

2014年度聖隷クリストファー大学大学院
リハビリテーション科学研究科 博士論文

入院高齢患者における認知機能の低下予防に関する研究
—入院前および入院中の身体活動との関係—

理学療法科学分野 理学療法開発学領域
12DR02 合田 明生

入院高齢患者における認知機能の低下予防に関する研究 —入院前および入院中の身体活動との関係—

理学療法科学分野 理学療法開発学領域
12DR02 合田 明生

【背景】 我が国では認知症患者数の増加が問題となっており，認知症発症予防の取り組みが重要課題となっている．そのために多くの検討がなされ，地域在住高齢者において身体的に活動的な生活習慣が認知機能低下を予防することが先行研究によって示されている．

しかし，入院高齢患者における入院前や入院期間中の身体活動が，入院期間中の認知機能変化に及ぼす作用は明らかになっていない．また入院初期の認知機能低下も予後の悪化につながる事が報告されているが，入院前の身体活動が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用するのかは明らかでない．入院患者における「身体関連特徴」，「心理社会的特徴」，「医原的特徴」は，いずれも入院期間中の認知機能低下の原因となりうるものであり，入院患者は地域在住高齢者と比べ，認知機能低下のリスクが高い状態であると考えられる．入院高齢患者における入院中の認知機能低下や入院時の認知機能低下は，種々の医療的，社会的な問題を生じさせるため，地域在住高齢者と同様に入院高齢患者においても，身体活動が認知機能低下に予防的に作用するのかを検討することは重要である．

また身体活動が認知機能へ影響を及ぼすメカニズムの解明に向けた探索として，神経生理学的メカニズムによる脳の機能構造的変化に影響を与える可能性のある脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)に着目して追加的な検討を行った．

【目的】 本研究では，入院高齢患者を対象に，「身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用する」，また「入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用する」という仮説を検証することを目的とした．

【構成】 上記の目的を達成するために，本博士研究を2部構成として検討を行った．

研究課題1では，入院高齢患者の中でも，特に認知機能低下リスクの高い軽度認知障害の疑いがある入院患者において，認知機能低下に予防的に作用する因子の探索を行った．特に先行研究で地域在住高齢者において認知機能低下予防効果が認められている身体活動に着目し，入院高齢患者においても身体活動による認知機能低下予防効果が認められると仮説を立て検証を行った．

研究課題2では，入院高齢患者において，入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能に及ぼす作用を検討することを目的とした．また，入院患者における身体活動が認知機能へ及ぼす影響に入院前の身体活動が与える作用にBDNFが多いほど強いのかも追加的に検討した．

【結果】 各研究課題の結果を以下に示す．

研究課題1では，入院前の移動能力が高いこと，退院時の移動能力が高いこと，リハビリテーション開始時に Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)がな

いことが、直接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。さらに入院中に多くのリハビリテーションを提供することは、退院時の移動能力を高めることにつながり、間接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。

研究課題 2 では、入院前に高いレベルの身体活動習慣がある人ほど、入院時の認知機能が高いことが示唆された。また入院前の身体活動習慣と BDNF の間、BDNF と認知機能の間には有意な関連は認められず、入院前の身体活動が入院時の認知機能へ与える作用に対する BDNF の影響は確認することができなかった。

【考察】 研究課題 1 では、身体活動が入院期間中の認知機能変化に影響し、退院時の認知機能を維持、改善させるように作用する可能性が示されたことから、本研究仮説は立証された。この結果から、入院前の日常生活はもとより、入院中にも身体活動を維持しておくことが、入院期間中の認知機能低下を予防するために重要であることが示唆された。また、リハビリテーション介入量が多いことによる身体活動量の増加、また身体機能改善に伴う日常生活の中での身体活動量の増加が、入院期間中の認知機能低下に抑制的に作用することも示唆され、入院中の認知機能低下予防に向けたリハビリテーションの可能性を示すことができた。

研究課題 2 では、高齢整形外科疾患入院患者において、入院前に高いレベルの身体活動習慣がある者ほど、入院時の認知機能が高いことが示唆されたことから、本研究仮説は立証された。この結果から、入院前の日常生活における身体活動を高く保っておくことで、入院時の認知機能低下を予防し、予後の悪化を予防することができる可能性が示唆された。この結果は、身体活動による脳予備能、認知予備能の向上によって、入院時の認知機能低下リスクに打ち勝つことができるためであると考えられる。また入院前の身体活動が入院時の認知機能へ与える作用に対する BDNF の影響を検討したが、身体活動習慣が認知機能へ与える効果に BDNF の影響はないという先行研究の結果と同じであった。この点に関して、今後の更なる検討が必要である。

【結論】 本研究の結果から、入院前生活や入院中における高いレベルの身体活動は、入院中の認知機能低下を予防し、入院などの有事の際に認知機能を保つように作用する可能性が示唆された。

【臨床への示唆】 入院高齢患者において、入院中の身体活動量を維持させることが、入院中の認知機能低下を予防するために重要であることが示唆された。また入院中の身体活動はもとより、入院前の日常生活時の身体活動も、入院中の認知機能低下に予防的に作用するため、今後は地域在住の段階から身体活動を維持し、入院など有事の際の認知機能低下に備える必要があることが示唆された。

目次

I. 序論	1
1. 日本の高齢化の進行	1
2. 高齢化と認知症発症の関連	1
3. 認知症の定義	2
4. 認知症の疫学	2
5. 軽度認知障害の定義と背景	3
6. 認知症発症や認知機能低下に影響する因子	3
7. 入院患者の特徴	4
8. 入院中の認知機能低下の影響	4
9. 入院による認知機能変化とそれに影響する因子	5
10. 身体活動と認知機能	6
11. 身体活動が認知機能に影響を及ぼすメカニズム	6
12. BDNF について	7
II. 概念枠組み	9
III. 用語の操作性定義	10
IV. 研究目的	11
1. 現在の課題	11
2. 課題解決の意義と新規性	11
3. 研究仮説	12
4. 研究目的と研究課題	12
V. 研究課題 1 大腿骨骨折術後の入院高齢患者における入院期間中の認知機能変化に関する研究	13
1. 目的	13
2. 方法	13
(1) 研究デザイン	13
(2) 対象	13
(3) 測定項目とデータ分析	14
(4) 仮説モデルの決定	15
(5) 統計学的解析	15
3. 結果	16
(1) 解析対象	16
(2) 構造方程式モデルの結果	19
(3) モデル適合度の検討	21
(4) 入院時から退院時の認知機能変化による群間比較の結果	21
4. 考察	22

(1) 構造方程式モデルの結果	22
(2) モデル適合度の検討	23
(3) 入院時から退院時の認知機能変化による群間比較の結果	24
5. 結論	25
VI. 研究課題 2 整形外科疾患入院高齢患者における入院前の身体活動と入院時の認知機能の関連に関する研究	26
1. 目的	26
2. 方法	27
(1) 研究デザイン	27
(2) 対象	27
(3) 測定項目	27
(4) 統計解析	28
3. 結果	29
(1) 対象者の全体像	29
(2) 身体活動習慣と認知機能	30
(3) BDNF	31
(4) 身体活動習慣と BDNF	31
(5) BDNF と認知機能	31
4. 考察	32
(1) 身体活動習慣と認知機能	32
(2) BDNF と身体活動習慣・認知機能との関連について	33
5. 結論	35
VII. 全体考察	36
1. 本研究の限界と今後の研究展望	37
2. 臨床への示唆と本研究の意義	37
3. 結論	38
4. 統括	40
IX. 謝辞	41
引用文献	42
付録	54

I. 序論

1. 日本の高齢化の進行

現在、我が国では急激な少子高齢化が進んでいる。2007年に総人口の21%以上が65歳以上の超高齢化社会に突入しており、今後も高齢化が急速に進行すると言われている(国立社会保障・人口問題研究所, 2006)。2009年の平均寿命は、男性79.56歳、女性86.44歳となっており(厚生労働省, 2009)、男性は世界4位、女性については世界1位である。よって我が国は世界トップレベルの長寿国家である。

2. 高齢化と認知症発症の関連

高齢化が進行する一方で、我が国では認知症性疾患の発症率が急増している。鳥取県大山町で経時的に行われた調査では、1980年の認知症有病率は4.4%であったが、2000年には7.4%まで増加している(Wakutani et al., 2007)。我が国の認知症発症率は、65歳以上で年間3.23%(Matsui et al., 2009)や、Clinical Dementia Rating¹ 0点(正常)の高齢者において5年間で3.9%、Clinical Dementia Rating 1点(軽度認知症)の高齢者で5年間で37.0%(Meguro et al., 2007)などと報告されている。また平均寿命の延長や高齢化の進行が、認知症の発症を増加させている。日本国内で行われた複数の認知症有病率調査結果を集め、施行時の平均寿命と認知症有病率の関連を検討した研究では、男女とも強い相関があり、わが国の高齢化の進行が認知症患者数増加に寄与していることが報告されている(山下・吉良, 2011)。

一方、全世界においても、高齢者の増加に伴う認知症発症率の増加が生じている。2001年における全世界の認知症の有病率は60歳以上の人口の3.9%(Ferri et al., 2005)であったが、2009年には4.7%(Alzheimer's disease international, 2009)に増加している。また、全世界の認知症の新規発症数は460万人/年であり、総患者数は2020年に4300万人、2040年には8100万人となり、20年で倍増すると予測されている(Alzheimer's disease international, 2009)。

以上より、認知症の増加は日本のみならず世界規模で生じている現象である。

¹認知症の重症度を評価するための方法である。記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況及び趣味、介護状況の6項目について、患者の診察や周囲の人からの情報で評価する。それらを総合して健康(CDR0)、認知症の疑い(CDR0.5)、軽度認知症(CDR1)、中等度認知症(CDR2)、高度認知症(CDR3)のいずれかに評価する。

3. 認知症の定義

認知症とは、一度正常に発達した認知機能が後天的な脳の障害により持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態であり、意識障害は伴わない。国際疾病分類第10版(ICD-10)では、「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断などの多数の高次機能の障害からなる症候群」と定義されている。アメリカ合衆国精神医学会の定めた精神障害の診断と統計の手引き第4版(DSM-IV)では、認知症をきたす疾患の診断基準として、「記憶障害とそれに加えて記憶障害以外の失語、失行、失認、遂行機能の障害が1つ以上あること」が共通してあげられており、これらの高次機能障害が認知症の中核症状とされている。一方、認知症に伴う行動異常および精神症状を Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(以下BPSDとする)と呼び、攻撃性、不安、焦燥、脱抑制、収集癖などに由来する行動異常や、不安、抑うつ、幻覚、妄想などの精神症状が挙げられる。

4. 認知症の疫学

認知症のタイプとして、主にアルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease; 以下ADとする)、脳血管性認知症(vascular dementia; 以下VDとする)、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; 以下DLBとする)が挙げられる。従来我が国では、VD優位であったが、近年はADが多くの疫学調査で認知症の最多の原因疾患となっている。1980～90年代まではVD患者数がAD患者数よりも多い傾向があったが、それ以降ではAD優位の調査が多い(浦上, 2008)。鳥取県大山町での前向き調査(Wakutani et al., 2007)では、1980年の有病率は、AD1.9%、VD2.0%とVD優位であったが、2000年の有病率では、AD2.8%、VD2.2%と頻度が逆転している。また新規の認知症発症率を調査した福岡県久山町の前向きコホート研究においても、新規発症した認知症患者の内、45.1%がAD患者であった(Matsui et al., 2009)。各疫学調査でのVD有病率/AD有病率比を記録すると、この比率が経時的に減少することが報告されており、VDの有病率自体は減少していないため、VD/AD比の低下はAD患者の増加に起因すると判断できる、と報告されている(和田・山脇・中島, 2010)。

全世界においても、病型別の頻度では、ADが50～75%と最多であり、以下VD20～30%、前頭側頭型認知症10～20%、DLB5%となっている(Alzheimer's disease international, 2009)。

よって、AD患者が増加しており、AD有病率が全認知症患者の中で最も高いことが分かる。

5. 軽度認知障害の定義と背景

認知症は、現在の医学では完治が望めない疾患として認識されており、一度発症してからは症状の進行を遅らせることが治療目的となり、根治は困難である。そのため認知症は発症以前の予防対策が重要となる。そのような状況の中で、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; 以下 MCI とする)が注目されている。MCI とは「認知機能低下の訴えがあり、認知機能が年齢相応レベルよりは低下しているが、まだ認知症ではなく、日常生活機能は基本的には正常な状態」とされている(Ronald C Petersen & Morris, 2005)。MCI は認知症に移行する危険性が高い(R C Petersen et al., 2001)反面、正常の認知機能に回復する場合もあり(Larrieu et al., 2002; Matthews, Stephan, McKeith, Bond, & Brayne, 2008)、認知症予防を積極的に推進すべき状態と考えられる。Petersen らの報告によると、正常な認知機能を有する高齢者のアルツハイマー病への移行率は年間 1~2%であったのに対して、MCI からアルツハイマー病の発症は年間 10~15%であり、MCI はアルツハイマー病の前駆状態として重要な介入時期であるとされている(R C Petersen et al., 1999)。一方、MCI 高齢者の 38.5%は、5年後に正常な認知機能へと回復するとした報告もあり(Ishikawa et al., 2006)、MCI の状態から脱却することが認知症を予防もしくは発症を遅延させることにつながるものと考えられる。そのため、認知症予防を目的とした介護予防においては、とくに MCI 高齢者に焦点をあてた取り組みが重要であり、その効果が期待される。

6. 認知症発症や認知機能低下に影響する因子

加齢に伴う認知機能の低下に関連する因子には、強い関連があるものとして、アポリポ蛋白 E ϵ 4 遺伝子型、無症候性または大きな脳卒中、中年期の高血圧、肥満、また中等度の関連があるものとして糖尿病、中年期のコレステロール高値、ホモシステイン高値、抑うつ、過量飲酒、閉塞性睡眠時無呼吸症候群が挙げられている(Fotuhi, Hachinski, & Whitehouse, 2009)。

中年期の危険因子による 20 年後の認知症発症の予測では、高年齢、低学歴、高血圧、肥満、高コレステロールが挙げられている(Kivipelto et al., 2006)。さらに、心血管リスクファクター(高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、喫煙)は認知機能低下、認知症発症のリスクファクターである(World Health Organization, 2012)と報告されている。

一方で、認知症発症の予防因子として、身体活動²、適量の飲酒、15年以上の教育歴が挙げられている(日本神経学会, 2010)。

7. 入院患者の特徴

認知症発症リスクの高い高齢者は、加齢に伴って疾患の発症率、転倒による骨折リスクが増大し、入院する可能性が高くなる。地域在住高齢者と比べた、入院患者における特徴として以下のような項目が挙げられる。

「身体関連特徴」として、身体的疾患(貧血、脱水などによる電解質異常、低酸素血症、低栄養、感染症など)、身体的不快(疼痛、搔痒感、湿潤、便秘など)、睡眠リズムの変化が挙げられる。「心理社会的特徴」として、心理的ストレス(不安、抑うつ、怒り、不満、喪失体験など)、非日常的な出来事(入院)が挙げられる。「医原の特徴」として、入院による環境の変化(不慣れな環境、不慣れな人との交流、睡眠不足、移動場所の制限、生活リズムの変化)、行動制限(治療上の安静、チューブ類挿入による可動性の制限)、感覚刺激の減少(カーテンによる間仕切り、家人知人との交流の減少)、感覚刺激の過剰(夜間の見回り、モニター音、24時間の照明)、手術・検査・処置などによる身体的・心理的侵襲、薬物療法が挙げられる。

上記の入院患者における特徴は、いずれも入院期間中の認知機能低下の原因となりうるものであり(上野, 2014)、入院患者は地域在住高齢者と比べ、認知機能低下のリスクが高い状態であると考えられる。

8. 入院中の認知機能低下の影響

高齢者の入院中の認知機能低下はしばしば大きな問題となる。

認知機能テストである Mini-Mental State Examination(以下 MMSE とする)得点が低下することで、服薬コンプライアンスが低下することが報告されている(三浦, 加計, 岩澤, 森井, 三浦, 佐々木, 佐藤, 藤田, 成田, 白川, 山田, & 鈴木, 2007)。また認知症の重症化に従って、有意に日常生活動作(activity of daily living;以下 ADL とする)得点が低下することも報告されている(横井, 岡本, 櫻井, 中村, & 水池, 2003)。さらに Hagino らは、大腿骨骨折入院患者において、入院時の年齢、慢性疾患の合併、認知症の合併、入院前の

²身体活動とは、安静にしている状態より多くのエネルギーを消費する全ての営みのことである。また類似の言葉に、運動・生活活動がある。運動とは、身体活動のうち、体力の維持・向上を目的として計画的・意図的に実施するものである。一方、生活活動とは、身体活動のうち、運動以外のものをいい、職業や家事活動上のものも含むとされる。これらの関係は、身体活動＝運動＋生活活動とまとめることができる。

歩行障害が、自宅退院を困難にするリスクファクターであると報告している (Hagino et al., 2011). 加えて, Mitani らは, 大腿骨骨折患者において, 認知症や呼吸器疾患の合併が, 初回骨折後の再骨折に影響する因子であると報告している (Mitani, Shimizu, Abo, Hagino, & Kurozawa, 2010).

このように入院中の認知機能低下は, 種々の問題を引き起こし, 退院支援や退院後の生活に悪影響を及ぼすことが考えられる.

9. 入院による認知機能変化とそれに影響する因子

65 歳以上の高齢者において, 入院は認知機能低下を 2.4 倍加速させると報告されている (Wilson et al., 2012). また, 高齢者において入院経験は認知機能低下のリスクであり, 急性または重篤疾患による入院群は認知機能低下が有意に大きく (認知症発症ハザード比 2.3), 非重篤疾患による入院群でも有意な認知機能の低下を認めた (認知症発症ハザード比 1.4) と報告されている (Ehlenbach et al., 2010). このように高齢者においては, 入院経験自体が認知機能低下リスクとなる.

また入院初期の認知機能低下も問題である. 非心臓大手術 (腹部・胸部・膝関節・股関節) を受けた高齢者 (947 症例) では, 1 週間後の術後認知機能障害 (Postoperative Cognitive Dysfunction; 以下 POCD とする) 発生率が 25.8% であり, 3 カ月後では 9.9% である一方, 対照群 (176 症例) では 1 週間後で 3.4%, 3 カ月で 2.8% であった (Moller et al., 1998). 以上から, 手術を受けた整形外科疾患患者において POCD が発生しやすく, その影響は日本の回復期病棟における整形外科疾患の入院期間上限である 3 か月を越した後にも残存しやすいことが考えられる. POCD には術後せん妄も影響していることが考えられるが, Edelstein ら (2004) は, 整形外科における股関節術後の高齢者 921 名を対象にした調査で, せん妄発症群では, せん妄を発症しなかった群に比べて有意に在院日数が延長し, 一年後の死亡率が高く, ADL も低下していたと報告している. このように入院初期の認知機能低下 (POCD, せん妄) は, 患者の認知機能や生命予後に影響することから, 予防することが重要である.

一方, 高齢者の入院中の認知機能の改善に影響する因子として, IGF-1 高値, IL-1(α ・ β) 低値, APOE ϵ 4 アレルがないこと, 女性であることなどが報告されている (Adamis et al., 2014). また 70 歳以上の高齢者において, 回復可能な認知機能障害 (recoverable cognitive dysfunction) の発症を予測する因子は, 教育レベルが高いこと, 入院前の ADL 機能障害がないこと, 重症疾患でないことの 3 つであると報告されている (Inouye et al., 2006).

また複数の先行研究において, 股関節骨折患者 (Jones, Miller, & Petrella, 2002), パーキンソン病 (Ellis et al., 2008), ウィルス感染 (Hoffman & Paschal, 2001) の入院患者において, 入院期間中のリハビリテーション介入によって, 入院時に比べて退院時の

cognitive-FIM の改善が見られたと報告されている。

以上のように、入院経験や入院時の認知機能低下は、入院期間中やその後の認知機能低下のリスクであるが、各種の生理学的因子や生活歴、疾患歴、入院前 ADL 機能に加えて、リハビリテーション介入が入院中の認知機能変化に影響を及ぼす可能性がある。特に、入院前 ADL 機能は入院前の身体活動レベルを反映していると考えられ、またリハビリテーション介入は入院中の身体活動を反映していると考えられるため、入院前や入院期間中の身体活動が、入院期間中の認知機能に対して有益な影響を与えることが予測される。

10. 身体活動と認知機能

認知症疾患治療ガイドライン 2010(日本神経学会, 2010)では、「有酸素運動などの身体活動が持つ認知機能障害に対する治療効果も注目されている」と述べられている。同様に、近年のレビュー論文(Ahlskog, Geda, Graff-Radford, & Petersen, 2011)においても、有酸素運動は認知障害や認知症リスクを軽減すると報告されている。

Colcombe らは、身体活動は高齢者の遂行機能の改善に大きな影響を与えると報告している(Colcombe & Kramer, 2003)。また身体活動による認知機能の改善効果について、身体活動や認知訓練、社交活動が認知機能を改善させるとした報告もある(Massoud et al., 2007; van Praag, 2009)。さらに中年期の身体活動レベルが高かった対象者は、身体活動レベルが低かった対象者と比較して、高齢期の認知症発症リスクのオッズ比が 0.72 であり、身体活動は認知症発症リスクを軽減させると報告している(Hamer & Chida, 2009)。同様に、中年期の身体活動習慣は、MCI の発症を予防することも報告されている(Geda et al., 2010)。

一方で、運動療法は認知症患者の ADL 障害、BPSD、うつ症状に有意な改善をもたらさないが、少なくとも運動機能や ADL 機能の低下を遅延させるかもしれないとした報告もある(Francesse, Sorrell, & Butler, 1997; Rolland et al., 2007)。

以上より、認知症患者に対する身体活動介入は、何らかのメカニズムを介して、認知機能の改善、または認知機能低下予防に対する有効な手段である可能性がある。この運動が認知機能にあたえる影響に関連する可能性のあるメカニズムについて、次項に記載する。

11. 身体活動が認知機能に影響を及ぼすメカニズム

身体活動が認知機能に影響を及ぼすメカニズムとして、Spirduso らは、身体活動がストレスや睡眠を改善したり、心疾患のような認知機能に影響を与える慢性疾患の発症を減らしたりすることで、間接的に認知機能に影響を与えているのではないかと考察している(Spirduso et al., 2005)。また Ahlskog らは、ラクナ梗塞のような小血管病変は認知機能低下リスクに寄与しているが、有酸素運動はこの血管リスク因子を減少させることで認知

機能低下を予防しているのではないかと考察している (Ahlskog et al., 2011). さらに, 認知的に正常な高齢者において, 長期間の身体活動習慣と脳内アミロイドβ蓄積量との間に負の相関が認められたことも報告されている (Liang et al., 2010). この様に, 身体活動による生活習慣や精神状態の改善, 疾患リスクの軽減, AD 原因物質の蓄積阻害などの作用が, 身体活動による認知機能低下予防効果に影響していることが考えられる.

一方, Lista らは, 身体活動に関連した神経生理学的メカニズム (血管新生, 海馬の神経細胞新生, 新生神経細胞の既存のネットワークへの取り込み, シナプス新生) が, 身体活動による認知機能への影響に関与しているのではないかと述べている (Lista & Sorrentino, 2010). また習慣的身体活動の結果として心肺機能が高いことは, 海馬, 扁桃体, 楔前部などの AD 関連脳領域の灰白質容積増大と関連しており, さらに言語学習, 記憶, 思考の速度と柔軟性, 視空間認知のより良い能力と関連していることも報告されている (Boots et al., 2014). これらの知見は, 習慣的身体活動によって, 脳の構造および機能を保護し, 将来の認知症発症リスクを軽減させる事ができる可能性を示唆している.

12. BDNF について

身体活動が認知機能へ及ぼす影響が, さまざまなメカニズムによって生じている可能性がある. 本研究では, 身体活動が認知機能へ影響を及ぼすメカニズムの解明に向けた探索として, 神経生理学的メカニズムによる脳の機能構造的変化に影響を与える可能性のある脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor; 以下 BDNF³とする) に着目して追加的な検討を行った.

BDNF は脳 (Krabbe et al., 2007) 以外に, 筋 (Pedersen et al., 2009) や血管内皮細胞 (Nakahashi et al., 2000), 血小板 (Fujimura et al., 2002), 免疫細胞 (Besser & Wank, 1999) などからも分泌される. しかし, BDNF は血液-脳関門を双方向性に通過可能であり (Pan, Banks, Fasold, Bluth, & Kastin, 1998; Pardridge, Kang, & Buciak, 1994), 前頭前野皮質や海馬の BDNF と血清 BDNF との間に正の相関 ($r = 0.81$) が認められる (Elfving et al., 2010; Karege, Schwald, & Cisse, 2002; Sartorius et al., 2009) ことも報告されていることから, 末梢と中枢の BDNF 量はリンクしていると考えられる.

この BDNF が認知機能変化に影響を与えている可能性がある. 加齢による認知機能の低下

³ BDNF は, 神経細胞の発生・成長・維持・再生を促進させる神経栄養因子の一種である. 中枢神経系における BDNF の分泌・作用は神経活動依存性である. 分泌された BDNF は, 受容体である Tropomyosin-related kinase-B に結合し, シナプスの伝達効率の改善 (長期増強) や, 神経細胞の構造的変化 (シナプス面積の拡大, シナプス結合の増加) を生じさせ, シナプスの可塑的变化を引き起こす.

とともに脳脊髄液中の BDNF が減少すること (Li et al., 2009) や、高い血清 BDNF が認知機能低下を抑制することも報告されている (Laske et al., 2011)。さらにヒトの脳内 BDNF 発現量の減少が、AD の発症と関連していることも報告されている (Karege et al., 2005)。このように BDNF の減少は、認知機能の低下や認知症の発症に影響を与えることが予測される。

また、身体活動によって末梢血液中の BDNF が変化する可能性がある。BDNF は主に刺激依存性に分泌される調整性分泌経路に分類され、神経成長因子や NeuroTrophin-3 などの他の栄養因子に比べて、身体活動に反応しやすい栄養因子であるとされている (Knaepen, Goekint, Heyman, & Meeusen, 2010)。急性身体活動 (Gold et al., 2003; Rasmussen et al., 2009; Ströhle et al., 2010) や身体活動習慣 (Zoladz et al., 2008) によって、末梢血液中の BDNF 量が増加することも報告されている。

以上から、身体活動による BDNF 量の増加が、身体活動による認知機能低下予防効果に影響している可能性があると考えられる。

II. 概念枠組み

入院患者における認知機能低下は、入院生活における種々の問題を引き起こし(三浦 他, 2007; 横井 他, 2003), 退院支援や退院後の生活にも悪影響を及ぼすこと(Hagino et al., 2011; Mitani et al., 2010)が報告されているため、予防することが重要である。

地域在住の対象者において、身体活動が認知機能低下を予防する効果が多く報告されている(Ahlskog et al., 2011; Colcombe & Kramer, 2003; Massoud et al., 2007; van Praag, 2009)。一方で、入院患者における身体活動が認知機能へ与える影響は明らかではない。入院経験自体が認知機能低下リスクとなること(Ehlenbach et al., 2010; Wilson et al., 2012)や、入院患者は認知機能低下のリスクとなりうる特徴を多数有していること(上野, 2014)が報告されており、入院患者において地域在住の対象者と同様に、身体活動が認知機能低下予防に作用するのかは明らかでなく検討の余地がある。また身体活動が認知機能低下に影響を与えるメカニズムとして、BDNFが影響している可能性(Laske et al., 2011)もある。

そこで本研究では、先行研究の結果を参考に、「入院高齢患者における認知機能」には、「入院前の身体活動レベル」やそれに影響する「年齢、性別、術後のBPSDの発生」、また「入院中の身体活動レベル」やその作用に影響を及ぼす「BDNF」が関連しているという概念枠組みを作成した(図 1)。この概念図における関係性を想定し、入院患者において、入院前や入院期間中の身体活動が、入院期間中の認知機能低下に予防的に作用すると仮説を立て検証を行った。また身体活動が認知機能に及ぼす影響に、BDNFが影響しているのかも追加的に検討を行った。

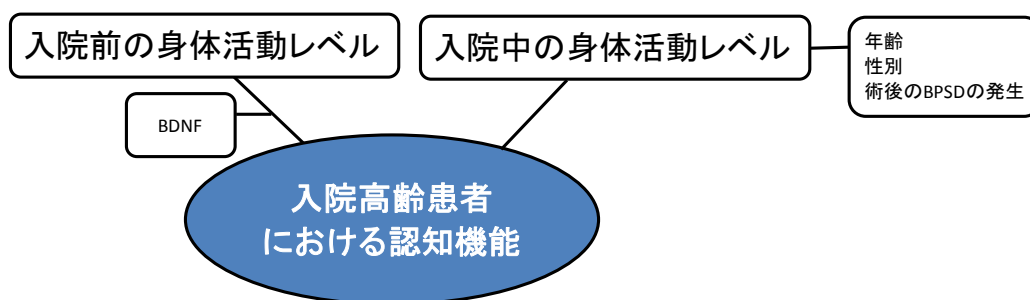


図 1 概念枠組み

Ⅲ. 用語の操作性定義

●身体活動レベル

本研究では、身体活動レベルについて以下のように定義した。

研究課題 1 においては、移動能力が高いほど入院前や入院中の生活動作量が多いことが予測されるため、移動能力が高いことを「身体活動レベルが高い」として定義した。つまり移動能力のカテゴリ（1:独歩, 2:杖, 3:伝い歩き, 4:シルバーカー・歩行器, 5:車椅子, 6:していない）で数字が小さいほど移動能力が高く、身体活動レベルが高いと考えた。

