

月例社会保障研究会

# 認知症克服への道

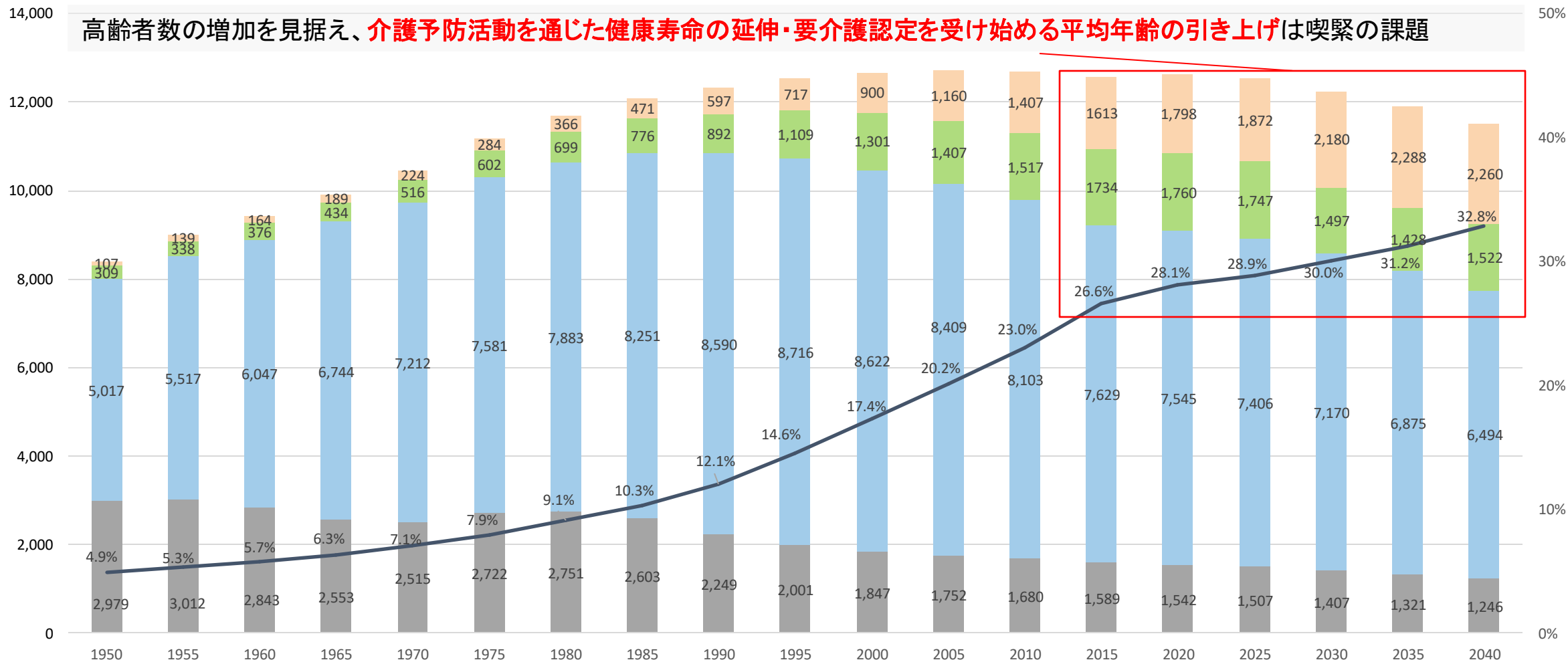
国立長寿医療研究センター 理事長  
荒井秀典

令和6年12月19日

# 介護需要が高まる後期高齢者数は、2035年まで急速に増加する。現状の介護提供量を大幅に超過しかねず、健康寿命の延伸も兼ね効果的な介護予防の実践が求められる。

(千人)

