

# 第8回 認知症の早期発見、予防・治療研究会 抄録集

2018年 9月30日(日) 13:00~

TKP 品川カンファレンスセンターANNEX

TAKANAWA COURT 3F



## 第8回認知症の早期発見、予防・治療研究会

研究会ホームページ <http://dscm-ken.jp/index.html>

~~~~~

|                  |      |                              |
|------------------|------|------------------------------|
| 日時：平成30年9月30日（日） | 世話人会 | 12:00-13:00 (meeting room 9) |
|                  | 研究会  | 13:00-17:00 (ホール1)           |
|                  | 懇親会  | 17:10-18:40 (隣室)             |

場所：TKP 品川カンファレンスセンターANNEX TAKANAWA COURT 3F  
(港区高輪 3-13-1 JR 品川駅高輪口徒歩5分)

参加費：2,000円 懇親会費（参加希望者別途）5,000円



~~~~~

13:00-13:05 開会あいさつ 代表世話人 田平 武

13:05-13:45 座長 布村 明彦

○田平 武： 順天堂大学大学院医学研究科  
「認知症の早期発見、予防・治療研究会中部支部の設立とトウゲシバプロジェクトについて」

○山岡香央<sup>1)</sup>、石井有理<sup>1)</sup>、由井 慶<sup>1)</sup>、小長井ちづる<sup>2)</sup>： <sup>1)</sup>株式会社ファンケル、<sup>2)</sup>十文字学園女子大学

「フェルラ酸、イチヨウ葉エキス、 $\alpha$ -グリセロホスホコリン、ビタミンCを含む複合製剤の14日間摂取が健常中高年齢者および高年齢者の作動記憶と脳活動におよぼす影響：—脳活動計測による研究—」

13:45-14:35 特別講演(I) 座長 阿部 康二

- 吉井 文均先生：東海大学医学部名誉教授、  
神奈川県済生会平塚医療福祉センター センター長  
「認知症の音楽療法」

14:35-15:15 座長 遠山 育夫

- 河越眞介： 株式会社トータルブレインケア  
「未病および超早期でのスクリーニングの取組み ～評価ツール(CogEvo Ri)の役割期待～」

- 内田和彦、鈴木秀昭、目野浩二： 株式会社 MCBI 研究開発部  
「アルツハイマー病の血液バイオマーカー」

15:15-15:25 休憩

15:25- 16:15 特別講演(Ⅱ) 座長 金谷 潔史

- 朝田 隆先生： 東京医科歯科大学特任教授、  
医療法人社団創知会メモリークリニックお茶の水 理事長  
「認知症予防ナウ」

16:15-16:55 座長 福島 正子

- 阿部康二： 岡山大学神経内科  
「認知症予防学会エビデンス創出委員会からの報告(第4報)」

- 工藤千秋, 田平 武：  
「認知症患者に対する当院のヒューペルミンEの使用経験  
～認知機能改善効果に加えリュウマチによる膝の痛みが軽減した！～」

16:55-17:00 閉会挨拶 世話人 阿部 康二

17:10- 18:30 懇親会 (ホール3)

## 認知症早期発見、予防・治療研究会中部支部の設立と トウゲシバプロジェクトについて

○田平 武

順天堂大学大学院医学研究科 共同研究講座 認知症診断・予防・治療学講座

認知症は早期発見、予防・治療が重要であることは今日のコンセンサスとなっているが、治療薬開発が遅れている現状では早期発見法と予防法の開発に重点が置かれている。早期発見法としては各種画像診断及びバイオマーカーの開発が鋭意行われている。予防法としては運動、栄養、cognitive exercise, サプリメント等盛んに行われているが、十分なエビデンスを得るためにはまだまだ研究が必要な状況にある。

その研究成果の討論、発信の場の一つとして、認知症の早期発見、予防・治療研究会が機能している。本研究会はその前身である認知症サプリメント研究会の第1回研究会が2008年に開かれてから合わせて10年を迎えた。研究会の数も認知症サプリメント研究会が11回、認知症の早期発見、予防・治療研究会が8回を迎え、着実に発展している。この度中部支部が設立され、2018年7月14日（土）に第1回研究会が岐阜で開かれたので、その様子を紹介する。