研究課題 2 では、身体活動習慣に対するアンケートである Baecke physical activity questionnaire（以下 BQ とする）の得点が高いほど、「身体活動レベルが高い」として定義した。BQ は、過去 1 年間の身体活動について尋ねる質問紙であり、スコアが高いほど過去 1 年間の身体活動レベルが高かったことを意味する。

IV. 研究目的

1. 現在の課題

現在、我が国では認知症患者数の増加が問題となっており、認知症発症予防の取り組みが重要課題となっている。そのために多くの検討がなされ、地域在住高齢者において身体的に活動的な生活習慣が認知機能低下を予防することが先行研究によって示されている。

しかし、入院高齢患者における入院前や入院期間中の身体活動が、入院期間中の認知機能変化に及ぼす作用は明らかになっていない。また入院初期の認知機能低下も予後の悪化につながる事が報告されているが、入院前の身体活動が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用するのかは明らかでない。入院患者における「身体関連特徴」、「心理社会的特徴」、「医原的特徴」は、いずれも入院期間中の認知機能低下の原因となりうるものであり、入院患者は地域在住高齢者と比べ、認知機能低下のリスクが高い状態であると考えられる。よって地域在住高齢者と同様に、身体活動が認知機能低下に予防的に作用するのかを検討することは重要である。

また BDNF が認知機能の低下を予防する可能性が報告されている。この BDNF は身体活動によって末梢血液中で増加する可能性も報告されており、身体活動による認知機能低下予防効果のメカニズムの一部を担っている可能性がある。しかし、入院中の高齢者における身体活動が認知機能変化に及ぼす効果に、BDNF が影響するのかは明らかになっていない。

入院高齢患者における入院中の認知機能低下や入院時の認知機能低下は、種々の医療的、社会的な問題（服薬コンプライアンス低下、ADL 得点低下、自宅退院阻害、再骨折など）を生じさせるため、入院中や入院時の認知機能変化に関連する因子を明らかにし、予防方法を検討することは重要である。

2. 課題解決の意義と新規性

入院中や入院時の認知機能変化に関連する因子が明らかになることで、認知機能低下予防のために介入すべき項目が明確になる。その結果、効果的で効率的な予防介入が可能となると考えた。特に先行研究で示されている身体活動が、入院中や入院時においても認知機能低下予防に有効であるのであれば、身体活動を介入に用いている理学療法士の介入に新たな意義を加えることができると考えられる。

本研究の新規性は、入院患者を対象に身体活動が認知機能変化に与える影響を検討した点である。

3. 研究仮説

上記の課題解決に向けて、以下の2つの研究仮説を立てて検討を行った。

- ①身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用する
- ②入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用する

4. 研究目的と研究課題

研究仮説の検証のために、2つの研究課題を設定した。

1) 研究課題1 大腿骨骨折術後の入院高齢患者における入院期間中の認知機能変化に関する研究

術後リハ開始時点でMCIの疑いのある患者において、入院期間中の認知機能変化に影響を与える因子を探索し、その因子間の関係性を明らかにすることを目的とした。特に先行研究で地域在住高齢者において認知機能低下予防効果が認められている身体活動に着目し、入院高齢患者においても身体活動による認知機能低下予防効果が認められると仮説を立て検証を行った。

研究課題1では、概念枠組みの「入院患者における身体活動と認知機能の関係」(特に入院期間中の認知機能変化)に、「入院前の身体活動レベル」や「入院中の身体活動レベル」、「術後のBPSDの発生」、「年齢」、「性別」が与える影響に着目して検討を行った。

2) 研究課題2 整形外科疾患入院高齢患者における入院前の身体活動と入院時の認知機能の関連に関する研究

研究課題1で得られた身体活動と入院期間中の認知機能変化の関連を踏まえて、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能に及ぼす作用を検討することを目的とした。また、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能に及ぼす作用にBDNFが与える影響を追加的に検討することも目的とした。

研究課題2では、概念枠組みの「入院患者における身体活動と認知機能の関係」(特に入院時の認知機能)に「入院前の身体活動レベル」が与える影響に着目して検討を行った。また、先行研究においてBDNFが多いほど認知機能が保たれやすいことが示されているため、「入院患者における身体活動と認知機能の関係」(特に入院時の認知機能)に「入院前の身体活動レベル」が与える作用が入院時のBDNFが多いほど強いのかも追加的に検討した。

V. 研究課題 1 大腿骨骨折術後の入院高齢患者における入院期間中の認知機能変化に関する研究

1. 目的

Hagino らは、大腿骨骨折入院患者において、入院時の年齢、慢性疾患の合併、認知症の合併、入院前の歩行障害が、自宅退院を困難にするリスクファクターであると報告している(Hagino et al., 2011). また Mitani らは、大腿骨骨折患者において、認知症や呼吸器疾患の合併が、初回骨折後の再骨折に影響する因子であると報告している(Mitani et al., 2010). 以上から、大腿骨頸部骨折患者において、入院中の認知症の発症を予防することは重要である.

一方、認知症の前駆症状として MCI が注目されている. MCI を呈する者は、認知症に移行する危険性が高い(R C Petersen et al., 2001)反面、正常の認知機能に回復する場合もあり(Larrieu et al., 2002; Matthews et al., 2008), 認知症予防を積極的に推進すべき状態と考えられている. MCI と正常のカットオフスコアは MMSE で 24/25(Kasai et al., 2012), また認知障害の中等度と軽度の境界は MMSE で 20/21(Pernecky et al., 2006)であると報告されており, MMSE で 21~24 の範囲が MCI に該当すると考えられる.

認知症の発症を予防するにあたって、発症に関連する因子が明らかになれば、その因子に対して重点的な介入が可能である. その結果、効果的で効率的な介入方法の確立につながると考えられる. そこで本研究では、術後リハ開始時点で MCI の疑いのある患者において、入院期間中の認知機能変化に影響を与える因子を探索し、その因子間の関係性を明らかにするために構造方程式モデルを用いて検討を行った.

2. 方法

(1) 研究デザイン

大腿骨頸部骨折入院患者データベースを用いた、入院期間中の認知機能変化に影響を与える因子の探索：仮説検証的研究

(2) 対象

日本リハビリテーション医学会患者データベースに登録された大腿骨頸部骨折患者 1354 名(2013 年 2 月 8 日公開版)の内、術後リハ開始時の MMSE が 21~24 点で MCI の疑いがあり、かつ今回使用した測定項目である「退院時 MMSE」,「受傷前移動能力(屋内)」,「退院

時移動能力(屋外)」、**「理学療法(Physical Therapy ;PT)・作業療法(Occupational Therapy ; OT)・言語聴覚療法(Speech-Language-Hearing Therapy ;ST) 1日当たりの単位数**」、**「術後リハ開始時 BPSD」**に欠損がない事を選定基準とした。なお、本研究は日本リハビリテーション医学会倫理委員会の承認を得て行った。

(3) 測定項目とデータ分析

(3-1) 退院時 MMSE

退院時の認知機能を MMSE によって評価する。30 点満点の評価指標である。本研究では「20 点以下」「21-24 点」「25-30 点」の 3 カテゴリーに分けて解析した。

(3-2) 受傷前移動能力(屋内)

受傷前の移動能力を「独歩」「杖」「伝い歩き」「シルバーカー・歩行器」「車椅子」「していない」の 6 項目で評価する。

(3-3) 退院時移動能力(屋外)

退院時の移動能力を「独歩」「杖」「伝い歩き」「シルバーカー・歩行器」「車椅子」「していない」の 6 項目で評価する。

(3-4) PT・OT・ST 1日当たりの単位数

入院期間中の PT・OT・ST の実施単位数の総計を在院日数で割った指標である。本研究では、「2 単位未満」「2 単位以上 4 単位未満」「4 単位以上 6 単位未満」「6 単位以上」の 4 カテゴリーに分けて解析した。

(3-5) 術後リハ開始時 BPSD

BPSD は国際老年精神医学会が提唱した概念で、「認知症において頻繁に見られる知覚、思考内容、気分、行動の障害」と定義されている。「殴る」「蹴る」「たたく」などの行動の異常と「妄想」「幻覚」「抑うつ」などの心理症状の両者を表現するものである。データベース上では、術後リハ開始時点のこれらの症状の有無によって、「あり」または「なし」で評価される。

(4) 仮説モデルの決定

モデル作成に当たり、次のような手順を踏んだ。

まず文献検討の結果から、身体活動レベルが高い対象者では認知機能が維持されやすいことが予測された。本データベース上の項目では、「受傷前移動能力」が入院前の身体活動レベルを、「退院時移動能力」が入院中の身体活動レベルをそれぞれ反映していると考えたため、解析に含める項目として採用した。

さらに退院時の認知機能に影響を与える因子を探索するために、「退院時 MMSE」に対してデータベース上の全項目との相関解析を行い、相関傾向が認められる項目をピックアップした。その結果、「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」と「術後リハ開始時 BPSD」が解析に含める項目として採用された。

以上から、本研究では、「受傷前移動能力」、「退院時移動能力」、「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」、「術後リハ開始時 BPSD」の4項目が「退院時 MMSE」に影響を与えていると仮説を立てた。

(5) 統計学的解析

本研究では「受傷前移動能力」、「退院時移動能力」、「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」、「術後リハ開始時 BPSD」が「退院時 MMSE」にどのように影響しているか共分散構造分析を用いて検証した。共分散構造分析のモデル適合度の判定には、GFI (Goodness of Fit Index), AGFI (Adjusted Goodness of Fit Index), CFI (Comparative Fit Index), RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) を用いた。群間の差の比較には、1元配置分散分析、Kruskal-Wallis 検定、Steel-Dwass 法を用いた。

解析には IBM SPSS AMOS 19, R2.8.1 を用いて行い、有意水準を 5% とした。

3. 結果

(1) 解析対象

日本リハビリテーション医学会患者データベース(2013年2月8日公開版)に登録された大腿骨頸部骨折患者 1354 名を対象とし、選定基準による判別を行った。まず MCI 疑いのある対象者を抽出するために、入院時の MMSE が 0~20 点または 25~30 点である対象者、さらにデータが欠損している対象者 862 名を除外した。続いて、解析に用いる「退院時 MMSE」、「受傷前移動能力」、「退院時移動能力」、「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」、「術後リハ開始時 BPSD」のいずれかに欠損値がある対象者 434 名を除外した。選定基準による判別の結果の流れを図 2 に示す。以上の判別の結果、最終的に 58 名が採用された。解析対象者情報を表 1 に示す。また解析対象者における測定項目の度数、%、累積%を表 2 に示す。

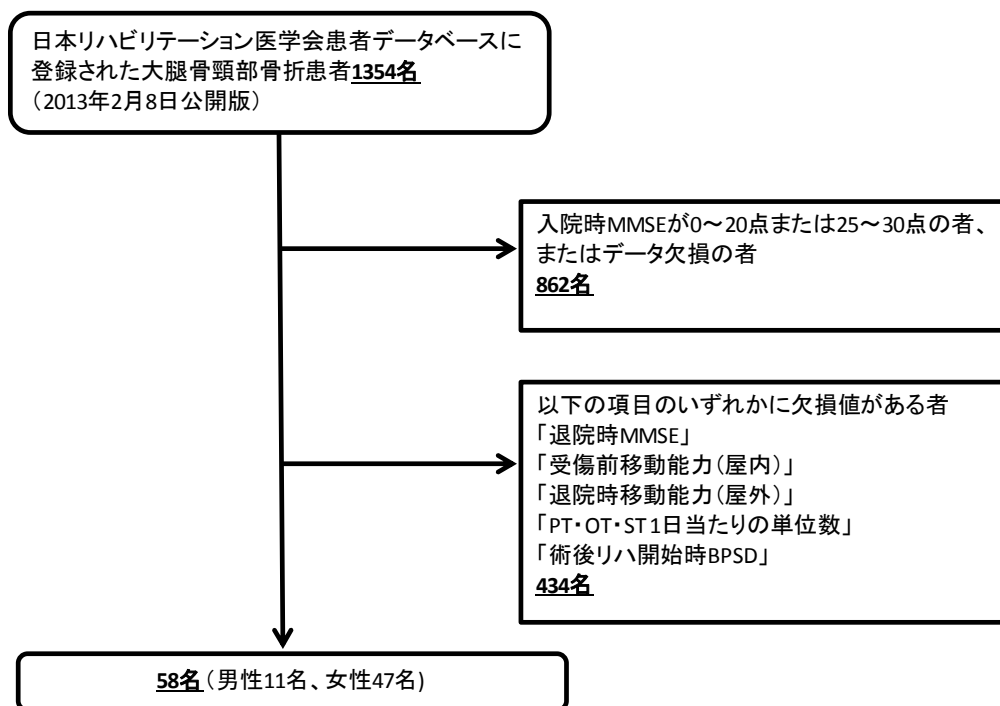


図 2 選定基準による判別の結果

表 1 解析対象者情報

	男性(n=11)	女性(n=47)	全体(n=58)
年齢(歳)	73±8.8	84.17.5	82.1±8.9
発症後入院病日(日)	7.5±20.4	6.2±15.2	6.4±16.1
在院日数(日)	36.3±25.2	37.5±27.1	37.3±26.6
発症前居所[自宅/施設](人)	6/5	32/15	38/20

表2 測定項目の度数・%・累積%

退院時 MMSE 値

	カテゴリ	度数	%	累積%
1	20 点以下	10	17.2	17.2
2	21-24 点	25	43.1	60.3
3	25-30 点	23	39.7	100.0

受傷前移動能力(屋内)

	カテゴリ	度数	%	累積%
1	独歩	38	65.5	65.5
2	杖	7	12.1	77.6
3	伝い歩き	5	8.6	86.2
4	シルバーカー・歩行器	6	10.3	96.6
5	車椅子	2	3.4	100.0
6	していない	0	0.0	100.0

退院時移動能力(屋外)

	カテゴリ	度数	%	累積%
1	独歩	1	1.7	1.7
2	杖	5	8.6	10.3
3	伝い歩き	9	15.5	25.9
4	シルバーカー・歩行器	5	8.6	34.5
5	車椅子	37	63.8	98.3
6	していない	1	1.7	100.0

PT・OT・ST 1日あたりの単位数

	カテゴリ	度数	%	累積%
1	2 単位未満	9	15.5	15.5
2	2 単位以上, 4 単位未満	34	58.6	74.1
3	4 単位以上, 6 単位未満	10	17.2	91.4
4	6 単位以上	5	8.6	100.0