0～14歳 15～64歳 65～74歳 75歳以上 高齢化率



# 臨床医学の進歩

- 臓器別診療

- 循環器
- 消化器
- 腎臓
- 呼吸器
- 神経
- 免疫
- 血液
- ……

臓器別診療科へ



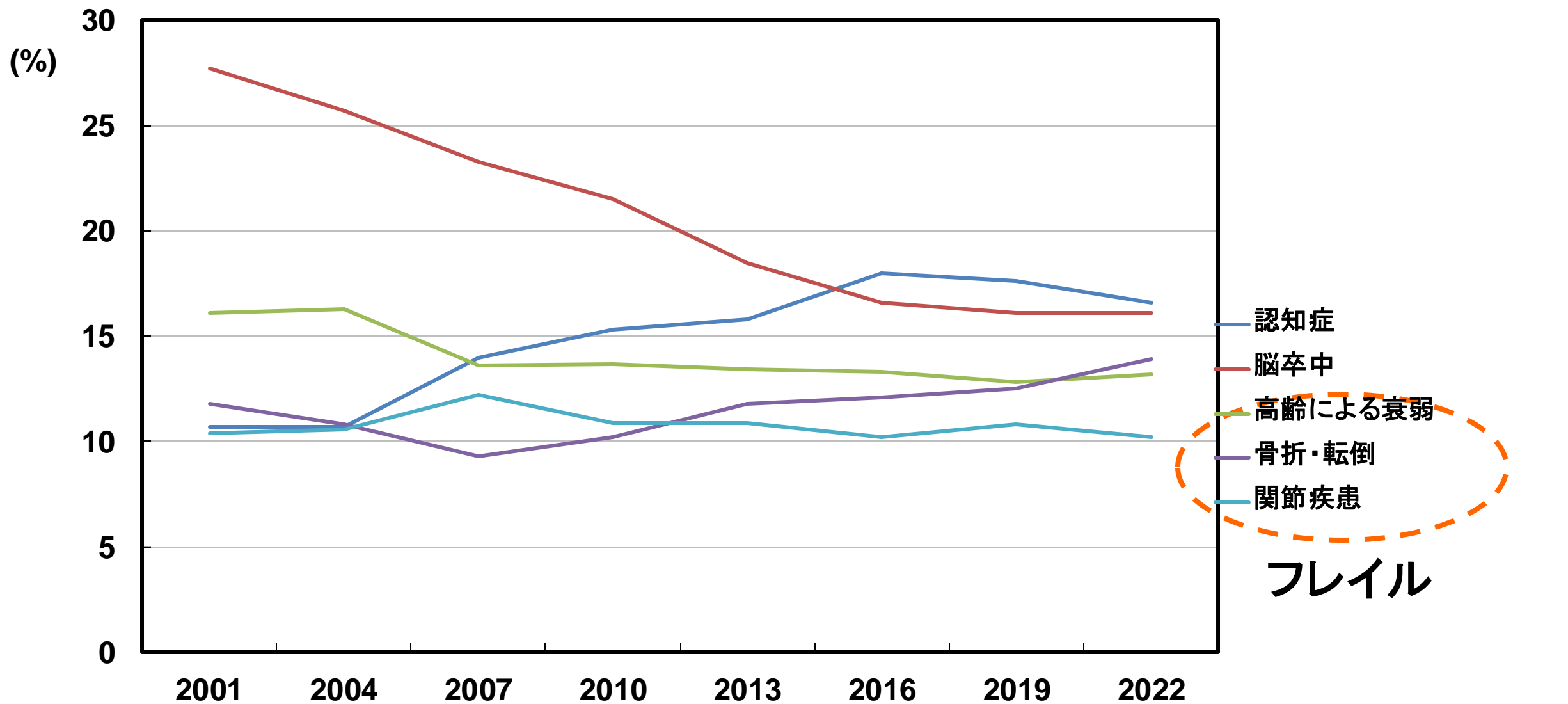
高度・先進医療



臓器別専門医

全人的医療からの乖離？

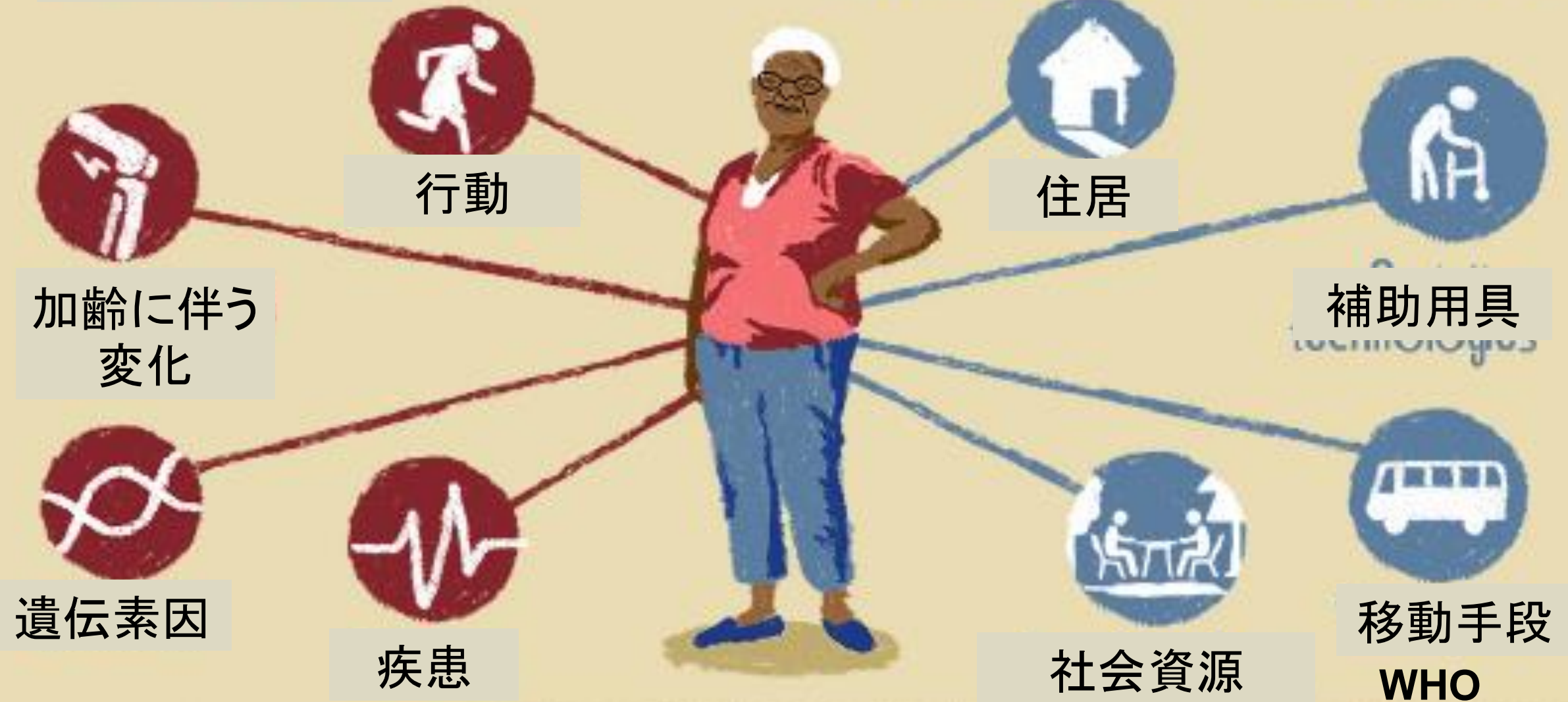
# 要支援・要介護になった原因の推移



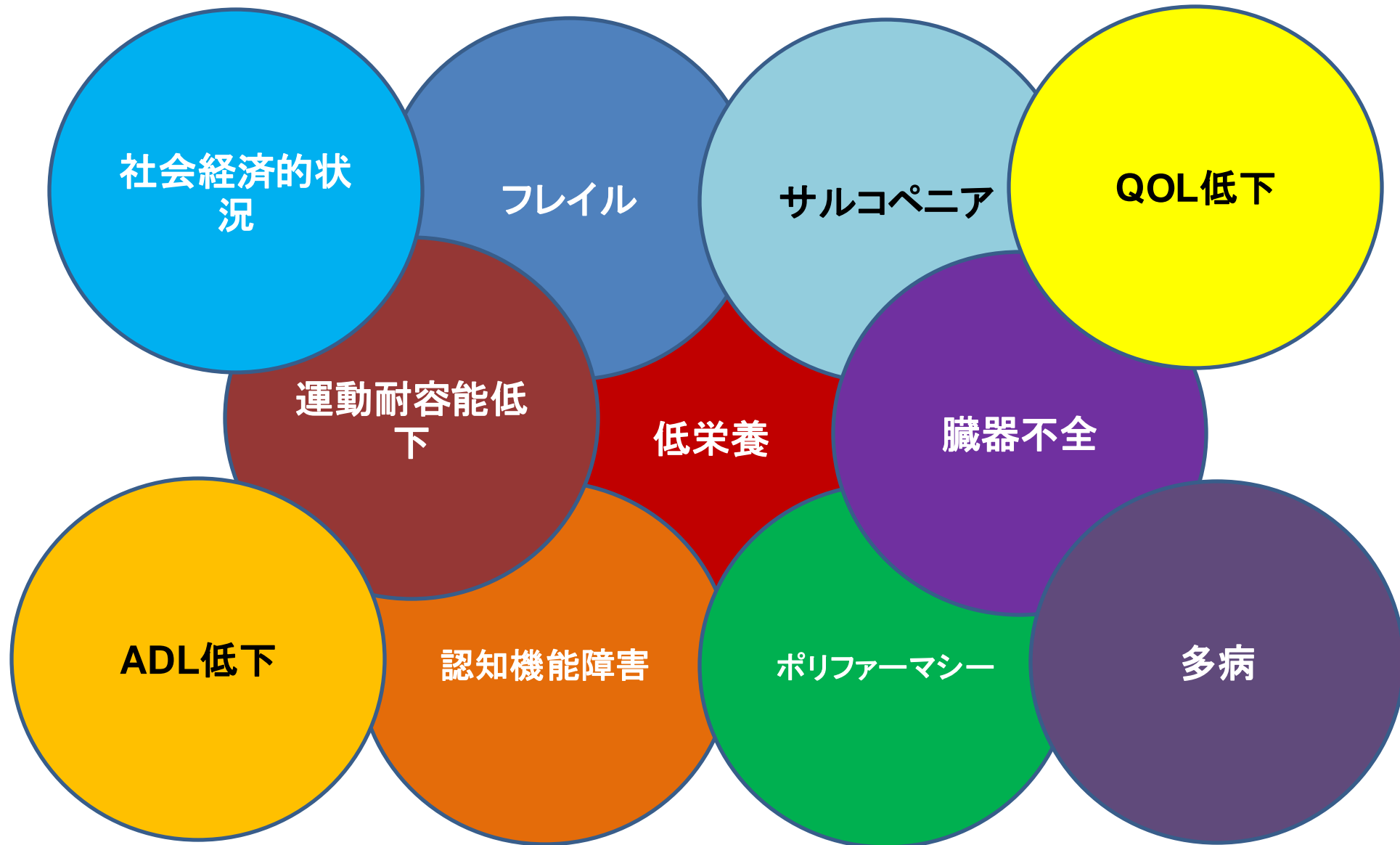
# 高齢者の健康寿命に影響を与えるものは？

## 個人的要因

## 環境要因



# 高齢者は多くの問題を抱える





WHO

2021~2030

Decade  
of healthy  
ageing



# 老年医学とは

内科学

リハビリテーション医学

老年学

緩和ケア

低栄養 認知機能低下

多病

エンドオブライフ

高齢者

転倒・骨折

サルコペニア

ポリファーマシー フレイル

Well-being

質の高いケア

パーソンセンタードケア

多職種ケア

費用対効果のよいケア

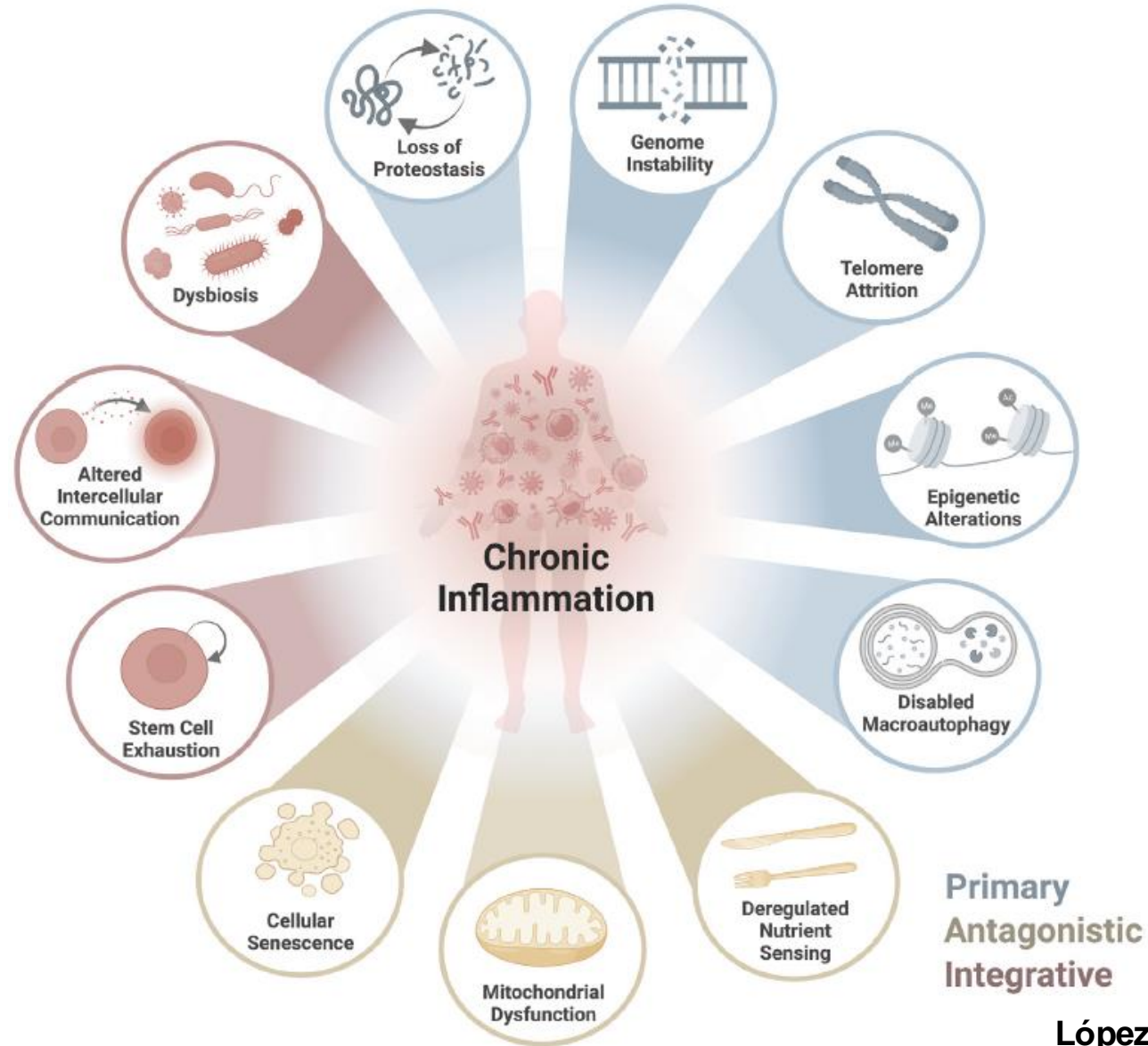
急性期



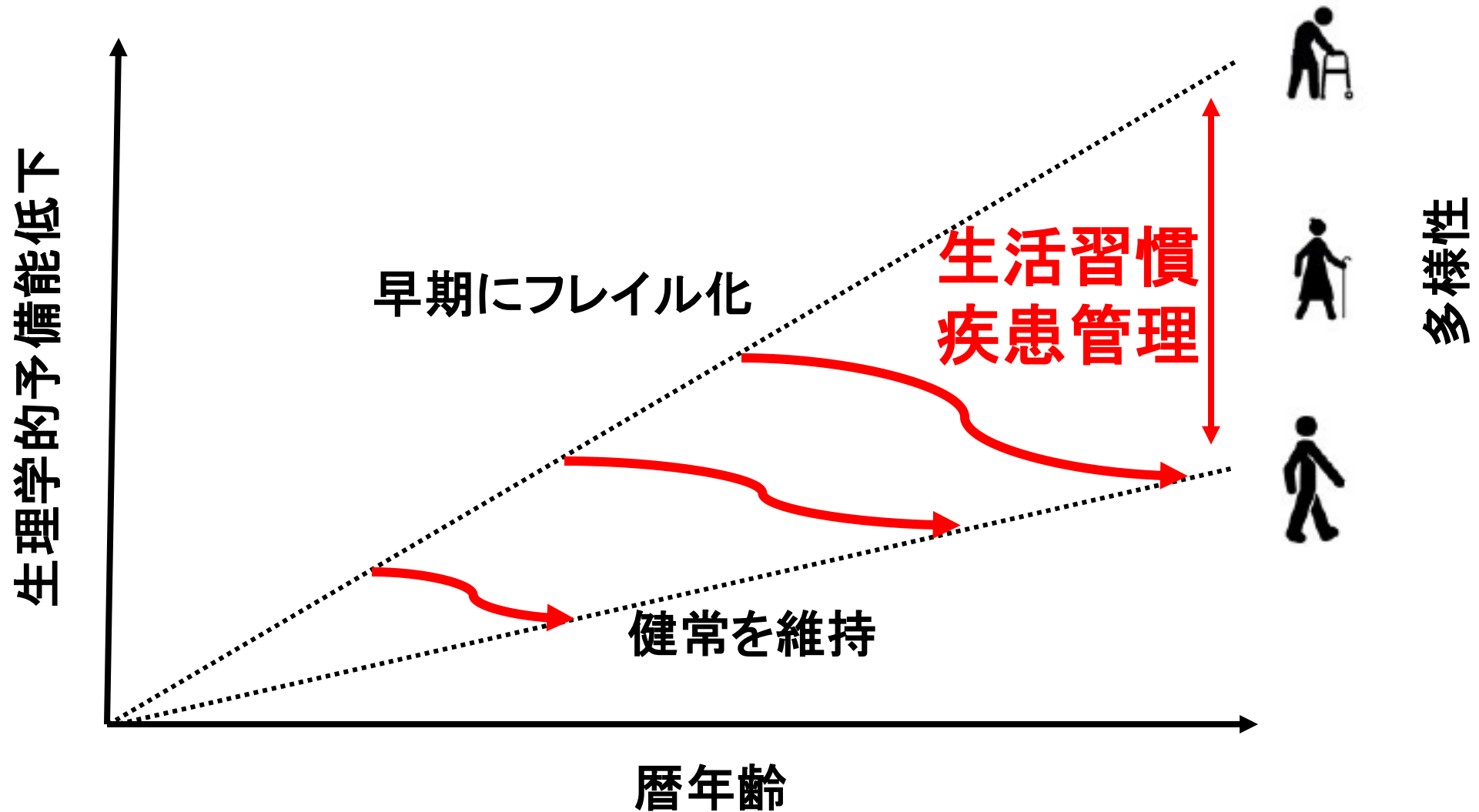
在宅



# 慢性炎症と老化の特徴



# 多様な老化のプロセスの中で考える病態管理



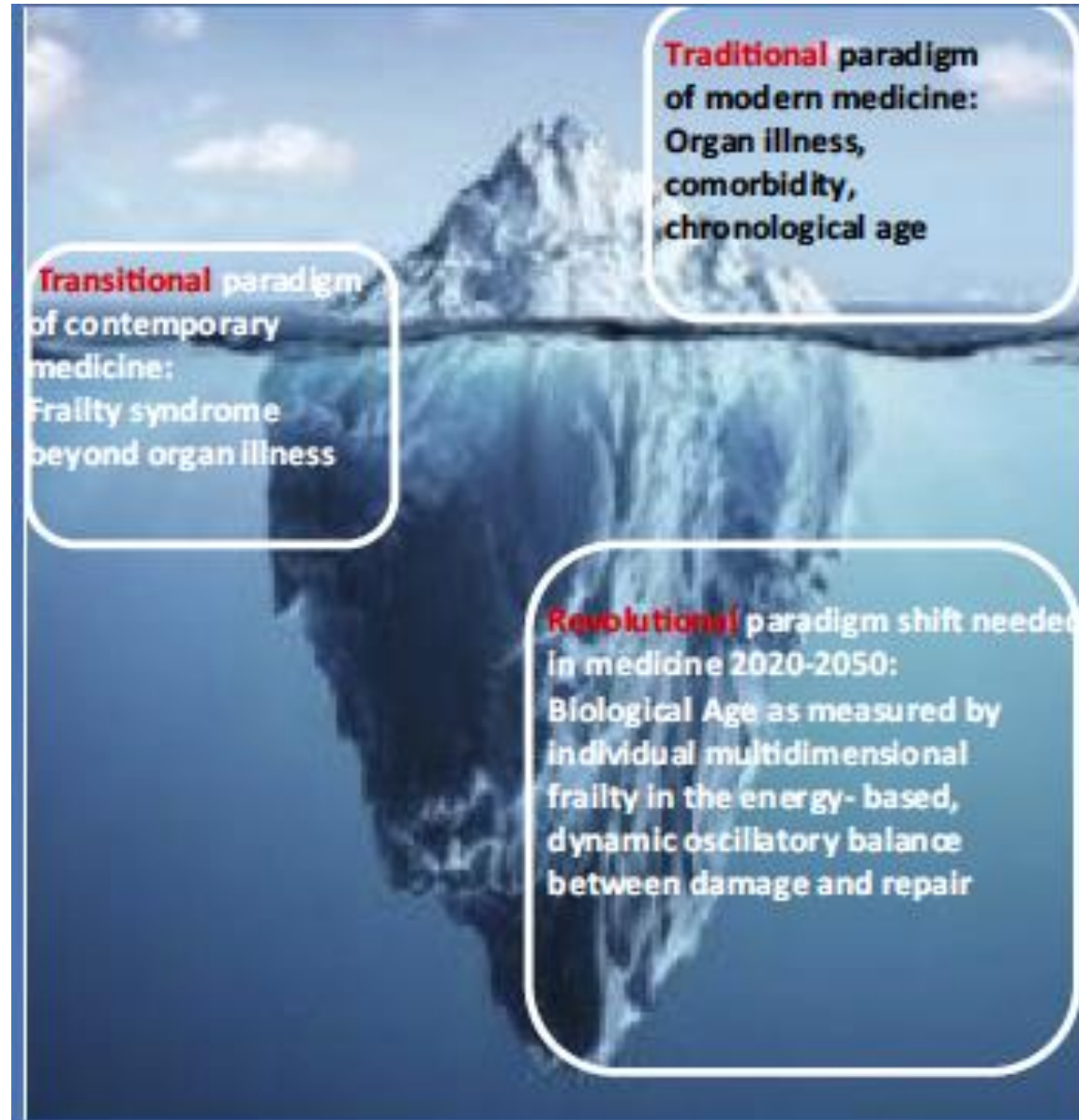
# 医学のパラダイムシフトが必要

移行期のパラダイム  
臓器別診療にフレイル評価  
を入れる

Geroscienceにおける知見



病態・機能・疾患管理へ応用



20世紀の医学  
臓器別、併存疾患、暦年齢

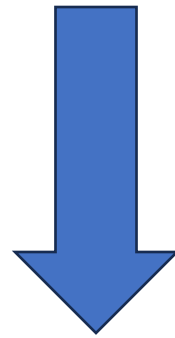
2020-2050年におけるパラダイムシフト  
生物学的年齢を多面的なフレイル評価の中で決定

# 認知症の克服

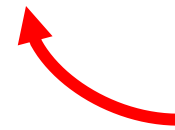
# 認知症高齢者(推計)

厚生労働省(令和6年5月8日)

2025年 471万6000人



2040年 584万2000人(15%)



802万人(2009年)



### 1.目的

認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、認知症施策を総合的かつ計画的に推進

⇒ **認知症の人を含めた国民一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会（＝共生社会）の実現を推進**

～共生社会の実現の推進という目的に向け、基本理念等に基づき認知症施策を国・地方が一体となって講じていく～

### 2.基本理念

認知症施策は、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、①～⑦を基本

- ① 全ての認知症の人が、**基本的人権を享有する個人として、自らの意思によって日常生活及び社会生活**
- ② 国民が、共生社会の実現を推進するために必要な認知症に関する**正しい知識**及び認知症の人に関する
- ③ 認知症の人にとって日常生活又は社会生活を営む上で**障壁となるものを除去**することにより、全ての
- ④ 認知症の人の意向を十分に尊重しつつ、**良質かつ適切な保健医療サービス及び福祉サービス**が切れ
- ⑤ 認知症の人のみならず家族等に対する支援により、認知症の人及び家族等が**地域において安心し**
- ⑥ **共生社会の実現に資する研究等を推進**するとともに、認知症及び軽度の認知機能の障害に係る
- ⑦ 教育、地域づくり、雇用、保健、医療、福祉その他の各関連分野における**総合的な取組**として行

認知症基本法のポイント

法律名	「共生社会の実現を推進するための」と明記
基本理念	全ての認知症の人が <b>基本的人権を享有する個人として自らの意思によって</b> 日常生活や社会生活を営むことができるようにする
国	認知症の人と <b>家族の意見を聴き</b> 、認知症施策推進基本計画の策定義務
地方自治体	認知症の人と <b>家族の意見を聴き</b> 、推進計画策定の努力義務
事業者	事業遂行に支障がない範囲で認知症の人に <b>必要かつ合理的な配慮</b> をする努力義務
国民	認知症の正しい知識と、 <b>認知症の人に関する正しい理解</b> を深める努力義務

### 3.国・地方公共団体等の責務等

国・地方公共団体は、**基本理念**ののっとり、認知症施策を策定・実施する責務を有する。  
国民は、共生社会の実現を推進するために必要な認知症に関する**正しい知識**及び認知症の人に関する現に**寄与**するよう努める。  
政府は、認知症施策を実施するため必要な**法制上又は財政上の措置**その他の措置を講ずる。  
※その他保健医療・福祉サービス提供者、生活基盤サービス提供事業者の責務を規定

### 4.認知症施策推進基本計画等

政府は、認知症施策推進基本計画を策定（認知症の人及び家族等により構成される**関係者会議**の意見  
都道府県・市町村は、それぞれ都道府県計画・市町村計画を策定（認知症の人及び家族等の意見を聴



# 健常から認知症までを包括的・連続的に支えるもの忘れセンター

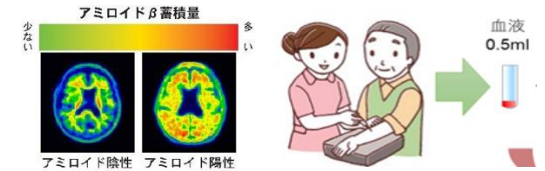
## 発症前から連続した認知症予防

- ・多因子介入による認知症予防(J-MINT研究)  
糖尿病・高血圧・フレイルを持つ高齢者は特に有効
- ・地域での認知機能スクリーニング(J-DEPP研究)



## 認知症診療の新たなステージ

- ・早期アルツハイマー病の疾患修飾薬治療
- ・血液バイオマーカーの活用と病態に応じた薬物療法+非薬物療法(リハビリ)の開発



## 地域や世代を超えた認知症の理解

### あいちオレンジタウン

- ・高齢者に優しい社会を創成(UNICO研究)
- ・あいちデジタルヘルスプロジェクト
- ・当事者の社会参加と多世代交流
- ・運転寿命の延伸



## 認知症高齢者の人生を支える

- ・行動・心理症状とフレイルの予防
- ・家族負担の軽減(家族教室)
- ・生活支援ロボットの開発
- ・長期予後調査(NCGG-STORIES研究)
- ・科学的介護の推進





# 共生社会の構築

# 国立長寿医療研究センターにおける認知症の人と家族のケア活動の変遷

特性：非薬物介入のうち『心理社会的介入プログラム』を実施  
 エビデンス創出を見越して、各介入でフェージビリティ確認後、RCT実施  
 ■学術・理論と実践融合系  
 ベース：認知症当事者、家族のニーズ  
 先行研究・学術的理論（医学・心理学・社会学）

2011年から2024年 参加実績数  
 認知症の人：447名  
 家族：207名

合計 654名

2024.7.26現在

活動形態の模索  
 参加者ニーズ探索

早期認知症の人と  
 家族向け教室  
 （もの忘れ教室  
 クリニカルPilot）

認知症の人：51名  
 家族：51名

認知症の人の  
 家族向け教室  
 （Pilot）

認知症の人の  
 家族向け教室  
 （RCT）

家族：249名

②認知症の人と  
 家族ペアに対する教室  
 （AMED：Pilot）

②  
 認知症の人：9名  
 家族：9名

認知症の人：101名  
 家族：101名

①認知症の人の  
 家族向け教室  
 （茶話会）

認知症の人と  
 家族ペアに対する教室  
 （AMED：RCT）

認知症の人と  
 家族ペアに対する  
 レクリエーションアプローチ  
 （Pilot）

New

New

2023—  
 認知症の人と  
 家族ペアに対する  
 レクリエーションアプローチ  
 （RCT）

2024—  
 多世代交流型  
 認知症の人と  
 家族に対する  
 レクリエーションアプローチ  
 （Pilot）

認知症の人：46名  
 家族：46名



# 国立長寿医療研究センターにおける家族教室の概要

## 基本コンセプト

脱：知識詰め込み型教育

脱：療養支援者Onlyの視点

脱：トップダウン式教育

インタラクティブラーニング  
(主体性)

介護者の  
心理面・社会面へのアプローチ  
(介護者も社会生活者の視点重視)

相互交流

# 家族教室プログラムのねらい

## 【知識獲得】

認知症の疾患や治療方法

認知症の進行予防方法

ストレスマネジメント

家族が有する力の強化  
(エンパワメント)

## 【情報収集】

適した社会資源の

利用方法、活用方法

## 【セルフヘルプ】

介護感情や経験の共有

同じ経験を有する者同士の  
支え合い・心のケア

## 【スキル習得】

認知症の人との  
コミュニケーション方法

BPSDの対応方法

# NCGG-Universal Community (NCGG-UniCo) コンセプト

すべての人に社会参加とウェルビーイングを

認知症やさまざまな障害があっても社会生活や経済生活を継続、  
認知症スティグマ軽減とウェルビーイングを目指す環境への介入と検証

## 共生社会実現へ

認知症スティグマ  
軽減

ウェルビーイング  
向上

期待される成果

地域(企業)活  
性化

社会参加・  
肯定的交流

- 坂を緩やかに
- 暮らすだけで  
自然とできる

## 地域の店舗・施設



導入

## 共創開発例

だれにでも  
優しいトイレ

わかりやすい  
店舗コミュニケー  
ションプログラム

スタッフ1 山

スタッフ2 飛行機 電車

スタッフ3 名所 食事 買い物

わかりやすい  
表示方法

誰でも楽しめる  
交流プログラム・  
交流機会創出

認知機能低下対応  
外出支援・買い物支援  
アプリ

など

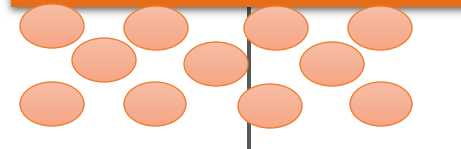
## UniCoネットワーク

コンソーシアム  
(各プロジェクトの情報共有・相談の場)

多角的な共創ワーキング



ご意見バンク(認知症の人と家族が  
グループや個人で参加)



勉強会  
(情報発信・学習・気づきの場)

