

認知症のリスクと予防 I



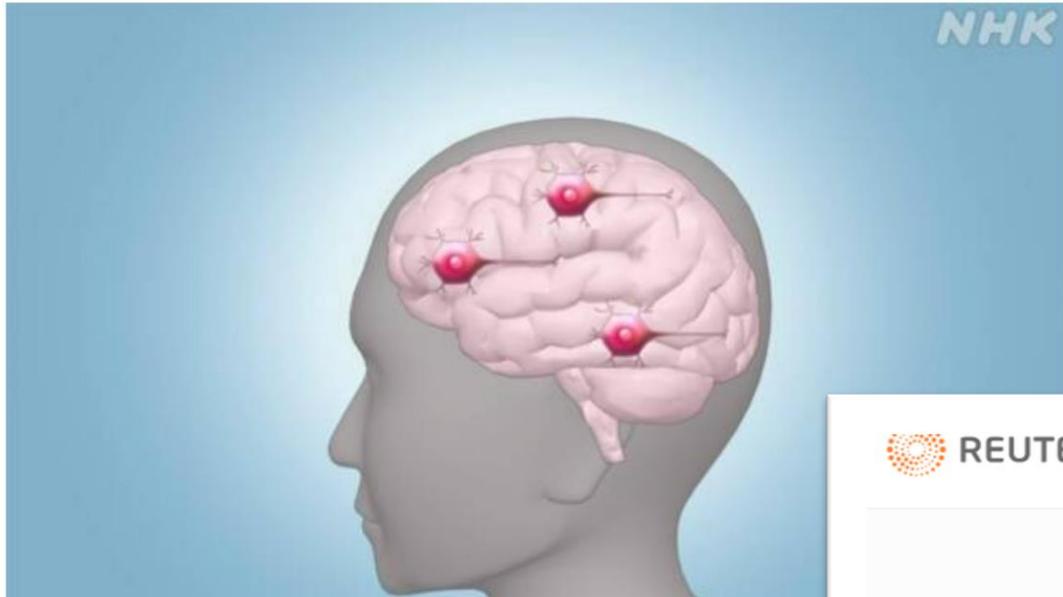
国立長寿医療研究センター 研究所 櫻井 孝

利益相反開示

筆頭発表者名： 櫻井 孝

本演題発表に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

アルツハイマー病の疾患修飾薬開発は難渋



アルツハイマー病の新薬 米で承認 け止めは

2021年6月8日 19時33分

営利目的でのご利用はご遠慮ください

REUTERS

マーケット 外為 株式市場 ニュース ビデオ その他

High Throughput Comparative DNA Sequencing for Identification of Bacteria, Fungi and Yeast [LEARN MORE](#)

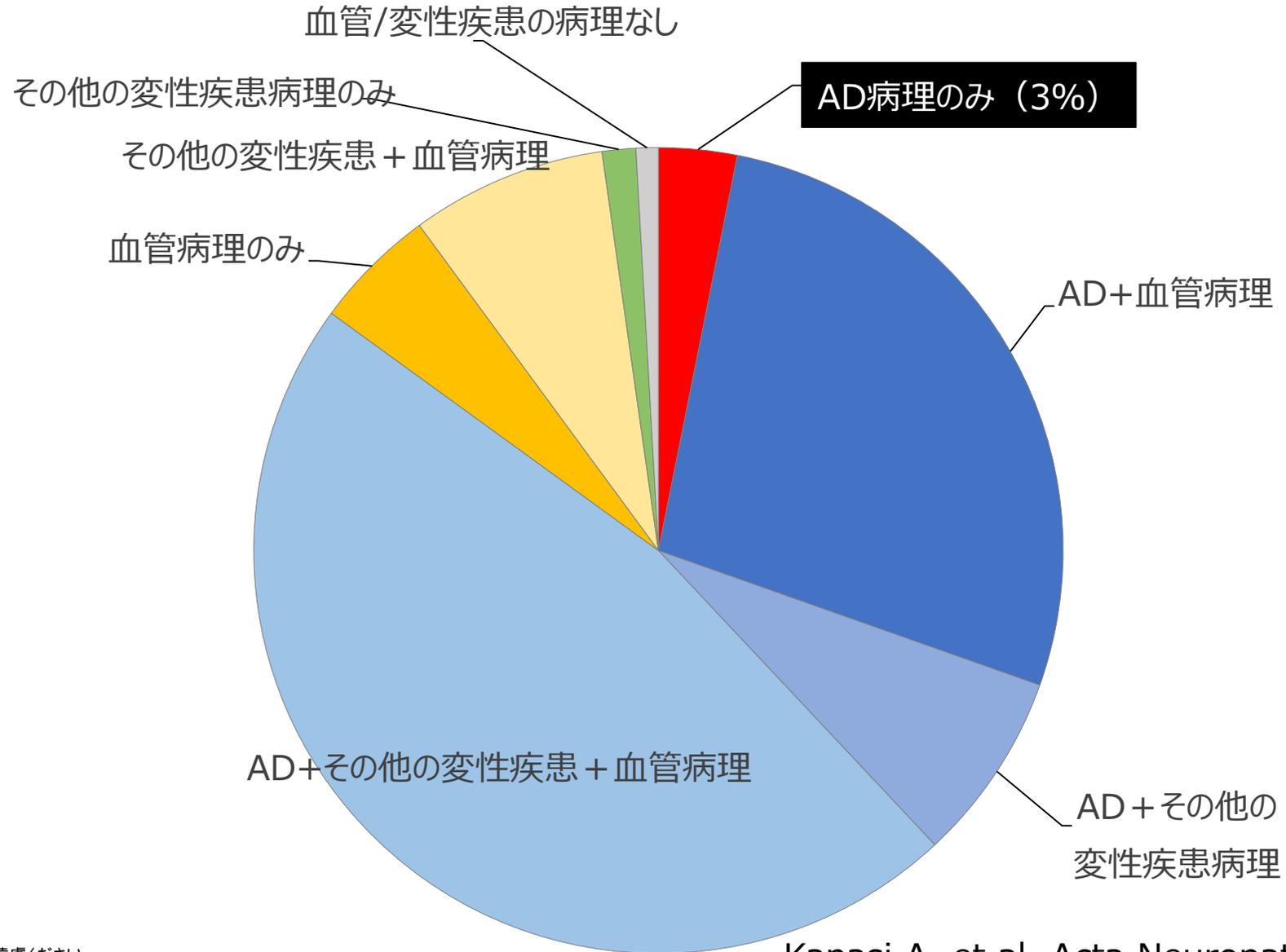
ビジネス 2021年12月22日 / 6:36 午後 / 1日前更新

認知症治療薬、厚労省は現時点での承認見送り 追加データで再審議も

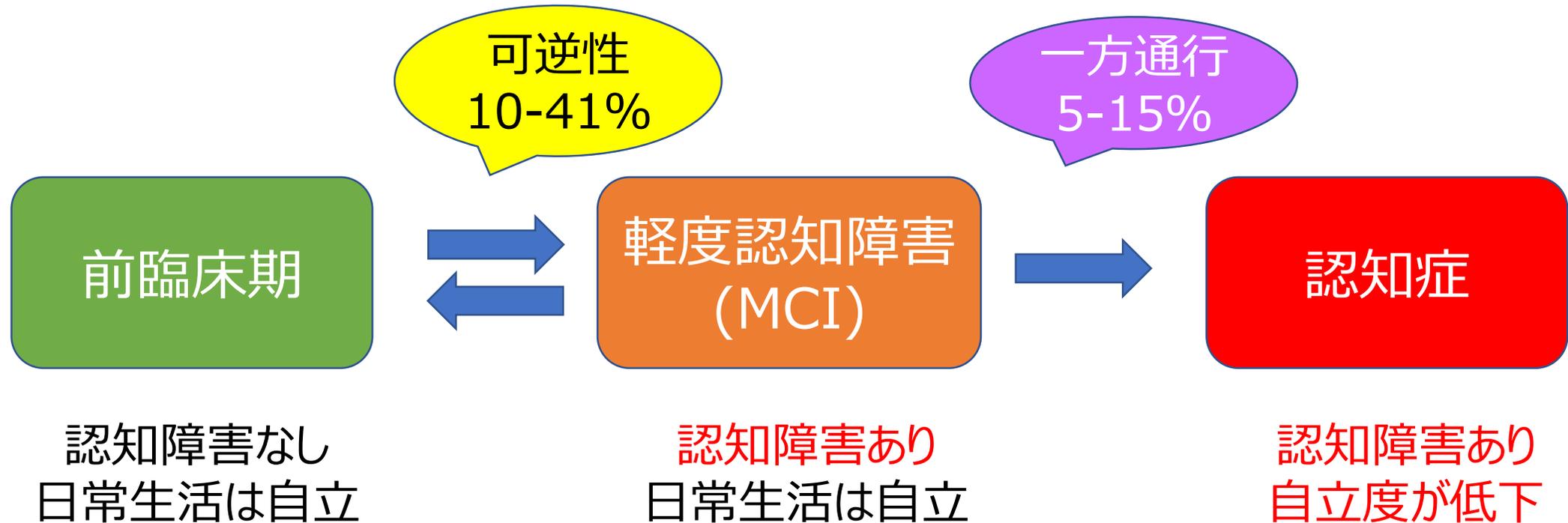
ライター編集 1分で読む [f](#) [t](#)