岐阜での研究が盛んであるのは、トウゲシバプロジェクトによるところが大きい。トウゲシバは羊歯の一種で中国では貴重な薬草として珍重されてきた。その抽出成分中にヒューペルジンA (Hup A) が含まれ、Hup A にアセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (AchEI) があること、NMDA 受容体拮抗作用があることが明らかにされ、アルツハイマー病に対する治療効果が注目されるようになった。本演者はトウゲシバエキスを含むサプリメントのオープン試験をアルツハイマー病、軽度認知障害に対して行い、認知機能の改善効果を報告した(1, 2)。トウゲシバは現在中国産やインド産に頼っているが、生薬成分の安定性、資源枯渇、価格高騰などの問題がある。トウゲシバは我が国の山間部に広く自生しており、とくに岐阜県の山には豊富に存在することが分かった。そこでトウゲシバの栽培法も含めたトウゲシバプロジェクトが立ち上げられ、研究を開始している。ここではその一端を紹介する。

### 文献

1. Tabira T. & Kawamura N (2018) A Study of a supplement containing huperzine A, and curcumin in dementia patients and individuals with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 2018;63(1):75-78.
2. Tabira T, Kawamura N, Kudoh C (2017) A study on a supplement containing curcumin, piperine, squalene, DHA, vitamin E/C/B12/B6, folate, and huperzine A for mild cognitive impairment. *Jap Soc Early Stage Dement* (日本早期認知症学会誌) 2017;10:26-34.

<メモ>

## フェルラ酸、イチョウ葉エキス、 $\alpha$ -グリセロホスホコリン、ビタミン C を含む複合製剤の 14 日間摂取が健常中高年齢者および高年齢者の作動記憶と脳活動におよぼす影響： ～ 脳活動計測による研究 ～

○山岡香央<sup>1</sup>、石井有理<sup>1</sup>、由井慶<sup>1</sup>、小長井ちづる<sup>2</sup>

<sup>1</sup>株式会社ファンケル総合研究所、<sup>2</sup>十文字学園女子大学

【背景と目的】 会話や計算を行う際に重要な機能である作動記憶は、加齢に伴い低下することが知られている<sup>1</sup>。一方、作動記憶の維持および促進には、脳活動の活性化と心的ストレスの低減が効果的であることが報告されている<sup>2</sup>。そこで本研究では、血流改善や脳機能への影響が報告されているフェルラ酸、イチョウ葉エキス、 $\alpha$ -グリセロホスホコリン（以下、 $\alpha$ -GPC）およびビタミン C の 4 成分を含む複合製剤（以下、フェルラ酸<sup>®</sup>）が作動記憶機能と脳活動および気分におよぼす影響を検討した。

【方法】 試験は無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験とし、摂取期間は 14 日間、対象は健常な 50 歳以上の男女とした。作動記憶課題として 2 バック課題を用い、課題遂行中の脳血流における酸化ヘモグロビン（oxy-Hb）の濃度変化量、脳波、皮膚電気活動を評価した。また、課題実施後には気分の評価として新版 STAI 状態-特性不安検査および POMS 短縮版を実施した。

【結果と考察】 14 日間の試験食品摂取後検査において、フェルラ酸<sup>®</sup>摂取時はプラセボ摂取時よりも作動記憶に関わる領域である左前頭前野背外側部と左前上側頭回の oxy-Hb 濃度変化量が大きくなっており、脳血流変化量が増加する傾向が見られた（ $p < 0.1$ ）。また、皮膚電気活動のオンセット潜時は有意に短かく、効率的に作動記憶に関わる処理が行っていたことが示唆された（ $p = 0.01$ ）。気分に関しては、POMS 短縮版の結果よりフェルラ酸<sup>®</sup>摂取時はプラセボ摂取時よりも「活気（Vigor）」の点数が高くなっており、心的活力や元気を増大させる傾向が見られた（ $p < 0.1$ ）。脳波においては、試験食品間で差は見られなかった（ $p > 0.1$ ）。これらの結果から、フェルラ酸<sup>®</sup>は血流を改善することにより作動記憶の機能を高め、心的健康を促す作用を有することが期待される。

### 文献

<sup>1</sup> Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2015, 748212.

<sup>2</sup> Vermeij, A., Kessels, R. P. C., Heskamp, L., Simons, E. M. F., Dautzenberg, P. L. J., & Claassen, J. (2017). Prefrontal activation may predict working-memory training gain in normal aging and mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*, 11(1), 141-154.