術後リハ開始時 BPSD

	カテゴリ	度数	%	累積%
1	あり	12	20.7	20.7
2	なし	46	79.3	100.0

(2) 構造方程式モデルの結果

構造方程式モデルを用いてモデルの作成を行った(図3)。「退院時MMSE」に対して、「受傷前移動能力(屋内)」、「退院時移動能力(屋外)」、「術後リハ開始時BPSD」が影響を与えている。また「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」は、「退院時移動能力(屋外)」を改善させることで、間接的に「退院時MMSE」に対して影響を与えている。

「退院時MMSE」に対する「受傷前移動能力(屋内)」、「退院時移動能力(屋外)」、「術後リハ開始時BPSD」の標準化直接効果は、それぞれ-0.38, -0.33, 0.3であった。また「退院時移動能力(屋外)」に対する「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」の標準化直接効果は、-0.29であった。「退院時MMSE」に対する「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」の標準化間接効果は、0.1であった。「退院時MMSE」に対する「受傷前移動能力(屋内)」、「退院時移動能力(屋外)」、「術後リハ開始時BPSD」、「PT・OT・ST 1日当たりの単位数」の標準化総合効果は、それぞれ-0.38, -0.33, 0.3, 0.1であった(表3)。

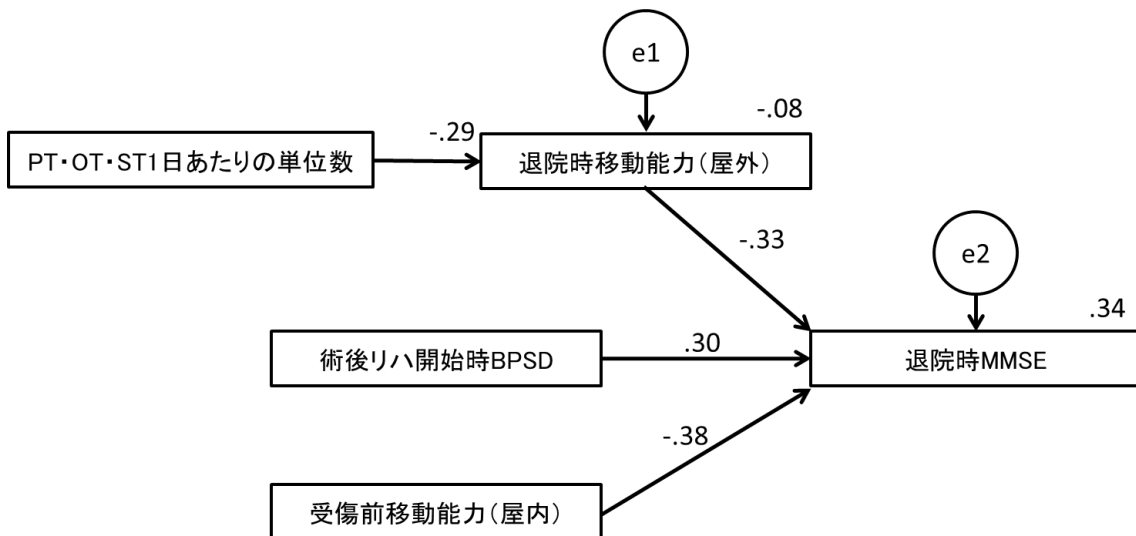


図3 構造方程式モデルを用いて作成したモデル

表3 構造方程式モデルの結果

<標準化直接効果>

	受傷前 移動能力 (屋内)	退院時 移動能力 (屋外)	術後リハ 開始時 BPSD	PT・OT・ST 1日あたりの 単位数
退院時MMSE値	-0.38	-0.33	0.30	0.00
退院時移動能力(屋外)	0.00	0.00	0.00	-0.29

<標準化間接効果>

	受傷前 移動能力 (屋内)	退院時 移動能力 (屋外)	術後リハ 開始時 BPSD	PT・OT・ST 1日あたりの 単位数
退院時MMSE値	0.00	0.00	0.00	0.10

<標準化総合効果>

	受傷前 移動能力 (屋内)	退院時 移動能力 (屋外)	術後リハ 開始時 BPSD	PT・OT・ST 1日あたりの 単位数
退院時MMSE値	-0.38	-0.33	0.30	0.10

(3) モデル適合度の検討

本研究のモデル適合度の結果は、GFI が 0.96, AGFI が 0.91, CFI が 1, RMSEA が 0 であった。

(4) 入院時から退院時の認知機能変化による群間比較の結果

対象者を、入院時から退院時にかけて MMSE 得点が低下した群 (20 点以下), 維持された群 (21~24 点), 改善した群 (25 点以上) の 3 群に分けて, 主要項目の群間比較を行った (表 4)。「受傷前移動能力 (屋内)」、「退院時移動能力 (屋外)」、「術後リハ開始時 BPSD」には有意な群間差が認められた ($p < .05$)。また、「性別」、「年齢」、「在院日数」、「発症後入院病日」、「発症前居所」、「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」には群間差は認められなかった。

表 4 入院時から退院時の認知機能変化による群間比較

	低下群 (n=10)	維持群 (n=25)	改善群 (n=23)	1元配置 分散分析	Steel-Dwass法
性別 (男/女)	0/10	7/18	4/19		n.s.
年齢 (歳)	84.3±8.8	82.9±9.3	80±8.3	n.s.	
在院日数 (日)	27(7-55)	26(10-109)	30(15-127)		n.s.
発症後入院病日 (日)	1.5(1-3)	1(1-69)	1(1-54)		n.s.
発症前居所 (自宅/施設)	6/4	13/12	19/4		n.s.
退院時MMSE値	8(0-20)	23(21-24)	26(25-30)		a,b,c
受傷前移動能力 (屋内)	3.5(1-5)	1(1-4)	1(1-5)		a,b
退院時移動能力 (屋外)	5(3-5)	5(1-5)	4(2-6)		c
PT・OT・ST1日あたり単位数	3.2±0.8	3.4±1.7	3.2±1.7	n.s.	
術後リハ開始時BPSD (あり/なし)	3/7	9/16	0/23		b,c

^a: 低下群と維持群の間で有意差あり ($p < .05$)

^b: 低下群と改善群の間で有意差あり ($p < .05$)

^c: 維持群と改善群の間で有意差あり ($p < .05$)

※受傷前移動能力 (屋内)・退院時移動能力 (屋内): 「1:独歩」「2:杖」「3:伝い歩き」「4:シルバーカー・歩行器」「5:車椅子」「6:していない」

4. 考察

研究課題 1 では、身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて検討を行った。本研究の結果から、術後リハ開始時に MCI の疑いのある大腿骨頸部骨折患者において、「受傷前移動能力(屋内)」、「退院時移動能力(屋外)」、「術後リハ開始時 BPSD」が、入院期間中の認知機能変化に影響を与えることが明らかとなった。また「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」は、「退院時移動能力(屋外)」に影響を与えることで、間接的に入院期間中の認知機能変化に影響を与えることも明らかとなった。以上の結果から、入院前や入院中の身体活動が入院期間中の認知機能変化に影響し、退院時の認知機能を維持、改善させるように作用する可能性が示され、本研究仮説を立証することができた。

(1) 構造方程式モデルの結果

本研究の結果より、入院前や退院時の高い移動能力は、入院期間中の認知機能を維持・改善させるように影響を与えることが明らかとなった。入院前や退院時の移動能力が高い患者では、移動能力の低い患者に比較して、身体的に活発な日常生活や入院生活を送っていたことが考えられ、その結果として入院前や入院中の身体活動レベルが高かったことが推測される。先行研究では、身体活動レベルが高いほど、認知機能障害を発症するリスクが低下すること(Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, & Rockwood, 2001; Hamer & Chida, 2009; Hamer & Chida, 2009)や、高齢者の遂行機能を改善させること(Colcombe & Kramer, 2003)が報告されている。以上から、入院前や退院時の移動能力が高かった患者では、入院前や入院中の身体活動レベルが高く、認知機能低下のリスクが低下しており、そのことが入院期間中の認知機能を維持・改善させるように作用したと考えられる。

この身体活動が認知機能に影響を及ぼすメカニズムとして、身体活動がストレスや睡眠などの生活習慣や精神状態を改善したり(Spiriduso et al., 2005)、心疾患(Spiriduso et al., 2005)やラクナ梗塞(Ahlskog et al., 2011)のような認知機能に影響を与える疾患の発症を減らしたりすることで、間接的に認知機能に影響を与えている可能性が報告されている。また身体活動には、AD の原因病態と考えられる脳内アミロイドβ蓄積を阻害する効果もあると報告されている(Liang et al., 2010)。さらに、身体活動に関連した神経生理学的メカニズム(血管新生、海馬の神経細胞新生、新生神経細胞の既存のネットワークへの取り込み、シナプス新生)が身体活動による認知機能への影響に関与している可能性(Lista & Sorrentino, 2010)や、身体活動による心肺機能の改善に関連して海馬、扁桃体、楔前部などの AD 関連脳領域の灰白質容積が増大し、言語学習、記憶、思考の速度と柔軟性、視空間認知能力の改善する可能性(Boots et al., 2014)も報告されている。本研究において認められた入院前や退院時の高い移動能力が、入院期間中の認知機能を維持・改善させる効果

には、このような身体活動による生活習慣や精神状態の改善、疾患リスクの軽減、AD 原因物質の蓄積阻害、神経生理学的メカニズムによる脳の機能構造的変化などのメカニズムが影響していることが予測される。

本研究の結果より、「術後リハ開始時 BPSD」が、入院期間中の認知機能変化に影響を与えることが明らかとなった。先行研究では、術後にせん妄が生じた患者では、せん妄を生じなかった患者に比べて、その後の長期的な認知機能低下が生じやすいことが報告されている (Khadka, McAlinden, & Pesudovs, 2012)。また Edelman ら (2004) は、せん妄発症群では、せん妄を発症しなかった群に比べて、有意に在院日数が延長し、一年後の死亡率が高く、ADL も低下していたと報告している。このせん妄発症群での予後の悪化には、その後の認知機能低下の残存が影響していることが予測される。さらに Moller ら (1998) は、非心臓大手術 (腹部・胸部・膝関節・股関節) を受けた高齢者では、約 25% の対象者に 1 週間後の POCD が発生し、3 カ月後にも約 10% の対象者に認知機能低下が残存していたことを報告している。せん妄や POCD と BPSD は、厳密には区別されるべきであるが、本データベース上にはせん妄や POCD の項目はないため、せん妄や POCD が BPSD として登録されていることが推測される。よって本研究においても先行研究と同様に、術後 BPSD (せん妄や POCD) が生じた患者では、認知機能低下が残存しやすく、入院期間中の認知機能低下が生じやすかったと考えられる。

本研究の結果より、「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」は、「退院時移動能力(屋外)」に影響を与えることで、間接的に入院期間中の認知機能変化に影響を与えることが明らかとなった。股関節骨折患者 (Jones, Miller, & Petrella, 2002)、パーキンソン病 (Ellis et al., 2008)、ウィルス感染 (Hoffman & Paschal, 2001) の入院患者を対象とした複数の先行研究において、入院期間中のリハビリテーション介入によって、入院時に比べて退院時の cognitive-FIM の改善が見られたと報告されている。本研究やこれらの先行研究におけるリハビリテーション介入によって認知機能改善が得られたという結果は、前述のように、身体活動レベルが高いほど、認知機能障害を発症するリスクが低下するためであると考えられる (Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, & Rockwood, 2001; Hamer & Chida, 2009; Hamer & Chida, 2009; Colcombe & Kramer, 2003)。つまり、リハビリテーション実施単位数 (実施時間) が多いことによる活動量の増加、またリハビリテーション介入による身体機能改善に伴う入院生活中の活動量の増加が、入院期間中の認知機能低下に抑制的に作用したことが考えられる。

(2) モデル適合度の検討

本研究のモデル適合度について考察する。GFI, AGFI は、0~1 までの値を取り、1 に近いほど説明力のあるモデルといえ、0.9 以上であることが目安である (Hu & Bentler, 1999;

Kline, 1991). CFI は, 0~1 までの値を取り, 1 に近いほど説明力のあるモデルといえ, 0.95 以上であることが目安である (Hu & Bentler, 1999; Kline, 1991). RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) は 0 以上を示し, 小さいほうがモデルの当てはまりが良い値とされ, 一般的に 0.05 未満であることが目安である (Hu & Bentler, 1999; Kline, 1991). 本研究のモデルは, GFI が 0.96, AGFI が 0.91, CFI が 1, RMSEA が 0 であり, それぞれの基準値を満たしている. 以上から, 本研究で作成したモデルの適合度は良好であり, モデルで示された因子間の関連性は妥当であると考えられる.

(3) 入院時から退院時の認知機能変化による群間比較の結果

入院時から退院時の認知機能変化による群分け後の群間比較の結果 (表 4), モデル中の因子に採用された「受傷前移動能力 (屋内)」, 「退院時移動能力 (屋外)」, 「術後リハ開始時 BPSD」には有意な群間差が認められた ($p < .05$). 「受傷前移動能力 (屋内)」, 「退院時移動能力 (屋外)」に群間差が認められた原因として, 入院前や退院時の移動能力が高い患者では, 前述の様な身体活動による認知機能障害発症リスク低下 (Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, & Rockwood, 2001; Hamer & Chida, 2009; Hamer & Chida, 2009) の恩恵を受けており, 「退院時 MMSE 値」が保たれていたと考えられる. その結果として, 「退院時 MMSE 値」による群分け後に, 「受傷前移動能力 (屋内)」, 「退院時移動能力 (屋外)」において群間に有意差が認められたと考えられる. 同様に「術後リハ開始時 BPSD」に群間差が認められた原因として, 術後に BPSD (せん妄や POCD) が生じた患者では認知機能低下が残存しやすく (Khadka, McAlinden, & Pesudovs, 2012; Edelstein et al., 2004; Moller et al., 1998), 「退院時 MMSE 値」が低下しやすかったと考えられる. その結果として, 「退院時 MMSE 値」による群分け後に, 「術後リハ開始時 BPSD」の有無において群間に有意差が認められたと考えられる. また, モデルに組み込まれなかった「性別」, 「年齢」, 「在院日数」, 「発症後入院病日」, 「発症前居所」などの因子には群間差は認められなかった. これら因子における群間差がないという結果は, これらの因子が本モデルにおいて「退院時 MMSE 値」に影響を与える因子として挙がっていないことから妥当な結果であり, 本モデルを支持する結果であると考えられる. 一方, 「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」には群間差が認められなかった. この結果について, 「PT・OT・ST 1 日当たりの単位数」が「退院時移動能力 (屋外)」を介して間接的に「退院時 MMSE 値」に影響を与える因子であるため, 「退院時 MMSE 値」による群分けでは, 有意とならなかった可能性が考えられる. 先行研究 (Jones, Miller, & Petrella, 2002; Ellis et al., 2008; Hoffman & Paschal, 2001) において, 各種疾患による入院患者においてリハビリテーション介入が認知機能を改善させることが報告されているが, 本研究の結果からリハビリテーション量 (単位数) が直接的に認知機能に影響するのではなく, リハビリテーションによる移動能力の改善 (身体活動レベルの