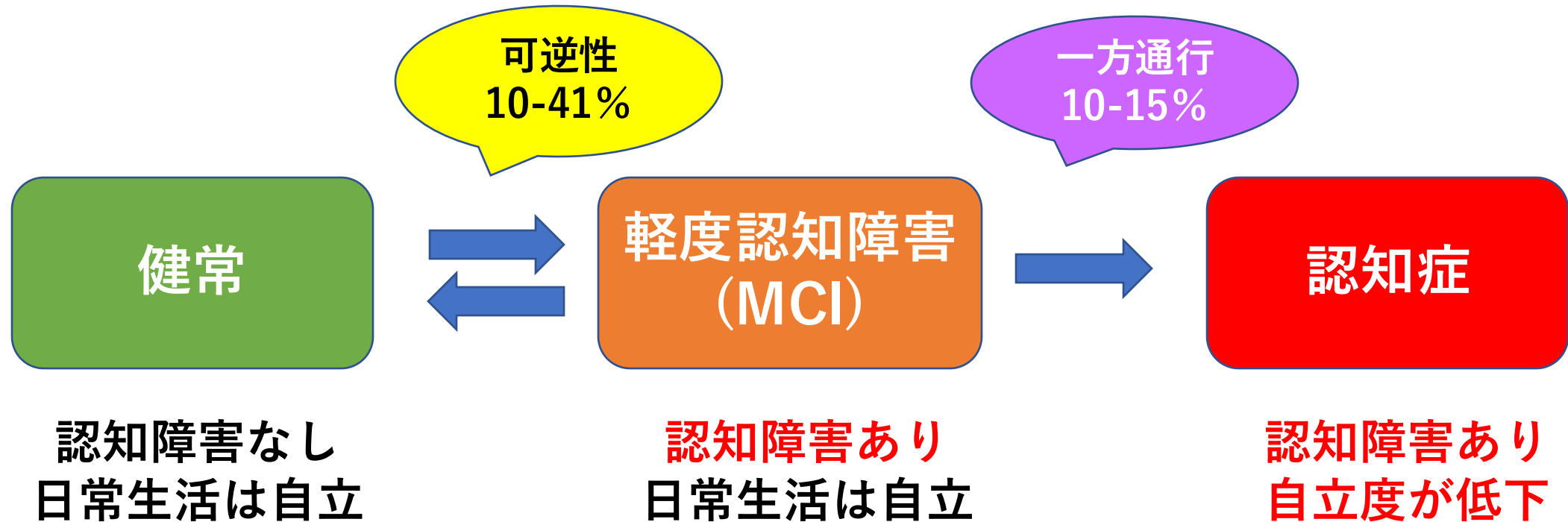
UniCoネットワークから派生する新たな共創開発

情報提供・参加の働きかけ

参加・新規立ち上げ

# 認知症予防に向けたアプローチ

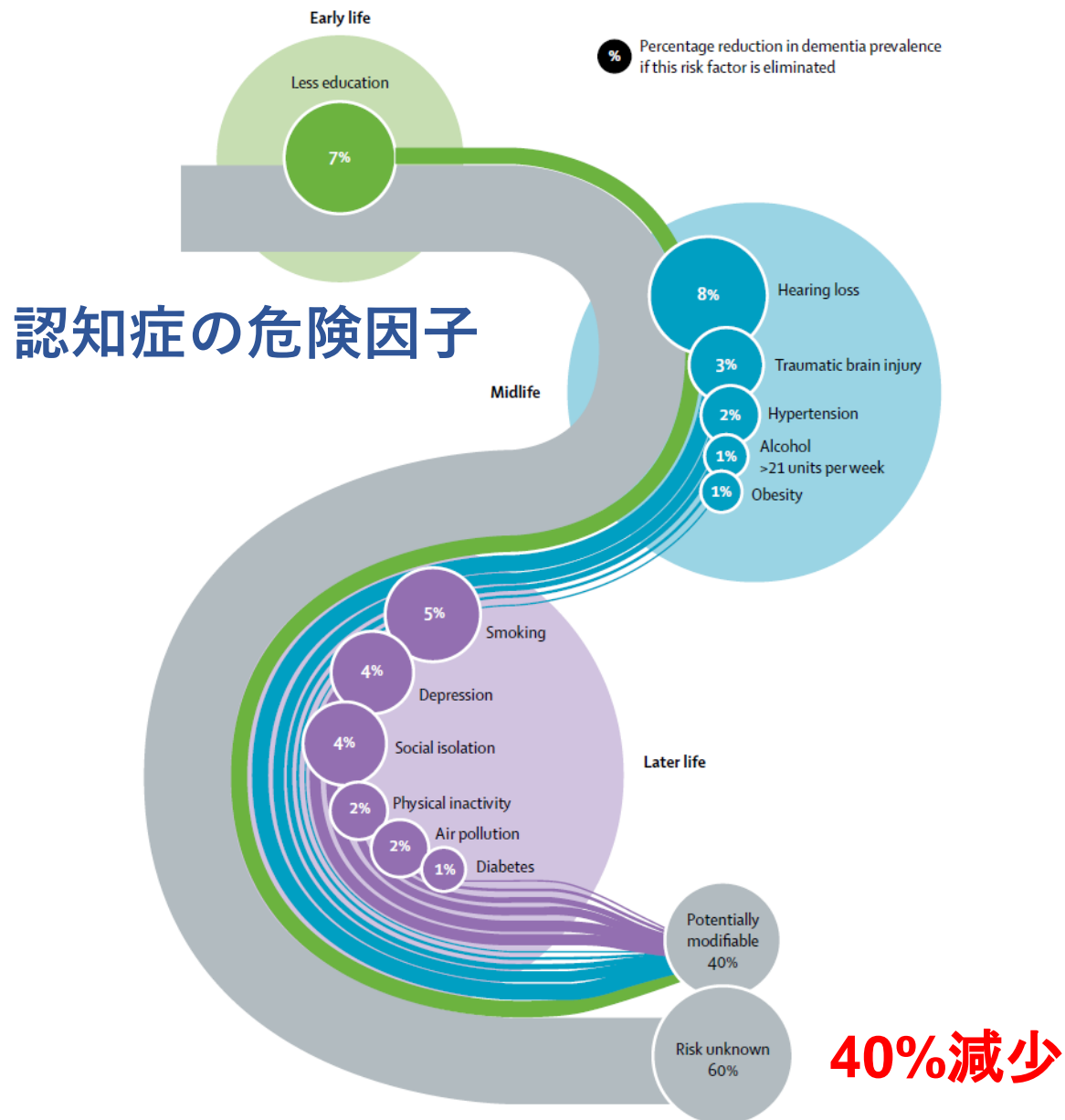
# 認知症のリスク低減（予防）とは？



認知症のリスク低減（予防）とは、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！

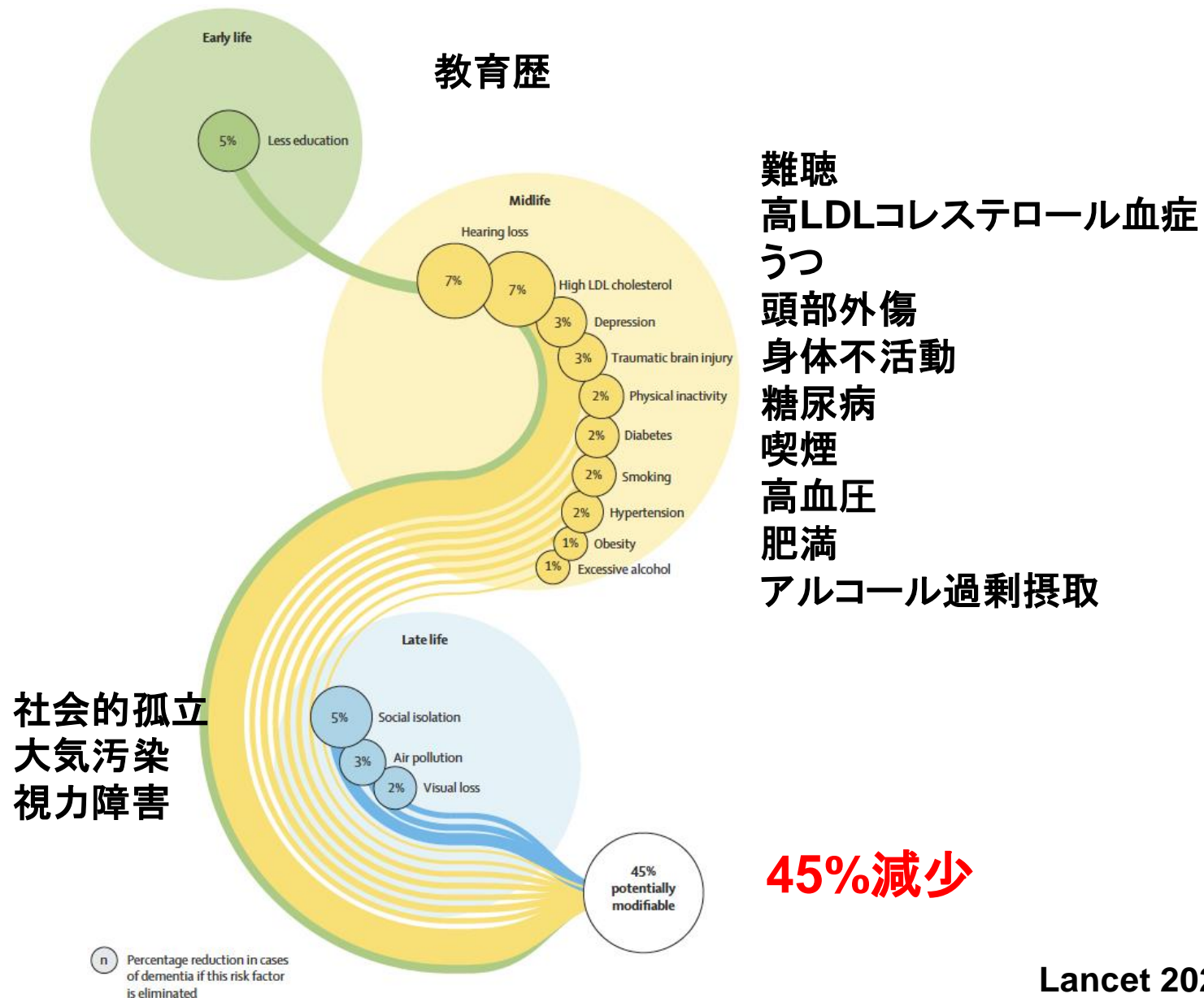


# 認知症の修飾可能な危険因子

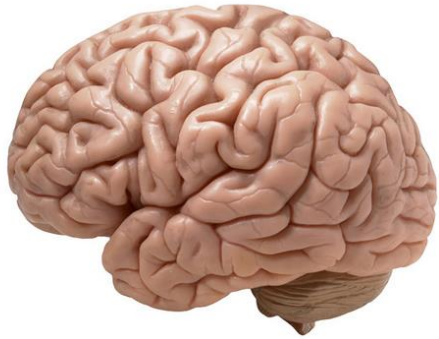


危険因子	リスク比 (95% CI)	人口寄与割合
<b>早期 (45歳未満)</b>		
低教育歴	1.6 (1.3-2.0)	7.1%
<b>中年期 (45-65歳)</b>		
聴力障害	1.9 (1.4-2.7)	8.2%
外傷性脳損傷	1.8 (1.5-2.2)	3.4%
高血圧	1.6 (1.2-2.2)	1.9%
アルコール過剰	1.2 (1.1-1.3)	0.8%
肥満 (BMI ≥ 30)	1.6 (1.3-1.9)	0.7%
<b>高齢期 (&gt; 65歳)</b>		
喫煙	1.6 (1.2-2.2)	5.2%
うつ	1.9 (1.6-2.3)	3.9%
社会的孤立	1.6 (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%

# 認知症の修飾可能な危険因子2024



# 脳と身体機能の重要な関係



# 歩行は様々な機能と関連する

Gait



## Clinical

- Mortality
- Hospitalization rate
- Geriatric syndromes
- Functional status
- Quality of life



## Cognitive

- Mild Cognitive Impairment (MCI)
- Alzheimer Disease (AD)
- Dementia
- Neuropsychological tests



## Physical

- Laboratory-based biomarkers
- Physical activity
- Sensorial impairments
- Falls



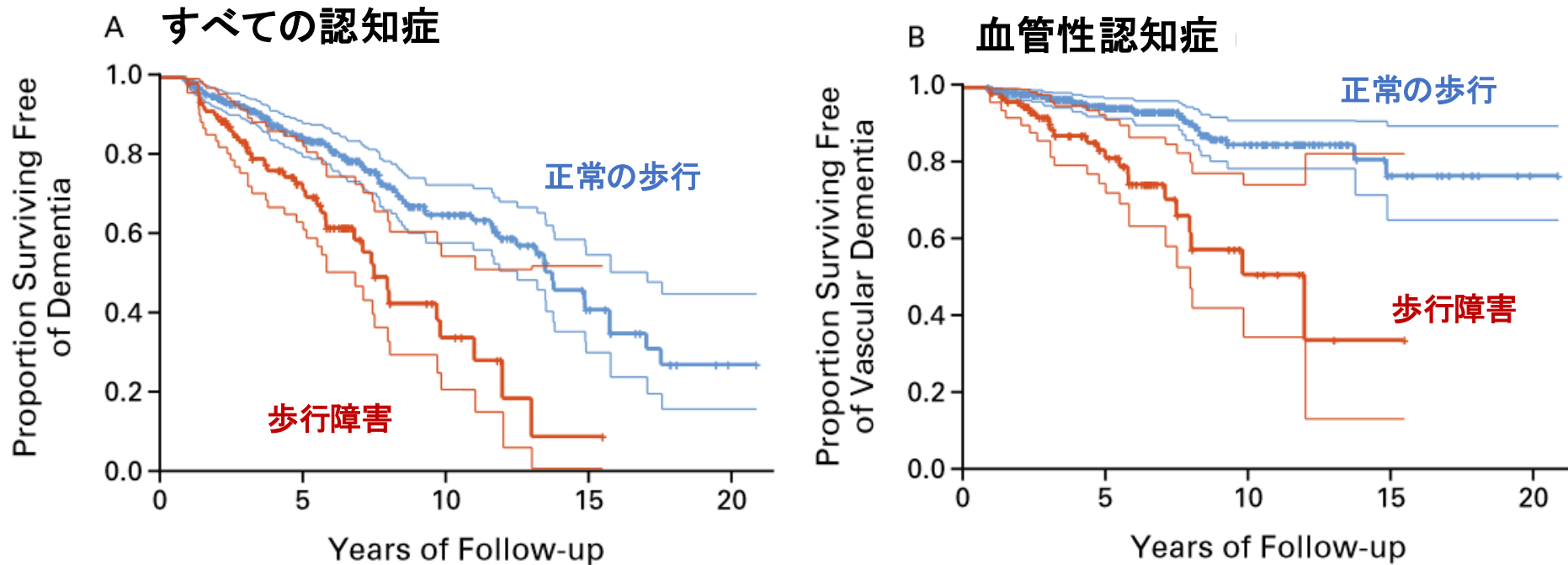
## Nutritional

- Malnourished status
- Diet energy/nutrient intakes
- Validated scales

# 歩行能力と認知機能



## 歩行障害と認知症の発症



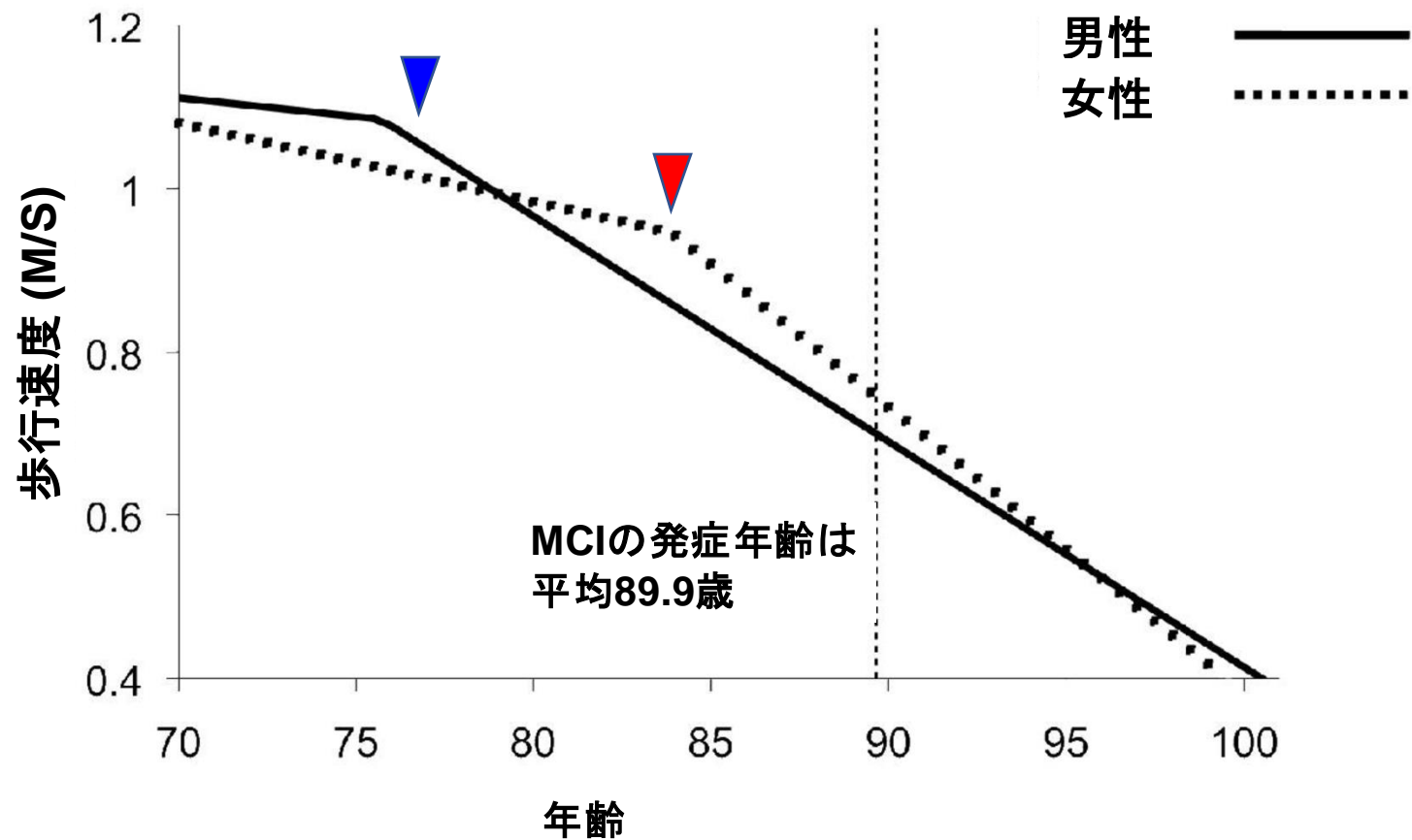
Verghese J et al. *N Engl J Med*, 2002

✓歩行能力の低下は、MCIや認知症のリスク因子の一つである

# 歩行速度の低下はMCIの発症に先行する



歩行速度は、MCIの5~15年前にガクンと落ちる



# 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)
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  
運動は1日60分、週2～3回、半年間以上続ける



# 認知機能低下と栄養

海外で認知症予防に有効と考えられている食事

食事パターン名	DASH ダイエット (Dietary approaches to stop hypertension diet)  米国国立衛生研究所(NIH)が開発した高血圧予防のための食事療法	地中海食 (Mediterranean diet)  地中海沿岸の人々が食べている伝統的な料理	MIND ダイエット (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet)  地中海食とDASH食をベースに、認知症予防を目的にモリス(栄養疫学研究者)らにより開発された食事
特徴	<p><b>推奨:</b> 野菜、全粒粉穀物、低脂肪乳製品</p>  <p><b>控えめに:</b> 食塩、アルコール、甘い菓子やジュース</p> 	<p><b>推奨:</b> オリーブオイル、全粒粉穀物、魚介、野菜、果物、赤ワイン、など</p>  <p><b>控えめに:</b> 肉類(赤身肉)</p> 	<p><b>推奨:</b> 全粒穀物、野菜、ベリー類、ナッツ類</p>  <p><b>控えめに:</b> 赤身肉、バター、チーズ、菓子類</p> 

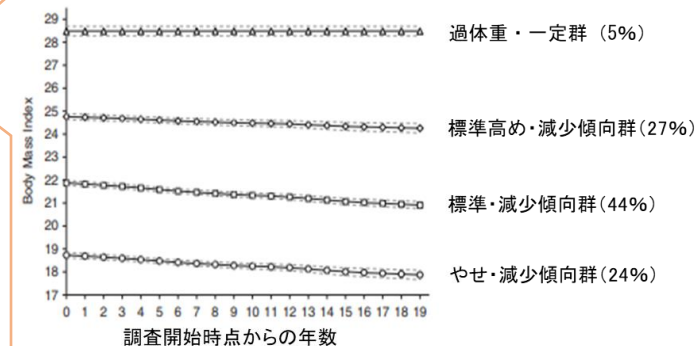
# 日本人の食・栄養学的指標の特徴

世界から見るとユニークな食文化



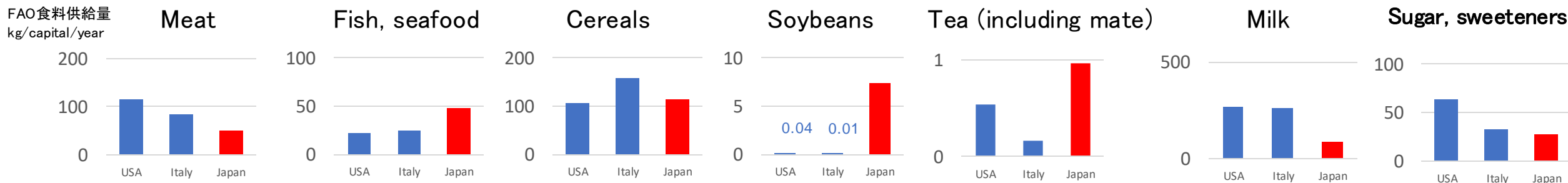
- ▶ 肥満者割合が低い
- ▶ 高齢者の多くは正常体重範囲で加齢とともに肥満度が低下

高齢者のBMI軌跡(類型化)



Murayama H, et al. Am J Epidemiol (2015)

- ▶ 赤身肉、特に飽和脂肪酸摂取量が少なく、豆類や茶類(砂糖なし)の摂取量多い



- ▶ 塩分摂取量や魚介類消費量は減少傾向だが、世界の中ではトップレベル

日本人の食と健康事象の関連を明らかにするためには日本人での研究が必要

# 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究

(National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)

## ◆ 研究コホートの目的

### 主目的

➢ 老化の進行過程を経時的に観察し記録する

### 副次的目的

➢ 老化・老年病の発症要因と予防策の解明

◆ 調査地域：愛知県大府市、知多郡東浦町

◆ 調査対象者：地域から性・年齢層化無作為抽出

◆ 初参加時の年齢：40歳～79歳

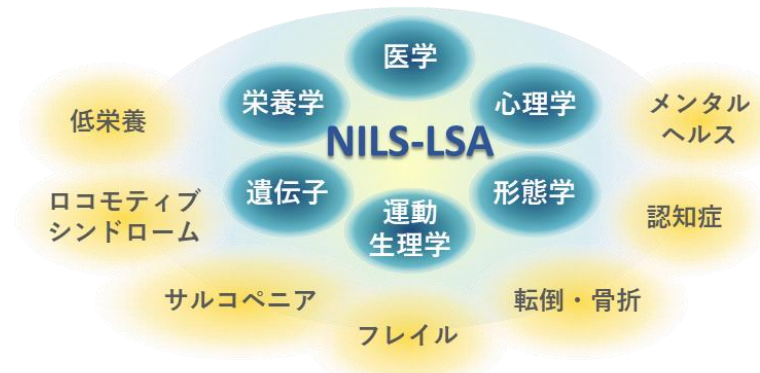
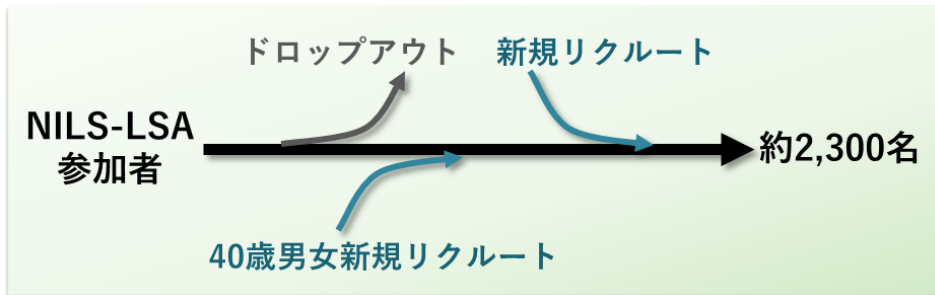
◆ 登録者数：3,983人

◆ 第1次調査(1997～2000)参加者数

年齢	男性	女性	合計
40-49歳	291	282	573
50-59歳	282	279	561
60-69歳	283	285	568
70-79歳	283	282	565
合計	1,139	1,128	2,267



## ◆ ダイナミック・コホート (第1～7次調査)

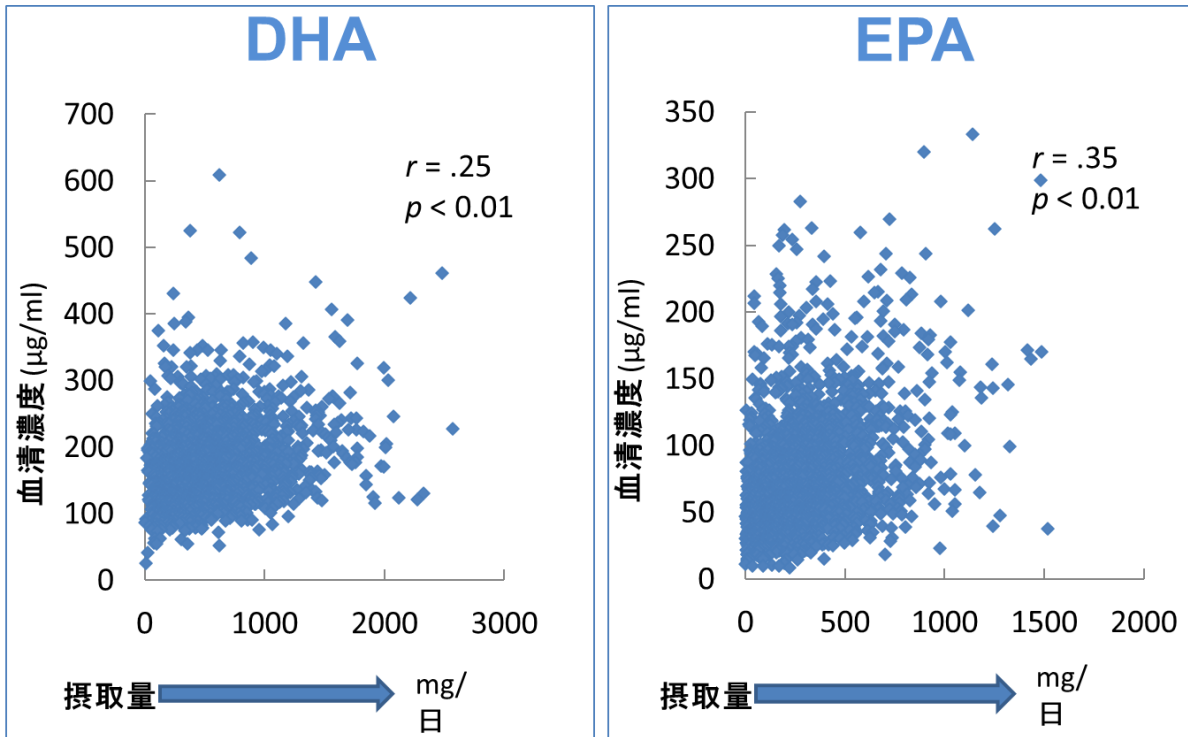


3日間食事記録調査  
(秤量法、写真記録併用)



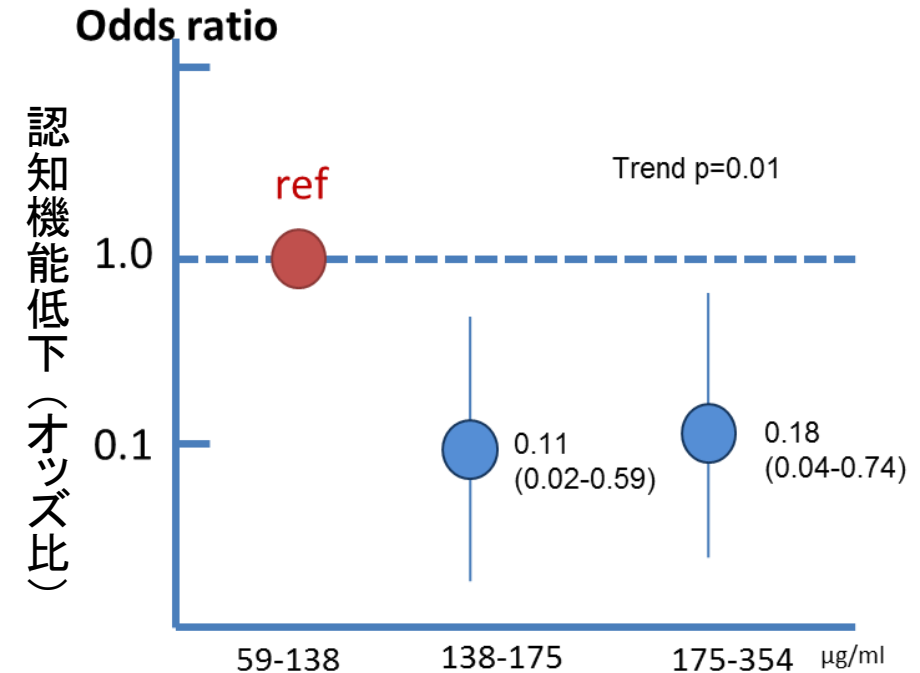
# 血清DHA濃度と認知機能低下リスク

## DHA, EPA摂取量と血清濃度の分布



Otsuka R, et al. Lipids (2013)

血清DHA濃度3群における(平均±SD)10.2±0.4年間の認知機能低下(MMSE23点以下)に対するオッズ比



## 血清中のDHA濃度

調整変数: ベースラインのMMSE、性、年齢、教育歴、喫煙、飲酒、肥満度、病歴(高血圧、脂質異常、糖尿病)

Otsuka R, et al. Eur J Clin Nutr (2014)

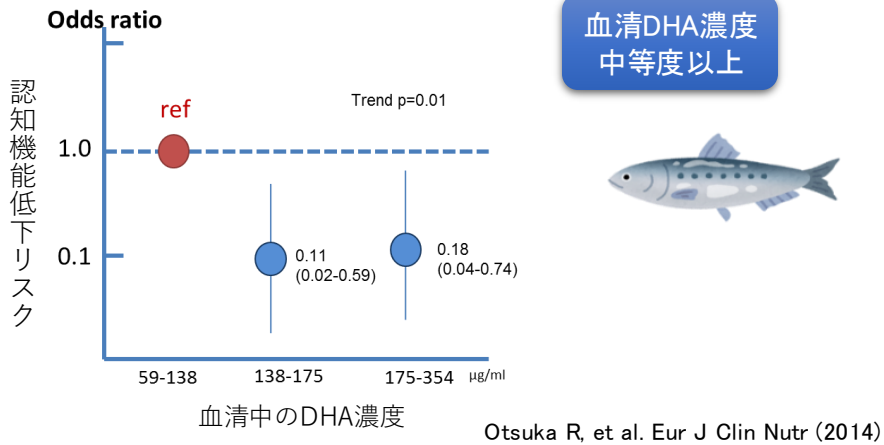
DHAやEPAを多く含む青魚等の摂取は  
認知機能低下リスクを抑制する





# 認知機能の保護効果を認めた食・栄養学的要因

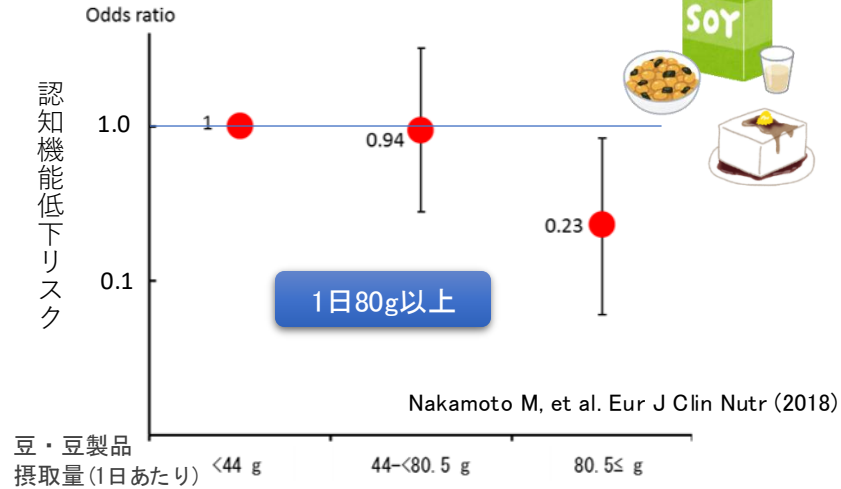
## ドコサヘキサエン酸(DHA)



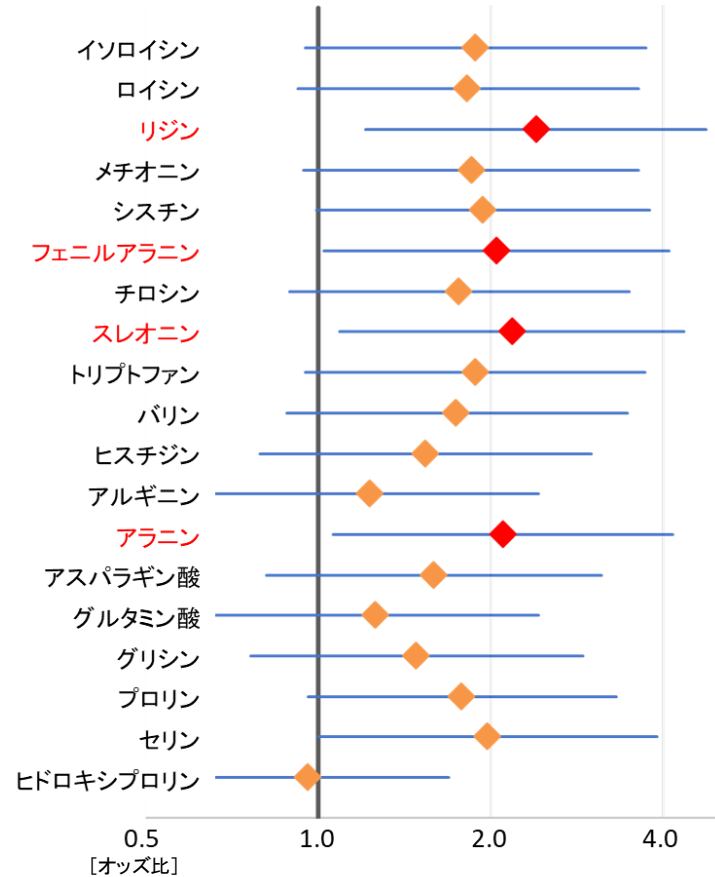
血清DHA濃度  
中等度以上



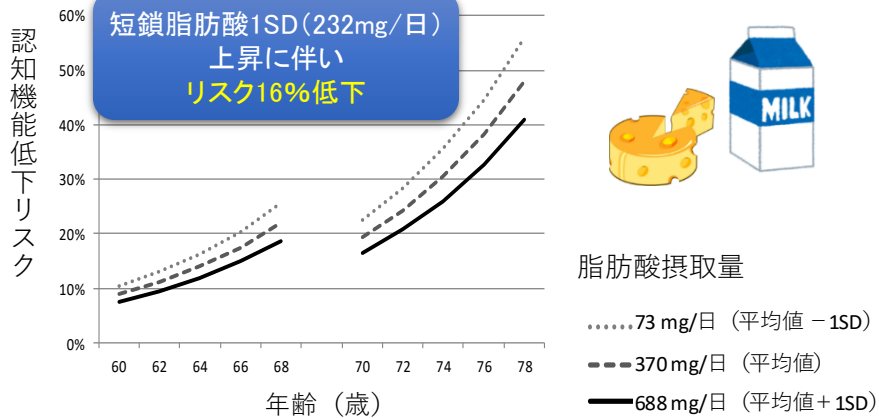
## 豆・豆製品



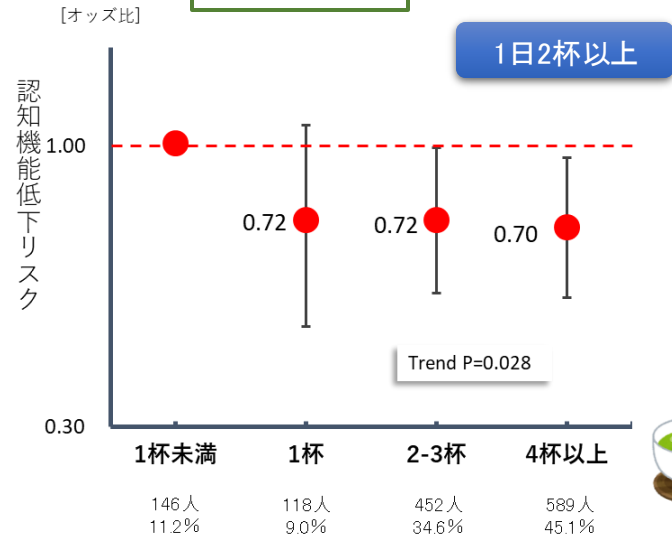
## アミノ酸(Lys, Phe, Thr, Ala)



## 短鎖・中鎖脂肪酸



## 緑茶



1日に摂取する緑茶の量

Shirai Y, et al. Public Health Nutr (2020)

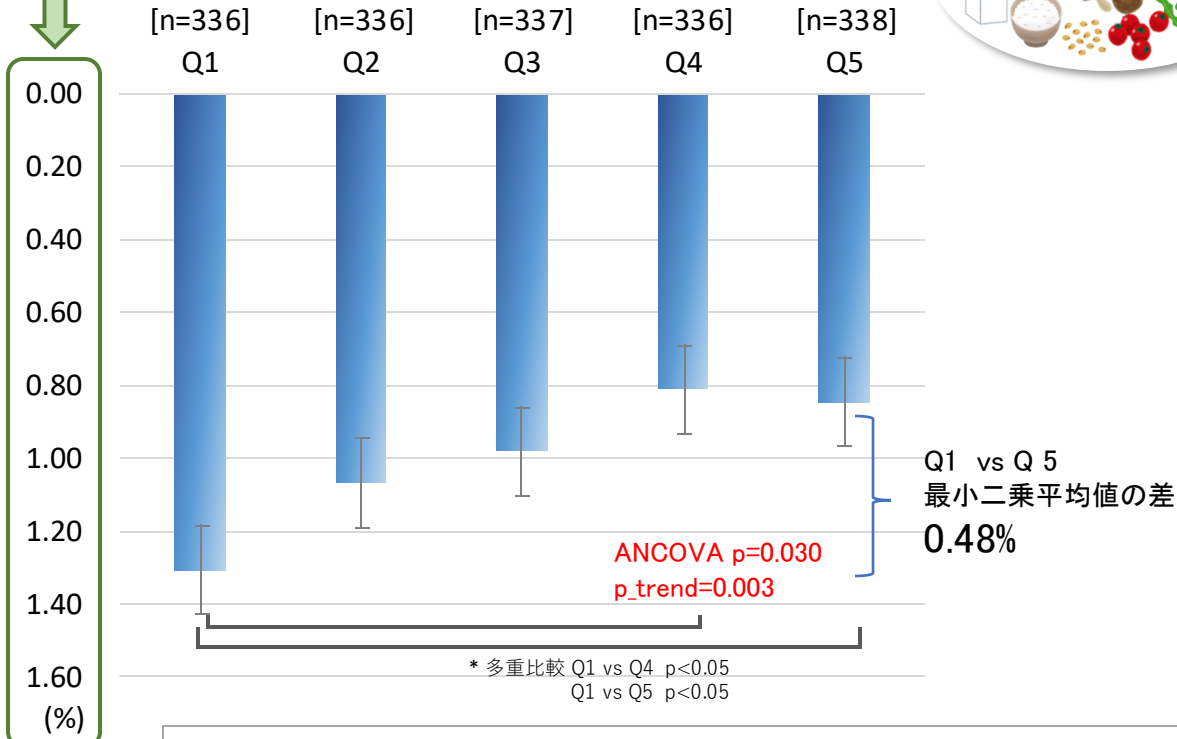
# 食品摂取の多様性と海馬萎縮

平均(SD) 追跡期間: 2.01 (0.12) 年

海馬萎縮 (%)

平均(標準偏差) 1.00 (2.27) %

食品摂取の多様性(性別5分位)

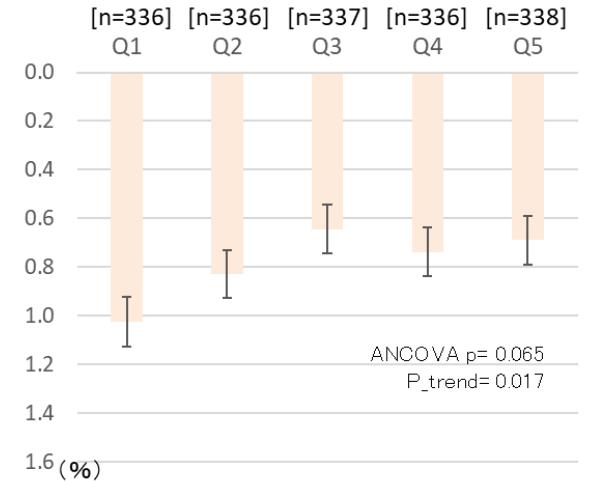


調整要因: 性、年齢、教育歴、喫煙有無、飲酒量、総身体活動量、既往歴 (脳血管疾患、心臓病、高血圧症、脂質異常症、糖尿病)

confer

灰白質萎縮 (%)

食品摂取の多様性(性別5分位)



認知症発症2年遅延

⇒ 認知症患者数を19%減少

Lewis F, et al. The Trajectory of Dementia in the UK – Making a Difference 2014.

認知症発症5年遅延

⇒ 認知症患者数を半減

R Brookmeyer, et al. Am J Public Health 1998.

本集団では海馬の年間萎縮率に相当

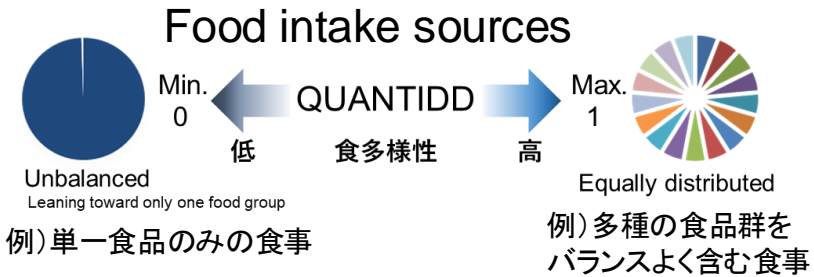
食多様性が低群では食生活改善により海馬の萎縮が約2年で0.5%程度抑制できる可能性

# 穀類摂取、食多様性と認知機能

## 食の多様性

### 食多様性スコア

#### Quantitative Index for Dietary Diversity (QUANTIDD)

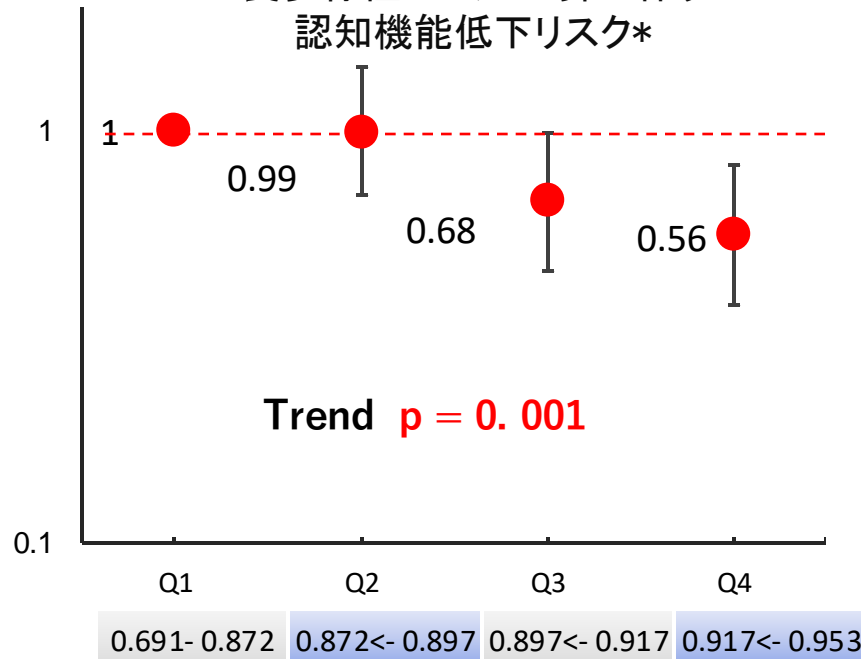


$$QUANTIDD = \frac{1 - \sum_j^n prop(j)^2}{1 - \frac{1}{n}}$$

where prop(j) is the proportion of food group(s) j that contribute to total energy or nutrient intake, n is the number of food groups, and j = 1, 2, ..., n.

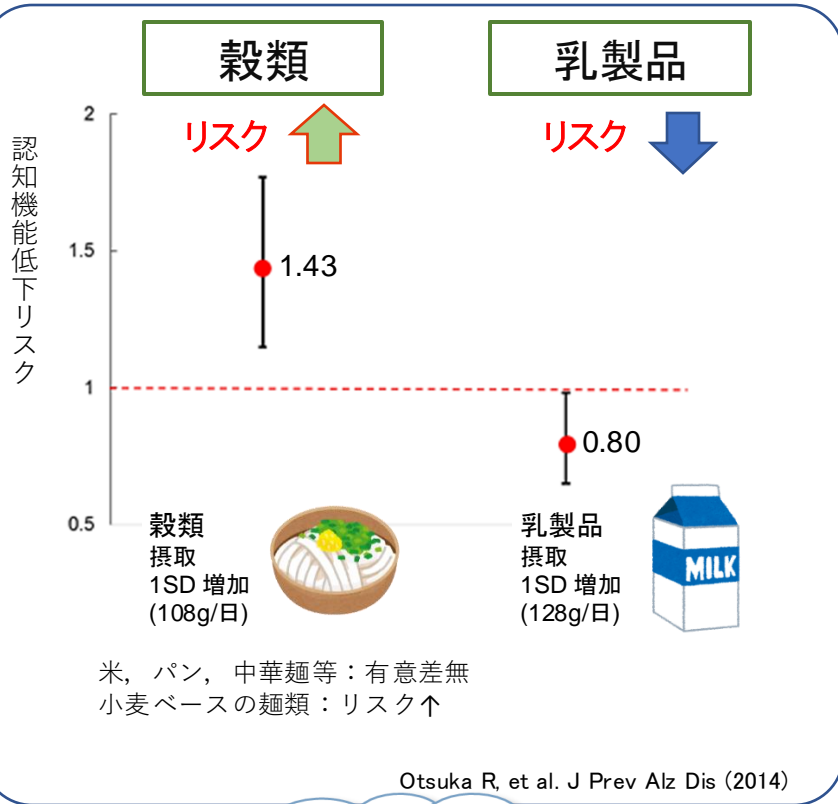
Katanoda K, et al. Nutrition (2006)

### 食多様性スコア 上昇に伴う 認知機能低下リスク\*



中高年期に様々な食品を  
摂取することは、認知機  
能低下リスクを抑制する

Otsuka R, et al. Geriatr Gerontol Int (2016)



副菜(おかず)が少ない食事が  
認知機能低下を促す?





# 伝統的日本食 と 要介護認知症

## 日本食スコア (wJDI9)

食品成分	1日の摂取量 (g)	
	< 性別中央値	≥ 性別中央値
米飯	0	-1
緑黄色野菜	0	3
魚介類	0	1
海藻	0	1
緑茶	0	1
牛肉・豚肉	1	0
果物	0	2
大豆・大豆製品	0	2
キノコ	0	1
スコアの範囲	-1 to 12	

Zhang S, Otsuka R, et al. Nutr J (2019)

## 日本食スコア性別3分位における認知症発症のハザード比 (HR)

参加者数	認知症発症 (%)	人年	主解析 <sup>a, b</sup> (n=1,504)			感度分析													
			追跡開始後10年以内の認知症発症を除外 <sup>a, b, c</sup> (n=1,419)			MMSEスコア28以上のみ <sup>a, b, d</sup> (n=980)			競合リスク解析 <sup>a, b, e</sup> (n=1,504)										
			HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値					
日本食スコア(連続変数)	1,504	225 (15.0)	16880.8	0.95	0.90	0.995	0.033	0.95	0.89	1.01	0.114	0.92	0.86	0.98	0.009	0.96	0.92	1.01	0.124
日本食スコアの3分位																			
T1	549	94 (17.1)	5992.8	1.00	Ref.	-	-	1.00	Ref.	-	-	1.00	Ref.	-	-	1.00	Ref.	-	-
T2	582	91 (15.6)	6505.3	0.97	0.72	1.31	0.848	0.97	0.66	1.43	0.891	0.82	0.52	1.28	0.384	0.97	0.72	1.32	0.856
T3	373	40 (10.7)	4382.7	0.58	0.40	0.86	0.006	0.56	0.34	0.93	0.024	0.52	0.34	0.80	0.003	0.62	0.42	0.92	0.017

a Cox比例ハザードモデル

b 調整要因: 性、APOE、BMI、既往歴(脳卒中、高血圧、脂質異常症、糖尿病)、参加調査時期、喫煙、飲酒量、総身体活動量、教育年数、抑うつ、配偶者、エネルギー摂取量、MMSEスコア(ベースライン情報)

c 追跡開始後10年以内の認知症発症を除外した集団での解析

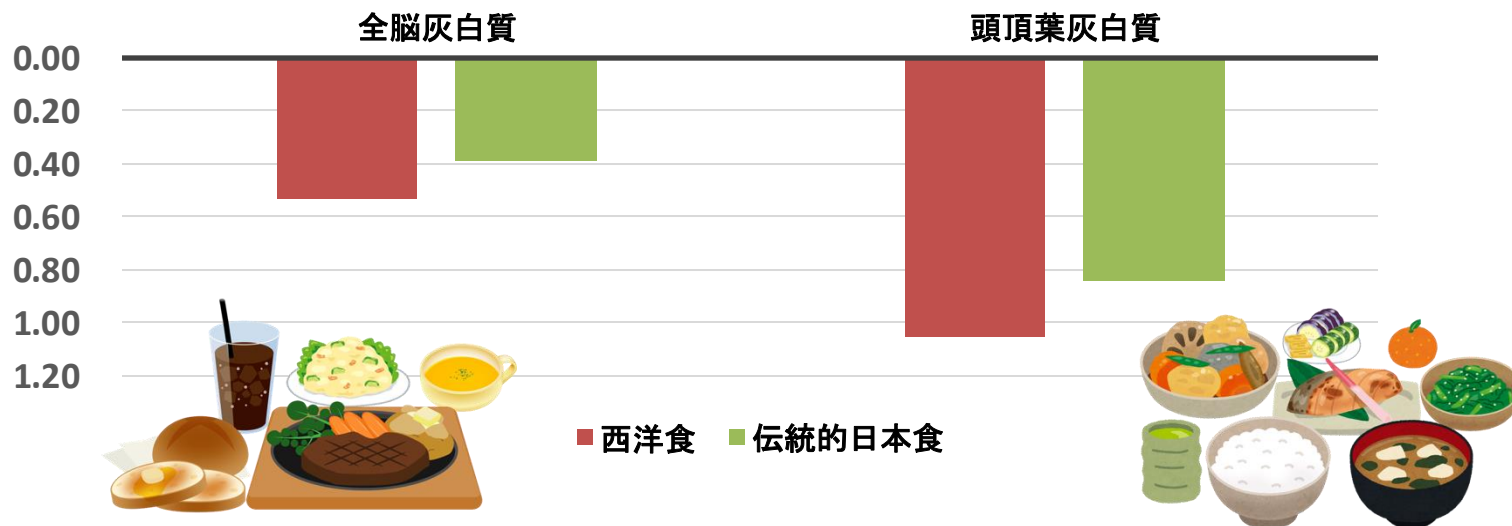
d ベースライン時のMMSEスコアが28以上の参加者のみを対象とした解析

e その他の要介護認定や死亡は競合イベントとして扱った解析

Zhang S, Otsuka R, et al. Eur J Nutr (2023)

# 伝統的日本食 と 脳容積

## 脳容積の年間萎縮率 (%)



伝統的日本食は、西洋食に比し、灰白質容積の減少や頭頂葉容積の減少を抑制

Zhang S, Otsuka R, et al. Nutr J(2024)

