

# 第 4 章 経過と治療

## A | 認知症の危険因子・防御因子

### co 4A-1

認知症の危険因子・防御因子にはどのようなものがあるか

#### 回答

認知症の危険因子として、加齢、遺伝的危険因子 (*APP, PS1, PS2, APOEε4*)、血管性危険因子 (高血圧、糖尿病、脂質異常症)、生活習慣関連因子 (喫煙など)、関連する疾患 (メタボリック症候群、睡眠時無呼吸症候群、うつ病と双極性障害) などがある。防御因子としては、適度な運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練などがあげられている。後天的な要素としては教育歴、頭部外傷などが含まれる。

#### 解説・エビデンス

認知症予防のために修正可能な危険因子として、(中年期)高血圧、糖尿病、(中年期)肥満、脂質異常症、喫煙、身体活動、うつ病があげられる<sup>1-3)</sup>。

高血圧の認知症・認知機能低下に対する影響は年齢によって異なる。中年期の高血圧は高齢期の認知症や認知機能低下の危険因子であるため、認知症予防の観点から積極的な治療が推奨される。

糖尿病は認知症 (Alzheimer 型認知症、血管性認知症、混合型認知症) の危険因子であり、特に中年期の血糖管理が認知症発症予防に必要である。

中年期の脂質異常症、特に高コレステロール血症は Alzheimer 型認知症の危険因子であることが示されており、中年期の脂質異常に対して厳格なコントロールが望ましい。高齢者では血清コレステロール値が高いほど Alzheimer 型認知症になりにくいという報告もあり、高齢者へのスタチン投与は慎重を要する。

メタボリック症候群と、加齢に伴う認知機能低下や軽度認知障害および血管性認知症との関連を示唆する報告は増えているが、Alzheimer 型認知症との関連は一致していない。特に中年期のメタボリック症候群が認知機能低下と関連があるという報告が多い。

喫煙は認知症 (risk ratio: RR 1.30)、血管性認知症 (RR 1.38)、Alzheimer 型認知症 (RR 1.40) を悪化させる。

運動療法については多くの観察研究により、定期的な身体活動は認知症や Alzheimer 型認知症の発症を抑制すると報告されている。高齢者に対する身体活動の介入試験では認知機能低下を抑制したという報告があり、運動を積極的に取り入れることが推奨される<sup>4)</sup>。

複数の観察研究において、うつ病や双極性障害の既往は高齢期における認知症発症リスクを高めることが報告されている<sup>5,6,7)</sup>。

余暇活動には知的要素（ゲーム、囲碁、麻雀、映画・演劇鑑賞など）、身体的要素（スポーツ、散歩、エアロビクスなど）、社会的要素（友達に会う、ボランティア活動、旅行など）が含まれ、余暇活動は認知症や Alzheimer 型認知症発症の抑制効果があるという報告が多い。認知訓練は認知機能低下予防に効果的であるという報告と、有意な差がないという報告がある。

炭水化物を主とする高カロリー食や低蛋白食および低脂肪食は、軽度認知障害や認知症のリスクを高める傾向にある。適度の飲酒は認知症を予防することが報告されている。特に赤ワイ

表 1 | 認知症の危険因子・防御因子

因子	odds ratio (OR)	risk ratio (RR)	hazard ratio (HR)	文献
糖尿病			2.1	1
高血圧治療	0.89	0.87		2, 3
スタチン治療		0.62~0.76		4
飲酒	0.48			5
身体運動		0.62		6
メタボリック症候群		肥満 1.41		7
喫煙		1.30~1.40		8
高ホモシステイン血症		1.93		9
睡眠時無呼吸症候群		1.70		10
うつ病	1.90~2.03	1.87~2.01		11, 12
教育歴 8 年以下対 8 年以上		1.99		9
頭部外傷既往	男性 1.47, 女性 1.18			13

- 1) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology*. 2011 ; 77 (12) : 1126-1134.
- 2) McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (4) : CD004034.
- 3) Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia : a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011 ; 65 (12) : 1295-1305.
- 4) Wong WB, Lin VW, Boudreau D, et al. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease : a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 ; 22 (4) : 345-359.
- 5) Takahashi PY, Caldwell CR, Targonski PV. Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia : a matched case control study. *Vasc Health Risk Manag*. 2011 ; 7 : 685-691.
- 6) Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 ; 269 (1) : 107-117.
- 7) Pedditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia : a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016 ; 45 (1) : 14-21.
- 8) Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia : a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 2015 ; 10 (3) : e0118333.
- 9) Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia : systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 ; 14 : 643. doi : 10.1186/1471-2458-14-643
- 10) Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the risk of dementia : a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013 ; 8 (10) : e78655.
- 11) Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 ; 63 (5) : 530-538.
- 12) Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia : an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 ; 35 (6) : 776-781.
- 13) Abner EL, Nelson PT, Schmitt FA, et al. Self-reported head injury and risk of late-life impairment and AD pathology in an AD center cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014 ; 37 (5-6) : 294-306.

ンの適量摂取は認知機能低下に対して予防的効果をもつと報告されている。“適度な飲酒量”には人種差，個人差があるので注意が必要である。高ホモシステイン血症は，Alzheimer型認知症や他の認知症の危険因子であることが報告されている<sup>1)</sup>。魚にはn-3 fatty acidが含まれており，魚の摂取量が多いとAlzheimer型認知症や認知症のリスクが低下する<sup>2)</sup>。多くの観察研究において，睡眠時無呼吸症候群および睡眠時呼吸障害が血管性危険因子であるとともに認知機能低下に影響を与えることが示されている。

教育歴が短いとAlzheimer型認知症のリスクが高くなる<sup>2)</sup>。

頭部外傷は，男性ではAlzheimer型認知症の病理学的診断のオッズ比が増加する（OR 1.47）が，女性では増加しない（OR 1.18）<sup>8)</sup>（表 1）。

## 文献

- 1) Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Target risk factors for dementia prevention : a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 ; 30(3) : 234-246.
- 2) Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia : systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 ; 14 : 643-676.
- 3) Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, et al. Systematic review : Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med*. 2010 ; 153(3) : 182-193.
- 4) Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 ; 269(1) : 107-117.
- 5) da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, et al. Affective disorders and risk of developing dementia : systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013 ; 202(3) : 177-186.
- 6) Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia : an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 ; 35(6) : 776-781.
- 7) Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 ; 63(5) : 530-538.
- 8) Abner EL, Nelson PT, Schmitt FA, et al. Self-reported head injury and risk of late-life impairment and AD pathology in an AD center cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014 ; 37(5-6) : 294-306.

## 高血圧の管理, 降圧薬は認知症予防に有効か

## 推奨

中年期の高血圧は認知症の危険因子であり積極的に治療すべきであるが、大規模な研究では降圧療法の認知症発症、認知機能低下の予防効果は明確ではない。

2C

## 解説・エビデンス

高血圧の認知症・認知機能低下への影響は年齢によって異なる。特に中年期の高血圧は高齢期の認知症や認知機能低下の危険因子であるため、認知症予防の観点から積極的な治療が推奨される<sup>1,2)</sup>。

ベースライン時に認知症のない成人を12年追跡した研究では、開始時に中年期(65歳未満)であった群は、老年期(65歳以上)であった群に比べ、認知機能低下スピードに対してベースライン時の高血圧の影響が大きかった。すなわち、中年期の血圧管理が認知機能への影響が強いことが示唆された<sup>3)</sup>。

高齢期の高血圧と認知症の関係は一定しておらず、低血圧や血圧の日内変動も認知症と関連すると報告されている。

一般的に降圧薬による認知症予防効果に関しては、有意な効果はみられなかったが、認知症全般や血管性認知症には予防効果が認められた。

コクランレビューでは大規模介入二重盲検試験(SHEP, Syst-Eur, SCOPE, HYVET)のメタアナリシスを行っている。解析対象は高血圧を有した高齢者で(平均75歳)、介入群とコントロール群において、血圧値は介入群で十分に下がっていた。しかし、認知症発症に関しては介入群に予防効果の傾向があるにとどまった(OR 0.89, 95%CI 0.74~1.07)<sup>4)</sup>。

計8件の大規模臨床試験のプールド・メタアナリシスでは、全体では有意な認知症予防効果は示唆されなかったものの、利尿薬やカルシウム拮抗薬では効果的(18%のリスク低減)であった<sup>5)</sup>。

ベースライン時に認知症のないものを対象とした、降圧療法と認知症発症・認知機能低下に関する14件の縦断的研究によるプールド・メタアナリシスでは、降圧薬使用はAlzheimer型認知症の発症、認知機能低下に有意な抑制効果はなかった。しかし血管性認知症(RR 0.67, 95%CI 0.52~0.87)と認知症全般(RR 0.87, 95%CI 0.77~0.96)に対しては予防効果があった<sup>6)</sup>。

脳卒中既往のない患者を対象とした降圧薬による認知症予防効果に関する19件のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) と11件の観察研究に基づいたメタアナリシスでは、認知症発症のリスクを9%有意に低下させた(HR 0.91, 95%CI 0.89~0.94)。ただし、RCTのみの解析では有意差は見出せていない。降圧薬のタイプに関するサブ解析では、治療による血圧降下値に群間の差はなかったが、認知機能低下に対してはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 angiotensin Ⅱ receptor blocker (ARB) が最も効果的な傾向があった<sup>7)</sup>。

認知症や脳血管障害を有さない高齢者を対象とした12件の論文に基づいたメタアナリシス

(4,076例)では、高血圧はエピソード記憶と全般的認知機能を有意に低下させた<sup>8)</sup>。

老年期(65歳以上, 3,824例を対象)においても高血圧患者のAlzheimer型認知症発症率は、正常者と比べ治療群で1.43倍、未治療群で1.93倍であり老年期高血圧も治療すべきだと報告している<sup>9)</sup>。

一部の研究では正常高齢者、軽度認知障害とともに、降圧治療は降圧治療なしに比し、Alzheimer型認知症移行率を有意に低減させたという報告もある。75歳以上の正常認知機能者もしくは軽度認知障害を対象にしたGinkgo Evaluation of Memory Studyの二次解析として、降圧治療なし( $n=643$ )、ARB群( $n=140$ )、利尿薬( $n=351$ )、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE阻害薬)( $n=324$ )、 $\beta$ ブロッカー( $n=457$ )のグループで各2群間比較(post-hoc analysis)が行われた。その結果、正常者では各降圧治療群は降圧治療なし群に比べ、Alzheimer型認知症移行率を有意に低減した。この効果は利尿薬で最も強かった。軽度認知障害者では利尿薬のみが効果的であった<sup>10)</sup>。

The Honolulu-Asia Aging Studyでは、認知症や認知機能障害のない2,197例の高血圧患者男性(平均77歳)を追跡調査し、降圧薬として $\beta$ ブロッカーを内服している患者では認知機能低下が進行するリスクが低下していた(incidence rate ratio 0.69, 95% CI 0.50~0.94)<sup>11)</sup>。

久山町研究では、血管性認知症発症の相対危険は、中年期から老年期の血圧上昇とともに直線的に増加している。しかし、中年期と老年期の血圧レベルとAlzheimer型認知症発症との関連性は見出されなかった<sup>12)</sup>。

## 文献

- 1) Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning : a perspective in historical context. *Hypertension*. 2012 ; 60(2) : 260-268.
- 2) Launer LJ, Hughes T, Yu B, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia : perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2010 ; 55(6) : 1352-1359.
- 3) Köhler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension : prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014 ; 63(2) : 245-251.
- 4) McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (4) : CD004034.
- 5) Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension*. 2011 ; 57(2) : e6-e7.
- 6) Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia : a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011 ; 65(12) : 1295-1305.
- 7) Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia : a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 ; 31(6) : 1073-1082.
- 8) Gifford KA, Badaracco M, Liu D, et al. Blood pressure and cognition among older adults : a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 ; 28(7) : 649-664.
- 9) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Louis ED, et al. Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension : a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010 ; 22(3) : 949-958.
- 10) Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease : Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013 ; 81(10) : 896-903.
- 11) Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment : The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013 ; 81(10) : 888-895.
- 12) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly : the Hisayama study. *Hypertension*. 2011 ; 58(1) : 22-28.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015年6月13日(土)

#1 ("Dementia/prevention and control" [Mesh]) OR (dementia AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and

control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Antihypertensive Agents" [Mesh] OR "Antihypertensive Agents" [Pharmacological Action] OR antihypertensive agent\*)

医中誌検索：2015年6月13日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (降圧剤/TH OR 降圧剤/TI OR 降圧薬/TI) AND (予防/TI OR 管理/TI OR (SH=予防))

## 糖尿病のコントロールは認知症予防に有効か

### 推奨

メタアナリシスを含む多くの報告で、糖尿病は Alzheimer 型認知症、血管性認知症、混合型認知症の危険因子であり、特に中年期の血糖管理が認知症発症予防に必要である。

2C

### 解説・エビデンス

糖尿病が認知症（Alzheimer 型認知症、血管性認知症、混合型認知症）の危険因子であることは多くの観察研究のメタアナリシスやシステマティックレビューで報告されている<sup>1-12)</sup>。

75 歳以上の認知機能正常者 963 人および軽度認知障害 302 人（健忘型軽度認知障害 120 人、認知症はないが他の認知機能障害がある 182 人）を 9 年間追跡した結果、認知症への移行率は糖尿病群で 2.87 倍、糖尿病予備群で 4.96 倍であった<sup>1)</sup>。

