

要旨

背景: 身体活動および運動は、軽度認知障害 (MCI) と認知症の予防やマネージメントに対する有効な介入と考えられているが、国際的なガイドラインは存在していない。

目的: 身体活動 (骨格筋によって生じるエネルギー消費を伴うあらゆる身体の動き) および運動 (計画的で構造化され、反復的な身体活動) に関するエビデンスとエキスパート・コンセンサスに基づく予防とマネージメントの推奨事項を策定することを目的とする。これらの推奨事項は、健康な高齢者からMCIや認知症の人まで、幅広い人々に適用可能である。

方法: ガイドラインの内容は、複数の専門家と一般市民代表者からの意見をもとにして策定された。2021年10月までに、様々な学問領域を網羅するデータベースを対象に系統的な検索が実施された。予防とマネージメントに関する推奨事項は、GRADEに従って策定され、専門家による議論によって補完された。

推奨事項: 身体活動は認知症の一次予防として検討される。MCIの人に対して、身体活動が認知症への進行を遅らせるかどうかは依然として不明であるが、心身両面への介入 (訳注: 本ガイドラインでは心身介入の例として太極拳やヨガが挙げられる) に最も強いエビデンスがある。中等度の認知症の人に対して、運動は生活機能障害の水準と認知機能の維持に有用である。これらの推奨事項は、GRADEにおける非常に低い/低いエビデンスに基づいていた。

結論: 正常な認知機能、MCI、または認知症の人において、身体活動や運動が認知機能維持に有益であることを示す決定的なエビデンスはない。しかし、本ガイドラインでは様々な方面で健康に効果的な影響を与えることを踏まえ、身体活動や運動を推奨する。

背景

世界の認知症の人の数は、2015年には4,750万人と推計され、2030年には7,560万人に達する可能性が高い[1]。将来予測によると、この数は2050年には1億3,546万人に増加し、[1]毎年約770万人が新たに認知症に罹患するとされている[1]。軽度認知障害 (MCI) の人は、一般の人よりも認知症のリスクが高く、年間の進行率は10%~15%である[2, 3]。

残念ながら、認知症に対する決定的な疾患修

飾治療法は存在しないが、疫学研究によって予防のための修飾可能な標的が明らかになるかもしれない[4]。身体活動 (physical activity) は有望な標的の一つである[5]。認知症の症例の3%は、自由な日常生活における身体活動のレベルを高めることで予防できると推定されており[6-8]、病理学的プロセスや認知症関連の問題を予防し、遅らせるための身体活動 (骨格筋によって生み出され、エネルギー消費につながる身体を使ったあらゆる動作) と運動 (exercise) (計画され、構造化され、反復的な身体活動の一部) の重要性を報告する文献も増えている[9]。この点に関して、身体的に活動的な高齢者は、そうでない高齢者よりも認知機能を維持する可能性が高い[6]。身体活動の重要な役割は、すでに認知症の人に対しても強調されている。実際、運動は認知機能など重要なアウトカムの改善に役立つ[10]。さらに、身体活動全般や運動介入は、認知症の行動・心理症状 (BPSD) の改善に役立つ可能性があるという報告もある[11]。これらのデータは有望ではあるが、すべての研究が身体活動や運動の独立した影響を示しているわけではない。同様に、身体活動や運動の影響の強さは不明であり、身体活動と認知機能の結果との因果関係は依然として議論的となっている。ランダム化比較試験におけるエビデンスがある場合でも、結果は一貫していない。例えば、2018年に報告された認知症の人を対象とした大規模試験では、中~高強度の運動を組み合わせた介入後に認知機能のいくつかの側面は悪化したと報告されている[12]。身体活動/運動がMCIに及ぼす影響も不明である。身体活動/

運動はMCIから認知症への移行を防ぐことができ、これらの介入によりこうした人々の認知機能および認知機能以外のアウトカムを改善できると報告している研究もある[13]。認知症やMCIの予防およびマネージメントのための身体活動/運動に関する具体的なガイドラインは、現在のところ存在しない。さらに、観察研究では身体活動/運動と認知機能のアウトカムとの関連が一般的に支持されているが、介入研究はあまり行われておらず、決定的な結果はまだ得られていない。最後に、認知症ガイドラインに運動や身体活動に関する推奨がないことも、限界の一つである。このような背景から、我々は、この問題に関して発表された文献とエキスパート・コンセンサスを組み合わせ、国際的な (主にヨーロッパ

の) 科学者と一般市民代表の人々に参加してもらい、具体的なガイドラインを作成することを目指した[14]。

Method

方法

本ガイドラインのプロトコルは2022年5月1日に<https://www.eugms.org/fileadmin/>で公開され、自由に閲覧可能である。

ガイドライン開発グループ

参加者の氏名と役割は、補足資料の表1に記載した。

概要:

- 各学会長（または代表者）で構成される委員会を設置した。
- 欧州老年医学会(the European Geriatric Medicine Society)が指名したガイドライン委員長 (Veronese氏) が提案した臨床疑問を改訂した。
- 委員会は、ガイドラインの各トピック（一次予防、MCI、認知症それぞれにおける身体活動/運動の役割）のリーダーとして5名

Solmi氏、Bruyère

氏、Soysal氏、Pinto氏、Frederiksen氏) を任命した。

- 作業は3グループで分担し、各グループは、リーダー、関与した各学会から少なくとも1名の代表者、1名の一般市民代表で構成された。
- リーダー、ガイドライン委員長、および原稿作成に関与していない各学会から1名の専門家が、2023年4月1日のオンライン会議で推奨事項について議論し、合意に達した。意見表明の自由を担保するため、メンバーの投票はオンライン・フォームを使用して匿名で行われた。各臨床疑問/介入について、ワーキング・グループのメンバーの80%以上が「強く」または「弱く」賛成または反対であれば、推奨事項に対して合意が得られたと定義した[15]。

ガイドラインのための臨床疑問の開発: PICO テーマ (予防、MCI、認知症) ごとのPICO (参加者、介入、比較対照、アウトカム) を補足資料表2に記載した。各テーマのリーダーは、ガイドライン委員長、方法論の専門家 (Quinn氏) と共に、3つのテーマに関連するPICO疑問を作成し、リーダーおよび各学会の学会長/代表者に配布した。一般市民代表団体も積極的に関与し、各テーマのPICO疑問を改訂した。3つのワーキング・グループは、テーマごとに独立してオンライン会議を行った。研究参加者については以下の3群に分類した: 研究開始当初にMCIや認知症がなかった群、MCI群、認知症群。MCIや認知症がない群については、認知機能障害に関する何らかの診断がない人々のみを組み入れ、神経認知