# 健康長寿と認知症予防のための多因子介入

身体・認知訓練

社会参加

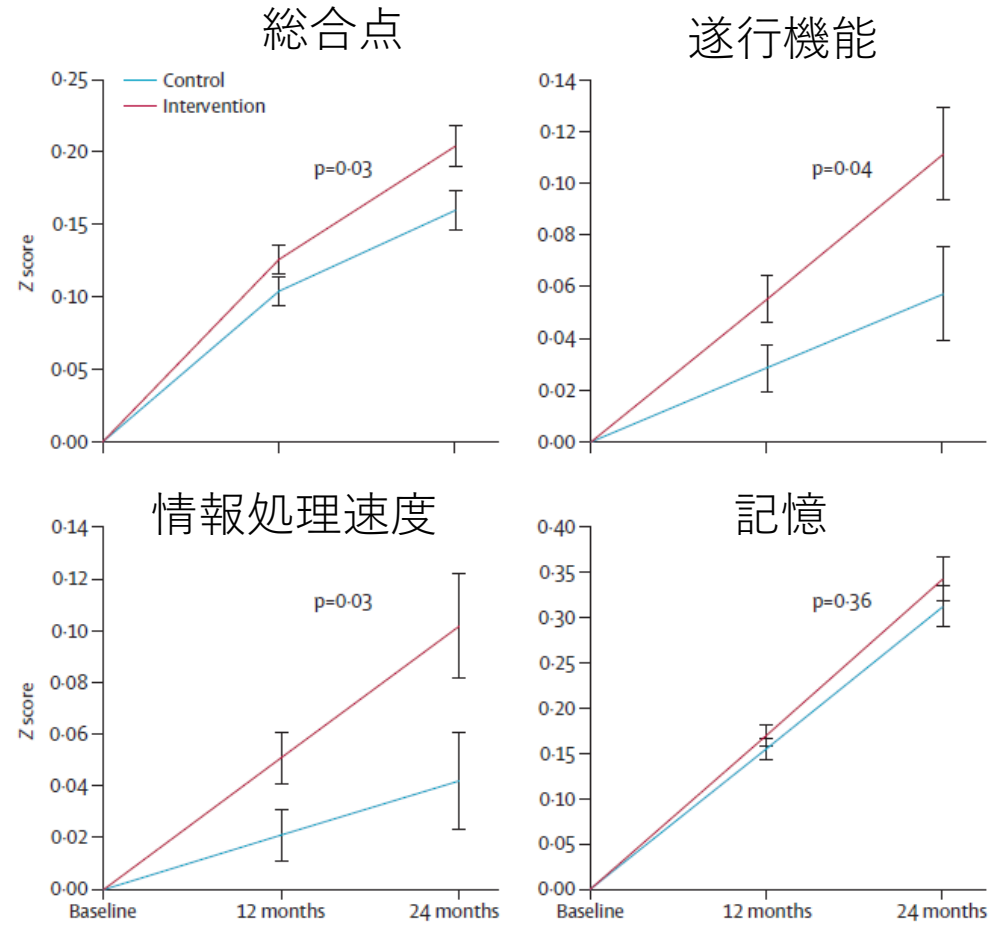
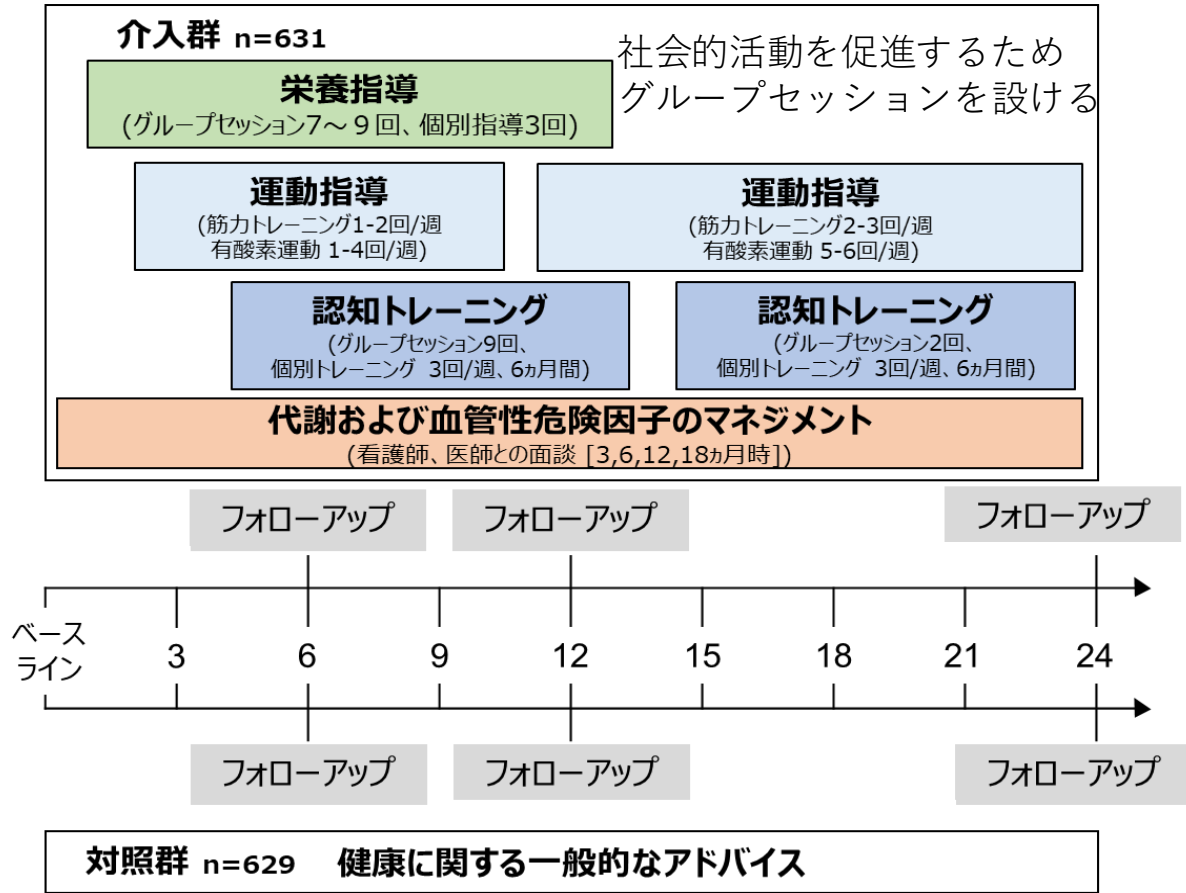
慢性疾患管理



栄養管理

予防サービス

# FINGER研究



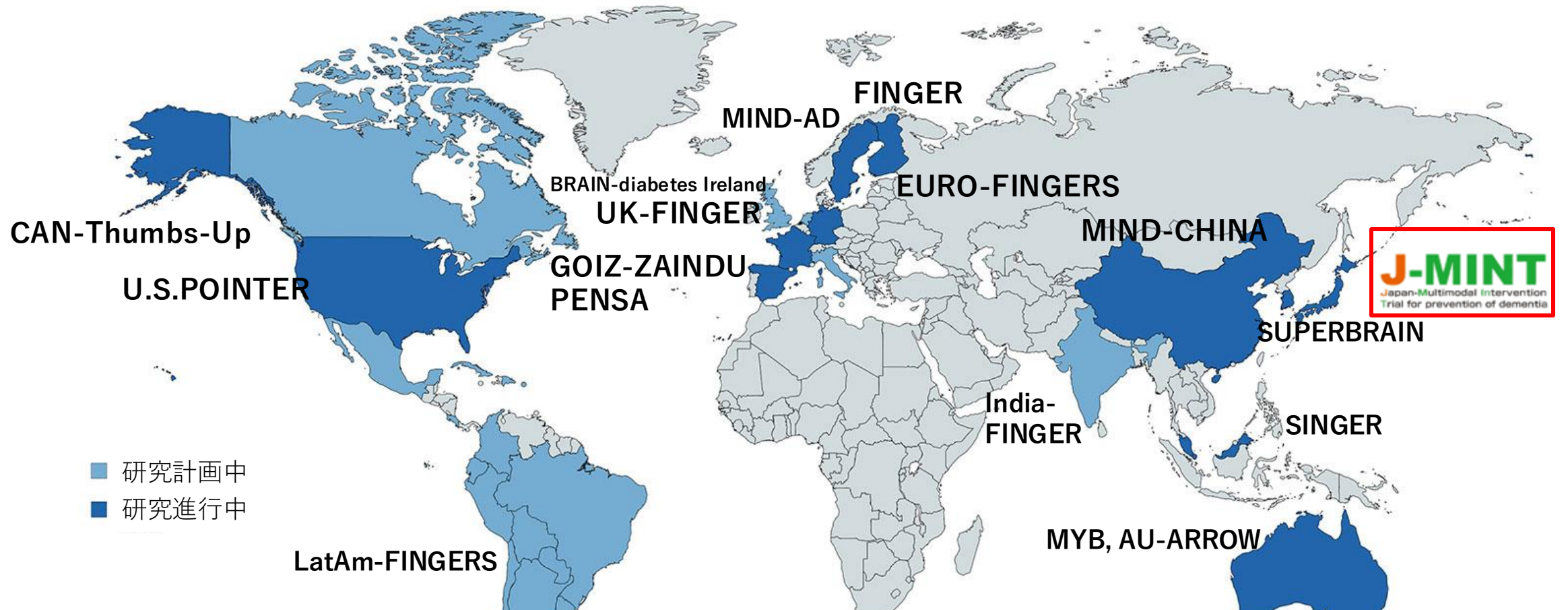
Ngandu T, et al. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63

**アドヒアランスが良好なグループでは、記憶機能も改善**

Rosenberg A, et al. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):263-270.

Ngandu T, et al. *Alzheimers Dement*. 2021. doi: 10.1002/alz.12492.

# World-Wide FINGERS Network



ライフスタイル・文化的背景が異なる様々な国で多因子介入研究  
世界で60か国以上が参加する全世界的な認知症予防の活動へと進展

Developed by the FINGERS Brain Health Institute. Created with mapchart.net

Kivipelto M, et al. *Alzheimers Dement* 2020; 16(7):1078-1094.

**研究デザイン** 18か月間のランダム化比較試験

**研究参加施設**

- 国立長寿医療研究センター
- 名古屋大学
- 名古屋市立大学
- 藤田医科大学
- 東京都健康長寿医療センター

**選択基準**

- 65-85歳
- 軽度の認知機能低下を有する（NCGG-FATで1ドメイン低下）
- Mini-Mental State Examination（MMSE） $\geq 24$ 点
- 認知症の診断を受けていない

**研究目的**

1. 多因子介入プログラムの認知機能低下抑制に対する有効性の効果検証
2. 認知機能改善・低下のメカニズムの解明  
（血液バイオマーカー, ゲノム解析, オミックス解析, 脳画像解析）
3. 新たな認知症予防のサービスの創出・社会実装  
（民間企業と共同研究）

**主要アウトカム** 初回評価から18ヵ月評価の認知機能のコンポジットスコアの変化量



# 結果：対象者の選択フロー

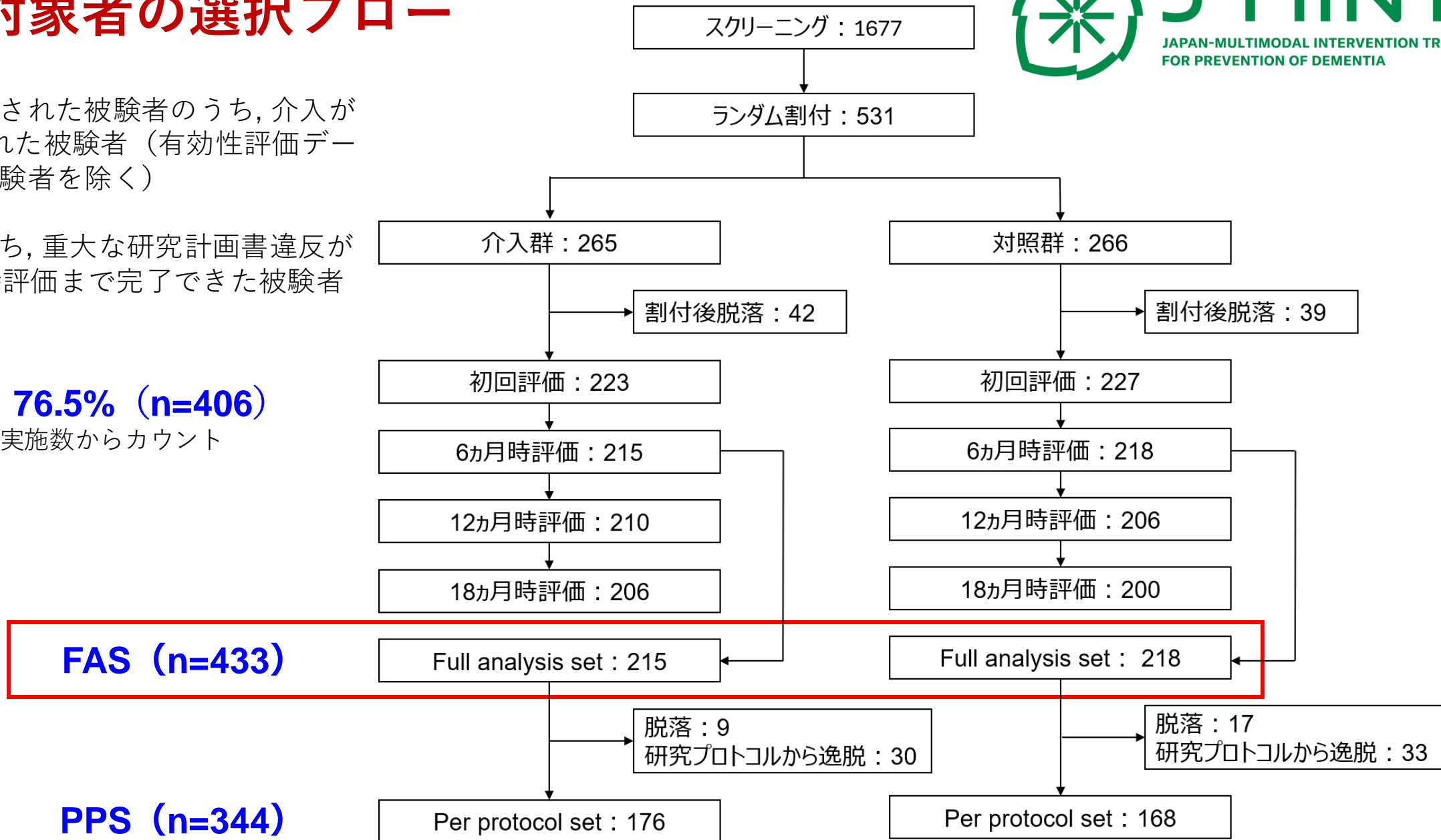


**FAS**：無作為化された被験者のうち、介入が1回以上実施された被験者（有効性評価データが全くない被験者を除く）

**PPS**：FASのうち、重大な研究計画書違反がなく、18か月時評価まで完了できた被験者

**試験継続率：76.5% (n=406)**

※神経心理検査の実施数からカウント



# 結果：主要評価項目

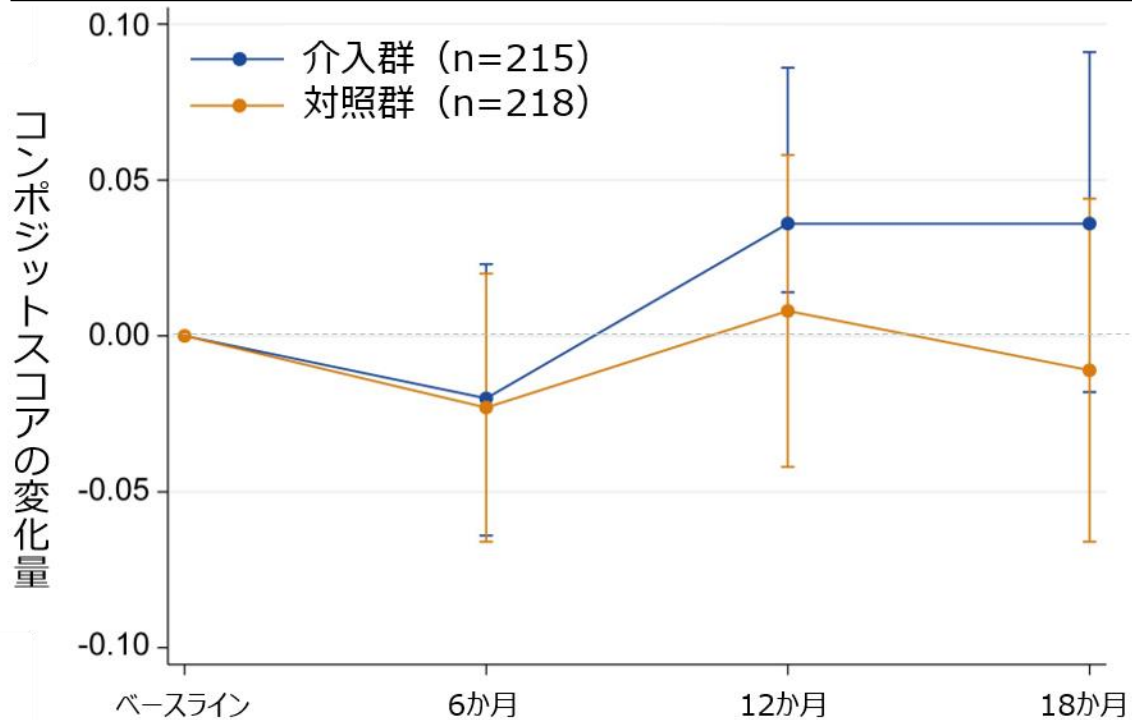
介入群と対照群における、ベースラインから18か月評価までのコンポジットスコア（※）の変化量の差を検討

※コンポジットスコア：MMSE, FCSRT, 論理的記憶, DSST, TMT, 数唱, 単語想起のZスコアの平均値

## 主要評価項目の解析結果

Mean difference (95%CI)      p値

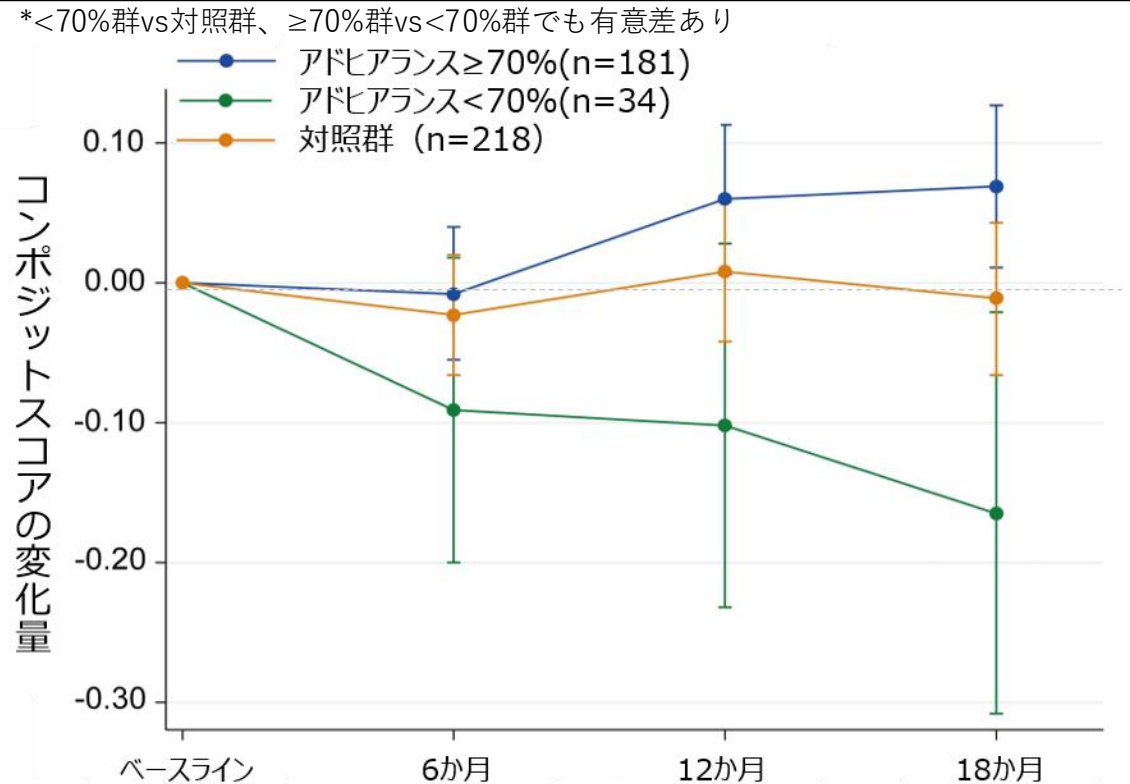
介入群 vs 対照群      0.047 (-0.029 to 0.124)      0.226