糖尿病による認知障害では、遂行機能、注意など前頭葉機能低下が指摘されている。

糖尿病が Alzheimer 型認知症の病態に影響を与えるメカニズムについては、高インスリン血症、インスリン分泌不全など複数の因子による分子細胞生物学的レベルでの相互作用が想定されている<sup>2)</sup>。内因性もしくは外因性のインスリンそのものが認知機能に悪影響を及ぼすかどうかについては不明である。

最近では肥満、高血糖、高インスリン血症も Alzheimer 型認知症と関連することが報告されている<sup>3)</sup>。

久山町研究の成績では、糖尿病は Alzheimer 型認知症、血管性認知症の有意な発症リスクであると報告されている。血管性認知症は耐糖能異常のレベルから発症率が高く、Alzheimer 型認知症の発症率は糖尿病レベルで有意に上昇していた（ハザード比 2.1）。また、糖負荷後 2 時間血糖レベルの上昇に伴い、Alzheimer 型認知症および血管性認知症の発症リスクは直線的に増加していた<sup>4)</sup>。

1 型糖尿病患者において低血糖が認知機能低下との関連が指摘されているが、長期的な疫学調査では慢性的な高血糖と微小血管障害が糖尿病関連認知症と関連があったとされている。同様に 2 型糖尿病患者でも、慢性的な高血糖と長期の糖尿病歴は認知機能低下の進展に関連があったとされる。

治療介入として厳格な血糖管理はすべての血管イベントの抑制という面で重要であるが、2 型糖尿病患者において厳格な血糖管理の有効性ははっきりしていない。糖尿病とともに高血圧、脂質の管理を行うことで血管イベントを低下させることができ、血管性認知症に関して認知機能低下を改善するという報告がある<sup>5)</sup>。

### 文献

- 1) Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with

- diabetes. *Diabetes*. 2010 ; 59(11) : 2928-2935.
- 2) Kopf D, Frölich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients : a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis*. 2009 ; 16(4) : 677-685.
  - 3) Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 ; 67(6) : 505-512.
  - 4) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology*. 2011 ; 77(12) : 1126-1134.
  - 5) McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012 ; 379(9833) : 2291-2299.
  - 6) Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes : a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014 ; 20(3) : 278-291.
  - 7) Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment : a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012 ; 42(5) : 484-491.
  - 8) van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity : A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009 ; 1792(5) : 470-481.
  - 9) Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *J Neurol Sci*. 2010 ; 299(1-2) : 35-38.
  - 10) Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, et al. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 ; 26(7) : 507-519.
  - 11) Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, et al. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2012 ; 47(11) : 858-864.
  - 12) Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*. 2014 ; 14(5) : 487-496.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 13 日(土)

#1 ("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR "Cognition Disorders" [Majr] OR "cognition disorder\*" [TI]) AND ("Diabetes Mellitus" [Majr] OR "diabetes mellitus" [TI] OR "Insulin Resistance" [Majr] OR "Insulin" [Majr] OR insulin [TI]) OR ("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR (dementia AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Diabetes Mellitus/therapy" [Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 13 日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (糖尿病/TH OR 糖尿病/TI OR インスリン抵抗性/TH OR インスリン抵抗性/TI OR インスリン耐性/TI) AND (予防/TI OR 管理/TI OR (SH=予防))



## 脂質異常症治療は認知症予防に有効か

## 推奨

中年期の脂質異常症は認知症，特に Alzheimer 型認知症の危険因子である。スタチン投与は認知症のリスクを軽減する報告があるが，中年期の脂質コントロールが望ましい。高齢者の血清コレステロール値の認知症への影響は不確定なため，高齢者へのスタチン投与は慎重を要する。

2C

## 解説・エビデンス

これまでの研究で，高コレステロール血症が Alzheimer 型認知症のリスクであることが示されている<sup>1)</sup>。そのため，治療薬であるスタチン投与による，Alzheimer 型認知症をはじめとした認知症発症の予防効果についての検証がなされてきた。しかしその結果は一定していない。全体的には，ランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) では効果的な結果が得られておらず，効果的とする結果は主に観察研究の影響が大きい。

脂質異常症と認知症発症のリスク（心・脳血管障害や生活習慣病）を有する患者を対象とした2件のRCTを解析したコクランレビューでは，スタチン投与は認知症発症，各種神経心理検査の変化，および有害事象発症に関連がなかった<sup>2)</sup>。

Alzheimer 型認知症（疑いを含む）者へのスタチン投与による認知機能低下予防に関しては，大規模な RCT 3 件のみを対象としたコクランレビューによる 748 人のメタアナリシスがある。結果として，Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) (mean difference -1.12; 95%CI -3.99~1.75,  $p=0.44$ )，Mini Mental State Examination (mean difference -1.53; 95%CI -3.28~0.21,  $p=0.08$ )，clinical global impression of change (CGIC) (mean difference -0.02; 95%CI -0.14~0.10,  $p=0.74$ ) と，いずれのバッテリーにおいても有意な進行抑制効果はみられなかった。スタチン群とプラセボ群での有害事象発現率にも差はなかった<sup>3)</sup>。

認知機能評価がなされた 27 件（RCT 3 件，観察研究 16 件，ケースコントロール 4 件，横断的研究 4 件）の研究のメタアナリシスでは，十分なエビデンスレベルではないが，スタチンは少なくとも米国食品薬品局 Food and Drug Administration (FDA) が懸念する認知機能への悪影響を支持するデータはなかったことを強調している<sup>4)</sup>。

一般住民におけるスタチンの脂質異常症改善以外の作用に関して調べた観察研究のシステマティックレビューでは，13 件のメタアナリシスにおいてスタチン使用者での認知症発症率が低かった (OR 0.70, 95%CI 0.59~0.83)<sup>5)</sup>。

8 件の前向き観察研究に基づいたメタアナリシスでは，スタチンは認知症発症のリスクを 38% (RR 0.62, 95%CI 0.43~0.81) 軽減した<sup>6)</sup>。

20 件の研究（16 件の観察研究，3 件のケースコントロール研究，1 件の RCT）に基づいたメタアナリシスでは，スタチンは認知症発症のリスクを 38%軽減した (RR 0.62, 95%CI 0.43~0.82)。エンドポイントを Alzheimer 型認知症に限っても，発症のリスクを 24% (RR 0.76, 95%CI

0.65~0.90) 低減した<sup>7)</sup>。

2件の観察研究では短期間よりも長期間のスタチン使用が、認知症を予防する効果があるとしている<sup>8,9)</sup>。

脂質異常症による認知機能低下への影響は年代によって異なる。中年期の脂質異常症、特に高コレステロール血症は Alzheimer 型認知症の危険因子であることが示されており、中年期の脂質異常に対する厳格なコントロールが望ましい。高齢者では血清コレステロール値が高いほど Alzheimer 型認知症になりにくいという報告もあり、高齢者へのスタチン投与は慎重を要する。

軽度認知障害に対するスタチン治療は、軽度認知障害・認知症の発症を 1/2~1/3 低下するという報告や<sup>10)</sup>、Alzheimer 型認知症のハザードリスクを 67%低下させるという報告がある<sup>11)</sup>。

スタチン投与と血管性認知症発症の関連を調べたシステマティックレビューでは、予防効果はみられず<sup>12)</sup>、血管性危険因子のリスクをもつ高齢者へのスタチン投与は、認知機能低下や認知症発症の予防効果はなかった<sup>13)</sup>。

## 文献

- 1) Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease : I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol*. 2011 ; 68(10) : 1239-1244.
- 2) McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; (2) : CD003160.
- 3) McGuinness B, O'Hare J, Craig D, et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia' . *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 ; 28(2) : 119-126.
- 4) Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function : a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 ; 159(10) : 688-697.
- 5) Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population : systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014 ; 12 : 51.
- 6) Song Y, Nie H, Xu Y, et al. Association of statin use with risk of dementia : a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 ; 13(4) : 817-824.
- 7) Wong WB, Lin VW, Boudreau D, et al. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease : a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 ; 22(4) : 345-358.
- 8) Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, et al. Long-term use of statins reduces the risk of hospitalization for dementia. *Atherosclerosis*. 2013 ; 230(2) : 171-176.
- 9) Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition : a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013 ; 88(11) : 1213-1221.
- 10) Beydoun MA, Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH, et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Health*. 2011 ; 65(11) : 949-957.
- 11) Sparks DL, Kryscio RJ, Connor DJ, et al. Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment : results in a clinical trial cohort. *Neurodegener Dis*. 2010 ; 7(1-3) : 183-186.
- 12) Muangpaisan W, Brayne C, Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 ; 10(2) : 199-208.
- 13) McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; (1) : CD003160.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 13 日(土)

- #1 ("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR "Cognition Disorders" [Majr] OR "cognition disorder\*" [TI]) AND ("Hypolipidemic Agents" [Majr] OR "antilipemic agent\*" [TI] OR "hypolipidemic agent\*" [TI] OR (("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR dementia AND prevent\* OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*))) AND ("Hypolipidemic Agents" [Mesh] OR "Hypolipidemic Agents" [Pharmacological Action] OR ("antilipemic agent\*" OR "hypolipidemic agent\*") AND (therapy OR therapeutic OR

treatment)))

医中誌検索：2015年6月13日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (脂質低下剤/TH OR 脂質低下剤/TI OR 血清脂質改善薬/TI OR 抗高脂血症剤/TI OR 抗高脂血症剤/TI OR 抗高脂血症薬/TI OR 抗高脂血症薬/TI OR 抗脂血作用薬/TI OR 抗脂血症剤/TI OR 抗脂血症/TI OR 高脂血症治療薬/TI OR 脂質低下薬/TI OR 抗コレステロール剤/TI OR 抗コレステロール薬/TI OR 高コレステロール血症治療薬/TI OR 高コレステロール血症治療剤/TI) AND (予防/TI OR 管理/TI OR (SH=予防))

## メタボリック症候群は認知症を増悪させるか

## 推奨

メタボリック症候群とその因子（耐糖能異常，肥満，高血圧，脂質異常症）は，加齢に伴う認知機能低下や軽度認知障害および血管性認知症と関連しているという報告は多いが，Alzheimer 型認知症に関する意見は分かれている。

2C

## 解説・エビデンス

メタボリック症候群は内臓脂肪の蓄積を背景とし，危険因子（耐糖能異常，高血圧，脂質異常症，肥満）が集積し，脳卒中や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患や糖尿病を引き起こす症候群である。

以下はすべて観察研究の報告である。

特に中年期のメタボリック症候群が認知機能低下と関連があるという報告が多い。中年期の肥満は認知症のリスクが高くなる〔risk ratio (RR) 1.41〕，一方で 65 歳以上では逆にリスクは低下する (RR 0.83)<sup>1)</sup>。

65 歳以下の成人を対象とする調査でメタボリック症候群は，記憶力障害，視空間認知障害，遂行機能障害と関連している<sup>2)</sup>。メタボリック症候群について，加齢に伴う認知機能低下や軽度認知障害および血管性認知症との関連を示唆する報告は増えているが<sup>3)</sup>，Alzheimer 型認知症との関連は一致していない<sup>3,4)</sup>。3,555 名の 25 年間の縦断研究において複数のメタボリック症候群の項目を満たす患者は，認知症，特に脳血管性認知症のリスクが高まるが<sup>5)</sup>，Alzheimer 型認知症は増加しなかった<sup>4)</sup>。

65～84 歳の 2,097 人を対象とした 3.5 年の縦断研究によると，軽度認知障害者においてメタボリック症候群の合併患者は非合併患者より有意に認知症に進行する危険性が高い<sup>4)</sup>。

軽度認知障害の時期に高血圧，糖尿病，脂質異常症のすべてを治療した群は，全く治療しない群に比べて Alzheimer 型認知症への移行率は減少している<sup>5)</sup>。

837 名の軽度認知障害者を 5 年間観察したところ，352 人 (42.1%) が Alzheimer 型認知症となった。高血圧，糖尿病，脂質異常症などの血管リスク因子を 1 項目以上有する軽度認知障害者は，5 年間で有意に Mini Mental State Examination (MMSE)，手段の日常生活動作 instrumental activities of daily living (IADL) が低下した。また Alzheimer 型認知症に進行した患者は軽度認知障害にとどまった患者に比べ，有意に血管リスク因子を多くもっていた (2.33 vs 1.15,  $p < 0.001$ )<sup>5)</sup>。

脳血管障害がない Alzheimer 型認知症者で，高血圧，糖尿病，脂質異常症のすべてを治療した群は，危険因子が全くない患者と比べて認知機能低下の速度が遅いという結果が報告されている<sup>6)</sup>。

メタボリック症候群でも動脈硬化の危険因子を治療することにより，認知機能低下を予防することができる可能性がある<sup>7)</sup>。インスリン抵抗性と動脈硬化危険因子の治療による，認知機