www.icrweb.jp

アルツハイマー型認知症における複合病理

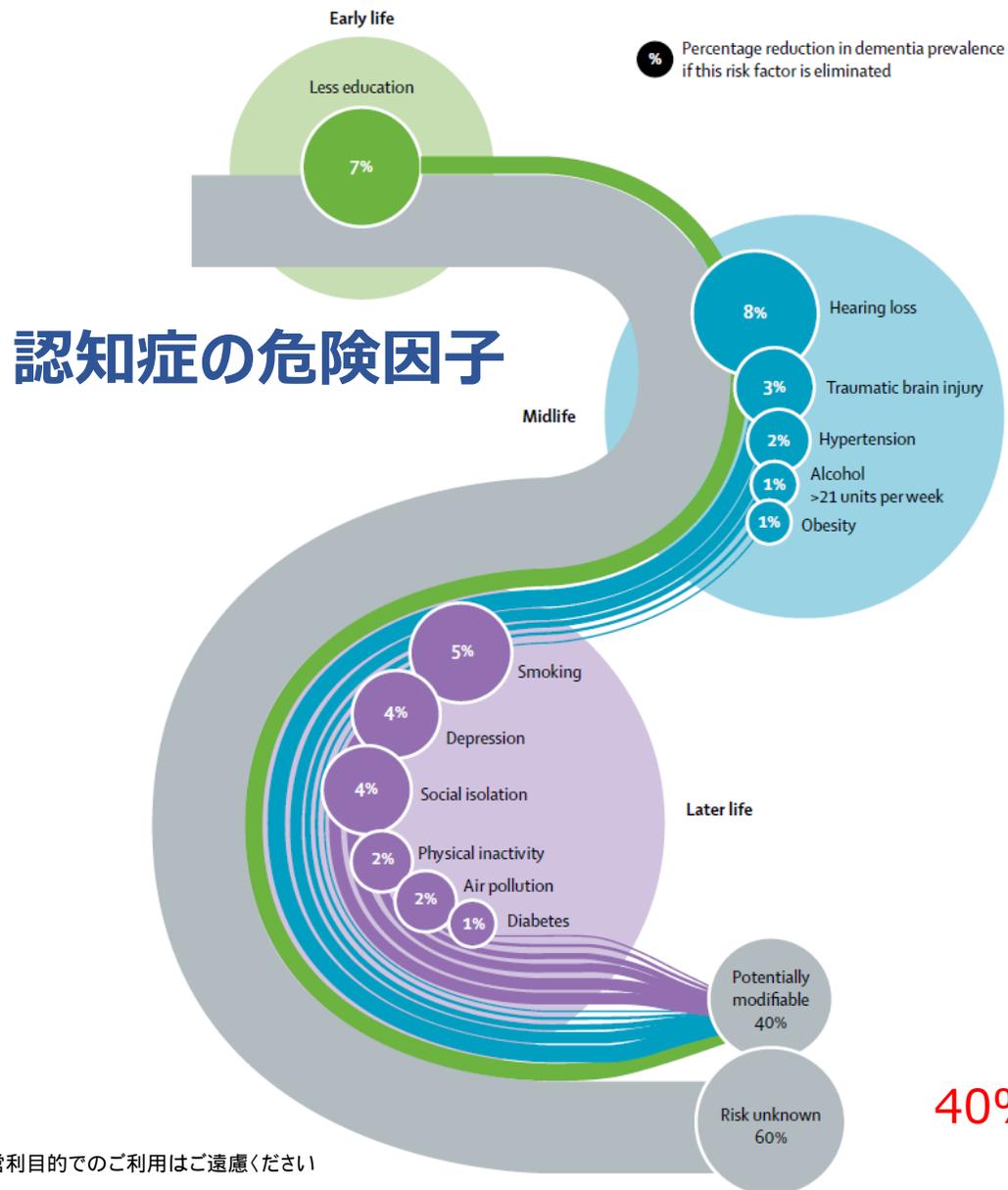


認知症の予防



認知症予防：発症を止めることではなく、発症や進行を遅延させること
(1次～3次予防の考え方)

認知症の修飾可能な危険因子



危険因子	リスク比 (95% CI)	人口寄与割合
早期 (45歳未満)		
低教育歴	1.6 (1.3-2.0)	7.1%
中年期 (45-65歳)		
聴力障害	1.9 (1.4-2.7)	8.2%
外傷性脳損傷	1.8 (1.5-2.2)	3.4%
高血圧	1.6 (1.2-2.2)	1.9%
アルコール 過剰摂取	1.2 (1.1-1.3)	0.8%
肥満 (BMI ≥ 30)	1.6 (1.3-1.9)	0.7%
高齢期 (> 65歳)		
喫煙	1.6 (1.2-2.2)	5.2%
うつ	1.9 (1.6-2.3)	3.9%
社会的孤立	1.6 (1.3-1.9)	3.5%
身体不活動	1.4 (1.2-1.7)	1.6%
糖尿病	1.5 (1.3-1.8)	1.1%
大気汚染	1.1 (1.1-1.1)	2.3%

アルコール

- アルコールの過剰摂取は、男女ともに認知症が増加
- Systematic reviews : 少量～中等量のアルコール摂取は、まったく摂取しないものより認知症のリスクが低い[相対危険(RR)=0.7. 95%CI=0.6-0.91]

(Ilomaki J et al. Curr Clin Pharmacol 2015)

- MCIでは1週間に192 g（健常者では276g）以上のアルコール摂取をすると、
認知症リスクが高まる。

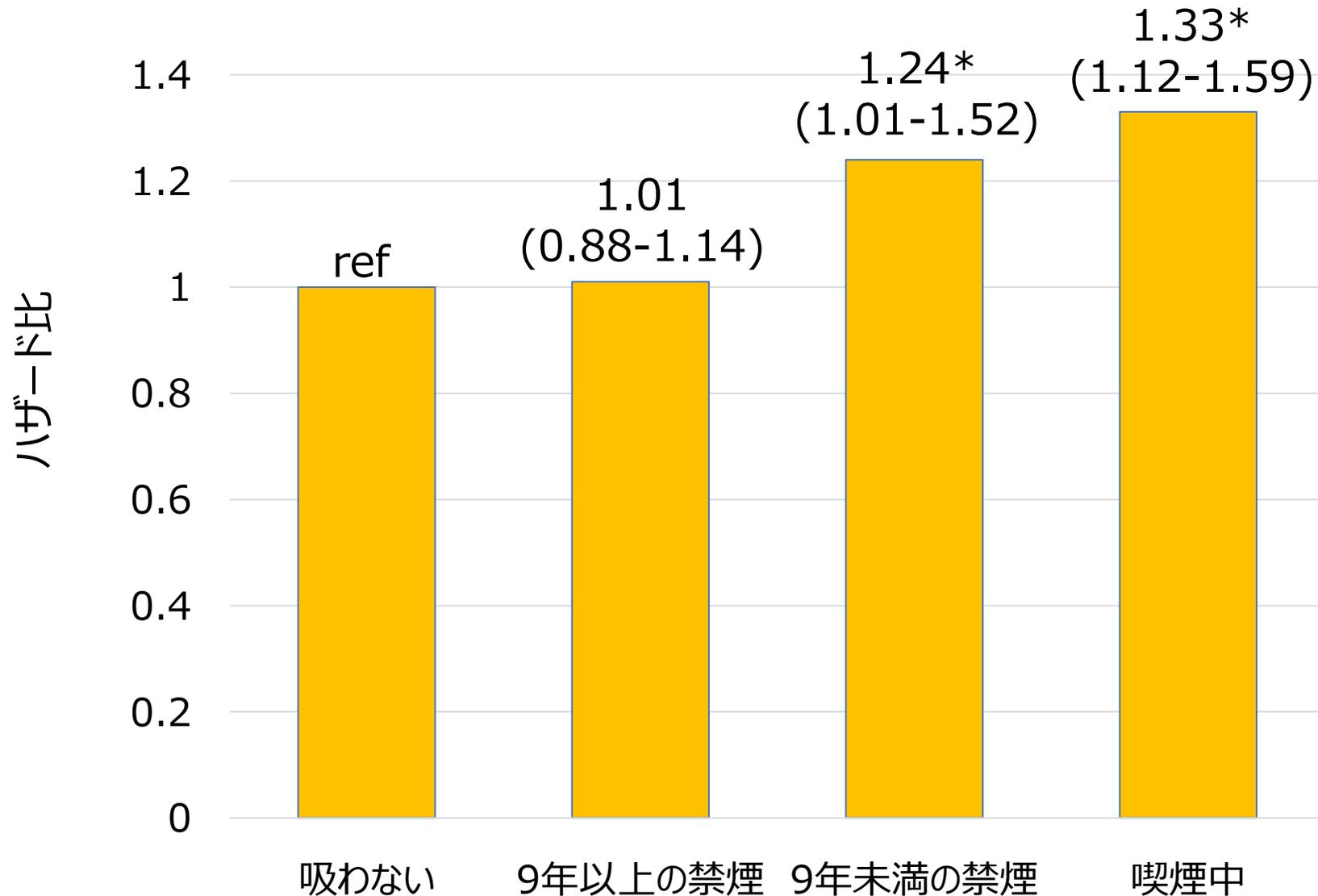
アルコール量
276g/週 =  × 約10本/週
500ml缶 (7%)

(Lao Y, et al. 2021)

アルコール量
192g/週 =  × 約7本/週
500ml缶 (7%)

