

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告

MCIの移行 (conversion, reversion) 特性に関する研究 (20-17)

主任研究者 土井 剛彦 国立長寿医療研究センター
予防老年学研究部 健康増進研究室 (室長)

研究要旨

本研究は、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) の移行 (conversion, reversion) 特性を検討するために、①地域在住高齢者を対象に、MCI から認知症発症に対するリスク因子を抽出すること、②地域在住高齢者を対象に、MCI から健常への移行因子の抽出すること、③もの忘れ外来において National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を用いた認知機能評価を行い、データベースを作成することを、それぞれ目的とした。地域在住高齢者における認知症の発症リスクを認知機能以外の因子で検討したところ、年齢、服薬数、うつ徴候が関連した。MCI から健常への移行に関連した因子として年齢、身体的不活動が抽出された。もの忘れ外来を受診した高齢者に対し NCGG-FAT による認知機能評価データベースを構築した。NCGG-FAT による認知機能評価に対し、臨床診断分類で比較した結果、分類ごとに有意な差を有することが示された。神経心理学的検査との間の相関関係を確認したところ、多くの項目において有意な相関関係が認められた。

主任研究者

土井 剛彦 国立長寿医療研究センター 予防老年学研究部 健康増進研究室
(室長)

分担研究者

島田 裕之 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
(センター長)

鈴木 隆雄 国立長寿医療研究センター 理事長特任補佐室
(理事長特任補佐)

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部 臨床研究企画室
(室長)

A. 研究目的

全世界における認知症患者は、2020年には約4200万人、2040年には約8000万人にのぼると試算され、今後も幾何級数的な増加が見込まれる [Ferri CP et al. Lancet. 2005]。日本では、2013年の報告によると、認知症患者数が推定約460万人、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment : MCI) を有する高齢者が約400万人と推計され、高齢者の約3割が何らかの認知機能障害を有している試算になり、超高齢化が進む日本において今後更なる増加が予想されている [朝田 隆. 厚生労働科学研究報告書. 2013]。介護認定の原因としても認知症が占める割合は急増し、2019年では全体の約17.6% (第1位) を占めている。これらの知見から、認知症対策は医療・介護において早急に取り組むべき課題とされ、認知症施策推進大綱がかかげられている。しかし、認知症の原因疾患として最も頻度の高い Alzheimer's disease (AD) に対する根治療法は現段階では存在しない。そのため、非薬物による発症抑制・遅延戦略を提示する事ができれば、介護予防を核とした地域における認知症対策を加速させる根拠となり、これらの施策が将来の医療・介護費用の適正化に寄与するものと考えられる。とりわけ、認知症の前駆段階で認知機能低下が認められる MCI は、認知症へ移行するリスクが高い一方、一定の割合で健常高齢者と同等の認知機能に改善するため、集中的にアプローチを行う必要性が高い対象層として注目され [Peterson RC et al. J Intern Med 2004]、MCI からの改善が認知症の予防対策において重要なカギを握ると考えられる。そこで、本研究は、①MCI から認知症へ移行するリスク因子の検討、②MCI から認知機能正常への移行に関連する因子の検討をした。さらに、③地域在住高齢者を対象に運用してきた認知機能評価ツールを用いて、もの忘れ外来を受診した高齢患者の認知機能について評価し、データベースを構築することを目的とした。

B. 研究方法

第1の研究目的のために、高齢者機能健診データより、ベースラインにて認知症、脳卒中、パーキンソン病を有している者、日常生活動作に障害を有する者、要介護認定者、国民健康保険および後期高齢者医療保険加入未確認者、MCI 判定が困難な者、Mini-Mental State Examination (MMSE) が24点未満の者、欠損値を有する者を除いた3,671名を解析対象とした。また、2の研究目的のために、高齢者機能健診のベースライン調査と4年後調査に参加し、ベースラインにてMCIであったものを抽出し、ベースラインにて認知症、脳卒中、パーキンソン病を有しているものを除き、欠損値を有する者を除いたMCI 高齢者412名を解析対象とした。第3の研究目的のために、国立長寿医療研究センターもの忘れセンター外来初診を利用し、研究に参加した116名を解析対象とした。

認知機能についてはMMSEならびに National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) により測定した。NCGG-FATより、タブレット版 Trail Making Test -part A (TMT-A) を注意機能として、タブレット版 Trail Making Test -part B (TMT-B) を遂行機能として、タブレット版 Symbol Digit Substitution Test

