

平成28年度 博士学位論文

論題 高齢者における身体機能, 認知機能  
及び脳容積に関する研究

福岡大学大学院

学 籍 番 号  
氏 名

指導教員 檜垣 靖樹  
スポーツ健康科学研究科  
スポーツ健康科学専攻  
GD140503 番  
古瀬 裕次郎

## 目次

はじめに	.....1
高齢化に伴う社会問題と健康問題	.....1
要介護の原因疾患と認知症	.....2
認知症とその予防	.....3
第1章 高齢者の身体機能と認知機能の関係	
- 運動器不安定症リスクを有する高齢者の身体機能と認知機能の特徴 -	.....5
1. 緒言	.....5
運動器不安定症とは	
MADSの目的と診断基準	
MADSの運動機能評価基準の利点	
MADSにおける先行研究と今後の課題	
2. 方法	.....8
A. 対象者	.....8
B. 評価項目	.....8
(1) 身体機能	
(2) 認知機能	
(3) 身体活動量	
(4) アンケート調査	
(5) 統計処理	
3. 結果	.....13
A. 対象者特性	
B. MADS 該当率	
C. 身体機能特性	
D. 認知機能特性	
4. 考察	.....18
本研究のまとめ	
MADSの身体機能低下と性差	

MADS の身体機能低下に関わる要因	
MADS 後期高齢者男性の身体特性	
MADS の認知機能低下	
MADS 認知機能低下に関わる要因	
MADS 身体機能及び認知機能低下の年代差	
MADS 運動機能評価基準の該当率	
研究限界と今後の課題	
5. 結 論	.....24
<b>第 2 章 高齢者の身体機能, 認知機能及び脳容積の関係</b>	
- Timed Up and Go test と認知機能及び脳容積の関係 -	.....25
1. 緒 言	.....25
Timed Up and Go (TUG) とは	
TUG, 認知機能, 脳容積の関連と課題	
2. 方 法	.....27
A. 研究デザイン	
B. Magnetic resonance imaging (MRI)	
C. 脳萎縮度	
D. TUG	
E. 認知機能	
F. その他の因子	
G. 統計処理	
3. 結 果	.....33
A. 対象者特性	
B. TUG, 認知機能及び脳萎縮度の相関関係	
C. TUG 3 群間における認知機能の比較	
D. TUG 3 群間における脳萎縮の比較	
E. その他の身体機能と脳萎縮の関連	
4. 考 察	.....36
本研究のまとめ	

TUGと認知機能低下の関連	
TUGとVBM法を用いた脳容積の関連	
TUGと脳容積の関連	
TUG, 認知機能, 脳萎縮の関連における予想されるメカニズム	
研究限界と今後の課題	
5. 結論	.....39
第3章 結論	.....40
第4章 今後の研究課題	.....41
第5章 謝辞	.....42
第6章 引用文献	.....43

## はじめに

### 高齢化に伴う社会問題と健康問題

平成 28 年 9 月、総務省は日本の 65 歳以上の高齢者人口が推計 3,461 万人 (27.3%) にのぼり、過去最高の数値となったことを発表した (総務省統計局 2016)。65 歳以上の高齢者人口は年々増加しており、厚生労働省によると、我が国の高齢化率は 2020 年に 30% を超え、その後も上昇していくと推計されている。我が国の高齢化率は、イタリア (22.7%)、ドイツ (21.4%)、フランス (19.5%)、アメリカ (15.2%) といった世界の主要国の中でも極めて高い数値となっており、未曾有の高齢社会に突入していることがうかがえる (内閣府 2016)。

高齢化に伴った社会問題の一つとして、社会保障給付費の増加が挙げられる。平成 28 年度高齢社会白書 (内閣府 2016) によると、社会保障給付費 (年金、医療、福祉などの合計) は、年々増加している。社会保障給付費のうち、高齢者関係給付費 (年金保険給付費、高齢者医療給付費、老福祉サービス給付費、高年齢雇用継続給付費の合計; 国立社会保障・人口問題研究所によって定義) に着目すると、社会保障給付費の 68.4% (平成 25 年度) を占めており、社会保障給付費の増加に伴って年々増加していることがうかがえる。そのため、高齢者に関わる社会保障給付費を抑制することは、高齢社会における喫緊の課題であると推察できる。

高齢者に関わる社会保障給付費の増加と共に、要介護又は要支援者と認定された高齢者数が急速に増加している (図 1)。また、年齢階級別にみた受療率 (入院、外来) においては、高齢者の受療率が他年齢に比して高い水準を保っていることがわかる (図 2)。従って、高齢者における健康問題の改善に取り組むことは、社会保障給付費の抑制に重要な要因であると推察できる。しかしながら、日常生活に制限のない期間を指す健康寿命は、平均寿命の増加に伴って延伸しているが、その伸び幅は 12 年間で男性 1.8 年、女性 1.6 年であり、平均寿命の伸び幅 (男性 2.1 年、女性 1.7 年) に比してやや少ないことが報告されている (内閣府 2016)。そのため、健康寿命を延伸し、介護予防を目的とした健康づくり活動に取り組むことは極めて重要である。

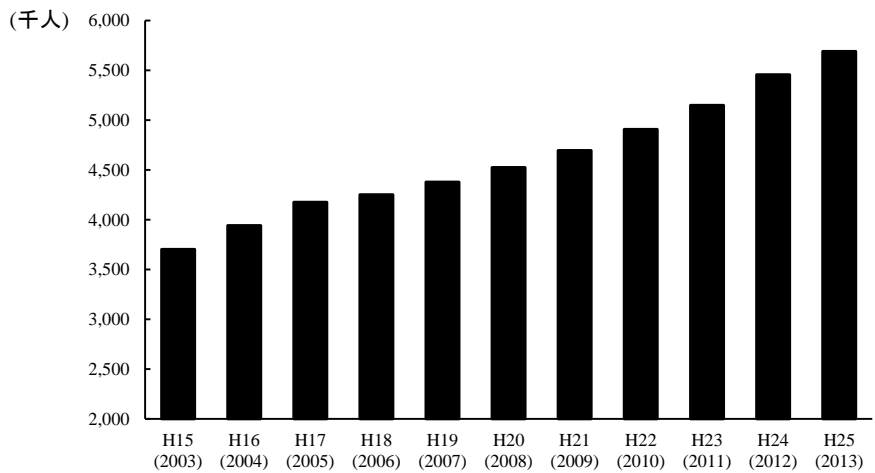


図1. 介護保険制度における要介護、要支援と認定された高齢者数の年次推移  
内閣府 平成28年度高齢社会白書より

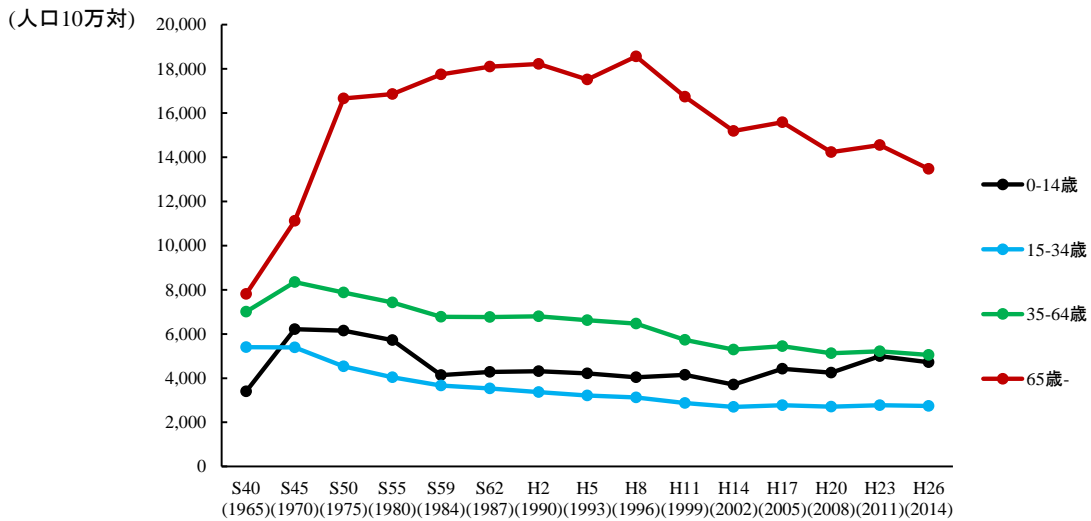


図2. 厚生労働省「患者調査」(平成26年)における各年代受療率の推移  
内閣府 平成28年度高齢社会白書より

### 要介護の原因疾患と認知症

我が国の要介護の原因疾患(平成26年度)は、脳血管疾患(18%)、認知症(16%)、高齢による衰弱(13%)、転倒骨折(12%)、関節疾患(11%)の順となっている(厚生労働省2014)。平成16年度における要介護の原因疾患は、脳血管疾患(26%)、高齢による衰弱(16%)、転倒骨折(10.8%)、認知症(10.7%)、関節疾患(10.6%)であり、認知症の割合が急速に増加したことがわかる(図3)。認知症疾患治療ガイドライン2010(日本神経学会2010)によると、認知症は、「一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態」のことであり、近年メディアに多く取り上げられるようになったことから、社会的に注目度の高い疾患の一つとなった。認知症高齢者数は、2012年の時点で過去最高

の約 462 万人、認知症予備群である軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) は約 400 万人と推計されており、平成 37 年 (2025 年) には、認知症高齢者数は約 700 万人に上ることが推計されている (内閣府 2016)。認知症の中でも有病率の高いアルツハイマー型認知症、認知症予備軍である MCI 高齢者の特徴は、記憶機能が著しく損なわれるため、発症した本人が要介護状態に陥る。さらに、その周囲の介護者や家族に長期間にわたり負担をかけることで家族の介護負担が著しく増加する。近年の報告では、記憶をつかさどる脳の器官である海馬周辺の領域が顕著に萎縮することが知られている (Raz et al. 2005, Raz et al. 2004)。しかしながら、現時点においては認知症の根本的な治療方法が明らかにされていないため、認知機能が正常な高齢者においても、軽度認知障害 (MCI) 高齢者においても、認知症発症前に何らかの予防活動を行うことが必要である。

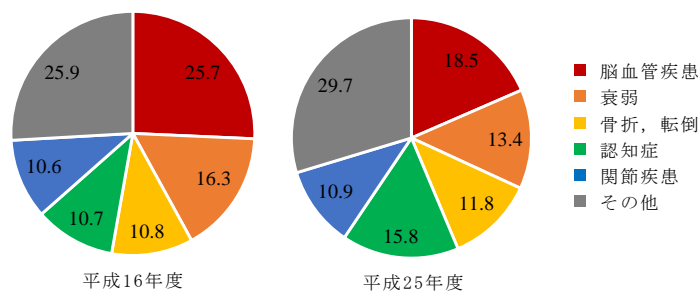


図3. 介護が必要となった主な原因の構成割合  
平成16年度 (左), 平成25年度 (右)

厚生労働省 国民生活基礎調査より

### 認知症とその予防

近年では、認知機能に問題のない地域高齢者や MCI 高齢者を対象とした研究で、認知機能と関連する因子として、身体的な体力 (身体機能, 有酸素能) との関連が報告されている (Blankevoort et al. 2013, Donoghue et al. 2012, Erickson et al. 2009, Erickson et al. 2011)。米国における大規模調査の総説によると、アルツハイマー型認知症発症において、身体不活動, 鬱, 喫煙, 高血圧, 低教育年数, 肥満, 糖尿病がそのリスク要因であるが、身体不活動はアルツハイマー型認知症発症に最も寄与率が高い要因であったことが報告されている (Barnes and Yaffe 2011)。高齢者の脳容積と有酸素能の関連を検討した研究では、横断調査において認知症のない高齢者の海馬容積と有酸素能が正相関することが報告されている (Erickson et al. 2009)。また、同研究グループから、6 か月間の有酸素運動介入は全脳容積が増加すること, 1 年間の有酸素運動介入は海馬容積を増加させることが報告されている (Erickson et al. 2011)。

そのため、身体機能や有酸素能が低下している高齢者は認知機能が低下している可能性があり、高齢者の身体機能や有酸素能を評価することは、認知機能低下者のスクリーニング法として有効である可能性がある。驚くべきことに、近年では、身体機能及び有酸素能は脳容積とも関連することが報告されており (Erickson et al. 2009, Makizako et al. 2013a, Makizako et al. 2013b, Makizako et al. 2011, Nadkarni et al. 2014, Yamada et al. 2013), 身体機能や有酸素能力の低下は、脳機能 (認知機能) のみならず脳の形態的な変異における簡便なスクリーニングツールである可能性がある。しかしながら、身体機能、有酸素能力と脳容積の関連を示した研究は少なく、多くの地域で検証し、データを蓄積する必要がある。また、身体機能や認知機能は人種や文化において異なるため、日本人高齢者における知見を蓄積していく必要がある。

本研究は地域高齢者を対象とした身体機能、認知機能及び脳容積の関連を明らかにすることを目的とした。

#### Key words

地域高齢者, 身体機能, 認知機能, 脳萎縮, Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)

Community dwelling elderly, Physical performance, Cognitive performance, Brain atrophy, Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)



## 第1章 高齢者の身体機能と認知機能の関係

### - 運動器不安定症リスクを有する高齢者の身体機能と認知機能の特徴 -

#### 1. 緒言

##### 運動器不安定症とは

運動器不安定症 (Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex: MADS) は、高齢者を対象とした運動器疾患の一つとして近年新たに制定された疾患である。MADS は「高齢化にともなって運動機能低下をきたす運動器疾患により、バランス能力および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」のここといい、2006年に日本整形外科学会、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科学会が合同で提唱している (日本整形外科学会)。MADS は、近年広く知られるようになったロコモティブシンドローム (Nakamura 2008) と混同されることがあるが、ロコモティブシンドロームは広義の概念であり、運動器疾患である MADS は、ロコモティブシンドロームに該当する一部の者が有病していることになる。

##### MADS の目的と診断基準

MADS の目的は、MADS 該当者に対して運動療法などの治療を早期に行い、重篤な運動器障害への進行や、要介護状態への転嫁を防ぐこと (日本整形外科学会) である。MADS は、従来の疾患と異なり予防的な概念を含んでいることが特徴である。MADS の診断基準は、高齢化にともなって運動機能低下をきたす 11 の運動器疾患または状態の既往があるか、または罹患している者であり、日常生活自立度が「J: 生活自立」または「A: 準寝たきり」に相当し、ならびに運動機能の評価基準として開眼片足立ち起立時間が 15 秒未満または、3m Timed Up and Go (TUG) の所要時間が 11 秒以上に該当する者である (表 1)。MADS の該当基準に含まれる運動機能低下をきたす 11 の疾患に着目すると、そのうち 9 つは整形外科的疾患及び下肢切断に該当し、MADS と診断されない場合でも単独で医療機関を受診しリハビリテーションや治療を収受できる運動器疾患を保有している。そのため、MADS が焦点を当てているのは、運動器疾患を保有している者の介護予防のみならず、長期入院による廃用、高頻度転倒といった運動器の機能低下を有している可能性が高い者に対して運動機能評価を実施し、リスクがより高い高齢者に予防的に診療を受診させることにある。つまり、MADS は運動機能評価基準に該当するか否かを問う運動機能評価的な疾患であると解釈することができる (伊藤 博元 2007)。

##### MADS の運動機能評価基準の利点

厚生労働省によると、平成 25 年度の介護が必要となった原因疾患は、脳血管疾患 (18%)、認知症 (16%)、高齢による衰弱 (13%)、転倒骨折 (12%)、関節疾患 (11%) と報告されている (内閣府 2016) (図 1)。転倒骨折、関節疾患を、合わせて運動器疾患ととらえるとその割合は約 23% にのぼる。そのため、高齢化の進む我が国においては、運動器疾患の発症を防ぐために、運動機能の低下した高齢者を早期発見することは、介護予防における重要な要素である。しかしながら、地域における調査においては、専門医や専門の知識を持った技術者が存在している環境を整えることは容易ではない。開眼片足立ちまたは TUG による運動機能評価は、ストップウォッチのみにて実施できる極めて簡便で迅速なテスト項目である。そのため、日常生活自立度判定基準ランクが生活自立 (J) である者を対象として、開眼片足立ちと TUG を行うことは、地域における介護予防において、より簡便に運動器疾患や転倒などのリスクの高い高齢者をスクリーニングすることができる方法の一つであると推察できる。

#### **MADS における先行研究と今後の課題**

地域高齢者を対象とした MADS の運動機能評価基準を用いた先行研究では、MADS 該当者の身体機能低下、認知機能低下が報告されている (Kubo et al. 2012a; 2012b; 2012c, 久保ほか.; 2011a; 2011b; 2012a; 2012b; 2012c; 2013)。そのため、MADS に該当する地域高齢者は、開眼片脚立ち、TUG のみならず、筋力や歩行機能といった身体機能の低下を呈しているのみならず、認知機能の低下も認められると考えられる。しかしながら、MADS 該当者と非該当者の身体機能、認知機能を比較するにあたり、先行研究では交絡因子の影響が十分に考慮されておらず、MADS 該当者の身体機能及び認知機能の低下が、MADS に該当したことで認められる低下であるのか、または、加齢、性などの交絡因子の影響であるのかはいまだ明らかとなっていない。さらに、MADS 該当者の認知機能においては低下が認められていない報告 (Kubo et al. 2012c) もあり、不明な点が多い。そこで、本研究の目的は、地域自立高齢者を対象に MADS の運動機能評価基準を用い、MADS 該当者と非該当者における身体機能及び認知機能の差異を検証すること、また、解析は交絡因子に考慮し、性別、年代別の特徴を明らかにすることとした。

表1. 運動器不安定症の該当基準

**運動機能低下をきたす11の疾患**

- 1 脊椎圧迫骨折および各種脊柱変形 (亀背, 高度腰椎後弯・側弯など)
- 2 下肢骨折 (大骨頸部骨折など)
- 3 骨粗鬆症
- 4 変形性関節症 (股関節, 膝関節など)
- 5 腰部脊柱管狭窄症
- 6 脊髄障害 (頸部脊髄症, 脊髄損傷など)
- 7 神経・筋疾患
- 8 関節リウマチおよび各種関節炎
- 9 下肢切断
- 10 長期臥床後の運動器廃用
- 11 高頻度転倒

**機能評価基準**

- 1 日常生活自立度: ランクJまたはA (要支援+要介護1, 2)
- 2 運動機能 1) または2) に該当
  - 1) 開眼片脚起立時間15秒未満
  - 2) 3m timed up and go test 11秒以上

上記の運動機能低下をきたす11の疾患の既往または罹患及び機能評価基準のどちらか1つに該当する者

日本整形外科学会HPより引用

<http://www.joa.or.jp/public/locomo/mads.html>

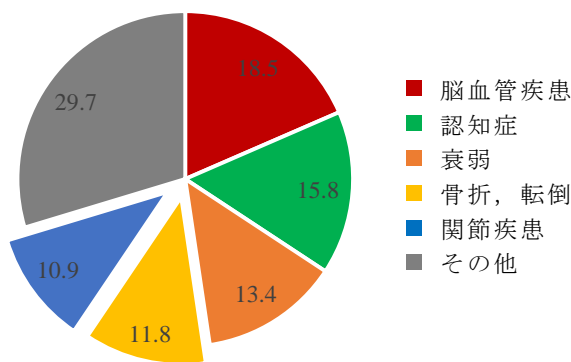


図1. 介護が必要となった主な原因の構成割合 (平成25年度)

厚生労働省 国民生活基礎調査より

## 2. 方法

### A. 対象者

本研究は、福岡大学と那珂川町における健康づくりに関わる包括連携事業「地域高齢者を対象とした体力科学的アプローチによる認知症とサルコペニア予防の研究事業」(福岡那珂川研究)である (Ikenaga et al. 2014, Michishita et al. 2015, Yamada et al. 2009, 道下ほか. 2013). 2011年1月1日時点で福岡県筑紫郡那珂川町に在住した65-99歳までの全住民7963名のうち、身体障がい者手帳及び、精神障がい者社会福祉手帳交付者、要支援及び要介護を除外した6185名を対象とし、全住民に郵送にて研究依頼状を送付した。2012年6月-2013年2月にかけて身体機能及び認知機能計測を実施し、延べ1073名が参加した。そのうち、データ不備のない640名(男性315名、女性325名、65-89歳)を解析対象とした(図2)。本研究は参加したすべての対象者からインフォームドコンセントを得ており、福岡大学倫理審査委員会の承認を得て実施した(11-04-01)。

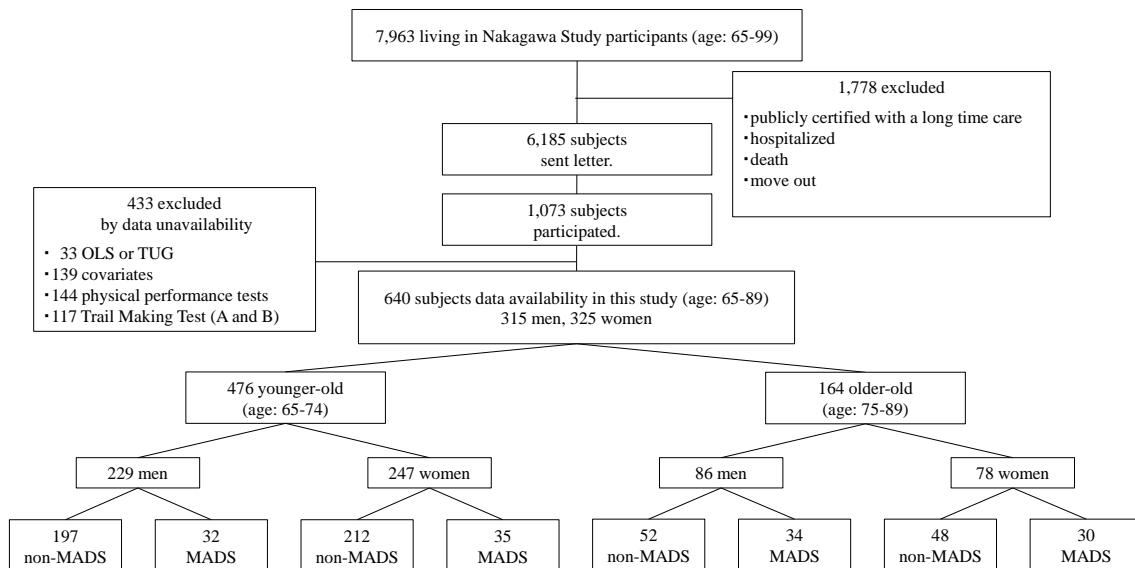


図2. 研究フローチャート.

OLS: One Leg Standing with open eyes. TUG: Timed Up and Go.  
MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex.

### B. 評価項目

#### (1) 身体機能

身体機能は、開眼片脚立ち、TUG、握力、膝伸展力、チェアスタンド、ファンクショナルリーチ、垂直跳び、歩行速度(通常、最大)の9項目を計測した。計測方法は新体力テスト実施要項(文

部科学省) 及び木村ら (木村ほか, 1989, Kimura et al. 2012) が報告している高齢者向けの体力診断バッテリーテストに準じて実施した。測定検者は、熟練した福岡大学身体活動研究所の研究者, 大学院生, ならびに大学生であった。

#### **開眼片脚立ち**

両手を腰に当て、合図と共に片足を地面から 5cm ほど遊離させ続けることができた時間を計測した。遊離脚が支持脚に触れた場合、遊離脚が地面に接地した場合、手が腰から離れた場合は計測を終了した。試技は左右どちらの脚で行っても良いこととした。最長 120 秒で打ち切りとし、30 秒未満で終了した場合は再度計測を行った。2 回実施した場合は最大値を採用した。

#### **Timed Up and Go (TUG) (Podsiadlo and Richardson 1991, Shumway-Cook et al. 2000)**

TUG は、素足になり、両足を肩幅程度に開き、ひじ掛けない椅子に着席した。合図と同時に立ち上がり、最大速歩の後 3m 先の目標物をターンし、再び椅子に着席するまでの時間を計測した。目標物は左右どちらからターンしても良いこととした。

#### **握力**

対象者は、足幅を肩幅程度に開いた立位姿勢で腕を下げ、スمدレー式デジタル握力計 (グリップ-D, T.K.K.5401, 竹井機器工業株式会社製) を人差し指の第二関節がほぼ直角になるよう握った。反動をつけないこと、握力計が身体に触れないことを教示し、左右 2 回ずつ計測を行った。記録は最大値を採用した。

#### **膝伸展力**

膝伸展筋力測定器 (片脚用筋力測定台; T.K.K.5715, テンションメーターD; T.K.K.5710e, 竹井機器工業株式会社製膝伸展計) を用いて行った。対象者は、測定器に座り、膝関節屈曲角度を 90 度となるよう調節した後、下腿部前面をベルトで固定した。膝伸展力をより正確に計測するため、両腕は胸の前で組むように教示した。計測は左右 2 回ずつ計測を行った。記録は最大値を採用した。

#### **チェアスタンド**

対象者は素足になり、両足を肩幅程度に開き椅子に浅く座り、両腕を胸の前に組んだ状態でひじ掛けない椅子に着席した。合図と共に両膝が完全に進展するまで立ち上がり、再び座位姿勢に戻るまでを 1 回とし 5 回完了するまでの時間を計測した。

#### **垂直跳び**

デジタル垂直跳び測定器 (ジャンプ-MD, T.K.K.5406, 竹井機器工業株式会社製) を用いて行った。対象者は、腰部に機器を取り付け、両手を腰に当てた立位をとった。助走をつけずに両膝

を屈曲して跳躍し、腰の移動距離を計測した。計測は2回実施し最大値を採用した。

#### **ファンクショナルリーチ**

対象者は、立位にて右腕を肩の高さまで挙上した姿勢をとった。肘を伸展させ右手を軽く握り、そこをゼロ点とした。左手を左大腿部の上におき、右腕を最大努力で前方に傾かせ、その移動距離を計測した。2回実施し、最大値を採用した。

#### **歩行速度**

歩行速度は、通常歩行速度、最大歩行速度の2種類を測定した。助走路（前後各2-3m）と、歩行路（10m）を通常の歩行速度及び最大の歩行速度で歩くよう指示した。速度の定常とみなせる6m区間の所要時間を計測した。被検者には「通常通りの速度で歩く」こと、「最大速度で歩く」ことを教示した。2回実施して平均値を採用し、m/秒で算出した。

本研究はMADSの機能評価基準に準じ、開眼片足立ち15秒未満またはTUG11秒以上に該当した者をMADS群、該当しなかった者を非該当群と定義した。

## **(2) 認知機能**

認知機能の測定は、パーティションで区切った個室を作成し、プライバシーの守られた空間にて、検者と1対1の面接方式で実施した。

#### **精神状態短時間検査: Mini-Mental State Examination (MMSE)**

MMSEは、世界的に広く用いられている認知症スクリーニング検査法である (Folstein et al. 1975)。時間や場所の見当識、記銘、計算、語想起などの項目による言語性の設問及び文章や図形を描く動作性の設問がある。30点満点で全般的な記憶機能を評価する検査である。本研究では100から7ずつ引き算していく計算課題（シリアル7）と単語の逆唱課題を含んでいる。MMSEの評価は先行研究に基づいて < 27 で認知機能低下とした (Kukull et al. 1994)。

#### **臨床認知症評価法: Clinical Dementia Rating (CDR)**

CDRは、認知症の程度を測定する検査法として用いられており、記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会の活動、家庭及び趣味、身の回りの世話の6項目を評価する検査である (Morris 1993)。評価は0点；正常、0.5点：認知症が疑わしい、1点：軽度認知症、2点：中度認知症、3点：重度認知症と評価される。そのため、本研究では  $CDR \geq 0.5$  を認知機能低下者と定義した。

#### **認知機能低下者の定義**

本研究は、国際的にも汎用性のある検査法である、MMSE及びCDRの両方を用い、 $MMSE < 27$  及び  $CDR \geq 0.5$  に該当した者を認知機能低下者 (cognitive impairment) と定義した。

### **実行機能検査: Trail Making Test part-A, part-B (TMT-A, TMT-B)**

TMT-A, TMT-B は、注意の持続性、また視覚的探索能力や視覚運動協調性の評価として用いられ、実行機能の指標として用いられている (Reitan 1955)。TMT-A は、数字のみで構成され、TMT-B は数字とひらがなで構成されている。TMT-A は、注意の選択性を反映するとされ「1-25」の数字を順につないでいきその完遂時間を測定する。TMT-B は注意の転換性と配分性を反映するとされ、「1-13」と「あ-し」を、「1-あ-2-い-3-う. . .」の順番で数位とひらがなを交互につなぎ完遂時間を測定する。対象者は、鉛筆を検査用紙から離さず、できるだけ速く最後まで完遂することとした。間違えた場合は、検者が指摘し、再度間違う前から続けさせた。本研究では、TMT-A, TMT-B の両方のデータが得られた者を解析対象とした。

### **論理的記憶検査: Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory I, II (WMS-R LM-I, LM-II)**

WMS-R LM-I, LM-II は、WMS-R の下位検査として用いられる論理的記憶検査である。エピソード記憶を測定する検査法であり、検者が話す短い話の物語を聞き、直後にそのまま再生する LM-I と、30 分経過してから再度再生する LM-II がある。復唱できた文節の数によって採点され、25 点満点で評価した。実際の検査で用いる物語は下記に示す通りである。

「会社の 講堂で 調理師として 働いている 北九州の 上田 恵子さんは 昨夜 大通りで 襲われ 5 万 8 千円を 奪われたと 駅前の 交番に 届け出た。彼女には 4 人の 幼い子供が いて 家賃の 支払いもあり 2 日間 親子は何も 食べていなかった。警官は この話に 同情して 彼女のために 寄付金を 集めた。」

### **(3) 身体活動量**

身体活動量は、3 軸加速度計 (EW4800, Panasonic 社製) を用いて計測した。3 軸加速度計を用いた身体活動量の測定方法、及び解析方法は先行研究に準じて実施した (Ikenaga et al. 2014, Michishita et al. 2015, Yamada et al. 2009)。対象者は 10 日間、3 軸加速度計を装着した。風呂、サウナ、水泳のような、水中での動作を伴う場合には加速度計を外すよう教示した。データは、初日及び最終日のデータは不採用とし、さらに、データが 300 歩/日未満、2METs を超える活動が 10 分/日以下の日を除外した。データの解析には、少なくとも 4 日以上ある者を対象とした。加速度計は、活動量を目視することで、対象者の活動量に何らかの影響が出ることを考慮し、目視できないよう数値を隠して配布した。

#### (4) アンケート調査

教育年数, 過去 1 年以内の入院経験, 既往歴, 喫煙歴は自記式のアンケートによって調査した. 既往歴は高血圧, 脳血管疾患, 糖尿病, 脂質異常症及び喫煙歴とした. 高血圧は, 降圧剤の服用, または, 体力測定会の会場で測定した血圧が収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上に該当する者とした. うつは老年期鬱尺度短縮版: Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage 1988) を用いて評価した.

#### (5) 統計処理

MADS 群と非該当群における群間比較は, 対象者特性の比較には対応のない T 検定を用いた. 既往歴, 喫煙歴, 過去 1 年以内の入院経験の比較には  $\chi^2$  検定を用いた. 対象者特性 (身長, 体重, BMI, 教育年数, 歩数, GDS) においては, 年齢を調節した共分散分析 (analysis of covariance) を用いた. 身体機能, ならびに認知機能の比較は, 対応のない T 検定及び共分散分析を用いた. 共変量は, 対応のない T 検定を用いて評価し, MADS 群と非該当群間で有意差が認められた項目である, 年齢, BMI, 教育年数, 歩数とした. 体重は, BMI と重複した項目になるため共変量から除外した.

MADS 群における MMSE < 27 及び CDR  $\geq$  0.5 に該当した認知機能低下者のオッズ比を, ロジスティック回帰分析を用いて算出した. 調整オッズ比の算出に用いた共変量は, 共分散分析と同様とした. 統計処理には SPSS ver.24 for windows パッケージ (IBM, Armonk, NY, USA) を用い, 有意水準は 5%未満とした.



### 3. 結果

#### A. 対象者特性 (表 2.1, 表 2.2)

本研究の前期高齢者の対象者特性を表 2.1, 後期高齢者の対象者特性を表 2.2 に示した. 前期高齢者男性 MADS 群は, 非該当群に比して, 体重, BMI が有意に高値を示し ( $P < 0.05$ ), 年齢を調節した場合であっても有意な関連が認められた ( $P < 0.05$ ). 前期高齢者女性 MADS 群では, 年齢 ( $P < 0.05$ ), 体重 ( $P < 0.01$ ) が有意に高値を示した. 年齢を調節した場合には, 体重 ( $P < 0.01$ ), BMI ( $P < 0.05$ ) が有意に高値を示した. 後期高齢者男性 MADS 群は, 年齢が有意に高値を示し ( $P < 0.01$ ), 教育年数 ( $P < 0.05$ ), 歩数 ( $P < 0.01$ ) が有意に低値を示した. 年齢を調節した場合, 歩数のみが有意に低値を示したが ( $P < 0.05$ ), 教育年数における有意差は認められなかった. 後期高齢者女性 MADS 群は, 年齢 ( $P < 0.05$ ), BMI ( $P < 0.01$ ) が有意に高値を示し, 歩数が有意に低値を示した ( $P < 0.01$ ). 年齢を調節した場合, 体重 ( $P < 0.05$ ), BMI ( $P < 0.01$ ) が有意に高値を示した. 一方, 歩数における有意差は認められなかった.

**表2.1. Physical parameters, comorbidities and physical history based on MADS groups in younger age groups.**

Variables	younger-old (n=476)			
	men (n=229)		women (n=247)	
	non-MADS (n=197)	MADS (n=32)	non-MADS (n=212)	MADS (n=35)
<b>Physical parameters, mean (SD)</b>				
Age, yrs	69.0 (2.7)	69.8 (2.6)	69.1 (2.5)	70.2 (2.8)*
Height, cm	163.4 (5.3)	163.2 (5.4)	150.6 (4.9)	151.7 (5.3)
Weight, kg	62.9 (8.2)	66.1 (9.5)*†	51.9 (7.1)	56.0 (10.4)**‡
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.5 (2.6)	24.8 (3.1)*†	22.9 (2.9)	24.3 (4.5)†
Education, yrs	12.6 (2.5)	12.3 (2.2)	11.7 (1.7)	12.0 (2.4)
steps, steps/day	7207 (3867)	7065 (4690)	6462 (2825)	5984 (3094)
GDS, score	2.3 (2.4)	3.1 (2.8)	2.4 (2.5)	2.6 (1.9)
<b>Comorbidities and physical history, n (%)</b>				
Hypertension	126 (64)	25 (78)	110 (52)	18 (51)
Stroke	5 (3)	1 (3)	1 (0)	1 (3)
Cerebral vascular disease	12 (6)	1 (3)	10 (5)	3 (9)
Diabetes mellitus	32 (16)	7 (22)	15 (7)	4 (11)
Hyperlipemia	36 (18)	5 (16)	49 (23)	12 (34)
Smoking status	147 (75)	23 (72)	16 (8)	3 (9)
Hospitalized on past year	24 (12)	4 (13)	14 (7)	2 (6)

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs non-MADS, unpaired T-test.

† $P < 0.05$ , ‡ $P < 0.01$  vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA): data adjusted for age.

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex. BMI: Body Mass Index. GDS: Geriatric Depression Scale.

**表2.2. Physical parameters, comorbidities and physical history based on MADS groups in older age groups.**

Variables	older-old (n=164)			
	men (n=86)		women (n=78)	
	non-MADS (n=52)	MADS (n=34)	non-MADS (n=48)	MADS (n=30)
<b>Physical parameters, mean (SD)</b>				
Age, yrs	77.5 (2.6)	80.5 (4.2)**	77.6 (2.4)	79.2 (3.5)*
Height, cm	161.2 (4.1)	160.7 (4.9)	149.0 (5.2)	147.7 (4.8)
Weight, kg	62.7 (8.2)	62.0 (9.5)	48.7 (6.0)	51.9 (8.9) <sup>†</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.1 (3.0)	24.0 (3.1)	21.9 (2.5)	23.7 (3.3)** <sup>‡</sup>
Education, yrs	12.0 (2.9)	10.6 (3.0)*	10.3 (2.0)	10.1 (1.8)
steps, steps/day	6602 (4067)	4233 (1937)** <sup>†</sup>	5087 (2258)	3838 (2228)*
GDS, score	2.4 (2.2)	2.3 (2.2)	2.3 (2.5)	2.7 (3.0)
<b>Comorbidities and physical history, n (%)</b>				
Hypertension	32 (62)	27 (79)	28 (58)	18 (60)
Stroke	6 (12)	1 (3)	2 (4)	0 (0)
Cerebral vascular disease	10 (19)	7 (21)	6 (13)	4 (13)
Diabetes mellitus	8 (15)	4 (12)	4 (8)	2 (7)
Hyperlipemia	14 (27)	5 (15)	13 (27)	9 (30)
Smoking status	32 (62)	27 (79)	4 (8)	2 (7)
Hospitalized on past year	5 (10)	4 (12)	4 (8)	2 (7)

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs non-MADS, unpaired T-test.

<sup>†</sup>P < 0.05, <sup>‡</sup>P < 0.01 vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA): data adjusted for age.

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex. BMI: Body Mass Index. GDS: Geriatric Depression Scale.

## B. MADS 該当率 (表 3)

MADS 群の該当率を表 3 に示した。該当率は、開眼片脚立ち 15 秒未満、TUG 11 秒以上、開眼片脚立ち 15 秒未満かつ TUG 11 秒以上と 3 項目に分類して表記した。MADS の運動機能評価基準である開眼片脚立ち 15 秒未満、または TUG 11 秒以上に該当した者 (MADS 群) は、前期高齢者男女共に 14%、後期高齢者男性 40%、女性 38%であった。そのうち、開眼片脚立ち 15 秒未満に該当した者は前期高齢者男女共に 14%、後期高齢者男性 40%、女性 38%であったが、TUG 11 秒以上に該当した者は、前期高齢者男性 0%、女性 0.4%、後期高齢者男性 3%、女性 4%であった。

**表3. Percentage of MADS.**

variables	younger-old (n=476)		older-old (n=164)		all (n=640)	
	men (n=229)	women (n=247)	men (n=86)	women (n=78)	men (n=315)	women (n=325)
	MADS	32 (14)	35 (14)	34 (40)	30 (38)	66 (21)
OLS < 15s.	32 (14)	35 (14)	34 (40)	30 (38)	66 (21)	65 (21)
TUG ≥ 11s.	0 (0)	1 (0.4)	3 (3)	3 (4)	3 (1)	4 (1)
OLS < 15s. and TUG ≥ 11s.	0 (0)	1 (0.4)	3 (3)	3 (4)	3 (1)	4 (1)

n (%).

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex.

OLS: One Leg Standing with open eyes. TUG: Timed Up and Go.

MADS: OLS < 15s and/or TUG ≥ 11s.

### C. 身体機能特性 (表 4.1, 表 4.2)

表 4.1 に, 前期高齢者, 表 4.2 に後期高齢者における身体機能特性を示した. 前期高齢者男性 MADS 群は, 非該当群に比して握力, 膝伸展力, 垂直跳びが有意に低値を示し ( $P < 0.05$ ), チェアスタンド ( $P < 0.01$ ) が有意に高値を示した. 交絡因子 (年齢, BMI, 教育年数, 歩数) を調整したモデルにおいては, 握力 ( $P < 0.05$ ), 膝伸展力, 垂直跳び (それぞれ  $P < 0.01$ ) が有意に低値を示し, チェアスタンド ( $P < 0.05$ ) が有意に高値を示した. 前期高齢者女性 MADS 群は, 垂直跳び, 通常歩行速度, 最大歩行速度が有意に低値を示した ( $P < 0.01$ ). 交絡因子を調整した場合, 垂直跳び ( $P < 0.01$ ), 通常歩行速度, 最大歩行速度 (それぞれ  $P < 0.05$ ) が有意に低値を示した. 後期高齢者男性 MADS 群は, 握力, 膝伸展力, 垂直跳び (それぞれ  $P < 0.01$ ), 通常歩行速度 ( $P < 0.05$ ) が有意に低値を示し, 交絡因子を調整した場合には, 握力が有意に低値 ( $P < 0.01$ ) を示した. 一方, 膝伸展力, 垂直跳び, 通常歩行速度の有意差は消滅した. 後期高齢者女性 MADS 群においては, 垂直跳び ( $P < 0.05$ ), 最大歩行速度 ( $P < 0.01$ ) が有意に低値を示した. 交絡因子を調整した場合には, 最大歩行速度が有意に低値 ( $P < 0.05$ ) を示したが, 垂直跳びにおける有意差が消滅した.

**表4.1. Physical performance based on MADS groups in younger age group.**

Variables	younger-old (n=476)			
	men (n=229)		women (n=247)	
	non-MADS (n=197)	MADS (n=32)	non-MADS (n=212)	MADS (n=35)
One Leg Standing with open eyes, sec	71.7 (39.3)	8.9 (3.4)**‡	70.7 (38.0)	8.8 (3.3)**‡
Timed Up and Go <sup>§</sup> , sec	6.8 (1.1)	7.0 (1.1)	6.8 (1.1)	7.5 (1.5)**‡
Hand Grip Strength, kg	37.0 (4.9)	34.8 (5.8)*†	23.8 (4.1)	22.4 (4.2)
Knee Extension Strength, kg	45.5 (11.1)	41.3 (10.5)**‡	28.6 (6.7)	26.3 (7.1)
Chair Stand <sup>§</sup> , sec	7.5 (1.6)	8.6 (1.7)**‡	7.5 (1.9)	8.1 (1.9)
Functional Reach, cm	39.5 (5.4)	39.9 (5.4)	38.5 (5.3)	37.0 (5.7)
Vertical Jump, cm	25.5 (6.1)	22.6 (5.9)*†	18.5 (3.6)	15.7 (4.9)**‡
Preferred Gait Speed, m/sec	1.36 (0.21)	1.33 (0.16)	1.37 (0.20)	1.28 (0.16)**†
Maximal Gait Speed, m/sec	2.00 (0.26)	1.96 (0.25)	1.86 (0.24)	1.73 (0.22)**†

mean (SD), <sup>§</sup>lower score indicates better performance. MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs non-MADS, unpaired T-test.

† $P < 0.05$ , ‡ $P < 0.01$  vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA).

ANCOVA: data adjusted for age, BMI, education and steps.

**表4.2. Physical performance based on MADS groups in older age group.**

Variables	older-old (n=164)			
	men (n=86)		women (n=78)	
	non-MADS (n=52)	MADS (n=34)	non-MADS (n=48)	MADS (n=30)
One Leg Standing with open eyes, sec	48.9 (32.1)	7.3 (3.3) **‡	51.8 (35.7)	7.6 (3.9) **‡
Timed Up and Go <sup>§</sup> , sec	7.2 (1.2)	7.9 (1.5) *	7.3 (1.1)	8.4 (1.6) **†
Hand Grip Strength, kg	35.9 (4.8)	31.6 (5.4) **‡	23.1 (3.8)	21.9 (3.8)
Knee Extension Strength, kg	40.5 (8.0)	35.5 (9.1) **	24.9 (4.9)	23.7 (5.9)
Chair Stand <sup>§</sup> , sec	8.2 (2.0)	9.0 (2.0)	8.6 (2.5)	9.5 (2.7)
Functional Reach, cm	39.5 (5.1)	37.0 (6.9)	36.9 (5.0)	34.9 (6.0)
Vertical Jump, cm	21.3 (4.8)	17.4 (4.9) **	15.7 (3.5)	13.6 (3.4) *
Preferred Gait Speed, m/sec	1.36 (0.22)	1.26 (0.20) *	1.31 (0.22)	1.22 (0.22)
Maximal Gait Speed, m/sec	1.87 (0.22)	1.80 (0.33)	1.78 (0.24)	1.59 (0.28) **†

mean (SD), <sup>§</sup>lower score indicates better performance. MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs non-MADS, unpaired T-test.

†P < 0.05, ‡P < 0.01 vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA).

ANCOVA: data adjusted for age, BMI, education and steps.

#### D. 認知機能特性 (表 5.1, 表 5.2, 表 6)

前期高齢者の認知機能特性を表 5.1, 後期高齢者の認知機能特性を表 5.2 に示した。前期高齢者男性 MADS 群は, 非該当群に比して TMT-A が有意に高値を示した (P < 0.05)。この関連は交絡因子 (年齢, BMI, 教育年数, 歩数) を調整した場合においても有意であった (P < 0.05)。前期高齢者女性 MADS 群は, 非該当群に比して MMSE が有意に低値を示し (P < 0.01), TMT-B が有意に高値を示した (P < 0.05)。交絡因子を調整した場合においても, MMSE, TMT の関連は有意であった (それぞれ P < 0.05)。後期高齢者男女においては, いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

認知症スクリーニング検査として用いられる MMSE, CDR のカットオフ値 (MMSE < 27 及び CDR ≥ 0.5) を用いて定義した認知機能低下者のオッズ比を表 6 に示した。MADS 群の前期高齢者男女は, 非該当群に比してオッズ, 調整オッズ共に有意に高値であった (前期高齢者男性: オッズ比: 5.49, 95%信頼区間 1.39-21.7, P < 0.05; 調整オッズ比: 4.62, 95%信頼区間: 1.08-19.8, P < 0.05; 前期高齢者女性: オッズ比: 6.53, 95%信頼区間: 1.26-33.8, P < 0.05; 調整オッズ比: 6.09, 95%信頼区間: 1.03-35.9, P < 0.05)。後期高齢者男女において, 有意な関連は認められなかった。

**表5.1. Cognitive functions based on MADS groups in young age group.**

variables	younger-old (n=476)			
	men (n=229)		women (n=247)	
	non-MADS (n=197)	MADS (n=32)	non-MADS (n=212)	MADS (n=35)
MMSE, score	28.5 (1.5)	27.8 (2.9)	28.9 (1.3)	28.2 (1.9) **†
WMS-R LM-I, score	9.8 (3.4)	8.6 (4.7)	10.8 (3.7)	9.9 (3.4)
WMS-R LM-II, score	8.3 (3.4)	7.4 (4.6)	9.2 (3.6)	7.9 (3.7)
TMT-A <sup>§</sup> , sec	87.2 (25.2)	101.7 (35.5) **†	85.3 (21.8)	95.1 (28.5)
TMT-B <sup>§</sup> , sec	115.2 (37.9)	127.5 (38.6)	109.8 (33.7)	126.3 (43.5) *†

mean (SD). <sup>§</sup>lower score indicates better performance.

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex. MMSE: Mini-Mental State Examination.

WMS-R LM: Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory. TMT: Trail Making Test.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs non-MADS, unpaired T-test.

†P < 0.05, ‡P < 0.01 vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA).

ANCOVA: data adjusted for age, BMI, education and steps.

**表5.2. Cognitive functions based on MADS groups in older age group.**

variables	older-old (n=164)			
	men (n=86)		women (n=78)	
	non-MADS (n=52)	MADS (n=34)	non-MADS (n=48)	MADS (n=30)
MMSE, score	27.4 (2.2)	27.1 (2.2)	27.9 (2.3)	28.0 (2.2)
WMS-R LM-I, score	8.6 (3.6)	8.1 (3.4)	9.4 (3.5)	8.9 (3.8)
WMS-R LM-II, score	7.2 (3.6)	6.9 (3.2)	7.7 (3.6)	7.0 (3.9)
TMT-A <sup>§</sup> , sec	101.1 (34.2)	106.5 (29.3)	102.5 (37.8)	111.4 (32.2)
TMT-B <sup>§</sup> , sec	145.8 (51.2)	167.1 (63.0)	134.5 (45.3)	148.9 (57.8)

mean (SD). <sup>§</sup>lower score indicates better performance.

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex. MMSE: Mini-Mental State Examination.

WMS-R LM: Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory. TMT: Trail Making Test.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs non-MADS, unpaired T-test.

†P < 0.05, ‡P < 0.01 vs non-MADS, analysis of covariance (ANCOVA).

ANCOVA: data adjusted for age, BMI, education and steps.

**表6. Logistic regression analysis for cognitive impairment on MADS.**

Models	younger-old (n=476)		older-old (n=164)	
	men (n=229)	women (n=247)	men (n=86)	women (n=78)
	OR (95% CI)			
crude	5.49 (1.39-21.7)*	6.53 (1.26-33.8)*	0.86 (0.23-3.18)	0.78 (0.18-3.38)
adjusted	4.62 (1.08-19.8)*	6.09 (1.03-35.9)*	0.60 (0.12-2.98)	0.35 (0.06-2.04)

Logistic regression analysis. \*P < 0.05. OR: Odds Ratio. CI: Confidence Interval.

MADS: Musculoskeletal Ambulation Disorder Symptom Complex.

Cognitive impairment: Mini-Mental State Examination < 27 and Clinical Dementia Rating ≥ 0.5.

Adjusted model: data adjusted for age, BMI, education and steps.

## 4. 考 察

### 本研究のまとめ

本研究は、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の身体機能及び認知機能特性を明らかにすることであった。MADS 該当者の身体機能特性を調査した先行研究では、MADS 該当者の筋力、歩行機能が低下していることが報告されている (Kubo et al. 2012a; 2012b; 2012c, 久保ほか. ;2011a; 2011b; 2012a; 2012b; 2012c; 2013)。地域における MADS 高齢者を対象に、身体機能の特徴を検討している久保らは、地域高齢者 320 名 (73.7±7.0 歳) において、MADS に該当する高齢者は、該当しない高齢者に比して、歩行能力 (歩行速度, 10m 障害物歩行時間), 筋力 (握力, 大腿四頭筋力) が低下していたことを報告している (久保ほか. 2011a)。また、性、年齢を調整した場合には、歩行速度及び 10m 障害物歩行時間のみが有意に劣っていたことを報告している (久保ほか. 2012c)。さらに、地域高齢者 522 名 (73.1±7.3 歳, 男性 104 名, 女性 418 名) を対象に、MADS に該当する高齢者の身体機能を検討したところ、大腿四頭筋力及び歩行能力 (歩行速度, 10m 障害物歩行時間, 6 分間歩行距離) が、年齢、性別に独立して有意に劣っていることを報告している (Kubo et al. 2012a)。これらより、久保らは、MADS は歩行能力の低下を主体とする疾患であることを示唆している。本研究の結果は、これらの先行研究に加え、MADS の運動機能評価基準に該当する地域高齢者の身体機能が、いずれの年代、性別においても有意に低下しており、前期高齢者 MADS 群においては、後期高齢者 MADS 群に認められた低下項目よりも、より多くの身体機能が低下していることを初めて明らかにした。

### MADS の身体機能低下と性差

本研究の MADS 群に認められた身体機能低下において、男性では、特に筋力系に、女性においては、歩行能力系の低下が認められた。そのため、身体機能の低下には性差があることが明らかとなった。久保らは、地域高齢者 294 名 (男性 59 名, 女性 235 名) を対象に、MADS と身体機能の関係について検討したところ、MADS 該当女性においては、MADS 非該当女性に比して大腿四頭筋力、握力、歩行速度、10m 歩障害物歩行速度、6 分間歩行距離が有意に低下していたが、男性においてはこれらの低下を認めていない (久保ほか. 2012b)。その理由として久保らは、男性の対象者が少数であったことから、男性における身体機能の低下を検証することが困難であったことを研究の限界として述べている。したがって、本研究は MADS の運動機能評価基準に該当する男性においても、身体機能の低下が認められることを初めて明らかにした。

### MADS の身体機能低下に関わる要因

興味深いことに、本研究の前期高齢者男女 MADS 群及び後期高齢者女性 MADS 群は、同年代、同性の非該当群に比して、過体重もしくは高 BMI という特徴的な身体特性を有していた。日本人中高齢者を対象として運動器疾患のリスクファクターを検証した先行研究では、その因子として性（女性）、高 BMI、加齢、メタボリックシンドロームが報告されている（Shiozaki et al. 1999, Sudo et al. 2008, Yoshimura et al. 2011）。Sudo et al. は、日本人高齢者 598 名（男性 205 名、女性 393 名）を対象に横断的に変形性膝関節症の関連因子を検討した。その結果、変形性膝関節症保有と強く関連していた因子は、高 BMI、女性、加齢、高骨密度であったことを報告している（Sudo et al. 2008）。日本人中高齢者男女 1690 名（男性 596 名、女性 1094 名）を対象に、変形性膝関節症とメタボリックシンドロームの関連を横断的に検討した Yoshimura et al. は、メタボリックシンドロームの該当基準に該当した項目が多いほど、変形性膝関節症を保有している調整オッズが有意に高かったこと、ならびに、変形性膝関節症の有病率に性差が認められたことを報告している（Yoshimura et al. 2011）。メタボリックシンドロームと変形性膝関節症の関連のメカニズムとして、Yoshimura et al. は、体重の増加に伴う軟骨変性やインスリン抵抗性の増大が、全身性の炎症を引き起こし、筋線維の減少及び筋疲労を誘発した結果、バランス能力などの身体機能の低下をきたすこと（Conaghan et al. 2005, Kornaat et al. 2009, Rojas-Rodriguez et al. 2007）を指摘している（Yoshimura et al. 2011）。また変形性関節症有病率の性差においては、遺伝的な違い、身体構造上の差異、ならびに軟骨の硬度の差異といった因子の影響（Sudo et al. 2008）、生活習慣病の有病率、身体活動量の差異といった、男女のライフスタイルの違い（Yoshimura et al. 2011）が、背景因子として関与していることが示唆されている。本研究では、変形性関節症の有病率や炎症マーカーといった因子の関与を明らかにすることはできないが、性差によって異なると考えられる運動器疾患の保有や無症状の炎症、ならびに身体構造の違いが、MADS 高齢者における身体機能の低下に関与した可能性がある。今後の研究で、医師の診断に基づく関節疾患の有無や、整形外科的疾患の有無、バイオマーカーにおいて調査することで明らかにすることができるであろう。

#### **MADS 後期高齢者男性の身体特性**

一方、後期高齢者男性は、前期高齢者 MADS 群で観察された過体重、あるいは高 BMI といった特徴は有していなかった。そのため、後期高齢者 MADS 群の身体機能低下に及ぼす体格の影響は少ないと推察できる。本研究の後期高齢者男性 MADS の特徴として身体活動量の低下が認められた。地域高齢者を対象とした、身体機能と身体活動量の関連を報告している先行研究では、身体活動量が低下している高齢者は、身体機能の低下を呈していることが多数報告されている（Ikenaga et al. 2014, Kozakai R 2005, Tsunoda et al. 2013, 角田ほか. 2010）。特に、我々は、低

身体活動の男性高齢者 (70-79 歳) は、年齢、BMI、体脂肪率に独立して、膝伸展力ならびに最大歩行速度が低値であることを報告しており (Ikenaga et al. 2014)、高齢者における身体機能の維持には、加齢や栄養状態に独立して、身体活動量を一定量以上維持することも重要であると考えられる。そのため、本研究の後期高齢者 MADS 群に認められた身体機能低下の背景には、日常生活が活発でないことが影響していた可能性がある。しかしながら、本研究の後期高齢者男性 MADS 群の身体機能低下は、握力においてのみ認められており、下肢筋力や歩行機能における低下は認められなかった。我が国の後期高齢者を対象とした身体機能と身体活動量における報告はいまだ多くなく、また、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の身体活動量を 3 軸加速度計によって評価している研究は、本研究が初めてである。今後、多くの地域高齢者を対象とした研究を実施し、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の身体機能、身体活動量の調査を行うことで、MADS 高齢者の実態を明らかにすることができると考えられる。

#### **MADS の認知機能低下**

MADS の診断基準に該当した高齢者における、認知機能を検討した報告は多くない。地域高齢者のうち MADS に該当した 79 名 (78.1±5.2 歳) と、該当しない 241 名 (72.2 歳±7.0 歳) の MMSE 及び TMT を比較した久保らは、MADS 群の MMSE が有意に低下していたことを報告している (久保ほか. 2011a)。しかしながら、加齢の影響を考慮しておらず、MADS 該当者の MMSE の低下が、加齢の影響に独立したものであったかどうか明らかではない。これを踏まえて本研究では、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の認知機能を検証するにあたり、年代、性別に分類し、共変量を考慮したうえで実施した。その結果、MADS 群の認知機能低下は前期高齢者 MADS 群のみで認められ、男性では TMT-A、女性では MMSE、TMT-B が低下しており、MADS 群は男女共に MMSE 及び CDR で定義した認知機能低下者のオッズ比においても有意に高値であることを明らかにした。我々の知る限り、本研究は MADS の運動機能評価基準に該当する前期高齢者の認知機能が、交絡因子 (年齢、BMI、教育年数、歩数) に独立して、同年代の非該当群高齢者に比して有意に低下していることを示した初めての報告である。

#### **MADS 認知機能低下に関わる要因**

本研究の MADS 群は、開眼片脚立ち及び TUG を用いて評価しており、MADS に該当した高齢者は、開眼片脚立ち 15 秒未満で該当した者の割合が極めて高かった (Table 2)。そのため、本研究の MADS 群の特徴は、バランス能力が極めて低下している集団であることがうかがえる。開眼片脚立ち 15 秒未満の高齢者の認知機能について検討した Kubo et al. は、地域高齢者 507 名を対象に、開眼片脚立ち 15 秒未満に該当した群 (203 名) と非該当群 (304 名) の MMSE、TMT



を、年齢を調節して比較したところ、開眼片脚立ち 15 秒未満に該当した高齢者の MMSE, TMT は有意に低下していなかったことを報告している (Kubo et al. 2012c). Kubo et al. は、開眼片脚立ち 15 秒未満の高齢者の認知機能が低下していなかった理由として、地域で自立した高齢者を対象にしていたことを理由に挙げているが、性別、年代別の認知機能特性は検討されていなかった。一方で、Tabara et al. は、地域中高齢者 1387 名 (男性 546 名, 女性 841 名,  $67\pm 8$  歳) を対象に、開眼片脚立ち、認知機能及び脳血管病変の関連を検討したところ、開眼片脚立ちが 20 秒未満であった高齢者は、総合的な認知機能低下者の割合が有意に高く、無症状の脳小血管病変を持つ者の割合も有意に高かったことを報告している (Tabara et al. 2015). これらの結果から Tabara et al. は、脳が身体のあらゆる機能をつかさどることから、身体機能低下は、認知機能低下ならびに無症状の脳小血管病変と関連したのではないかと述べている (Tabara et al. 2015). さらに、Kido et al. は、認知症でない高齢者 390 名 ( $67\pm 7$  歳), アルツハイマー型認知症高齢者 21 名 ( $79\pm 6$  歳) を対象に、バランス能力及び Mobility と脳萎縮の関連を検討したところ、開眼片脚立ちの記録は、認知機能低下を伴う高齢者において有意に低下し、開眼片脚立ちが 40 秒実施できなかった高齢者は、脳萎縮度が有意に高かったことも報告している (Kido et al. 2010). これらより、Kido et al. は、バランス能力の低下は、病的な認知機能障害や脳萎縮のマーカーであると述べている (Kido et al. 2010). これらの先行研究と本研究の結果は、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の認知機能低下の背景に、無症状の脳病変や病的な認知機能障害が関与していることを示唆している。今後、脳の形態的変化を加味した調査を実施することで、MADS 群における認知機能低下のメカニズムを明らかにできると考えられる。

#### **MADS 身体機能及び認知機能低下の年代差**

一方で、後期高齢者 MADS 群においては、同年代、同性の非該当群に比して、前期高齢者で認められたような多項目にわたる身体機能低下は認められず、認知機能においては、いずれの項目においても有意な低下は認められなかった。これらより、MADS の運動機能評価基準に該当する高齢者の心身機能低下は、年代 (前期/後期高齢者) によって異なることが初めて明らかとなった。心身機能低下に、このような年代差が認められた理由としては、MADS の運動機能評価基準のカットオフ値が影響していると考えられる。MADS の運動機能評価基準は、TUG 11 秒以上または開眼片脚立ち 15 秒未満に該当することである。開眼片脚立ちの持続時間は、加齢と共に低下することが知られている (木村ほか. 1989, Kimura et al. 2012). 坂田らは、65 歳以上の地域高齢者 878 名 (男性 293 名, 女性 585 名) を対象に開眼片脚立ちと年齢の関連を検討したところ、開眼片脚立ちが平均で 15 秒未満となる年齢は、男性 80.9 歳, 女性 78.8 歳であったことを報告して

いる (坂田ほか, 2007). TUG は, 敏捷性, 歩行機能, バランス能力といった下肢機能を複合した Functional Mobility を評価する身体機能検査である (Podsiadlo et al. 1991). 坂田らは, 地域高齢者 228 名 (75.6±5.8 歳, 男性 87 名, 女性 141 名) において TUG と年齢の関連を検討したところ, TUG は加齢と共にその記録が延長し, 基準値である 11 秒以上に該当する年齢は 79.9 歳であったことを報告している (坂田ほか, 2007). 地域高齢者 1317 名 (60-92 歳, 男性 512 名, 女性 805 名) を対象に, 年齢別の TUG 基準値を示した中谷らは, 80 代以上の高齢者において最も劣っている (very poor) 基準値が, 男性  $\geq 9.01$  秒, 女性  $\geq 8.55$  秒であったことを報告している (中谷 敏昭 et al. 2008). これらより, 開眼片脚立ち 15 秒未満は 80 歳前後, TUG 11 秒以上は, 80 歳以上の体力水準に該当すると考えられる. これらの報告と, 本研究の結果を踏まえると, 加齢の影響をあまり受けていない前期高齢者の集団においては, MADS の運動機能評価基準を用いることで, 有意な心身機能低下者を検出することが可能であったが, 加齢の影響における体力及び認知機能低下を伴う, 後期高齢者の集団においては, MADS の運動機能評価基準に該当した場合であっても, 同年代の後期高齢者の体力及び認知機能の水準と大きく違わなかったため, 心身機能における有意差が得られなかったと考えられる.

#### **MADS 運動機能評価基準の該当率**

本研究の MADS 群は, 開眼片脚立ちまたは TUG のカットオフ値に該当した者であるが, 開眼片脚立ち 15 秒未満の該当率は男性 21% (66 名), 女性 21% (65 名) であったのに対し, TUG 11 秒以上に該当した高齢者は, 男性 1% (3 名), 女性 1% (4 名) と開眼片脚立ちに比べ極端に少数であった. また, 本研究の結果から, 後期高齢者に MADS の運動機能評価基準を用いて評価した場合, 顕著な心身機能低下者を検出しにくいことが示唆された. 地域高齢者 522 名 (73.1±7.3 歳) を対象に, MADS の運動機能評価基準の該当率について検討している久保らは, TUG 11 秒以上に該当した地域高齢者はわずか 11 名 (2.1%) と極めて低値であったことを報告しており, MADS の運動機能評価基準においては, TUG 11 秒以上または開眼片脚立ち 15 秒未満のいずれかに該当することで診断することは, 慎重に検討すべきであると述べている (久保ほか, 2011b). 本研究の結果からも, TUG 11 秒以上という基準値は, 地域高齢者を対象にする場合ほぼ該当しない値であることを改めて示す結果となった. 今後は, 地域高齢者において, 運動器不安定症の運動機能評価基準を用いて調査をする場合には, 年齢 (年代) を考慮した基準値を設定する必要があると考えられる.

#### **研究限界と今後の課題**

本研究にはいくつかの限界がある. まず, 本研究は横断研究であり, MADS の運動機能評価基

準に該当した高齢者の身体機能低下及び認知機能低下の因果関係を明らかにすることはできない。次に、本研究の MADS の定義は、MADS の運動機能評価基準に該当するものであり、医師の診断に基づいた実際の運動器疾患の有病率については不明である。また、本研究は除外基準を設け、要介護高齢者などの自立していない高齢者はあらかじめ募集から除外しており、データ欠損があった対象者は統計解析から除外した。本研究の対象者 1073 名のうち、開眼片脚立ち及び TUG のデータ不備がない対象者は 1040 名であった (Fig 1)。その中で、データ欠損により除外した対象者 (n=400) と、データ解析に用いた対象者 (n=640) の MADS 該当者割合を比較したところ、データ除外した集団 (n=400) における MADS 該当者の割合が有意に高く、年齢が高値を示した。以上のことより、本研究の除外者には身体機能の低下した者が多く含まれるため、比較的元気な集団より得られた結果であるという選択バイアスが存在する。

## 5. 結論

本研究は、地域高齢者を対象とし、MADS リスクの有無における身体機能及び認知機能特性を明らかにすることを目的とした。その結果、(I) MADS 前期高齢者男女の身体機能は、同年代、同性の非該当者に比して男性では筋力系、女性では歩行機能が有意に低下していた、(II) MADS 後期高齢者男女は、同年代、同性の非該当者に比して男性では握力、女性では歩行機能が有意に低下していたが、その低下が認められた項目は前期高齢者に比して少なかった、(III) MADS 前期高齢者男女の認知機能は、同年代、同性の非該当者に比して男性では TMT-A、女性では MMSE, TMT-B が有意に低下していた、(IV) MADS 前期高齢者男女において、認知機能低下者 (MMSE<27 and CDR≥0.5) のオッズは、同年代、同性の非該当者に比して有意に高値であった、(V) MADS 後期高齢者男女の認知機能は、同年代、同性の非該当者と同等であった、(VI) 地域高齢者の身体機能低下には性差、年代差があり、認知機能においては年代差があることを初めて明らかにした。年代別の検討により、MADS の運動機能評価基準に該当する前期高齢者は、身体機能においても、認知機能においても低下が認められたことから、65-74 歳と比較的若い集団において、MADS の運動機能評価基準におけるスクリーニングが有用であると考えられる。

## 第2章 高齢者の身体機能、認知機能及び脳容積の関係

### - Timed Up and Go test と認知機能及び脳容積の関係 -

#### 1. 緒言

##### Timed Up and Go (TUG) とは

Timed Up and Go (TUG) テストは, Podsiadlo et al. (Podsiadlo et al. 1991) により考案された, 身体機能の中でも歩行機能, 下肢パワーや課題遂行能力を含めた, 機能的移動能力 (Functional Mobility) を評価する方法である. Podsiadlo et al. によるオリジナルの方法は, (I) 背もたれとひじ掛けのある椅子に座り, (II) スタートの合図と共に通常歩行速度で 3m 先のマーカーまで歩き, (III) マーカーをターンし, (IV) 3m を歩き, (V) 再び椅子に座るまでの時間を計測するものである. 経過時間が短いほうが優れていると評価され, 主に高齢者の身体機能評価法として汎用性があり, 特別な環境や専門の知識を必要としないことが特徴である. 高齢者における TUG を用いた先行研究では, TUG の記録低下は歩行機能の低下, バランス能力の低下 (Podsiadlo et al. 1991), 転倒率 (Barry et al. 2014, Beauchet et al. 2011) 及び健康度の低下 (Viccaro et al. 2011) と関連していることが報告されている. 我が国においても, 高齢者の身体機能評価法として検証が行われており, 近年では高齢者の運動器廃用症候群 (ロコモティブシンドローム) (Nakamura 2008) や, 運動器疾患の一つである運動器不安定症の診断項目の一つとして採用されている (日本整形外科学会).

##### TUG, 認知機能, 脳容積の関連と課題

近年の研究では, 認知機能低下を伴う地域高齢者, または認知機能低下を伴わない地域高齢者を対象にした研究において, TUG は総合的な認知機能, 実行機能 (言語流暢性, ワーキングメモリ, 処理速度), 記憶機能との関連が報告 (Donoghue et al. 2012, Herman et al. 2011) されている. そのため, TUG は認知機能のみならず, 脳容積とも関連していることが推察できる. 高齢者の身体機能と脳容積の関連を報告している先行研究において, 歩行能力 (バランス能力, Mobility, 歩行速度, 転倒) が劣っていることは, 前頭前野, 海馬及び中脳が小さいこと, 潜在的な脳血管梗塞数が多く, 認知機能低下者の割合が高いこととの関連が報告 (Makizako et al. 2013b, Nadkarni et al. 2014, Tabara et al. 2015, Rosano et al. 2012, Seidler et al. 2010) されている. さらに, 認知機能低下, 非低下の高齢者において, TUG のパフォーマンスが低調であると, 全脳灰白質, 海馬容積が小さいことが報告されている. しかしながら, 地域高齢者を対象とした TUG と脳容積の関連につ

いて報告している研究はいまだ多くなく、認知機能や身体機能の影響を考慮しても、TUG と脳容積の関連が得られるかどうかは不明である。

そこで、本研究の目的は、認知機能低下（軽度認知障害: Mild Cognitive Impairment, MCI）及び低下していない高齢者を対象に、TUG と脳容積が身体機能及び認知機能から独立して関連するかどうか明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### A. 研究デザイン

本研究は、福岡大学と那珂川町における健康づくりに関わる包括連携事業「地域高齢者を対象とした体力科学的アプローチによる認知症とサルコペニア予防の研究事業」（福岡那珂川研究）である (Ikenaga et al. 2014, Michishita et al. 2015, Yamada et al. 2009, 道下ほか. 2013). 2011年1月1日時点で福岡県筑紫郡那珂川町に在住した65-99歳までの全住民7963名のうち、身体障がい者手帳及び、精神障がい者社会福祉手帳交付者、要支援及び要介護を除外した6185名を対象とし、全住民に郵送にて研究依頼状を送付した。2012年6月-2013年2月にかけて身体機能及び認知機能計測を実施し、延べ1073名が参加した。対象者は認知機能検査 (MMSE, TMT-A, TMT-B, CDR, WMS-R I, WMS-R II), MRI 撮像, TUG 計測を完了した80名 (男性44名, 女性36名, 65-89歳) とし、そのうち20名 (男性11名, 女性9名) のMCIを含む。対象者は全員、神経内科専門医の診察により、MCIならびに非MCIの診断を受けた。本研究は参加したすべての対象者からインフォームドコンセントを得ており、福岡大学倫理審査委員会の承認を得て実施した (11-04-01)。

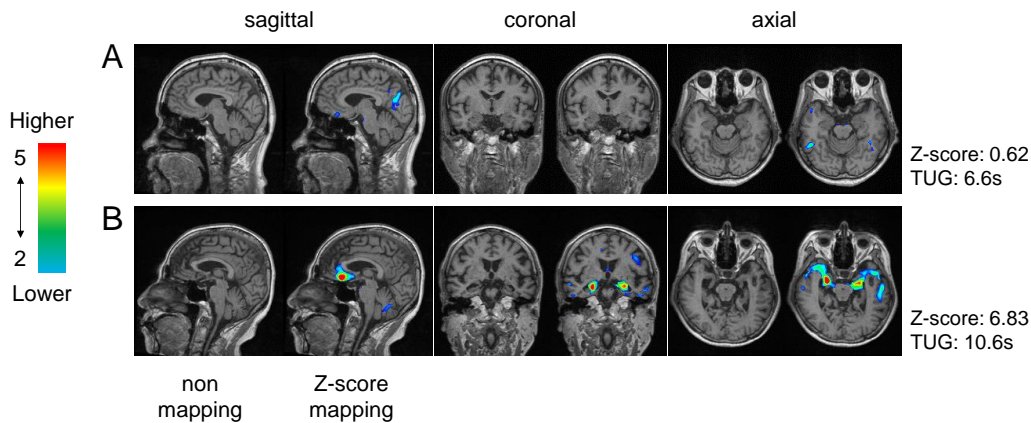
### B. Magnetic resonance imaging (MRI)

MRIは1.5 Teslaとした (Magnetom Essenza; Siemens, Munich, Germany)。撮像シーケンスは inversion time, 800 ms; echo time, 4.77 ms; repetition time, 1700 ms; slice thickness, 5 mm とした。

### C. 脳萎縮度

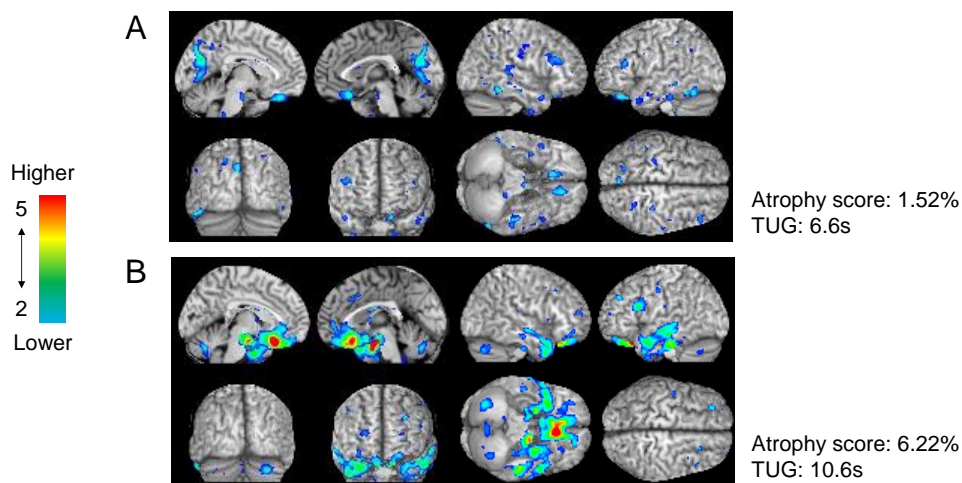
脳萎縮度は、MRI画像をもとに脳容積を定量化する方法の一つである voxel-based MRI analysis system (VBM) を用いた。本研究では、VBMを用いて全自動で脳萎縮を定量化する解析ソフトウェアである Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD Advance; Eisai, Tokyo, Japan) を使用した (Hirata et al. 2005, Matsuda et al. 2012)。VSRADは、認知症でない対象者の年齢別データから構成される独自のデータベースを持ち、撮像者のMRI画像から相対的な脳萎縮度をZ-scoreとして定量化できる。VSRADは、数多くの医療機関で認知症の診断に用いられている汎用性のあるツールの一つである。VSRADにおいて算出される萎縮度のうち、本研究では (i) 海馬, 臭内皮質, 扁桃体を含む内側側頭葉 (Medial

Temporal Area: MTA) 萎縮度の最大値 (右側, 左側, 両側) (Z-score) (図 1), (ii) 全脳灰白質の萎縮割合 (%) (図 2), (III) 全脳白質の萎縮割合 (%) とした (Hirata et al. 2005, Matsuda et al. 2012).



**図1. 内側側頭葉萎縮度 (MRI撮像画像及びVSRADによるZ-score mapping)**

(A) TUG 6.6s, 内側側頭葉萎縮度0.62; (B) TUG 10.6, 内側側頭葉萎縮度6.83. Z-scoreが2以上の部位から着色されており, 赤に近づくほど萎縮度が高いことを示している. TUG = timed up and go test.



**図2. 全脳萎縮度 (脳サンプル画像に萎縮度を着色)**

(A) TUG (6.6s), 全脳萎縮度1.52%, (B) TUG 10.6s, 全脳萎縮度6.22%. Z-scoreが2以上の部位から着色されており, 赤に近づくほど萎縮度が高いことを示している. 上記の脳画像はサンプル画であり, 実際の対象者のMRI画像ではない. Z-scoreが2以上の部位に着色して萎縮度と萎縮部位を表している.