飲酒が認知症に及ぼす影響は、
MCIで大きくなる

認知症リスクと喫煙・禁煙



ARIC研究
130,02名 (52-75歳)
①1996-1998
②2011-2013
1,347名の認知症が発症

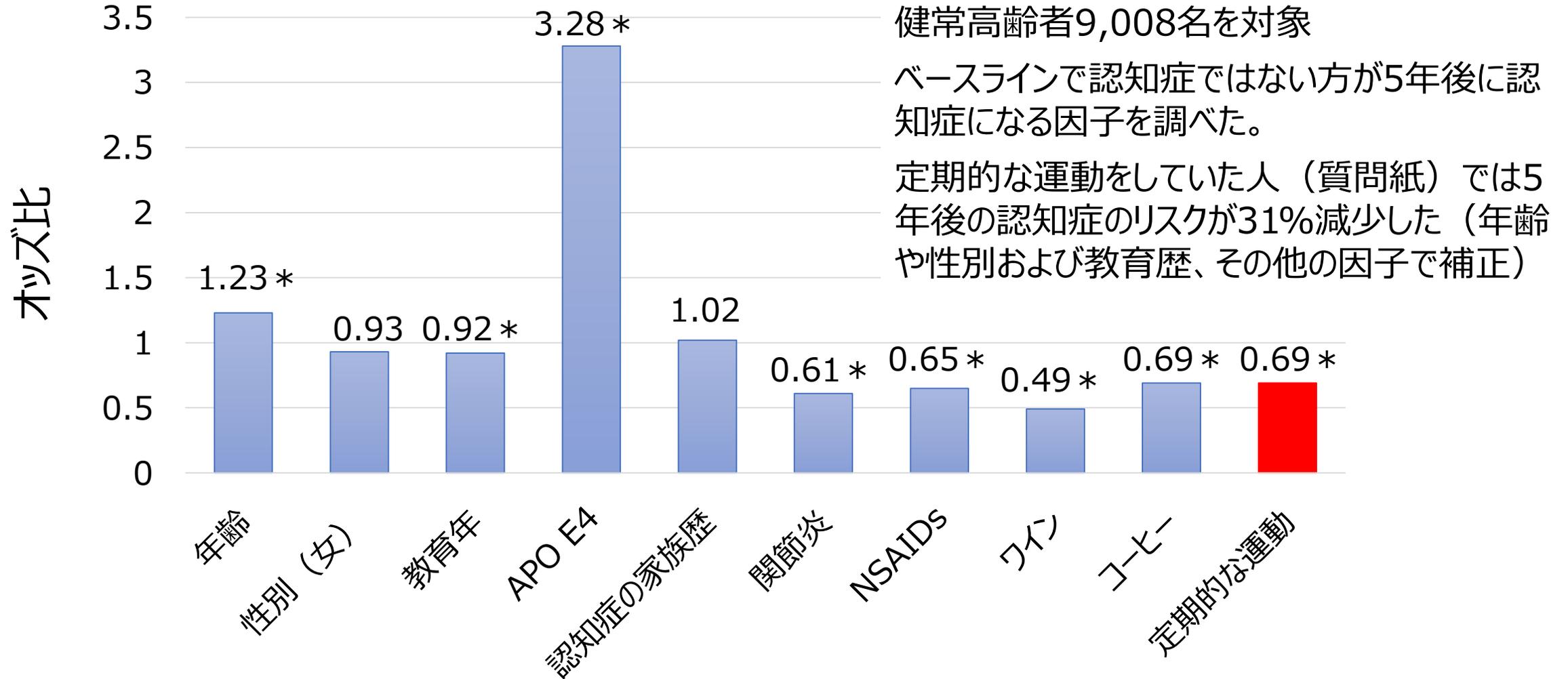
P* < 0.05

Deal et al. JAGS 2019

社会的孤立

- 社会とのかかわりを維持することは脳の予備能を高める
- 世界の812,047名を対象としたシステマティックレビュー・メタ解析：[生涯独身](#) (RR=1.4, 95%CI =1.1-1.9) と死別 (RR=1.2, 95%CI=1.0-1.4) は認知症のリスク
(Sommerlad A, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018)
- わが国の13,984名の高齢者を平均10年観察した研究：社会的活動の評価スケール（婚姻関係・家族のサポート・友人がいる・社会活動への参加・有給の仕事の5項目）を用いて、認知症発症との関連が調べた。評価スケールが最も高い群では、最も低い群と比べて46%認知症の発症が少なかった。
(Saito T, et al. J Epidemiol Community Health 2018)
- メカニズムについては不明：趣味や余暇活動を通じて社会的活動を積極的に行うことで、抑うつ減少、身体活動の増加などを介した知症予防に効果

アルツハイマー病のリスクと身体活動



認知症予防に良いとされる運動・身体活動

50歳以上を対象とした運動による認知機能の改善効果

メタ解析

		推定量(95%CI)
種類	有酸素運動	0.24 (0.10-0.37)
	筋力トレーニング	0.29 (0.13-0.44)
	太極拳	0.52 (0.32-0.71)
一回当たりの時間	45分未満	0.09 (-0.28-0.46)
	45分~60分	0.31 (0.16-0.46)
頻度 (回/週)	2回以下	0.32 (0.32-0.52)
	3-4回	0.24 (0.07-0.40)
強度	低	0.10 (-0.02-0.23)
	中	0.17 (0.03-0.33)
	強	0.16 (0.04-0.27)

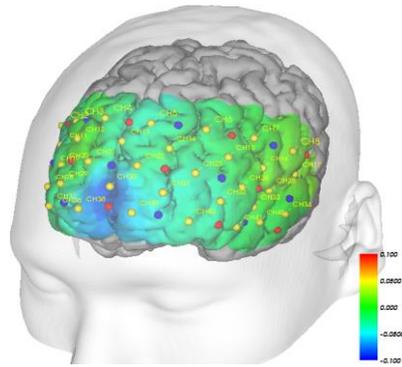


仲間と楽しく、継続して行うことが大切です
運動は1日60分、週2~3回、半年間以上続けましょう

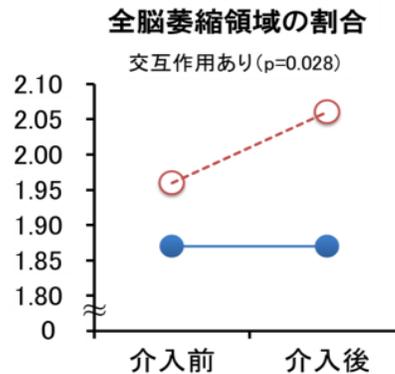
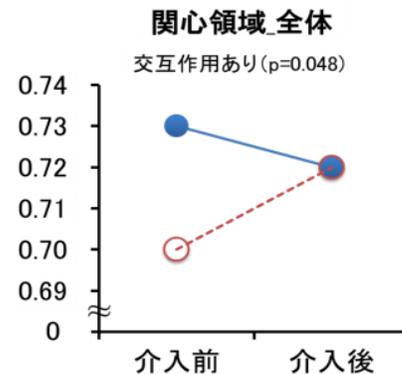
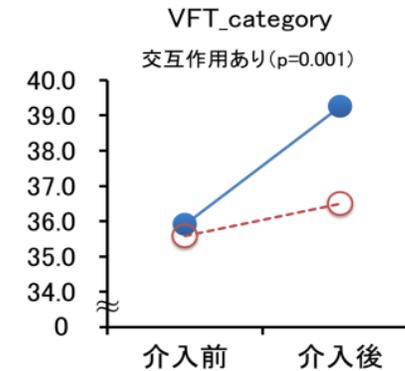
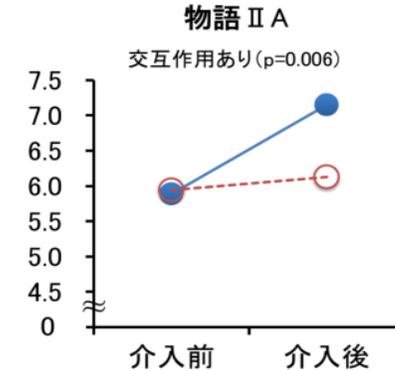
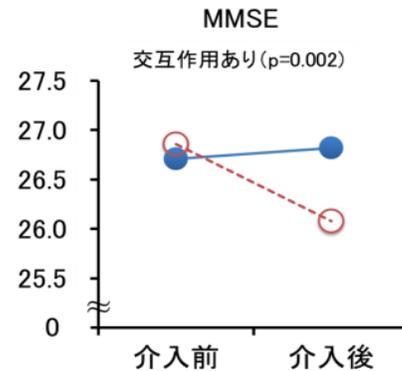
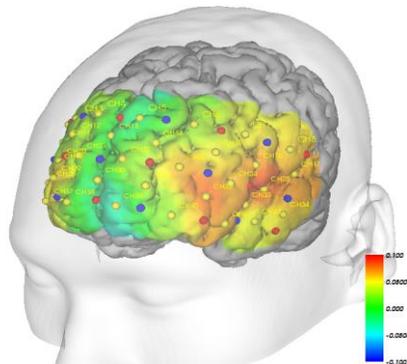
Dual task

コグニサイズ(cognition+exercise)

有酸素運動



コグニサイズ



● 介入群
○ 健康講座群

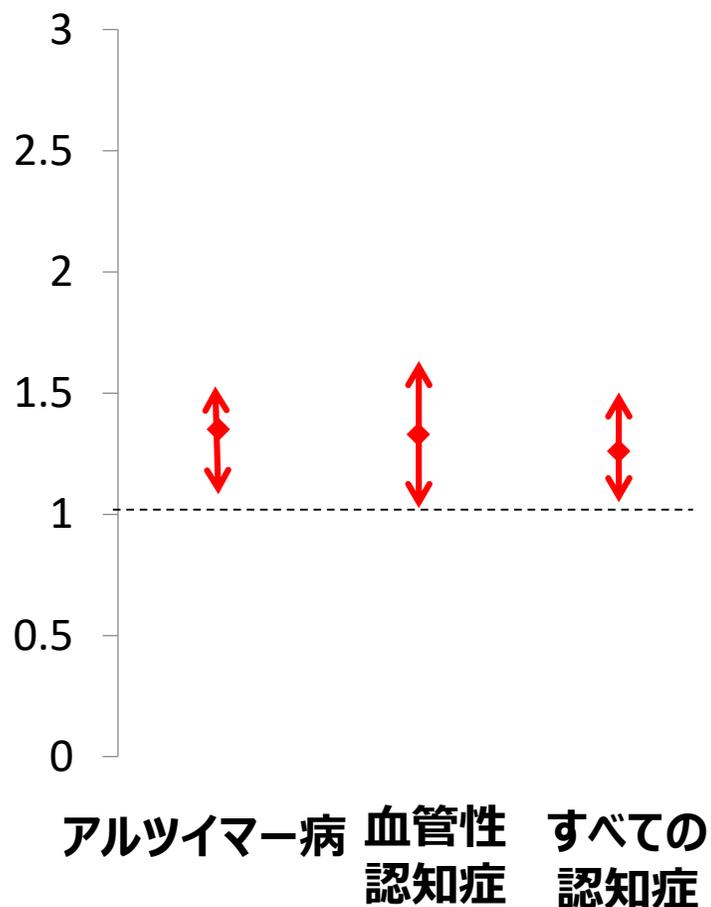
N = 308 MCI
10か月, 毎週 90分

筋肉活動→ PGC1-a依存性ミオカイン→FNDC5→イリシン
→海馬でBDNF発現、脳血流改善・インスリン抵抗性改善など

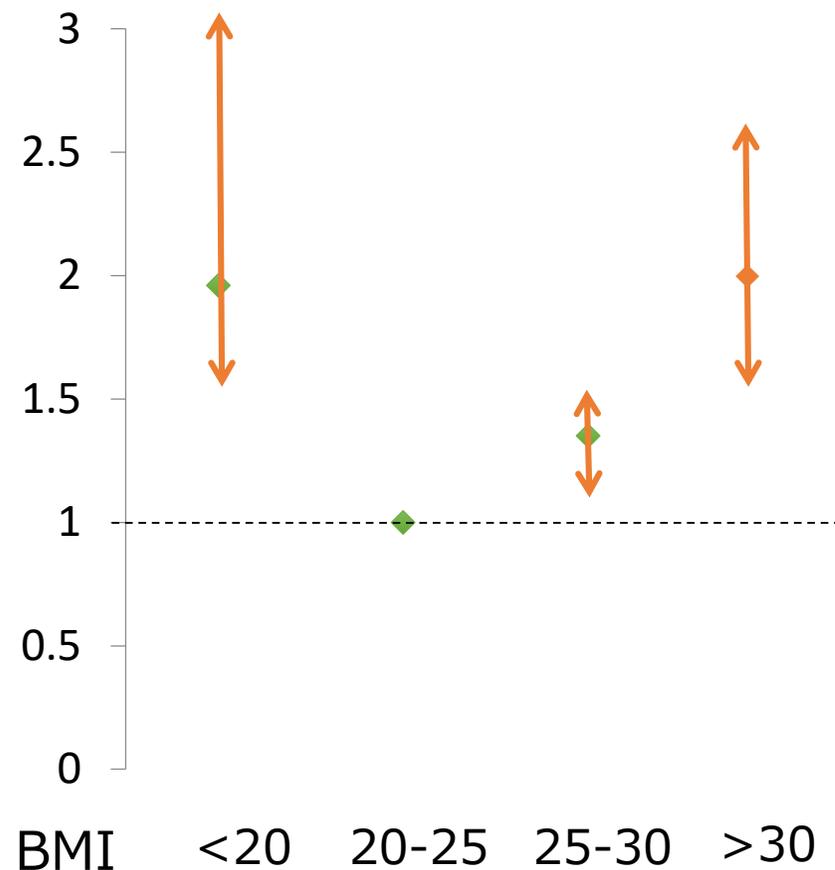
肥満

メタ解析

中年期肥満は認知症リスク



U字型の関連 (アルツハイマー型認知症)