能低下への予防的効果が期待される。

## 文献

- 1) Pedditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia : a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016 ; 45(1) : 14-21.
- 2) Yates KF, Sweat V, Yau PL, et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain : a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 ; 32(9) : 2060-2067.
- 3) Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2011 ; 8(5) : 492-509.
- 4) Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment : current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2010 ; 21(3) : 691-724.
- 5) Li J, Wang, YJ, Zhang M, et al. Chongqing Ageing Study Group : Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 ; 76(17) : 1485-1491.
- 6) Deschaintre Y, Richard F, Leys D, et al. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 ; 73(9) : 674-680.
- 7) 荒木 厚. メタボリックシンドローム是正と認知症予防. *日本臨床*. 2011 ; 69(1012 増刊 10) : 202-206.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 13 日(土)

#1 (("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR "Alzheimer's disease" [TI] OR "Alzheimer disease" [TI] OR "Cognition Disorders" [Majr] OR "cognition disorder\*" [TI]) AND ("Metabolic Syndrome X" [Majr] OR "metabolic syndrome" [TI])) OR (("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR ((dementia OR "Alzheimer's disease" OR "Alzheimer disease") AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Metabolic Syndrome X" [Mesh] OR "metabolic syndrome"))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 13 日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (メタボリックシンドローム/TH OR メタボリックシンドローム/TI OR メタボリック症候群/TI) AND (危険因子/TH OR 危険因子/TI OR リスクファクター/TI)

## 喫煙は認知症を増悪させるか

## 推奨

喫煙は血管性認知症、Alzheimer 型認知症などを含めた認知症を増悪させる。

1B

## 解説・エビデンス

37 の大規模試験の結果、喫煙は認知症 [risk ratio (RR) 1.30]、血管性認知症 (RR 1.38)、Alzheimer 型認知症 (RR 1.40) を悪化させる。現在喫煙している APOE4 非保有者では Alzheimer 型認知症の危険度が有意に高くなる。65～75 歳で喫煙している人は、喫煙しない人と比べすべての認知症と Alzheimer 型認知症の危険度が高くなる<sup>1-4)</sup>。

毎日 20 本の喫煙はすべての認知症のリスク (RR 1.34) を上昇させる<sup>1)</sup>。喫煙経験のある人は喫煙経験のない人に比べ、すべての認知症 (RR 1.13)、血管性認知症 (RR 1.25) の危険度が高くなる。一方、以前喫煙していたが、現在禁煙中の人はすべての認知症においてリスク上昇はみられなかった<sup>1)</sup>。

60 歳以上の認知症のない人 1,436 人を対象とした 10 年間のコホート研究では、喫煙経験者は喫煙経験に比し認知機能低下が少ない<sup>4)</sup> など、かつては喫煙が認知症リスクを低下させるという報告もあったが、近年の大規模試験では喫煙はすべての認知症の危険因子という報告が多い<sup>1,3)</sup>。

全世界の喫煙率は 27.4% で、喫煙による Alzheimer 型認知症のリスク上昇は RR 1.59、PAR (population attributable risk) は 13.9%、全世界の Alzheimer 型認知症の約 14% が喫煙によるものという報告もある<sup>3)</sup>。

## 文献

- 1) Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia : a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. PLoS One. 2015 ; 10 (3) : e0118333.
- 2) Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease : an analysis controlling for tobacco industry affiliation. J Alzheimers Dis. 2010 ; 19 (2) : 465-480.
- 3) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011 ; 10 (9) : 819-828.
- 4) Wang CC, Lu TH, Liao WC, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment : a 10-year cohort study in Taiwan. Arch Gerontol Geriatr. 2010 ; 51 (2) : 143-148.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 13 日 (土)

#1 ((("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR "Alzheimer's disease" [TI] OR "Alzheimer disease" [TI] OR "Cognition Disorders" [Majr] OR "cognition disorder\*" [TI]) AND ("Smoking" [Majr] OR smoking [TI])) OR ((("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR ((dementia OR "Alzheimer's disease" OR "Alzheimer disease") AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Smoking"

[Mesh] OR "smoking"))

医中誌検索：2015年6月13日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (喫煙/TH OR 喫煙/TI) AND (危険因子/TH OR 危険因子/TI OR リスクファクター/TI)

## 運動は認知症予防に有効か

## 推奨

多くの観察研究により、定期的な身体活動は認知症や Alzheimer 型認知症の発症率の低下と関連すると報告されている。認知症のない高齢者や軽度認知障害を呈する高齢者に対する身体活動の介入試験では、認知機能低下を抑制したという報告があり、運動を積極的に取り入れることが推奨される。

1B

## 解説・エビデンス

中高齢者の歩行スピードの低下や握力の低下は認知機能低下に関連している<sup>1)</sup>。観察研究のメタアナリシスにより、中高齢期の身体活動や運動習慣の保有は、認知症や Alzheimer 型認知症の発症率低下との関連性が示されている<sup>2,3)</sup>。

身体活動や運動習慣の介入による調査は小規模な報告が多いが、認知症のない高齢者に対する身体活動の介入は注意や判断力の改善をもたらしたメタアナリシスの結果が報告されている<sup>4)</sup>。軽度認知障害か Mini Mental State Examination (MMSE) が 24~28 点の 65 歳以上の高齢者に対する 14 のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) の 1,695 人を対象としたメタアナリシスでは、運動介入により言語流暢性の有意な改善が認められたが、遂行機能、記憶、情報処理においては有意な改善は認めていない<sup>5)</sup>。日本人の軽度認知障害を呈する高齢者を対象とした RCT において、身体運動と注意や記憶を刺激する認知課題（計算、しりとりなど）を組み合わせたコグニサイズを行った結果、論理的記憶や MMSE 得点の改善や海馬萎縮の進行の抑制が確認されている<sup>6)</sup>。少数例での検討であるが、運動介入はすでに発症した Alzheimer 型認知症者の認知機能を改善する効果も報告されている<sup>7)</sup>。

## 文献

- 1) Clouston SA, Brewster P, Kuh D, et al. The dynamic relationship between physical function and cognition in longitudinal aging cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013 ; 35 : 33-50.
- 2) Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, et al. Physical activity in middle-age and dementia in later life : findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012 ; 31 (3) : 569-580.
- 3) Sofi F, Valecchi D, Bucci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011 ; 269(1) : 107-117.
- 4) Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, et al. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults : a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2014 ; 16 : 12-31.
- 5) Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, et al. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 ; 21(11) : 1086-1097.
- 6) 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) : e61483.
- 7) Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, et al. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment : a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 ; 23(12) : 1234-1249.



## ■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 6 月 2 日(火)

#1 ((("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR "Alzheimer Disease/therapy" [Majr] OR "Mild Cognitive Impairment/therapy" [Majr]) AND ("Exercise" [Majr] OR "Exercise Therapy" [Majr])) OR ((("Dementia/prevention and control" [Majr] OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Majr]) AND ("Exercise" [Mesh] OR "Exercise Therapy" [Mesh])))

医中誌検索：2015 年 6 月 2 日(火)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (予防医学/TH OR (SH=予防) OR 予防/TI) AND (身体運動/TH OR スポーツ/TH OR 運動療法/TH)

## 余暇活動・社会的参加・精神活動・認知機能訓練・音楽など芸術活動は認知症の予防や高齢者の認知機能低下の予防に有効か

### 推奨

認知訓練は認知機能低下予防に効果的であるという報告と、有意な差はないという報告があり、一定しない。認知訓練と運動は認知機能低下のリスクを低下させる。余暇活動は定義が明確でないため、今後さらに解析が必要である。

2C

### 解説・エビデンス

余暇活動には知的要素（ゲーム、囲碁、麻雀、映画・演劇鑑賞など）、身体的要素（スポーツ、散歩、エアロビクスなど）、社会的要素（友達に会う、ボランティア活動、旅行など）が含まれ、余暇活動は認知症や Alzheimer 型認知症発症の抑制効果があるという報告が多い。中年期から老年期の余暇活動は Alzheimer 型認知症を発症するリスクを低減するという観察研究<sup>1,2)</sup>もあるが、余暇活動の定義が明確でないため、今後さらに解析が必要である<sup>3)</sup>。

認知訓練（67頁 CQ3A-7-1 参照）は記憶に関する機能低下予防に効果的である可能性がある<sup>4,5)</sup>という報告と、有意な差はないという報告がある<sup>6)</sup>。認知訓練と運動を行うと、認知機能低下のリスクが減少するというランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) の報告がある<sup>7-9)</sup>。

瞑想療法は6件のRCTを含む12件の報告がある。多くは偏りがありサンプルサイズも小さいが、認知機能低下を予防する可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

音楽療法の予防効果については不明だが、認知症者に対するRCTのメタアナリシスの報告では、認知機能よりも認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、不安などの改善に効果があるとされている<sup>11)</sup>。

芸術療法の効果については、症例報告や小規模なデータの報告があるのみである<sup>12,13)</sup>。

### 文献

- 1) Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia : a systematic review. *Int J Evid Based Healthc.* 2010 ; 8(1) : 2-17.
- 2) Wang HX, Jin Y, Hendrie HC, et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 ; 68(2) : 205-213.
- 3) Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2012 ; 1822(3) : 482-491.
- 4) Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia : a systematic review. *BMC Geriatr.* 2011 ; 11 : 55-69.
- 5) Smith GE, Housen P, Yaffe K, et al. A cognitive training program based on principles of brain plasticity : results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 57(4) : 594-603.

- 6) Martin M, Clare L, Altgassen AM, et al. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ; (1) : CD006220.
- 7) Bherer L. Cognitive plasticity in older adults : effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 ; 1337 : 1-6.
- 8) Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009 ; 66(10) : 1210-1215.
- 9) Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial : a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013 ; 173(9) : 797-804.
- 10) Gard T, Hölzel BK, Lazar SW. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline : a systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 ; 1307 : 89-103.
- 11) Chang YS, Chu H, Yang CY, et al. The efficacy of music therapy for people with dementia : A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015 ; 24(23-24) : 3425-3440.
- 12) Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art therapy for Alzheimer's disease and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2014 ; 39(1) : 1-11.
- 13) Hattori H, Hattori C, Hokao C, et al. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011 ; 11(4) : 431-437.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 15 日(月)

#1 ("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR (dementia AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Leisure Activities" [Mesh] OR leisure activit\* OR "Learning" [Mesh] OR "memory training" OR cognitive activit\* OR "Neuronal Plasticity" [Mesh] OR "cognitive plasticity" OR (physical AND social component\*) OR "Psychotherapy" [Mesh] OR "music therapy" OR "art therapy")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 15 日(月)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (余暇活動/TH OR 余暇活動/TI OR レジャー/TI OR 社会参加/TH OR 社会参加/TI OR 社会的参加/TI OR 精神活動/AL OR 認知訓練/AL OR 感覚芸術療法/TH OR 芸術療法/TI OR 音楽療法/TI) AND (予防/TI OR 管理/TI OR (SH = 予防))

## 認知症と関連する食事因子はあるか

## 推奨

認知症と食事、栄養に関する多くの報告がある。炭水化物を主とする高カロリー食や低蛋白食および低脂肪食は、軽度認知障害や認知症のリスクを高める傾向にある。個々の栄養素では確定的な結果は得られていない。

2C

## 解説・エビデンス

食事はヒトの生物活動の基本であり、健康や疾患に関連している。認知症と食事因子に関する研究はこれまでに数多く報告されているが、その多くは観察研究である。観察研究では食事、栄養と認知機能の関連性について膨大な知見が集積されてきているが、特定の食物、栄養素、あるいは食事パターンが認知症の発症リスクを高める、ないし抑制するという確定的な結果には至っていない。一部にはランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) が行われているが（例えば、抗酸化物質などの微量物質など）、これまでに確定的な結果は得られていない。そこで、比較的最近報告され、研究規模が大きく、臨床の有用性も大きいと思われる観察研究の結果を中心に解説を行う。

主要栄養素と認知機能低下に関する報告によれば、炭水化物を主とする高カロリー食は軽度認知障害や認知症のリスクを高めるかもしれない。その原因として、血糖負荷の高い食事による糖代謝やインスリン代謝への悪影響の可能性が考えられている。一方、低蛋白食や低脂肪食も軽度認知障害や認知症のリスクを高める傾向にある<sup>1)</sup>。

久山町研究の食事形態と認知症のリスクに関しての報告では、大豆や大豆食品、野菜、藻類、牛乳および乳製品の摂取は認知症のリスクを軽減し、米の摂取量が多いと認知症のリスクが高まるとされている。これらの食材は日本人の一般的な食生活に多くみられるものであり、われわれ日本人にとって非常に有益な報告といえよう。なお、米の摂取量が多いことは、米自身の有害性というよりは結果としての食事摂取の偏りが問題となるのかもしれない<sup>2,3)</sup>。

Rotterdam Study では、抗酸化物質と認知症に関しての報告があり、ビタミンEを多く含む食物を摂取すると長期間では認知症のリスクが軽度軽減される。一方、ビタミンC、ベータカロチン、フラボノイドは認知症のリスクと関連しなかった。また魚および $\omega$ -3脂肪酸摂取と認知症のリスクは関連しなかった<sup>4,5)</sup>。

一方、Alzheimer型認知症者の血漿栄養素を測定した報告のメタアナリシスでは、葉酸、ビタミンA、B<sub>12</sub>、C、Eは有意に低下していたが、ビタミンD、亜鉛、銅、鉄は差がなかった<sup>6)</sup>。

カフェイン、コーヒー、茶に関しては意見が分かれているが、総じて摂取者のほうが認知機能低下の程度が弱くなる傾向がある。ただし、どの程度の摂取量で関連するかについては明らかではない<sup>7)</sup>。個別的にみると、緑茶は認知機能低下のリスクを軽減するが、紅茶・コーヒーは軽減しないという報告<sup>8)</sup>がある一方、コーヒーなどカフェインの摂取は認知症のリスクを下

げるかもしれないという報告もある<sup>9)</sup>.

## 文献

- 1) Roberts RO, Roberts LA, Geda YE, et al. Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012 ; 32(2) : 329-339.
- 2) Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, et al. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population : the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 ; 62(7) : 1224-1230.
- 3) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2013 ; 97(5) : 1076-1082.
- 4) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009 ; 90(1) : 170-176.
- 5) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* 2010 ; 67(7) : 819-825.
- 6) Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease : Systemic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2014 ; 10(4) : 485-502.
- 7) Arab L, Khan F, Lam H. Epidemiologic evidence of a relationship between tea, coffee, or caffeine consumption and cognitive decline. *Adv Nutr.* 2013 ; 4(1) : 115-122.
- 8) Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, et al. Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One.* 2014 ; 9(5) : e96013.
- 9) Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010 ; 20(Suppl 1) : S167-S174.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 15 日(月)

#1 ("Dementia/etiology" [Mesh] OR "Dementia/epidemiology" [Mesh] OR (dementia AND (etiolog\* OR epidemiolog\*)) OR "Cognition Disorders/etiology" [Mesh] OR "Cognition Disorders/epidemiology" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND (etiolog\* OR epidemiolog\*))) AND ("Food and Beverages" [Mesh] OR food OR beverage\*) AND ("Risk" [Mesh] OR risk)

医中誌検索 : 2015 年 6 月 15 日(月)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (食品と飲料/TH OR 食品/TI OR 飲料/TI OR 食事/TH OR 食事/TI) AND (リスク/TH OR 危険/TI OR リスク/TI)

## 適度な飲酒は認知機能の低下や認知症の予防に有効か

### 推奨

適度の飲酒は認知症の予防的効果があるという報告がある。“適度な飲酒量”には人種差、個人差の違いがあるので注意が必要である。飲酒ができない人には勧めるべきではない。

2C

### 解説・エビデンス

アルコールには元来神経毒性があり、大量飲酒は脳を萎縮させる。一方、適度の飲酒は認知症を予防することが報告されている。特に赤ワインの適量摂取は認知機能低下に対して予防的効果をもつと報告されている。

健康的なライフスタイル（低・適度の飲酒を含む）を送っている人々の観察研究によれば、低・適度の飲酒では認知機能低下ないし認知症のオッズ比が低下する<sup>1)</sup>が、大量の飲酒では軽度認知障害から認知症へ移行する危険度が高くなる<sup>2)</sup>。ノルウェーで行われた Tromsø Study は、少量から適度のワイン摂取者はアルコール低摂取者と比較して認知機能評価で優れていたと報告している<sup>3)</sup>。赤ワインには認知機能低下の予防的作用があるが、他の酒類、例えばビール、白ワイン、酒精強化ワイン（アルコール度の高いワイン）、スピリッツ（ジン、ウォッカなど）にはその効果がみられず、赤ワインに含まれるアルコール以外の成分に予防的効果がある可能性を示唆する報告もある<sup>4)</sup>。また、高齢者の習慣的飲酒は血管性認知症の発症に対して保護的に作用する、という症例対照研究がある（オッズ比 0.48）<sup>5)</sup>。

なお、飲酒と認知機能の関連性については、倫理的な制約があるためにランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) による証明は行われていない。

### 文献

- 1) Elwood P, Galante J, Pickering J, et al. Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia : evidence from the Caerphilly cohort study. PLoS One. 2013 ; 8(12) : e81877.
- 2) Xu G, Liu X, Yin Q, et al. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 ; 63(1) : 43-49.
- 3) Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results : a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromsø Study. Acta Neurol Scand Suppl. 2010 ; (190) : 23-29.
- 4) Nooyens AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Gelder BM, et al. Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age : the Doetinchem Cohort Study. Br J Nutr. 2014 ; 111(4) : 715-723.
- 5) Takahashi PY, Caldwell CR, Targonski PV. Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia : a matched case control study. Vasc Health Risk Manag. 2011 ; 7 : 685-691.

## ■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 6 月 15 日(月)

#1 ("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR (dementia AND prevent\*) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" AND prevent\*)) AND ("Alcohol Drinking" [Mesh] OR alcohol drinking\* OR "Alcoholic Beverages" [Mesh] OR alcoholic beverage\*)

医中誌検索：2015 年 6 月 15 日(月)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (アルコール飲料/TH OR アルコール/TI OR 飲酒/TH OR 飲酒/TI)

## 睡眠時無呼吸症候群は認知機能を悪化させるか

## 推奨

睡眠時無呼吸症候群は、血管性危険因子でもあるが認知機能低下とも関連がある。持続的陽圧呼吸による治療はこれらの認知機能低下を改善する。

2C

## 解説・エビデンス

多くの観察研究において、睡眠時無呼吸症候群および睡眠時呼吸障害が血管性危険因子であるとともに認知機能低下に影響を与えることが示されている。また、睡眠時無呼吸症候群の治療として用いられている持続的陽圧呼吸療法が、認知機能の改善に寄与することが期待される一方、重症度と治療効果の関連性については不明な部分が多い。

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究の報告では、睡眠時無呼吸症候群がある場合、軽度認知障害や Alzheimer 型認知症の発症が早くなり、持続的陽圧呼吸による治療が認知症の進行を遅らせることが示されている<sup>1)</sup>。

睡眠時無呼吸症候群が認知機能に影響を与えることを示唆する研究報告のメタレビューでは、注意力、長期の視覚性・言語記憶、視空間認知機能、遂行機能障害などに関連するが、言語機能や精神運動機能には影響しないことが示されている<sup>2,3)</sup>。老年女性においては、睡眠時間の短縮や睡眠中の低酸素化、睡眠時無呼吸によって認知機能低下の発症リスクが増加するという報告がある<sup>4,5)</sup>。閉塞性睡眠時無呼吸症候群の軽度の認知機能低下を検出するには、Mini Mental State Examination (MMSE) よりも Montreal Cognitive Assessment (MoCA) のほうが鋭敏であった<sup>6)</sup>。

持続性陽圧呼吸による治療はこれら認知機能低下を改善することが、複数の観察研究<sup>1,2)</sup> やランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT)<sup>7,8)</sup> で報告されている。

一方では、地域在住の健常高齢者の睡眠時の低酸素化と認知機能低下には軽度の関連があるのみという報告<sup>9)</sup> や、重症の睡眠関連呼吸障害 sleep-related breathing disorders (SRBD) のみ、認知機能にわずかな影響を与えるという報告<sup>10)</sup> があり、睡眠時無呼吸症候群が軽度の場合は認知機能低下と密接に関連していないことが推測される。

## 文献

- 1) Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015; 84(19): 1964-1971.
- 2) Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013; 18(1): 61-70.
- 3) Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 1017-1028.
- 4) Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013; 8(10): e78655.



- 5) Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011 ; 306(6) : 613-619.
- 6) Chen R, Xiong KP, Huang JY, et al. Neurocognitive impairment in Chinese patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Respirology*. 2011 ; 16(5) : 842-848.
- 7) Sánchez AI, Martínez P, Miró E, et al. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea : effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev*. 2009 ; 13(3) : 223-233.
- 8) Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients : The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012 ; 35(12) : 1593-1602.
- 9) Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men : The Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 ; 63(3) : 453-461.
- 10) Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, et al. Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population : the SYNAPSE study. *Sleep*. 2010 ; 33(4) : 515-521.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 17 日(水)

#1 ("Dementia" [Mesh] OR dementia OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR cognition disorder\*) AND ("Sleep Apnea Syndromes" [Mesh] OR "sleep apnea syndrome")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 17 日(水)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (睡眠時無呼吸症候群/TH OR 睡眠時無呼吸症候群/TI)

## うつ病と双極性障害は認知症の危険因子か

## 推奨

複数の観察研究において、うつ病 **1B** や双極性障害 **2C** の既往は高齢期における認知症発症リスクの増加と関連していると報告されている。

## 解説・エビデンス

システマティックレビューでは、およそ 1/4 の報告では関連性はなかったと報告されているが、多くの報告においてうつ病の既往が老年期における認知症の発症リスクの増加と関連していると報告されている<sup>1,2)</sup>。うつ症状自体が認知症の初期症状の可能性であるという指摘があるが、早発型うつ病と高齢期の認知症発症との関連性や、うつ病相の頻度と認知症発症の関連性が報告されており<sup>3)</sup>、うつ症状は認知症の危険因子であると考えられている。

病型別では Alzheimer 型認知症の検討が多いが、血管性認知症 vascular dementia (VaD) においてもうつ病の既往が危険因子であったと報告されている。Alzheimer 型認知症に比較して VaD でより関連性が強かったとする報告もあるが、相反する結果も報告されていて、結論は一致していない。Lewy 小体型認知症や前頭側頭型認知症におけるうつ病の既往と発症リスクの報告はない。

双極性障害の既往が認知症発症を高めるとする少数の報告があるが、双極性障害の患者は対照疾患患者より認知症と判断されやすい環境にあるというバイアスが存在しているという意見もある<sup>1)</sup>。うつ病に対する抗うつ薬や双極性障害に対するリチウムの治療継続により認知症発症率が減少していたという観察研究が報告されているが<sup>4,5)</sup>、これらの治療が認知症発症を低下させたという介入試験の明確なエビデンスはない。

## 文献

- 1) da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, et al. Affective disorders and risk of developing dementia : systematic review. Br J Psychiatry. 2013 ; 202(3) : 177-186.
- 2) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011 ; 10(9) : 819-828.
- 3) Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. Neurology. 2010 ; 75(1) : 27-34.
- 4) Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? Int Clin Psychopharmacol. 2011 ; 26(6) : 316-322.
- 5) Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? Bipolar Disord. 2010 ; 12(1) : 87-94.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 3 日(水)

#1 ("Dementia/etiology" [Mesh] AND ("Mood Disorders/complications" [Mesh] OR "Depression/complications" [Mesh]) AND "Risk Factors" [Mesh]) OR ("Dementia/epidemiology" [Majr] AND ("Mental Disorders/epidemiology" [Majr]

OR "Mood Disorders/epidemiology" [Majr]) AND "Age Factors" [Mesh] AND "Epidemiologic Methods" [Mesh]  
AND risk [TI]) OR (risk [TI] AND dementia [TI] AND (depression OR "bipolar disorder"))

医中誌検索：2015年6月3日(水)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (うつ病 OR 鬱病 OR 双極性障害) AND (危険因子 OR リスク)

## B | 軽度認知障害

### CQ 4B-1

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment(MCI)の有病率および罹患率はどのようなものか

### 推奨

研究ごとに異なるが、MCIの有病率は65歳以上の高齢者で15~25%、罹患率は20~50/1,000人/年程度と推定される。

2C

### 解説・エビデンス

#### 1. 有病率<sup>1-3)</sup>

CQ4B-5 (153頁)に詳述するが、MCIの元来の診断基準はPetersenによって確立されたものが当初広く使われたが<sup>4)</sup>、各疫学研究における軽度認知障害の診断の基準はそれに若干の修正や変更が加えられている場合や、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-ⅢR, DSM-Ⅳ, DSM-5)などさまざまな基準も用いられており、それが有病率や罹患率に大きな影響を与えていることがまずは想定される。特に、軽度認知障害のうち記憶の障害に限った健忘型軽度認知障害についての疫学データが多いため、若干混乱があることに留意が必要である。また、各疫学研究においては対象の組み入れが地域密着型研究なのか、集団ベース研究なのかでも有病率は異なるうえ、調査の対象年齢の幅や高低によっても数字の幅が大きいこともいうまでもない。

それらの要素を考慮せずに純粋にデータのみを俯瞰すると、有病率では65歳以上では少ない報告で5%程度、多いものでは42%という統計となる。もっとも、この42%というフランスの報告は突出しており、それを除けばおおむね15~25%程度というのが多くみられる統計となっている。健忘型軽度認知障害に限った場合は、有病率は65歳以上で2.4~28.3%という幅の報告がある。

#### 2. 罹患率<sup>3,5)</sup>

一方罹患率であるがこれもコホートの参加年齢が研究ごとに異なるためか、1,000人あたり8.5~76.8人/年と幅があるが、おおむねは20~50/1,000人/年という数字に落ち着くようである。一方、健忘型軽度認知障害に限った場合の罹患率は9.9~40.6/1,000人/年と報告されている。

概して、最近の報告のほうが有病率が高く報告されていることが多いことは興味深い点である。

## 文献

- 1) Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease : is MCI too late? *Curr Alzheimer Res.* 2009 ; 6(4) : 324-330.
- 2) Luck T, Lippa M, Briel S, et al. Incidence of mild cognitive impairment : a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010 ; 29(2) : 164-175.
- 3) Ward A, Arrighi HM, Michels S, et al. Mild cognitive impairment : disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012 ; 8(1) : 14-21.
- 4) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 ; 56(3) : 303-308.
- 5) Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013 ; 29(4) : 753-772.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 5 日(金)

#1 ("Mild Cognitive Impairment/epidemiology" [Mesh] OR "Mild Cognitive Impairment" AND "Cognition Disorders/epidemiology" [Mesh]) AND "Morbidity" [Mesh]

医中誌検索 : 2015 年 6 月 5 日(金)

#1 (軽度認知障害/TH OR 軽度認知障害/TI) AND (有病率 OR 罹病率 OR 罹患率)

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment(MCI)から認知症へのコンバート率およびリバート率はどのようなものか

### 推奨

軽度認知障害から認知症へのコンバートはおおよそ5~15%/年と考えられる。リバートはおおよそ16~41%/年と考えられる。

2C

### 解説・エビデンス

軽度認知障害から認知症へのコンバージョンは研究ごとにデータが異なる。また、研究のなかでも専門医による追跡、もしくは地域ベースの研究であるかによっても結果が異なる点に注意が必要であり、当然のことながら専門医による追跡のほうがコンバージョン率は高率となる。41の研究をまとめたレビューによれば、軽度認知障害から認知症へのコンバージョンは専門医による追跡では9.6%/年、地域研究では4.9%/年とされた。その他の研究でも同様の範囲にコンバージョン率は入るため、おおよそ5~15%/年程度がコンバージョンするという数字が正しいと考えられる。認知症のサブタイプ別では、専門家による診断ではAlzheimer型認知症へが8.1%、血管性認知症が1.9%、地域研究ではそれぞれ6.8%、1.6%でAlzheimer型認知症のほうがコンバージョン率は高かった。

一方で軽度認知障害から正常へのリバージョンは16~41%/年と幅が広い。軽度認知障害から正常へのリバージョンが、誤診による訂正なのか、それともそのような病態が確実に存在するのかは議論のあるところだろう。

### Further reading

- 1) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 ; 119(4) : 252-265.
- 2) Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013 ; 29(4) : 753-772.

### 検索式

PubMed 検索：2015年6月5日(金)、2015年8月14日(金)

#1 ((("Mild Cognitive Impairment" [Mesh] OR ("Mild Cognitive Impairment" AND "Cognition Disorders" [Mesh]) AND "Dementia" [Mesh] AND ("conversion rate" OR "conversion rates" OR "reversion rate" OR "reversion rates" OR ((convert [ti] OR conversion [ti] OR reversion [TI] OR revert [TI]) AND (rate [TI] OR rates [TI]))) OR ((("Mild Cognitive Impairment/epidemiology" [Majr] OR ("Mild Cognitive Impairment" [TI] AND "Cognition Disorders/epidemiology" [Majr])) AND "Dementia/epidemiology" [Mesh] AND ("Incidence" [Mesh] OR "Prevalence" [Mesh])))

医中誌検索：2015年6月5日(金)

#1 (軽度認知障害/TH OR 軽度認知障害/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (コンバート OR コンバージョン OR リバート OR リバージョン)

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) のコンバート予測に有用なバイオマーカーは何か

### 推奨

脳脊髄液の A $\beta$ 42, リン酸化タウ, 総タウの異常値, APOE 遺伝子の  $\epsilon$ 4 多型の存在, アミロイド PET,  $^{18}$ F-DG-PET での異常所見は, 軽度認知障害から認知症へのコンバート予測に有用であるとされている。

1B

### 解説・エビデンス

軽度認知障害から認知症へコンバートする危険因子については, ほとんどの研究が Alzheimer 病を対象としている。そして, 近年の研究により, 軽度認知障害から認知症へとコンバートしやすい病理背景としてはやはり Alzheimer 病が最多である。Alzheimer 病は軽度認知障害の段階に至った状態 (MCI due to Alzheimer disease) では A $\beta$  およびリン酸化タウの脳内蓄積が完成しつつある段階であるため, バイオマーカー上 Alzheimer 病のパターンを示す者がコンバートしやすいということになる。

#### 1. 体液バイオマーカー

##### a. 脳脊髄液<sup>1)</sup>

10 の研究を解析したメタアナリシスにおいて, 脳脊髄液中の A $\beta$ 42 の異常値は感度 79%, 特異度 72% で, 総タウの異常値は感度 72%, 特異度 70% で, リン酸化タウの異常値は感度 84%, 特異度 93% で, A $\beta$ 42/リン酸化タウの異常値は感度 85%, 特異度 79% でコンバートを予測した。特にリン酸化タウの異常値は 24 か月以内のコンバートをよく予測した。ただし, これらの測定値は検査方法 (ELISA もしくは X-MAP) によって正常カットオフ値が異なる点, また, 検査施設ごとにも正常カットオフ値が異なる点に注意が必要である。

##### b. 遺伝子<sup>2)</sup>

8 つの研究のメタアナリシスからは, APOE 遺伝子の  $\epsilon$ 4 多型保持者が相対リスク 2.09 でコンバートしやすかったことが示されている。

##### c. 血液

蛋白質, micro RNA などさまざまな血液バイオマーカーの研究が発表されているが, 複数の研究で再現性をもって評価に耐えるバイオマーカーは存在しなかった。

## 2. 画像バイオマーカー

### a. MRI

米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究からのデータが、最も被験者数が多い一貫したデータとなっている。容積 MRI の解析は、特に海馬のように非常に小さい領域の解析は自動化が難しく、また手動の場合は segmentation に大きな検者間の差が生じることが問題である。また、画像解析にどのようなソフトウェア〔主に使用されるのは FreeSurfer もしくは SPM (バージョンがさまざまにある)〕を使用するかによっても結果が異なる点において注意が必要である。そのうえで、コホート研究において開始時に海馬、扁桃核、嗅内野、容積がコンバートしなかった群と比べて小さいこと、もしくは経時的に撮像された画像において年間の海馬、嗅内野、側頭葉皮質容積の萎縮率が高いほうがコンバートしやすいとされるが、どの部位の大きさ、もしくは萎縮率が最もよくコンバートを予測するかについての結論は出ていない<sup>3-7)</sup>。拡散強調画像、functional MRI の有用性についてはさまざまな報告があるが、コンセンサスの得られたものはない。

### b. FDG-PET<sup>8)</sup>

14 の研究を解析したメタアナリシスでは、<sup>18</sup>F-DG-PET のコンバートに対する感度は 76%、特異度は 82% であった。しかし、この場合、それぞれの研究において FDG-PET の「陽性」「陰性」の基準が異なる点には注意が必要である。通常「陽性」の基準としては、頭頂側頭葉等の代謝低下を視覚的に判定する Silverman らの基準<sup>9)</sup>が使われることが多い。

### c. アミロイド PET<sup>10)</sup>

<sup>11</sup>C-PIB-PET による 11 の研究を解析したメタアナリシスでは、コンバート予測の感度は 96%、特異度は 58% であった。<sup>18</sup>F リガンド製剤を含むメタアナリシスはなかった。アミロイド PET の陽性、陰性には熟練した放射線科医が視覚的に判定する方法、対小脳比の取り込み比 (SUVR) で判定する方法などがあり、研究ごとに陽性の基準が異なる点に注意が必要である。

### d. SPECT<sup>11)</sup>

SPECT はわが国においては頻用されている検査ではあるが国際的にはあまり施行されていない。8 つの研究を対象に行われたメタアナリシスでは、感度は 83.8%、特異度は 70.4% とされた。ただし、それぞれの研究に使われた核種が異なる点、また判定の基準が異なる点には注意が必要である。

## 文献

- 1) Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, et al. Improving CSF biomarkers' performance for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by considering different confounding factors : a meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2014 ; 6 : 287.
- 2) Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease : a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci.* 2013 ; 50 (2) : 257-263.
- 3) Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, et al. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging.* 2011 ; 32 (12) : 2322. e19-e27.
- 4) Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects : predicting future clinical change. *Neurology.* 2009 ; 73 (4) : 294-301.
- 5) Extension and refinement of the predictive value of different classes of markers in ADNI : Four-year follow-up data.



- Gomar JJ, Conejero-Goldberg C, Davies P, et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 ; 10 (6) : 704-712.
- 6) Risacher SL, Shen L, West JD, et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers : Relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiology of Aging*. 2010 ; 31 (8) : 1401-1418.
  - 7) Risacher SL, Saykin AJ, West JD, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer Research*. 2009 ; 6 (4) : 347-361.
  - 8) Smailagic N, Vacante M, Hyde C, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 1 : CD010632.
  - 9) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia : Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 ; 286 (17) : 2120-2127.
  - 10) Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. <sup>11</sup>C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; 7 : CD010386.
  - 11) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment : a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 ; 30 (2) : 404-410.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2016 年 6 月 27 日 (月)

#1 ("Mild Cognitive Impairment" [Mesh] OR Mild Cognitive Impairment\* [TIAB]) AND (convert [TIAB] OR conversion [TIAB] OR reversion [TIAB] OR revert [TIAB]) AND ("Biomarkers" [Mesh] OR biomarker\* [TIAB] OR marker\* [TIAB] OR predict\* [TIAB] OR marked\* [TIAB])

医中誌検索 : 2016 年 6 月 27 日 (月)

#1 (軽度認知障害/TH OR 軽度認知障害/TI) AND (コンバート OR コンバージョン OR リバート OR リバージョン) AND (生物学的マーカー/TH OR マーカー)

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)を疑う場合にはどのような評価尺度が推奨されるか

### 推奨

軽度認知障害を検出するためには Mini Mental State Examination (MMSE) では十分でないため、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J) が推奨される。MMSE 単独ではなく、文章の記憶などやや複雑な記憶検査を加えると健忘型軽度認知障害をより診断しやすい。

2C

### 解説・エビデンス

MMSE は最も広く使われている認知症のスクリーニングテストであるが、軽度認知障害 (MCI) を検出するには感度、特異度とも十分ではなく、限定的な役割しかない<sup>1,2)</sup>。MoCA-J は、記憶としては5単語の想起を行うため MMSE より記憶の負荷が高く、また前頭葉機能の検査も含んでいるため、MCI の診断に用いられる。MMSE で 26 点以上の軽度認知障害において、MoCA-J で 30 点満点中 26 点をカットオフとすると、英語版で感度 95%、特異度 50%、日本語版で感度 93%、特異度 87%であった<sup>3,4)</sup>。

Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) は MMSE に、前向き/逆行性記憶、語列挙、視空間認知機能などの検査が加わったもので、施行時間は約 15 分と長めだが、カットオフ値 88/100 にした場合、感度 94%、特異度 89%となり、MMSE より良好となる<sup>5)</sup>。英語版は現在第 3 版に移行したが、日本語では第 3 版はまだ作られていない。

欧米では種々の比較的短時間で施行可能な記憶検査が健忘型 MCI の検出に有効であることが示されているが<sup>2)</sup>、わが国で標準化されているものはない。必要に応じてウェクスラー記憶検査 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) や Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) など、詳細な記憶検査を追加して施行する。非健忘型 MCI を検出するための特異的な検査はないが、視空間認知機能、遂行機能などに関する検査を加えることにより、診断しやすくなる。時計描画検査は広く使われている検査であるが、感度 58.2%、特異度 57.3%と MCI の鑑別には適さないとの報告がある<sup>6)</sup>。

質問紙票や介護者からの聞き取りによる評価としては、道具を使用する日常生活動作に関する質問紙票や Clinical Dementia Rating (CDR) 総得点が軽度認知障害の診断に有効であるとする報告がある<sup>7,8)</sup>。CDR 0.5 は認知症の疑いとされるが、これを便宜的に軽度認知障害としている研究も散見される。介護者からの情報が十分得られない場合や、評価者の訓練が十分でない場合には評価者間の一致度が十分でないことがあり、注意が必要である。また、1 年前に比べた認知活動の変化を本人および家族に問う Cognitive Function Instrument (CFI) が、発症前の Alzheimer 型認知症の評価に有用であると報告されているが、日本語版は作成されていない<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2009 ; 43(4) : 411-431.
- 2) Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr.* 2014 ; 26(8) : 1247-1262.
- 3) Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment : validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry* 2007 ; 52(5) : 329-332.
- 4) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese : validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int.* 2010 ; 10(3) : 225-232.
- 5) Crawford S, Whitnall L, Robertson J, et al. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012 ; 27(7) : 659-669.
- 6) Ehreke L, Luppá M, Luck T, et al. Is the clock drawing test appropriate for screening for mild cognitive impairment?—Results of the German study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009 ; 28(4) : 365-372.
- 7) Zoller AS, Gaal IM, Royer CA, et al. SIST-M-IR activities of daily living items that best discriminate clinically normal elderly from those with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2014 ; 11(8) : 785-791.
- 8) Duara R, Loewenstein DA, Greig-Custo MT, et al. Diagnosis and staging of mild cognitive impairment, using a modification of the clinical dementia rating scale : the mCDR. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 ; 25(3) : 282-289.
- 9) Amariglio RE, Donohue MC, Marshall GA, et al. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer disease dementia : the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. *JAMA Neurol.* 2015 ; 72(4) : 446-454.