障害群 (認知症・MCIを含む) *がないことを確認するために合理的な手順が取られた論文を採用した。認知症やMCIの診断には、診療録、事前に定められた基準に基づく認知機能検査、DSM基準やそれに類似する基準を使用した臨床診断など、妥当性が示されているすべての方法を採用した。アルツハイマー病(AD)のような特定の疾患だけでなく、原因を問わずすべての神経認知障害群 (認知症・MCIを含む) *を対象とし、データ抽出の際に記録した。

(*原文では“cognitive syndrome”と表記)

介入に関しては、欧州老年医学会 (EuGMS) と他学会の専門家によるオンライン会議を開催し、身体活動と運動について定義した。専門家らは、あらゆる種類の身体活動と運動をこのガイドラインに含めるべきとした。身体活動は、骨格筋によって生じるエネルギー消費を伴う身体を使ったあらゆる動作と定義し[16]、運動は、計画的で構造化された反復的な活動であり、身体健康の向上または維持を目的とする身体活動の一部とした[16]。これらの定義は世界保健機関 (WHO) の定義と一致している[16]。身体活動は、その強度に依りて「高」「中」「低」に分類した。運動は有酸素運動、無酸素運動、混合運動に分類し、さらにその性質に基づいてランニング、サイクリング、水泳、速歩、ダンス、ウォーキング、腕立て伏せ、懸垂、ランジ、スクワット、ベンチプレス、ウェイトトレーニング、機能トレーニング、エキセントリックトレーニング、インターバルトレーニング、スプリント、高強度インターバルトレーニングに細分された。

ワーキング・グループは、介入研究では非活動的な研究参加者 (通常または標準的なケアを受けている、あるいは待機リストに含まれる者) を対照群として選択することを推奨した。観察研究では、第三四分位に分類されるより低い身体活動レベルの研究参加者を対照群として選択することを推奨した。したがって、アクティブ・コントロール群 (例: 栄養介入) を含む研究は除外された。

最も関連性の高いアウトカムのリストは、文献および臨床経験に基づいて3つのワーキング・グループが個別に提案した。アウトカムは重要性に基づいて主要または副次アウトカムに分類し、補足資料表2に示した。ワーキング・グループは、可能性のあるアウトカムの

リストを評価し、重要性について合意

が得られたものについてのみ主要アウトカムとした。

最後に、研究デザインに関しては、ランダム化比較試験 (RCT) または比較臨床試験 (CCT) を統合した系統的レビュー (メタ解析の有無にかかわらず) を優先する階層的アプローチを採用した。該当するものがない場合には、個々のRCTやCCTを採用した。メタ解析を含まない系統的レビューは、ナラティブ (記述的) な結果として報告した。研究トピックに関する系統的レビューがない場合や、3年以上前の系統的レビューしか存在しない場合には、追加で主要な研究を検索し、その結果を統合した。

検索手法

文献検索は、Cochrane Handbook[17]に従って2名の専門司書によって行われた。Ovidを使用して複数のデータベース (MEDLINE、Embase、Cochrane Library、Epistemonikos) について、各データベースの開始時から2021年10月9日までの期間を条件に検索した。補足資料表4には、Medlineで使用された検索式を記載した。この検索方法は他のデータベースに対しても適用された。

研究選択

COVIDENCE (<https://www.covidence.org/>) を使用し2名の研究者が独立して2段階アプローチで、特定した研究のスクリーニングを行った。最初のスクリーニングはタイトルとアブストラクトのレベルで行い、その後、選ばれた研究の全文をスクリーニングした。2名の見解に不一致が生じた場合は、グループのリーダーのうち1名が決定した。同じ集団を対象とした同じアウトカムを評価する複数の系統的レビューやメタ解析が存在する場合、最も多くの研究を含んでいるもののみを採用した。

データ抽出

組み入れられた研究のデータは、トピック別の3つのチームからメンバー1名ずつが抽出し、別の独立したメンバーによってパイロット版のMicrosoft Excelスプレッドシートを使用して確認された。このExcelスプレッドシートは、最初に適格なメタ解析を使用して二重盲検法でテストされた。

データ抽出は二段階のアプローチで行われた。まず、系統的レビュー/メタ解析のレベル

で、報告された効果量と採用研究数を抽出した。次に、各研究レベルで、系統的レビューおよびメタ解析で評価された研究結果を検討した。各系統的レビューおよびメタ解析について、研究数、各群の参加者数、参加者の人口統計学的特徴、追跡期間、身体活動/運動介入の詳細 (種類、頻度、強度、動機づけ、介入を提供する責任者の詳細)、および関心のあるアウトカムの効果量を抽出した。また、データの質に関する評価の情報も抽出した。

バイアス・リスク

採用された系統的レビューおよびメタ解析のバイアス・リスクについて、2名の評価者がROBIS(系統的レビューのバイアス評価ツール) [18]を使用して評価した。ROBISは4つのドメインから構成される。ドメイン1は研究の適格基準、ドメイン2は研究の特定と選択、ドメイン3はデータ収集と研究評価、ドメイン4は統合と結果である。単一のRCTおよびCCTについては、Cochraneのランダム化試験用バイアス・リスク評価ツール (RoB) [17] を使用し、観察研究の質評価にはNewcastle Ottawa Scale (NOS) [19]を使用した。適格な系統的レビューおよびメタ解析に対するROBIS評価は、補足資料図1に示した。系統的レビューの中には、MCI群および認知症群の両方のデータを含んでいるものがあったため、これらは共に評価された。

データ統合とエビデンスの評価

各メタ解析について、DerSimonian-Leird法を用いたランダム効果モデルで、要約効果量とその95%信頼区間 (CI) を推定した[20]。研究間の異質性はI²統計量を用いて推定し、50%以上の値を高い異質性の指標とした[21]。統計解析にはStata 14.0 (StataCorp) を使用した。

エビデンスの質の評価と推奨事項の策定
メタ解析から得られたエビデンスは、GRADEによって評価した。GRADEでは、エビデンスの確実性に関する重要な事項 (研究デザイン、バイアス・リスク、非一貫性、非直接性、不精確性、出版バイアスなどの項目) を考慮に入れる。3名の研究者 (Demurtas氏、Veronese氏、Pinto氏) がGRADE評価を実施し、必要に応じて他の2名 (Solmi氏、Quinn氏) が確認と修正を行った。補足資料表3には、各テーマに対してGRADEを実施するために使用した基準を記載した。エビデンスの確実性は、非常に低い (実際の効果が推定された効果とは著しく異なる可能性が高い)、低い (