高齢期の肥満は認知症を抑制する

メタ解析

年齢別のBMIと認知症との関係

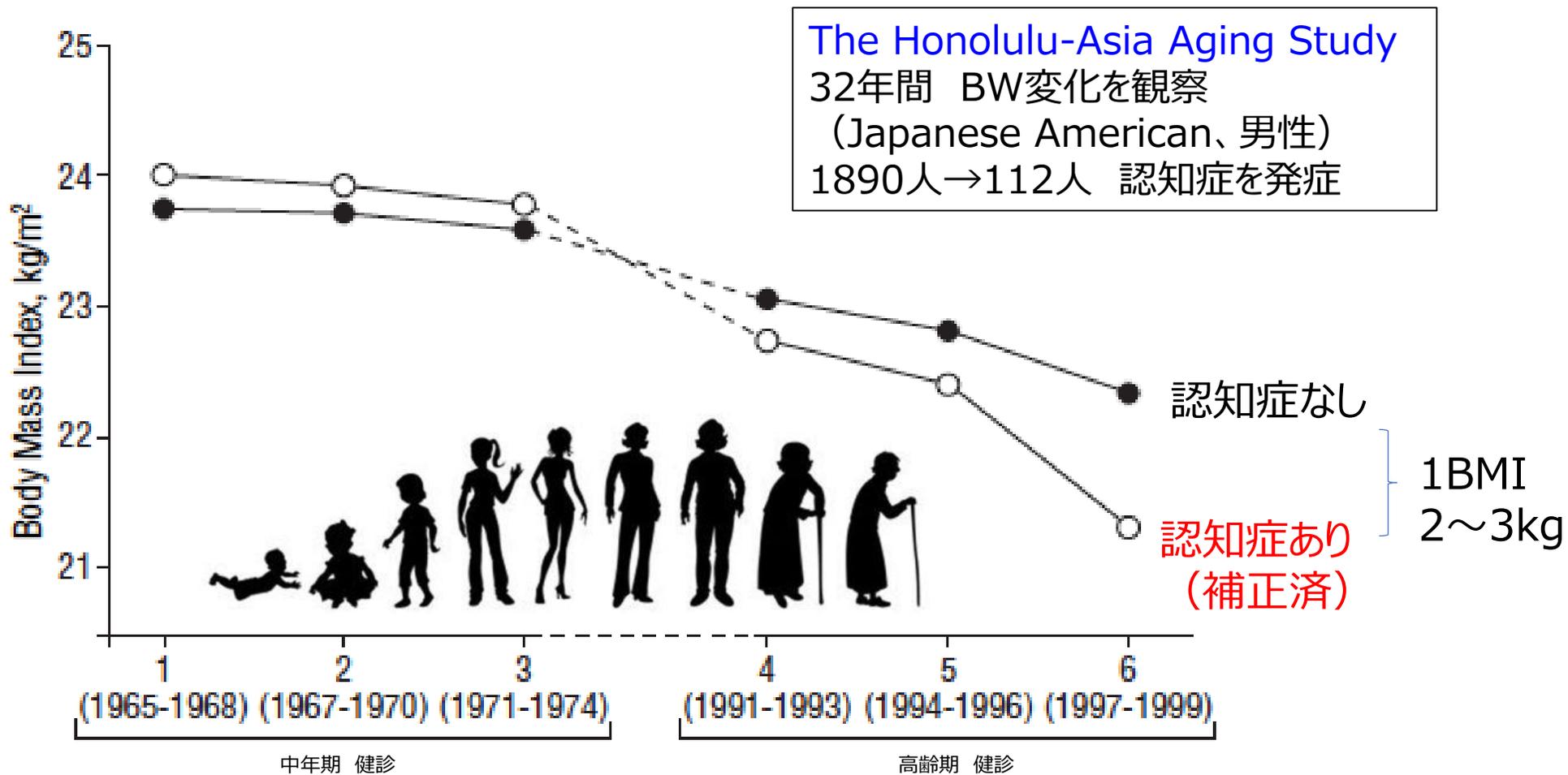
年齢	疾患	BMI (vs. 20-24,99)	相対危険	95% CI
40-59歳	アルツハイマー病	<20	1.39	0.66, 2.91
		25-29,99	1.44	0.96, 2.15
		>30	1.98	1.24, 3.14
		25-29,99	1.34	1.08, 1.66
40-59歳	認知症	>30	1.91	1.4, 2.62
60歳以上	認知症	>30	0.8	0.67, 0.95
		>25	0.79	0.69, 0.9