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment(MCI)の診断はどうか

### 回答

軽度認知障害とは、本来は記憶障害を中心とする概念である。軽度認知障害の分類は、記憶障害の有無により健忘型軽度認知障害か非健忘型軽度認知障害かに分ける。さらにそれぞれ単一領域の障害か複数領域の障害かによって、single domain か multiple domain かに分ける。類似の概念に Clinical Dementia Rating (CDR) での 0.5, DSM-5 での mild neurocognitive disorder [軽度認知障害 (DSM-5)] や ICD-10 での mild cognitive disorder (MCD) [軽度認知障害 (ICD-10)] がある。

1B

### 解説・エビデンス

軽度認知障害という状態が認知症の前段階ではないかとする報告は Flicker ら<sup>1)</sup> によって報告されたことが最初であるが、多数の被験者でその概念を確立したのは Petersen である<sup>2)</sup>。診断基準は 1995 年の段階で操作的に定義されており<sup>3)</sup>、それ以降は研究や書籍によって若干の追加、修正がなされることはあってもその本質は不変である。軽度認知障害の小分類として、記憶障害を主体とする健忘型軽度認知障害とそれ以外の遂行、注意、言語、視空間認知といった部分の機能障害を規定する非健忘型軽度認知障害が定義されている<sup>4)</sup>。軽度認知障害はあくまでも症状での診断であり、その病理学的背景はさまざまであることに留意すべきである。また、Alzheimer 病では軽度認知障害の状態は認知症という最終段階に至るまでの一段階に過ぎないため、認知症の状態と厳密に区別することは困難な可能性がある。

#### 1. Petersen の基準 (図 1)<sup>2,5,6)</sup>

記憶障害を中心とする概念で構成され、記憶障害の訴えがあり年齢・教育年数を制御した記憶テストの得点が低い者の認知症でない状態を指した。細かい基準は以下に従う。

- ・以前と比較して認知機能の低下がある。これは本人、情報提供者、熟練した臨床医のいずれかによって指摘されうる。
- ・記憶、遂行、注意、言語、視空間認知のうち 1 つ以上の認知機能領域における障害がある。
- ・日常生活動作は自立している。昔よりも時間を要したり、非効率であったり、間違いが多くなったりする場合もある。
- ・認知症ではない。

#### 2. DSM-5 の診断基準<sup>7)</sup>

2013 年に出版された DSM-5 では認知症が major neurocognitive disorder とされ、軽度認知

障害は mild neurocognitive disorder とされた。また、Alzheimer 病、Lewy 小体病、前頭側頭葉変性症などの認知症性疾患においても軽度認知障害 (DSM-5) の基準を満たした場合には「Alzheimer 病による軽度認知障害 (DSM-5)」のような診断が可能となった。DSM-5 での軽度認知障害 (DSM-5) の診断基準としては、1 つ以上の認知ドメインにおいてわずかな低下が認められることが認知機能テストおよび信頼のおける情報提供者からも確認できるが、日常生活を阻害しないという点においては他の基準と大きくは変わらない。一方で、神経心理バッテリーの結果としては、認知機能の低下は -1~2SD 程度とされる点が後述する NIA-AA 基準と若干異なる点となっている。

### 3. ICD-10 の診断基準 (表 1)<sup>8)</sup>

ICD-10 では軽度認知障害に相当する概念として MCD が採用されている。

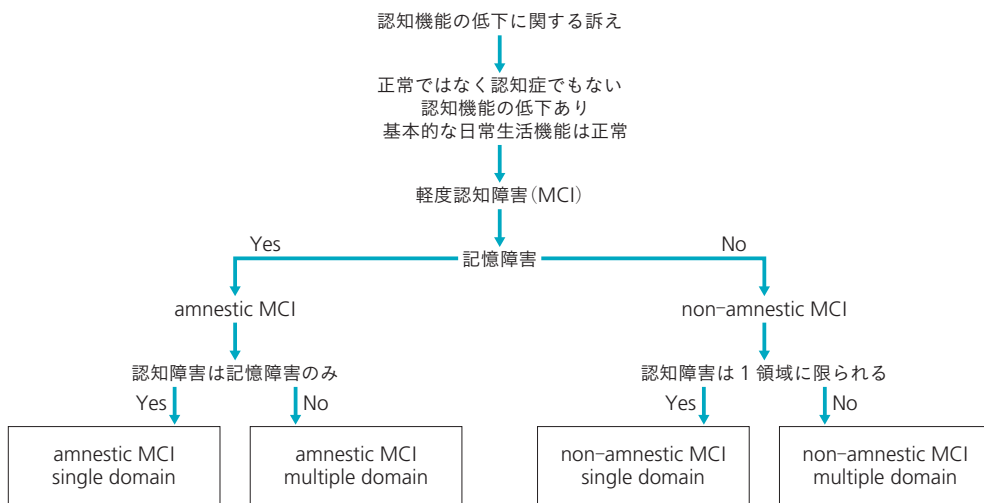


図 1 | 軽度認知障害の分類

[Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. New Engl J Med. 2011 ; 364 (23) : 2227-2234.]

表 1 | ICD-10 の mild cognitive disorder (MCD) 診断基準

- 1) 2 週間以上のほとんどの間、認知機能の障害が存在し、その障害は下記の領域におけるいずれかの障害による。
  - ① 記憶 (特に早期)、あるいは新たなことを覚えること
  - ② 注意あるいは集中力
  - ③ 思考 [例] 問題解決や抽象化における緩徐化]
  - ④ 言語 [例] 理解、喚語]
  - ⑤ 視空間機能
- 2) 神経心理検査や精神状態検査などの定量化された認知評価において、遂行能力の異常あるいは低下が存在すること。
- 3) 認知症 (F00-F03)、器質的健忘症候群 (F04)、せん妄 (F05)、脳炎後症候群 (F07.1)、脳震盪後症候群 (F07.2)、精神作用物質使用による他の持続性認知障害 (F1x. 74) ではないこと。

[World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva : World Health Organization ; 1993.]

## 4. Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5<sup>9)</sup>

CDRによって評価されるのは、記憶、見当識、判断力と問題解決力、地域社会活動、家庭と趣味、身の回りの世話を0, 0.5, 1, 2, 3の5段階に評価し、それぞれに重み付けをした後に総合スコアを判定する。軽度認知障害に相当するのは総合スコア0.5となる。

## 5. National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA)の診断基準(表2)<sup>10,11)</sup>

Alzheimer病による軽度認知障害の診断基準として2011年に発表された。ここに示す臨床診断基準に加えてバイオマーカーによる基準が示されている。ただし、これはあくまでもAlzheimer病による軽度認知障害の診断基準であるところに留意されたい。神経心理バッテリーを用いた認知機能低下の程度については、年齢と教育歴をマッチさせたなかで-1~1.5SD程度とされる点がDSM-5と若干異なる。

## 6. International Working Group-2 基準(表3)<sup>12)</sup>

2014年に発表されたAlzheimer病の診断基準では、それまで“preclinical Alzheimer病”、“prodromal Alzheimer病”、“Alzheimer病 dementia”と分けていたものを、一気に“preclinical Alzheimer病”と“Alzheimer病”との2群に分ける試みが示された。つまりAlzheimer病とい

表2 | NIA-AAによる診断基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 以前と比較して認知機能の低下がある。これは本人、情報提供者、熟練した臨床医のいずれかによって指摘される。</li> <li>• 記憶、遂行、注意、言語、視空間認知のうち1つ以上の認知機能領域における障害がある。</li> <li>• 日常生活動作は自立している。昔よりも時間を要したり、非効率であったり、間違いが多くなったりする場合もある。</li> <li>• 認知症ではない。</li> <li>• 可能な限り、血管性、外傷性または薬物誘起性の原因を除外する。</li> <li>• 縦断的な認知機能の変化がある。</li> <li>• Alzheimer病に関連する遺伝子変異に一致する病歴がある。</li> </ul>
--

[荒井啓行. アルツハイマー病を背景にした軽度認知障害の診断：米国立老化研究所/アルツハイマー病協会合同作業グループからの提言. Cognition Dementia 2012；11(3)：19-27.]

表3 | バイオマーカーを取り入れた軽度認知障害の診断基準

診断分類	バイオマーカーの信頼性	Aβ (PET or CSF)	神経変性 (タウ, FDG, sMRI)
臨床的に軽度認知障害である	不明	相反/未解決/未検査	相反/未解決/未検査
Alzheimer病による軽度認知障害の可能性が中等度	中等度	陽性 未検査	未検査 陽性
Alzheimer病による軽度認知障害の可能性が高い	高	陽性	陽性
Alzheimer病による軽度認知障害の可能性が低い	低	陰性	陰性

[Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014；13：614-629.]

う病理学的背景のなかでは軽度認知障害と認知症の区別をしないという考え方であり、健忘の  
みを含む何らかの臨床症状があれば Alzheimer 病と診断する。すなわち、Alzheimer 病の病理  
学的所見を反映するバイオマーカー異常を有する軽度認知障害は、Alzheimer 病と診断される  
という概念であり、将来的に広く使われる可能性がある。

## 文献

- 1) Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly : predictors of dementia. *Neurology*. 1991 ; 41 (7) : 1006-1009.
- 2) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 ; 56(3) : 303-308.
- 3) Petersen RC, et al., Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995 ; 273(16) : 1274-1278.
- 4) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 ; 256(3) : 183-194.
- 5) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 ; 58(12) : 1985-1992.
- 6) Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *New Engl J Med*. 2011 ; 364(23) : 2227-2234.
- 7) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition : DSM-5. Arlington VA : American Psychiatric Association ; 2013.
- 8) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva : World Health Organization ; 1993.
- 9) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR) : current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 ; 43(11) : 2412-2414.
- 10) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 ; 7(3) : 270-279.
- 11) 荒井啓行. アルツハイマー病を背景にした軽度認知障害の診断 : 米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会合同作業グループからの提言. *Cognition Dementia* 2012 ; 11(3) : 19-27.
- 12) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13 : 614-629.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 5 日(金), 2015 年 8 月 26 日(水)

#1 "Mild Cognitive Impairment/diagnosis" [Majr] OR ("Mild Cognitive Impairment" AND "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr]) OR (("Mild Cognitive Impairment" [TI] AND "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh] AND criteria [TIAB]) AND ("Diagnosis, Differential" [Mesh] OR ("diagnostic criteria"))) OR ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] AND "diagnostic criteria" [TI]) OR ("clinical dementia rating" AND "Dementia/psychology" [Majr] AND "Psychiatric Status Rating Scales" [Majr]))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 5 日(金)

#1 (軽度認知障害/MTH OR 軽度認知障害/TI) AND (SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) から認知症への進行を予防する方法はあるか

### 推奨

高血圧や糖尿病、脂質異常症などの管理、適度な運動を続けることなどが推奨される。軽度認知障害者において、認知症への進行予防を目的として抗認知症薬を使用すべきであると示す十分な根拠はない。

2C

### 解説・エビデンス

軽度認知障害から認知症への進行を予防する方法としては、薬物療法、非薬物療法、危険因子への介入などが考えられる。

薬物療法としては、コリンエステラーゼ阻害薬の認知機能改善効果は軽度認知障害の患者においても確認されているが、軽度認知障害から認知症への進行を抑制する効果は明らかではない<sup>1)</sup>。Russら<sup>2)</sup>およびTriccoら<sup>3)</sup>によるシステマティックレビューとメタアナリシスにおいても、コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンが軽度認知障害者の認知機能障害の進行を抑制する効果は明らかではない。軽度認知障害者と Alzheimer 型認知症者を合計した群におけるコリンエステラーゼ阻害薬が全脳萎縮を抑制する可能性を示唆するメタアナリシスがあるが、軽度認知障害者のみの群では抑制効果は有意ではない<sup>4)</sup>。エストロゲン療法、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、イチョウ葉エキス Ginkgo biloba、ビタミン E などが試みられているが、いずれも軽度認知障害から認知症への進行を予防する効果は確認できていない。

非薬物療法としては、適度な身体活動、有酸素運動、地中海式ダイエット、ココア、禁煙などで有効性が示唆されているが、少数例を対象とした研究がほとんどで、十分なエビデンスはない<sup>5-7)</sup>。65歳以上の軽度認知障害者 160 人を 2 群に分けて認知活動 (cognitive activity) の効果を 2 年間追跡した Promoting Healthy Aging with Cognitive Exercise (PACE) study では、quality of life (QOL) の改善効果を認めたものの認知機能低下を抑制する効果は確認できなかった<sup>8)</sup>。認知リハビリテーションもしくは認知機能訓練が認知機能の維持向上に有効であることを示唆する複数の研究があるが、介入方法や評価方法を標準化するためにさらなる介入研究が必要である<sup>9-12)</sup> (118~144 頁 CQ4A 参照)。

血管性認知症のみならず Alzheimer 型認知症においても、高血圧、糖尿病、脂質異常症 (高コレステロール血症) および脳血管障害の既往が、軽度認知障害から認知症への進行を促進する危険因子であることが明らかになっている<sup>13)</sup>。これらの危険因子をコントロールすることで認知症への進行を予防できるというエビデンスはいまだ十分ではないが、こうした危険因子を有する患者においては、それらを適切に管理することが推奨される (118~144 頁 CQ4A 参照)。