<メモ>

## 認知症と音楽療法

○吉井文均

平塚医療福祉センター

ここ数年、音楽療法をテーマにした映画「パーソナル・ソング」が放映され、NHK テレビでも音楽療法の特集番組があいつで企画された。音楽療法は学問的にも関心が高まり、それに関する発表論文数もここ数年飛躍的に増えている（図 1）。音楽療法の対象は幅広く、幼時から高齢者に至るあらゆる年齢層に行われているが、大人では薬物乱用、高次脳機能障害、統合失調症、脳卒中、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など様々である。今回はこの中でも特に認知症に焦点を当てて、それに対する筆者の経験とその効果に関する最近の研究成果についてまとめてみた。

認知症の中核症状である記憶・認知障害に対して有効な薬物はまだ少なく、患者の QOL の向上、維持のために音楽療法が利用される。また認知症に伴う精神症状や行動異常 (BPSD) は介護上の大きな問題であるが、その背景にある不安感、うつ、ストレスなどに対しても音楽療法の有用性が期待されている。音楽療法が認知症患者（アルツハイマー病患者）に及ぼす効果に関しては、特に興奮、攻撃性、徘徊、不安感などに有効であるとする報告が多い。これにより患者の介護に当たる看護師・介護者のストレスも軽減し、患者と介護者との良好な関係が構築されて、その後の介護にも好影響を及ぼすことが期待される。

音楽療法には様々な方法がある。神経学的音楽療法はヒトの神経障害である認知、感覚、運動機能の障害に対する音楽の治療的適用と定義され、音楽の効果に関する科学的なデータを基にして、個々の患者ごとに、その診断、年齢、性別、文化的背景、音楽嗜好などに合わせて適用される。脳機能回復促進音楽療法は 1970 年代にスウェーデンで開発された方法で、脳の働きに障害のある子供や大人の患者に対して、耳からだけではなく、打楽器を打つという動作を通して患者の脳に刺激を送り、脳機能の回復を図るユニークな療法である。一方、ヘルスリズムによる音楽療法は著者らが伊勢原市とヤマハと共同して行ったドラミングを利用した集団音楽療法の一つで、ファシリテータにより 10 段階のプロトコルで構成されたプログラムを 60 分間で行う。参加者は様々な形をしたドラムを用いて、音楽演奏やリズム運動を行う。当日はこの療法で行った我々の検討結果も紹介する。

音楽療法は我が国でも介護老人保健施設、特別養護老人ホームなどで広く実施されている。個々の施設からの報告では認知症患者に対する有用度は高く、音楽療法の効用は今後も更に詳しく検討する意義は十分あるものと思われる。