#### D. TUG

TUG は下肢の機能性を評価する方法として広く知られている (Podsiadlo et al. 1991). 対象者は一般的に市販されているひじ掛けのない椅子 (高さ0.4m) に座り, スタートの合図と共に, 立ち



上がり、3m 先の目標物をターンし、再び 3m を歩いて戻り、スタートした椅子に着席するまでの時間をストップウォッチで計測する。移動速度は、最大速歩であり走ってはいけない。TUG は、動作完了までの所要時間が長いほうが、パフォーマンスが劣ると解釈する。本研究は、Podsiadlo et al. 提唱しているオリジナルからいくつかを改変している。まず、使用した椅子はひじ掛けのない椅子とした。本研究の計測は、町役場にて実施したことから、一般に市販されている椅子を用いたためである。しかしながら、先行研究において、ひじ掛けのあるなしにおいて TUG のパフォーマンスに差異は認められないと報告されている (Siggeirsdottir et al. 2002)。次に、TUG の歩行速度を最大速歩にて実施した。TUG を用いた先行研究の多くは、通常歩行速度にて実施しているが、最大速歩を用いることでより正確な functional mobility を評価することができることが報告されている (Shumway-Cook et al. 2000)。

本研究では TUG の記録に従って 3 群に分類し、“better” ( $\leq 6.9$  秒); “normal” (7-10 秒); “poor” ( $\geq 10.1$  秒) と定義した。 $\geq 10.1$  秒カットオフ値の設定は、(i) TUG のオリジナルである Podsiadlo et al. の方法は通常歩行速度で実施するが、本研究は最大速歩を用いて行ったため、(ii) システマティックレビュー (Barry et al. 2014) では、易転倒性のカットオフ値は 11.0-13.5 秒と報告されているが、本研究において 11.0 秒以上であった対象者はわずか 6 名であったため、(iii) 最大速歩を用いた TUG におけるシステマティックレビュー (Beauchet et al. 2011) では、易転倒性のカットオフ値は 10.0-32.6 秒であると報告されていることから、その下限値である 10 秒を採用した。

## E. 認知機能

認知機能の測定は、パーティションで区切った個室を作成し、プライバシーの守られた空間にて、検者と 1 対 1 の面接方式で実施した。

### 精神状態短時間検査: Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE は、世界的に広く用いられている認知症スクリーニング検査法である (Folstein et al. 1975)。時間や場所の見当識、記銘、計算、語想起などの項目による言語性の設問及び文章や図形を描く動作性の設問がある。30 点満点で全般的な記憶機能を評価する検査である。本研究では 100 から 7 ずつ引き算していく計算課題 (シリアル 7) と単語の逆唱課題を含んでいる。MMSE の評価は  $< 27$  で認知機能低下とした。

### 臨床認知症評価法: Clinical Dementia Rating (CDR)

CDR は、認知症の程度を測定する検査法として用いられており、記憶、見当識、判断力と問題

解決, 地域社会の活動, 家庭及び趣味, 身の回りの世話の 6 項目を評価する検査である (Morris 1993). 評価は 0 点; 正常, 0.5 点: 認知症が疑わしい, 1 点: 軽度認知症, 2 点: 中度認知症, 3 点: 重度認知症と評価される. 本研究は,  $CDR \geq 0.5$  に該当した者の割合を算出している.

#### **実行機能検査: Trail Making Test part-A, part-B (TMT-A, TMT-B)**

TMT-A, TMT-B は, 注意の持続性, また視覚的探索能力や視覚運動協調性の評価として用いられ, 実行機能 (処理速度) の指標として用いられている (Reitan 1955). TMT-A は数字のみ, TMT-B は数字とひらがなで構成されている. TMT-A は注意の選択性を反映するとされ「1-25」の数字を順につないでいき, その完遂時間を測定する. TMT-B は注意の転換性と配分性を反映するとされ, 「1-13」と「あ-し」を, 「1-あ-2-い-3-う. . .」の順番で数位とひらがなを交互につなぎ完遂時間を測定する. 対象者は, 鉛筆を用紙から離さず, できるだけ速く最後まで完遂するよう教示した. 間違えた場合は, 検者が指摘し再度間違う前から続けさせた.

#### **論理的記憶検査: Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory I, II (WMS-R LM-I, LM-II)**

WMS-R LM-I, LM-II は, WMS-R の下位検査として用いられる論理的記憶検査である. エピソード記憶を測定する検査法であり, 検者が話す短い話の物語を聞き, 直後にそのまま再生する LM-I と, 30 分経過してから再度再生する LM-II がある. 復唱できた文節の数によって採点され, 25 点満点で評価した.

## **F. その他の因子**

### **身体活動量**

身体活動量は, 3 軸加速度計 (EW4800, Panasonic 社製) を用いて計測した. 3 軸加速度計を用いた身体活動量の測定方法, 及び解析方法は先行研究に準じて実施した (Ikenaga et al. 2014, Michishita et al. 2015, Yamada et al. 2009). 対象者は 10 日間, 3 軸加速度計を装着した. 風呂, サウナ, 水泳のような, 水中での動作を伴う場合には加速度計を外すよう教示した. データは, 初日及び最終日のデータは不採用とし, さらに, データが 300 歩/日未満, 2METs を超える活動が 10 分/日以下の日を除いた. データの解析には, 少なくとも 4 日以上ある者を対象とした. 加速度計は, 活動量を目視することで, 対象者の活動量に何らかの影響が出ることを考慮し, 目視できないよう数値を隠して配布した.

### **老年期うつ, アンケート調査**

老年期うつは、the Geriatric Depression Scale (GDS) を用いて評価した (Yesavage 1988)。既往歴、有病歴として、喫煙、脳血管疾患、心疾患、糖尿病、高血圧及び脂質異常症を評価した。認知機能に関連する因子として、教育年数を評価した。

#### 膝伸展力

膝伸展筋力測定器 (片脚用筋力測定台;T.K.K.5715, テンションメーターD;T.K.K.5710e, 竹井機器工業株式会社製膝伸展計) を用いて行った。対象者は、測定器に座り、膝関節屈曲角度を90度となるよう調節した後、下腿部前面をベルトで固定した。膝伸展力をより正確に計測するため、両腕は胸の前で組むように教示した。計測は左右2回ずつ計測を行った。記録は最大値を採用した。

#### 垂直跳び

デジタル垂直跳び測定器 (ジャンプ-MD, T.K.K.5406, 竹井機器工業株式会社製) を用いて行った。対象者は、腰部に機器を取り付け、両手を腰に当てた立位をとった。助走をつけずに両膝を屈曲して跳躍し、腰の移動距離を計測した。計測は2回実施し最大値を採用した。

#### ファンクショナルリーチ

対象者は、立位にて右腕を肩の高さまで挙上した姿勢をとった。肘を伸展させ右手を軽く握り、そこをゼロ点とした。左手を左大腿部の上におき、右腕を最大努力で前方に傾かせ、その移動距離を計測した。2回実施し、最大値を採用した。

#### 歩行速度

歩行速度は、通常歩行速度を測定した。助走路 (前後各 2-3m) と、歩行路 (10m) を通常の歩行速度及び最大の歩行速度で歩くよう指示した。速度の定常とみなせる 6m 区間の所要時間を計測した。被検者には「通常通りの速度で歩く」ことを教示した。2回実施して平均値を採用し、m/秒で算出した。

### G. 統計処理

TUG 3 群間の既往、有病歴、MCI の割合は  $\chi^2$  検定により検証した。TUG、認知機能 (MMSE, TMT-A, TMT-B, WMS-R LM-I, -II), 脳萎縮度 (両側 MTA, 右側 MTA, 左側 MTA, 全脳灰白質, 全脳白質) においては、正規分布ではなかったため Log 変換を行った。

TUG と身体特性、認知機能及び脳機能の関連を検討するため、回帰分析及び重回帰分析を用いた。重回帰分析においては、年齢、性別を共変量として実施した。

TUG 3 群間における認知機能及び脳萎縮度の比較は、一元配置分散分析 (Analysis of

variance: ANOVA), 共変量を調整した共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) を用いて検討した. ANCOVA は, 二つのモデルを用いて検討した. モデル A は, 共変量として年齢, 性別, 身長, MCI, 通常歩行速度を投入した. モデル B は, モデル A に TMT-A と TMT-B を追加して投入した. 共変量の選定は, 重回帰分析において TUG と相関関係が認められた項目とした.

TUG と認知機能及び脳容積の関連について, 量-反応関係があるかどうかを検討するため傾向性 (Trend) 検定を実施した. 共変量は, ANCOVA と同様とした. 解析は SPSS v23 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用し, 有意水準は 5% 未満とした.

### 3. 結果

#### A. 対象者特性 (表 1)

対象者特性, GDS, MCI 有病率, 有病歴は表 1 に示した. TUG の記録が高値 (劣る) であると, 年齢, MCI 有病率が有意に高値であった ( $P < 0.05$ ). また, 身長, 通常歩行速度, 膝伸展力, 垂直跳び, ファンクショナルリーチは有意に低値であった ( $P < 0.05$ ).

**表1. Characteristics of participants.**

Variables	TUG groups				P
	all n = 80	better ( $\leq 6.9$ sec) n = 30	normal (7-10 sec) n = 40	poor ( $\geq 10.1$ sec) n = 10	
<u>physical parameters</u>					
Sex, M / F	44 / 36	15 / 15	24 / 16	5 / 5	.668
Age, yrs	75.7 $\pm$ 5.8	73.0 $\pm$ 4.6	76.5 $\pm$ 5.9	80.4 $\pm$ 5.4	<b>.001</b>
Height, cm	156.2 $\pm$ 8.9	158.2 $\pm$ 8.6	156.3 $\pm$ 8.1	149.7 $\pm$ 11.0	<b>.031</b>
Weight, kg	58.6 $\pm$ 10.6	60.8 $\pm$ 10.9	58.5 $\pm$ 10.5	52.5 $\pm$ 8.0	.099
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.9 $\pm$ 3.4	24.1 $\pm$ 2.8	23.9 $\pm$ 4.0	23.4 $\pm$ 2.7	.860
Education, yrs	11.3 $\pm$ 2.5	11.9 $\pm$ 2.4	11.2 $\pm$ 2.6	10.0 $\pm$ 1.4	.107
<u>physical performance</u>					
Preferred gait speed, m/sec	1.30 $\pm$ 0.24	1.43 $\pm$ 0.22	1.26 $\pm$ 0.20	1.08 $\pm$ 0.27	<b>.000</b>
Knee-extension strength, kg	30.7 $\pm$ 11.0	33.7 $\pm$ 10.0	30.9 $\pm$ 11.3	21.0 $\pm$ 7.3	<b>.005</b>
Vertical jump, cm	17.8 $\pm$ 5.5	19.5 $\pm$ 4.7	17.6 $\pm$ 5.8	13.8 $\pm$ 4.8	<b>.013</b>
Functional reach, cm	36.4 $\pm$ 6.0	38.0 $\pm$ 4.9	36.6 $\pm$ 6.3	31.1 $\pm$ 5.7	<b>.006</b>
<u>cognitive history and functions</u>					
GDS, score	3.0 $\pm$ 2.5	2.8 $\pm$ 2.7	2.7 $\pm$ 2.4	4.6 $\pm$ 2.4	.088
MCI, n (%)	20 (25)	6 (20)	8 (20)	6 (60)	<b>.024</b>
CDR $\geq$ 0.5, n (%)	29 (36)	9 (30)	14 (35)	6 (60)	.226
<u>comorbidities, n (%)</u>					
Stroke	4 (3)	1 (3)	2 (5)	1 (10)	.704
Cardiovascular Disease	12 (17)	5 (17)	6 (15)	1 (10)	.877
Hypertension	60 (75)	24 (80)	27 (68)	9 (90)	.247
Diabetes Mellitus	19 (24)	8 (27)	9 (23)	2 (20)	.881
Hyperlipemia	23 (29)	9 (30)	12 (30)	2 (20)	.808
Smoking status	33 (41)	13 (43)	16 (40)	4 (40)	.958

mean  $\pm$  SD.

Physical parameters, physical performance and GDS on ANOVA.

MCI, CDR $\geq$ 0.5 and comorbidities on X<sup>2</sup> test.

#### B. TUG, 認知機能及び脳萎縮度の相関関係 (表 2)

TUG は, 年齢, TMT-A, TMT-B ( $P < 0.01$  for all), 内側側頭葉萎縮 (両側, 左側:  $P < 0.05$ , 右側:  $P < 0.01$ ), 全脳灰白質 ( $P < 0.01$ ), 全脳白質 ( $P < 0.05$ ) と有意な正の相関関係を示した. 年齢, 性別を調節した場合においても, 内側側頭葉 (右側:  $P < 0.05$ ), 全脳灰白質 ( $P < 0.05$ ) は有意な正の相関関係を示した. 一方, 内側側頭葉 (両側, 左側), 全脳白質においては TUG との関連が消滅した.

**表2. Correlations between TUG performance and physical, cognitive, and brain parameters.**

Variables	Crude			Age and sex adjusted		
	$\beta$	t	P	$\beta$	t	P
<u>physical parameters</u>						
Age, yrs	.518	5.35	<b>.000</b>			
Height, cm	-.280	-2.57	<b>.012</b>	-.548	-3.47	<b>.001</b>
Weight, kg	-.238	-2.16	<b>.034</b>	-.143	-1.22	.227
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-.063	-0.55	.582	.035	.35	.729
Education, yrs	-.254	-2.32	<b>.023</b>	-.149	-1.49	.141
Preferred Gait Speed, sec	-.562	-6.00	<b>.000</b>	-.432	-4.55	<b>.000</b>
<u>cognitive functions (log)</u>						
MMSE	-.211	-1.90	.061	-.129	-1.32	.192
WMS-R LM-I	-.116	-1.03	.305	-.029	-.29	.774
WMS-R LM-II	-.141	-1.26	.212	-.074	-.75	.458
TMT-A	.455	4.51	<b>.000</b>	.307	3.09	<b>.003</b>
TMT-B	.471	4.71	<b>.000</b>	.314	3.10	<b>.003</b>
<u>brain atrophy index (log)</u>						
Bilateral MTA	.262	2.39	<b>.019</b>	.152	1.53	.130
Right MTA	.338	3.17	<b>.002</b>	.228	2.34	<b>.022</b>
Left MTA	.244	2.22	<b>.029</b>	.107	1.06	.294
Gray matter in the whole brain	.379	3.62	<b>.001</b>	.241	2.33	<b>.022</b>
White matter in the whole brain	.231	2.09	<b>.040</b>	.154	1.52	.133

Standardized coefficient ( $\beta$ ), for abbreviations, see Methods.

Timed up and go, cognitive and brain atrophy parameter were inverse log transformed.

### C. TUG 3 群間における認知機能の比較 (表 3)

TUG は MMSE と負の量-反応関連を示した ( $P < 0.01$  for trend). しかし、共変量を調整するときの関連は消滅した. 一方、TUG は TMT-A, TMT-B の両方と正の量-反応関連を示し ( $P < 0.01$  for trend, for both), 共変量を調整しても有意な関連が認められた ( $P < 0.05$  for trend, for both).