## 文献

- 1) Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI : a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009 ; 72(18) : 1555-1561.
- 2) Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment : *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; (9) : CD009132.
- 3) Tricco AC, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment : a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013 ; 185 : 1393-1401.
- 4) Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Protection against brain atrophy by anti-dementia medication in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : meta-analysis of longitudinal randomized placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 ; 18(12) : pyv070.
- 5) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment : a controlled trial. *Arch Neurol*. 2010 ; 67(1) : 71-79.
- 6) Etgen T, Sander D, Bickel H, et al. Mild cognitive impairment and dementia : the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 ; 108(44) : 743-750.
- 7) Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009 ; 66(2) : 216-225.
- 8) Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, et al. The PACE study : a randomized clinical trial of cognitive activity strategy training for older people with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 ; 23(4) : 360-372.
- 9) Teixeira CVL, Gobbi LT, Corazza DI, et al. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 ; 54(1) : 175-180.
- 10) Simon SS, Yokomizo JE, Bottino CM, et al. Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment : a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 ; 36(4) : 1163-1178.
- 11) Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia : a systematic review. *BMC Geriatr*. 2011 ; 11 : 55. doi : 10.1186/1471-2318-11-55.
- 12) Law LL, Barnett F, Yau MK, et al. Effects of functional tasks exercise on older adults with cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease : a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2014 ; 43(6) : 813-820.
- 13) Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 ; 76(17) : 1485-1491.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日(金), 2015 年 8 月 26 日(水)

#1 ("Mild Cognitive Impairment" [Majr] OR (("mild cognitive impairment" [TI] OR MCI [TI]) AND (prevent\* OR improvement OR therapy OR therapeutic OR treatment OR training OR rehabilitation OR intervention OR program OR prophyla\*)) OR (("mild cognitive impairment" [TI] OR MCI [TI]) AND "Cognition Disorders/therapy" [Mesh])) AND ("Dementia/prevention and control" [Mesh] OR (dementia AND (prevent\* OR prophyla\*)) OR "Cognition Disorders/prevention and control" [Mesh] OR ((cognition disorder\* OR cognitive disorder\*) AND (prevent\* OR prophyla\*))) OR (("mild cognitive impairment" [TI] OR MCI [TI]) AND "Cognition Disorders" [Majr] AND "Dementia/epidemiology" [Majr] AND prevent\*)

医中誌検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (軽度認知障害/TH OR 軽度認知障害/TI OR MCI/TI) AND ((SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, リハビリテーション, 予防) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI OR リハビリテーション/TI OR トレーニング/TI OR 訓練/TI OR プログラム/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND ((SH = 予防) OR 予防/TH OR 予防/TI)

## 軽度認知障害 mild cognitive impairment(MCI)者に対する指導・支援にはどのようなものがあるか

### 推奨

本人ならびに介護者に対して、軽度認知障害について適切な情報を提供し正しい理解を促す必要がある。

情報技術 information technology (IT) を活用した支援機器の導入やカレンダーやノートを使用する練習、生活環境の調整などにより、できるだけ長く自立した生活が続けられるよう支援する。

2C

### 解説・エビデンス

軽度認知障害の段階では、認知症とは異なり基本的な日常生活動作 activities of daily living (ADL) は自立しているので、日常的な介護や支援は必要としていない。しかし、心不全のように自己管理 self-care を必要とする状況では、軽度認知障害であることが予後を悪化させる可能性がある。心不全の増悪で入院した軽度認知障害者を2群に分けて一方に教育的介入を行った研究では、介入群で心不全に関する知識が有意に向上し自己管理も改善する傾向を示したが、再入院率には差が認められなかった<sup>1)</sup>。

カレンダーやノートに予定や出来事を記入する記憶支援システム Memory Support System (MSS) には、軽度認知障害者のADLや自己効力感を改善し、介護者の負担感を軽減する効果が期待できる<sup>2)</sup>。カレンダーやノートを利用する習慣を身につけておくことは、将来、認知症に進行した場合にも役立つであろう。

高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の危険因子は、軽度認知障害から認知症への進行を促進する危険因子となりうるので、生活習慣の改善や服薬管理などの指導を行う必要がある。

軽度認知障害は、認知症に進行する可能性も正常状態に回復する可能性もある、不確実な状態であることを本人と家族に正しく理解させたい。将来の認知症への進行に備えた指導を行う必要がある。

**CQ3A-1** (54頁) も参照されたい。

### 文献

- 1) Davis KK, Mintzer M, Dennison Himmelfarb CR, et al. Targeted intervention improves knowledge but not self-care or readmissions in heart failure patients with mild cognitive impairment. *Eur J Heart Fail.* 2012 ; 14(9) : 1041-1049.
- 2) Greenaway MC, Duncan NL, Smith GE. The memory support system for mild cognitive impairment : randomized trial of a cognitive rehabilitation intervention. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 ; 28(4) : 402-409.

## ■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 18 日(土), 2015 年 7 月 23 日(木)

#1 (("Mild Cognitive Impairment" [Mesh] OR "mild cognitive impairment" [TI] OR MCI [TI]) AND (("Patient Care" [Mesh] AND management\*) OR "Health Education" [Mesh] OR education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI])) OR (("Mild Cognitive Impairment" [Mesh] OR "mild cognitive impairment" [TI] OR MCI [TI]) AND ("Health Education" [Mesh] OR education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI])) AND ("Patient Care" [Mesh] OR "Patient Care Management" [Mesh] OR patient\* [TI] OR management\* [TI] OR care [TI]))

医中誌検索：2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (軽度認知障害/TH OR 軽度認知障害/TI OR MCI/TI) AND (患者医療管理/TH OR 健康教育/TH OR 在宅介護支援サービス/TH OR 社会的支援/TH OR 精神的援助/TH) AND (支援/TI OR 指導/TI OR 教育/TI OR 援助/TI OR サポート/TI OR ガイダンス/TI OR インストラクション/TI OR サービス/TI)

## C | 重症度と重症度別対応

### CQ 4C-1

## 軽度・中等度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

### 推奨

ケースマネジメント（ケアマネジメント）には、短期的には施設入所や介護費用を減らすなどの効果が認められる。認知症に関する教育やピアサポートなどが、患者本人のうつ状態の改善や生活の質 quality of life（QOL）の向上に有効である。

2C

### 解説・エビデンス

軽度認知症とは、Clinical Dementia Rating（CDR）1に該当し、基本的日常生活動作 activities of daily living（ADL）は自立しているが、社会的・手段の日常生活動作 instrumental ADL（IADL）には支障がある状態で、かつ、その原因が認知機能低下によるものである。中等度認知症とは、CDR 2に該当し、ADLにも障害があり、日常生活を行ううえである程度の介護が必要な状態で、かつ、その原因が認知機能低下であるものである。

ケースマネジメントとは、看護師やソーシャルワーカーなどの専門職によって行われる、地域在住の認知症者のニーズに合わせてケアの調整を行ったりケアプランを立案したりするさまざまな活動のことである。13件のランダム化比較試験 randomized controlled trial（RCT）についてのレビューによれば、ケースマネジメントには、短期的には認知症者の介護施設入所や介護費用を減らす効果が認められたが、長期的な効果は不確かであったという<sup>1)</sup>。うつ症状や認知機能などへの効果も不明確である<sup>1)</sup>。ケースマネジメントは、わが国の介護保険制度における介護支援専門員（ケアマネジャー）によるケアマネジメントとほぼ同義と考えられるが、この13件のRCTにはわが国の研究は含まれていない。

認知症に関する教育、相互支援、ピアサポート、情報交換などの場となる social support groups for people with dementia は、患者本人のうつ状態の改善やQOL、自尊感情の向上に有効である<sup>2)</sup>。

初期の認知症者とその家族を対象とする多職種による教育プログラムにおいては、認知症の症候や進行についての医学的知識をコアに含めるべきである<sup>3)</sup>。

認知機能訓練もしくは認知リハビリテーションが、記憶力を中心とする認知機能改善を目的に数多く行われている。11の認知機能訓練と1つの認知リハビリテーションのRCTに関するレビューでは、認知機能訓練に関する研究の質が低く、認知機能や情緒、ADLの改善効果のエビデンスは認められなかったが、認知リハビリテーションでは軽度のAlzheimer型認知症者のADLを改善する効果が示唆された<sup>4)</sup>。認知機能訓練では特定の認知機能に対応した課題

を訓練するのに対して、認知リハビリテーションでは患者のニーズに合わせた代償手段の導入などを行う。

回想法、バリデーション、音楽療法、エクササイズ、アロマセラピー<sup>5)</sup>、光療法<sup>6)</sup>などの非薬物療法の有効性を示唆する研究論文が多数ある。しかし、それらの研究論文は、いずれも対象数が少ない、対照群が設けられていない、評価方法が標準化されていないなど、エビデンスとしての質に問題があるため、それらの療法を積極的に推奨することはできない。

コンピュータを用いた支援機器やロボットによる ADL や娯楽活動の支援が試みられており、今後の発展が期待できる。軽度の認知症者では時間に合わせて入浴などの活動を促したりするシステムが有効である<sup>7)</sup>。中等度の Alzheimer 型認知症者を対象とした研究では、コンピュータで作業手順を図によって段階的に示すことで、独力でコーヒーを入れたりスナックを作ったりできるようになったという<sup>8)</sup>。また、自分で選曲して音楽を楽しむこともできたという<sup>8)</sup>。

## 文献

- 1) Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, et al. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; 1 : CD008345.
- 2) Leung P, Orrell M, Orgeta V. Social support group interventions in people with dementia and mild cognitive impairment : a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 ; 30(1) : 1-9.
- 3) Seike A, Sumigaki C, Takeda A, et al. Developing an interdisciplinary program of educational support for early-stage dementia patients and their family members : an investigation based on learning needs and attitude changes. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 ; 14 Suppl 2 : 28-34.
- 4) Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 ; (6) : CD003260.
- 5) Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; (2) : CD003150.
- 6) Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; (2) : CD003946.
- 7) Mokhtari M, Aloulou H, Tiberghien T, et al. New trends to support independence in persons with mild dementia : a mini-review. *Gerontology.* 2012 ; 58(6) : 554-563.
- 8) Lancioni GE, Singh NN, O'Reilly MF, et al. Persons with moderate Alzheimer's disease use simple technology aids to manage daily activities and leisure occupation. *Res Dev Disabil.* 2014 ; 35(9) : 2117-2128.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日(金), 2015 年 8 月 26 日(水)

#1 ( ("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR alzheimer\* [TI]) AND ("early stage" [TI] OR mild [TI] OR moderate [TI] OR "Patient Acuity" [Mesh])) OR ((dementia OR alzheimer\*) AND ("early stage" OR mild OR moderate)) AND ("Patient Care" [Mesh] OR "Health Education" [Mesh]) AND (education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI] OR management [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (軽度/TI OR 中等度/TI OR 患者重症度/TH) AND (患者医療管理/TH OR 健康教育/TH OR 在宅介護支援サービス/TH OR 社会的支援/TH OR 精神的援助/TH) AND (支援/TI OR 指導/TI OR 教育/TI OR 援助/TI OR サポート/TI OR ガイダンス/TI OR インストラクション/TI OR サービス/TI)

## 軽度・中等度認知症者の介護者への指導・支援にはどのようなものがあるか

### 推奨

認知症者の介護者に対する教育支援は、介護負担やうつ状態の軽減に効果がある。電話によるカウンセリングやインターネットによる教育プログラムも有効である。

2C

### 解説・エビデンス

認知症者の介護者にはしばしば介護負担感やうつ症状が認められる。認知症者の介護者に対する教育的介入を行った研究についてのメタアナリシスによれば、介護負担に対する中等度の効果とうつ状態に対する小さな効果が認められたが、生活の質 quality of life (QOL) の改善や施設入所の抑制に対する効果は明確ではなかった<sup>1)</sup>。

電話を用いたカウンセリングについてのメタアナリシスでは、介護者のうつ状態の改善に有意な効果が認められている<sup>2)</sup>。

インターネットによる介護者教育の有効性を示唆する研究もあり、インターネットの普及によりさらに発展する可能性がある<sup>3)</sup>。

介護者の負担軽減と認知症者の施設入所回避を指標として実施されたイタリアの介入研究では、ケースマネジメント、看護師の訪問、支援機器 technological device の導入が、介護負担軽減と施設入所回避に有効だった<sup>4)</sup>。支援機器としては転倒センサーやガス・水道の止め忘れセンサーなどが使用された。

介護者に対する介入を行った78件の研究についてのメタアナリシスでは、介護者の負担感、抑うつ、主観的ウェルビーイング、満足感、能力・知識、および被介護者の症状に関して有意な改善が認められた。介入効果は、介護者の能力・知識の向上に著しく、それに比して介護負担感や抑うつの改善は小さかった。認知症の介護者に対する介入効果は他の介護者に対するよりも小さかった。心理教育的あるいは心理治療の介入は、最も安定した短期的効果が認められた<sup>5)</sup>。

CQ3A-1 (54頁) も参照されたい。

### 文献

- 1) Jensen M, Agbata IN, Canavan M, et al. Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 ; 30 (2) : 130-143.
- 2) Lins S, Hayder-Beichel D, Rücker G, et al. Efficacy and experiences of telephone counselling for informal carers of people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; (9) : CD009126.
- 3) Blom MM, Zarit SH, Groot Zwaafink RB, et al. Effectiveness of an Internet intervention for family caregivers of people with dementia : results of a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015 ; 10 (2) : e0116622.