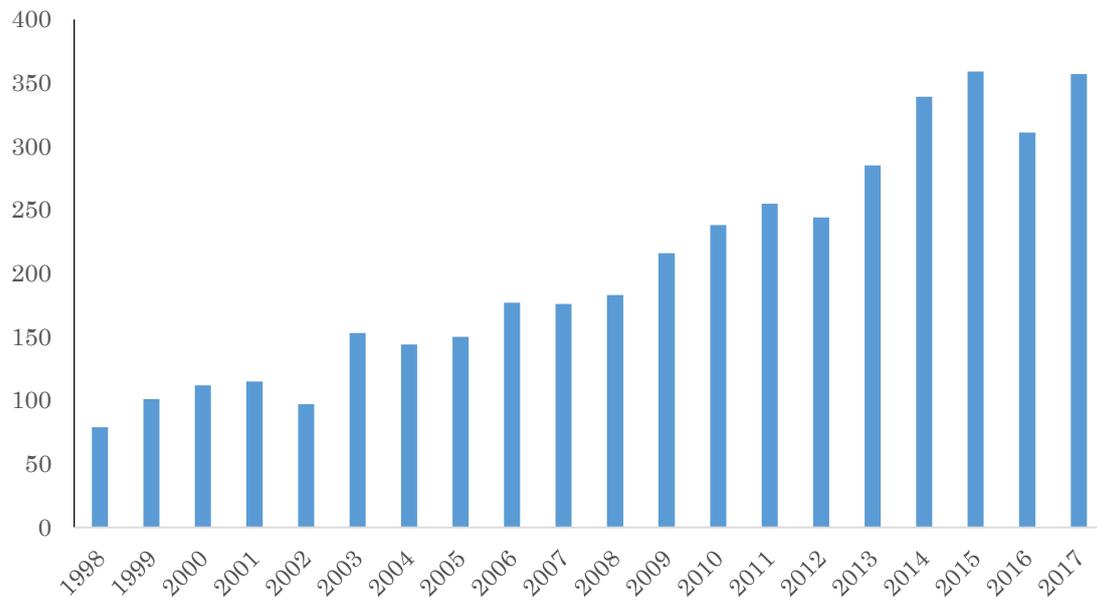


図1. 音楽療法に関する論文数

<メモ>

## 未病および超早期でのスクリーニングの取組み ～評価ツール(CogEvo Ri)の役割期待～

○河越真介

株式会社トータルブレインケア

脳活バランサーCogEvo（以下、CogEvo）は、高齢者が生活に必要な認知機能と、認知症になると低下し生活への影響の大きな認知機能として、「記憶力」「注意力」「計画力」「見当識」「空間認識力」の5側面に分類し、MMSE と相関を持つ4つのタスク※1、※2を含む12種類のタスクが搭載されており、個々の認知機能の特性を測定できる。また、時系列で測定結果を記録することで、データの推移を分析することができ、認知機能の経過を客観的に知ることができるクラウド型の認知機能測定ツールである。

CogEvo は、バラエティ豊かに出題される課題やインタラクティブな画面設計で、楽しく繰り返してトレーニングできるのも特徴で、リハビリテーションの中でのトレーニングや簡易な評価の手段としても利用されている。

一方で、認知症の原因であるアミロイドβの蓄積は40歳頃から始まっていると言われ、健常である壮年期からの認知症予防に関する何等かの取組みが必要とされている。CogEvo は高齢者が使用することを前提にタスクの種類や難易度、得点の表示が設定されているため、認知機能に問題のない若年層では高止まりの結果が出る傾向があり、早期での認知症の予防行動につなげるには健常者において測定できるツールが必要とされてきた。

脳活バランサー®CogEvo Ri は、認知機能研究を行っている理化学研究所（以下、理研）の監修により開発された認知機能低下があまり見られない青年期～中年期の認知機能評価を目的としており、CogEvo で実装されているタスクから選定したものに、注意に関するストループ課題（色あて）や即時再生（ことば記憶）、遅延再生（ことば再生）を新たに追加した構成になっている。現在、認知機能評価システムを用いた健康指標開発研究（健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム）において1万人の健康計測（20歳～65歳を対象）を2018年からスタートしている。今後のデータの集積により年齢別の認知機能の指標等の科学的裏づけを理研との共同研究において構築していく予定である。

その他にも、一般市民（40歳以上の70歳未満の健常者100名）を対象として、認知機能低下の予防効果およびプログラムの参加意欲や継続率が認知症の予防行動への影響について検証していく実証実験（関西医科大学との共同研究）の準備をすすめている。

このように、未病や超早期において認知機能の評価（見える化）をすることは、早い段階での必要な環境調整や予防行動につながることを期待している。

これらの結果については、今後の研究会等で報告する予定である。

### 参考文献

※1 K.Hashimoto et al., : Jikeikai Medical Journal , 57, 1 (2010)

※2 M.Honda et al., : Japanese Journal of Cognitive Neuroscience , 12, 191(2010)

<メモ>

## アルツハイマー病の血液バイオマーカー

○内田和彦

株式会社 MCBI

アルツハイマー病をはじめとする認知症は、症状、神経心理検査、日常生活動作指標、MRI、SPECT などによって診断される。認知症の発症予防には、臨床症状のないプレクリニカル期や軽度認知障害 (MCI) での発見と介入・治療が重要であり、そのため早期発見や新薬の開発において、病態の進行に伴って変動するバイオマーカーの利用が注目されている。

最近、米国老化研究所 (NIA : National Institute on Aging) とアルツハイマー病協会 (Alzheimer's Association) からなる委員会 (committee) が、バイオマーカーを用いた診断基準 "A, T, N System" (amyloid, tau, and neurodegeneration) を臨床研究と新薬開発に応用することが提案している<sup>1)</sup>。この ATN 分類は固定的ではなく、今後新しいバイオマーカーやそのバイオマーカーによる新しいカテゴリーを加えることを前提としている。

これまでの膨大なヒトならびに動物モデルのデータから、この疾患の連続性 "Continuum" に注目し、A $\beta$  deposition と pathologic tau によって "Alzheimer's pathologic change" と "Alzheimer's disease" を定義している。現時点では、これらのバイオマーカーは脳イメージングや髄液検査によるが、これらの方法は侵襲的ないしは高価であることから、今後は新規のものも含めて血液バイオマーカーが期待されている。

