

軽度認知障害(MCI)と認知症予防

鈴木 隆 雄*

はじめに(認知症の予防戦略)

認知症は加齢に伴って増加し、患者本人や家族の生活に大きく影響するとともに、社会保障費の観点からも、予防対策の具体的、標準的方法の確立が急がれている。一般的に予防対策は「一次予防」、「二次予防」、「三次予防」の3つのステージに割り付けられる。認知症発症の予防の観点からは「一次予防」および「二次予防」が重要である。「一次予防」は危険因子の出現していない時期にリスクを発生させないような予防対策であり、「二次予防」では危険因子の出現した時期でのリスク削減あるいはリスク除去のための予防対策(すなわち発症を予防する対策)である。認知症、特に最も頻度の多いアルツハイマー病に対する根治的治療法は確立されておらず、現時点での一次予防対策は存在していない。これに対して脳血管障害型認知症については、若年期からの(発症以前の長年にわたる)生活習慣上の危険因子、例えば高血圧、糖尿病、脂質異常症などを可能な限り予防することが有効な予防対策である。アルツハイマー型認知症に対する二次予防は最近特に重視されている。特に「軽度認知障害(MCI)」と称される時期は二次予防対策の最適かつ最も効果的な時期と考えられている。

1. 軽度認知障害と発症リスク

MCIの時期は認知症の発症の前段階であり、認知症ではないものの、いくつかの認知機能に低下が認められ発症リスクの高まった時期とみなすことができる。したがって、現時点での認知症予防対策としては、

MCIの時期に発症遅延あるいは発症抑制を目的として、科学的根拠に基づいて発症リスクを軽減あるいは削除するような適切な取り組みが、最も重要な戦略ということになる。

認知症、あるいはアルツハイマー型認知症に対する危険因子は単一の因子ではない。先述のように多数の危険因子が長い人生のさまざまな時期に関与している。最近、Lancetの“Dementia Commission from the Lancet journal”(認知症予防・介入・ケア委員会)の専門家24人の見解をまとめ、認知症に関して「生涯を通じて9つのリスク因子をコントロールし、脳の健康状態を改善できれば、認知症の35%は予防できる可能性がある」とする包括的レビューを報告している。¹⁾ この報告では認知症は小児期、中年期、高齢期のすべての時期のリスクが関与し、なかでも現時点でわかっている少なくとも9つの「修正可能な」リスク因子として、人口寄与率(PAF；%)とともに以下のようにまとめている(図-1)。これらは認知症予防の観点からの報告であり、少なくとも中年期から高齢期にかけての予防対策はいずれもMCIの時期と重なり合うことが考えられる。