Obesity Paradox
肥満の逆説

➡ 認知症予防には過栄養から低栄養対策にギアチェンジが必要

Loef et al. 2013

認知症発症の10年前から体重は減少する



➡ 認知症の低栄養問題は発症前から始まっている

Stewart et al. Arch Neurol. 2005

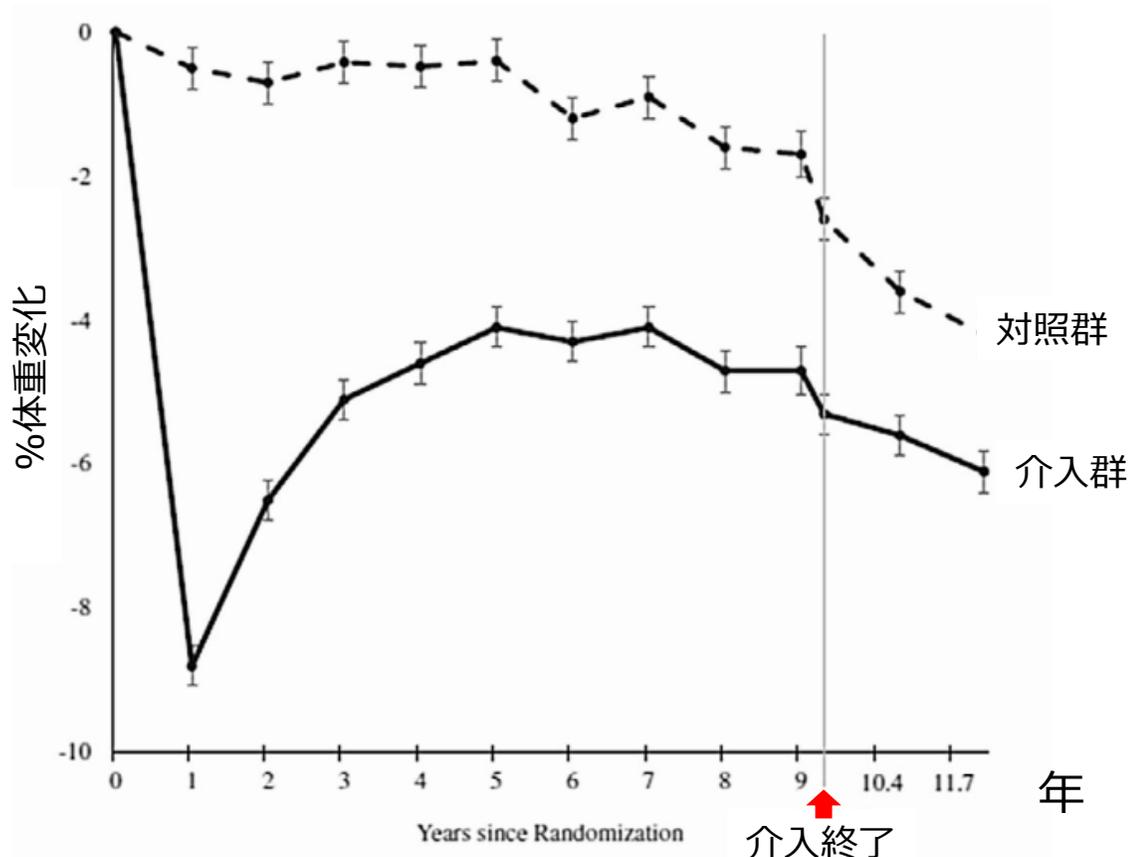
Ando et al. Nutrients 2021

高齢期の体重減少：Look AHEAD trial

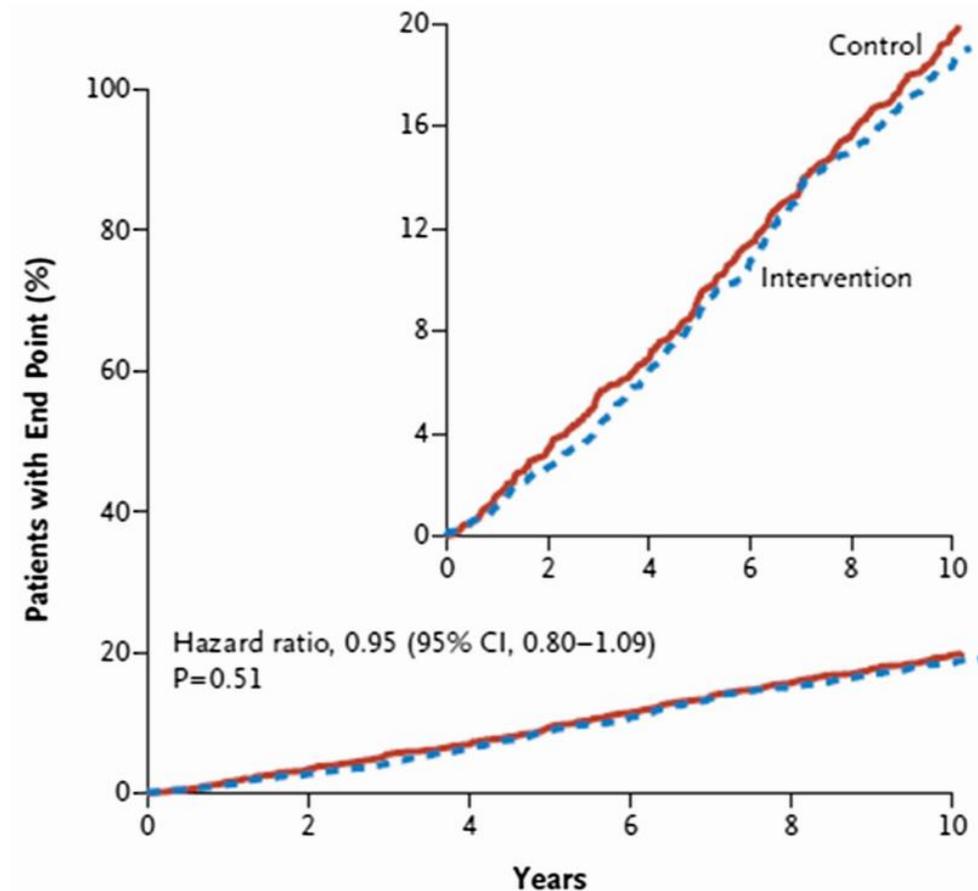
肥満（BMI>25）を伴う2型糖尿病(45–77歳) 5,145名

介入群：7%以上の減量維持を目的として食事療法・運動療法を指導。対照群：糖尿病の教育 約10年間の介入

■ 体重減少

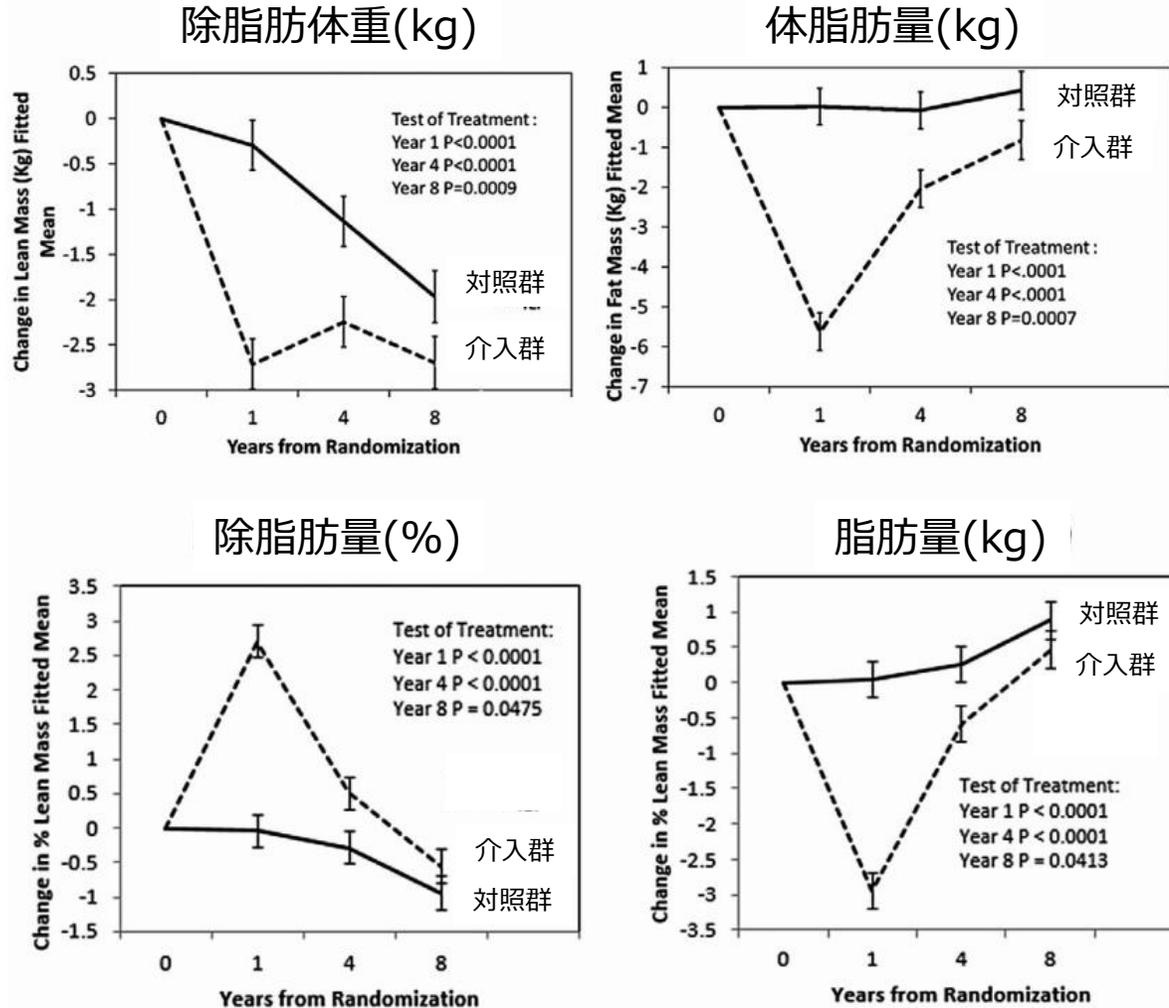


■ 心血管イベント（主要エンドポイント）



高齢期の体重減少 : Look AHEAD trial

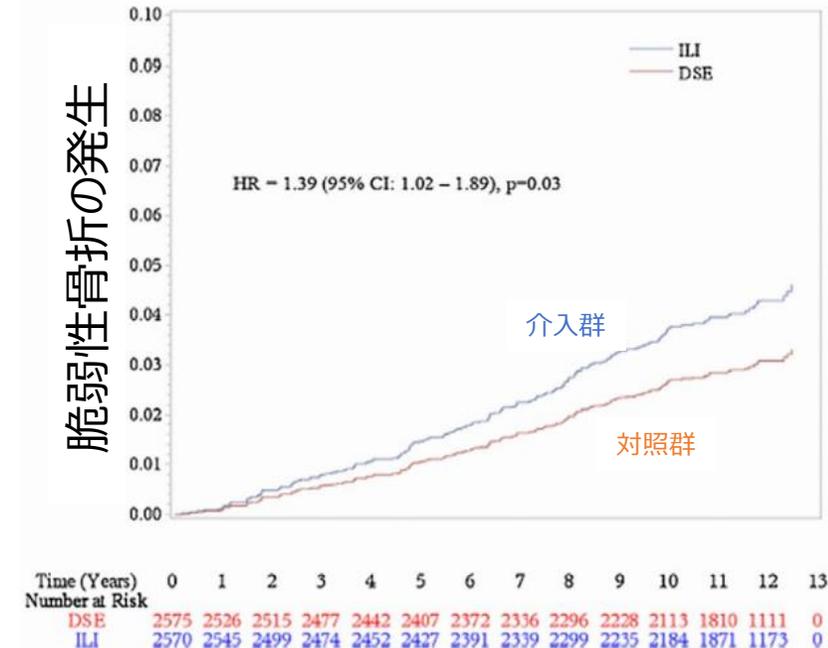
■ 体組成の変化



■ 認知機能・認知症

- 頭部MRI : 全脳および海馬体積に差ない。介入群で 大脳白質病変の体積は低値
- 認知機能は介入群と対照群に差はない
- 軽度認知障害、認知症の発症割合も差がない

■ 骨密度・脆弱性骨折



Wing RR et al. Obesity (Silver Spring). 2021 Aug;29(8):1246-1258.



栄養と認知症予防

※認知症予防に野菜 果物 魚が注目されている※

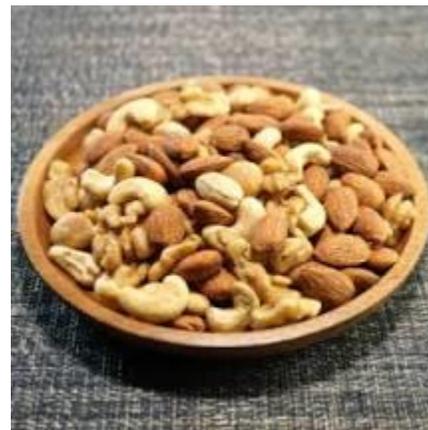
→ビタミンB、C、Eは食品から摂取することが大切で、
サプリメントとして大量摂取は注意！

単一の栄養素が良いのではなく、食事全体のバランスが大切
(地中海食：穀類、魚、野菜、果物、繊維、ワイン)