改善)を介して、間接的に認知機能に影響を与えていることが示唆された。この点に関しては、今後の更なる検討が必要である。

本研究の限界として、リハビリテーションの内容について検討できていないことが挙げられる。今後は、どのリハビリテーション要素(運動介入、対人交流、精神賦活など)が認知機能低下予防に有効であるのかを明らかにすることで、認知機能に対するより有効な介入方法の提言に繋がると考えられる。

本研究では、入院前に移動能力が高く、入院中にリハビリテーションを多く受けて移動能力が改善した患者では、入院期間中に認知機能が低下しにくいことが示唆された。身体活動を高い水準で維持させることが認知機能の維持・改善に有用であると考えられる。一方で、術後リハ開始時点でMCIの疑いのある大腿骨頸部骨折患者において、入院前移動能力が低いことや、術後にBPSDが生じたことは、退院時の認知機能低下のリスクとなることも示唆された。このような因子を持つ患者においては、認知機能低下を見越した予後予測や退院計画を立てる必要があると考えられる。

5. 結論

研究課題1では、身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて検討を行った。その結果、身体活動が入院期間中の認知機能変化に影響し、退院時の認知機能を維持、改善させるように作用する可能性が示されたことから、本研究仮説は立証された。

本研究の結果は、先行研究で検討されている地域在住高齢者における身体活動が認知機能に与える影響と同様の傾向を示すものである。以上から、概念枠組みの中で想定した入院患者において身体活動が認知機能に影響するという流れを、入院前や入院中の身体活動と入院期間中の認知機能変化という時点で証明することができた。

一方、入院前の身体活動が、入院時の認知機能に影響を与えるのかは明らかとなっていない。入院時の認知機能低下は、患者の予後に影響すること(Edelstein et al., 2004; Moller et al., 1998)が報告されているため、入院前の身体活動によって、入院時の認知機能低下が予防できるのかを検討することは重要である。また、身体活動がどのように認知機能に影響するのかという生理学的メカニズムは不明である。そこで研究課題2では、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対し予防的に作用すると仮説を立てその検証を行った。また、身体活動習慣による認知機能低下予防効果にはBDNFが影響すると仮説を立て、追加的に検証を行った。

VI. 研究課題 2 整形外科疾患入院高齢患者における入院前の身体活動と入院時の認知機能の関連に関する研究

1. 目的

臨床場面では、入院期間中に認知機能の低下をきたす患者に頻繁に遭遇する。股関節骨折入院患者で通常のケアを受けた場合、38.7%の対象者に入院期間中の認知機能低下が生じることが報告されている(Deschodt et al., 2012)。また大腿骨頸部骨折入院患者において、認知症の合併は、自宅復帰を阻害し、介護施設への退院に関連する要因であると報告されている(Neuhaus, Swellengrebel, Bossen, & Ring, 2013)。さらに大腿骨頸部骨折患者において、認知症の合併は入院費用の増大に寄与することが報告されている(Chen, Lee, Chua, & Howe, 2007)。この様に、入院期間中の認知機能低下は大きな問題である。

また、入院初期の認知機能低下も問題である。手術を受けた高齢者では、1週間後・3カ月後のPOCDの発症率が対照群と比較して高い事(Moller et al., 1998)や、術後高齢者において、せん妄が発症した群では、せん妄が発症しなかった群に比べて有意に在院日数が延長し、一年後の死亡率が高く、ADLも低下する事(Edelstein et al., 2004)が報告されている。このように入院初期の認知機能低下は、患者の認知機能や生命予後に影響する可能性があることから、予防することが重要である。

一方で、高齢者において、身体活動レベルが高い者ほど認知機能が保たれやすいことが報告されている(Laurin et al., 2001)。さらに身体活動の継続時間が長く、身体活動期間が長い程、認知機能の維持・改善に効果的であることも報告されている(Colcombe & Kramer, 2003)。ここから入院前に身体活動レベルが高かった患者ほど、入院時の認知機能低下を生じにくいことが予測される。

さらに、血清BDNFが高い対象者では、認知機能低下が抑制されることが報告されている(Laske et al., 2011)。またBDNFは身体活動によって増加することが報告されている(Gold et al., 2003; Rasmussen et al., 2009; Ströhle et al., 2010; Zoladz et al., 2008)。さらに高齢者において、身体活動レベルが高い者ほど認知機能が保たれやすいことが報告されている(Laurin et al., 2001)。加えて身体活動の継続時間が長く、身体活動期間が長い程、認知機能の維持・改善に効果的であることが報告されている(Colcombe & Kramer, 2003)。以上から、入院前に高いレベルの身体活動習慣があり、血清BDNFが高い患者ほど、入院時の認知機能が高いことが予測される。

しかし、入院患者における「身体関連特徴」、「心理社会的特徴」、「医原的特徴」は、いずれも入院期間中の認知機能低下の原因となりうるものであり(上野, 2014)、入院患者は地域在住高齢者よりも認知機能低下リスクが高まっている状態であると考えられる。身体活動や血清BDNFが認知機能へ与える有益な影響が、認知機能低下のリスクとなる特徴を持つ

入院患者においても認められるのかは明らかではない。

以上から本研究では、整形外科疾患入院高齢患者を対象に、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能を高く保つように作用するのかを明らかにすることを目的とした。さらに、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下を予防する効果に血清 BDNF が影響するののかも追加的に検討を行った。

2. 方法

(1) 研究デザイン

入院高齢患者を対象とした横断研究：仮説検証的研究

(2) 対象

A 病院に入院した整形外科疾患入院患者でリハビリテーション処方が出された患者の内、同意が得られた者を対象とした。除外基準は、重度の脳血管疾患・神経筋疾患を伴う者、重篤な心疾患を伴う者、測定上の指示が順守できないレベルの認知機能低下がある者とした。すべての対象者に、書面および口頭にて研究に関する説明を行い、同意を得て行った。本研究は聖隷クリストファー大学倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 12077)。

採血に関して、研究のために行うものではなく、臨床上で必ず採取される血液検体の残りを解析に利用した。また検体の解析費用はすべて研究者が負担し、対象者の負担は一切発生していない。

(3) 測定項目

同意の得られた対象者に対して、入院から 1 週間以内に、下記 3 項目の測定を実施した。

(3)-1) 身体活動習慣に対するアンケート

身体活動習慣に対するアンケートとして、BQ の測定を行った。BQ は、3 つの構成要素(仕事、スポーツ、余暇活動)から成り立っており、過去 1 年間の身体活動について尋ねるものである。それぞれの構成要素に対して「Baecke questionnaire による Baecke 指数」に基づいてスコアを算出し、さらにその 3 つのスコアを合算して Total physical activity score(最高スコア 15 点)を算出するものである(Baecke, Burema, & Frijters, 1982)。BQ のスコアが高いほど、過去 1 年間の身体活動レベルが高かったことを意味する。BQ は、身

体活動測定のゴールドスタンダードである二重標識水法を用いたエネルギー消費量の測定結果と、高い相関を示すことが報告されている (Philippaerts, Westerterp, & Lefevre, 1999). また日本人高齢者における BQ の信頼性と妥当性は Ono ら (2007) によって報告されている.

(3)-2) 認知機能検査

認知機能検査として MMSE を行った. MMSE は, 全般的な認知機能の指標として測定した. MMSE は 1 対 1 の個別面談形式によるスクリーニング検査であり, 11 項目の質問(時間の見当識, 場所の見当識, 即時想起, 計算, 遅延再生, 物品呼称, 文の復唱, 口頭提示, 書字提示, 自発書字, 図形模写)から構成されている (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

(3)-3) 血清 BDNF

入院時に採血を実施し, 安静時血清 BDNF を測定した. 採血は, 医師の指示のもと看護師または検査技師によって, 前腕静脈から一回につき 5ml を行った. 血液検体は -20°C 以下で冷凍保存した. 解析には ELISA (酵素結合免疫吸着法) を用いた.

(4) 統計解析

各項目の群間の比較には, 対応のない t 検定を用いた. また各項目間の相関の分析には, Spearman の順位相関係数を用いた. また年齢・性別による調整後の項目間の相関関係の検討には重回帰分析を用いた. 統計学的解析はすべて IBM SPSS Statistics 19 を用いて行い, 危険率 5% 未満を有意水準とした.

3. 結果

(1) 対象者の全体像

対象者は、研究期間中(2013年10月～2014年2月)にA病院に入院した整形外科疾患患者153名の内、同意を得て、評価を完了した32名とした。表5に対象者情報を示す。

表5 対象者情報

		度数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢	男性	6	80.0	8.3	80.0	71.0	92.0
	女性	26	85.0	6.7	86.0	71.0	98.0
	全体	32	84.1	7.1	85.5	71.0	98.0
身長	男性	6	159.3	9.2	158.5	145.0	170.0
	女性	26	146.0	5.8	145.0	132.0	158.0
	全体	32	148.6	8.3	148.0	132.0	170.0
体重	男性	6	51.2	6.8	52.1	41.0	60.0
	女性	26	43.8	7.8	43.4	28.0	60.0
	全体	32	45.3	8.1	45.0	28.0	60.0
BMI	男性	6	20.3	3.2	20.0	16.4	25.8
	女性	26	20.5	3.5	20.0	14.3	26.6
	全体	32	20.4	3.4	20.0	14.3	26.6
MMSE	男性	6	23.3	5.2	23.5	16.0	29.0
	女性	26	22.9	5.4	24.0	9.0	29.0
	全体	32	23.0	5.3	24.0	9.0	29.0
BQ	男性	6	12.3	2.4	11.8	9.0	15.9
	女性	26	10.1	2.5	10.0	5.9	15.6
	全体	32	10.5	2.6	10.1	5.9	15.9
BDNF	男性	6	14.6	2.8	14.4	11.5	18.9
	女性	26	14.2	3.5	14.3	7.8	20.6
	全体	32	14.3	3.3	14.3	7.8	20.6

(2) 身体活動習慣と認知機能

(2)-1) BQ と MMSE の相関関係

BQ と MMSE の間には有意な相関関係が認められた ($\rho = .532, p < .05$) (図 4).

(2)-2) BQ が MMSE に及ぼす影響の検討

重回帰分析の結果を示す。分散分析の結果、有意確率は 0.006 であった。年齢、性別で調整しても、MMSE に BQ が与える影響は有意であった ($R^2 = .642, p < .05$).

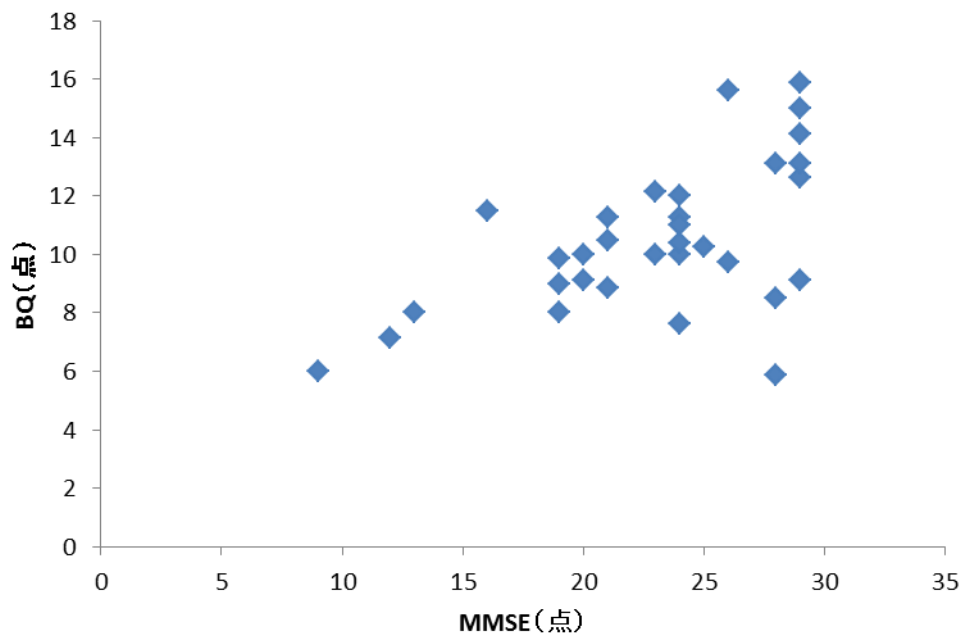


図 4 BQ と MMSE の相関関係

(3) BDNF

本研究の対象者における安静時 BDNF 値は，男性 14.38 ± 3.04 ng/ml，女性 14.19 ± 3.49 ng/ml であった。

(4) 身体活動習慣と BDNF

BQ と BDNF の間には有意な相関関係は認められなかった ($\rho = -.193$, $p = .29$)。

(5) BDNF と認知機能

MMSE と BDNF の間には有意な相関関係は認められなかった ($\rho = -.072$, $p = .696$)。

4. 考察

研究課題 2 では、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて検討を行った。本研究の結果から、入院前の身体活動習慣が高いほど、入院時の認知機能が高いことが明らかとなった。以上の結果から、入院前の身体活動が入院時の認知機能を維持させるように作用する可能性が示され、本研究仮説を立証することができた。

また、入院前の身体活動が入院時の認知機能へ与える作用は、入院時の BDNF が多い対象者ほど強くと予測し、追加的に検討した。その結果、過去の身体活動習慣と BDNF の間、また BDNF と認知機能の間には有意な関連は認められなかった。よって、入院前の身体活動が入院時の認知機能へ与える作用に対する BDNF の影響は確認することができなかった。

(1) 身体活動習慣と認知機能

BQ と MMSE の間には有意な正の相関関係が認められた ($\rho = .532, p < .05$)。また年齢、性別で調整した後も、BQ が MMSE に与える影響は有意であった ($R^2 = .642, p < .05$)。この結果は、入院前の身体活動習慣が高いほど、入院時の認知機能が高いことを示唆している。

Colcombe (2003) や Heyn (2004) は、それぞれ 18 本・30 本の RCT 研究をまとめたレビュー論文の中で、身体活動が全般的認知機能に中等度の影響を与えることを報告している。また身体機能の構成要素の中でも、心肺機能が最も認知機能に影響していると報告されている (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013)。本研究で用いた BQ は、身体活動測定のゴールドスタンダードである二重標識水法を用いたエネルギー消費量の測定結果と高い相関 (Philippaerts et al., 1999) を示し、かつ心肺機能の指標である最大酸素摂取量とも強い相関があること (Canon, Levol, & Duforez, 1995) が報告されている。そのため、BQ が高い対象者は、身体活動レベルが高く、心肺機能が高かったと考えられる。本研究の結果は、身体活動や心肺機能が高い事が認知機能に有益な影響を与えるという先行研究の結果に沿ったものであり、本研究結果は妥当なものであると考えられる。

一方、これらの先行研究 (Bherer et al., 2013; Colcombe & Kramer, 2003; Heyn et al., 2004) は、地域在住高齢者や健常成人を対象に行われているが、本研究が対象とした入院高齢患者における身体活動が認知機能へ与える影響は明らかではなかった。入院患者は、認知機能低下の原因となりうる「身体関連特徴」、「心理社会的特徴」、「医原的特徴」(上野, 2014) をもつとされ、先行研究で検討されている地域在住高齢者や健常成人と比較して、身体活動から認知機能への有益な影響を得られにくいことが考えられた。しかし本研究の結果から、高齢整形外科疾患入院患者においても、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に予防的に作用することが示唆され、身体活動が認知機能の維持改善に作用する

という先行研究と同様な傾向が確認された。

この入院患者においても、身体活動習慣が認知機能低下に予防的に作用するという結果には、脳予備能や認知予備能が影響していると考えられる。脳予備能とは、脳容積減少と認知機能低下の間に関連が認められる (McDaniel, 2005) ことから、脳容積が大きい個体では認知機能低下の速度が遅延するという仮説である (武田, 2012)。身体活動が多い対象者では、脳の前頭前野領域や側頭葉領域の灰白質容積を保持されること (Erickson et al., 2010) や、海馬や側頭葉内側部の容積が大きいこと (Erickson et al., 2009; Honea et al., 2009) が報告されている。よって、入院前に高いレベルの身体活動習慣があった対象者では脳の容積が増加しており、脳予備能が高い状態にあったことが予測される。一方、認知予備能とはより機能的な概念であり、脳内構造の障害に応じて機能的・効率的に神経ネットワークを使用できる能力とされている (武田, 2012)。実際、認知予備能が高いと考えられる高学歴の人や知的に複雑な職業に従事している人では、認知症の発症率が低いことが報告されており (Stern et al., 1994)、逆に認知予備能が低いと考えられる、若いときに言語能力の低かった人や子供時代の精神能力が低かった人では認知症の発症率が高いことも報告されている (Snowdon et al., 1997; Whalley et al., 2000)。この認知予備能の向上に影響を与える因子として、身体活動、教育歴、仕事の複雑さ、病前の IQ、活発な余暇、認知機能を刺激する活動などが検討されている (武田, 2012)。身体活動が認知予備能の向上に寄与するメカニズムとしては、身体活動に関連した神経生理学的メカニズム (血管新生、海馬の神経細胞新生、新生神経細胞の既存のネットワークへの取り込み、シナプス新生) (Lista & Sorrentino, 2010) が関与していると考えられる。よって、入院前に高いレベルの身体活動習慣があった対象者では、認知予備能も高い状態にあったことが予測される。以上から、入院前に高いレベルの身体活動習慣があった対象者では、身体活動習慣のなかった対象者に比較して、脳予備能や認知予備能が向上しており、その結果として入院時の認知機能低下の原因となりうる「身体関連特徴」、「心理社会的特徴」、「医原的特徴」に打ち勝ち、入院時の認知機能を維持できたと考えられる。

以上から、身体活動による認知機能への有益な影響は、入院に伴って生じる認知機能低下に関連した有害な影響に打ち勝ち、入院時の認知機能低下を予防する様に作用すると考えられる。

(2) BDNF と身体活動習慣・認知機能との関連について

本研究の安静時 BDNF 値は、男性 $14.38 \pm 3.04 \text{ ng/ml}$ 、女性 $14.19 \pm 3.49 \text{ ng/ml}$ であった。先行研究における日本人高齢者の安静時 BDNF 値は、男性で $20.84 \pm 5.6 \text{ ng/ml}$ 、女性で $21.24 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ との報告がある (Shimada et al., 2014)。本研究の被験者の値はこれらより若干低い値ではあるが、Knaepen らのレビューで報告されている正常範囲内 (1.5 to

30.9ng/mL)に収まっているため、妥当な結果であると考えられる(Knaepen et al., 2010).

BQ と BDNF との間には有意な相関関係は認められなかった($\rho = -.193$, $p = .29$). 高い習慣的身体活動を行っている対象者では安静時 BDNF が低いこと(Currie, Ramsbottom, Ludlow, Nevill, & Gilder, 2009), 逆に高い習慣的身体活動を行っている対象者では安静時 BDNF が増加すること(Erickson et al., 2010), さらには身体活動習慣と安静時 BDNF に相関がないこと(Schmolesky, Webb, & Hansen, 2013)も報告されている. 本研究の結果は, 上記の先行研究が示すように身体活動による安静時血清 BDNF 値の変化は一定ではなく, 多くのばらつきを含むためであると考えられる.

BDNF と MMSE との間には有意な相関関係は認められなかった($\rho = -.072$, $p = .696$). 高い血清 BDNF が認知機能低下を抑制すること(Laske et al., 2011), 逆に認知機能が低下している MCI や AD の患者において末梢血液中 BDNF が増加していること(Angelucci et al., 2010)が報告されている. 本研究の結果は, 上記のように血中 BDNF と認知機能の関連に関する見解は一定ではなく, 多くのばらつきを含むためであると考えられる. また Shimada ら(2014)は, 高齢者を対象に BDNF 値の標準偏差を基準に 2 群に分けて検討し, 群間で MMSE の結果に差がないことを報告している. BDNF と MMSE に相関関係が認められなかった本研究結果は, この研究結果を支持するものである. この点に関しては, 今後も継続した検討が必要である.

本研究では, 入院前の身体活動レベルが高い対象者では, 入院時の認知機能が保たれやすいことが示唆された. この結果は, 身体活動による脳予備能, 認知予備能の向上によって, 入院時の認知機能低下リスクに打ち勝つことができるためであると考えられる. よって今後は地域在住の段階から身体活動介入を行い, 活発な身体活動習慣を通して脳予備能, 認知予備能を向上させ, 入院などの有事の際の認知機能低下に備える必要があると考えられる.

5. 結論

研究課題2では、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて検証を行った。その結果、高齢整形外科疾患入院患者において、入院前に高いレベルの身体活動習慣がある者ほど、入院時の認知機能が高いことが示唆されたことから、本研究仮説は立証された。また身体活動が認知機能に与える作用に BDNF が影響していると考え追加的な検討を行った。その結果、高齢整形外科疾患入院患者において、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能に与える効果において、BDNF が及ぼす影響は強くないことが示唆された。

入院前の高いレベルの身体活動習慣が入院時の認知機能低下に予防的に作用することを示唆する結果は、地域在住高齢者における先行研究と同様の傾向を示すものである。以上から、概念枠組みの中で想定した入院患者において身体活動が認知機能に影響するという流れを、入院前の身体活動習慣と入院時の認知機能という時点で証明することができた。一方で、身体活動が認知機能へ与える効果に対する BDNF の影響は、本研究では確認する事ができなかった。身体活動が認知機能へ与える影響には、BDNF は強く影響せず、BDNF とは別の機序で働く何らかのメカニズムが関与していることが考えられ、今後のさらなる検討が必要である。

VIII. 全体考察

本研究では、①身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用する、また②入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用する、と仮説を立てた。この仮説の検証のために、入院高齢患者を対象に入院前や入院中の身体活動が入院期間中や入院時の認知機能低下を予防する効果を検討した。また、その身体活動が認知機能低下を予防する効果に BDNF が関連しているのかを検討した。

身体活動が認知機能低下に予防的に作用することは、地域在住高齢者を対象に多くの先行研究で報告されている。一方で、入院患者は認知機能低下リスクとなる特徴を有しており、入院などの有事の際に認められる認知機能低下に対して、地域在住高齢者の場合と同様に身体活動が作用するのかは明らかでなかった。また BDNF が、身体活動による認知機能低下を予防する効果に影響を与えている可能性も考えられた。

研究課題 1 では、身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて、入院高齢患者の中でも特に認知機能低下リスクの高い MCI 疑いがある入院患者において、認知機能低下に予防的に作用する因子の探索を行った。その結果、入院前の移動能力が高いこと、退院時の移動能力が高いこと、リハビリテーション開始時に BPSD が無いことが、直接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。さらに入院中に多くのリハビリテーションを提供することは、退院時の移動能力を高めることにつながり、間接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。この結果から、身体活動が入院期間中の認知機能低下に対して予防的に作用するという本研究仮説は立証された。また、入院前の日常生活はもとより、入院中にも高い移動能力を保ち、身体活動を維持しておくことが、入院期間中の認知機能低下を予防するために重要であることが示唆された。

研究課題 1 では、入院前や入院中の身体活動が、入院期間中の認知機能の維持・改善に有効である可能性が示された。しかし入院時の認知機能低下も患者の予後に影響を与えることが報告されており予防することが重要である。また、身体活動がどのように認知機能に影響するのかという生理学的メカニズムは不明である。

そこで研究課題 2 では、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用すると仮説を立てて検証を行い、高齢整形外科疾患入院患者において、入院前に高いレベルの身体活動習慣がある者ほど、入院時の認知機能が高いことが示唆された。この結果から、入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能低下に対して予防的に作用するという本研究仮説は立証された。また身体活動が認知機能に与える作用に BDNF が影響していると考え、追加的な検討を行った結果、高齢整形外科疾患入院患者において、入院前の身体

活動習慣が入院時の認知機能に与える効果において、BDNF が及ぼす影響は強くないことが示唆された。

以上の結果から、入院前の身体活動レベルが高い対象者では、入院時の認知機能が保たれやすいことが示唆された。この結果は、身体活動による脳予備能、認知予備能の向上によって、入院時の認知機能低下リスクに打ち勝つことができるためであると考えられる。一方で身体活動による認知機能低下予防効果には、BDNF の影響は大きくなく、BDNF とは別の機序で働く身体活動による生活習慣や精神状態の改善、疾患リスクの軽減、AD 原因物質の蓄積阻害、神経生理学的メカニズムによる脳の構造・機能的変化などが関与していると考えられる。

以上のことから、入院前の日常生活における身体活動を高く保っておくことで、入院時の認知機能低下を予防し、予後の悪化を予防することができる可能性が示唆された。

以上をまとめると、日常的な身体活動習慣は入院など有事の際の認知機能低下リスクに対して、予防的に作用することが考えられる。また入院期間中においても、早期に高い移動手段を獲得し、身体活動を維持することが、入院期間中の認知機能低下を予防することにつながると考えられる。

1. 本研究の限界と今後の研究展望

1 つ目に、本研究ではデータベース上の欠損値や、測定環境上の制約により、サンプルサイズが小さく、本来は有意である差異や相関関係を検出できなかった可能性が挙げられる。今後はさらに大きなサンプルサイズを用意して、検討する必要があると考えられる。

2 つ目に、研究課題 1 において、既存のデータベースの解析であるため、個々の患者の背景やリハビリテーション介入の内容は不明であり、詳細な解析は実施できなかった。今後はさらに詳細な情報を収集し、各因子間の関連を検討していく必要があると考えられる。

3 つ目に、研究課題 2 において、入院時の横断的な関連の検討にとどまっていることが挙げられる。血清 BDNF 値が高いことが 10 年後の認知症発症を予防することが報告されている (Weinstein et al., 2012) ため、今後は縦断的に BDNF が認知機能変化にどの程度関与するかを検討する必要があると考えられる。

2. 臨床への示唆と本研究の意義

入院に伴う認知機能低下予防は重要な課題である。その課題解決に向けて、入院中の活動量維持が解決のカギとなる可能性がある。そのためには、歩行補助具の使用や環境の整備によって、入院後のなるべく早い時期に移動を自立させ、活発な病棟内生活を送ること

が重要となると考えられる。これを実現するためには、看護師・介護士・療法士が緊密に連携し、活動的な病棟内生活を送れる様にマネジメントしていく必要があると考えられる。

また入院前の身体活動量も、入院期間中の認知機能変化や入院時認知機能に影響する可能性があるため、入院中のみの介入では十分ではない。今後は地域在住の高齢者にも積極的に介入を行い、活動的な生活を行って頂き、日常生活時の認知機能低下予防はもとより、入院など有事の際の認知機能低下も予防していく必要があると考えられる。理学療法士の立場では、理学療法士の名称を使用して介護予防事業を行うことが承認されたことから、今後はさらに地域事業への参入が進むと予測される。その流れの中で、身体活動の維持の重要性を訴え、日常生活時や入院時の認知機能低下を予防していくことによって、対象者や介護者の QOL 維持や、医療・介護費の削減に寄与し、国益につながっていくと考えられる。

3. 結論

本研究では、入院高齢患者を対象に身体活動が認知機能低下を予防する効果を検証し、その効果に BDNF が影響しているのかを検討することを目的とした。本研究で得られた結果をまとめると、

研究課題 1 において

- 入院前の移動能力が高いこと、退院時の移動能力が高いこと、リハビリテーション開始時に BPSD が無いことが、直接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。
- 入院中に多くのリハビリテーションを提供することは、退院時の移動能力を高めることにつながり、間接的に退院時の認知機能を維持するように作用することが明らかになった。

研究課題 2 において

- 入院前に高いレベルの身体活動習慣がある人ほど、入院時の認知機能が高いことが示唆された。
- 入院前の身体活動習慣が入院時の認知機能へ与える効果に対する BDNF の影響は、身体活動習慣が認知機能へ与える効果に BDNF の影響はないという先行研究の結果と同じであった。この点に関して、今後の更なる検討が必要である。

本研究結果の新規性は、入院患者において身体活動が認知機能低下に予防的に作用することを示した点である。

本研究の意義は、入院患者において身体活動が認知機能低下に予防的に作用することを

明らかにしたことで、入院中の認知機能低下予防のための介入項目が明確になり、効率的な介入戦略を検討できるようになった点である。

地域在住高齢者における身体活動の認知機能低下予防効果は先行研究において数多く示されているが、入院高齢患者においても、身体活動が認知機能低下に対して予防的に作用することが示された。入院中の身体活動はもとより、入院前の日常生活時の身体活動も、入院中の認知機能低下に予防的に作用するため、今後は地域在住の段階から身体活動を維持し、入院など有事の際の認知機能低下に備える必要があることが示唆された。

4. 統括

本研究の課題は、高齢整形外科疾患入院患者を対象に、入院中の認知機能変化に身体活動習慣が関連するのかを明らかにすることであった。

本研究の結果、入院前生活や入院中における高いレベルの身体活動は、入院中の認知機能低下を予防し、入院などの有事の際に認知機能を保つように作用する可能性が示唆された。

以上から、「入院中・日常生活を問わず、身体活動を向上または維持するように介入を行い、入院など有事の際の認知機能低下に備える必要があること」を提言する。

IX. 謝辞

本論文を終えるにあたり，研究に御協力いただいた対象者の皆様をはじめ多くの方々にこの場を借りて感謝の意を述べさせていただきます．

ご多忙の中，本研究に対して意欲的に参加をして頂いた対象者の皆様に深謝いたします．本研究の過程において，終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜り，本論文を作成するに当たり丁寧な御助言を頂いた聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科 大城昌平教授には心より感謝を申し上げます．聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部 金原一宏先生には研究実施にあたり多大なる御協力を頂きましたことに感謝いたします．日本リハビリテーション医学会には，患者データベースのデータを御提供頂きました．また，十全記念病院の職員の方々には測定場所の提供，測定協力をして頂きました．聖隷クリストファー大学大学院理学療法開発学研究室の皆様には研究測定に協力して頂きました．多くの方々の御協力と御激励を頂き，本論文を作成することができました．心より感謝いたします．

最後になりますが，辛いときや苦しいときに常に温かく見守ってくれた家族，友人の皆様に感謝いたします．

引用文献

- Adamis, D., Meagher, D., Treloar, A., Dunne, C., Larvin, M., Martin, F. C., & Macdonald, A. J. D. (2014). Phenomenological and biological correlates of improved cognitive function in hospitalized elderly medical inpatients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. doi:10.1016/j.archger.2014.08.007
- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-84. doi:10.4065/mcp.2011.0252
- Alzheimer's disease international. (2009). Alzheimer's disease international. Retrieved 11 18, 2011, from World Alzheimer Report 2009: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>
- Angelucci, F., Spalletta, G., di Iulio, F., Ciaramella, A., Salani, F., Colantoni, L., ... Bossù, P. (2010). Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. *Current Alzheimer Research*, 7(1), 15-20.
- Baecke, J. a, Burema, J., & Frijters, J. E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 936-42.
- Besser, M., & Wank, R. (1999). Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 162(11), 6303-6.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of Aging Research*, 2013, 657508. doi:10.1155/2013/657508
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Oh, J. M., Larson, J., Edwards, D., Cook, D., ... Okonkwo, O. C. (2014). Cardiorespiratory fitness is associated with brain structure, cognition, and mood in a middle-aged cohort at risk for Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-014-9325-9

- Canon, F., Levol, B., & Duforez, F. (1995). Assessment of physical activity in daily life. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25 Suppl 1, S28-34.
- Chen, L.-T., Lee, J. A. Y., Chua, B. S. Y., & Howe, T.-S. (2007). Hip fractures in the elderly: the impact of comorbid illnesses on hospitalisation costs. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 36(9), 784-7.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 14(2), 125-30.
- Currie, J., Ramsbottom, R., Ludlow, H., Nevill, A., & Gilder, M. (2009). Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neuroscience Letters*, 451(2), 152-5. doi:10.1016/j.neulet.2008.12.043
- Deschodt, M., Braes, T., Flamaing, J., Detroyer, E., Broos, P., Haentjens, P., ... Milisen, K. (2012). Preventing delirium in older adults with recent hip fracture through multidisciplinary geriatric consultation. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 733-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03899.x
- Edelstein, D. M., Aharonoff, G. B., Karp, A., Capla, E. L., Zuckerman, J. D., & Koval, K. J. (2004). Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (422), 195-200.
- Ehlenbach, W. J., Hough, C. L., Crane, P. K., Haneuse, S. J. P. A., Carson, S. S., Curtis, J. R., & Larson, E. B. (2010). Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*, 303(8), 763-70. doi:10.1001/jama.2010.167
- Elfving, B., Plougmann, P. H., Müller, H. K., Mathé, A. A., Rosenberg, R., & Wegener, G. (2010). Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(5), 563-72. doi:10.1017/S1461145709990721

- Ellis, T., Katz, D. I., White, D. K., DePiero, T. J., Hohler, A. D., & Saint-Hilaire, M. (2008). Effectiveness of an inpatient multidisciplinary rehabilitation program for people with Parkinson disease. *Physical Therapy*, 88(7), 812-9. doi:10.2522/ptj.20070265
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., ... Kramer, A. F. (2010). Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(15), 5368-75. doi:10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030-9. doi:10.1002/hipo.20547
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-7. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state" . A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-98.
- Fotuhi, M., Hachinski, V., & Whitehouse, P. J. (2009). Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature Reviews. Neurology*, 5(12), 649-58. doi:10.1038/nrneurol.2009.175
- Francese, T., Sorrell, J., & Butler, F. R. (1997). The effects of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer' s residents. *American Journal of Alzheimer' s Disease and Other Dementias*, 12(3), 122-127. doi:10.1177/153331759701200305
- Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., ... Tandon, N. N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(4), 728-34.

- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Ivnik, R. J., ... Rocca, W. A. (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Archives of Neurology*, 67(1), 80-6. doi:10.1001/archneurol.2009.297
- Gold, S. M., Schulz, K.-H., Hartmann, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., ... Heesen, C. (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Journal of Neuroimmunology*, 138(1-2), 99-105.
- Hagino, T., Ochiai, S., Sato, E., Watanabe, Y., Senga, S., & Haro, H. (2011). Prognostic prediction in patients with hip fracture: risk factors predicting difficulties with discharge to own home. *Journal of Orthopaedics and Traumatology: Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, 12(2), 77-80. doi:10.1007/s10195-011-0138-y
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3-11. doi:10.1017/S0033291708003681
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(10), 1694-704.
- Hoffman, J. E., & Paschal, K. A. Functional outcomes of adult patients with West Nile virus admitted to a rehabilitation hospital. *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001), 36(2), 55-62. doi:10.1519/JPT.0b013e318258bcba
- Honea, R. A., Thomas, G. P., Harsha, A., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2009). Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 188-97. doi:10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1-55. doi:10.1080/10705519909540118

- Inouye, S. K., Zhang, Y., Han, L., Leo-Summers, L., Jones, R., & Marcantonio, E. (2006). Recoverable cognitive dysfunction at hospital admission in older persons during acute illness. *Journal of General Internal Medicine*, 21(12), 1276-81. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00613.x
- Ishikawa, T., Ikeda, M., Matsumoto, N., Shigenobu, K., Brayne, C., & Tanabe, H. (2006). A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(2), 134-9. doi:10.1002/gps.1437
- Jones, G. R., Miller, T. A., & Petrella, R. J. (2002). Evaluation of rehabilitation outcomes in older patients with hip fractures. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 81(7), 489-97.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.-M., & Bertschy, G. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1068-72. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.008
- Karege, F., Schwald, M., & Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, 328(3), 261-4.
- Kasai, M., Meguro, K., Nakamura, K., Nakatsuka, M., Ouchi, Y., & Tanaka, N. (2012). Screening for very mild subcortical vascular dementia patients aged 75 and above using the montreal cognitive assessment and mini-mental state examination in a community: the kurihara project. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2(1), 503-15. doi:10.1159/000340047
- Khadka, J., McAlinden, C., & Pesudovs, K. (2012). Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England Journal of Medicine*, 367(12), 1164; author reply 1164-5. doi:10.1056/NEJMc1209366#SA2
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., & Tuomilehto, J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle

- aged people: a longitudinal, population-based study. *The Lancet. Neurology*, 5(9), 735-41. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3
- Kline, R. B. (1991). Latent variable path analysis in clinical research: a beginner's tour guide. *Journal of Clinical Psychology*, 47(4), 471-84.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 40(9), 765-801. doi:10.2165/11534530-000000000-00000
- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., ... Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431-8. doi:10.1007/s00125-006-0537-4
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., ... Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594-9.
- Laske, C., Stellos, K., Hoffmann, N., Stransky, E., Straten, G., Eschweiler, G. W., & Leyhe, T. (2011). Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(3), 399-404. doi:10.1017/S1461145710001008
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, 58(3), 498-504.
- Li, G., Peskind, E. R., Millard, S. P., Chi, P., Sokal, I., Yu, C.-E., ... Montine, T. J. (2009). Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PloS One*, 4(5), e5424. doi:10.1371/journal.pone.0005424

- Liang, K. Y., Mintun, M. A., Fagan, A. M., Goate, A. M., Bugg, J. M., Holtzman, D. M., ... Head, D. (2010). Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Annals of Neurology*, 68(3), 311-8. doi:10.1002/ana.22096
- Lista, I., & Sorrentino, G. (2010). Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30(4), 493-503. doi:10.1007/s10571-009-9488-x
- Massoud, F., Belleville, S., Bergman, H., Kirk, J., Chertkow, H., Nasreddine, Z., ... Freedman, M. (2007). Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 3(4), 283-91. doi:10.1016/j.jalz.2007.07.002
- Matsui, Y., Tanizaki, Y., Arima, H., Yonemoto, K., Doi, Y., Ninomiya, T., ... Kiyohara, Y. (2009). Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(4), 366-70. doi:10.1136/jnnp.2008.155481
- Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., McKeith, I. G., Bond, J., & Brayne, C. (2008). Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(8), 1424-33. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x
- McDaniel, M. a. (2005). Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence*, 33, 337-346. doi:10.1016/j.intell.2004.11.005
- Meguro, K., Ishii, H., Kasuya, M., Akanuma, K., Meguro, M., Kasai, M., ... Asada, T. (2007). Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaka-Tajiri Project. *Journal of the Neurological Sciences*, 260(1-2), 175-82. doi:10.1016/j.jns.2007.04.051
- Mitani, S., Shimizu, M., Abo, M., Hagino, H., & Kurozawa, Y. (2010). Risk factors for second hip fractures among elderly patients. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 15(2), 192-7. doi:10.1007/s00776-009-1440-x

- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., ... Gravenstein, J. S. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106), 857-61.
- Nakahashi, T., Fujimura, H., Altar, C. A., Kambayashi, J. L. J., Tandon, N. N., & Sun, B. (2000). neurotrophic factor, 470, 113-117.
- Neuhaus, V., Swellingrebel, C. H. J., Bossen, J. K. J., & Ring, D. (2013). What are the factors influencing outcome among patients admitted to a hospital with a proximal humeral fracture? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(5), 1698-706. doi:10.1007/s11999-013-2876-z
- Ono, R., Hirata, S., Yamada, M., Nishiyama, T., Kurosaka, M., & Tamura, Y. (2007). Reliability and validity of the Baecke physical activity questionnaire in adult women with hip disorders. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8(1), 61. doi:10.1186/1471-2474-8-61
- Pan, W., Banks, W. a, Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, a J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553-61.
- Pardridge, W. M., Kang, Y. S., & Buciak, J. L. (1994, May). Transport of human recombinant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through the rat blood-brain barrier in vivo using vector-mediated peptide drug delivery. *Pharmaceutical Research*.
- Pedersen, B. K., Pedersen, M., Krabbe, K. S., Bruunsgaard, H., Matthews, V. B., & Febbraio, M. a. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental Physiology*, 94(12), 1153-60. doi:10.1113/expphysiol.2009.048561
- Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J., & Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(2), 139-44. doi:10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8

- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-92.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160-3; discussion 1167. doi:10.1001/archneur.62.7.1160
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-8.
- Philippaerts, R. M., Westerterp, K. R., & Lefevre, J. (1999). Doubly labelled water validation of three physical activity questionnaires. *International Journal of Sports Medicine*, 20(5), 284-9. doi:10.1055/s-2007-971132
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V, Leick, L., Hart, E., ... Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94(10), 1062-9. doi:10.1113/expphysiol.2009.048512
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., ... Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158-65. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x
- Sartorius, A., Hellweg, R., Litzke, J., Vogt, M., Dormann, C., Vollmayr, B., ... Gass, P. (2009). Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*, 42(6), 270-6. doi:10.1055/s-0029-1224162
- Schmolesky, M. T., Webb, D. L., & Hansen, R. a. (2013). The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *Journal of Sports Science & Medicine*, 12(3), 502-11.

- Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., ... Suzuki, T. (2014). A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(April), 1-9. doi:10.3389/fnagi.2014.00069
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 277(10), 813-7.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004-10.
- Ströhle, A., Stoy, M., Graetz, B., Scheel, M., Wittmann, A., Gallinat, J., ... Hellweg, R. (2010). Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 364-8. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.07.013
- Van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in Neurosciences*, 32(5), 283-90. doi:10.1016/j.tins.2008.12.007
- Wakutani, Y., Kusumi, M., Wada, K., Kawashima, M., Ishizaki, K., Mori, M., ... Nakashima, K. (2007). Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics*, 7(4), 150-154. doi:10.1111/j.1479-8301.2007.00203.x
- Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., ... Erickson, K. I. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 811-9. doi:10.1016/j.bbi.2011.11.008
- Whalley, L. J., Starr, J. M., Athawes, R., Hunter, D., Pattie, A., & Deary, I. J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, 55(10), 1455-9.
- Wilson, R. S., Hebert, L. E., Scherr, P. a, Dong, X., Leurgens, S. E., & Evans, D. a. (2012). Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. *Neurology*, 78(13), 950-6. doi:10.1212/WNL.0b013e31824d5894

- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012). Dementia: a public health priority. Retrieved 9 26, 2014, from World Health Organization, Mental health:
http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
- Zoladz, J. a, Pilc, a, Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 59 Suppl 7, 119-32.
- 上野優美. (2014). せん妄と認知症の基礎知識. *整形外科看護*, 19 (1), 82-87.
- 浦上克哉. (2008). 特集 認知症 疫学. *治療学*, 42, 629-633.
- 厚生労働省. (2009). 厚生労働省. 参照日: 2011年11月29日, 参照先: 平成21年国民健康・栄養調査報告:
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h21-houkokoku.html>
- 国立社会保障・人口問題研究所. (2006年5月31日). 日本の将来推計人口(平成18年12月推計). 参照日: 2011年10月10日, 参照先: 日本の将来推計人口(平成18年12月推計): <http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/suikei07/index.asp>
- 武田 雅俊. (2012). 脳予備能と認知予備能: 高齢者の認知機能を規定する因子(特集 高齢者の認知機能低下を規定するもの). *老年精神医学雑誌*, 23(4), 397-402.
- 日本神経学会. (2010). 認知症疾患 治療ガイドライン2010. 医学書院.
- 三浦昌朋, 加計正文, 岩澤さあや, 森井宰, 三浦岳史, 佐々木博, 佐藤雄大, 藤田浩樹, 成田琢磨, 白川秀子, 山田祐一郎, 鈴木敏夫. (2007). 認知機能評価MMSEを用いた入院患者における服薬評価とその背景. *YAKUGAKU ZASSHI*, 127 (10), 1731-1738.
- 山下謙一郎, 吉良潤一. (2011). 日本における認知症の特徴と疫学. *臨牀研究*, 88, 649-652.
- 和田健二, 山脇美香, 中島健二. (2010). 認知症/AD/MCIの疫学-現在と将来予測. *Progress in Medicine*, 30, 2081-2086.

横井輝夫, 岡本圭左, 櫻井臣, 中村三代子, & 水池千尋. (2003). 痴呆性高齢者の認知機能障害と ADL 障害との関連. 理学療法科学, 18(4), 225-228.