A $\beta$  deposition は、A $\beta$  の過剰産生、ないしは A $\beta$  のクリアランスの障害によって誘導されるが、老年性 AD では、A $\beta$  の過剰産生というよりも、加齢とともに A $\beta$  クリアランスの障害が引き起こされ A $\beta$  の蓄積に至ると考えられる。アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から産生された A $\beta$  は、脳内から髄液中に排出される。私たちの体には A $\beta$  が脳内に過剰に蓄積しないよう排除する仕組みやその毒性を弱める仕組みが備わっている。A $\beta$  クリアランスに働くアポリポタンパク質やトランスサイレチン (TTR) ならびに A $\beta$  排除における自然免疫の主役である補体タンパク質は、脳内でも末梢循環中でも重要な働きを担っている。本報告では、これらの A $\beta$  クリアランスに関わるタンパク質の MCI 診断における臨床有効性や MRI や SPECT との相関について述べる<sup>2)3)</sup>。

文献

1. C.R. Jack Jr. *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dement*, 14 (2018) 535-562
2. Uchida K, *et al.* Amyloid  $\beta$  sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimer's & Dement (Amst)*, 1 (2015) 270-280.
3. Lui, S., Uchida K, *et al.* Serum levels of proteins involved in amyloid  $\beta$  clearance are related to cognitive decline and neuroimaging changes in mild cognitive impairment. Submitted.

<メモ>

## 認知症予防としての非薬物療法によるデイケア

○朝田 隆

メモリークリニックお茶の水

認知症の根本治療薬として有望なものが見つからない状況が続いている。アルツハイマー病(AD)を扱ったアメリカのベストセラーThe end of Alzheimer's. ではその原因として、この病気は症候群であり、少なくとも3種類あるのに、アミロイドβ一本やりの治療戦略できたことが1つの敗因だという。

根本治療薬が得がたい現状において、非薬物による予防への注目が増している。既にリバーターという概念があり、これまでの報告ではMCIと診断されても26%は健常に戻るとされる。また例えば運動習慣や好奇心の強さがこれを促すという。

現時点でMCIと診断されても適応薬はないことをアメリカでは2018年初頭に明言している。それだけに非薬物療法実践の場が必要なのである。筆者はこの5年余り、こうした場を通してAD治療に携わり幾つかの印象をもってきた。同時に薬物治療とは異なるRCTなど効果検証を行うことの難しさを感じてきた。

これまでの印象を要約する。1) デイケアによる非薬物と薬物の併用が最も効果的だという印象がある、2) 認知症の進行速度は治療内容にかかわらず個人がもつ基礎要因が定める、3) 非薬物療法がもつ治療効果もさることながら、同じ境遇・思いの人が集うピアの効果大きい。一方で、こうした治療の効果検証の難しさは以下にある。1) 対照が設定し難くRCTは容易でない、2) 単数の介入方法は非現実的あり複数が望まれるが、結果の解析が難しくなる、3) 日常生活、合併症と治療薬などの制御が極めて難しい。最後に、なにより効果検証には最低10年は必要だろ。

以上から今後の非薬物療法分野では、デファクトスタンダードという考え方と、それに伴うビッグデータ集積という産業界的な方向性も重要になるだろう。

<メモ>

## 認知症予防学会エビデンス創出委員会からの報告(第4報)

○阿部康二  
岡山大学神経内科

日本認知症予防学会では、学会の最も基本的な課題として、本学会主導で臨床試験を実施し世界に通用するエビデンスを創出し、その成果を発表することで本学会の活動を社会に還元することを目的として、2014年に「エビデンス創出委員会」を発足させた(阿部康二委員長)。

この委員会は、認知症予防に重要な1次予防(正常集団→MCIへのconvert予防)、2次予防(MCI→ADへのconvert予防)、3次予防(AD→増悪予防)の3点について検討することとし、国際的に発信できるレベルの高いエビデンスを創出するために、下記の3点を基本原則とした。

- ① Double blind, Placebo control が原則、Cross-over 法や Value-based practice 法も可能
- ② 前向き介入研究
- ③ 多施設共同研究