小児期：教育期間の短さ(15歳までの教育、小学校が最終学歴) 8%

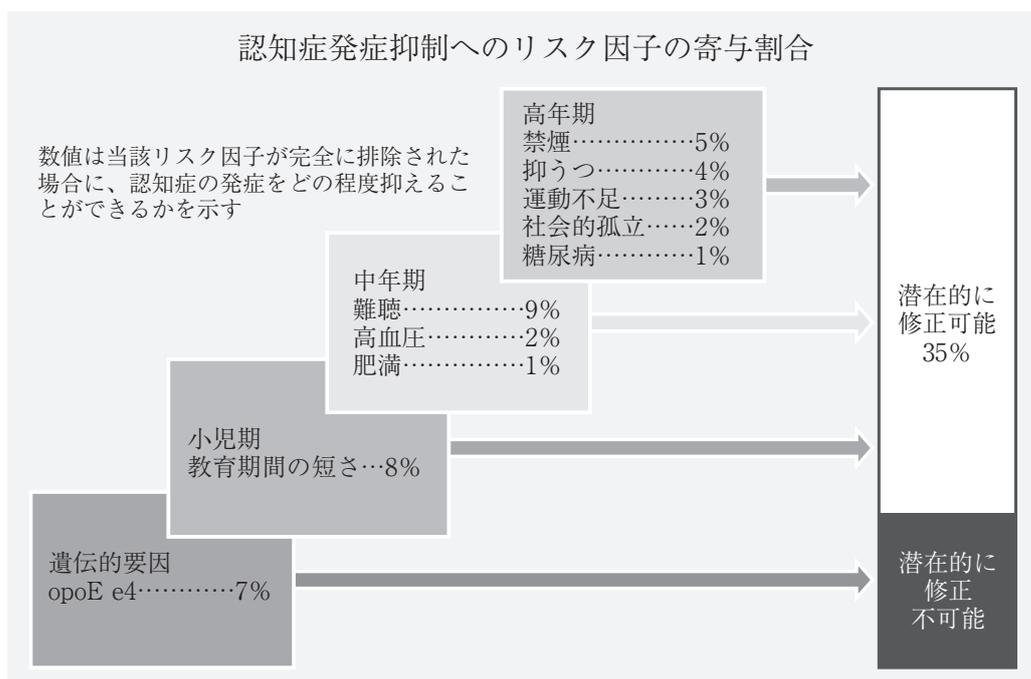
中年期：難聴 9%、高血圧 2%、肥満 1%

高齢期：喫煙 5%、抑うつ 4%、運動不足 3%、社会的孤立 2%、糖尿病 1%、

このような修正可能なリスク因子の中で、教育期間の長さあるいは教育歴が小児期(～成人期)の重要な因子としてあげられている。もちろん、教育歴あるいは学歴は、認知機能の発展に大いに寄与し、本委員会の報告を待つまでも無く、重要な予防因子であることは間違いない。しかしこれは単に小児期から青年期にか

* 桜美林大学 老年学総合研究所 所長

図-1 Lancet 委員会からの生涯にわたる認知症のリスクの寄与について



けての教育歴のみならず、たとえ高齢期(あるいはMCIの時期)であってもさまざまな「学び」による認知機能の維持もまた重要な要因と考えられ、いわば「生涯教育」が認知症の発症や予防に大きな影響をもたらしている可能性は大きい。最近このような教育歴、特に集団における教育歴の変動が認知症有病率の変動に関係していることが欧米の比較的規模の大きなコホート研究から相次いで報告されている。一方、修正できない危険因子として遺伝的要因があり、特にアポリポ蛋白(apo) E 4がアルツハイマー病の遺伝的リスク因子としてよく知られている。しかし、たとえapoE ε 4を標的とした治療方法が確立され、その影響が解消されたとしても、それによる予防可能な割合は認知症全体の約7%と推定されており、修正可能な因子の合計よりもはるかに小さいことがわかる。

Lancetの委員会から報告された9つの認知症発症の9つのリスク因子の中で、最も大きな人口寄与割合を示しているのは「難聴」(9%)である。難聴に関しては、これまでいくつかの欧米のコホート研究から難聴が認知機能低下のリスクであることが報告されていたが、わが国でも筆者らが実施していた老化に関する長期縦断研究(コホート研究; TMIG-LISA)からも難聴が認知機能低下の独立したリスクであることが明らかにされている。この研究は地域在宅高齢者482名(男性

260名、女性222名)の2年間でMMSEで測定された認知機能の低下のリスクを分析したものであるが、²⁾ その結果、男性では年齢や低教育歴、生活機能障害などと並んで難聴もまた有意な独立した危険因子であることが示されている。おそらく、聴覚機能の衰えによって情報の聞き取りが不十分になることにより情報の記銘(確実に覚えること)が阻害され、認知機能の中核を担う記憶機能が低下しやすいことが考えられる。

一方、生活習慣病の関連では中年期の高血圧(2%)と高齢期の糖尿病(1%)があげられているが、特に糖尿病のリスク要因としての可能性はかなり低く推定されている。わが国では久山町研究から、糖尿病罹患の者では認知症発症リスクの高いことが報告され、病理学的な所見からも糖尿病患者での老人班の出現と有意に関連すること、さらに糖尿病患者では罹患の期間の長いほど海馬の萎縮が進行することなど、糖尿病の認知症リスクに対する重要性が報告されており、³⁾⁻⁵⁾ 今後より精度の高い寄与率の解明と同時に、日本人において認知症、特にアルツハイマー病発症に対する糖尿病や高血圧といった生活習慣病の関与の程度を明らかにしてゆく必要があると思われる。

2. 認知症予防としての軽度認知障害の重要性

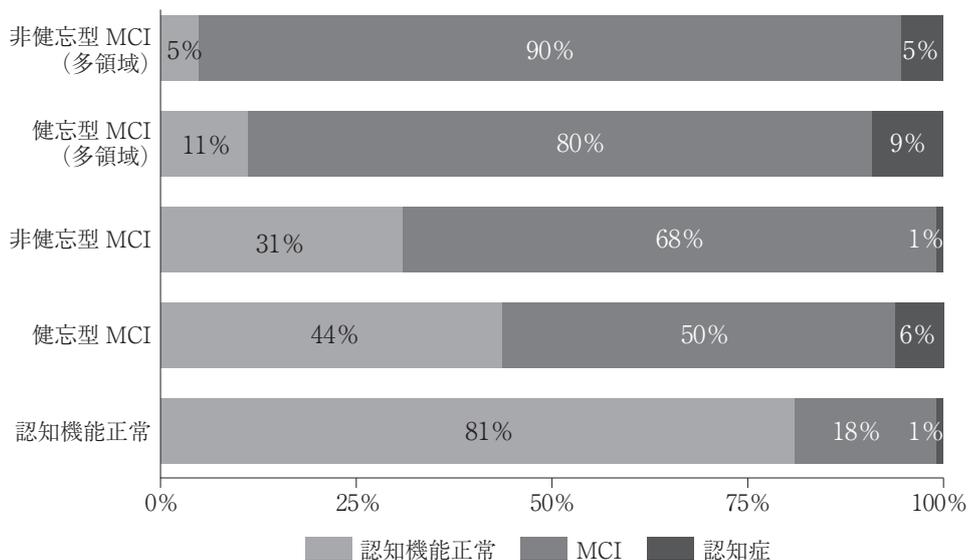
先述のように、認知症ではないが軽度な認知機能の

低下を有する状態はMCIとして知られ、認知症の前駆状態として危険因子あるいはハイリスク状態と考えられ、認知症予防の重要な時期として注目されている。MCIのスクリーニングには、各種の認知機能を測定しそれらのデータを組み合わせて判断する方式が一般的であるが、確定的な方式は決まっていない。最近、国立長寿医療研究センターの研究グループはタブレットPC端末を用いて簡便かつ精度の高いMCI高齢者のスクリーニング方(NCGG-FAT)を開発している。この方式では8つの機能、すなわち、(短期/遅延)論理記憶(短期/遅延)および言語記憶(短期/遅延)、注意機能および実行機能、処理速度および視空間認知を測定することが可能である。具体的には被験者は20~30分でこの8課題について検査される。NCGG-FATは信頼性および妥当性が優れていることが報告されている。⁶⁾ MCIのスクリーニングには標準化された社会学的質問調査、生活習慣、疾病の既往歴と現症、ADLなどの生活機能などと同時に認知機能テストとしてMMSEおよびNCGG-FATによる調査を実施することになっている。

MCIの認知症への移行あるいは正常認知機能への復帰に関しては、Brodatyら⁷⁾の研究からMCI追跡2年の結果、MCIのサブタイプによって頻度は異なるものの、単領域の認知機能障害を示すMCIであれば30~40%の者が認知機能正常領域に改善・復帰しているこ

とが報告されている(図-2)。さらに最近、わが国においても4年間の追跡研究によるMCIから正常認知機能(NC)への逆転(復帰)の頻度が報告されている。⁸⁾ これは65歳以上の地域在宅高齢者4,153名についてベースラインで認知機能を、正常(NC)、健忘型MCI(単領域；aMCIIs)、非健忘型MCI(単領域；naMCIIs)、健忘型MCI(多領域；aMCIIm)、非健忘型MCI(多領域；naMCIIm)、および包括的認知障害(Global Cognitive Impairment; GCI)の6つのカテゴリーに区分し、4年後の追跡調査においてそれぞれのカテゴリーから認知機能正常へ復帰した頻度を調査したものである。結果は；aMCIIs；38.7%、naMCIIs；57.0%、aMCIIm；25.7%、naMCIIm；20.9%、GCI；43.7%であったと報告された。さらに各カテゴリーからのアルツハイマー病の発症率は、4.7%、4.5%、13.1%、20.6%、21.6%、14.3%と報告されている。それらの中で統計的に有意であったのはnaMCIIs(hazard ratio HR；2.18, 95%CI；1.45-3.26)、aMCIIm(HR；4.39, 95%CI；2.06-9.39)、naMCIIm(HR；3.60, 95%CI；2.13-6.06)であった。GCIからの発症率は有意水準に届いていないことも示されている。したがって認知症を予防するためには、MCI、特に多領域でのMCIの段階での認知機能低下予防および機能改善のための取り組みが重要であることが示され、この戦略に関しては広くコンセンサスが得られているといえよう。