**表3. Cognitive functions by TUG groups.**

Variables	TUG groups			P for trend	
	better ( $\leq 6.9$ sec) n = 30	normal (7-10 sec) n = 40	poor ( $\geq 10.1$ sec) n = 10	Crude	Model A
MMSE, score	26.7 $\pm$ 2.6	26.2 $\pm$ 2.6	24.1 $\pm$ 1.9 <sup>a</sup>	<b>.007</b>	.104
WMS-R LM-I, score	8.8 $\pm$ 4.2	7.9 $\pm$ 3.9	8.1 $\pm$ 4.1	.749	.483
WMS-R LM-II, score	6.2 $\pm$ 4.2	5.8 $\pm$ 3.7	6.2 $\pm$ 4.4	.770	.487
* TMT-A, sec	94.4 $\pm$ 26.8	107.6 $\pm$ 28.8 <sup>a</sup>	144.8 $\pm$ 42.9 <sup>ab</sup>	<b>.000</b>	<b>.041</b>
* TMT-B, sec	123.3 $\pm$ 51.6	154.4 $\pm$ 52.4 <sup>a</sup>	225.4 $\pm$ 61.3 <sup>ab</sup>	<b>.000</b>	<b>.019</b>

mean  $\pm$  SD, \*lower score indicates better performance.

For abbreviations, see Methods.

Cognitive functions were inverse log transformed.

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  vs better group, <sup>b</sup>  $P < 0.05$  vs normal group for Crude model.

Model A: after adjusted for after adjusted for age, sex, height, MCI and preferred gait speed.

#### D. TUG 3 群間における脳萎縮の比較 (表 4)

TUG は、内側側頭葉 (両側, 右側, 左側), 全脳灰白質との間に正の量-反応関係を認めた ( $P < 0.01$  for trend, for all). 内側側頭葉 (両側, 右側) は共変量を調整しても有意な正の量-反応関係が認められたが, 内側側頭葉 (左側), 全脳灰白質における関係は消滅した。

**表4. brain atrophy scores of participants on TUG groups.**

Variables	TUG groups			P for trend		
	better ( $\leq 6.9$ sec) n = 30	normal (7-10 sec) n = 40	poor ( $\geq 10.1$ sec) n = 10	Crude	Model A	Model B
the severity of MTAs atrophy, z-score						
Bilateral	2.35 $\pm$ 0.90	2.67 $\pm$ 1.34	3.79 $\pm$ 1.32 <sup>ab</sup>	<b>.002</b>	<b>.023</b>	<b>.028</b>
Right-side	1.95 $\pm$ 0.67	2.44 $\pm$ 1.34	3.33 $\pm$ 1.35 <sup>acd</sup>	<b>.001</b>	<b>.014</b>	<b>.015</b>
Left-side	2.08 $\pm$ 1.04	2.16 $\pm$ 0.96	3.38 $\pm$ 1.13 <sup>ab</sup>	<b>.006</b>	.085	.084
Gray matter atrophy in the whole brain, %	2.79 $\pm$ 1.18	3.42 $\pm$ 2.01	4.71 $\pm$ 1.97 <sup>a</sup>	<b>.004</b>	.157	.203
White matter in the whole brain, %	2.10 $\pm$ 1.06	2.76 $\pm$ 2.02	2.78 $\pm$ 1.58	.138	.195	.265

mean  $\pm$  SD, lower score indicates better performance.

For abbreviations, see Methods.

Brain atrophy scores were inverse log transformed.

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  vs better group, <sup>b</sup>  $P < 0.05$  vs normal group for Crude model.

<sup>c</sup>  $P < 0.05$  vs better group for Model A.

<sup>d</sup>  $P < 0.05$  vs better group for Model B.

Model A: after adjusted for after adjusted for age, sex, height, MCI and preferred gait speed.

Model B: Model A additionally adjusted for cognitive functions tests; TMT-A and TMT-B.

#### E. その他の身体機能と脳萎縮の関連

本研究で用いた膝伸展力, その他の身体機能が脳萎縮度と関連するかどうかを検証するため, 膝伸展力, 垂直跳び, ファンクショナルリーチをそれぞれ 3 分位し, 脳萎縮度を比較した. しかしながら, すべての身体機能項目において脳萎縮と有意な関連は認められなかった (データ未掲載).

## 4. 考察

### 本研究のまとめ

本横断研究は、MCIを含む地域高齢者において、functional mobilityを評価するTimed Up and Go (TUG)が、内側側頭葉萎縮度の強さ、ならびに前頭葉機能低下と関連することを明らかにした。本研究の強みは、TUGの記録が劣っていると、処理速度 (TMT-A, TMT-B) が劣っていること、ならびに海馬、扁桃核、嗅皮質を含む内側側頭葉萎縮度の強さと関連することを明らかにしたことである。次に、年齢、性別、身長、MCI、通常歩行速度といった共変量から独立して、TUG、認知機能、脳萎縮が関連することを明らかにしたことである。

### TUGと認知機能低下の関連

認知機能低下、非低下高齢者を対象に、TUGと認知機能の関連を示した報告によると、TUGの記録が劣っていると、実行機能、ワーキングメモリ、記憶機能が低下していることが認められている (Donoghue et al. 2012, McGough et al. 2011)。4998名 (56-70歳) の健常高齢者を対象にTUGと認知機能の関連を検討したDonoghue et al. は、TUGは実行機能 (言語流暢性)、処理速度 (Color Trail-1 Test, 本研究で用いたTMT-Aと類似する検査法)、反応速度、記憶機能と関連したことを報告している (Donoghue et al. 2012)。認知機能低下高齢者 (amnesic MCI) 179名を対象にTUG (at a fast pace) と認知機能の関連を検討したMcGough et al. は、TUGの記録が劣っていると、TMT-B、ストループ課題が有意に低下していたことを報告している (McGough et al. 2011)。その理由として、認知機能低下を伴う高齢者において、functional mobilityの低下や歩行速度の低下が認められることは、身体機能や認知機能の低下の背景因子に実行機能の低下を伴っていることが関連していると述べている (McGough et al. 2011, Johnson et al. 2007)。これらの先行研究の知見は、TUGの記録が劣っている高齢者は、認知機能低下と関連し、認知機能低下は特に実行機能において顕著であることを示唆しており、本研究結果は先行研究の結果を支持するものであった。

### TUGとVBM法を用いた脳容積の関連

本研究の強みの一つは、TUGの記録が劣っている高齢者は、より強い内側側頭葉萎縮を伴うことを明らかにしたことである。Yamada et al. は、31名のMCI高齢者を対象に、TUGと全脳灰白質萎縮度 (VSRADによる) が年齢の影響に独立して正相関したことを報告している (Yamada et al. 2013)。Allali et al. は、171名の高齢者 (80名正常、25名 amnesic MCI, 66名 non-amnesic MCI) を対象にTUGと脳容積の関連を検討したところ、TUGの記録が劣っていると、(i) non-



amnesic MCI において、全脳灰白質、全脳白質、左右海馬容積が低値であること、(ii) 正常高齢者において右海馬容積が低値であることを報告している。そのため、海馬は生理学的にも病理学的にも、認知機能正常高齢者と non-amnesic MCI 高齢者における歩行機能のコントロールをつかさどる脳の器官の一つであることを指摘している。これらの先行研究の知見は、本研究結果をサポートするものである。本研究は、これらの先行研究の知見に加え、TUG (at a fast pace) の記録が劣っている高齢者は、より強い内側側頭葉萎縮を伴うことを明らかにした。

### **TUG と脳容積の関連**

高齢者の歩行機能、認知機能及び脳容積の関連は多数報告されており、転倒リスク、歩行機能、バランス能力が低下していると、脳容積が小さいことが報告されている (Makizako et al. 2013a, Makizako et al. 2013b, Makizako et al. 2011)。本研究と同様の方法である VSRAD 及び VBM を用いた研究において、6 分間歩行の記録が低値であった MCI 高齢者は、より強い内側側頭葉萎縮と関連していたこと (Makizako et al. 2011)、左側の中側頭回、中後頭回及び海馬容積の小さいこと (Makizako et al. 2013a) が報告されている。また、転倒率リスクが高い MCI 高齢者は、中側頭回及び上前頭回の容積が小さいことが報告されている (Makizako et al. 2013b)。

### **TUG, 認知機能, 脳萎縮の関連における予想されるメカニズム**

TUG と脳萎縮の関連におけるメカニズムは不明である。本研究では TUG のみならず、膝伸展力、垂直跳び、ファンクショナルリーチを 3 分位し、TUG と同様の方法で脳容積との関連を検証したが、いずれの項目も脳萎縮との有意な関連は得られなかった。この結果は、TUG は、膝伸展力、垂直跳び、ファンクショナルリーチよりも高齢者における脳容積や脳機能の状態を反映することができる可能性を示している。TUG は、functional mobility (Podsiadlo et al. 1991) のみならず、3m 歩行、ターン、起立着席、タスクの理解といった下肢機能や実行機能といった様々な要素が求められる。若年者及び高齢者における歩行能力、バランス能力と脳動態の関連を検討した先行研究では、前頭前野、補足運動野 (Harada et al. 2009, Mihara et al. 2008, Suzuki et al. 2008, Suzuki et al. 2004)、海馬 (Allali et al. 2014) の活性と関連していることが報告されている。海馬は主に、記憶能力をつかさどる器官として認識されている。しかしながら、Zimmerman et al. は、海馬の役割の一つとして、運動器のタイミングやリズムをとる調整能をつかさどっていることを報告している (Zimmerman et al. 2009)。Shimada et al. は、高齢者において、海馬は歩行調整能と関連していることを報告している (Zimmerman et al. 2009)。Rosso et al は、高齢者の海馬及び前帯状回は、記憶機能や実行機能のみならず、歩行調整能もつかさどっていることを報告している (Rosso et al. 2014)。Beauchet et al は、認知機能正常の高齢者の海馬は、歩行調整能 (特に歩幅やリズムを取

る能力) と関連していることを報告している (Beauchet et al. 2015). これらの先行研究の知見は、高齢者における歩行調整能やバランス能力が劣っていると、脳 (海馬含む) の活性度の低さ、容積の小ささ、認知機能低下と関連していることを示している. 本研究の結果は、TUG (at a fast pace) の記録が劣っている高齢者 (MCI 含む) の集団において、実行機能 (TMT-A, TMT-B) の低下、ならびにより強い内側側頭葉萎縮と関連することを明らかにした.

### 研究限界と今後の課題

本研究には複数の研究限界がある. 第一に、本研究は横断研究であり、TUG、脳萎縮、認知機能の因果関係は不明である. また、対象者数が多くなく結果の解釈には注意が必要である. 特に、本研究では TUG、全脳灰白質、全脳白質の関係を明らかにできなかった. 先行研究では、MCI ならびに非 MCI 高齢者において、脳容積は歩行能力をつかさどる重要な器官であることが報告されている (Beauchet et al. 2015, Allali et al. 2016). そのため、本研究結果は、認知機能の状態の違い (認知機能正常または MCI) によって、歩行能力と関連する脳部位に違いがある可能性を示すものである. 本研究対象者は、認知機能正常者と MCI が混在している. 本研究で用いた TUG のカットオフ値 $\geq 10.1$  に該当した高齢者は、認知機能正常 4 名、MCI 6 名であったため、認知機能状態で別々に分類して検証することは困難であった. 今後の研究で、対象者数を増やし、認知機能障害の有無における TUG と認知機能、内側側頭葉、全脳灰白質、全脳白質の萎縮度の関連を明らかにすることができるだろう.

## 5. 結論

本研究は、高齢者における TUG が、認知機能ならびに脳萎縮と関連するかどうか明らかとすることを目的とした。(I) TUG が劣っていると、実行機能 (TMT-B) が劣っていること、(II) TUG が劣っていると、海馬を含む内側側頭葉萎縮度が高いこと、(III) これらの関連は、年齢、性別、身長、教育年数、通常歩行速度から独立して関連すること、(IV) 最大速歩を用いた TUG >10 秒を有する高齢者は、前頭葉機能低下、ならびに内側側頭葉の萎縮度がより強いことが明らかとなった。地域高齢者において実施可能な、簡易的な体力計測として汎用性のある TUG を用いることで、認知症のリスクがより高い高齢者をスクリーニングすることができると推察できる。

### 第3章 結論

本研究の目的は、高齢者における身体機能、認知機能及び脳容積の関連を明らかにすることであった。本研究は、(i) 運動器不安定症の運動機能評価基準に該当する高齢者は、身体機能、認知機能が有意に低下しており、その低下には性差、年代差があること、(2) Timed Up and Go (TUG) の記録が劣る高齢者は、前頭葉機能 (Trail Making Test-A, -B) が劣り、海馬を含む内側側頭葉がより強く萎縮していること、(3) TUG が>10 秒を有する高齢者は、実行機能低下や内側側頭葉の顕著な萎縮を呈していること、(4) 有酸素能 ( $VO_2@VT$ ) が高く維持されている高齢者は、記憶機能 (WMS-R I, II) が高く維持されており、内側側頭葉の選択的な萎縮がより低値であること、(5) VT 強度の有酸素能が、3METs 以下である高齢者は、記憶機能低下、内側側頭葉の選択的な萎縮が顕著であることを示唆した。未曾有の高齢化社会に突入した我が国において、高齢期の身体機能、有酸素能を高く維持することは認知症予防に有効である可能性がある。身体機能や有酸素能を評価することは、認知症リスクが高い高齢者の早期発見ツールとして有用であることを示唆した。

## 第4章 今後の研究課題

本研究は横断研究であり、身体機能、有酸素能、認知機能、脳容積の因果関係を明らかにすることはできなかった。高齢者における認知症予防は喫緊の課題であり、今後は縦断的な検証を行うことが必要である。本研究は福岡那珂川研究のデータの一部であるが、福岡那珂川研究は2011年度から現在（2016年11月）に至るまで、MCI、認知機能低下高齢者における有酸素運動介入や、2011年のベースライン調査に参加した1073名を対象に4年間の前向きコホートを実施している。そのため、MCI、認知機能低下高齢者における有酸素運動介入が、認知機能、脳容積、認知症発症にどのような影響を及ぼすのか、また、ベースライン時の体力が4年後の認知機能にどのような影響を与えているのか検証することが可能である。我が国の高齢者を対象とし、認知症予防を目的とした運動介入研究は極めて少なく、その効果は不明な点が多いため、福岡那珂川研究において新たに検討することは重要である。

## 第5章 謝辞

本博士論文、副論文の作成には、極めて多くの方の献身的なサポート、ならびに熱意あるご指導をいただきました。下記に連名し、心より御礼申し上げます。

檜垣靖樹先生 (主査), 田中宏暁先生 (副査, 研究責任者), 清永明先生, 池永昌弘先生, 栗山緑先生, 畑本陽一先生, 安方淳先生, マギー (福岡大学運動生理学研究室); 木村みさか先生 (副査, 京都学園大学); 山田陽介先生 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所); 森村和浩先生 (就実大学); 武田典子先生 (工学院大学); 町田由紀子先生 (九州産業大学); 三好伸幸先生 (精華女子短期大学); 山田達夫先生, 坪井義夫先生, 合馬慎二先生 (福岡大学医学部神経内科学教室); 佐藤弘明先生, 亀川幸子先生, 奥村翔太先生 (福西会病院); 道下竜馬先生 (産業医科大学); 飛奈卓郎先生 (長崎県立大学); 吉村英一先生 (熊本県立大学); 塩瀬圭佑先生 (国立スポーツ科学センター); 市川麻美子先生 (帝京大学); 下山寛之先生 (日本学術振興会); 山下陽平先生 (九州共立大学), 江島弘晃先生 (順天堂大学)。

大学院生, 大学生: 畠中大誠, 松本大葵, 永瀬里佳子, 渡部貴和, 稲田卓也, 徳田拓巳, 軸丸優, 富賀裕貴, 重富千明, 前原雅樹, 上野誠也, 荒木裕佳, 小見山高明, 川崎光, 西村紗奈, 伊藤愛, 川上翔太郎, 吉村咲紀, 渡口慎子, 呉屋良真, 高江理恵, 木室ゆかり, 釘本郁美, 山口美紀, 後藤里奈, 中川洋成, 山本泰暉, 田上友季也, 池田渉一郎, 落合春陽, 黒田あゆみ, 御手洗愛美, 藤山航, 森下香澄, 松尾莉子。

3F 看護師チーム: 寺田久子, 伊東理恵, 脇田俊恵, 田中久子, 谷泰子, 園田しの, 原智子。

1F 準備室チーム: 細谷誠子, 藤谷幸津美, 市川純子, 山内美代子。

福岡安全センター: 池永智恵氏, 的野早希子氏, 吉開彩氏, 佐藤紀子氏。

福岡県筑紫郡那珂川町: 武末茂樹様, 三浦宏様, 牛房久江様, 結城直哉様, 古江千鶴子様, 吉田富美香様をはじめとした那珂川町役場の皆様, 本研究にご参加いただいた那珂川町民の皆様。

## 第 6 章 引用文献

- 総務省統計局. (2016). [Http://www.Stat.Go.Jp/data/topics/topi970.Htm](http://www.Stat.Go.Jp/data/topics/topi970.Htm).
- 内閣府. (2016) 平成 28 年度高齢社会白書.
- 厚生労働省. (2014) 平成 25 年国民生活基礎調査.
- 日本神経学会. (2010) 認知症疾患ガイドライン 2010.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. (2005) Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 15, 1676-1689.
- Raz N, Rodrigue K, Head D, Kennedy K, Acker J. (2004) Differential aging of the medial temporal lobe: A study of a five-year change. *Neurology.*, 62, 433-438.
- Blankevoort CG, Scherder EJA, Wieling MB, Hortobagyi T, Brouwer WH, Geuze RH, van Heuvelen MJG. (2013) Physical predictors of cognitive performance in healthy older adults: A cross-sectional analysis. *PLoS One*, 8.
- Donoghue OA, Horgan NF, Savva GM, Cronin H, O'Regan C, Kenny RA. (2012) Association between timed up-and-go and memory, executive function, and processing speed. *J Am Geriatr Soc*, 60, 1681-1686.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF. (2009) Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19, 1030-1039.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 3017-3022.
- Barnes DE, Yaffe K. (2011) The projected effect of risk factor reduction on alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10, 819-828.
- Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. (2013a) Six-minute walking distance correlated with memory and brain volume in older adults with mild cognitive impairment: A voxel-based morphometry study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3, 223-232.

- Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Liu-Ambrose T, Suzuki T. (2013b) Poor balance and lower gray matter volume predict falls in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 13, 102.
- Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. (2011) The association between decline in physical functioning and atrophy of medial temporal areas in community-dwelling older adults with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Arch Phys Med Rehabil*, 92, 1992-1999.
- Nadkarni NK, Nunley KA, Aizenstein H, Harris TB, Yaffe K, Satterfield S, Newman AB, Rosano C, Health ABC Study. (2014) Association between cerebellar gray matter volumes, gait speed, and information-processing ability in older adults enrolled in the health abc study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 996-1003.
- Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H. (2013) Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 13, 437-442.
- 日本整形外科学会. <http://www.Joa.Or.Jp/jp/public/locomo/mads.Html>.
- Nakamura K. (2008) A "super-aged" society and the "locomotive syndrome". *Journal of Orthopaedic Science*, 13, 1-2.
- 伊藤 博元. (2007) 【運動器不安定症と高齢者の転倒 その概念と今後の展開】 運動器不安定症の概念. *整形・災害外科*, 50, 5-9.
- Kubo A, Murata S, Otao H, Murata J, Horie J, Miyazaki J, Yamasaki S, Mizota K, Asami T. (2012a) A comparison of physical function by age and mads complex diagnosis in community-dwelling elderly women. *J. Phys. Ther. Sci*, 24, 527-530.
- Kubo A, Murata S, Otao H, Murata J, Horie J, Miyazaki J, Yamasaki S, Mizota K, Asami T. (2012b) Study of musculoskeletal ambulation disability symptom complex (mads) in elderly community residents: A comparison of physical function between the elderly with and without potential mads. *J. Phys. Ther. Sci*, 24, 201-202-204.
- Kubo A, Murata S, Otao H, Murata J, Horie J, Miyazaki J, Yamasaki S, Mizota K, Asami T. (2012c) Significance of the elderly living in the community being able to stand on one leg with eyes open: A study of physical, cognitive, and psychological functions.



- [地域在住高齢者における開眼片脚立ち能力の重要性 身体機能、認知機能、心理機能の研究]. *J. Phys. Ther. Sci*, 24, 625-628.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥. (2012a) 在宅高齢者における運動器不安定症該当者の身体・認知・心理機能の特徴. *日本在宅ケア学会誌*, 16, 44-50.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥, 山崎 先也, 溝田 勝彦, 浅見 豊子. (2011a) 地域在住高齢者における運動器不安定症該当者と非該当者の身体・認知・心理機能の比較. *ヘルスプロモーション理学療法研究*, 1, 33-38.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥, 山崎 先也, 溝田 勝彦, 浅見 豊子. (2011b) 運動器不安定症の運動機能評価法に関する検討 開眼片脚起立時間ならびに tug 設定時間と歩行能力に着目して. *理学療法科学*, 26, 619-623.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥, 山崎 先也, 溝田 勝彦, 浅見 豊子. (2012b) 運動器不安定症該当者における身体機能の特徴 性差の検討. *西九州リハビリテーション研究*, 5, 1-6.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥, 山崎 先也, 溝田 勝彦, 浅見 豊子. (2012c) 運動器不安定症を呈する地域在住高齢者の身体機能の特徴. *健康支援*, 14, 25-30.
- 久保 温子, 村田 伸, 大田尾 浩, 堀江 淳, 村田 潤, 宮崎 純弥, 山崎 先也, 溝田 勝彦, 浅見 豊子. (2013) 運動器不安定症高齢者の身体・認知・心理機能の特徴. *総合リハビリテーション*, 41, 379-384.
- Ikenaga M, Yamada Y, Takeda N, Kimura M, Higaki Y, Tanaka H, Kiyonaga A, Nakagawa Study. (2014) Dynapenia, gait speed and daily physical activity measured using triaxial accelerometer in older japanese men. *J Phys Fitness Sports Med*, 3, 147-154.
- Michishita R, Fukae C, Mihara R, Ikenaga M, Morimura K, Takeda N, Yamada Y, Higaki Y, Tanaka H, Kiyonaga A, Nakagawa Study. (2015) Association between the physical activity and heart rate corrected-qt interval in older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 15, 895-901.
- Yamada Y, Yokoyama K, Noriyasu R, Osaki T, Adachi T, Itoi A, Naito Y, Morimoto T, Kimura M, Oda S. (2009) Light-intensity activities are important for estimating physical activity energy expenditure using uniaxial and triaxial accelerometers. *Eur J Appl*

Physiol, 105, 141-152.

道下 竜馬, 深江 知佳, 三原 里佳子, 池永 昌弘, 森村 和浩, 武田 典子, 山田 陽介, 檜垣 靖樹, 田中 宏暁, 清永 明. (2013) 高齢者の身体能力と安静時心電図補正 qt 間隔との関係. 体力科学, 62, 283-291.

文部科学省. 新体力テスト実施要項(65-79 才対象).

[Http://www.Mext.Go.Jp/component/a\\_menu/sports/detail/icsfiles/afieldfile/2010/07/30/1295079\\_04.Pdf](http://www.Mext.Go.Jp/component/a_menu/sports/detail/icsfiles/afieldfile/2010/07/30/1295079_04.Pdf).

木村 みさか, 平川 和文, 奥野 直. (1989) 体力診断バッテリーテストからみた高齢者の体力測定値の分布および年齢との関連. 体力科学, 38, 175-185.

Kimura M, Mizuta C, Yamada Y, Okayama Y, Nakamura E. (2012) Constructing an index of physical fitness age for japanese elderly based on 7-year longitudinal data: Sex differences in estimated physical fitness age. Age, 34, 203-214.

Podsiadlo D, Richardson S. (1991) The timed "up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc, 39, 142-148.

Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. (2000) Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the timed up & go test. Phys Ther, 80, 896-903.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 12, 189-198.

Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. (1994) The mini-mental-state-examination score and the clinical-diagnosis of dementia. Journal of Clinical Epidemiology, 47, 1061-1067.

Morris JC. (1993) The clinical dementia rating: Current version and scoring rules. Neurology, 43, 2412-2414.

Reitan RM. (1955) The relation of the trail making test to organic brain damage. J Consult Psychol, 19, 393-394.

Yesavage JA. (1988) Geriatric depression scale. Psychopharmacol Bull, 24, 709-711.

Shiozaki H, Koga Y, Omori G, Tamaki M. (1999) Obesity and osteoarthritis of the knee in women: Results from the matsudai knee osteoarthritis survey. Knee, 6, 189-192.

- Sudo A, Miyamoto N, Horikawa K, Urawa M, Yamakawa T, Yamada T, Uchida A. (2008) Prevalence and risk factors for knee osteoarthritis in elderly japanese men and women. *J Orthop Sci*, 13, 413-418.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. (2011) Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in japanese men and women: The road study. *J Rheumatol*, 38, 921-930.
- Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. (2005) Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 1539-1541.
- Kornaat PR, Sharma R, van der Geest RJ, Lamb HJ, Kloppenburg M, le Graverand M-PH, Bloem JL, Watt I. (2009) Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: Is oa also part of the metabolic syndrome? *Skeletal Radiology*, 38, 1147-1151.
- Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Zamora-Ustaran A. (2007) The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis. *Medical Hypotheses*, 69, 860-868.
- Kozakai R DW, Tsuzuku S, Yabe K, Miyamura M, Ikegami Y, Niino N, Ando F, Shimokata H. (2005) Relationships of muscle strength and power with leisure-time physical activity and adolescent exercise in middle-aged and elderly japanese women. *Geriatr Gerontol Int*, 5, 182-188.
- Tsunoda K, Soma Y, Kitano N, Tsuji T, Mitsuishi Y, Yoon JY, Okura T. (2013) Age and gender differences in correlations of leisure-time, household, and work-related physical activity with physical performance in older japanese adults. *Geriatr Gerontol Int*, 13, 919-927.
- 角田 憲治, 辻 大士, 尹 智暎, 村木 敏明, 大藏 倫博. (2010) 地域在住高齢者の余暇活動量、家庭内活動量、仕事関連活動量と身体機能との関連性. *日本老年医学会雑誌*, 47, 592-600.
- Tabara Y, Okada Y, Ohara M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Nagai T, Igase M, Miki T, Matsuda F, Kohara K. (2015) Association of postural instability with asymptomatic

- cerebrovascular damage and cognitive decline: The japan shimanami health promoting program study. *Stroke*, 46, 16-22.
- Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, Miki T, Kohara K. (2010) Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in the elderly: The j-shipp study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29, 379-387.
- 坂田 悍教, 土居 通哉, 細川 武, 小牧 宏一, 岡本 順子, 五味 敏昭. (2007) 運動器不安定症と地域在住高齢者の体力. *埼玉圏央リハビリテーション研究会雑誌*, 7, 15-19.
- 中谷 敏昭, 芳賀 脩光, 岡本 希, 車谷 典男. (2008) 一般在宅健常高齢者を対象としたアップアンドゴーテストの有用性. *日本運動生理学雑誌*, 15, 1-10.
- Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. (2014) Is the timed up and go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*, 14, 14.
- Beauchet O, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. (2011) Timed up and go test and risk of falls in older adults: A systematic review. *J Nutr Health Aging*, 15, 933-938.
- Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. (2011) Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc*, 59, 887-892.
- Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. (2011) Properties of the 'timed up and go' test: More than meets the eye. *Gerontology*, 57, 203-210.
- Rosano C, Studenski SA, Aizenstein HJ, Boudreau RM, Longstreth WT, Newman AB. (2012) Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults. *Age Ageing*, 41, 58-64.
- Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, Kwak Y, Lipps DB. (2010) Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev*, 34, 721-733.
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. (2005) Voxel-based morphometry to discriminate early alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*, 382, 269-274.
- Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. (2012)

- Automatic voxel-based morphometry of structural mri by spm8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33, 1109-1114.
- Siggeirsdottir K, Jonsson BY, Jonsson H, Iwarsson S. (2002) The timed 'up & go' is dependent on chair type. *Clinical Rehabilitation*, 16, 609-616.
- McGough EL, Kelly VE, Logsdon RG, McCurry SM, Cochrane BB, Engel JM, Teri L. (2011) Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: Gait speed and the timed "up & go" test. *Physical Therapy*, 91, 1198-1207.
- Johnson JK, Lui LY, Yaffe K. (2007) Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, 62, 1134-1141.
- Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. (2009) Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res*, 193, 445-454.
- Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S. (2008) Role of the prefrontal cortex in human balance control. *Neuroimage*, 43, 329-336.
- Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. (2008) Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fnirs study. *Neuroimage*, 39, 600-607.
- Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, Kubota K. (2004) Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: An optical imaging study. *Neuroimage*, 23, 1020-1026.
- Allali G, van der Meulen M, Beauchet O, Rieger SW, Vuilleumier P, Assal F. (2014) The neural basis of age-related changes in motor imagery of gait: An fmri study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 1389-1398.
- Zimmerman ME, Lipton RB, Pan JW, Hetherington HP, Verghese J. (2009) Mri- and mrs-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults. *Brain Res*, 1291, 73-81.
- Rosso AL, Olson Hunt MJ, Yang M, Brach JS, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Studenski SA, Yaffe K, Aizenstein HJ, Rosano C, Health ABC study. (2014) Higher

step length variability indicates lower gray matter integrity of selected regions in older adults. *Gait Posture*, 40, 225-230.

Beauchet O, Launay CP, Annweiler C, Allali G. (2015) Hippocampal volume, early cognitive decline and gait variability: Which association? *Exp Gerontol*, 61, 98-104.

Allali G, Annweiler C, Predovan D, Bherer L, Beauchet O. (2016) Brain volume changes in gait control in patients with mild cognitive impairment compared to cognitively healthy individuals: gait study results. *Exp Gerontol*, 76, 72-79.