付録

- Baecke physical activity questionnaire (原本)
- Baecke physical activity questionnaire (日本語原稿)
- 研究業績

Baecke physical activity questionnaire (原本)

Overview:

Baecke et al developed a questionnaire for evaluating a person's physical activity and separating it into three distinct dimensions. The authors were from the Netherlands.

Indices for physical activity:

- (1) work activity
- (2) sports activity
- (3) leisure activity

Work Index

Question	Response	Points
What is your main occupation?	low activity	1
	moderate activity	3
	high activity	5
At work I sit	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	always	5
At work I stand	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	always	5
At work I walk	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	always	5

At work I lift heavy loads	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	always	5
After working I am tired	very often	5
	often	4
	sometimes	3
	seldom	2
	never	1
At work I sweat	very often	5
	often	4
	sometimes	3
	seldom	2
	never	1
In comparison of others of my own age I think my work is physically	much heavier	5
	heavier	4
	as heavy	3
	lighter	2
	much lighter	1

where: · The work activity is according to the Netherlands Nutrition Council with (1) low activity including clerical work driving shopkeeping teaching studying housework medical practice and occupations requiring a university education; (2) middle activity including factory work plumbing carpentry and farming; (3) high activity includes dock work construction work and professional sport.

work index = ((6 - (points for sitting)) + SUM(points for the other 7 parameters)) / 8

Sport Index

Question	Response	Points
Do you play sports?	yes then calculate sport score	(see below)
	· sport score ≥ 12	5
	· sport score 8 to < 12	4
	· sport score 4 to < 8	3
	· sport score 0.01 to < 4	2
	· sport score = 0	1
	No	1
In comparison with others of my own age I think my physical activity during leisure time is	much more	5
	More	4
	the same	3
	Less	2
	much less	1
During leisure time I sweat	very often	5
	Often	4
	sometimes	3
	Seldom	2
	Never	1
During leisure time I play sport	Never	1
	Seldom	2
	sometimes	3
	Often	4
	very often	5

Data on Most Frequently Played Sport	Finding	Value
What sport do yo play most frequently	low intensity	0.76
	medium intensity	1.26
	high intensity	1.76
How many hours do you play a week?	< 1 hour	0.5
	1-2 hours	1.5
	2-3 hours	2.5
	3-4 hours	3.5
	> 4 hours	4.5
How many months do you play in a year?	< 1 month	0.04
	1-3 months	0.17
	4-6 months	0.42
	7-9 months	0.67
	> 9 months	0.92

where: · The sport intensity is divided into 3 levels: (1) low level (billiards sailing bowling golf etc) with an average energy expenditure of 0.76 MK/h; (2) middle level (badminton cycling dancing swimming tennis) with an average energy expenditure of 1.26 MJ/h; (3) high level (boxing basketball football rugby rowing) with an average energy expenditure of 1.76 MJ/h

Data on Second Most Frequently Played Sport	Finding	Value
What sport do you play most frequently	low intensity	0.76
	medium intensity	1.26
	high intensity	1.76
How many hours do you play a week?	< 1 hour	0.5
	1-2 hours	1.5
	2-3 hours	2.5
	3-4 hours	3.5
	> 4 hours	4.5
How many months do you play in a year?	< 1 month	0.04
	1-3 months	0.17
	4-6 months	0.42
	7-9 months	0.67
	> 9 months	0.92

simple sports score = ((value for intensity of most frequent sport) * (value for weekly time of most frequent sport) * (value for yearly proportion of most frequent sport)) * ((value for intensity of second sport) * (value for weekly time of second sport) * (value for yearly proportion of second sport))

sport index = (SUM(points for all 4 parameters)) / 4

Leisure Index

Question	Response	Points
During leisure time I watch television	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	very often	5
During leisure time I walk	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	very often	5
During leisure time I cycle	never	1
	seldom	2
	sometimes	3
	often	4
	very often	5
How many minutes do you walk and/or cycle per day to and from work school and shopping?	< 5 minutes	1
	5-15 minutes	2
	15-30 minutes	3
	30-45 minutes	4
	> 45 minutes	5

leisure index = ((6 - (points for television watching)) + SUM(points for remaining 3 items)) / 4

✂Baecke JAH Burema J Frijters ER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. Am J Clin Nutr. 1982; 36: 936-942.

Baecke physical activity questionnaire (日本語原稿)

WORK			
質問	得点	チェック	反応
質問①	あなたの仕事の活動性はどのくらいですか。	1 <input type="checkbox"/> 活動性は低い 3 <input type="checkbox"/> 活動性は中等度 5 <input type="checkbox"/> 活動性は高い	
質問②	仕事の際、座っていますか。	1 <input type="checkbox"/> まったく座らない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど座らない 3 <input type="checkbox"/> 時々座る 4 <input type="checkbox"/> しばしば座る 5 <input type="checkbox"/> つねに座っている	
質問③	仕事の際、立っていますか。	1 <input type="checkbox"/> まったく立たない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど立たない 3 <input type="checkbox"/> 時々立つ 4 <input type="checkbox"/> しばしば立つ 5 <input type="checkbox"/> 常に立っている	
質問④	仕事の際、歩いていますか。	1 <input type="checkbox"/> まったく歩かない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど歩かない 3 <input type="checkbox"/> 時々歩く 4 <input type="checkbox"/> しばしば歩く 5 <input type="checkbox"/> 常に歩いている	
質問⑤	仕事の際、重い物を持ち上げますか。	1 <input type="checkbox"/> まったくない 2 <input type="checkbox"/> ほとんどない 3 <input type="checkbox"/> 時々ある 4 <input type="checkbox"/> しばしばある 5 <input type="checkbox"/> 常にある	
質問⑥	仕事の後、疲れていることがありますか。	5 <input type="checkbox"/> とても頻繁にある 4 <input type="checkbox"/> しばしばある 3 <input type="checkbox"/> 時々ある 2 <input type="checkbox"/> ほとんどない 1 <input type="checkbox"/> まったくない	
質問⑦	仕事の際、汗をかくことがありますか。	5 <input type="checkbox"/> とても頻繁にある 4 <input type="checkbox"/> しばしばある 3 <input type="checkbox"/> 時々ある 2 <input type="checkbox"/> ほとんどない 1 <input type="checkbox"/> まったくない	
質問⑧	同年代の他者と比べて、あなたは自分の仕事を身体的にどう感じますか。	5 <input type="checkbox"/> とてもきつい 4 <input type="checkbox"/> きつい 3 <input type="checkbox"/> 同くらい 2 <input type="checkbox"/> 楽である 1 <input type="checkbox"/> とても楽である	
SPORT			
質問	得点	チェック	反応
質問①	あなたのスポーツをしますか。	5 <input type="checkbox"/> "はい"の場合は、質問⑤～⑧にご回答ください 1 <input type="checkbox"/> "いいえ"	
質問②	同年代の他者と比べて、自分の休日の間の身体活動性をどう感じますか。	5 <input type="checkbox"/> とても高い 4 <input type="checkbox"/> 高い 3 <input type="checkbox"/> 同くらい 2 <input type="checkbox"/> 低い 1 <input type="checkbox"/> とても低い	
質問③	休日の間、私は汗をかくことが()。	5 <input type="checkbox"/> とても頻繁にある 4 <input type="checkbox"/> しばしばある 3 <input type="checkbox"/> 時々ある 2 <input type="checkbox"/> ほとんどない 1 <input type="checkbox"/> まったくない	
質問④	休日の間、私はスポーツを()。	1 <input type="checkbox"/> まったくしない 2 <input type="checkbox"/> ほとんどしない 3 <input type="checkbox"/> 時々する 4 <input type="checkbox"/> しばしばする 5 <input type="checkbox"/> とても頻繁にする	
<スポーツスコアの算出方法>			
Qもとも頻回に行うスポーツについて			
質問⑤	あなたもとも頻回に行うスポーツは何ですか。	0.76 <input type="checkbox"/> 低強度(ビリヤード、セーリング、ボウリング、ゴルフ など) 1.26 <input type="checkbox"/> 中強度(バドミントン、サイクリング、ダンス、スイミング、テニス など) 1.76 <input type="checkbox"/> 高強度(ボクシング、バスケットボール、フットボール、ラクビー、ローイング など)	
質問⑥	もとも頻回に行うスポーツは、週に何時間行いますか。	0.5 <input type="checkbox"/> 1時間未満 1.5 <input type="checkbox"/> 1-2時間 2.5 <input type="checkbox"/> 2-3時間 3.5 <input type="checkbox"/> 3-4時間 4.5 <input type="checkbox"/> 4時間以上	
質問⑦	もとも頻回に行うスポーツは、一年間で何か月行いますか。	0.04 <input type="checkbox"/> 1ヶ月未満 0.17 <input type="checkbox"/> 1-3ヶ月 0.42 <input type="checkbox"/> 4-6ヶ月 0.67 <input type="checkbox"/> 7-9ヶ月 0.92 <input type="checkbox"/> 9ヶ月より多い	
Q2番目に頻回に行うスポーツについて			
質問⑧	あなたが2番目に頻回に行うスポーツは何ですか。	0.76 <input type="checkbox"/> 低強度(ビリヤード、セーリング、ボウリング、ゴルフ など) 1.26 <input type="checkbox"/> 中強度(バドミントン、サイクリング、ダンス、スイミング、テニス など) 1.76 <input type="checkbox"/> 高強度(ボクシング、バスケットボール、フットボール、ラクビー、ローイング など)	
質問⑨	2番目に頻回に行うスポーツは、週に何時間行いますか。	0.5 <input type="checkbox"/> 1時間未満 1.5 <input type="checkbox"/> 1-2時間 2.5 <input type="checkbox"/> 2-3時間 3.5 <input type="checkbox"/> 3-4時間 4.5 <input type="checkbox"/> 4時間以上	
質問⑩	2番目に頻回に行うスポーツは、一年間で何か月行いますか。	0.04 <input type="checkbox"/> 1ヶ月未満 0.17 <input type="checkbox"/> 1-3ヶ月 0.42 <input type="checkbox"/> 4-6ヶ月 0.67 <input type="checkbox"/> 7-9ヶ月 0.92 <input type="checkbox"/> 9ヶ月より多い	
LEISURE			
質問	得点	チェック	反応
質問①	休日の間、テレビを見ますか。	1 <input type="checkbox"/> 全く見ない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど見ない 3 <input type="checkbox"/> 時々見る 4 <input type="checkbox"/> しばしば見る 5 <input type="checkbox"/> とても頻繁に見る	
質問②	休日の間、歩きますか。	1 <input type="checkbox"/> まったく歩かない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど歩かない 3 <input type="checkbox"/> 時々歩く 4 <input type="checkbox"/> しばしば歩く 5 <input type="checkbox"/> とても頻繁に歩く	
質問③	休日の間、自転車に乗りますか。	1 <input type="checkbox"/> まったく乗らない 2 <input type="checkbox"/> ほとんど乗らない 3 <input type="checkbox"/> 時々乗る 4 <input type="checkbox"/> しばしば乗る 5 <input type="checkbox"/> とても頻繁に乗る	
質問④	買い物や通勤のために、1日に何分くらい歩き(or自転車をごぎ)ますか。	1 <input type="checkbox"/> <5分 2 <input type="checkbox"/> 5-15分 3 <input type="checkbox"/> 15-30分 4 <input type="checkbox"/> 30-45分 5 <input type="checkbox"/> >45分	

【研究業績】

<学術論文：総説，研究論文，報告，他>

- 1) Akio Goda, Shohei Ohgi, Kazuhiro Kinpara, Kenta Shigemori, Kanji Fukuda, Eric B Schneide : Changes in serum BDNF levels associated with moderate-intensity exercise in healthy young Japanese men, SpringerPlus. 2:678, 2013.
- 2) 合田 明生, 上田昌美, 本田憲胤, 福田寛治, 大城昌平 : 中強度有酸素運動時の血中ノルアドレナリンと脳由来神経栄養因子分泌の関係. 第 17 回日本生体医工学会 BME on Dementia 研究会研究報告集, 6(2), 24-27, 2010
- 3) 合田明生, 佐々木嘉光, 大城昌平 : 運動負荷に伴う前頭前野の脳血流動態の変化. リハビリテーション科学ジャーナル. 5, 69-78, 2010
- 4) 合田明生, 大杉紘徳, 大城昌平 : 独立成分分析を用いた低運動負荷時の前頭前野血流の検討. 日本生体医工学会 BME ON DEMENTIA 研究会研究報告集. 6/1, 8-9, 2010
- 5) 合田明生, 伊藤友孝, 大城昌平 : 近赤外線分光法による運動中の脳血流反応の測定 - 独立成分分析の応用 -. 第 31 回バイオメカニズム学術講演会 SOBIM2010 予稿集. 315-318, 2010

<学会発表>

- 1) Akio Goda, Tomohiko Kamo, Shohei Ohgi : Malnutrition and Frailty were Risk Factors for the Occurrence of Cognitive Impairment in Japanese Elderly. 6th WCPT-AWP & 12th ACPT Congress 2013 (Taiwan) . 2013. 9.
- 2) 合田明生, 佐々木嘉光, 浅川仁, 大城昌平 : 軽度認知障害が疑われる大腿骨頸部骨折入院患者の退院時認知機能の影響因子の検討 - 日本リハビリテーション医学会患者データベースの分析 -. 第 14 回日本早期認知症学会大会 (浜松). 2013. 9.
- 3) Akio Goda, Shohei Ohgi : Acute Moderate-Intensity Cycling Exercise Does Not Lead Consistently Increasing the Serum BDNF in Japanese Healthy Young Male. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics (Korea). 2013. 6.
- 4) 合田 明生, 佐々木嘉光, 本田憲胤, 大城昌平 : ヒトの中強度有酸素運動による脳由来神経栄養因子の反応に関する研究. 第 28 回東海北陸理学療法学会 (三重). 2012. 11.
- 5) Goda A. , Ohgi S. : Skin blood flow influences cerebral blood flow measured by Near-Infrared Spectroscopy during physical exercise in humans. 1st Joint Conference for the partnership between JPTA and KPTA (Nagasaki). 2012. 11.
- 6) 合田 明生, 上田昌美, 本田憲胤, 福田寛治, 大城昌平 : 中強度有酸素運動時の血中ノルアドレナリンと脳由来神経栄養因子分泌の関係. 第 17 回日本生体医工学会 BME on

Dementia 研究会（神奈川）. 2011.

- 7) 合田明生, 大杉紘徳, 大城昌平: 独立成分分析を用いた低運動負荷時の前頭前野血流の検討. 第15回日本生体医工学会 BME ON DEMENTIA 研究会（東京）. 2010.
- 8) 合田明生, 伊藤友孝, 大城昌平: 近赤外線分光法による運動中の脳血流反応の測定 - 独立成分分析の応用-. 第31回バイオメカニズム学術講演会 SOBIM201（静岡）. 2010.