## 運動教室アドヒアランス別の層別結果

Mean difference (95%CI)      p値

≥70%群 vs 対照群      0.080 (0.001 to 0.159)      0.047



## 結果：副次評価項目および部分集団解析

### 副次アウトカムの解析結果

副次評価項目	対照群と比較した結果*
食多様性スコア	増加
MNA-SF (栄養状態)	-
CNAQ (食欲)	-
GDS-15 (抑うつ症状)	-
LSNS-6 (社会的つながり)	-
EQ-5D (健康関連QOL)	-
社会参加	増加
HHIE (難聴によるハンディキャップ)	低下
BMI	低下
除脂肪量	増加
脂肪量	-
収縮期血圧	低下
拡張期血圧	-
歩行速度	-
握力	-
5回立ち上がりテスト	- (低下、 $p = 0.059$ )
基本的・手段的ADL障害の新規発生	-
身体的フレイルの新規発生	- (低下、 $p=0.089$ )
社会的・オーラルフレイルの新規発生	-

\* 統計学的有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められた項目は結果を記載し、赤字で強調

### 部分集団解析の結果

層別因子	グループ	介入効果の有無*
年齢	65-74歳 (n=221)	- ( $p=0.066$ )
	75-85歳 (n=212)	-
教育年数	≤9年 (n = 79)	-
	>9年 (n = 354)	-
組み入れ時の認知機能	1.0–<1.5 SD (n = 162)	-
	≥1.5 SD (n = 271)	- ( $p=0.084$ )
記憶障害の有無	Amnestic (n = 170)	-
	Non amnestic (n = 263)	-
APOE	APOE ε4 noncarrier (n = 302)	-
	APOE ε4 carrier (n = 124)	○
Aβ	<0.376 (n = 217)	-
	≥0.376 (n = 89)	-
pTau181	<2.222 pg/mL (n = 211)	-
	≥2.222 pg/mL (n = 94)	-
NfL	<23.594 pg/mL (n = 192)	-
	≥23.594 pg/mL (n = 114)	-
GFAP	<278.105 pg/mL (n = 230)	-
	≥278.105 pg/mL (n = 74)	○

\* 統計学的有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められた項目は○を記載し、赤字で強調

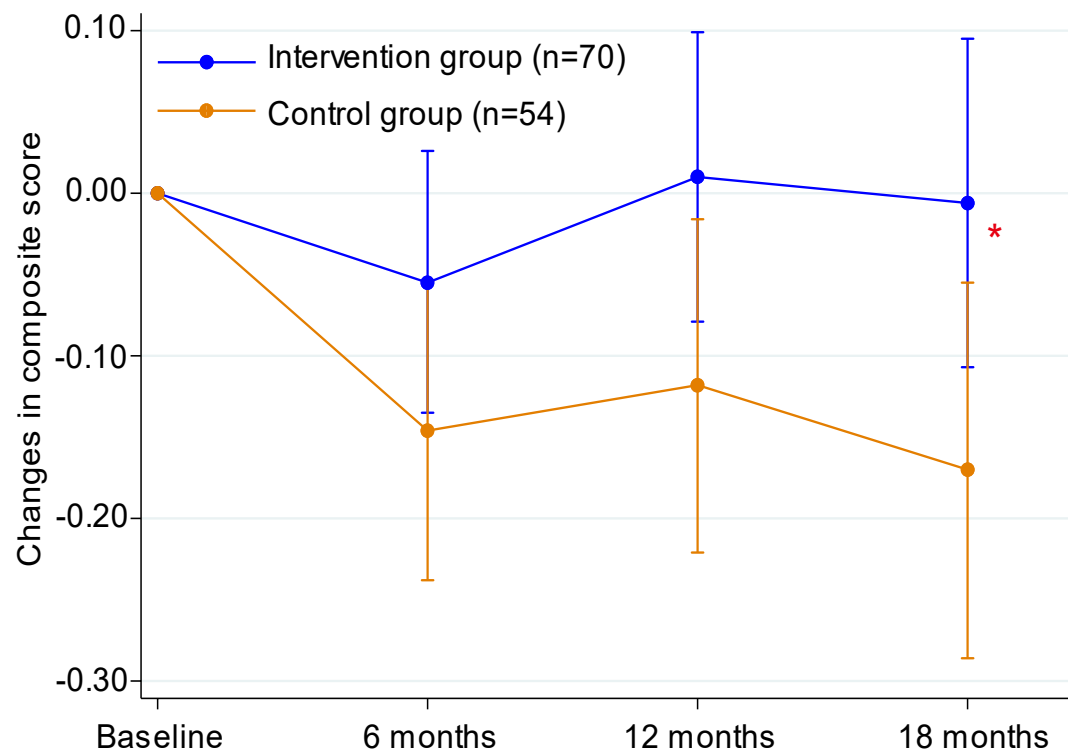


# 結果：部分集団解析 -APOE

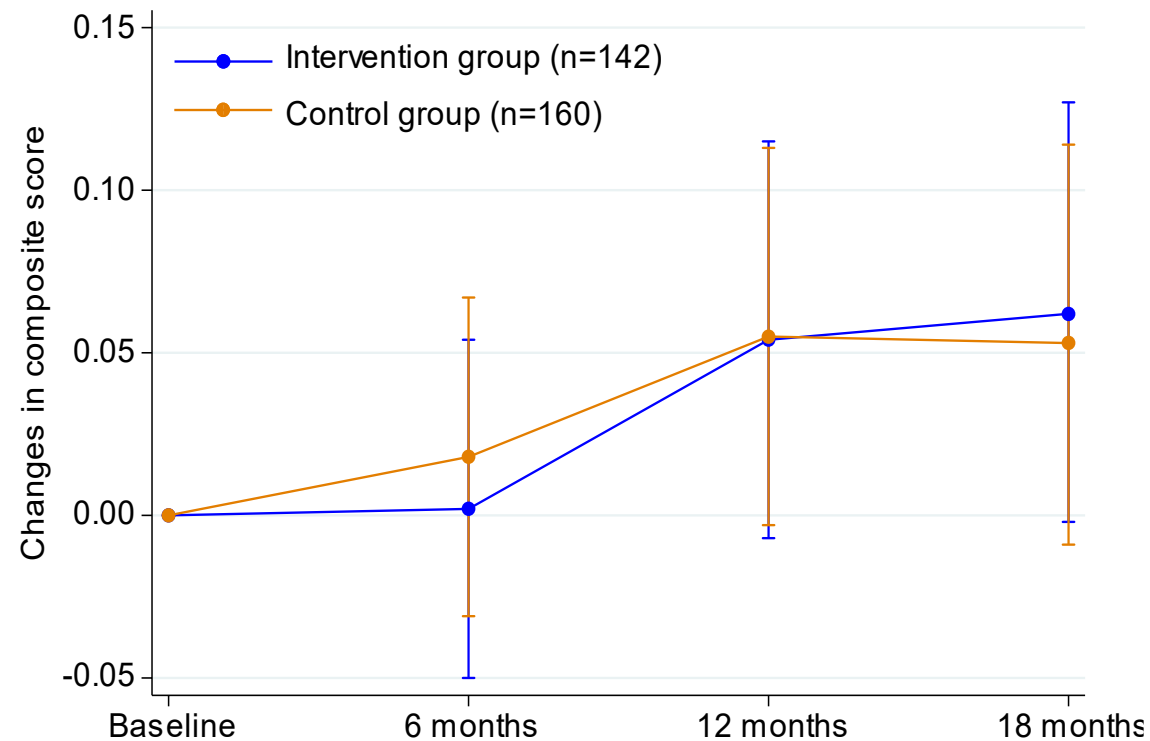
	介入群	対照群	Mean differences	p value
<b>APOE</b>				
APOE ε4 non-carrier (n = 302)	0.062 (-0.002 to 0.127)	0.053 (-0.009 to 0.114)	0.009 (-0.079 to 0.098)	0.834
APOE ε4 carrier (n = 124)	-0.006 (-0.107 to 0.095)	-0.17 (-0.286 to -0.055)	<b>0.164 (0.011 to 0.317)</b>	<b>0.035</b>

統計学的有意差 (P<0.05) をもって改善した項目は赤字、低下した項目は青字で強調

**APOE ε4 carrier**



**APOE ε4 non-carrier**

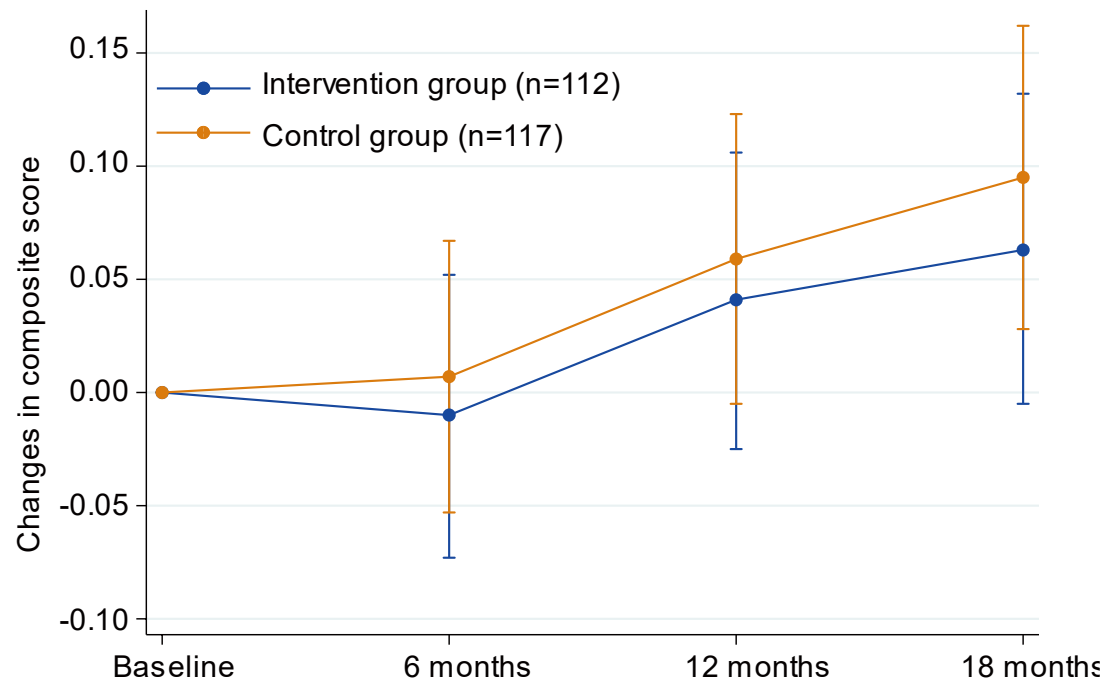


# 結果：部分集団解析 –GFAP

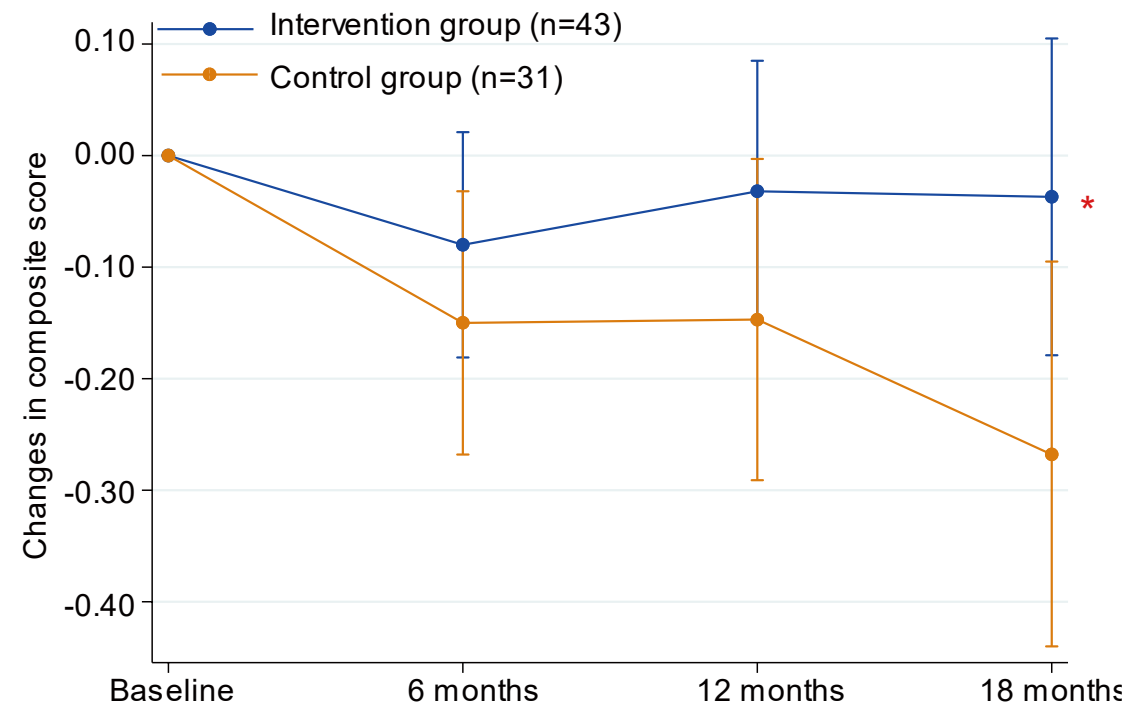
	介入群	対照群	Mean differences	p value
<b>GFAP</b>				
<278.105 pg/mL (n = 230)	0.068 (-0.000 to 0.136)	0.095 (0.028 to 0.161)	-0.027 (-0.118 to 0.065)	0.567
≥278.105 pg/mL (n = 74)	-0.037 (-0.179 to 0.105)	-0.268 (-0.440 to -0.095)	0.231 (0.009 to 0.453)	0.042

統計学的有意差 (P<0.05) をもって改善した項目は赤字、低下した項目は青字で強調

**GFAP < 278.105 pg/mL**



**GFAP ≥ 278.105 pg/mL**



## まとめ

- J-MINT研究は、MCIを対象とした世界で初めての多因子介入
- 運動教室の参加率が70%以上の介入群では、70%未満の群および対照群と比較し、認知機能が有意に改善 → **アドヒアランスが重要**
- 認知機能のみならず、食の多様性、BMI、体組成、歩行速度、身体的フレイルの発生でも改善 → **多因子介入はフレイル予防にも有効**
- APOE4キャリアー、GFAP高値群において、介入による認知機能の改善・維持効果は顕著 → **レスポンドナーの特徴(他にも、高血圧、高血糖、フレイル)**
- 多因子介入のレスポンドナーは、総じて認知症リスクの高い群 → **レスポンドナーに焦点したリアルワールドでの有効性検証(社会実装)が必要**



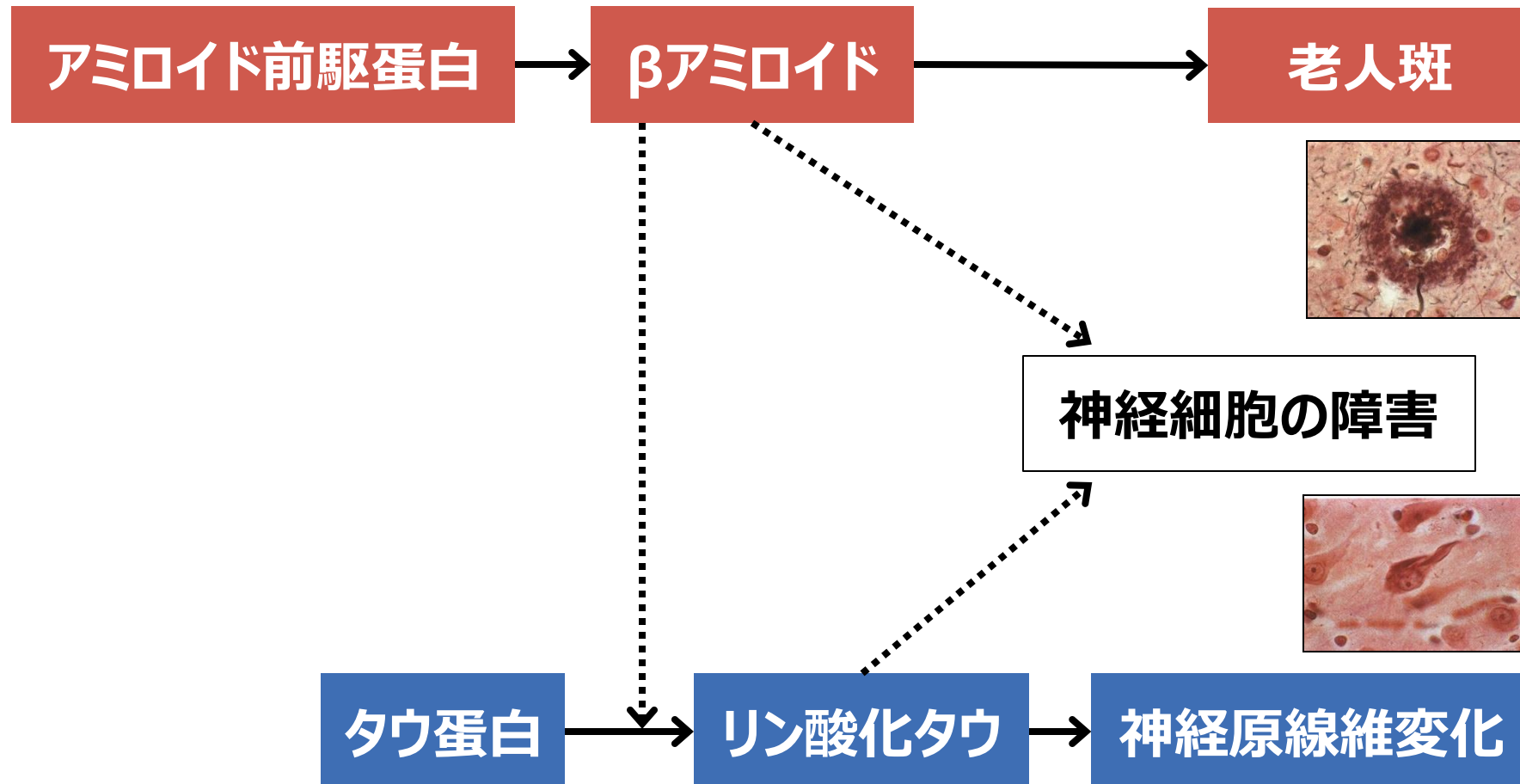
広く国民に発信 治療やケアの均てん化を目指す

**アルツハイマー病新薬「レカネマブ」承認  
令和5年9月25日**

# ■ アルツハイマー病で推測される病態

## アミロイド仮説とタウ仮説

認知症サポート医養成研修資料より



アミロイドやタウを減少させられれば、神経障害を抑制？

# ■ 主な抗アミロイド抗体薬

Arndt et al. (Scientific Reports. 2018)  
松本ら. (臨床神経. 2012) の表を改変

名称	開発企業	抗体	エピトープ	Aβ選択性 (Monomer, Aggregate)	投与経路	進行状況
バピネズマブ	ファイザー	ヒト化	N末端 (1~5)	A, M	点滴 静注	開発中止
<b>ソラネズマブ</b>	イーライ リリー	ヒト化	中央部分 (13~28)	M » A	点滴 静注	開発中止
ポネズマブ	ファイザー	ヒト化	C末端 (33~40)	M » A	点滴 静注	開発中止
ガンテネルマブ	ロシュ	完全 ヒト型	N末端 中央部分	A > M	皮下注	開発中止 Phase 3
クレネズマブ	ロシュ	ヒト化	中央部分 (12~23)	A, M	点滴 静注	開発中止
<b>アデュカヌマブ</b>	バイオ ジェン	完全 ヒト型	N末端 (3~7)	A » M	点滴 静注	FDAのみ 承認
<b>レカネマブ</b>	エーザイ	ヒト化	Aβプロト フィブリル	A » M	点滴 静注	<b>申請 手続きへ</b>



# Lecanemab (レカネマブ)

2022年11月30日、CTADとNEJMにおいて同時発表

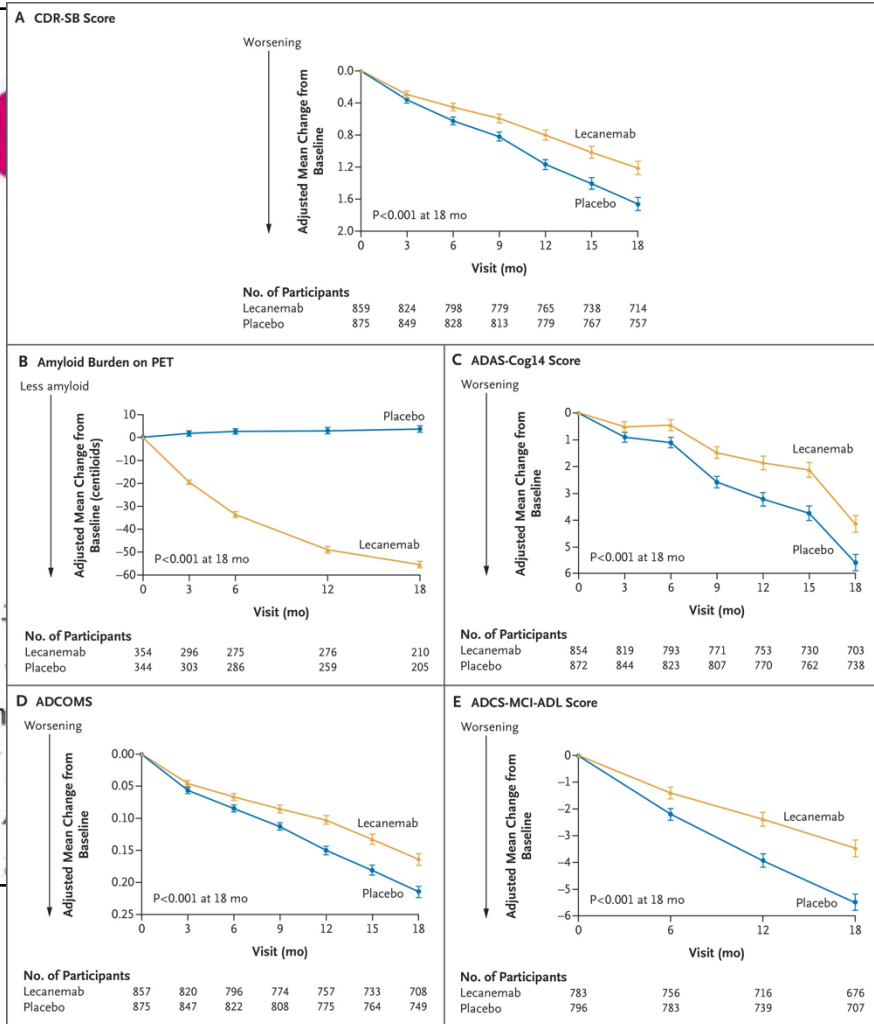


Table 2. Primary and Secondary End Points (Modified Intention-to-Treat Population).

End Point	Lecanemab (N=859)	Placebo (N=875)
<b>Primary efficacy end point</b>		
Change from baseline to 18 mo in the CDR-SB score		
No. of participants evaluated	859	875
Adjusted mean change	1.21	1.66
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.45 (-0.67 to -0.23)	
P value vs. placebo	<0.001	
<b>Secondary efficacy end points</b>		
Change from baseline to 18 mo in amyloid burden on PET		
No. of participants evaluated	354	344
Adjusted mean change — centiloids	-55.48	3.64
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI) — centiloids	-59.12 (-62.64 to -55.60)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADAS-cog14 score		
No. of participants evaluated	854	872
Adjusted mean change	4.14	5.58
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-1.44 (-2.27 to -0.61)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADCOMS		
No. of participants evaluated	857	875
Adjusted mean change	0.164	0.214
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.050 (-0.074 to -0.027)	
P value vs. placebo	<0.001	
Change from baseline to 18 mo in the ADCS-MCI-ADL score		
No. of participants evaluated	783	796
Adjusted mean change	-3.5	-5.5
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	2.0 (1.2 to 2.8)	
P value vs. placebo	<0.001	



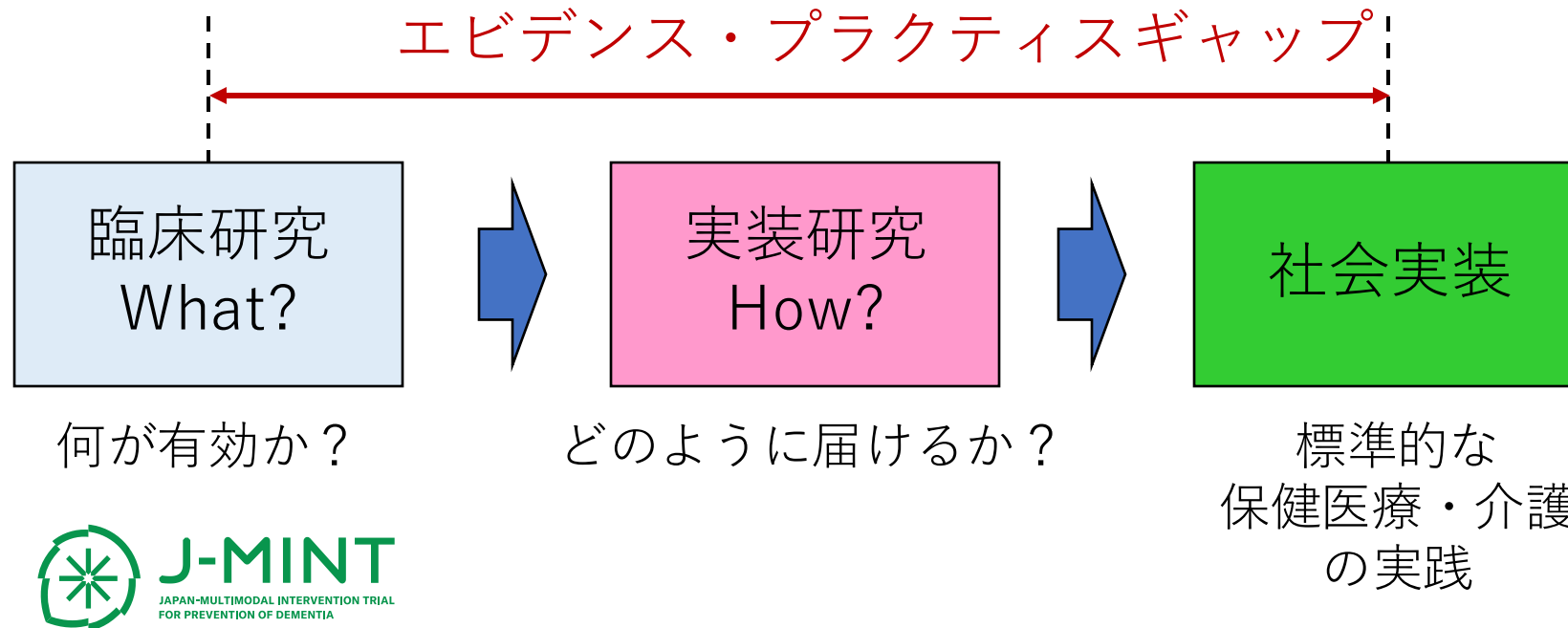
# ■ 疾患修飾薬の開発が成功したとしても

## 実臨床への展開には大きな課題

- 承認されたとしても、薬効は限定的
  - 薬価はどうなるのか？費用対効果は？
  - 軽度認知症の定義は？
  - いつまで投与するのか？
- 誰がどこで投与するのか
- 症状が軽い/ない対象者をどうやって見つける？
  - 高額かつ保険適応外のPETを全員に施行！？
  - 髄液検査も手間がかかるし、頭痛など合併症も

**副作用も課題**

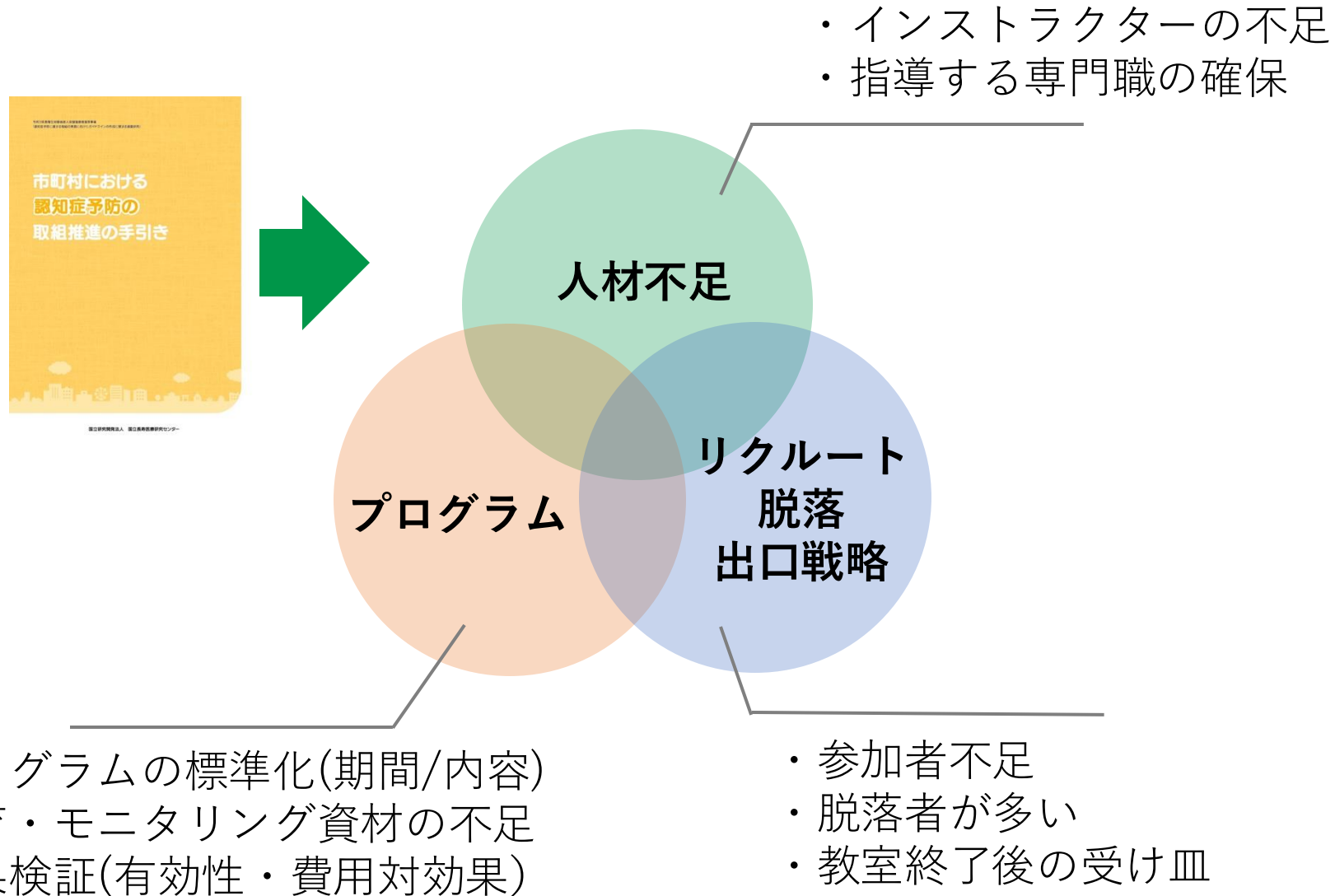
# J-MINT研究の社会実装



J-MINT研究は、理想的な研究環境でのエビデンスを提供するが、さまざまな阻害要因や促進要因が存在する実世界に直接導入することはできない

- このギャップをいかに縮め、J-MINTの成果をいかに早く社会に還元するか課題
- 老年医学の分野では、実装科学の手法が十分に活用されていない

# リアルワールドでの阻害・促進要因



# J-MINT社会実装における啓発資材の開発

## MCIハンドブック（テキスト）と生活ノート（モニタリング）



**Q4 糖尿病**

**Q** 血液の中の糖が高い病気「糖尿病」と言われました。認知症になりやすくなりますか？

**A** はい、高齢の方の糖尿病では、認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、混合性認知症（認知症になりやすいといわれています）。

糖尿病の方は認知症になりやすい

アルツハイマー型認知症	認知症
1.0 (基準)	2.1

**2倍**

**解説ポイント**

- ①糖尿病はアルツハイマー型認知症のリスクが2.1倍になる  
糖尿病の人が認知症になりやすくなるということが国内外の研究でわかっています。2011年に行われた大規模に身体力を対象とした研究では、糖尿病の方は血中の糖質が正常な方と比較して、アルツハイマー型認知症、認知症の中で最も患者数の多い疾患)になりやすくなるということがわかりました。また、認知症になっても、高い血糖が長期続くと、認知症の進行や認知症の進行が早まる可能性があります。
- ②高血糖だけでなく、低血糖にも注意  
高血糖だけでなく、低血糖にも注意が必要です。糖尿病治療の副作用で血糖値が低くなる、認知症になる恐れがあります。また、低血糖になると、認知症のリスクが高くなる可能性があります。また、認知症と関連する疾患は、認知症のリスクが高くなる可能性があります。糖尿病の治療で、認知症のリスクを減らすためには、血糖値を適切にコントロールすることが大切です。また、認知症のリスクを減らすためには、血糖値を適切にコントロールすることが大切です。
- ③血糖の管理はかかりつけ医に相談しよう  
認知症になると血糖の管理が難しくなるため、中年後(40~64歳)の血糖管理が認知症予防のキーポイントとなります。血糖を良好にコントロールすることで、認知症の発症や進行を抑制できるかについて、注目されています。最新の血糖管理ガイドラインでは、認知症のリスクを減らすことができないことが多くありますが、2015年の研究では、適切な血糖管理により、認知症のリスクが減少することが報告されています。糖尿病の治療で、認知症のリスクを減らすためには、血糖値を適切にコントロールすることが大切です。また、認知症のリスクを減らすためには、血糖値を適切にコントロールすることが大切です。

**1週目**

※お手持ちの生活ノートの自己評価をお願いします。

★お手持ちの生活ノートの自己評価をお願いします。

スタッフより

		月 日( )		月 日( )		月 日( )		月 日( )		月 日( )		月 日( )	
身体活動	運動・スポーツ	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg
	家事・庭/仕事	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
栄養	【主食】ごはん・パン・麺	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数	歩数
	【主食】肉・魚・卵												
	【副食】豆/大豆製品、野菜、きのこ・芋類												
	【その他】果物/海藻、ナッツ、乳製品												
社会活動	人と会話・交流する												
	集まりに参加(買い物や地域の集まり)												
知的活動	パズルや読書などのゲーム												
	趣味の活動(俳句、俳句集、俳句)												
その他	( )												
	( )												
生活ノートの記入													

パンフレット | [国立長寿医療研究センター \(ncgg.go.jp\)](http://ncgg.go.jp)

生活ノートはアプリ版も作成中

# 認知症早期発見・早期介入実証プロジェクト (J-DEPP)

## 特徴

- 希望する住民が無料で認知症のスクリーニング検査等 (※) を受けられる  
(※)血液バイオマーカー検査及び簡易な認知機能検査(アプリ、AIを含む)等
- 協力自治体において、認知症疾患医療センター等と協力し、本人・家族支援(地域包括支援センターや通いの場など)につなげられる体制を構築

## 早期発見・早期介入

- ◆早期発見・バイオマーカーの情報集積
  - ・スクリーニング検査から診断、介入に至るフローの確立
  - ・血液バイオマーカー研究促進
  - ・アプリ等簡易検査方法の促進  
→早期発見方法の比較、検討
- ◆早期介入方策の検討
  - ・本人及び家族の視点を重視
  - ・かかりつけ医、地域包括支援センターとの連携
  - ・非薬物的介入方法の検討 (J-MINT)  
→適切なフォローアップの仕組み作り
- ◆大規模な追跡調査



日本独自の早期発見から早期介入までの一貫した支援のモデル確立

## 実施体制



# 社会実装に向けた実証事業





ご清聴ありがとうございました