図-2 MCI からの認知症、正常領域等への移行



2年間の追跡調査による認知症移行率の違い

国立長寿医療研究センターのグループでは以前からMCI高齢者を対象として、有酸素運動に加え認知機能を賦活化させるような取り組み、すなわち多重課題を有する運動プログラムの実行を中心とした運動介入によって認知機能低下の抑制や脳萎縮の抑制が可能かどうか検討する目的で、地域在宅高齢者を対象としてランダム化比較試験(RCT)が実施され、その有効性が確認されている。^{9) - 11)} なかでも、地域在宅高齢者100名を対象としたランダム化研究から、運動および多重課題を用いた認知機能賦活化訓練を実施した介入群と対照群に対し、VSRADを用いて脳萎縮の程度を測定した結果、介入群では6ヵ月間の介入で(脳萎縮は)ベースライン時の8.74%から6.39%間で減少した一方、対照群では7.19%から10.48%に増加しており、両群の間には有意な交互作用が認められたと報告され、運動と認知機能を活性化する取り組みが、認知機能低下の抑制の可能性が示唆された研究といえる(図-3)。

さらにフィンランドでの地域在宅高齢者を対象として多角的領域からのアプローチによって認知機能の低下抑制を目的とした二重盲検ランダム化研究(FINGER Study)が実施され、その結果が報告されている。¹²⁾ 本研究ではMCIを含むやや認知機能の低下した("at risk")高齢者2,654名を対象として、食事、運

動、認知機能トレーニング、血圧等の血管病変のリスク管理など、多角的・多領域的な介入を2年間継続し、主要なアウトカムに関しては包括的な精神・心理的検査(NTB; Neuropsychological Test Battery)スコアの変動を用いて、介入効果の検討を行ったものである。2,654名の対象者に対するRCTで、2年間の介入期間を経て、介入群591名(94%)、対照群599名(95%)を最終分析対象者とし、ITT分析を行っている。その結果、NTB(Z-スコア)は介入群で0.2の上昇を見たのに対し、対照群では0.16と低く、両群間には有意差が認められている($p=0.03$)。またサブ解析でも実行機能や処理速度なども有意差が認められており、At risk高齢者においては、このような多角的介入によって認知機能の維持・向上がもたらされる可能性が示唆された。

