第 15 回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2023 年 3 月 26 日（日）13:00～17:00

品川 TKP Annex にて開催

第１5 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　：令和 5 年 3 月 26 日（日）
研究会　：13:00-17:00
場 所　：TKP 品川カンファレンスセンターANNEX
（港区高輪 3-13-1，　TAKANAWA COURT 3F，　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

〜〜

第１5 回認知症の早期発見、予防・治療研究会　プログラム

13:00-13:05　**開会あいさつ**　代表世話人　田平 武

13:05 -13:25　**一般演題（1）**　（座長：福島正子）
改変メモリンの軽度認知障害、軽度認知症に対する二重盲検試験結果
順天堂大学大学院医学研究科　認知症診断・予防・治療学　客員教授
田平武・・・　3

13:25 -13:45　**一般演題（2）**　（座長：工藤千秋）
高齢者の不眠およびせん妄に対する薬剤選択指針について －慈恵第三病院の試み－
東京慈恵会医科大学附属第三病院精神神経科教授,
同院認知症疾患医療センター長　布村明彦・・・　4

13:45-14:05　**一般演題（3）**　（座長：金谷潔史）
認知症マーカーとしてのホモシスティン酸
ニプロ株式会社　総合研究所　佐野優花・・・　5

14:05-14:25　**一般演題（4）**　（座長：吉井文均）
DLB のバイオマーカー
東京都健康長寿医療センター脳卒中科　金丸和富・・・　6

14:25-14:45　**一般演題（5）**　（座長：布村明彦）
認知症の原因を改善する事と寿命延長は同じである
佐賀女子短大名誉教授　長谷川亨、他・・・　7

14:45-14:50　――――――――――――――　小休止　――――――――――――――
14:50-16:10　**特別講演（1）**　（座長：荒木亘）
Unaging and the four factors that impact how you age.
田平 武（訳）
米国ケンタッキー大学神経学教授　Robert P. Friedland・・・　8,9

16:10-16:55　**特別講演（2）**　（座長：長田乾）
認知症の前駆期・初期を当事者の言動から捉える尺度：MCI-J
メモリークリニックお茶の水理事長　朝田隆・・・　10

16:55-17:00　**閉会挨拶**　世話人　金谷潔史

17:10-　**懇親会**

改変メモリンの軽度認知障害、軽度認知症に対する二重盲検試験結果

田平　武[1)]、工藤千秋[2)]、河村真実[3)]、河村信利[3)]

1)順天堂大学大学院医学研究科　認知症診断・予防・治療学、
2)くどうちあき脳神経外科クリニック　　3)カワムラメディカルソサエティ 河村病院

田平　プロフィル

1970 年九州大学医学部卒、神経内科学専攻、1974 年米国 NIH 留学、1977 年九州大学神経内科助手、1982 年同講師、1983 年現国立精神神経医療研究センター研究所部長、2001 年国立療養所中部病院長寿医療研究センター長、2004 年現国立長寿医療研究センター研究所長、2009 年より現職

メモリン®およびヒューペルミンＥはクルクミン、ドコサヘキサエン酸（DHA)、ビタミン B1. B6, B12、C, E, 葉酸等にトウゲシバエキスを含むサプリメントで、軽度認知障害（MCI）および認知症の人に対し認知機能の改善傾向が示され（文献 1、２)、広く使用されてきた。しかしトウゲシバにはアルカロイドが含まれることを理由に、2022 年 2 月 25 日厚生労働省はトウゲシバを専ら医薬品として使用される成分本質リストに区分変更することを決定・通知した為、機能性食品として使用することができなくなった（１年間の移行措置期間つき)。これを受けてレキオファーマ（株）はヒューペルミンＥを廃止し、メモリン®の各成分の若干の容量の変更に加え、トウゲシバエキスを除去し、ビタミン D3（コレカルシフェロール）を追加したサプリメントへの切り替えを行った（ここでは改変メモリンと称する)。そこで我々は河村病院倫理委員会の承認を得て、これまでメモリン®を飲まれてきた軽度認知障害および軽度認知症の人３０人を対象に、安全性を主たる目標に、認知機能の変化および効果感を従たる目標にかかげ、従来品メモリンと改変メモリンの１２週間二重盲検比較試験を実施した。