- 4) Chiatti C, Rimland JM, Bonfranceschi F, et al. The UP-TECH project, an intervention to support caregivers of Alzheimer's disease patients in Italy : preliminary findings on recruitment and caregiving burden in the baseline population. *Aging Ment Health*. 2015 ; 19(6) : 517-525.
- 5) Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *Gerontologist*. 2002 ; 42(3) : 356-372.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日 (金)

#1 (((("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR alzheimer\* [TI]) AND ("early stage" [TI] OR mild [TI] OR moderate [TI])) AND ("Caregivers" [Mesh] OR "Family" [Mesh] OR caregiver\* [TI] OR famil\* [TI]) AND ("Patient Care" [Mesh] OR "Health Education" [Mesh] OR education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI])) OR ((dementia OR alzheimer\*) AND ("early stage" OR mild OR moderate) AND (caregiver\* OR family) AND (education OR support\* OR guidance OR instruction OR service\*)))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 17 日 (金)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (軽度/TI OR 中等度/TI OR 患者重症度/TH) AND (介護者/TH OR 介護者/TI OR 介護従事者/TI OR 家族/TH OR 家族/TI) AND (患者医療管理/TH OR 健康教育/TH OR 在宅介護支援サービス/TH OR 社会的支援/TH OR 精神的援助/TH OR 支援/TI OR 指導/TI OR 教育/TI OR 援助/TI OR サポート/TI OR ガイダンス/TI OR インストラクション/TI OR サービス/TI)

## 重度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

### 推奨

重度認知症者に対しては、生活環境や生活習慣をできるだけ変えずに、医療と介護が継続的に受けられるよう援助することが推奨される。

2C

### 解説・エビデンス

重度認知症は Clinical Dementia Rating (CDR) によって CDR 3 と評価される状態である。CDR 3 とは、重度の記憶障害があり、残っているのは断片的記憶のみで、人物に関するもの以外の見当識は失われ、問題解決や判断は不能で、家庭外では自立した機能は果たせず、家庭外での活動には参加できないように見え、家庭内でも意味のあることはできず、多大な介助が必要で、しばしば失禁するような状態である。重度認知症では、食欲不振、睡眠障害、失禁などの排尿障害、便秘などの排便障害、歩行障害などの身体的症状の頻度が増す。また、感染症、脳血管障害、低栄養で緊急入院することも多い。緊急入院の際に、一般の病棟に入院するよりも、医師、看護師、理学療法士、ソーシャルワーカー、カウンセラーがチームで関わる特別な病棟に入院し、退院後も同じチームが在宅医療を担当するほうが、退院時の行動障害の程度、抗精神病薬の使用、介護者のストレスが有意に低いとの報告がある<sup>1)</sup>。なじみの環境や生活習慣を変化させずに医療を受けられるよう、医療と介護を継続的に受けられる体制を調整することが推奨される。

重度認知症者においては、施設入所が重要な検討課題となる。施設入所と関連した要因として、認知症のタイプ (Alzheimer 型が多い)、生活機能障害の重症度、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の重症度、介護者の負担感、介護者のうつ症状が指摘されている<sup>2)</sup>。適切な在宅ケアマネジメントにより施設入所を遅らせることができるが、一方で、重度認知症者の施設入所を最終的に減らすことはできないことも報告されている<sup>3)</sup>。また、認知症が重度になるほど介護にかかるコストは増えていくことがわかっており<sup>4)</sup>、軽度・中等度の場合と比較すると、施設介護と在宅介護のコストの差は小さくなる。

重度認知症者における肺炎や栄養障害の治療に関しては、エビデンスレベルの高い研究が存在しない。摂食嚥下障害に対しては、経管栄養よりも、介助者による少量ずつの経口摂取と口腔ケア comfort feeding by hand が望ましいとされている<sup>5)</sup>。

米国のナーシングホームにおける調査では、重度認知症者に対して十分な根拠に基づかずにキノロン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬が使用されており、多剤耐性菌が蔓延しているという。重度認知症者のケア目標の多くは安楽 comfort であり、より賢明な抗菌薬の使用が望まれる<sup>6,7)</sup>。



## 文献

- 1) Tibaldi V, Aimonino N, Ponzetto M, et al. A randomized controlled trial of a home hospital intervention for frail elderly demented patients : behavioral disturbances and caregiver's stress. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004 ; (9) : 431-436.
- 2) Hébert R, Dubois MF, Wolfson C, et al. Factors associated with long-term institutionalization of older people with dementia : data from the Canadian Study of Health and Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 ; 56(11) : M693-M699.
- 3) Eloniemi-Sulkava U, Norkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers : a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001 ; 49(10) : 1282-1287.
- 4) Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, et al. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. Neurology. 2006 ; 67(12) : 2186-2191.
- 5) Arcand M. End-of-life issues in advanced dementia : Part 2 : management of poor nutritional intake, dehydration, and pneumonia. Can Fam Physician. 2015 ; 61(4) : 337-341.
- 6) Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. JAMA Intern Med. 2014 ; 174(10) : 1660-1667.
- 7) Yates E, Mitchell SL, Habtemariam D, et al. Interventions associated with the management of suspected infections in advanced dementia. J Pain Symptom Manage 2015 ; 50(6) : 806-813.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (((("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR alzheimer\* [TI]) AND (advanced [TI] OR severe [TI])) OR ((dementia OR alzheimer\*) AND (advanced OR severe))) AND ((("Patient Care" [Mesh] OR "Health Education" [Mesh]) AND (education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI] OR management [TI])))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND 重度/TI AND (患者医療管理/TH OR 健康教育/TH OR 在宅介護支援サービス/TH OR 社会的支援/TH OR 精神的援助/TH) AND (支援/TI OR 指導/TI OR 教育/TI OR 援助/TI OR サポート/TI OR ガイダンス/TI OR インストラクション/TI OR サービス/TI)

## 重度認知症者の介護者への指導・支援にはどのようなものがあるか

### 推奨

介護者にフォーカスをあてた支援によって、介護者の生活の質 quality of life (QOL) の維持や心理的負担を軽減することができる。多職種チームによって医療と介護が継続的に受けられるよう援助することが推奨される。

2C

### 解説・エビデンス

重度認知症者に対する安楽を目標とするケア comfort care に関する家族向けの小冊子が役に立つ可能性がある<sup>1)</sup>。小冊子の内容は、Alzheimer 型認知症の進行に伴って生じる症候、意思決定、治療の内容などからなり、カナダとオランダ、イタリアの認知症者の遺族から一定の支持を得たという。

電話を介した支援も有効である。6 か月間に 16 回の電話によって、具体的な教育的指示をセラピストが計画的に与えることによって、介護者のうつ症状と被介護者の行動が改善されたという<sup>2)</sup>。

重度認知症者の介護は介護者に 24 時間 365 日の負担を強いることから、レスパイトケアの利用が推奨されている。しかし、レスパイトケアに関する質の高い研究は乏しく、今のところその有用性も有害性も明らかにされていない<sup>3)</sup>。

### 文献

- 1) van der Steen JT, Arcand M, Toscani F, et al. A family booklet about comfort care in advanced dementia : three-country evaluation. J Am Med Dir Assoc. 2012 ; 13(4) : 368-375.
- 2) Tremont G, Davis JD, Papandonatos GD, et al. Psychosocial telephone intervention for dementia caregivers : A randomized, controlled trial. Alzheimers Dement. 2015 ; 11(5) : 541-548.
- 3) Maayan N, Soares-Weiser K, Lee H. Respite care for people with dementia and their carers. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; (1) : CD004396.

### 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 ((("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR alzheimer\* [TI]) AND (advanced [TI] OR severe [TI])) AND ("Caregivers" [Mesh] OR "Family" [Mesh] OR caregiver\* [TI] OR famil\* [TI]) AND ("Patient Care" [Mesh] OR "Health Education" [Mesh] OR education [TI] OR support\* [TI] OR guidance [TI] OR instruction [TI] OR service\* [TI] OR management\* [TI]) OR ((dementia OR alzheimer\*) AND (advanced OR severe) AND (caregiver\* OR family) AND (education OR support\* OR guidance OR instruction OR service\* OR management\*)))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND 重度/TH AND (介護者/TH OR 介護者/TI OR 介護従事者/TH OR 家族/TH OR 家族/TI) AND (患者医療管理/TH OR 健康教育/TH OR 在宅介護支援サービス/TH OR 社会的支援/TH OR 精神的援助/TH OR 支援/TI OR 指導/TI OR 教育/TI OR 援助/TI OR サポート/TI OR ガイダンス/TI OR インストラクション/TI OR サービス/TI)

## 認知症者の終末期の医療およびケアはどうあるべきか

## 推奨

進行した認知症者の終末期には、本人の苦痛の緩和に重点を置いた医療およびケアの提供が望まれる。

2C

## 解説・エビデンス

進行した認知症者の生命予後は極めて不良である。Global Deterioration Scale (GDS) ステージ7の認知症者 323 名(年齢中央値 86.0 歳)を対象とした、米国のナースングホームにおける調査では、6 か月以内の死亡確率は 24.7%、生存期間の中央値は 478 日であり、これは転移を伴う乳癌やステージIVのうっ血性心不全と同等であった<sup>1)</sup>。18 か月の観察期間中に少なくとも 1 回、肺炎や発熱、食事困難(嚥下や咀嚼の障害、摂食や飲水の拒否、経口摂取量の減少など)をきたす確率は、それぞれ 41.1%、52.6%、85.6%と非常に高かった<sup>1)</sup>。

認知症者の生命予後を予測する方法は確立されていない<sup>2)</sup>。米国のメディケアでは Functional Assessment Staging (FAST) ステージ7cであることを緩和ケア開始の要件としているが、これは6か月後の死亡の信頼できる予測因子とはいえない<sup>2)</sup>。

進行した認知症者では、末期癌の患者と同じように、疼痛や呼吸困難、食思不振などをきたしうが、それらのコントロールは認知症者では極めて不十分である<sup>3)</sup>。その原因としては、認知症者は症状をうまく訴えることができず、代わりに介護者への暴言や抵抗などの行動変化を呈すことによると考えられる。また、そもそも認知症は死因とは認識されておらず、緩和ケアの対象とされていないことにも、苦痛緩和が十分に行われていないことの原因がある<sup>3)</sup>。進行した認知症者の終末期においては、事前のケア計画 advance care planning (ACP) に基づいた、延命よりも本人の安楽を目標としたケアが望まれるが<sup>4)</sup>、実際には ACP の導入は容易ではない<sup>5)</sup>。観察研究によれば、経管栄養による利益は明らかでないため、勧められない。緩和ケアもしくはホスピスケアの有効性が示唆されている<sup>4)</sup>。疼痛の適切な評価と治療および行動の問題の効果的な管理によって、重度の認知症者の生活の質 quality of life (QOL) は改善する<sup>6)</sup>。

進行した認知症者においては、自己決定や意思確認が困難であることが多く、それに代わる推定意思、代理意思、事前意思に基づく決定が必要となる。厚生労働省のガイドラインでは、家族などの意見に基づいて本人の意思を可能な限り推定し、それを尊重することとしている。医師は、本人に代わって意思決定する家族の負担をできるだけ軽くするように支援しなくてはならない<sup>7)</sup>。関係者の話し合いによる意思決定プロセスを支援するツールに、日本老年医学会による「高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン：人工的水分・栄養補給の導入を中心として」がある<sup>8)</sup>。

終末期のケアにおいては家族が重要な役割を果たすと同時に、家族の心身には大きなストレスがかかるため、家族への支援が重要である。また、認知症者本人が死亡した後の家族に対す

るグリーフケアも必要である。

## 文献

- 1) Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009 ; 361(16) : 1529-1538.
- 2) Brown MA, Sampson EL, Jones L, et al. Prognostic indicators of 6-month mortality in elderly people with advanced dementia : a systematic review. *Palliat Med.* 2013 ; 27(5) : 389-400.
- 3) Sampson EL. Palliative care for people with dementia. *Br Med Bull.* 2010 ; 96 : 159-174.
- 4) Mitchell SL. Clinical Practice. Advanced dementia. *N Engl J Med.* 2015 ; 372(26) : 2533-2540.
- 5) Sampson EL, Jones L, Thuné-Boyle IC, et al. Palliative assessment and advance care planning in severe dementia : an exploratory randomized controlled trial of a complex intervention. *Palliat Med.* 2011 ; 25(3) : 197-209.
- 6) Cordner Z, Blass DM, Rabins PV, et al. Quality of life in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2010 ; 58(12) : 2394-2400.
- 7) Arcand M. End-of-life issues in advanced dementia : Part 1 : goals of care, decision-making process, and family education. *Can Fam Physician.* 2015 ; 61(4) : 330-334.
- 8) 日本老年医学会. 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン : 人工的水分・栄養補給の導入を中心として. *日老医誌* 2012 ; 49(5) : 633-645.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 17 日(金)

#1 ("Dementia" [Mesh] OR dementia [TI] OR alzheimer\* [TI]) AND (advanced [TI] OR severe [TI]) AND ("Terminal Care" [Mesh] OR "Advance Care Planning" [Mesh] OR "Palliative Care" [Mesh] OR "terminal care" [TI] OR hospice [TI] OR "palliative care" [TI] OR "end of life" [TI] OR bereavement\* [TI])) OR ((dementia OR alzheimer\*) AND (advanced OR severe) AND ("terminal care" OR hospice OR "palliative care" OR "end of life" OR bereavement\*))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 18 日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI) AND (重度/TI OR 重度認知症/AL OR 末期認知症/AL) AND (ターミナルケア/TH OR ターミナルケア/TI OR アドバンスケア計画/TH OR アドバンスケア計画/TI OR 緩和ケア/TH OR 緩和ケア/TI OR ホスピス/TH OR ホスピス/TI OR 死別/TH OR 死別/TI)