(SDST) を情報処理能力として、記憶の検査としては word list memory を各々測定した [Makizako, et al. Geriatr Gerontol Int. 2013]。全般的認知機能低下は、MMSE が 24 点未満とした。MCI は、日常生活が自立しており MMSE が 24 点以上、NCGG-FAT による認知機能検査の中で客観的認知機能低下が認められる項目が 1 つでもあった者とした。客観的認知機能低下は、年代 (5 歳階級別)・教育歴に応じた標準値より 1.5 SD 以上の機能低下が認められた場合とした。MCI は、日常生活が自立しており MMSE が 24 点以上、NCGG-FAT による認知機能検査の中で客観的認知機能低下が認められる項目が 1 つでもあった者とした。客観的認知機能低下は、年代 (5 歳階級別)・教育歴に応じた標準値より 1.5 SD 以上の機能低下が認められた場合とした。MCI の下位分類として、機能低下が単一領域の低下 (MCI single) と多領域の低下 (MCI multiple) である場合に分類した。さらに、記憶の低下が認められる MCI の場合を amnesic MCI (aMCI)、そうでない場合を non-amnesic MCI (naMCI) とした。関連要因の検討として、年齢、性別、教育年数、服薬数、高血圧・糖尿病・高脂血症の有無、physical inactivity (J-CHS の基準を参照)、うつ徴候 (15-item Geriatric Depression Scale : GDS) を聴取または測定した。認知症の発症は、医療診療情報を用いて国民健康保険、後期高齢者医療被保険者を利用しているものを対象に、認知症の発症を検討した (平均追跡期間 : 42.7 ± 6.2 か月、最大 : 47 か月)。また、カルテより、基本属性 (性別、教育年数、body mass index [BMI])、神経心理学的検査の点数 (Alzheimer's Disease Assessment Scale [ADAS]、Ravens Colored Progressive Matrices [RCPM]、Frontal Assessment Battery [FAB]、数唱 (順唱)、数唱 (逆唱)、論理的記憶 1、論理的記憶 2)、医師による臨床診断名を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

認知症の発症リスクを認知機能以外の因子で検討したところ、年齢 ($p < 0.001$)、服薬数 ($p = 0.011$)、GDS ($p < 0.001$) が抽出された。認知機能によって層化した解析では、認知機能が正常な者においては、認知症の発症リスクと関連した因子として年齢 ($p < 0.001$)、服薬数 ($p = 0.007$)、GDS ($p < 0.001$) が抽出された。一方で、MCI に対象を絞った解析では、年齢 ($p < 0.001$) のみが抽出された。MCI から健常への移行に関連した要因として、年齢、身体的不活動が抽出された。臨床診断分類 (認知的健常、SCI、MCI、認知症、その他) で、NCGG-FAT 各項目について、一元配置分散分析にて群間比較を行った。結果、単語の記憶 ($p < 0.001$)、TMT-B ($p < 0.001$)、SDST ($p < 0.001$) については有意な群間差が認められた。一方で、TMT-A については有意な関連は認められなかった ($p = 0.082$)。臨床診断でその他と分類された者 9 名を除外して、認知機能健常者を参照とした傾向検定を行った結果、全ての認知機能評価において認知機能評価の低下傾向が認められた (単語

の記憶, $p < 0.001$; TMT-A, $p = 0.003$; TMT-B, $p < 0.001$; SDST, $p < 0.001$;)。NCGG-FATの各項目(単語の記憶、TMT-A、TMT-B、SDST)ともの忘れ外来で実施されている神経心理学的検査(ADAS、RCPM、FAB、数唱[順唱]、数唱[逆唱]、論理的記憶1および2)との相関係数を算出したところ、単語の記憶と数唱(順唱)を除く、全ての組み合わせにおいて有意な相関関係を認めた(all $p < 0.05$)。

D. 考察と結論

本研究により、高齢期における認知症発症のリスク因子として、年齢、服薬数、GDSが抽出された。認知機能が正常な者においては、同様の結果が得られたが、MCI高齢者においては年齢のみが抽出された。認知症発症のリスク因子として、年齢は自明な因子であり、服薬数と抑うつについてもメタ解析が行われており、リスク因子であることが示されている。ポリファーマシー(多剤服薬)と認知症の関連を検証したメタ解析では、プールされた調整済みリスク比が1.30(95%信頼区間:1.16-1.46)であることが示唆されている[Leelakanok N, et al., *Aging Ment Health*. 2019]。また、抑うつと認知症との関連については、6つのメタアナリシスのプール分析が行われており、有意な関連が報告されている(オッズ比 = 1.54, 95% CI [1.02 — 2.31]; $p = 0.038$)[Sáiz-Vázquez O, et al., *J Clin Med*. 2021]。

MCI高齢者412名を対象に、4年後調査を実施すると半数以上の234名(56.8%)が認知機能正常に移行していた。MCIから健常への移行に関連した因子は、年齢が若いこと、身体的不活動ではないことであった。年齢が若いことが、MCIから認知的健常状態への移行に関連する因子であることは、メタ解析により明らかにされた[Xue H, et al., *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019]。本研究結果は、これらの研究を支持する結果が得られたものとする。また、身体的不活動ではないことが健常状態への移行に関連する要因として抽出された。海馬・側頭葉・前頭葉などの認知症で萎縮を生じやすい脳領域において、身体活動の実施と脳体積増加が関連していることがメタ解析で示された[Domingos C, et al., *Behav Brain Res*. 2021]。本研究において、身体的不活動でないことが認知的健常への移行因子として抽出されたが、より詳細な活動状況を把握するため客観的な身体活動指標と認知的健常への移行との関連を検証していく必要がある。