中年期はメタリックシンドロームを抑える食生活
高齢期には低栄養をさける（ギアチェンジが必要）

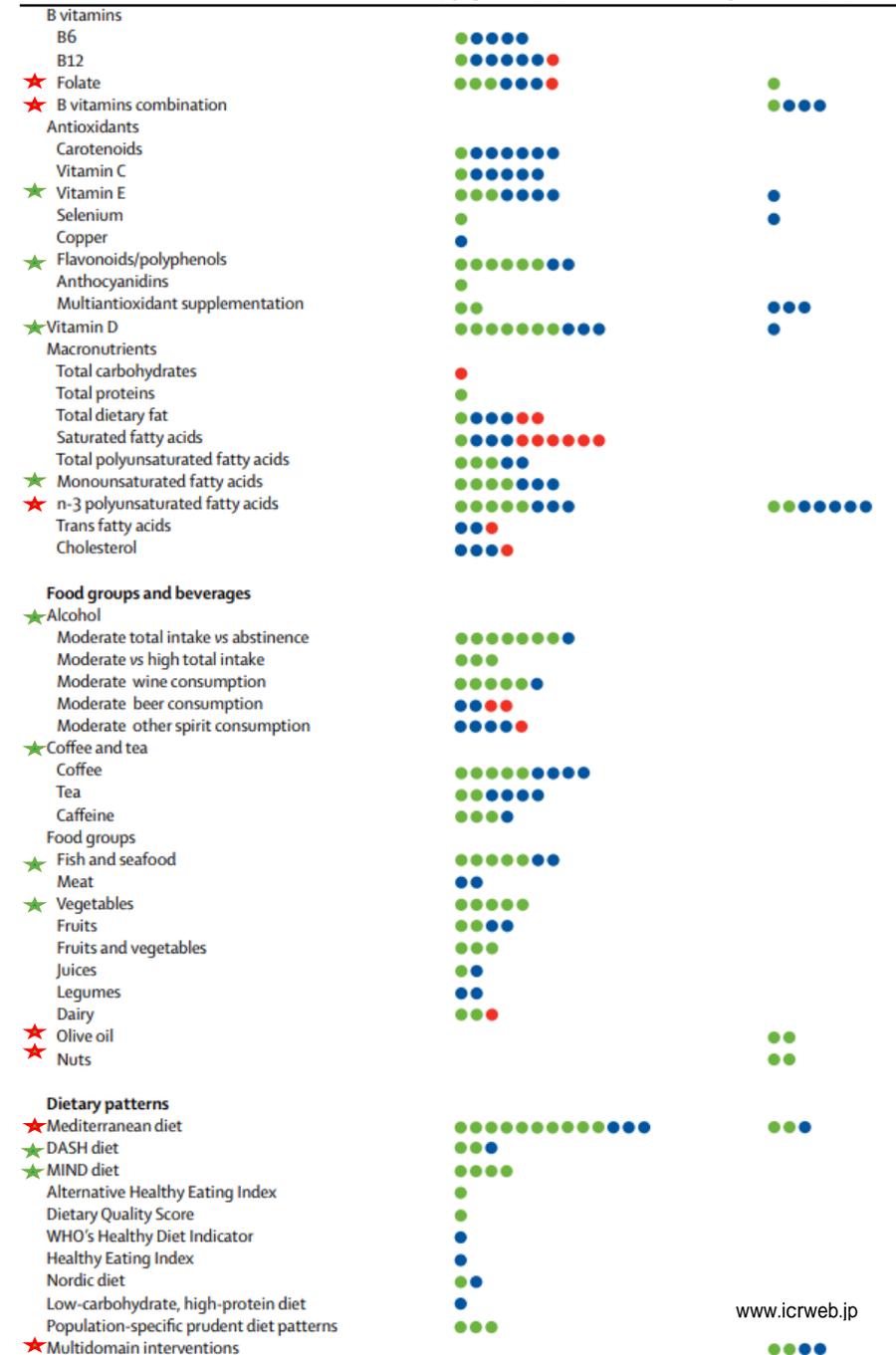
認知機能の改善が期待される栄養素と食べ物

● 保護的效果
● 有意差なし
● 有害効果



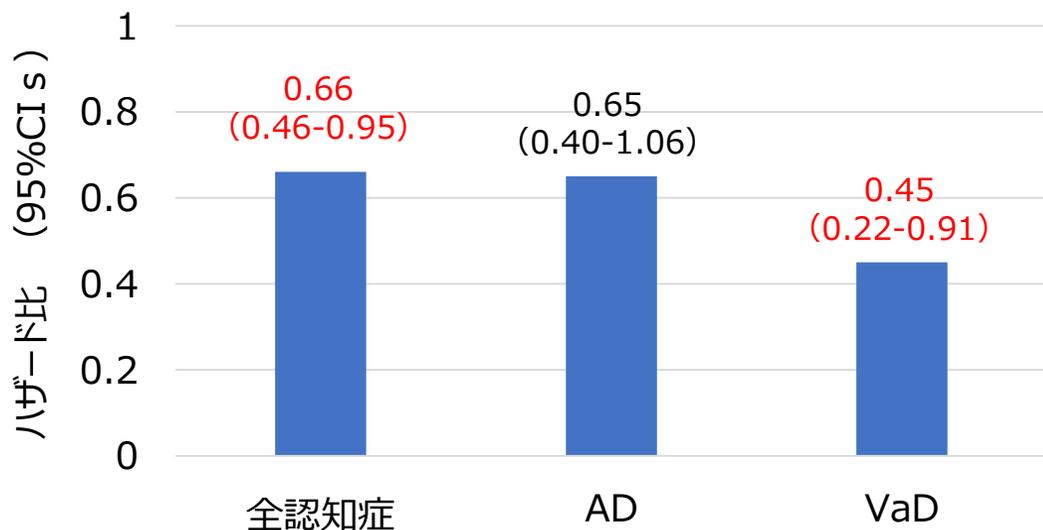
Lancet Neurol 2018; 17: 1006–15

営利目的でのご利用はご遠慮ください



食物の多様性（食事パターン）

食事パターンと認知症リスク 久山町研究

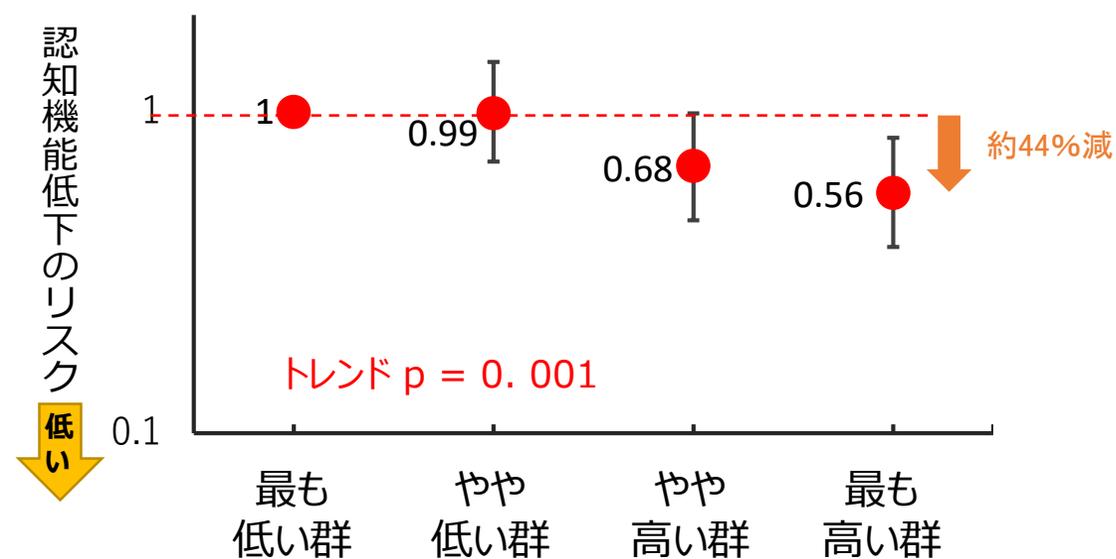


交絡因子：年齢、性別、教育年数、糖尿病、高血圧、総コレステロール、脳卒中、BMI、喫煙、運動、エネルギー摂取量

食事パターン1（豆類・野菜・藻類・ミルク・乳製品多く摂取、コメ類少ない）の高い高齢者（4分位）では認知症が抑制されていた

Ozawa et al. Am J Clin Nutr 2013

食事の多様性と認知機能 NLS-LSA研究



食品摂取の多様性

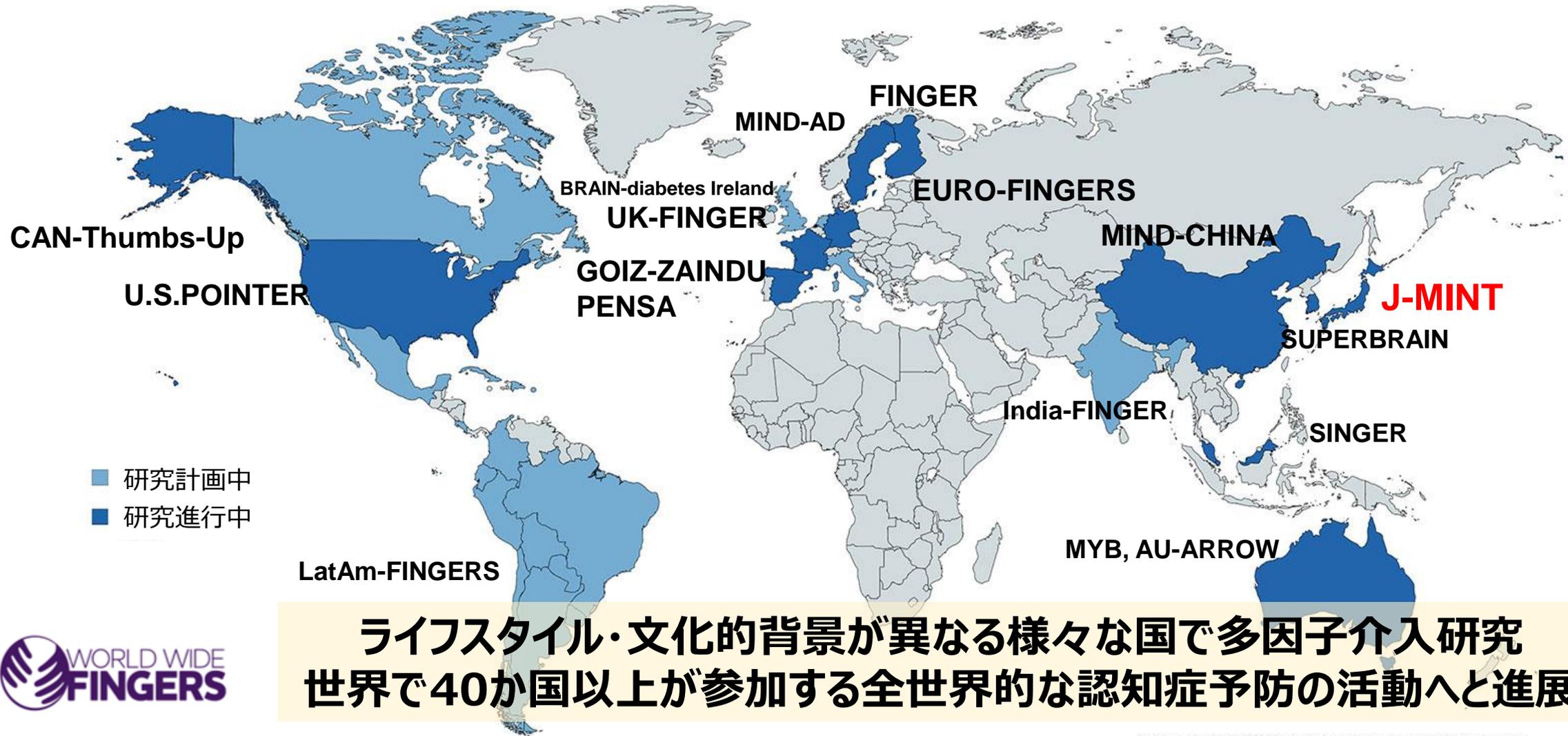
調整要因：性、年齢、追跡期間、ベースラインのMMSE、BMI、世帯収入、喫煙習慣、エネルギー摂取量、教育歴、病歴（心臓病、脳血管疾患、高血圧、脂質異常）

Otsuka et al. Geriatr Gerontol Int. 2017

多因子介入

研究	対象	介入/対照	研究期間	主要評価項目	主要な結果
FINGER フィンランド Lancet 2015	60-77歳 CAIDEリスクスコア \geq 6点 1260名	① 介入群：食事指導、運動指導、認知トレーニング、血管性危険因子の管理 ② 対照群：健康に関する一般的なアドバイス	2年	認知機能のコンポジットスコア	遂行機能、処理速度、認知機能のトータルスコアで有意な改善 アドヒアランスの高い群では記憶も有意な差を認めた
PreDIVA オランダ Lancet 2016	70-78歳 一般診療所 3526名	① 介入群：看護師主導による喫煙、栄養、身体活動、体重、血圧に関する指導 ② 対照群：通常診療	6年	認知症発症	認知症発症率に有意な差はなし ベースライン時に未治療の高血圧を有する対象者においては、介入群の認知症発症率が減少
MAPT フランス Lancet Neurol, 2017	70歳以上 主観的な物忘れ、IADL障害、歩行速度低下のいずれかを有する 1680名	① 多因子介入 + ω 3多価不飽和脂肪酸 ② 多因子介入 + プラセボ ③ ω 3多価不飽和脂肪酸 ④ プラセボ 多因子介入：認知トレーニング、身体活動、栄養に関するグループセッションと予防に関する相談	3年	認知機能のコンポジットスコア	いずれの介入群も認知機能の変化に差はなし CAIDE認知症リスクスコアが6ポイント以上 や アミロイド陽性の対象者 など認知症リスクが高いものでは介入の有効性あり

From FINGER to World-Wide FINGERS



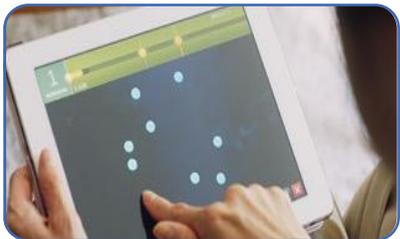
認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験



認知症リスクを持つ高齢者では人による手厚い介入が必要



認知機能低下抑制のメカニズムの解明
血液バイオマーカー、オミックス、脳画像の解析



社会実装を見据えた予防サービスの仕組みを構築するため民間企業と共同研究

J-MINT 概略

- 多施設共同オープンラベルランダム化比較試験
- 選択基準: 65-85歳、軽度の認知機能低下を有する
NCGG-FATで1ドメイン以上の低下
除外基準: 認知症 (MMSE < 24, 要介護1以上)
- 認知症リスクの評価
- 多因子介入 (18か月)
生活習慣病の管理、運動、栄養指導、認知トレーニング
- 主要評価項目: 認知機能コンポジットスコア
副次評価項目: 認知機能検査、バイオマーカー、ADL、フレイル、MRI所見、薬剤数
- サンプルサイズ: 500 (介入群250, 対照群250)

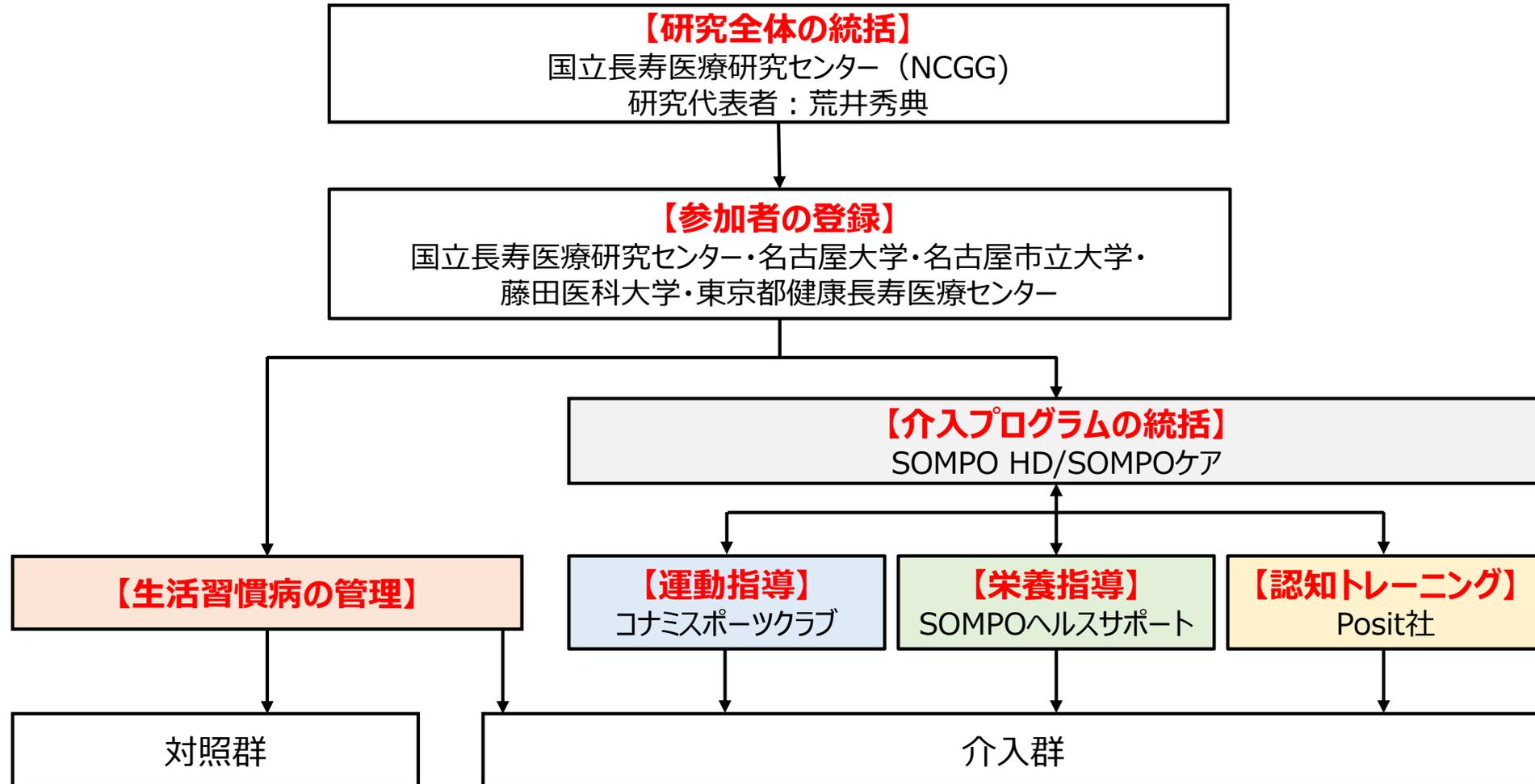


【認知ドメイン】

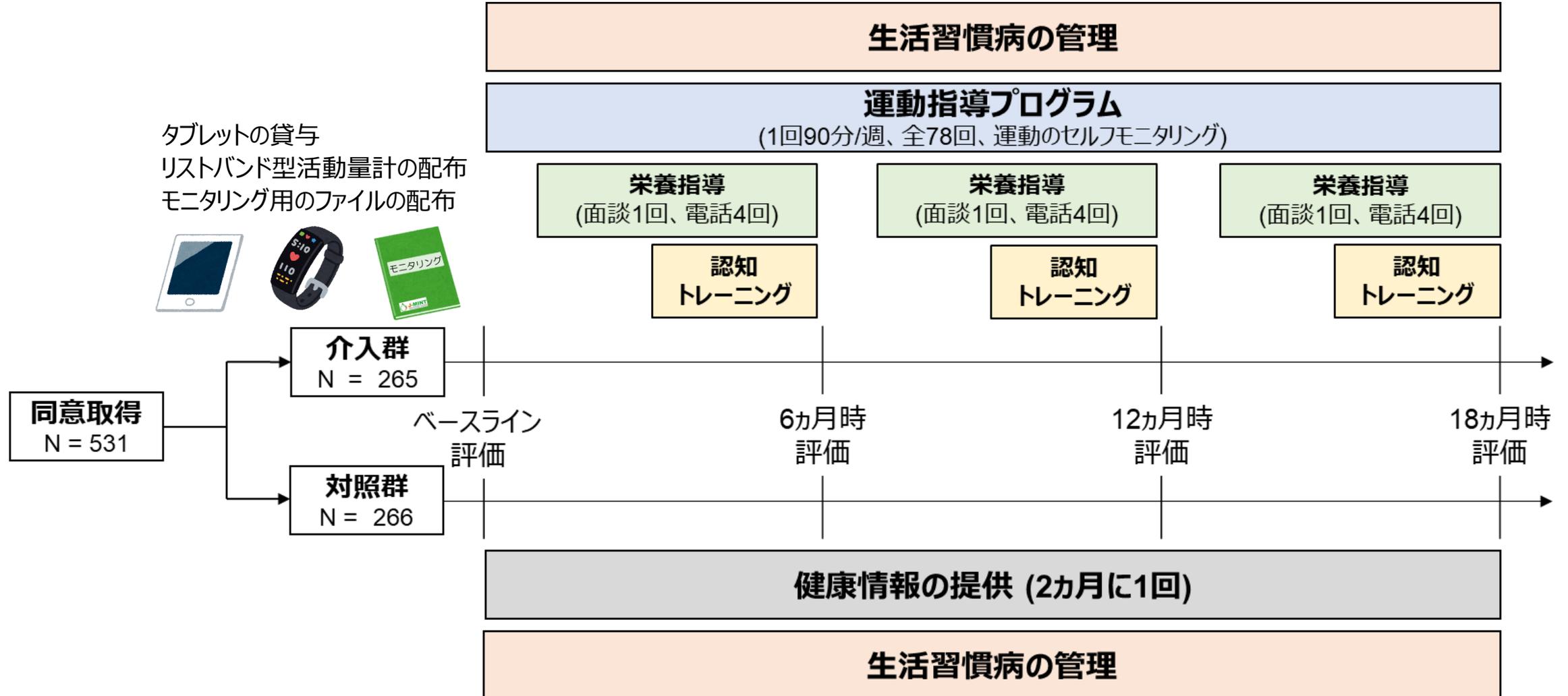
- 記憶
- 注意
- 実行機能
- 情報処理

Recall (word list), TMT-A,B, DSST

J-MINT研究の構成



J-MINT研究のフロー



認知症リスクの評価

A. 総合機能評価

内容・尺度 (初回、6カ月、18カ月時に評価)