このエビデンス創出のための具体的戦略としては、①国際的に通用する客観的な指標を用いて評価する(臨床スコア、脳画像、PiB、血液・髄液マーカー等)、②最終的な英語論文発表を始めから目指す、③各グループリーダーを決めて、この人が責任者として first author として執筆する、④毎年の認知症予防学会総会で、プロジェクト進捗状況を報告するシンポジウムを定期開催する、⑤既文献レビューを行い、現状を一冊にまとめる(良いものが出来れば学会から出版する)、⑥プロジェクト研究の成果は、国民に向けた冊子体として出版販売も行う、⑦研究分野は大分野として生活習慣病、ライフスタイル、認知症治療薬、認知リハビリ、地域連携ネットワークによる介入の5本柱とした。

この方針に基づいて2015年9月神戸での学会総会で第1回エビデンス創出委員会報告シンポジウムを開催し、当日は300名程度の出席者を得て関心の高さを伺わせた。この後、学会ホームページ上で実務者を公募して27サブテーマ毎のグループリーダーも決まり、2016年2月には第1回グループリーダー会議が開催され、27サブテーマ毎の実務者会議が招集され具体的な取り組みが始まった。2016年9月23日(金)午後1:30~3:00に仙台での総会において第2回エビデンス創出委員会報告シンポジウムが開催される予定となっている。最も先行しているサプリメントグループは、申請を受けた審査会において、TwendeeXの臨床試験実施が決定され、2017年3月31日締切で学会ホームページで参加施設を公募したところ、7施設から応募があったので当初予定締切日を待たずに2月23日を以って締切とし、各施設での倫理委員会申請を開始し、4月に参加施設キックオフ会議を開催して前向きエビデンス研究がよいよ開始される運びとなった。

2018年から新しく施行された臨床試験法によって、医薬品以外の臨床試験についても規制が厳しくなり賛否両論が叫ばれている中であっても、現在 TwendeeX と日清オイリオの中鎖脂肪酸は全国多施設での臨床試験が進行中である。2018年9月から第2回エビデンス創出委員会が発足して、次のステップに向けた活動が開始された。

<メモ>

## 認知症患者に対する当院のヒューペルミン E の使用経験

～ 認知機能改善効果に加えリュウマチによる膝の痛みが軽減した！～

○ 工藤千秋<sup>1</sup>、田平 武<sup>1,2</sup>

1) 医)くどうちあき脳神経外科クリニック 2) 順天堂大学大学院医学研究科

ヒューペルミンEはトウゲシバエキス、クルクミン、ビタミン類などを含有する。トウゲシバエキスには、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (AChEI)、NMDA 受容体拮抗作用があるヒューペルジン A (Hup A) が含有されている。一日服用量に含有される HupA は、ドネペジル 3.8～4.6 mg 相当の AChEI 活性があることが推測されている。またクルクミンは、ウコンに含有されるターメリックから抽出され、アミロイドβやタウの凝集抑制、凝集体融解作用が認められている。そのため、アルツハイマー病に対する予防・治療効果が注目されている。著者らもヒューペルミンEを AD 患者、DLB 患者に服用してもらい、ADAS-Jcog で評価した認知機能の有意な改善効果を経験し報告した (1)。

今回は、医)くどうちあき脳神経外科クリニックにおいて、過去2年間で48人のAD患者で経験したヒューペルミンEの効果・副反応についてオープン試験での結果を報告する。MMSE、ADAS-Jともに、36～48週目において有意な改善がみられた ( $p < 0.01$ )。またいずれも12～24週間の摂取より、36～48週間摂取した方が改善効果に有意 ( $p < 0.01$ ) 差がみられた (Friedman 検定)。この結果より、ヒューペルミンEは認知症における認知機能の改善には、根気強く摂取を続けることも必要である可能性を示唆している。

治験では関連が否定できない副反応として、粉が口に残り飲みにくい、胃のもたれ、尿が出ずらくなった等がみられた。その後の多数例においては特に有意な副反応は見られていない。

注目すべき1例として、リュウマチ性膝関節症を患う認知症において、ヒューペルミンE摂取の半年後くらいから、鎮痛剤の内服が減少したとともに、血清バイオ・マーカーの改善があった。ヒューペルミンEが有する、抗炎症作用が思わぬ福音をもたらす可能性が示されたようで興味深い。

### 文献

1. Tabira T. & Kawamura N. A Study of a supplement containing huperzine A, and curcumin in dementia patients and individuals with mild cognitive impairment. J Alzheimer's Dis 63(1):75-78, 2018