【結果】３０人中５人が治験開始後脱落したため２５人（従来メモリン１１人、改変メモリン１４人）での解析となった。改変メモリン服用者の１例に嫉妬妄想の悪化が見られた他は血液検査も含め重大な副反応は見られなかった。効果感では従来メモリン群は２例改善、５例不変、４例悪化、改変メモリン群は１２例不変、２例悪化で２群間に有意傾向が見られた (X^2=5.08, p=0.10)。MMSE は従来メモリン群の４週後に改善傾向が見られた（p=0.066)。血液検査では血小板数、ALT、LDH、TG、Na などに有意な変化がみられるものがあったが、軽度の変化であった。改変メモリン服用者では血中 Ca の上昇傾向（p=0.089）が見られたが、ビタミン D3 の効果であると思われた。

【結論】改変メモリンは効果感でやや劣る傾向が見られたが安全性に問題はなく、TG の低下、Ca の上昇など有利な点も見られた。

文献

1. Tabira T, Kawamura N, Kudoh C. A study on a supplement containing curcumin, piperine, squalene, DHA, vitamin E/C/B12/B6, folate, and huperzine A for mild cognitive impairment. J. Japan Soc. Early Stage Dementia 2017;10:26-34.
2. Tabira T, Kawamura N. A study of a supplement containing huperzine A and curcumin in dementia patients and individuals with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2018;63:75-78.

高齢者の不眠およびせん妄に対する薬剤選択指針について

―慈恵第三病院の試み―

布村明彦[1)]，仙石錬平[2)]，内木場あゆみ[3)]，泉　祐介[4)]，朝倉真奈美[3)]，鈴木真紀子[5)]
1)東京慈恵会医科大学附属第三病院 精神神経科，2)同 脳神経内科，3)同 看護部
4)同 総合診療部，5)同 薬剤部

演者プロフィール：旭川市出身．1986 年旭川医科大学卒業，1991 年同大学院修了．1997 年文部省在外研究員（米国ケースウェスタンリザーブ大学留学）．2004 年旭川医科大学精神医学講座助教授，2008 年山梨大学精神神経医学講座准教授，2018 年東京慈恵会医科大学精神医学講座准教授，2019 年同講座教授．2021 年東京慈恵会医科大学附属第三病院精神神経科教授，同院認知症疾患医療センター長．

近年，臨床各科の診療場面で高齢患者とくに認知機能低下を伴う高齢者が増加している状況を受け，その円滑な診療遂行と安全確保を支援する観点から，当院認知症疾患医療センター（センター長 布村）では 2021 年 6 月に「高齢者の不眠・せん妄に対するワーキンググループ（WG 長 仙石）」を発足させた．

睡眠薬では，転倒や認知機能低下リスクと関連する鎮静型睡眠薬（GABA-A 受容体作動薬，すなわちベンゾジアゼピン受容体作動薬）以外に，非鎮静型睡眠薬（オレキシン受容体拮抗薬，メラトニン受容体作動薬）の使用が普及しつつある現況を踏まえ，近年発出された海外のガイドラインなどを参照して薬剤選択指針を呈示すべく検討を重ねた．その結果,「高齢者の不眠に対する薬剤選択指針」では，オレキシン受容体拮抗薬レンボレキサント 2.5～5 ㎎，スボレキサント 10～15 ㎎，あるいはメラトニン受容体作動薬ラメルテオン 4～8 ㎎を推奨し，やむを得ずベンゾジアゼピン受容体作動薬を用いる場合はエスゾピクロン 1 ㎎を推奨することを記述した．

併せて日本総合病院精神医学会によるせん妄に対する薬物療法アルゴリズムなどを参照して「高齢者のせん妄に対する薬剤選択指針」を作成し，内服可能な場合にはクエチアピン 12.5～25 ㎎，ペロスピロン 4 ㎎，あるいはリスペリドン 0.5～1 ㎎を推奨し，内服困難あるいは緊急に静穏化を要する場合にはハロペリドール 2.5 ㎎（筋注，静注あるいは点滴静注）の使用を推奨することを記述した．

これら 2 つの指針は院内の転倒転落防止 WG，医療安全委員会、外来病棟委員会、ならびに病院運営委員会の承認を得て，2022 年 1 月に回覧文書ならびに病院端末上に公表し，同年 4 月発行の当院のセーフティマネジメントマニュアル[1)]に掲載した．指針導入前 3 か月間（2021 年 10-12 月）と導入後 3 か月間（2022 年 2 月-4 月）を比較すると，鎮静型と非鎮静型睡眠薬の処方比率に有意な変化が認められ, 鎮静型睡眠薬の処方比率が 70%から 59%に減少していることが明らかになった（フィッシャーの正確確率検定，$p<0.0001$）．今後，指針導入前後の転倒発生率の変化などを調査したい．

文献： 1）東京慈恵会医科大学附属第三病院セーフティマネジメントマニュアル携帯版 2022, pp 101-102 .

バイオマーカーとしてのホモシステイン酸

佐野　優花[1]、香束　剛章[1]、吉田　博[1]、長谷川　亨[2]

1）ニプロ株式会社　総合研究所、2）佐賀女子短期大学名誉教授

＜プロフィール＞
2017 年　東北大学大学院工学研究科修了, 2017 年　ニプロ株式会社　総合研究所　入社

日本における認知症患者は年々増加しているが、発症早期の診断は困難であり、病態を反映する診断バイオマーカーの開発が求められている。PET イメージング検査や脳脊髄液検査はアルツハイマー病の脳内変化を高精度で検出するが、それぞれ高価格、高侵襲といった欠点があり、血液試料から認知症を診断する方法が望まれてきた。

長谷川氏が血中ホモシステイン酸濃度が認知症患者で上昇する可能性を見出した[1)]ため、我々はホモシステイン酸に着目し、軽度認知障害（MCI）やアルツハイマー病（AD）の方を対象とした臨床研究を行ってきた。その結果、血中ホモシステイン酸は AD を検出するマーカーとなり得ることを確認した[2)]。しかし、本試験で使用した血中ホモシステイン酸測定試薬は競合 ELISA 法を用いた弊社のプロトタイプ品であり、測定手順が煩雑であり再現性・特異性が悪いという欠点があった。そこで、測定手順の簡略化、再現性・特異性の向上を目指して抗体法および酵素法の両面で方法を検討し、蛋白結合ホモシステイン酸抗体を用いたサンドイッチ ELISA によるホモシステイン酸測定方法を確立した。本手法で得られた結果および今後の展開を紹介する。

<文献>

1） Hasegawa T, Ichiba M, Matsumoto SE, Kasanuki K, Hatano T, Fujishiro H, Iseki E, Hattori N, Yamada T, Tabira T. Urinary homocysteic acid levels correlate with mini-mental state examination scores in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2012;31(1):59-64.

2） Hasegawa T, Kosoku Y, Sano Y, Yoshida H, Kudoh C, Tabira T.　Homocysteic acid in blood can detect mild cognitive impairment: A preliminary study.　Journa of Alzheimer’s Disease 77 (2020) 773-780.

DLB の脳脊髄液バイオマーカーの特徴

金丸和富

東京都健康長寿医療センター脳卒中科

プロフィール

1983 年（昭和 58 年）京都大学医学部卒, 2013 年 7 月～現在：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 神経内科・脳卒中科部長

DLB における CSF Aβ40, 42 に関して，また，血漿ホモシステイン(Hcy)とバイオマーカーとの関連について発表する.

1, DLB における CSF Aβ40, および, Aβ42 の低下 CSF Aβ40, 42 を測定し AD と比較した.

【方法】対象は、臨床的に診断された DLB 17 例（78.9±6.7 歳. 女性 6 例, 男性 11 例), AD 34 例（75.4±8.2 歳. 女性 24 例, 男性 10 例). CSF Aβ40, Aβ42 は，承諾を得た後，腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い，ELISA (Fujirebio, Belgium)により測定した．その結果を両群間で比較した.

【結果】CSF Aβ40 は, DLB において有意に低下していたが, AD では正常基準値内であった. CSF Aβ42 は、DLB, AD いずれも正常基準値に比して低値をとったが, AD でより低下していた. Aβ42/40 は, AD で有意に低下していた.

【まとめ】1) AD における Aβ42 の低下： Aβ 病理による低下と考えられ Aβ42/40 が特異的に低下.

2) DLB における Aβ40, 42 の低下： Aβ 全般の production～clearance の低下，また Aβ42 の低下は Aβ 病理も関与していると考えられる.

2.レビー小体病（LBD）における血漿 Hcy 濃度，および，脳脊髄液バイオマーカーとの関連

【方法】対象は，臨床的に診断された LBD 69 例（75.4±6.8 歳. PD33 例, DLB36 例）. Hcy 濃度を測定し PD, DLB 間で比較するとともに, LBD におけるバイオマーカーとの関連について検討した.

【結果】血漿 Hcy 濃度(nmol/ml)は, PD:11.2±2.9, DLB:14.5±7.2，と DLB 群で有意に高値だった(t 検定, $P<0.05$). LBD 全体において, Hcy の上昇は MMSE の低下と有意に相関した($p<0.005$). Hcy 濃度とバイオマーカー（CSF tau, ptau-181, Aβ42）との関連はいずれも認めなかった.

【まとめ】

LBD においても Hcy の高値は認知機能低下と関連した．しかし, CSF tau, ptau181, Aβ42 との関連は認めず, Hcy 高値による認知機能低下は, tau や Aβ の変化とは異なる機序の可能性がある.

【文献】

1, Decreased CSF amyloid β42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. : Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Neurology. 2000 May 9;54(9):1875-6.

2, Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. : Kanemaru K, Yamanouchi H. J Neurol. 2002 Aug;249(8):1125-6.

認知症の原因を改善する事と寿命延長は同じである

長谷川　亨

佐賀女子短大名誉教授

1969 年 3 月東北大学理学部生物学科卒業、1972 年 3 月東北大学院薬学研究科修士取得
1980 年 3 月岡山大学医学部論文博士取得、1999 年 4 月佐賀医大にてアルツハイマー病の研究開始、2019 年 6 月ニプロ株式会社と顧問契約および共同研究

【初めに】現在アルツハイマー病（AD）の原因は未だ不明である。よって治療法も確立していない。AD 発症のもっとも強い危険因子は老化である。この老化現象をもたらす因子は数多く指摘されているが、特にアミノ酸のメチオニンの作用は注目される。このメチオニンの作用として、我々はメチオニンの超酸化体であるホモシステイン酸が家族性 AD の原因の一つである事を報告してきた。このホモシステイン酸が老化促進物質であり、抗ホモシステイン酸抗体により寿命延長作用が発現するのを発見したのでここに報告する。

【方法】家族性 AD モデルマウスである 3 x Tg（APP,Presenilin,TAU）のマウスの水迷路実験、及び抗 HCA ワクチン投与による記憶改善作用、及び寿命延長作用の観察。

【結果】ワクチン投与マウスは明らかに記憶改善と寿命延長作用を示した。

【考察】老化促進作用を示す HCA が家族性 AD の記憶障害を誘発し、寿命を短縮している事実を理解した。この事実をヒトに適用した場合、APOE2,4 と血中 HCA 濃度にきれいな相関関係が示され、ヒトの場合も血中 HCA 濃度を下げれば、寿命延長、また認知機能改善が示唆される。またがん細胞の増殖を NMDA 受容体が調節している事から、血中 HCA 濃度を下げる事はがん予防にもなりえる。この血中 HCA は老化に伴う糖尿病、高血圧等の疾患との関係も示唆され、抗 HCA ワクチンはこれらの疾患予防にも関係する。以上の結果は血中 HCA がヒトの老化を発現し、種々の老年病の発現、ひいては寿命をも決定する因子である事を示す。