ライフスタイル	喫煙、アルコール、趣味活動、知的活動
ADL	Barthel Index (基本的ADL)、Lawton Index (手段的ADL)
フレイル	身体的フレイル、社会的フレイル、オーラルフレイル
食多様性	14種の食品摂取の頻度
栄養状態	MNA-SF
食欲	Council on Nutritional Appetite Questionnaire
抑うつ	Geriatric Depression Scale-15
転倒歴・転倒スコア	Fall Risk Index
ソーシャルネットワーク	Lubben Social Network Scale 6
健康関連QOL	EQ-5D
睡眠の質	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)
社会参加	8つのカテゴリの社会参加状況
聴覚・視覚	HHIE、NEI-VFQ-25
身体測定・身体機能	身長、体重、BMI、下腿周囲長、歩行速度、握力、5回椅子立ち座り試験

バイオマーカーなどの評価項目

B. 血液検査 (初回、18カ月時に評価)

末梢血一般, 血糖, インスリン, HbA1c, グリコアルブミン, TP, Alb, AST, ALT, γ -GTP, TC, HDL-C, TG, Cr, eGFR, BUN, Na, K, Cl, Ca, P, フリーT3, フリーT4, TSH, RPR, TPHA, ビタミンB1, B12, 葉酸, CRP, APOE

C. 頭部MRIまたはCT (初回、18カ月時に評価)

3D T1-weighted images, T2-weighted images, T2*-weighted images, 3D FLAIR images, diffusion-weighted images, diffusion kurtosis images

D. 認知症の血液バイオマーカー (初回、18カ月時に評価)*

- アミロイド β (SHIMAZU)
- p-tau181
- NfL
- GFAP

E. Whole genome sequencing (初回に評価)*

- Whole genome sequencing

* : NCGGでリクルートされた参加者のみで実施予定

多因子介入の概要：運動指導



- 時間と頻度：1回90分×1回/週
- 期間と回数：18ヶ月間、78回
- 提供者：コナミが育成した**インストラクター、サブインストラクター、補助スタッフ**の3名
※インストラクターは、コグニサイズ研修の受講が要件
- 内容 (例)：

パターンA

1. ストレッチ (10分)
2. 筋トレ (15~20分)
3. 有酸素運動 (20~30分)
4. コグニサイズ (20~30分)

パターンB

1. ストレッチ (10分)
2. 有酸素運動 (20~30分)
3. コグニサイズ (20~30分)
4. **グループミーティング (15~20分)**

- 最初の6か月間は、パターンAとBを1：1の割合で提供、残り12か月は、3：1の割合で提供
- グループミーティングでは、**健康関連講座や行動目標の設定**を行う

栄養指導プログラム

期間 18か月間 ・6か月×3クール ・面談：60分 電話：10~15分

1クール

生活のリズムを整える

1か月	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月
					

2クール

生活のリズムを整え、 認知機能によい食品について知って、実践する

1か月	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月
					

3クール

生活のリズムを整え、 認知機能によい食品について知って、実践して、継続する

1か月	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月
					

面談の目的

- 現状の調査・確認
 - ・生活リズム (食事回数、時間帯、量)
 - ・食の多様性
 - ・口腔機能 (オーラルフレイル)
- リスク・課題の確認
- 改善方法の提案
リーフレットを用いた指導
- 行動目標の立案

電話支援の目的

- 生活等の変化の確認
- 目標の遂行状況の確認
- (改善方法の提案)
- (行動目標変更)

認知トレーニング

タブレット用いた認知トレーニング「Brain HQ」を提供

Brain HQ :

40時間の訓練で、情報処理時間が56%減少 (CT : 6.6%減)
記憶力が4.3%増加 (CT : 1.0%増)

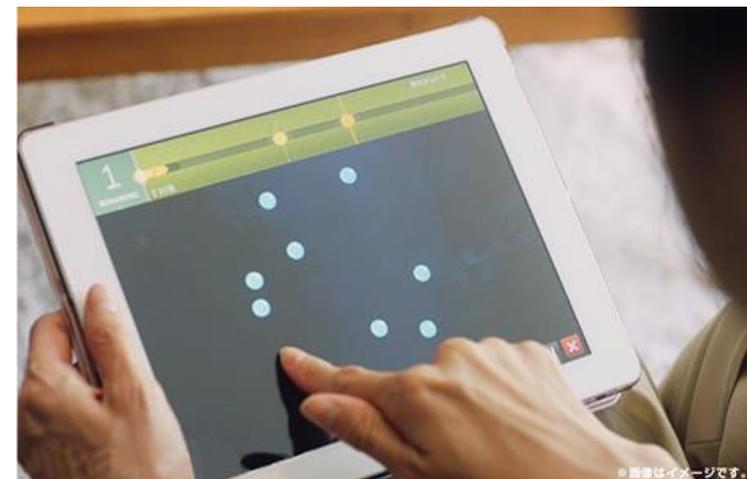
Smith GE. et al., J Am Geriatr Soc 2009

- 13種類の視覚的認知トレーニングで構成
(注意、情報処理速度、記憶、思考柔軟性、視空間認知)
- 3~6ヶ月後、9~12、15~18ヶ月後の間を強化期間として実施
- 1回30分以上、4日/週以上のトレーニングを推奨
- 強化期間中は、運動教室時にも時間を設けて実施

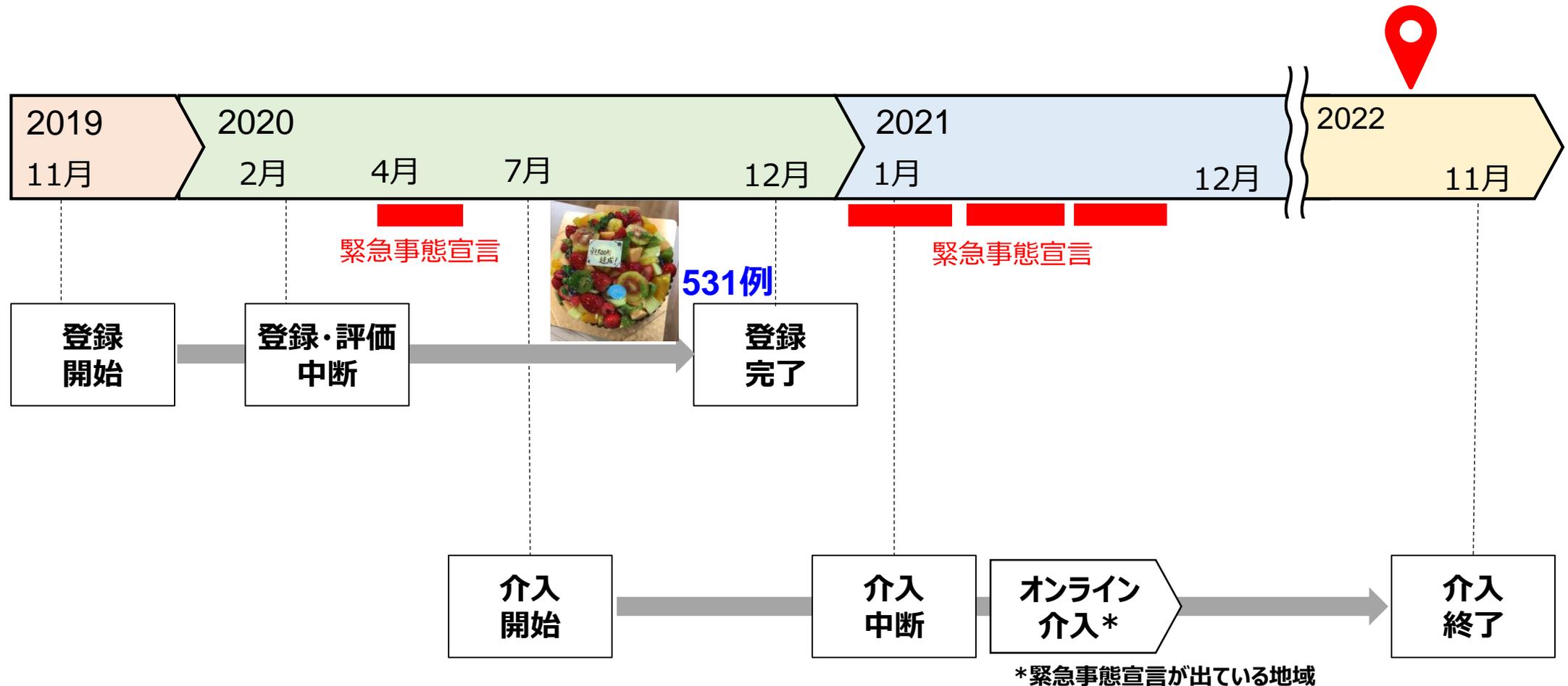
サポート体制 :

- 開始時にはSOMPOHDのスタッフが操作説明
操作に慣れるためのアプリケーションのインストール
- 運動教室に、対応スタッフ常駐、ヘルプデスク

営利目的でのご利用はご遠慮ください



研究の進捗



COVID-19対策

1. 会場の換気（空気清浄機の設置）
2. 指導者の体温測定、フェイスシールド、マスク着用、手指消毒
3. 参加者の方の検温と問診
4. 参加者のマスク（マウスシールド）着用を義務付け
5. 参加者同士の距離をとって運動教室を実施
6. 教室後、使用した物品のアルコール消毒
7. オンラインシステムの導入（Zoom）

有酸素運動@NCGG



オンライン介入@TMIG



まとめ

科学的な特色

日本初の多因子介入の効果検証

- 鋭敏な神経心理検査のコンポジットスコア
- 血液バイオマーカーの測定 (NFL)

認知機能低下抑制の機序解明

- 血液バイオマーカー (A β 、p-Tau, NfL)の測定
- A β の蓄積、遺伝リスクによる層別解析
- 頭部MRIの解析による脳の変化

WW-FINGERSとデータシェアリング

社会実装を見据えた介入研究

J-MINT Prime研究

- 神奈川県、兵庫県における介入研究
- 地域の実情に合わせた比較的マイルドな介入で認知機能低下抑制が可能かどうかを検証

実用化を見据えた民間企業との連携

- (エビデンスに基づいた新しい認知症予防サービスの提供)
- 認知症啓発に資する書籍や情報サービスの提供や、認知症予防サービスの開発と提供
 - 行動変容を促すモニタリング・支援ツール
 - 認知症保険