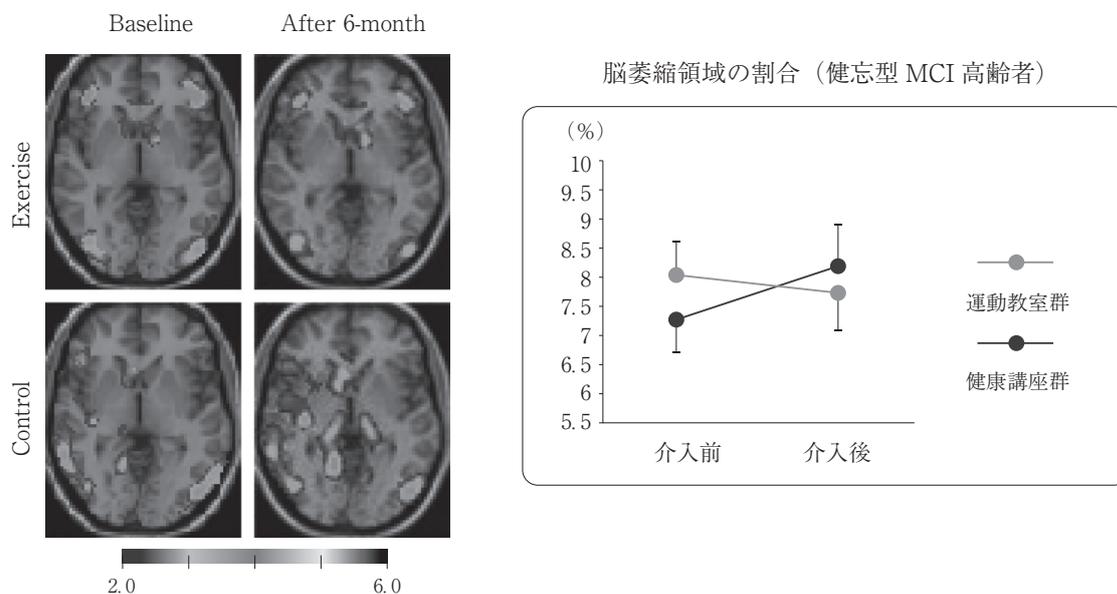
おわりに

MCIの時期は認知症の発症の前段階であり、認知症ではないものの、いくつかの認知機能に低下が認められ発症リスクの高まった時期とみなすことができる。したがって現時点での認知症予防対策としては、軽度認知障害の時期に発症遅延あるいは発症抑制を目的と

図-3 MRI 指標による脳萎縮の割合

健忘型 MCI 高齢者における脳容量の変化

(Suzuki T, et al., PLoS ONE 2013)



健忘型MCI高齢者における脳萎縮の割合について、多重課題を有する運動介入群では対照群に比して有意な交互作用が確認され、萎縮の抑制の可能性が示唆された。(文献9より引用改変)

して、科学的根拠に基づいて発症リスクを軽減あるいは除去するような適切な取り組みが最も重要な戦略ということになる。観察型研究からはその対象者や選択された測定変数によってさまざまなリスクが抽出される。それらのリスクが真に減少可能であるか、あるいは除去することが可能であるかを確認するためにはランダム化試験を用いた介入研究が最も信頼性が高い。多くの生活習慣などの可変的危険因子についてはランダム化試験の積み重ねと、システマティックレビューによる判断が、現時点では最も予防戦略に信頼性に高いエビデンスを付与することになる。今後のわが国にあっても認知症の適切な予防対策確立のためには、日本人高齢者、なかでも軽度認知障害を有する高齢者の簡便で効果的なスクリーニングによって抽出し、良質の観察型研究と実証研究による効果の測定の積み重ね、さらにはそれらを統合的に運用できるシステムが必要不可欠となっている。

〔 参 考 文 献 〕

- 1) Livingston G et al, Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390: 2673-2734, 2017
- 2) 岩佐 一、鈴木隆雄、吉田裕子ほか：地域在宅高齢者における認知機能の縦断的变化の関連要因—要介護予防のための包括的検診（「お達者検診」）についての研究。日本老年医学会雑誌; 43: 773-780, 2006
- 3) Hirabayashi N, et al, Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese; The Hisayama Study. *Diabetes Care*, 39: 1543-1549, 2016.
- 4) Matsuzaki T, et al, Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease; The Hisayama study. *Neurology*, 75: 764-770, 2010.
- 5) Ohara T, et al, Glucose tolerance status and risk of dementia in the community; The Hisayama Study. *Neurology*, 77: 1126-1134, 2011
- 6) Makisako H, Shimada H, Suzuki T, et al. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 13: 860-866, 2013
- 7) Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA et al, Mild cognitive impairment in a community sample: the Study Memory and Aging Study. *Alzheimers Dement*. 9: 310-317, 2013
- 8) Shimada H, Makisako H, Doi T, et al. Conversion and reversion rates in Japanese older people with mild cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc*. Sept1;18(9). E1-808.e6. doi: 10.1016, 2017
- 9) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLOS ONE*, 2013; 8(4): e 61483.
- 10) Suzuki T, Makizako h, Doi H, et al. Community-based intervention for prevention of dementia in Japan. *J Prev Alz Dis* 2015; 2: 71-76
- 11) Shimada H, Makisako H, Suzuki T et al. Effects of combined physical and cognitive exercise on cognition and mobility in patients of mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *J Am Med Direct Assoc*. 2017
- 12) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A et al. A 2year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 385:2255-2263, 2015.