監督する 2～5 人の対象者のグループで、1 回あたり 1 時間の運動を週 3 回とし、計 16 週間を実施した。すべての運動セッションには、一般的なウォームアップとクールダウンの時間が含まれた。最初の 4 週間は、運動への適応に重点を置き、下肢筋力強化練習や有酸素運動の導入などを行った。以降の 12 週間は、自転車エルゴメータ、クロストレーナー、トレッドミルによる有酸素運動を、10 分×3 回実施した。有酸素運動の運動強度は、最大心拍数の 70～80%とし、個別に計画された。計画された強度で運動を実施するために、心拍数をモニターし、平均心拍数を日誌に記録した。各個人の平均運動強度は、全セッションの平均 HR／最大 HR（%）とした。

出席率は、「出席した運動セッションの総数」／「提供された運動セッションの総数」（%）と定義した。対照群は、通常ケアとして計画的な外来受診（6 ヵ月ごと）と、投薬など必要な場合の認知症外来スタッフへの連絡が含まれた。

2.3. 評価方法および評価項目

評価者は、経験豊富な理学療法士、看護師、神経心理学者、認知症外来スタッフが実施した。評価時期は、ベースラインとフォローアップの 16 週とした。

2.3.1. 身体機能評価

身体機能評価は、6 分間自転車エルゴメータ試験[2)]、TUG（Timed Up & Go test）、30 秒椅子立ち試験、400m 歩行試験（速歩）とした。6 分間自転車エルゴメータ試験は、年齢と体重で補正した 6 分間試験の最後の 1 分間における作業負荷と平均心拍数に基づき最大酸素摂取量(VO_2max)を推定する最大下運動負荷試験として実施した。

2.3.2. 二重課題遂行能力の評価

二重課題遂行能力評価は、10m 歩行試験と認知機能評価を組み合わせ【月】と【数】の 2 種類を実施した。

【月】：「1 月から月を遡りながらいつもの歩行速度で歩く」という指示で実施した。

【数】：「50 から 1 つずつ逆に数えながらいつもの歩行速度で歩く」という指示で実施した。

2.3.3. 運動自己効力感の評価

運動自己効力感の評価は、気分不良、天候不良、疲労などの障害にもかかわらず運動に参加できる自信の有無を評価するために開発された 5 項目の質問紙法（合計点範囲：5～25 点）を用いた[3)]。スコアが高いほど運動自己効力感があることを示す。

2.3.4. 認知機能および精神神経の評価

認知機能評価は、Symbol Digit Modalities Test(SDMT)を用いた。SDMT の評価方法は、対象者が 1 から 9 までの数字に対応する 9 つの異なる記号を識別し、120 秒間に正確に回答できた数をスコアとした。

精神神経評価は、Neuro psychiatric Invent （NPI）を用いた。NPI は、妄想、幻覚、焦燥、抑うつ、不安、抑制、過敏、無気力など、12 項目で構成された質問紙法である。

2.4. 統計解析

各群におけるベースライン時のアウトカムの比較は、Wilcoxon 符号付順位検定またはフィッシャーの正確検定を用いた。

各群におけるベースラインからフォローアップ 16 週までの各アウトカムの変化の差は、一般化推定方程式を用いた線形回帰モデルで解析された。また、治療の現実性を検証するために intention-to-treat（ITT）解析を用いた。さらに、運動セッションの出席率が 66%未満の対象者を介入群から除外する per-protocol set（PPS）解析を用いた。この出席率の閾値は、American College of Sports Medicine の推奨に基づいた [19)]。有意水準は 5%とした。

3. 結果

対象者は介入群 107 名（平均年齢：69.8±7.4 歳、男性 52.3%）、対照群 93 名（71.3±7.3 歳、男性 57%）に割り付けられた。脱落率は、介入群で 4%、対照群で 8%であった。各群におけるベースラインの比較では、二重課題遂行能力は、介入群のほうが対照群と比較して有意に低かった。その他のアウトカムは、有意差を認めなかった。

3.1. 出席率、強度、安全性

介入群の平均出席率は 83.7%であった。また、66.6%以上の出席率を満たした対象者は、91 名（85%）であった。さらに、12 週間の有酸素運動の運動強度は、対象者の最大心拍数が平均 81.3%まで達しており、中～高強度であった。安全性に関して、重篤な有害事象は 1 件（心房細動）であった。

3.2. 運動介入の効果

ITT 解析より、推定 VO_2max は、介入群（ベースライン：25.3±7.5ml/kg/min、フォローアップ：30.1±7.5）のほうが対照群(26.2±9.0、27.2±8.7)に比べて有意に向上した（平均変化量の群間差：4.0、95%CI：5.8 - 2.3、$p<0.0001$）。また、運動自己効力感は、介入群（16.7±3.7 点、17.4±3.5）のほうが対照群(17.7±3.6、16.5±3.8)に比べて有意に向上した（1.7、2.8 - 0.5、$p<0.004$）。

PPS 解析より、ITT 解析と同様に、推定 VO_2max と運動自己効力感は、有意な群間差を認めた。また、TUG、10m 歩行、400m 歩行、二重課題遂行能力【数】では、有意な群間差を認め、介入群における運動セッションの参加率 66.6%以上の対象者に対して、正の効果を示した。

4. 結論

本研究の結果から、地域在住の軽度～中等度 AD 患者に対して、指導付きの中～高強度の有酸素運動を行うことは、身体機能、二重課題遂行能力および運動自己効力感を改善する可能性があると示した。

5. 私見

認知症は社会保障費の視点からも、予防対策の具体的、標準的方法の確立が急がれている。一般的に予防対策は「一次予防」、「二次予防」、「三次予防」の３つのステージに割り付けられる。認知症発症の予防の視点からは「一次予防」および「二次予防」が重要である。「一次予防」は危険因子の出現していない時期にリスクを発生させないような予防対策であり、「二次予防」では危険因子の出現した時期でのリスク削減あるいはリスク除去のための予防対策（すなわち発症を予防する対策）である。認知症の中で特に最も頻度の多いアルツハイマー病に対する根治的治療法は確立されておらず、現時点での一次予防対策は存在していない。アルツハイマー型認知症に対する二次予防は最近特に重視されている。特に「軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）」と称される時期は二次予防対策の最適かつ最も効果的な時期と考えられている。MCI の時期は認知症の発症の前段階であり、認知症ではないものの、いくつかの認知機能に低下が認められ発症リスクの高まった時期とみなすことができる。したがって、現時点での認知症予防対策としては、MCI の時期に発症遅延あるいは発症抑制を目的として、科学的根拠に基づいて発症リスクを軽減あるいは削除するような適切な取り組みが、最も重要な戦略ということになる[5)]。さらに MCI は、記憶障害型と非記憶障害型のサブタイプに大別し、それぞれに認知機能の低下領域として単一領域、複合領域を持つタイプを区別しているがアルツハイマー型に移行するのは記憶障害のサブタイプに分類された場合とされている[6)]。

MCI は年間 10～30%が認知症に進行すると言われている。（正常な方からは年 1～2%が認知症発症）。一方、正常なレベルに回復する人もいるが、認知症治療薬の効果はないとする研究が多い[7)]。

また、認知症に対するリスクファクターは医学的要因と環境的要因とに分けられる。医学的要因の中でも高血圧、高脂、血症、肥満、糖尿病などのメタボリックシンドロームは、AD においてもリスクファクターとして考えられている。その原因はインスリン抵抗性や炎症性サイトカインが関連することが考えられている。メタボリックシンドロームの予防のために運動や身体活動を増やし身体機能維持することは、AD 発症を減少させる可能性を示している[8)]。

本論文の結論を踏まえて、今後は長期間継続介入における認知症発症に対する遅発期間の延長などの効果にも期待したい。

6. 引用文献

1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44.

2) Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. J Appl Physiol 1954;7:218-21

3) Marcus BH, Selby VC, Niaura RS, Rossi JS. Self-efficacy and the stages of exercise behavior change. Res Q Exerc Sport 1992;63:60-6.

4) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 2011;43:1334-59.

5) 鈴木隆雄. "軽度認知障害 (MCI) と認知症予防." 予防医学 60 (2019): 63-67.

6) 厚生労働省：https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-siryou7-1.pdf

7) 厚生労働省：https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf

8) 長屋政博. "認知症に対する運動および身体活動の効果." *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 47.9 (2010): 637-645.