実際の効果が推定された効果とは著しく異なる可能性がある)、中等度(実際の効果は推定された効果に近い可能性が高い)、高い(実際の効果が推定された効果と類似しているという確実性が高い)の4段階で分類した[22]。データ分析の結果は、GRADEproガイドライン開発ツール(McMaster大学、2015年; Evidence Prime, Inc.によって開発)に取り込んだ。「エビデンスに基づく推奨」は、GRADEの方法論に従って策定した。推奨の方向性、強さ、表現は、GRADEエビデンスプロファイルに従って決定した。エビデンスの質は、GRADEに従って「非常に低い」から「高い」までの範囲で評価され、推奨の強さは文献と専門家の意見に基づいて、「強い」から「弱い」までの範囲で評価された[23]。最後に、ガイドライン作成グループが「エビデンスに基づく推奨」を提供するための十分な証拠がないと判断し、臨床実践のための実用的なガイダンスが必要と考えた場合のエキスパート・コンセンサスを

追記した。エキスパート・コンセンサスは、すべての専門家メンバーによる投票に基づいて作成した。

対象読者

一般市民の代表については、利害関係者がガイドラインの開発に関与した。本ガイドラインは、臨床実践において、認知症およびMCIに関わるすべての医療および社会福祉専門職(医療および非医療を含む)、具体的には専門医、家庭医、臨床または施設のリーダー/管理者、患者およびその介護者が使用することを目的としている。本ガイドラインは、特に公衆衛生の観点から、臨床判断、政策、およびケアの基準に情報を提供することを目的としている。

内部および外部レビュー

ドラフトはすべて内部レビューとして、一次分析に関与しなかったグループ内の方法や各トピックの専門家により2回にわたるクロスチェックを受けた。外部レビューは、原稿の作成に関与しなかった欧州老年医学の査読者と欧州神経学会の専門家によって確認された。

結果

1. トピック1予防

PICO疑問: 認知症やMCIのない人において、身体活動や運動はそれらの発症を遅らせることができるか。

1.1 現在のエビデンスの分析

このPICO疑問では、身体活動/運動による認知症やMCIの予防という重要な側面が取り上げられた。認知症の予防は公衆衛生の優先事項である。エキスパート・コンセンサスでは、一例として、第二世代のメモリー・クリニック(脳の健康サービス 訳注: 欧米では近年、主に認知機能の低下を呈した人を対象に診療を行う従来のメモリー・クリニックに対し、認知機能が正常で主観的認知機能低下や家族歴などの潜在的なリスクがある人を対象にリスクを分析、共有してリスクの軽減や認知機能強化を行う

拠点[Brain Health Services]の構築が提唱されている)は認知症の人の病状管理だけでなく認知症のリスクのある人に対する倫理的でエビデンスに基づく認知症予防にも注目すべきだと提言され[24]、認知症予防のための身体活動と体系的な運動プログラムが強く推奨されている[24]。

本ガイドラインでは、予防に関する主要アウトカムは(背景疾患に関わらず)認知症の新規発症率(incidence)とみなされた。我々は、ROBISにより質が高いと評価される大規模な系統的レビューを参照した。この研究では、ベースラインにおいて認知症やMCIではない計257,983名の参加者を対象とした49件の観察コホート研究のメタ解析が実施された[25]。その結果、自己申告における高い身体活動レベルは、そのレベルに応じてAD(アルツハイマー病)、血管性認知症などのあらゆる認知症のリスクが有意に低いことと関連していた[25]。しかし、レビューに組み入れられた研究の質の低さ、異質性の高さ、および出版バイアスの存在は重要な限界と認識されなければならない[25]。

運動に関して、対象となるアウトカムを扱い、コクランRoBツールによりバイアス・リスクが低いとされる大規模なRCTが1件だけ見つかった。高齢者のための生活習慣介入と自立(Lifestyle Interventions and Independence for Elders: LIFE)研究において、ベースライン時に認知機能障害の所見がない地域在住の参加者1635名に対して24ヵ月間の追跡調査を行ったところ、中強度の身体活動プログラムを行った場合のMCIおよび認知症の発症率は健康教育プログラムを行った場合と比較して低下していなかった。[26]この論文の著者が言及しているように、この結果はある程度予想されたものであり、MCIおよび認知症の発症率はこの研究の主要あるいは副次アウ

トカムではなく、これらの特定のエンドポイントに対する検出力が不足していたと考えられた。この研究は、運動が健康教育に比べて有益な効果があるとは示さなかったが、一方で有害とも示さなかった。

1.2 推奨事項

認知症やMCIの所見がない人において、身体活動は、認知症、AD、血管性認知症の一次予防として考慮できる（訳注：一次予防とは、生活習慣や生活環境の改善、健康教育などにより健康増進を図り、病気の発生を防ぐことを指す）。運動に関しては、認知症やMCIの一次予防において健康教育より優っているとはいえない。

エビデンスの質： 身体活動については非常に低い□、運動についても非常に低い□。

推奨の強さ： 身体活動への介入については強い↑↑；運動への介入についても強い↑↑。

1.3 追加情報 / 副次アウトカム

副次アウトカムの適格基準を満たす研究はなかった。副次アウトカムは以下を指す：（あらゆるまたは特定の）有害事象および安全性指標、脱落率、日常生活動作（ADL） / 手段的日常生活動作（IADL）の障害、全般および特定の認知領域（注意、遂行機能、記憶、運動速度、言語）、生活の質。（いずれも主要アウトカムに含まれないもの）

1.4 エキスパート・コンセンサス

すべての専門家が、身体活動には（背景疾患に関わらず）認知症の発症を遅らせる可能性がある一方、エビデンスは不確実であり、身体活動は多要素介入の一つとして考慮されるべきであることに同意した。また、認知症およびMCIの一次予防において、運動単独では必ずしも健康教育に比べて優れてはいないことにも全員が同意した。しかし、これら2つの介入は補完的である可能性がある。

1.5 今後の研究の方向性

- MCIおよび認知症の一次予防や認知機能のアウトカムの改善に対する運動および身体活動の効果を評価する、十分な検出力のあるRCTが必要である。

- 認知症やMCIの一次予防のための他の包括的アプローチとの関連で身体活動や運動の役割を調査するには、多要素を組み合わせた介入

を用いた研究が早急に必要である。

- 認知症やMCIのない人における身体活動や運動の実施は、経済的側面を含む公衆衛生の観点からも重要である。

2. トピック2: 軽度認知障害 (MCI)

PICO疑問: 身体活動や運動はMCIの人における認知症の発症を遅らせることができるか。

2.1 現在のエビデンスの分析

MCIは、認知症の予防、または発症を遅らせるための早期の治療時期となる可能性がある[27]。MCIの人における認知症への移行率は年間10~15%に相当し[28]、MCIでない人の場合は1~2%と推定されていることから[29]、MCIが認知症の潜在的な危険因子であるという考えは疫学的根拠によって支持されている。未だ議論の余地はあるが、低い身体活動はMCIから認知症への移行の独立した危険因子と考えられている[30]。運動がMCIの人の認知症発症を遅らせるために有効だと提唱している研究者もいる[31, 32]。

補足表2は、PICO疑問に対して検討されたすべてのアウトカムを示す。本ガイドラインでは、身体活動や運動がMCIの人の認知症発症を遅らせることを主要アウトカムと想定したが、それを示すことのできる質の高い系統的レビュー、単一のRCT、あるいは非ランダム化試験のエビデンスを見つけることはできなかった。MCIのある247,149名を追跡した韓国の観察研究では、MCI診断前後の6年間を通して身体活動を「維持」することは、身体活動を一度も報告しなかった人に比べて、MCIから認知症への移行リスクが有意に低いことと関連していた[33]。同様に、MCI診断後に身体活動を開始した人の認知症への移行リスクは、身体活動を全くしなかった人と比較して有意に低かった[33]。

副次アウトカムについて、MCIにおいて認知機能のアウトカムを改善するための運動に関する、RCTを含め、統計学的に有意でないアウトカムについてもGRADE評価を加えたアンブレラ・レビュー[34]が見つかった。このレビューには、MCIにおける身体活動 / 運動の認知機能のアウトカムへの影響に関する、メタ解析を伴う5件の系統的レビューが含まれる[35-39]。これら5件のメタ解析のうち、ROBISによりバイアス・リスクが低いと評価されたのは1件のみ[36]で、他の4件はバイアス・リスクが高いと評価された。このテーマに関するメタ解析のバイアス・リスクが高い主な理由は、研究の適格性と同定に関する情報が限られていることであった。ガイドライン作成チームは、3年以上前に実施されたメタ解析に追加的な知見を提供する新しい研究を見つけることはできなかった。

対象となった研究全体において、運動介入は種類、頻度、期間、強度において非常に不均一であった。心身両面への介入（太極拳やヨガなど、メンタル・ヘルスの視点を含む介入）（平均頻度：3回/週；セッション：1回30～90分；主に集団）[40]に関しては、全般的認知機能（SMD=0.36；95%CI：0.20-0.52；確実性は低）、短期記憶（SMD=0.74；95%CI：0.57-0.91；確実性は低）、遂行機能（SMD=-0.42；95%CI：0.63-0.21；確実性は低）、視空間遂行機能（SMD=0.36；95%CI：0.07-0.64；確実性は低）、注意（SMD=0.39；95%CI：0.07-0.72；確実性は低）に小さな効果が認められた。特に太極拳は、対照群と比較して安定した短期記憶を維持することができた（SMD=0.77；95%CI：0.45-1.09；確実性は非常に低）。レジスタンス・トレーニング（訳注 筋肉に抵抗や負荷をかけて行う筋力トレーニング）（平均頻度：2回/週、平均セッション時間：60分）は、全般的認知機能に大きな効果があった（SMD=0.80；95%CI：0.29-1.31；確実性は非常に低）。

別の種類の運動、すなわち有酸素運動と無酸素運動を組み合わせた運動では、全般的認知機能に影響を与えることができたが（SMD=0.30；95%CI：0.11-

0.49；確実性は中）、ストループ検査で測定される注意、即時再生、作業記憶、遅延記憶など、いくつかの特定の認知領域を改善することはできなかった（これらすべての領域について、GRADEによるエビデンスの確実性は高）。有酸素運動は、安定した遅延再生（SMD=0.26；95%CI：0.06-0.46；確実性は中）を維持することができたが、即時再生（GRADEによる確実性は中）、遂行機能（確実性は中）、注意（確実性は高）、および言語流暢性（確実性は高）には実質的に影響しなかった。

2.2 推奨事項

MCIの人において、認知症への移行を遅らせるために身体活動および運動が果たす役割については依然として不明な点がある。

エビデンスの質：身体活動については非常に低い口、運動についても非常に低い口。

推奨の強さ：身体活動への介入については強い↑↑、運動への介入についても強い↑↑。

2.3 追加情報

MCIの人において、認知機能トレーニングと組み合わせた混合型の身体活動/運動は標準

的なケアと比較してIADLスコアを有意に変化させなかった（ROBISによるバイアス・リスクは高い）[41]。なお、機能的側面はMCIの人と認知症の人を区別するための重要なポイントの1つであるため、この結果は概ね予想されていた[42]。本ガイドラインで取り上げた研究では、生活の質や副作用に関する情報は報告されていない。

2.4 エキスパート・コンセンサス

すべての専門家が、MCIにおいて運動をしなくてよいということはないという意見に同意した（表3）。

MCIの人において認知機能の低下を予防したり遅らせたりすることに適した運動は特定されていない（表4）。

MCIの人が行う運動は、合併症などの要因や好みに応じて選択されることが望ましい（表5）。

2.5 今後の研究の方向性

- MCIの人における認知症発症予防のための運動の効果を主要アウトカムとして評価する、十分な検出力のあるランダム化比較試験が必要である。

- MCIの人において、他の非薬物的アプローチとの関連で身体活動や運動の役割を探るためには、多要素介入を用いた研究が必要である。

- MCIの人の認知機能以外のアウトカムに対する身体活動や運動の効果に関する研究が必要である。

- MCIにおける有酸素運動および無酸素運動による介入と認知機能のアウトカムに関しては、文献の見解が一致していないため、さらなる研究が必要である。

3. トピック3：認知症

PICO疑問：身体活動/運動は認知症の人の認知機能および生活機能の障害を改善できるか。

3.1 現在のエビデンスの分析

認知症において、認知機能および認知機能以外のアウトカムを改善するための運動というテーマに関して、RCTを含め、統計学的に有意でないアウトカムについてもGRADE評価を加えたアンブレラ・レビューが見つかった[34]。このレビューには、認知症における身体活動/運動の影響に関するメタ解析を伴う10件の系統的レビューが含まれている[37, 43-51]。2件のメタ解析のみ[45, 49]、ROBIS評価によりバイアス・リスクが低いとされた。MCIに関するメタ解析と同様に、研

究の適格基準に関する限られた情報、および研究の同定と選択が主な問題点であった。ガイドライン作成チームは、3年以上前のメタ解析に新たな知見を追加する新しいRCTを見つけることはできなかった。

全体として、認知症の人において、混合型の身体活動/運動(平均頻度: 2回/週、平均セッション時間: 40分)は、中等度AD(ミニメンタルステート

検査 (Mini-Mental State Examination[MMSE])

平均=15.6、範囲: 12~24)における全般的認知機能の改善に有効であった(SMD= 1.10; 95%CI: 0.65~1.64; GRADEによる確実性は非常に低)。同様の効果は、全般的認知機能を主要アウトカムとした場合、いずれの認知症においても観察された(MMSE平均=15.6; 範囲: 5.8-24: 平均運動頻度: 2回/週; 平均セッション時間: 140分): SMD=0.48、95%CI:0.22-0.74、確実性は低)。メタ解析を伴わない系統的レビューにおいて、注意、遂行機能、記憶、運動速度、言語などの特定の認知領域に対する身体活動/運動の効果は観察されなかった。さらに、中等度の認知症の人(MMSE平均=18、範囲: 14-22、平均運動頻度: 週3回、平均セッション時間: 40分)に対する在宅での身体活動の介入は、日常生活動作の障害を安定させた(SMD=0.77; 95%CI: 0.17-1.37; エビデンスの確実性は低)。

3.2 推奨事項

中等度の認知症の人において、認知機能の維持のために身体活動/運動は考慮されうる。中等度の認知症の人において、通常のケアと比較して、運動は生活機能の障害を安定させるために考慮されうる。

エビデンスの質 運動: 認知機能のアウトカムについては非常に低い⊕、生活機能の障害)についても低い⊕⊕。

推奨の強さ: 介入については強い↑↑。

3.3 追加情報/副次アウトカム

臨床的観点から有用な副次アウトカムについて、複数のデータが得られた。全体として、身体活動/運動は、中等度認知症における抑うつ症状(MMSE平均=17.5、範囲: 7.3~23.8)(SMD=-0.18; 95%CI: -0.33~-0.02; エビデンスの確実性は中)およびBPSD(MMSE平均=17.6、範囲: 9.7~23.8)(MD=-4.62; 95%CI: -9.08~-0.16; エビデンスの確実性は非常に低)を改善した。特筆すべきことに、中等度認知症

の人(MMSE平均=19.8)において身体活動/運動介入は転倒リスク(RR=0.69; 95%CI: 0.55~0.86)および転倒回数(MD=-1.06;

17

95%CI: -1.67~-0.46)を有意に減少させ、エビデンスの確実性は低~中であった。一方、身体活動/運動によって入院や死亡のリスクは減少せず、生活の質も改善しなかった。

ROBISによるバイアス・リスクが低く、正式なメタ解析を伴わない系統的レビューにより示された知見では、有酸素運動は一部の認知機能のアウトカムのみ改善し[52]、混合型の身体活動/運動介入は4件のRCTにおいてADの人の遂行機能を改善した(ROBIS評価によるバイアス・リスクは低)。[53]3件の系統的レビュー[54-56](ROBISによるバイアス・リスクは高が2件、低が1件)は、混合型および在宅での身体活動が認知症の人の複数の認知機能のアウトカム(全般的および特定領域)および認知機能以外のアウトカム(例: BPSD、生活の質、生活機能の障害、身体機能検査など)を改善したと報告している。

3.4 エキスパート・コンセンサス

専門家の86%が、認知症の人における認知予備能と認知機能の維持に身体活動/運動が重要であることに同意した(表6)。認知症の人において、身体活動/運動は気分など認知機能以外の精神神経症状に対して有益な効果をもたらすかもしれないが、これらの潜在的な有用性は、起こりうる副作用と比較してバランスをとるべきである(表7)。

3.5 今後の研究の方向性

- 重度の認知症のように、従来は試験から除外されてきた認知症の人において、身体活動や運動の効果を検討する研究が奨励される(表8)。
- 前頭側頭型認知症やレビー小体型認知症など、比較的頻度が低い認知症も含めた研究が必要である。

考察

このガイドラインは、文献レビューから得られた知見を基に、GRADEフレームワークを使用し、各学会の専門家との議論を経てコンセンサスに達したものである。

である。MCIおよび認知症の予防とマネジメントに対する身体活動および運動の効果に関するエビデンスを要約し、インフォグラフィック

ックにまとめた。エビデンスは決定的ではなく質は低かったが、我々のガイドラインはMCIおよび認知症の予防とマネジメントのために身体活動および運動を強く推奨するものである。

身体活動と運動が認知機能に効果を及ぼす基盤となる病態生理学的メカニズム

身体活動および運動が認知症の予防とマネジメントにおいて良い影響をもたらすことは複数の仮説によって支持される。第一に、高い身体活動と運動レベルは、心血管疾患など一般的な認知症リスク因子の発症率低下と関連している[57,58]。この効果は、神経栄養因子の調節（例：brain-derived neurotrophic factor: BDNFが海馬などの脳領域における神経細胞の生存を促進すること[59]）、炎症の減少[60]、インスリン抵抗性の低下[61]によって媒介される可能性がある。さらに、身体活動および運動は認知機能に関与する領域、特に海馬における構造的および機能的な脳変化と関連している可能性がある（海馬に対する運動の効果は大きくはないが、統計的には有意な効果が認められた[62]）。人対象の過去の脳構造画像研究は主に海馬を対象としてきたが、より強度の高い運動および身体活動は、認知機能に関与する前頭前皮質の活動や皮質厚などにも影響を及ぼす可能性がある[63]。最後に、身体活動および運動は認知症やMCIと強く関連する睡眠、抑うつ、不安などの行動/心理社会的側面に対しても良い影響を与える可能性がある[57]。

また、専門家は、本ガイドラインで示された身体活動と運動の効果に関して別の側面から重要な点を指摘した。それは、身体活動(physical activity)が意図や強度に関係なくエネルギー消費を増加させる動きを指す包括的な用語であり、本研究に含まれる観察研究では例えば自記式の質問紙を用いて測定されている一方で、運動(exercise)はランダム化比較試験(試験数、サンプルサイズが観察研究と比較して小さい)で効果が検証されていることである[64]。身

体活動は一般にポジティブな効果を持つとされるが、運動についてはその効果が確認されないことが多く、これは検証方法による影響が大きいと考えられる。すなわち、身体活動は主にバイアスに影響されやすい観察研究で研究されてきたのに対し、運動はランダム化比較試験で評価されているが、これらのランダム化比較試験はMCI/認知症との関係、特に

予防効果を調べる時には検出力や期間が不足していたのかもしれない。

最後に、専門家による推奨事項にもあるように、MCIおよび認知症は通常複数の要因に影響を受ける状態である。そのため、これらの状態は喫煙、肥満、低い教育レベル、聴力障害など、複数のリスク因子と関連している可能性が高い[4, 65]。この点において、身体活動や運動は適切な栄養摂取[67]や禁煙[68, 69]など他の介入とともに実施した方が良いかもしれない[66]。

ガイドラインの利用普及と今後の課題

最も重要な非薬物的アプローチの一つである身体活動/運動に関する本ガイドラインの普及には、複数の専門機関との連携が重要である。特に重要な連携機関は、37の欧州諸国に存在し、41のアルツハイマー協会の母体組織である「アルツハイマー・ヨーロッパ(Alzheimer Europe)」である(<https://www.alzheimer-europe.org/>)。さらに、認知症、老年医学、その他の専門家を含む専門機関との連携も重要である。本ガイドラインを欧州の学会に所属する団体に送付し、医療専門家及び非医療専門家に対するガイドラインの効果的な利用を促進する予定である。またガイドラインを広く普及するために各国の言語に翻訳する予定である。第二に、認知症に興味があるが科学的な専門用語に親しみのない非専門家にも効果的に情報を提供できるように、インフォグラフィックやその他の図表を用い

た解説も作成する。さらに、一般市民代表者らに改訂された、平易な言葉を用いた要約も作成されている。第三に、イタリアにおいて予備的な研究を実施し、専門家や一般市民代表と共に起こりうる問題を確認する予定である。第四に、国内外の学会中に複数の対面およびオンライン会議を実施し、専門家や関係者に情報を提供する。最後に、5年後に新しい課題やエビデンスの更新を含めて本ガイドラインの改訂を行う予定である。

モニタリング/監査基準

ガイドラインの実施状況については、定期的にフィードバックを行い(年に一度)、ヨーロッパ全域にわたるこのプロジェクトの担当者である各国の専門家と連絡を取りながらモニタリングおよび監査を実施する予定である。

限界点

主にヨーロッパの専門家やその他の利害関係

者の国際的な合意に基づいて、MCIと認知症のための身体活動および運動に関する臨床実践ガイドラインを作成するという我々の試みには限界点がないわけではない。我々の専門家集団は、認知的問題や身体活動/運動に関する多くの領域の専門家を含んでいるが、一般開業医や心理学者などは含まれていない。第二に、このガイドラインにおける認知症/MCIの高齢者からの意見とは、一般市民代表者から得られたものであり認知症/MCIの人自身からの意見ではない。我々は、推奨事項が実用的で適用が容易であり、高齢者のニーズに適応できることを目指したが、その効果に関する検証はまだ行われていない。第三に、この分野におけるさらなる研究は、指摘された問題点を解決するためだけでなく、認知機能に良い影響をもたらすためにより重要な身体活動/運動の特徴を特定するためにも重要である[70]。同様に、身体活動と運動のセルフマネジメント[71]などの方法が、この分野における身体活動/運動の重要性をより明確にできるかどうかを調査することも興味深い。最後

に、一貫して含まれていた研究の一部は、方法論の質が低いものであった。

未解決の課題

本ガイドラインは未解決の課題が残っていることを示している。まず、我々の研究プロトコルは包括的な情報を抽出することを目的としていたが、身体活動/運動に関するタイプ、頻度、強度などの記述が不十分であったり、異質であったりすることが多く、我々の研究の実際的な普及が制限される可能性がある。身体活動/運動の取り組みには個人差が大きく、これらは生涯にわたる行動であることが多く、新しい行動として奨励し維持するためには、身体活動、心理学、行動変容など多くの分野の専門家から学ぶ必要があること、特にMCIや認知症の人を考慮する場合にこれが重要であることを認識する必要がある。第二に、特に認知症に関しては、認知症の重症度や病理学的サブタイプに応じた身体活動/運動の有効性を示すことができなかった。この意味で、よりまれな種類の認知症、より軽度あるいは重度の段階の認知症は、我々のガイドラインではほとんどカバーされておらず、これらの状態の人々に特化した今後の研究の必要性を示している。第三に、今後数年間で認知症症例の大部分が発症する低所得国および中所得国では予防の可能性がさらに高いかもしれない。最後に、MCIや認知症の研究では

アウトカムとして生活の質が含まれていなかったため、研究計画に含まれていたものの生活の質に関するデータを抽出することができなかった。

結論

本ガイドラインにおいて、我々は対象となる人々の身体的および心理的健康を含んだ全般的な健康に対する有益な効果を考慮した上で、身体活動および運動を支持するに至った。したがって、認知機能に対する良い影響のエビデンスが少ない状況であるが、身体活動および運動は推奨されるべきだと考える。我々のガイドラインが医師だけでなく、介護者を含

22

む認知症のケアに携わるすべての人の助けになることを期待している。

表 1 軽度認知障害および認知症の発症に対する高い水準の身体活動の効果

研究数	確実性の評価						患者数	効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因		相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
あらゆる／その他の認知症											
49	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻 ^b	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	257,983	RR 0.80 (0.77 – 0.84)	-	⊕○○○ 非常に低	非常に重要
アルツハイマー病											
24	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	128,261	RR 0.86 (0.80 – 0.93)	-	⊕○○○ 非常に低	非常に重要
血管性認知症											

研究数		確実性の評価						患者数	効果		Certainty (GRADE)	重要性	
		研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因		相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
24		観察研究	非常に深刻 ^a	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	出版バイアスが強く疑われる；用量反応勾配 ^c	33,870	RR 0.79 (0.66 - 0.95)	-	⊕○○○ 非常に低	非常に重要

CI: confidence interval 信頼区間; RR: risk ratio リスク比

説明

a. 組み入れられた研究の 30% 以上にバイアスのリスクが存在する； b. I2 が 50%～75%； c. 出版バイアスが報告された。

表2 軽度認知障害および認知症の発症に対する運動の効果。

研究数	確実性の評価							患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	なし	非常に深刻 ^a	なし	28/818 (3.4%)	29/817 (3.5%)	OR 0.96 (0.57 - 1.63)	1,000人当たり1人減少 (15人減から21人増)			
1	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	なし	非常に深刻 ^a	なし	28/818 (3.4%)	29/817 (3.5%)	OR 0.96 (0.57 - 1.63)	1,000人当たり1人減少 (15人減から21人増)	⊕○○○ 非常に低	非常に重要	
軽度認知障害													
1	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	なし	非常に深刻 ^a	なし	70/686 (10.2%)	62/682 (9.1%)	OR 1.14 (0.79 - 1.62)	1,000人当たり11人増 (18人減から49人増)	⊕○○○ 非常に低	非常に重要	

CI: confidence interval 信頼区間; OR: odds ratio オッズ比

説明

a. 信頼区間が広い研究は1件のみであった。

表 3 ベースライン時における軽度認知障害患者の認知症発症率に対する身体活動の効果。

研究数	確実性の評価					患者数	効果 相対 (95% CI)	Certainty (GRADE)	重要性	
	研究デザイン	バイアス リスク	非一貫性	非直接性	不精確性					その他の 要因
	認知症への移行									
1	観察研究	非常に深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	なし	247,149	Reference "never PA", "身体活動なし"を対照と/参照した場合 <ul style="list-style-type: none"> 調整後 HR 0.89 (0.85-0.93) (-身体活動の開始) 調整後 HR 1.00 (0.96-1.04) (-身体活動の休止) 調整後 HR 0.82 (0.79-0.86) (メンテナンス (維持) -身体活動) 	⊕○○○ 非常に低	非常に重要

説明

a.1 研究はバイアスリスクが高い; b.1 件の研究のみ

表 4 軽度認知障害における認知アウトカムに対する運動の効果.

研究数	確実性の評価							患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
短期記憶 (心身介入)													
12	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^o	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	356	387	-	SMD 0.74 SD 高い (0.57 高い - 0.91 高い)	⊕⊕○○ 低	重要	
短期記憶 (太極拳介入/太極拳による介入)													
4	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^o	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^o	なし	114	112	-	SMD 0.77 SD 高い (0.45 高い - 1.09 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要	
全般的認知 (心身介入)													
9	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^o	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	425	557	-	SMD 0.36 SD 高い (0.2 高い - 0.52 高い)	⊕⊕○○ 低	重要	
遂行機能(心身介入)													

研究数		確実性の評価							患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
		研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
												研究デザイン		
9	ランダム化比較試験	非常に深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	426	474	-	SMD 0.42 SD 低い (0.63 低い - 0.21 低い)	⊕⊕○○ 低	重要	

全般的認知 (身体活動混合型介入)

8	ランダム化比較試験	深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	347	316	-	SMD 0.3 SD 高い (0.11 高い - 0.49 高い)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	-----------	-----	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	--------	----

全般的認知 (レジスタンストレーニング介入/レジスタンストレーニングによる介入)

4	ランダム化比較試験	非常に深刻*	深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻*	なし	77	69	-	SMD 0.8 SD 高い (0.29 高い - 1.31 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	--------	-----	--------	--------	-----	----	----	----	---	-----------------------------------	-----------	----

視空間遂行機能(心身介入)

4	ランダム化比較試験	非常に深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	163	162	-	SMD 0.36 SD 高い (0.07 高い - 0.64 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------	----

研究数		確実性の評価					患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
		研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)		

遅延想起 (有酸素運動介入/有酸素運動による介入)

7	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	638	675	-	SMD 0.26 SD 高い (0.06 高い - 0.46 高い)	⊕⊕○○ 中	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------	----

注意 (心身介入)

5	ランダム化比較試験	非常に深刻*	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	185	180	-	SMD 0.39 SD 高い (0.07 高い - 0.72 高い)	⊕○○○ 低	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------	----

処理速度 (心身介入)

4	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^{ab}	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^a	なし	184	184	-	SMD 0.1 SD 高い (0.005 低い - 0.63 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	---------------------	--------	--------	-----------------	----	-----	-----	---	------------------------------------	-----------	----

即時想起 (有酸素運動)

研究数	確実性の評価						患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
	6	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	338	339	-		

注意 (トレイルメイキングテスト B により評価) (混合型身体活動介入/混合型の身体活動による介入)

7	ランダム化比較試験	非常に深刻	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	394	431	-	MD 6.77 (1.14 低い - 14.67 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----------	-------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	--	-----------	----

注意 (ストローク検査により評価) (混合型身体活動介入/混合型の身体活動による介入)

6	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	271	271	-	SMD 0.19 SD 高い (0.03 低い - 0.4 高い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	---	-----------	----

即時想起 (混合型身体活動介入/混合型の身体活動による介入)

9	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	396	395	-	0.11 高い (0.07 低い - 0.27 高い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

研究数	確実性の評価						患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
	4	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	375	374	-		

語流暢性 (有酸素運動)

5	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	563	597	-	MD 0.16 低い (1.74 低い - 1.42 高い)	⊕⊕⊕⊕高	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	--	-------	----

遅延想起 (混合型の身体活動介入)

10	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	534	535	-	SMD 0.002 SD 高い (0.14 低い - 0.14 高い)	⊕⊕⊕⊕高	重要
----	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	---	-------	----

略語: **CI:** Confidence interval 信頼区間; **STM:** Short-Term Memory 短期記憶短期記憶; **SMD:** Standardized mean difference 標準化

平均差; **SD:** Standard deviation 標準偏差; **TMTB:** Trail Making Test B トレイルメイキングテスト B.

説明

確実性の評価										患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)					

語流暢性 (合型の身体活動による介入)

8	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	出版バイアスが強く疑われる ^h	477	476	-	SMD 0.12 SD 高い (0.14 低い - 0.38 高い)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----------------------------	-----	-----	---	------------------------------------	--------	----

作業記憶 (混合型の身体活動による介入)

7	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	361	331	-	SMD 0.57 SD 高い (1.21 低い - 2.34 高い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------	----

遂行機能 (有酸素運動)

4	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	317	317	-	SMD 0.09 SD 低い (0.38 低い - 0.2 高い)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	-----------	--------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	--------	----

注意 (有酸素運動)

- a. 3つの基準のうち1つ以上（無作為化、マスキング、脱落率30%以上）が試験全体の30%以上で満たされていない； b. I2 \geq 75%；
- c. Eggerの検定（p値） <0.0001 ； d. 総標本数が400人未満； e. 3つの基準のうち1つ以上（無作為化、マスキング、脱落率 $<30\%$ ）

が含まれる試験の10~30%で満たされない； f. I2が50~75%未満

表 5 軽度認知障害における副次的アウトカムに対する運動の効果.

介入対象	アウトカム	研究数	主要な知見
混合型	M (手段的日常生活動作の) 障害	3	いずれの研究においても、MCT は IADL 能力において積極的比較介入や対照介入に比べて優れてはいなかった。

略語: **MCI:** Mild Cognitive Impairment 軽度認知障害; **MCT:** Multicomponent interventions 多要素 (からなる) 介入; **IADL:**

Instrumental Activities of Daily Living 手段的日常生活動作

表 6 認知症における認知アウトカムおよび障害に対する運動の効果.

研究数	確実性の評価							患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
全般的認知(AD) (混合型身体活動介入/混合型の身体活動による介入)													
13	ランダム化比較試験	非常に深刻*	非常に深刻 ^b	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	342	331	-	SMD 1.1 SD 高い (0.65 高い - 1.64 高い)	⊕○○○ 非常に低	非常に重要	
全般的認知 (認知症) (混合型身体活動介入/混合型の身体活動による介入)													
19	ランダム化比較試験	深刻ではない	非常に深刻 ^b	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	433	405	-	SMD 0.48 SD 高い (0.22 高い - 0.74 高い)	⊕⊕○○ 低	非常に重要	
日常生活動作(在宅での身体活動介入)													

研究数		確実性の評価						患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
		研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	介入	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	なし	94	86	-	SMD 0.77 SD 高い (0.17 高い - 1.37 高い)	⊕⊕○○ 低	非常に重要	

日常生活動作における障害 (認知症) (身体活動混合型介入)

11	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	非常に深刻 ^c	深刻ではない	深刻ではない	なし	730	581	-	SMD 0.5 SD 高い (0.03 低い - 1.02 高い)	⊕○○○ 非常に低	非常に重要
----	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------	----	-----	-----	---	--	--------------	-------

略語: **CI:** Confidence interval 信頼区間; **AD:** Alzheimer's disease アルツハイマー病; **SMD:** Standardized mean difference 標準化平均差;

SD: Standard deviation 標準偏差; **ADL:** Activities of daily living 日常生活動作

説明:

a. 3つの基準のうち1つ以上（無作為化、マスキング、脱落率30%以上）が試験全体の30%以上で満たされていない;

b. $I^2 \geq 75\%$; c. Egger の検定 (p 値) < 0.0001 ; d. 3 つの基準 (無作為化、マスキング、脱落率 $< 30\%$) のうち 1 つ以上が、含まれる試験の 10~30% で満たされない; e. I^2 が 50~75%。

表 7 認知症における副次的アウトカムに対する運動の効果。

確実性の評価										患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	身体活動 / 運動	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)						
認知症における抑うつ症状 (身体活動混合型介入)																
15	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	出版バイアスが強く疑われる。	707	722	-	SMD 0.18 SD 低い (0.33 低い - 0.02 低い)	⊕⊕⊕○ 中	重要				
認知症における行動・心理症状 (身体活動混合型介入)																
6	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	非常に深刻 ^a	深刻ではない	深刻ではない	なし	497	564	-	MD 4.62 SD 低い (9.08 低い - 0.16 低い)	⊕○○○ 非常に低	重要				
認知症における転倒のリスク 在宅での身体活動介入																
2	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	出版バイアスが強く疑われる。	利用不可	利用不可	RR 比 0.69 (0.55 - 0.86)	不可	⊕⊕○○ 低	重要				
認知症における転倒回数 (在宅での身体活動介入)																

研究数	確実性の評価										患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	身体活動／運動	標準的ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	患者数	効果				
3	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	なし	137	137	-	MD 1.06 低い (1.67 低い - 0.46 低い)			⊕⊕⊕○ 中	重要		

認知症における転倒リスク (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	なし	60/134 (44.8%)	90/137 (65.7%)	RR 0.69 (0.55 - 0.85)	1,000人当たり 204人減少 (296人減から 99人減)			⊕⊕⊕○ 中	重要
---	-----------	--------	--------	--------	-----------------	----	-------------------	-------------------	--------------------------	--	--	--	-----------	----

(認知症における) 抑うつ症状 (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	深刻ではない	深刻ではない	深刻 ^b	なし	110	109	-	SMD 0.18 SD 高い (0.03 低い - 0.39 高い)			⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	--------------------	--------	--------	-----------------	----	-----	-----	---	--	--	--	--------------	----

(認知症における) 死亡率 (身体活動混合型介入)

10	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	25/341 (7.3%)	27/348 (7.8%)	RR 0.66 (0.43 - 1.02)	1,000人当たり 26人減少 (44人減から2 人増)			⊕⊕○○ 低	重要
----	-----------	--------------------	--------	--------	--------	----	------------------	------------------	--------------------------	---------------------------------------	--	--	-----------	----

確実性の評価										患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の要因	患者数		効果		Certainty (GRADE)	重要性			
							身体活動／運動	標準的ケア	絶対 (95% CI)	相対 (95% CI)					

(認知症における) 入院期間 (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	なし	207	205	-	MD 0.16 低い (0.36 低い - 0.03 高い)	⊕○○○ 低	重要
---	-----------	--------------------	--------	--------	--------	----	-----	-----	---	--	-----------	----

(認知症における) BPSD (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	非常に深刻 ^d	深刻*	深刻ではない	深刻 ^b	なし	145	136	-	MD 3.89 低い (8.97 低い - 1.2 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	--------------------	-----	--------	-----------------	----	-----	-----	---	---	--------------	----

(認知症における) アパシー (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	深刻 ^f	深刻*	深刻ではない	深刻 ^b	なし	117	111	-	SMD 0.34 SD 低い (0.83 低い - 0.15 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	-----------------	-----	--------	-----------------	----	-----	-----	---	---	--------------	----

(認知症における) 不安 (身体活動混合型介入)

3	ランダム化比較試験	深刻 ^g	深刻*	深刻ではない	深刻 ^b	出版バイアスが強く疑われる ^e	109	101	-	SMD 0.33 SD 低い (0.84 低い - 0.18 高い)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----------	-----------------	-----	--------	-----------------	----------------------------	-----	-----	---	---	--------------	----