【参考文献】

1. Amal Alachkar et al.　L-methionine enhances neuroinflammation and impairs neurogenesis: Implication for Alzheimer's disease. Journal of Neuroimmunology, Volume 366, 15 May 2022, 577843

2. Tingting Pi ,1Shenjiao Wei,1Yongxuan Jiang,1and Jing-Shan Sh; High Methionine Diet-Induced Alzheimer’s Disease like Symptoms Are Accompanied by 5-Methylcytosine Elevated Levels in the Brain. Behavioural Neurology | Article ID 6683318 | https://doi.org/10.1155/2021/6683318, 2021

3. Mary Neslund Latimer1, Khalid Walid Freij1, Beth M. Cleveland2 and Peggy R. Biga1*
Physiological and Molecular Mechanisms of Methionine Restriction. Front. Endocrinol., Volume 9 - 2018 | https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00217

4. Hasegawa T, Mikoda N, Kitazawa M, LaFerla FM
Treatment of Alzheimer’s Disease with Anti-Homocysteic Acid Antibody in 3xTg-AD Male Mice. PLoS ONE 5(1): e8593. doi:10.1371/journal.pone.0008593 2010

The Four Reserve Factors Which Impact the Quality of Aging

Robert P. Friedland MD
Professor of Neurology、University of Louisville

Aging is a subject of wide interest which is widely misunderstood. If we view aging as inevitable, we miss the fact that not everyone is able to grow to an old age. We are all one day older today than we were yesterday, but we are not all one day older tomorrow than we are today, because our survival is not guaranteed. Realization of this reality helps us to understand that aging presents a wonderful opportunity, an opportunity to make choices about how we live which can enhance the aging process and provide us with a chance to live to our potential. I present the theory of the multiple reserves, which describes 4 reserve factors, cognitive physical, psychological and social, which impact our ability to have healthy responses to the stresses of aging. I review the evidence that lifestyle factors, including mental and physical activities, diet and mental outlook influence our opportunities for a meaningful life as we go get older. Of particular importance is the microbiota, which is a key aspect of the physical reserves. Dietary influences on our partner microbes can enhance the tolerance inducing capacity of our immune system with positive effects on the risk of neurodegeneration and related aging processes. It is key that we all know that what we do at each stage of life makes a difference.

老化に影響を及ぼす４つの予備能

老化は関心の高いテーマですが、広く誤解されています。老化を避けられないものと捉えると、誰もが老齢まで長生きできるわけではないという事実を見逃してしまいます。私たちは皆、今日は昨日より１日歳を取っているわけですが、必ずしも明日今日より１日歳を取るわけではありません。なぜなら明日生きている保証がないからです。この現実を理解することにより、老化は素晴らしいチャンスであることを理解することができます。長生きにつながる老化のプロセスを強化し、潜在能力を発揮して長生きできる方法を選択するチャンスなのです。私はこの講演で、老化に伴うストレスに打ち勝つ力に影響を与える認知的、身体的、心理的、社会的な４つの予備能について説明します。また、精神的活動、身体的活動、食生活、精神的態度などのライフスタイルが、老後の有意義な人生に影響を与えるという証拠を紹介します。特に重要なのは、身体的予備能の鍵をにぎる微生物叢です。食事は私たちのパートナーである微生物に影響を与え、私たちの免疫能力を高め、神経変性や老化現象に好影響を与えます。 人生の各ステージで何をするかによって違いが生まれることを、私たち皆が知ることが重要なのです。

References

Friedland RP. Unaging: The Four Factors That Impact How You Age, Cambridge University Press, 2022.

Friedland RP. Cognitive and social activities and long-term dementia risk. Lancet Public Health. 2021 May;6(5):e269. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00071-2. PMID: 33915084.

Friedland RP, Nandi S. A modest proposal for a longitudinal study of dementia prevention (with apologies to Jonathan Swift, 1729). J Alzheimers Dis. 2013;33(2):313-5. doi: 10.3233/JAD-2012-121459. PMID: 22986779.

Raichlen DA, Klimentidis YC, Sayre MK, Bharadwaj PK, Lai MHC, Wilcox RR, Alexander GE. Leisure-time sedentary behaviors are differentially associated with all-cause dementia regardless of engagement in physical activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Aug 30;119(35):e2206931119. doi: 10.1073/pnas.2206931119. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994664; PMCID: PMC9436362.

Stern Y, Albert M, Barnes CA, Cabeza R, Pascual-Leone A, Rapp PR. A framework for concepts of reserve and resilience in aging. Neurobiol Aging. 2023 Apr;124:100-103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36653245.

Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirk S, Chen C, Flanagan CA, Sapp FR, Merritt ZT, Bhatti F, Thomas TK, O'Keefe SJD. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. Dig Dis Sci. 2020 Mar;65(3):723-740. doi: 10.1007/s10620-020-06112-w. PMID: 32060812; PMCID: PMC7117800.

認知症の前駆期・初期を当事者の言動から捉える尺度：MCI-J

朝田　隆

昭和 30（1955）年 2 月 3 日生まれ
現職　筑波大学名誉教授　医療法人社団　創知会　理事長
1982 年東京医科歯科大学医学部卒、国立精神神経センター武蔵病院勤務を経て
2001 年筑波大学精神医学教授、2014 年東京医科歯科大学特任教授、
2015 年筑波大学を退職しメモリークリニックお茶の水理事長、現在に至る。

疾患修飾薬の登場で、アルツハイマー病は、より早期の治療ほど効果が期待できるようになった。ところが、認知症の初期診断を躊躇する人が多い。例えば、認知症者の寿命、余命を扱った近年のメタアナリシスでは、初発から診断まで平均で 4 年とされる。つまり最初の気づきから受診までに約 4 年を要する。このように専門医受診の壁は高い。そこで在宅でも、ある程度精度の高い診断が可能であり、素人でも評価できる評価方法が望まれる。

他者の観察から認知機能を評価しようとする尺度は既にある。だがこれらは、記憶など認知機能の直接的な言動の現れに注目している。誰でも客観的に捉えられる行動の面から評価したものは 1 つを除きないが、これは専門家が利用するものである。そこで非専門家が評価でき、行動面からの認知症の初期をとらえる尺度を開発した。日本老年精神医学会でワーキンググループ（WG）を作成しこの研究を行った。最大の特徴は行動面から評価することである。また評価者は、患者本人、その家族等身近な人、医療関係者の誰であっても同一の人物を評価すれば同じ結果が出るようなアルゴリズムを開発した。そして診断は、例えば認知症であるといったように断定するのではなく可能性の高さから複数を順に並べて示す。診断標的の疾患はアルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症だが一部の血管性認知症は含まない。

作成過程においては、まず先行文献から認知症の最初期症状とおぼしきものを選んだ。次に WG で討論することでここから取捨選択した。さらに自施設の実際の患者さんで試行し、どれが正確な診断に結びつくかという観点から設問を選択した。最後に、老年精神医学会の評議員 67 名の協力を得て、それぞれの施設の患者おいて試した。合計 535 名のデータを用いた。以上のプロセスを経て 13 質問が選ばれた。そして感度 90.6%、特異度 56.6%が得られた。臨床の場で MCI-J の有用性が期待されるが、あくまでこれはスクリーニング尺度である。

Asada T. Development of informant-reported or self-reported MCI-J questionnaire. Int J Geriatr Psychiatry. Volume37, Issue8　August 2022　First published: 18 June 2022

Ismail Z.　(2017) The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis* 56, 929-938.