本研究により、国立長寿医療研究センターもの忘れ外来患者におけるNCGG-FATのデータベースを構築した。NCGG-FATで行った認知機能評価について、臨床診断分類で比較した結果、単語の記憶、TMT-B、SDSTは有意な分類による差が認められた。合わせて、臨床診断でその他と分類された者を除外し、認知機能健常者を参照とした傾向検定を行った結果、全ての認知機能評価において認知機能評価の低下傾向が示された。つまり、NCGG-FATで得られる認知機能評価の結果は、臨床診断で分類される認知機能低下の重症度と関連していることが明らかとなった。本研究において、もの忘れ外来で行われている神経心理学的検査とNCGG-FATの間には、単語の記憶と数唱(順唱)を除く、全て

の項目において有意な相関関係が認められ、NCGG-FAT がもの忘れ外来を受診する高齢者に対しても、有用な認知機能評価ツールとして活用できる可能性が示唆された。今後は、更なるデータの蓄積を行うことによって、NCGG-FAT 各臨床診断分類における標準値等を検証していく必要がある。

以上より、地域在住高齢者を対象に、認知症発症のリスク因子として、年齢・服薬数・GDS が示された。MCI から健常への移行に関連する因子として、年齢が若いこと、身体的不活動ではないことが関連した。さらに、地域在住高齢者を対象に開発された認知機能評価ツールである NCGG-FAT は、もの忘れ外来を受診する高齢者に対しても、有用な認知機能評価ツールとして活用できる可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Chiba I, Harada K, **Shimada H.** Lifestyle changes and outcomes of older adults with mild cognitive impairment: A 4-year longitudinal study. Arch Gerontol Geriatr, 94: 104376, 2021. [Epub ahead of print]

2) Kurita S, **Doi T.** Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim M, Ishii H, **Shimada H.** Association of Physical Activity and Cognitive Activity With Disability: A 2-Year Prospective Cohort Study. Phys Ther, 100(8): 1289-1295, 2020.

3) Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Chiba I, Harada K, **Shimada H.** Modifiable Risk Factor Possession Patterns of Dementia in Elderly with MCI: A 4-Year Repeated Measures Study. J Clin Med, 9(4): 1076, 2020.

4) Makino K, Lee S, Bae S, Shinkai Y, Chiba I, **Shimada H.** Relationship between instrumental activities of daily living performance and incidence of mild cognitive impairment among older adults: A 48-month follow-up study. Arch Gerontol Geriatr, 88: 104034, 2020.

5) Nakano M, Riku Y, Nishioka K, Hasegawa M, Washimi Y, Arahata Y, Akinori Takeda, Horibe K, Yamaoka A, Suzuki K, **Tsujimoto M.** Li Y, Yoshino H, Hattori N, Akagi A, Miyahara H, Iwasaki Y, Yoshida M. Unclassified four-repeat tauopathy associated with familial parkinsonism and progressive respiratory failure Acta

Neuropathol Commun. 8(1):148, 2020.

6) Tsutsumimoto K, **Doi T**, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Ishii H, **Shimada H**. Cognitive Frailty as a Risk Factor for Incident Disability During Late Life: A 24-Month Follow-Up Longitudinal Study. J Nutr Health Aging, 24(5): 494-499, 2020.

2. 学会発表

1) **島田裕之**. シンポジウム7「認知症予防の本邦での取り組み」 認知症予防の効果検証：国立長寿医療研究センターでの取り組み. 第35回日本老年精神医学会, Web開催, 2020年12月.

2) **辻本昌史**, 鈴木啓介, 佐治直樹, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 鳥羽研二 MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の解析と進捗状況第39回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020年11月.

3) 片山脩, 李相侖, 牧野圭太郎, 千葉一平, 裴成琉, 原田健次, 新海陽平, **島田裕之**. 自宅近隣の施設資源の豊かさの違いによるライフスタイル活動の実施状況と認知機能との関係. 第7回日本予防理学療法学会学術大会, Web開催, 2020年9月.

4) **島田裕之**. 特別講演Ⅲ 認知症対策の社会的ムーブメント. 第7回日本予防理学療法学会学術大会, Web開催, 2020年9月.

5) 栗田智史, **土井剛彦**, 堤本広大, 中窪翔, 石井秀明, **島田裕之**. 地域在住高齢者におけるパソコンの使用と認知機能変化に関する縦断的研究. 第62回日本老年医学会学術集会, Web開催, 2020年8月.

6) 李相侖, 裴成琉, 牧野圭太郎, 原田健次, 千葉一平, 片山脩, 新海陽平, **島田裕之**. 地域在住高齢者の認知症発症年齢に着目した危険因子の検討：老年症候群における大規模地域コホート縦断研究 (NCGG-SGS) . 第62回日本老年医学会学術集会, Web開催, 2020年8月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし