

平成30年度厚生労働省
老人保健事業推進費等補助金
(老人保健健康増進等事業分)

海外の認知症予防等ガイドラインの整理に関する調査研究事業 報告書

2019年3月31日

MRI 株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア・ウェルネス事業本部

目次

1. 調査の概要	1
1.1 調査の背景、目的.....	1
1.2 事業内容.....	1
1.2.1 検討委員会の設置・運営.....	1
1.2.2 海外参考文献の抽出・翻訳・内容の整理.....	1
2. 検討にあたっての留意事項	2
3. 調査結果	4
3.1 各文献における重要点の整理.....	4
(1) Dementia prevention, intervention, and care.....	4
(2) PREVENTING COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA -A WAY FORWARD-.....	11
3.2 日本において認知症予防に関する手引き等を作成する際の留意点、論点、問題点の整理.....	16
(1) Dementia prevention, intervention, and care.....	16
(2) PREVENTING COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA -A WAY FORWARD-.....	25
3.3 参考論文の抽出.....	41
4. 有識者検討会の設置と運営	45
4.1 検討会委員会の設置.....	45
4.2 検討委員会の開催.....	45
5. まとめ	46

略称の一覧

本報告書では、以下のとおり略称の統一を図る。

本報告書での表記	正式名称・意味など
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia 認知症の行動・心理症状
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drug 非ステロイド性消炎鎮痛薬
AD	Alzheimer's disease Alzheimer 病
MCI	Mild Cognitive Impairment 軽度認知機能障害
FTD	frontotemporal dementia 前頭側頭型認知症
ARCD	Age-related cognitive decline 加齢に伴う認知機能低下
RCTs	randomized controlled trials ランダム化比較試験
CATD	Clinical Alzheimer's-type dementia 臨床診断にもとづく Alzheimer 型認知症
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality 米国医療研究・品質調査機構
IOM	Institute of Medicine (米国)医学研究所
AARP	米国の高齢者関連の無党派 NPO。旧 American Association of Retired Person (全米退職者協会)、現在は AARP が正式名称。
ADL	Activities of Daily Living 日常生活動作
PAF	Population Attributable Fraction 人口寄与危険割合

海外の認知症予防等ガイドラインの整理に関する調査研究事業

(株) 三菱総合研究所

海外における認知症予防に関するエビデンスを科学的に評価する動きを踏まえ、海外のレポートやレビュー等の関連文献の知見を把握、整理した上で、我が国においてそれらのエビデンスがどの程度普遍性を持つのかを評価することを目的とし、本研究事業を行った。

海外における認知症予防に関するエビデンスを科学的に評価している参考文献として、本研究事業では以下の2文献を対象にした。

- Dementia prevention, intervention, and care (Livingston *et al.*, 2017 The Lancet. 390(10113):2673-2734)
- Preventing Cognitive Decline and Dementia: A Way Forward (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017, National Academies Press,)

認知症に関連する国内6学会(日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会)から推薦された専門家からなる検討委員会を設置し、海外における認知症予防に関するエビデンスが我が国においてどの程度の普遍性を持つものか検討を行い、今後日本で認知症予防に関する施策等の検討を進める際の留意点等を整理した。検討委員会における議論の結果、以下の論点および留意点が挙げられた。

海外における認知症予防に関するエビデンスをわが国の施策等に取り入れる際には、エビデンスが得られた背景および条件を明確にすることが重要である。また、得られたエビデンスを活用する際には、研究デザインによる制約条件やエビデンスレベルの違いを正しく理解しておく必要がある。

さらに、どのレベルで何を「予防」するのかという視点も重要である。加齢に伴う認知機能低下(age-related cognitive decline (ARCD))を遅延させること、ヘテロな集団である軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment(MCI))を一塊として捉えてMCIの状態になることを予防・遅延させること、Alzheimer病等の疾患が原因で前駆期～MCI～認知症と進行していく場合の認知症を予防・遅延させること、という3つは全く異なることである。

その他、肥満、難聴、血圧、運動、抑うつ、食事、飲酒、喫煙等と認知症予防との関係についてはまだ明らかになっていないことも多いにもかかわらず、今回検討した海外文献では大きく取り上げられている。一方、糖尿病と睡眠障害の認知症への影響についてはあまり触れていないが、さらに研究を進める必要がある分野であると考えられる。

上記を踏まえ、今後日本において認知症予防の検討を進めるためには、認知症を予防することとは何か、共通認識を作る必要がある。また、認知症予防施策を進めることで何を達成したいのか、目標を明確にする必要がある。早期発見およびその後の対応に関する施策の充実、重症化予防や共生についても検討する必要がある。各段階に応じた問題点の整理が必要である。認知症の人の生活をどのように担保していくか、社会状況に応じた施策が求められる。また、認知症予防に取り組む担い手(かかりつけ医、専門医、訪問看護・保健師他の専門職、基礎研究者等)とその役割についても整理する必要がある。

1. 調査の概要

1.1 調査の背景、目的

海外における認知症予防に関するエビデンスを科学的に評価する動きを踏まえ、海外のレポートやレビュー等の関連文献を把握、整理した上で、我が国においてそれらのエビデンスがどの程度普遍性を持つのかを評価することを目的とした。

1.2 事業内容

1.2.1 検討委員会の設置・運営

認知症に関連する国内 6 学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会）から推薦された専門家からなる検討委員会を設置して、2 回検討委員会を開催し、検討を行った。

1.2.2 海外参考文献の抽出・翻訳・内容の整理

海外における認知症予防に関するエビデンスを科学的に評価している参考文献として、以下の 2 文献を対象とした。検討委員会にて、各文献で示されている知見のうち、重要と考えられる点を整理した。また、当該 2 文献の整理の過程において、今後参照すべき参考文献等について抽出を行った。さらに、海外における認知症予防に関するエビデンスが、我が国においてどの程度の普遍性を持つものかについて検討を行い、今後日本で認知症予防施策の検討を進める際の留意点等を整理した。

- Dementia prevention, intervention, and care (Livingston *et al.*, 2017 *The Lancet*. 390(10113):2673-2734)
doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
https://www.researchgate.net/publication/318566181_Dementia_prevention_intervention_and_care
- Preventing Cognitive Decline and Dementia: A Way Forward (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017, National Academies Press,)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436397/>

2. 検討にあたっての留意事項

本研究事業で参考資料として取り上げた 2 論文では、認知症の危険因子を検討するための疫学的手法である観察研究（前向き追跡研究）と介入研究の結果がそれぞれ述べられている。しかし、性質の異なる 2 つの手法を（しばしば読者にわかりやすく区別することなく）併記する形で紹介しているうえ、観察研究で認められた関連が介入研究で認められなかったという報告が多く、これまでの観察研究で抽出された危険因子への介入を行えばそれがただちに認知症予防につながるという誤解を惹起する恐れが高い。そこで、認知症の疫学研究自体の問題点、本研究事業で参照されている疫学的手法、および認知症予防のための介入研究の問題点について概説する。

- 認知症の疫学研究自体の問題点
 - 認知症患者ほど調査には参加しない（疾患への偏見は未だに強い）。
 - 認知症患者では一般的に発病から発症に至るまでに 10-20 年要するため、長期間の追跡が必要。
 - 認知症を正確に診断できる医師で疫学研究に精通している者はかなり少ない。
 - 認知症のみで病院を受診する高齢者はまだまだ少ない。そのため、診療録や介護保険情報のみで認知症の発症者を同定すると真の関係を過小評価してしまう。

- 観察研究（前向き追跡研究）と介入研究の違い
 観察研究（前向き追跡研究）と介入研究の違いを下記の表に整理した。

表 2-1 観察研究（前向き追跡研究）と介入研究の違い

	観察研究（前向き追跡研究）	介入研究
調査開始時の認知機能の状態	認知症ではない	認知症ではない
調査方法	認知症ではない集団を追跡して追跡開始時に測定した危険因子レベルと追跡期間中の認知症発症との関係を検討する	認知症ではない集団を危険因子について治療を行った介入群と行わなかった非介入群とに分けて追跡し、介入群と非介入群における認知症発症を比較する
対象者の特性	健常者からハイリスク者まで多彩な地域一般住民	健康志向の高い集団（高学歴、若い、適応の良い）が集まりやすい
追跡期間	長い（10 年前後）	短い（半年-数年）
治療介入	なし	あり
アウトカム	認知症発症	認知症発症
因果関係の証明についての信頼性	比較的高い	最も高い
毎年の研究費用 ¹	1 億円前後	3-5 億円

¹ 観察研究であれば 10,000 人、介入研究であれば 1,000 人の対象者と想定した場合

- 認知症の介入研究における問題点

- 健康志向の高い（認知症を発症しにくい）集団が集まりやすい。
- 莫大な研究費用と標準化された技能を有するマンパワーが必要。
- 追跡期間が半年から数年と極めて短いため、結果が過小評価されてしまう。
- 非介入群における認知症発症に対する倫理的対応が必要。
- ほとんどの研究が上記問題を克服できないため、おそらく介入の適不適とは別に十分な研究成果が得られていない。

このような背景のため、本報告書が示すように観察研究で認められた関係が介入研究で認められないという結果の乖離が生じやすいことをご理解頂きたい。

3. 調査結果

海外における認知症予防に関するエビデンスを科学的に評価している参考文献として以下の2文献を対象として、特に重要と思われる点、日本において今後認知症予防に関する手引き等を作成する際の留意点、論点、問題点を整理した。また、参照すべき参考論文を抽出した。

- Dementia prevention, intervention, and care (Livingston *et al.*, 2017 The Lancet. 390(10113):2673-2734)
doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
https://www.researchgate.net/publication/318566181_Dementia_prevention_intervention_and_care
- Preventing Cognitive Decline and Dementia: A Way Forward (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017, National Academies Press,)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436397/>

3.1 各文献における重要点の整理

(1) Dementia prevention, intervention, and care

1) “Executive summary”(P1-P2)

- 認知症患者数は今後も増加することが予測されている。
- 生活習慣病や生活習慣の是正に取り組めば、認知症のリスクを35%減少できる。
- 個別化したケアの提供と家族の介護負担軽減が必要。
- 認知症高齢者の終末期医療のあり方。

<概説>

世界中の認知症患者数は今後も急増することが予測されている。認知症の進展を食い止めることが出来る疾患修飾薬が存在しない状況において、認知症の社会的負担を軽減するためには、認知症の予防と良質な介護の提供が必要である。

認知症の危険因子とされているものの中には、修正を加えられない因子(例: 遺伝的危険因子であるAPOE-ε4)や修正可能な因子(喫煙などのライフスタイル)がある。また、修正可能なライフスタイルに関連した因子であっても誰もがそれを実行できるとは限らない。しかし、それでもライフスタイルの改善、つまり日常生活における行動変容を、一生のそれぞれ適切な時期に実行することができれば、今より多くの人々が認知症になる前に人生の終わりに達することができるようになる。また、誰でも同様の効果を得られる、というわけではなくても、認知症に至るまでの期間を何年か長くするだけでも、人口全体としてとらえれば認知症の患者数を減らすことが可能である。本文で取り上げた9つの危険因子について、生活習慣病の予防・是正やライフスタイルの変容に取り組めば、認知症のリスクを35%低下させることが出来る可能性がある。

また、既に認知症を発症した人については、重症化の抑制がKey pointとなる。具体的には、薬物療法や非薬物療法を通じて残存する認知機能を十分に引き出し、適切な介護を提供することで認知症に伴う精神・行動の障害を最小化して、本人と家族のQOL(生活の質)

改善を図ることにある。そのためには、認知症患者だけでなく介護する家族への介入を常に考慮できる社会づくりが必要である。

2) “Key messages”(P1)

表 3-1 が、本文献における重要なメッセージ (Key Messages) である。この Key Messages について概説する。

表 3-1 重要なメッセージ (Key Messages)

引用元) Dementia prevention, intervention, and care (THE LANCET July 20, 2017) ² P1 Key Messages (三菱総合研究所にて翻訳)
<p>重要なメッセージ</p> <p>1 認知症のある人の数は世界的に増加している。しかし、一部の国では、認知症の発症率が低下している。</p> <p>2 予防に対して意欲的であること</p> <p>我々は、認知症発症率を低下させるため、認知症のない中年 (45~65 歳) および高齢者 (65 歳超) における高血圧症の積極的な治療を推奨する。(幼小時期の) より高いレベルの教育、(成人した後の) 運動、社会参加の維持、喫煙量の削減、そして、難聴、うつ、糖尿病、および肥満の管理を含む危険因子に対する介入は、認知症症例の 1/3 を発症遅延又は予防できる可能性がある。</p> <p>3 認知症状の治療</p> <p>その人の残存認知機能を最大に引き出すため、Alzheimer 病又は Lewy 小体型認知症患者に対しては、進行の段階にかかわらずコリンエステラーゼ阻害剤、あるいは重度認知症の場合にはメマンチンを投与すべきである。コリンエステラーゼ阻害剤は、軽度認知機能障害に対しては有効でない。</p> <p>4 個別化された認知症ケア</p> <p>優れた認知症ケアは、メディカルケア、ソーシャルケア、そしてサポーティブケアにわたる；それは個々の特徴および文化的ニーズ、嗜好、そして優先度に合わせて調整し、かつ、介護する家族に対するサポートを含めるべきである。</p> <p>5 介護する家族に対するケア</p> <p>家族介護者は、うつ病のハイリスク群である。「親族のための戦略 (STrategies for RelaTives ; START) 」又は「Alzheimer 病介護者の健康のための介入を向上するためのリソース (Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health intervention ; REACH) 」を含む効果的な介入は、うつ病のリスクを軽減し、またその症状を治療するものであり、提供すべきである。</p> <p>6 将来の計画</p> <p>認知症患者およびその家族は、将来、そして、判断する法定代理人の可能性についての話し合いを重視している。臨床医は、認知症の診断時に、患者とその家族がどこまで様々な種類の判断を下すことができるのかについて考慮すべきである。</p>

² URL: https://www.researchgate.net/publication/318566181_Dementia_prevention_intervention_and_care (閲覧日：2019年3月22日)

7 認知症患者の保護

認知症患者および社会には、セルフ・ネグレクト、（搾取を含む）脆弱性、金銭の管理、運転、あるいは武器の使用を含む病態に関連する潜在的なリスクからの保護が必要である。疾患のすべての段階においてリスクの評価と管理は不可欠であるが、個人の自律性に関する権利とのバランスを考慮すべきである。

8 神経精神症状の管理

焦燥、気分の落ち込み、又は精神病症状を含む認知症の神経精神症状の管理は、通常、心理学的、社会的、そして環境的に行うよう努めるべきであり、薬物による管理は、より重度の症状が認められる個人に限定される。

9 終末期についての考慮

高齢者の 1/3 は、死亡時に認知症を発症しており、自身のケアおよび治療に関して判断できない、あるいは自身の要求や希望を表現することができない可能性があるため、終末期ケアを行う専門家が患者の認知症の有無について考慮することが不可欠である。

10 技術

新たな技術を用いた介入はケアの提供を改善させる可能性があるが、認知症の人や家族と社会とのつながりを代替すべきではない。

a. 「Key Messages 1 認知症の患者数について」

2015 年の時点で世界の認知症患者は 4,700 万人と推計される。今後は発展途上国における認知症患者の急増が予想されており、その数は 2050 年には 1 億 3,100 万人に達すると予想されている。先進国の中には、認知症発症の遅延に成功している国もある。なお、全世界で認知症の発症を 1 年遅らせることが出来ると 2050 年には患者数を 900 万人にまで減らすことができると推計されている。

b. 「Key Messages 2 認知症の予防」

認知症の予防には、ライフスタイルの改善という日常生活における「行動変容」の実行が鍵となる。本文献では、これまでの疫学研究から認知症の危険因子として、以下の 9 因子を取り上げており、この 9 因子が認知症発症の 35% 寄与すると述べている。

- 幼少期の教育
- 中年期の高血圧
- 中年期の肥満
- 中年期の聴力低下
- 老年期の糖尿病
- 老年期の喫煙
- 老年期のうつ病
- 老年期の運動不足
- 老年期の社会的孤独

つまり、認知症の予防には、幼少期からの教育、中年期からの血圧・体重の管理、中年期における聴力低下への対応、老年期の糖尿病とうつ病の予防・管理、運動（の継続）、社会

への関与（の継続）、および禁煙の推進に取り組む、つまりライフスタイルにおける「行動変容」が重要である。これらを実行できた場合は認知症発症の予防、又は認知症発症の遅延に寄与する可能性がある。

しかし、本文献で取り上げられていない認知症の危険因子・防御因子は多数あることに留意頂く必要がある（食事性因子、睡眠、嗅覚、頭部外傷など）。

c. 「Key Messages 3 抗認知症薬」

Alzheimer 病（AD）の治療薬であるコリンエステラーゼ阻害剤は AD の全 stage で有効である。一方、本文献では、認知症の前段階である軽度認知機能障害（MCI）で同剤を服用することは、MCI から認知症への移行を予防できないと述べている。しかし、実臨床、および文献報告において、MCI 患者にコリンエステラーゼ阻害剤を投与して認知機能の改善が認められることがあるという点には留意が必要である。

d. 「Key Messages 4 適切な介護」

本文献では、認知症患者に適切なケアを提供することの重要性を述べている。認知症患者の人生、文化的背景、好みは個人で異なるため、適切な介護を提供するためには個人の特徴や優先度を把握することが必須である。また、認知症者を介護する家族の肉体的・精神的な負担は大きいと、介護者への支援も重要である。

e. 「Key Messages 5 介護する家族へのケア」

認知症者を介護する家族の肉体的・精神的な負担は相当なものである。そのため、介護を行う家族は精神的に追い詰められて抑うつ的になりやすいため、介護者に対するケアと適切な治療介入が必要である。

f. 「Key Messages 6 将来の計画」

認知症患者とその家族は将来について考え、何かを決める場合の代理人についても検討しておくことが望ましい。医師は認知症の診断にあたって、人生における様々な決定・決断の中で、認知症患者がその時点ではどのような決定・決断を適切に行うことが可能かを考えるべきである。

g. 「Key Messages 7 認知症患者の保護」

認知症の人を様々な危険（セルフ・ネグレクト、詐欺を含む様々なことへの脆弱性、金銭管理、運転、武器の使用）から守る必要がある。Risk の評価と管理は疾患の全ての stage で行われることが必要だが、認知症患者の自律性や権利とのバランスを考慮しなければならない。

h. 「Key Messages 8 認知症に伴う行動・心理症状の障害（BPSD）のコントロール」

適切な介護を提供できると認知症患者の BPSD（不安・抑うつ・興奮など）を最小限化する

ることができ、認知症患者とその家族の QOL（生活の質）を更に向上できる。そのためには、認知症患者の把握だけでなく、その介護者への教育が重要であり、薬物療法による BPSD 対応は症状が重度の場合に限るべきである。

i. 「Key Messages 9 終末期について」

3 分の 1 もの高齢者が、認知症を発症した状態で死亡するという現実がある。終末期の医療やケアに携わる者は認知症の有無についての配慮が必要である。具体的には、介護や治療についての意思決定が困難である場合や患者自身の要望や希望を適切に表現できない場合などが挙げられる。

j. 「Key Messages 10 技術」

認知症のケアにおいて、新しい技術の導入は新たな改善をもたらす可能性がある。しかし、認知症になっても社会性は保たれることが多いため、人間同士の社会的な交流は必須である。

3) “Introduction”(P2-P3)

- 全世界の認知症にかかる費用は年間 8,180 億円であり、その患者数は 2050 年には 1 億 3100 万人に達する。
- 現時点では、認知症の疾患修飾は難しいが、良いケアを提供することでその経過は改善することができる。
- Dementia という疾病名の由来、偏見。DSM-5 から”major neurocognitive disorder”と名称変更されたこと。
- 介入研究に参加する者は、適応がよい、若年、男性、高学歴という健康度の高い集団である傾向があるうえ、追跡期間も比較的短い（半年から数年）ために研究結果が弱められている可能性がある。
- 本委員会では、勧告の策定にあたり、入手可能な最高のエビデンスを使用している。エビデンスが不完全な場合には、エビデンスのバランスについて要約し、エビデンスの強みおよび限界について説明している。全体的な限界としては、エビデンスが、一般に、高所得国で行われ得られたものであるということであり、中低所得国からのエビデンスは少ないことである。

4) “Prevention of dementia”(P3-P5)

- 認知症の患者数は発展途上国における患者数の増加もあり、今後も増え続けることが想定されている。
- 認知症の発症リスクは生活習慣や生活習慣病の是正により低下できる。
- 認知症の病理学変化が顕著であっても認知症を発症しない人がいる。認知症の病理学的変化に対抗できる手段として、認知機能保持に注力することが必要である。

5) “Modifiable risk factors for dementia”(P5-P11)

- 疾患修飾薬が使用可能になっても生活習慣や生活習慣病の是正は必要である。
- 幼小時期の教育、中年期の難聴、高血圧、肥満、および老年期の喫煙、糖尿病、うつ、運動、社会的孤独を是正すると認知症の発症リスクは 35%減少できる。低教育歴を含め上記 9 つのリスクの認知症への（認知症疾患への、ではない）寄与が 35%である。
- これらは観察研究のメタ解析であるため、真の関係を導くためには無作為介入試験が必要。
- 食事性因子、飲酒、頭部外傷、視力低下、睡眠、バイリンガルなどについては今後の検討が必要。
- 認知症の発症リスクを 10%減少できたら全世界の認知症患者は 100 万人減る、又は認知症の発症を 1 年遅らせることが出来ると 2050 年までに患者数は 900 万人にまで減ると推計される。

注) <PAF (人口寄与割合) について>

PAF とは、ある危険因子について、認知症の〇〇% (PAF 値) はその危険因子によって生じているということの意味する。つまり、この章で取り上げられている計 9 つの危険因子 (低学歴や中年期の高血圧など) による PAF の合計値が 35%ということは、計 9 つの危険因子が認知症の発症において 35%寄与しているという解釈となる。

6) “Interventions to prevent dementia”(P11-P13)

- 介入研究の多くが失敗しているが、降圧薬の服用は防御因子といえる可能性が高い。
- NSAIDs、ホルモン補充療法、地中海式食、認知刺激療法、運動、社会参加の予防効果についてはエビデンスが不十分であり、更なる検討が必要である。

7) “Studies using combination strategies to prevent dementia”(P13-P14)

- 欧米で進行中の複数の危険因子をターゲットとした介入研究 (FINGER study, preDIVA study, MAPT trial) の紹介
- 介入研究の問題点 (何を、いつ、どれくらいの期間、誰のために) を論じている。
- FINGER (Finnish Geriatric intervention) study
 - フィンランドで実施された介入研究。
 - 認知機能は年齢相応の範囲であるが認知機能低下のリスクを持つ 60 歳以上の 1,260 名を対象とし、介入群 (631 名) は食事、運動、認知トレーニング、血管リスクの管理を実施、2 年間に 200 回、計 300 時間の会合を行った。
 - 対照群 (629 名) には一般的な健康上のアドバイスが行われた。
 - 2 年間追跡した結果、介入群は実行機能、処理速度で対照群と比べ有意に高い数字を示したが、記憶力の低下では両者に差を認めなかった。

- **Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (preDIVA) trial**
 - オランダで実施された介入研究。
 - 1,890名の介入群（積極的な喫煙、食事、運動、体重、および血圧のコントロールを対象とし、必要時は、血糖・脂質の測定と治療）と1,636名の対照群（通常の治療介入）に分けて平均6.7年追跡して認知症発症との関連を検討したが、介入群と非介入群における認知症発症率に差は認めなかった。
- **Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) trial**
 - フランスで実施された介入研究。
 - 70歳以上で何らかの認知機能低下のリスクのある地域住民1,525人を対象とし、対象者を multi-domain intervention（運動、認知トレーニング、栄養指導をグループセッションとして実施）+ ω3 多価不飽和脂肪酸を投与群（374名）、multi-domain interventionのみ群（390名）、ω3 多価不飽和脂肪酸投与のみ群（381名）、プラセボ投与のみ群（380名）の4群に無作為に分類し、3年間追跡した。
 - その結果、認知機能低下のリスクはプラセボ群と比較していずれの群も明らかな差を認めなかった。

8) “Early detection of preclinical Alzheimer’s disease”(P14-P15)

- アミロイド沈着は重要な MCI/AD 発症の危険因子であるが、その予測能は十分な結論が得られていない。
- コリンエステラーゼ阻害薬はコンバージョン抑制に無効

9) “Mild cognitive impairment”(P15-P18)

- 初期診療での認知症診断率は2-5割にすぎず、特に低所得国で低い。
- 海外の多くの国で神経画像検査ができないが、わが国では脳ドックをはじめ画像機器の普及が進んでいる。
- 米国で AD/FTD の鑑別に FDG-PET が保険適用であるが、わが国では認められていない。
- FTD 変異遺伝子で *C9ORF72* の関与はわが国ではほとんどない。わが国で見られる遺伝性 FTD の大半が FTDP-17 と呼ばれている *MAPT*（タウ遺伝子）変異例である。欧米でしばしば認められる *GRN*（プログリン）変異も我が国では非常に稀である。これらの遺伝背景の違いから、欧米では本邦より FTD の家族性発症がはるかに多い。

10) “Conclusions”(P46)

- 認知症の予防におけるエビデンスは不完全であり、我々は現段階で得られるエビデンスをできるだけ正確に示した上で結論を引き出したつもりである。
- 認知症の予防や治療についての情報を人々に提供することがまず優先事項であり、さらに、利用可能なエビデンスの範囲で介入活動を用意し、人々が利用できるようにする必要がある。
- 介入活動は容易に参加できること、長期間継続できること、そして楽しみながら行え

るものでなくてはならない。

(2) PREVENTING COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA -A WAY FORWARD-

1) “SUMMARY” (P1-P15)

- システマティックレビューは、認知トレーニング、高血圧患者における血圧管理、身体活動増加の3つの介入について、決定的なエビデンスではないが推奨している。今後の研究は、特にこれらを補強するために行われることが望ましい。
- 認知トレーニングの有用性は、ARCDを遅らせるための観察研究データによって補強された低強度から中強度のRCTエビデンスによって裏付けられている。血圧管理および身体活動の増加に関するRCTのエビデンスは弱い、血圧管理は特に中年期（35～65歳）においてCATDの予防や遅延に役立ち、身体活動の増加はARCDの遅延に役立つとしている。
- 研究の方法論の改善として、下記の内容が推奨されている。
 - 認知機能低下や認知症のリスクが高い個人を特定し、それに応じて介入を調整する。
 - 介入の有効性を研究するために、過小評価集団の参加を増やす。
 - より若い年齢でより多くの介入を開始し、より長い追跡期間を持つ
 - プーリングを可能にするために、試験間で一貫した認知機能評価を使用する。
 - 他の主要な目的を持つ試験に、確立した認知機能評価の尺度を統合する
 - 中間結果としてバイオマーカーを含める（介入に対する反応を追跡し、長期的な結果を予測するために使用する）
 - 広範で日常的な臨床診療又は地域社会における介入の有効性をテストすることを目的とした、大規模試験を実施する。

2) “1 INTRODUCTION”(P17-P37)

- AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality; 米国医療研究・品質調査機構)が委託した委員会からの指示でシステマティックレビューが実施された。
- 予防への介入試験の検索方法について記載されている。

3) “2 COMMUNICATING WITH THE PUBLIC ABOUT INTERVENTIONS TO PREVENT COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA(P37-P77)

a. 認知訓練

- 認知訓練には推理（問題解決課題）、記憶、処理速度（スクリーン上の視覚情報を同定する速度など）がある。
- 認知訓練がMCIやAlzheimer型認知症の発症を予防あるいは遅らせるというRCTによるエビデンスはない。
- いくつかのRCTや観察コホート研究では、認知訓練は認知機能テストで評価する加齢

関連の認知機能低下（ARCD）を遅らせる。最も強いエビデンスは加齢関連の認知機能低下（ARCD）に関する ACTIVE 試験の結果である。

- 認知訓練には有害事象はないが、訓練時間と商業用アプリケーションの購入費等が必要となる。

b. 高血圧管理

- 加齢関連の認知機能低下（ARCD）、MCI あるいは Alzheimer 型認知症の発症を予防するという RCT による強いエビデンスはない。一つの RCT（Syst-Euro 試験）では、高血圧管理が認知症予防に良い影響を与えた結果が報告されている。
- 観察研究では、高血圧の人に対する血圧管理（特に中年期）は Alzheimer 型認知症の発症を予防あるいは遅らせ、血圧管理と Alzheimer 型認知症の発症には一定した因果関係が認められる。
- 高血圧治療の安全性は十分に検討されており、有害事象による脱落率は 3–6%程度ある。高血圧治療は死亡や心血管リスク軽減し、費用対効果も高い。

c. 身体活動

- 身体活動には有酸素運動（例えばウォーキング、ダンス）、抵抗運動（例えばウエイトリフティング）、ストレッチ・トレーニング・バランストレーニング（例えばヨガ、太極拳）および、複合要素の運動が介入に用いられている。
- 身体活動の介入により MCI や Alzheimer 型認知症の発症を予防あるいは遅らせる十分な RCT エビデンスはない。
- いくつかの RCT では、身体活動の介入により MCI 者の認知機能低下を遅らせると報告されている
- 加齢関連の認知機能低下（ARCD）に関する RCT では、介入結果は一定しない。最も大規模な LIFE 試験では、身体活動介入による有益な結果は得られなかった。しかし、著しく身体機能に制限がある者や糖尿病を有している者などのサブグループにおいては有益であった。
- 観察研究では身体活動の増加は加齢関連の認知機能低下を遅らせる。
- どの運動が認知機能低下や認知症発症予防に対して特に効果があるかは、十分なエビデンスはない。
- 身体活動は、運動機能、ADL 自立のみならず、抑うつ、高血圧、関節炎、メタボリックシンドローム、糖尿病、脳卒中、冠動脈疾患、転倒に対しても利益がある。身体活動により筋骨格系の外傷と入院にリスクはあるが、多くの高齢者にとって不利益より利益がまさる。費用は運動の種別により異なるが、高齢期の認知機能の維持に効果的である。ウォーキングは安価で、導入しやすい。

d. 提言の決定について

- 認知訓練に関する提言は AHRQ システマティックレビューを基に作成した。 血圧管理と身体活動に関する提言は、様々な限界により AHRQ システマティックレビューによらず Bradford Hill 基準を適用した。
- Bradford Hill 基準は非 RCT 研究などのエビデンス総体を調べるのに使用され、関連の強固さ、関連の時間性、関連の一貫性、生物学的説得性、現時点の知識との整合性、量反応関係、類似性、実験的証拠により評価している。

e. まとめ

- 3つの介入の予防効果を明確にすべきである。すなわち、認知訓練は加齢関連の認知機能低下（ARCD）、血圧管理は Alzheimer 型認知症発症、身体活動は加齢関連の認知機能低下（ARCD）に効果がある。
- 公衆衛生キャンペーンを正当化するほどの強い試験的エビデンスは不十分であるが、3つの介入に関する認知機能における影響について正しい情報をウェブサイトなどで提供することが望ましい。
- 公衆衛生従事者および医療提供者が、予防又は他の疾患および状態の管理のために、これらの介入採用を促進する際には、潜在的な認知機能上の利点についての言及を含めることも適切である。

4) “3 METHODOLOGICAL IMPROVEMENTS”(P77-P95)

- これまで報告された介入研究の問題点を整理し、これから介入研究を開始するにあたり計画・方法の改善点についての説明と推奨している。

5) “4 PRIORITIES FOR FUTURE RESEARCH”(P95-P141)

- 今後実施され介入研究に関する重要なポイント
 - 分野横断的介入を組み合わせることで、単一介入を超えた認知的改善を得られるか？
 - ◇ 分野横断的介入について
 - ◇ 公表データのうち最も期待が持てるのは、「認知機能障害の予防に関するフィンランド高齢者介入研究（FINGER）」（Ngandu *et al.*, 2015）
 - 対象：心血管疾患のリスクを有する成人集団。
 - 管理要素：身体活動、栄養カウンセリング、認知トレーニング、心血管危険因子。
 - 結果：認知症発症率に及ぼす介入の効果は評価されなかったが、24 ヶ月後に介入群の認知機能テストの結果は対照群と比較して有意な改善。
 - 認知機能に対する効果を最大化するための、最適介入量、スケジュール、介入期間、タイミングはいかに？
 - ◇ 最適介入量、スケジュール、介入期間、タイミングについて
 - 介入の遵守はどのように最適化し、その遵守をどのように測定するか

- ◇ 介入の遵守について
 - 特定の介入の重要性に関する一般市民とのコミュニケーションを策定する計画
 - 具体的な方法として注意喚起する、治療計画を簡素化する、必要に応じて家族の協力を求めるがあげられている。
 - Nahum-Shani らの研究³
- 今後、研究をすべき最も優先順位の高い3つの介入：まだ結論が出ていない
 - 認知トレーニング
 - ◇ ARCD に最大の影響を及ぼす可能性が高い認知トレーニング活動。
 - ◇ 認知能力に対して肯定的かつ長期的に影響を与える介入の特定の要素又は要素の組み合わせ。
 - ◇ 認知トレーニングによって、ARCD を遅らせることに加え、MCI および CATD の発症を予防する、遅らせる又は進行を遅らせることも可能か。
 - ◇ 認知トレーニング介入の一環としての社会参加の役割。
 - ◇ コンピュータ化認知トレーニングアプリケーションには、コンピュータゲームに関する文献でよく記載されているものと同様の有害作用があるか。
 - 血圧管理
 - ◇ 血圧管理から最大の便益を得られる集団。
 - ◇ 治療効果が加齢に関連して不均一である事実を考慮し、様々な年齢期（中年期、高齢期、超高齢期等）で最適な血圧管理方法。
 - ◇ 認知アウトカムに対する至適治療レベル（血圧目標値）。
 - ◇ 異なる種類の高血圧治療薬の比較と効果。
 - ◇ 他の心血管危険因子と切り離して血圧管理のみに重点を置くと、認知アウトカムへの影響が限定されるか。
 - 身体活動の増加
 - ◇ 認知機能への効果が最も得られる身体活動。
 - ◇ 特定の特徴を持つ集団による身体活動の有益な効果の差。
 - ◇ 介入中止後の身体活動による認知機能への効果の持続性。
 - どのような組み合わせが最もよいかも重要な課題。
- 他の介入候補：現時点ではエビデンスは低いですが、今後、単独、あるいは組み合わせることによって効果を検証するサポートをすべき研究
 - 発症を遅らせる又は疾患進行を遅らせることができる新たな抗認知症治療薬
 - 糖尿病の治療
 - ◇ 米国のほぼ 175,000 例の Alzheimer 病症例が糖尿病に起因している。糖尿病有病率が 25%低下していれば、40,000 例の Alzheimer 病症例を予防できていた可能性がある（Barnes and Yaffe, 2011）。しかし、糖尿病（および肥満）有病率は上昇しており、一部の高所得国で低下している認知症有病率が再び上昇する可能性がある（Larson *et al.*, 2013）。

³ Nahum-Shani, I., S. N. Smith, B. J. Spring, L. M. Collins, K. Witkiewitz, A. Tewari, and S. A. Murphy. 2016. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAs) in mobile health: Key components and design principles for ongoing health behavior support. *Annals of Behavioral Medicine*³ doi: <https://doi.org/10.1007/S12160-016-9830-8>.

- ◇ 糖尿病治療の効果と MCI 又は CATD との相関を報告した研究はなかった。
- ◇ 認知機能が正常と推定される中年期糖尿病患者の認知能力に対して、強化血糖コントロール療法と標準的血糖コントロール療法の間に有意差はないことを示すエビデンスは弱い。
- うつの治療
- 食事介入
- 脂質低下療法／スタチン
- 睡眠の質を改善するための介入
- 社会参加に関する介入
- ビタミン B12 と葉酸の補給
- 効果が無いことを示す少数のエビデンスがある研究；研究の優先度は低い
 - アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEI) 抗認知症薬
 - 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)
 - イチョウ
 - ビタミン E

3.2 日本において認知症予防に関する手引き等を作成する際の留意点、論点、問題点の整理

(1) Dementia prevention, intervention, and care

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
1	1	Interventions for other risk factors including more childhood education, exercise, maintaining social engagement, reducing smoking, and management of hearing loss, depression, diabetes, and obesity might have the potential to delay or prevent a third of dementia cases.	Executive summary にも記載したように、老年期はやせが危険因子であるため、この点の誤解が生じないようにすることが必要。
2	2	An increase in childhood education and exercise, maintaining social engagements, reducing or stopping smoking, and management of hearing loss, depression, diabetes, hypertension, and obesity could all contribute to prevention or delay of dementia.	老年期の肥満が認知症の発症リスクを高めるという論文はなく、むしろ老年期はやせが危険因子であるため、この点の誤解が生じないようにすることが必要。
3	4	As predicted, cumulative and dose-related exposure to reserve-enhancing factors, namely physical exercise, intellectual stimulation, or leisure activities, over the lifespan was associated with reduced risk of dementia in late life, even among individuals with genetic predisposition to dementia. ⁵⁰	前向き追跡研究において運動習慣の有益性は認められているが、この後に続く介入研究のセクションで運動や知的活動は認知機能低下の予防に無効であったとコメントしている。両研究は全く異なるものであり、結果の乖離には、介入研究における研究デザインが原因している可能性が高いため、誤解を生じさせないよう注意が必要。
4	5-6	PAF for modifiable risk factors	PAF の計算式
5	7	We do not yet know whether education after secondary school is additionally protective.	教育歴はライフスタイルのマーカーになっている可能性があるため、この点は今後の検討が必要。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
6	8	Experimental evidence on whether hearing aid use might alleviate some of these negative effects is not available. Any intervention would require greater complexity than merely suggesting to people that they use a hearing aid because only a minority of people with hearing loss are either diagnosed or treated, ⁹⁷ and when hearing aids are prescribed many people do not use them. ⁹⁸	難聴が危険因子と述べている一方で、補聴器の使用については、予防効果を論ずるレベルまでの事実が揃っていない。
7	8	Physical exercise leads to benefits in older people without dementia, such as improving balance and reducing falls, ¹⁰⁶ improving mood, ¹⁰⁷ reducing mortality, and improving function. ¹⁰⁸	運動の利点は述べているが、どれくらいの強度や時間をかけて運動すれば良いかは議論されていない。
8	8	Diabetes, hypertension, and obesity Among the vascular risk factors, hypertension had the highest PAF, but all had PAFs below 5%. ¹⁰⁹ Obesity is linked to pre-diabetes and metabolic syndrome, which is characterised by insulin resistance and high concentrations of peripheral insulin. Peripheral insulin anomalies are thought to cause a decrease in brain insulin production, which can impair amyloid clearance. ¹¹⁰ An increase in inflammation and high blood glucose concentrations could also be mechanisms by which diabetes impairs cognition. ¹¹¹	中年期の肥満は糖尿病や高血圧などのリスクを高めて認知症発症ということは書いているが、中年期の肥満が認知症発症にもたらす直接的な作用やその根拠（機序）について一切述べられていない。
9	9	Antidepressant prescriptions have increased in the past three decades and this increase is hypothesised to affect dementia incidence since animal data suggest that some antidepressants, including citalopram, decrease amyloid production. ^{117–119}	抗うつ薬が認知症発症にもたらす影響についてはその知見がまだ不十分である。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
10	9	We do not have data to include dietary factors and alcohol in our calculations, but we believe that they could be important.	本論文において食事や飲酒に関する議論は一切なされておらず、不十分な点と言える。
11	8	Exercise and physical activity	<p>軽度認知機能障害か MMSE が 24 点～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の 1695 人を対象としたメタ解析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られていない。</p> <p>Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. 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):1086-97.</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
12	8	Diabetes, hypertension, and obesity	<p>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。</p> <p>Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. Hypertension. 2012; 60(2): 260-8.</p> <p>久山町研究</p> <p>Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. Neurology 2011; 77: 1126-1134.</p> <p>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)。</p> <p>Peditizi 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: 14-21</p>
13	9	We do not have data to include dietary factors and alcohol in our calculations, but we believe that they could be important.	<p>本論文において食事や飲酒に関する議論は一切なされておらず、不十分な点と言える。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
14	8	Exercise and physical activity	<p>軽度認知機能障害か MMSE が 24 点～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の 1695 人を対象としたメタ解析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。</p> <p>Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2013;21(11):1086-97.</p>
15	8	Diabetes, hypertension, and obesity	<p>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。</p> <p>Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. <i>Hypertension</i>. 2012; 60(2): 260-8.</p> <p>久山町研究</p> <p>Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. <i>Neurology</i> 2011; 77: 1126-1134.</p> <p>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)。</p> <p>Peditizi 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. <i>Age Ageing</i>. 2016; 45: 14-21</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
16	8	smoking	<p>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。</p> <p>Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. 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.</p>
17	9	食事性因子	<p>Rotterdam Study では、抗酸化物質と認知症に関する報告があり、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。</p> <p>Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. Am. J Clin Nutr. 2009; 90(1): 170-6.</p> <p>Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, Breteler MM. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. Arch Neurol. 2010; 67(7): 819-25.</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
18	9	飲酒	<p>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。</p> <p>Elwood P, Galante J, Pickering J, Palmer S, Bayer A, Ben-Shlomo Y, Longley M, Gallacher J. Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the Caerphilly cohort study. PLoS One. 2013; 8(12): e81877.</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
19	14	<p>Key points and recommendations</p> <p>Prevention or delay of dementia onset is a public health priority with potential to reduce not only the disability of individuals but also the associated societal and economic burden. In many countries dementia is already being delayed for years. Thus, while results of trials, which by their nature are relatively short and include a smaller number of people, have been disappointing, results from risk factor modification for whole populations or high-risk populations have been more promising.</p> <p>Dementia might constitute the terminal stage of disease processes beginning decades earlier, and lifestyle changes targeting these processes might sometimes prevent or delay dementia onset. There is good evidence that treatment of hypertension reduces dementia incidence and preliminary evidence that modification of several risk factors has a beneficial effect on cognition. The interventions most likely to be beneficial (increasing education in early life, increasing physical activity and social engagement, reducing smoking, treating hypertension, diabetes, and hearing impairment) are safe and confer other health benefits.</p>	<p>このセクションは現在進行中の研究を紹介しているため、介入研究によって想定される良い結果について述べている。しかし、実際は予想されたような成果がもたらされていないため、ここでも何故、介入研究がうまくいかないのかという研究デザインに関する問題点（適応がよい、若年、男性、高学歴という健康度の高い集団である傾向があるうえ、追跡期間も半年から数年と比較的短い）について改めて論じた方が良いと考える。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
20	14	Social engagement	<p>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を高めると報告されている。</p> <p>da Silva J1, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. <i>Br J Psychiatry</i>. 2013 Mar;202(3):177-86. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101931.</p> <p>Barnes DE1, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. <i>Arch Gen Psychiatry</i>. 2012 May;69(5):493-8.</p>

(2) PREVENTING COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA -A WAY FORWARD-

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
1	2	As noted above, there is variability in the terms and definitions used for these conditions in the field. Furthermore, the conditions noted above are heterogeneous, and it is not possible at present to draw clear lines among them.	ARCD、MCI、CATD を明確に区別することが難しいという課題がある。また、日本では、ARCD (Age-related cognitive decline) という表現はあまり使われず、正常加齢などと呼称し、CATD (Clinical Alzheimer's-type dementia) も単に Alzheimer 型認知症 (Alzheimer's disease: AD) と呼称する事が多い。
2	3, 11	-It is important to note, however, that given the overall paucity of data in this domain, the committee's conclusions may be due to a lack of evidence rather than a true difference. - Foremost among the recommended methodological improvements is ensuring that interventions are evaluated in a diverse set of populations with variation across racial and ethnic backgrounds, socioeconomic status, age at time of intervention initiation, and risk of dementia.	世界的にデータは不足しているとされているが、日本でのエビデンスも少なく、また、人種や社会経済的背景も考慮する様にと記載されているため、米国の報告書の内容がそのまま日本人に適応できるかは疑問である。
3	3	A final consideration is that interventions may result in short-term improved performance on specific cognitive tests (e.g., memory or speed of processing) as compared with baseline. This improvement may be inherently valuable to some people, but it is not clear whether or how this short-term, specific benefit translates to general delaying or slowing of ARCD over the long term or to preventing, delaying, or slowing MCI and CATD.	短期間の特定の認知機能テスト改善による評価のみでは、長期的な評価は分からず、ARCD、MCI、CATD の予防、遅延につながるかどうかは不明である。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
4	10	It is well documented that physical activity has many health benefits, and some of these benefits (e.g., stroke prevention) are causally related to brain health.	WHO、米国とも成人が取り組むべき身体活動の基準値は中強度身体活動を週 150 分、1 日あたり 30 分としているが、我が国の平均的身体活動量がすでに WHO や米国の基準値である 1 日 30 分を上回っているため、1 日 60 分以上を身体活動量の基準値とするなど、日本は身体活動量が諸外国に比べて既に多いことが示唆されている。
5	14	For example, the potential benefits of higher levels of education and socioeconomic well-being may have effects throughout the life course, from birth through the long process of brain aging, but these effects cannot be evaluated in an RCT.	教育水準や社会経済的幸福度が長期的な認知機能の変化に影響を及ぼす可能性がある。日本は、OECD 加盟国内でも教育水準が高い国（学歴の高さは 38 國中 2 位, 2017）であるが、人生満足度は低い（30 位）国であり、諸外国の結果をそのまま適応することは出来ないかも知れない。 ⁴
6	17-37	1 INTRODUCTION	予防への介入試験の検索方法について記載されているがこのような研究では、selection bias が生じ得ることを常に考慮する必要がある。 認知症の病型（AD 又は VaD）や MCI の背景病理の相違によって、予防に対する効果にも違いが起こりうる可能性があることに留意する必要がある。また、観察研究と介入試験の結果には相違が生じ得ることを理解した解釈が必要である。

⁴ 参考 Better Life Index - Edition 2017, OECD.Stat (OECD ウェブサイト) (2019 年 2 月 19 日閲覧)
<https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=BLI>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
7	39	the term <i>cognitive training</i> is used to denote a broad set of interventions, including those aimed at enhancing reasoning (e.g., problem solving), memory, and speed of processing (e.g., speed of identifying visual information on a screen). Such structured training exercises may or may not be computer based. Cognitively stimulating activities, for the purposes of this report, include such interventions as learning a new language and increasing proficiency in daily activities, such as playing bridge and doing crossword puzzles.	研究等で使用されている認知訓練はコンピュータソフトやアプリケーションを使用した多面的な訓練である。 しかし、わが国では書店等で市販されている漢字ドリル、計算ドリル、数独、クロスワードパズル、塗り絵などの紙媒体によるものが主体となっており、多様性に欠け刺激（訓練）する認知領域が限定される可能性がある。 商品化されたアプリケーションも複数あるが、その品質の管理も課題である。
8	40	The Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) trial provided the strongest and most comprehensive design to assess the effect of cognitive training on cognitive performance for older adults with normal cognition. Its results provide moderate-strength evidence at 2 years (but low strength at 5 and 10 years) that cognitive training can improve cognitive function in the domain trained, but transfer to other domains was rare.	最も強いエビデンスである ACTIVE 試験では、訓練した領域の機能は改善することができるが、その他の領域までは良い影響を及ぼすことができなかつた事が示されており、複数の認知領域を幅広く訓練するようなアプリケーションやソフト等を用いたツールが必要となる。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
9	46	None of the published RCTs on cognitive training interventions reviewed by the committee found adverse effects, and there is little empirical evidence to suggest that participating in these activities has negative consequences. One consideration, however, that should feed into decision making for individuals interested in taking up activities that may help maintain cognitive function and reduce risk of dementia is cost. Opportunity cost is the time and money that could have been used for engaging in other activities (e.g., physical activity), some of which may also benefit cognition and have other positive health effects (e.g., reduced risk of cardiovascular disease). Commercially marketed cognitive training applications generally entail a purchase or subscription cost, which varies across manufacturers	認知訓練の有害事象は少ない。わが国においても商業的なツールは市販されているものの、一般には広まっていない。導入のための費用や環境の未整備（ネット、Wifi など、指導者）など、ハードおよびソフト面での課題がある。
10	47	<i>CONCLUSION: There is no RCT evidence at this time that cognitive training will prevent, delay, or slow MCI or CATD.</i>	認知訓練により MCI や Alzheimer 型認知症の発症を予防し得たと結論付けた RCT はない。 認知訓練を推奨する場合には、高齢者の認知機能を高めることと認知症発症の予防を区別して考えた時、この点を混同せず啓発活動しなければならない。
11	50	The review identified four placebo-controlled trials of antihypertensive medications in adults with normal cognition that measured incident dementia as a secondary outcome. Of these, only the Syst-Eur trial showed beneficial effects on dementia incidence (Forette et al., 1998), raising the possibility of a chance effect	AHRQ システマティックレビューでは、4 つの RCT が検討されているが、これらの試験は、認知機能や認知症の発症を主要効果として検討している試験ではなく、副次評価項目として評価している試験であるため、エビデンスはやや弱い。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
12	52	Results of these hypertension trials are further complicated by the potential for heterogeneity of treatment effects across different subpopulations, particularly across age strata. For example, the focus of prior trials on late-life hypertension treatment may have resulted in study populations at high risk of treatment-related harm (Protogerou et al., 2007). In the oldest old, for instance, late-life hypertension is associated with a reduced risk of dementia (Corrada et al., 2017). Low diastolic blood pressure may in fact lead to declining cognitive performance through hemodynamic mechanisms in a population with more preexisting small vessel disease. Comorbid conditions that themselves may be dementia risk factors, such as diabetes (Poblador-Plou et al., 2014), pose additional challenges to intervention studies targeting dementia risk reduction through blood pressure management.	高齢者の低血圧は有害な事象を引き起こす可能性もある点、90歳以上では高血圧の方が、むしろ認知症発症が少なかったという観察研究もあり、過度の血圧管理（低下）には注意が必要なかもしれない。 現時点では、認知症発症のため至適な血圧は不明であり、年代ごとに異なる可能性もある。
13	56	<i>Blood pressure management for people with hypertension, particularly during midlife, is supported by encouraging but inconclusive evidence for preventing, delaying, and slowing CATD.</i>	高血圧管理により臨床的な Alzheimer 型認知症発症を抑制するという結論は、主に観察研究から導き出された結論のためエビデンスは弱い。また、高血圧治療が Alzheimer 病の病態そのものの発症を予防しているかは不明である。
14	57	Physical activity encompasses a diverse set of behaviors, alone or in combination, including aerobic activity (e.g., walking, dancing); resistance training (e.g., weightlifting); and stretching, toning, and balance (e.g., yoga, tai chi).	運動の種類は複数のあり、介入試験では一つのみならず複数の要素の運動が使用されている。 有酸素運動として代表的なウォーキングは日常生活の中で比較的導入しやすい。しかし、抵抗運動やヨガや太極拳などには、費用、指導員などの環境整備が必要である。運動療法の導入にあたって地域差があるかもしれない。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
15	58	To date, no RCTs have demonstrated that physical activity can reduce the incidence of MCI or CATD, despite associations reported in observational studies	運動介入により認知症の発症を抑制したとする RCT はない。しかし、MCI や健常高齢者において、運動介入による認知テストスコアの改善効果は複数報告されている。しかし、これらの試験は研究期間が短いため、認知症の発症の有無を主要評価としていない。
16	59	The largest physical activity trial, the Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) study, featured a multicomponent intervention focused on walking, resistance training, and flexibility exercises targeting preservation of mobility in sedentary individuals aged 70-89 who had functional limitations (Pahor et al., 2014). Cognitive function, which was a preplanned secondary outcome for the trial, was not improved across 2 years, overall (Sink et al., 2015), although exploratory analyses provided some evidence for benefit among individuals who were relatively older, who had greater physical limitations, or who had diabetes (Espeland et al., 2017; Sink et al., 2015).	高齢者に対する運動介入の大規模試験 (LIFE) 試験では、運動介入の有益な結果は得られていない。本試験のサブ解析では、身体機能が低下、あるいは糖尿病を有しているサブグループでは、運動介入の有益な結果が得られている。積極的な介入集団を選定する上での目安になるかもしれない。
17	65	While uncommon, it has been reported that physical activity may result in musculoskeletal injury and hospitalization in older adults (Marsh et al., 2016), although these risks in older adults do not appear to be greater than those for other age groups (Little et al., 2013), and for most individuals, the benefits are likely to far outweigh the risk of harm.	すでにサルコペニアやロコモティブ症候群を有しフレイル状態となっている高齢者も多く、身体活動増加による筋骨格系等の有害事象発現に注意しなければならず、安全面の対策も必要である。また、運動機能低下している高齢者用のプログラム作成も必要と思われるが、低用量の運動負荷に効果があるかは不明である。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
18	67	<p>There is insufficient high-strength experimental evidence to justify a public health information campaign, per se, that would encourage the adoption of specific interventions to prevent these conditions. Nonetheless, it is appropriate for the National Institutes of Health and others to provide accurate information about the potential impact of these three intervention classes on cognitive outcomes in a place where people can access it (e.g., websites).</p>	<p>科学的エビデンスが不十分な状況であるなか、認知症の予防に関する情報を正確に伝えることは重要で、科学的エビデンスの事実を分かりやすく表現する必要がある。「健常高齢者の認知機能の維持、改善する効果」と「認知症発症の予防効果」の異同、「認知症のリスク低減」と「運動や認知訓練等のような介入」の異同なども周知されるべきである。さらには、Alzheimer 型認知症の臨床症状として症状の発症予防 (Alzheimer's <i>dementia</i> prevention) と Alzheimer 病の病態の発症予防 (Alzheimer's <i>disease</i> prevention) に関するエビデンスについても医療関係者は正しく理解していく必要がある。</p> <p>公表する適切な方法 (WEB サイト等) を検討する必要がある。</p>
19	67	<p>It also is appropriate for public health practitioners and health care providers to include mention of the potential cognitive benefits of these interventions when promoting their adoption for the prevention or control of other diseases and conditions</p>	<p>高血圧管理や身体活動介入には、身体的あるいは精神的健康に対する多面的な効果あり、公衆衛生面で有益である。これらの介入の認知機能への効果は、メインなものではなく、多くの効果の一つとして期待される。</p>
20	77-78	<p>One approach is to work toward common standards and protocols that might be applied across trials funded by the National Institute on Aging (NIA) and other institutes and interested organizations to make them more comparable. This chapter presents the committee's perspective on cross-cutting methodological modifications that would improve the utility of future research on preventing cognitive decline and dementia.</p>	<p>共通の標準とプロトコルを用いることにより、種々の基金による多くの介入研究の比較や治療法の同時評価が行えるようになる。</p> <p>この章では、認知機能の低下や認知症の予防に関する将来の介入研究の有用性を向上させるための、横断的な方法論的修正に関する委員会の視点を紹介する。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
21	77-78	<p>One approach is to work toward common standards and protocols that might be applied across trials funded by the National Institute on Aging (NIA) and other institutes and interested organizations to make them more comparable. This chapter presents the committee's perspective on cross-cutting methodological modifications that would improve the utility of future research on preventing cognitive decline and dementia.</p>	<p>共通の標準とプロトコルを用いることにより、種々の基金による多くの介入研究の比較や治療法の同時評価が行えるようになる。</p> <p>この章では、認知機能の低下や認知症の予防に関する将来の介入研究の有用性を向上させるための、横断的な方法論的修正に関する委員会の視点を紹介する。</p>
22	78-80	<p>IDENTIFY INDIVIDUALS WHO ARE AT HIGHER RISK OF COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA</p> <p>Thus, it may be useful in future studies to target interventions to higher-risk populations that may not be affected by these secular trends—specifically, individuals who face the highest burden of disease and those for whom an intervention could have the greatest effect (e.g., APOE-4 positive individuals, people with a strong family history of dementia, those at high risk of vascular disease). Identifying and targeting interventions to high-risk populations may increase the likelihood of detecting a beneficial effect of an intervention and provide a more accurate assessment of its efficacy.</p>	<p>認知症のリスクの高い集団を対象とした介入研究は、有益な効果を検出する可能性を高め、その有効性をより適正に評価できる可能性がある。</p>
23	80-81	<p>INCREASE PARTICIPATION OF UNDERREPRESENTED POPULATIONS IN INTERVENTION TRIALS</p> <p>Recruiting study populations that better reflect the distributions of race, ethnicity, education, and socioeconomic status in the general population would help ensure the generalizability of clinical trial results to traditionally underrepresented populations.</p>	<p>人種、民族、教育、社会経済的状態の差などを考慮して、幅広い集団を調査対象とする事が必要で、それにより研究結果の普遍化に役立つであろう。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
24	81-83	<p>BEGIN MORE INTERVENTIONS AT YOUNGER AGES AND HAVE LONGER FOLLOW-UP PERIODS</p> <p>Starting interventions at younger ages and lengthening study follow-up periods may increase the likelihood of detecting a beneficial effect on preventing cognitive decline and dementia in future studies, as well as aid in identifying interventions that are not helpful.</p>	より若い世代を対象として介入研究を開始し、長期間追跡することは、将来の試験において認知機能低下および認知症の予防に有効な効果を見つける可能性が高くなる。
25	84-85	<p>USE CONSISTENT COGNITIVE OUTCOME MEASURES ACROSS TRIALS TO ENABLE POOLING</p> <p>The development and use of consistent cognitive outcome measures would enable comparison across studies and pooling of data in meta-analyses. Routine collection of baseline data using such measures is needed to properly assess the effectiveness of interventions.</p>	標準化した認知機能検査を開発しそれを介入研究で用いることにより、研究間の比較とメタアナリシスにおけるデータのプールを可能にすることが出来る。介入研究の有効性を適切に評価するには、そのような検査を使用したベースラインデータの定期的な収集が必要。
26	85-86	<p>INTEGRATE ROBUST COGNITIVE OUTCOME MEASURES INTO TRIALS WITH OTHER PRIMARY PURPOSES</p> <p>Integrating cognitive outcome measures into trials with other primary purposes is a cost-effective means of evaluating the effects of some interventions for preventing cognitive decline and dementia, but it is important to design such studies carefully a priori.</p>	認知検査を他の介入研究（例；高血圧、虚血性心疾患、糖尿病などの介入研究）に組み込むことは、認知機能低下および認知症を予防するためのいくつかの介入の効果の評価するのに費用対効果の高い手段であるが、そのような研究を慎重に計画することが重要である。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
27	86-87	<p>INCLUDE BIOMARKERS AS INTERMEDIATE OUTCOMES</p> <p>The inclusion of biomarkers as intermediate outcomes has the potential to reduce significantly the length and cost of future clinical trials for interventions to prevent cognitive decline and dementia. However, this approach requires further development of a set of biomarkers that are useful for tracking response to an intervention or for predicting longer-term outcomes.</p>	<p>認知機能低下および認知症を予測する中間結果としてのバイオマーカー（例、脳容量、脳アミロイド蓄積）の同定および使用は、認知機能低下および認知症を予防するための将来の臨床試験の期間および費用を大幅に削減できる可能性がある。しかし、このアプローチでは、介入に対する効果を追跡したり、長期的な結果を予測したりするのに役立つ一連のバイオマーカーをさらに開発する必要がある。</p>
28	88-89	<p>CONDUCT LARGE TRIALS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICES OR COMMUNITY SETTINGS</p> <p>Large trials designed to test the effectiveness of an intervention in broad, routine clinical practices or community settings may be more cost effective than traditional RCTs for comparative effectiveness research for interventions that have already been shown to have beneficial effects on cognition.</p>	<p>電子医療記録を含む既存の臨床ケア基盤を活用することで、対象の選定およびフォローアップにおいて経済的効率が高くなる。さらに、これらの試験はより包括的なコホートで実施されているため、それらの結果は伝統的なRCTよりも一般化が可能であると期待できる。</p>
29	89	<p>RECOMMENDATION</p> <p>CONCLUSION: The absence of high-strength evidence supporting beneficial effects on cognitive decline and dementia for interventions included in the AHRQ systematic review likely results in part from methodological limitations of past intervention studies. Recognizing the limited pool of resources available for research on ARCD, MCI, and CATD, future research investments will have the greatest impact if directed to a limited number of well-designed trials of sufficient power and duration.</p>	<p>これまでの介入研究の方法では十分な確証のあるデータが得られていない。限られたソースを十分に練られた計画で介入研究を行う必要がある。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
30	95	This underscores the need for further research on interventions that can delay or slow age-related cognitive decline (ARCD) and prevent, delay, or slow the development of mild cognitive impairment (MCI) and clinical Alzheimer's-type dementia (CATD) (referred to throughout this report by the shorthand "prevent cognitive decline and dementia").	加齢に伴う認知機能低下 (age-related cognitive decline (ARCD)) を遅延させること、MCIになることを予防・遅延させること、Alzheimer 病が原因の認知症を予防・遅延させるという3つのことは異なることである。ARCD の遅延は可能であろう。MCI も進行性の Alzheimer 病やレビー小体病などが原因でない脳血管障害、うつ病などが原因の MCI であれば予防・遅延は十分可能である。Alzheimer 病が原因の認知症を予防・遅延させることは難しいと思う。
31	99	One final cross-cutting consideration for future intervention research studies is the challenge of promoting adherence to interventions, as lack of adherence may reduce the observed effect of an intervention on cognitive outcomes.	この点はその通りである。介入が（プロトコル通り）遵守されているかをモニターすることはとても重要なことであり、また難しいことである。このどれくらい介入がなされているかを多くの対象者で簡易にモニターする方法の確立は、我が国においても重要な課題で、モニター方法の確立自体が重要な研究テーマである。そのためには、介入の重要性を国民に正しく啓発する方法の確立も必要である。
32	100	The three classes of interventions discussed in Chapter 2—cognitive training, blood pressure management for people with hypertension, and increased physical activity—are supported by encouraging but inconclusive evidence.	認知トレーニング、高血圧者に対する血圧管理、身体活動が候補になるが、またその有効性に関して結論は出ていない。本書では、この3つが強く取り上げられているが、我が国の専門家の認識は、ここまで明確とは理解されていない。また糖尿病患者に対する治療は、我が国においては認知トレーニング、身体活動と同様、あるいはそれ以上に重要と考えられている。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
33	100	A beneficial effect of cognitive training in delaying age-related cognitive decline is supported by moderate-strength evidence (Kane et al., 2017).	認知トレーニングが、中等度のエビデンスを持って有効と本書に記載されているのは、「加齢性の認知機能低下」に対してであり、「認知症、あるいはその前駆段階」に対してではないことは留意すべき点である。
34	106	Two substantially larger RCTs—the Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial (N = 12,537) and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORDMIND) trial (N = 2,977)—compared the effects of intensive and standard glycemic control methods on cognitive outcomes in diabetic adults presumed to have normal cognition (Cukierman-Yaffe et al., 2014; Launer et al., 2011; Seaquist et al., 2013). Both were substudies of trials designed with primary cardiovascular disease outcomes. The ORIGIN study found no difference in the risk of probable incident cognitive impairment after 6 years. Neither study found any difference in cognitive performance between treatment arms. However, less decline in brain volumes in individuals with intensive glycemic control was observed in the ACCORD study (Launer et al., 2011).	P106では、2つの大規模研究（ORIGINとACCORD）の結果よりMCI、AD認知症の発症に対する効果はないとしている。しかしこれらの研究の主要評価項目は心血管系の病気で、認知機能に関する検証はサブ研究である。このため研究デザインの観点から、本結果で糖尿病治療に対する効果が無いと直ちには結論付けられないと思われる。また運動、認知トレーニング、高血圧治療の介入よりも有効性の可能性が低いとはするのは不適切に思われる。糖尿病治療も多面的介入の項目としてはどうかと思う。
35	107	For the ORIGIN trial, there was little difference in high glycated hemoglobin A1c (HbA1c) levels—a measure of glycemic control—between intensive and standard glycemic control groups (Gerstein et al., 2012), potentially explaining the lack of observed differences in cognitive outcomes between the two study arms.	ORIGINでは糖尿病治療が適切になされていなかった可能性があり、結果の扱いは慎重であるべきである。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
36	107	<p>Of note, however, the intensive glycemic control arm was stopped prematurely because of increased mortality, which to date has not been explained. It is possible that what caused this increased mortality in the intensive glycemic control arm could also have had a detrimental effect on cognition, although this possibility is speculative.</p>	<p>ACCORD では糖尿病強化治療群では死亡率が上昇したことは、重大な有害事象として我が国で研究を行う際にも留意すべき点である。また認知面への有害作用の原因となった可能性もある。</p>
37	107	<p>A meta-analysis by Cheng and colleagues (2012) estimates that the risk of incident Alzheimer’s disease increases by almost 50 percent in individuals diagnosed with diabetes. Furthermore, peripheral high insulin levels caused by insulin resistance are common in people with obesity, those with prediabetes, and those with type 2 diabetes. Peripheral high insulin levels may lead to increased accumulation of amyloid in the brain, one of the main pathologies of Alzheimer’s disease (Craft and Watson, 2004). Thus, it is biologically plausible that a decrease in insulin levels through pharmacologic (insulin-sensitizing drugs) or nonpharmacologic (diet and exercise leading to weight loss) means could prevent cognitive decline and dementia (Luchsinger, 2010).</p>	<p>糖尿病による Alzheimer 病、Alzheimer 病理促進のエビデンスがかなりあることを述べており、我が国においても糖尿病治療も重要視すべきと考える。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
38	108	<p>Some studies now under way may help address some of these questions. Low-dose pioglitazone (商品名アクトス) , a medication with more powerful insulin-sensitizing and lowering effects relative to metformin, is being tested to delay onset of MCI due to Alzheimer’s disease among nearly 3,500 cognitively normal, elderly individuals (Budur et al., 2015). The Glycemic Reduction Approaches in Diabetes (GRADE) study (Nathan et al., 2013) is comparing insulin-sensitizing and other treatments for early diabetes, and is assessing cognition longitudinally. The committee identified the following specific areas in which additional research may lead to a better understanding of the impact of diabetes treatment on cognitive outcomes:</p>	2つの研究の結果は重要
39	126	<p>CONCLUSION: Before public health messaging strongly encourages adoption of cognitive training, blood pressure management for people with hypertension, and increased physical activity solely for the purpose of maintaining cognitive function, additional research is needed to further understand and gain confidence in the effectiveness of these interventions. Emerging data from multimodal intervention studies suggest there may be value to evaluating each of these interventions alone and in combination. Some large studies already under way may help address these questions.</p>	認知トレーニングと高血圧者の血圧管理と運動療法は一般市民に奨励する前に確認研究が必要であると認識している。

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
40	126	<p>Recommendation 3: Highest Priorities for Research The National Institutes of Health and other interested organizations should support further research to strengthen the evidence base on the following categories of interventions, alone or in combination, which are supported by encouraging but inconclusive evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cognitive training • blood pressure management • increased physical activity 	<p>認知トレーニングと高血圧者の血圧管理と運動療法、個々、又は組み合わせた介入法の効果検証研究が必要。現在の基礎研究、その他の治験から糖尿病治療も加えるとよい。さらに睡眠状態も加えてもよいように思う</p>
41	126	<p>There is insufficient evidence with which to assess the effectiveness of the following interventions in preventing cognitive decline and dementia: diabetes treatment, dietary interventions, depression treatment, lipid-lowering treatment, sleep quality interventions, social engagement interventions, and vitamin B12 plus folic acid supplementation. Emerging data and/or biological arguments suggest that these interventions could be considered, but additional research is needed before a decision can be made as to whether they should be included in public health messaging. Emerging data from multimodal intervention studies suggest there may be value to evaluating each of these interventions alone and in combination. In addition, it will be important to explore new targets—beyond amyloid and tau—for antidementia drug development.</p>	<p>認知機能低下や認知症の予防に対する以下の介入の有効性を示すエビデンスは十分ではない：糖尿病治療、食事療法、うつ治療、高脂血症治療、睡眠の質改善、社会交流的介入、ビタミン B12 と葉酸の併用。しかし、運動、血圧管理、認知トレーニングとともに、これらの中のいくつかを組み入れて介入する研究も検討すべきと考える。</p>

No.	ページ	原文	今後の日本版手引きへの留意点もしくは論点
42	127	<p>Recommendation 4: Additional Priorities for Research The National Institutes of Health and other interested organizations should support research to strengthen the evidence base on the following categories of interventions, alone or in combination, for which there is currently insufficient evidence to determine their effectiveness:</p> <ul style="list-style-type: none"> •new antimentia treatments that can delay onset or slow disease progression •diabetes treatment •depression treatment • dietary interventions •lipid-lowering treatment/statins • sleep quality interventions •social engagement interventions • vitamin B12 plus folic acid supplementation 	<p>新しい治療薬、糖尿病治療、食事療法、うつ治療、高脂血症治療、睡眠の質改善、社会交流的介入、ビタミン B12 と葉酸の併用については、現時点では推奨するエビデンスは乏しいが、これら単独、あるいは組み合わせた介入の有効性を検証する研究は必要である。</p>
43	127	<p>Potential solutions to these challenges include using evidence from life-course epidemiology cohort studies employing the most rigorous methods possible, and possibly from studies aimed at improving adherence to and adoption of such treatments as diabetes management in which the “control” group would be usual care.</p>	<p>介入を行わない対照群を置くことは、倫理的に不適切であるため、通常治療群を対照として、介入強化群と比較するという研究デザインが適切と考えられる。</p>

3.3 参考論文の抽出

今後わが国の認知症予防について検討する際に参考にすべき資料として、下記の文献が挙げられた。

No.	文献情報	理由
1	<p>宮地元彦、2013 「運動からみた高齢期の健康増進：身体活動基準 2013 とアクティブガイド」 Geriatric Medicine (老年医学) 51(9): 901-905</p>	我が国の活動量基準についてのエビデンスが記載されている。
2	<p>Ngandu, T., J. Lehtisalo, A. Solomon, E. Levalahti, S. Ahtiluoto, R. Antikainen, L. Backman, T. Hanninen, A. Jula, T. Laatikainen, J. Lindstrom, F. Mangialasche, T. Paajanen, S. Pajala, M. Peltonen, R. Rauramaa, A. Stigsdotter -Neely, T. Strandberg, J. Tuomilehto, H. Soininen, and M. Kivipelto. 2015. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. The Lancet 385(9984):2255-2263.</p>	我が国でも見本にすべき、大規模な分野横断的介入研究。
3	<p>Nahum-Shani, I., S. N. Smith, B. J. Spring, L. M. Collins, K. Witkiewitz, A. Tewari, and S. A. Murphy. 2016. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAI) in mobile health: Key components and design principles for ongoing health behavior support. Annals of Behavioral Medicine doi: https://doi.org/10.1007/S12160-016-9830-8.</p>	just-in-time adaptive intervention (JITAI)とは、適切な形と量の介入を適切な時期に提供することを目的とした介入デザインで、モバイル技術、センシング技術の進歩により実施しやすくなっている。ただし JITAI を生かすためには、洗練された健康行動理論を研究者が構築することが重要である。

No.	文献情報	理由
4	<p>Jobe JB, Smith DM, Ball K, Tennstedt SL, Marsiske M, Willis SL, Rebok GW, Morris JN, Helmers KF, Leveck MD, Kleinman K. 2001</p> <p>ACTIVE: a cognitive intervention trial to promote independence in older adults.</p> <p>Control Clin Trials. 2001 Aug;22(4):453-79.</p>	<p>Reading、playing cards よりも認知面への効果が高かった structured cognitive training interventions が用いられた研究で、cognitive training の内容が参考になる。</p>
5	<p>Kane, R. L., M. Butler, H. A. Fink, M. Brasure, H. Davila, P. Desai, E. Jutkowitz, E. McCreedy, V. Nelson, J. R. McCarten, C. Calvert, E. Ratner, L. Hemmy, and T. Barclay. 2017.</p> <p>Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia.</p> <p>Comparative effectiveness review 188. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.</p>	<p>Agency Healthcare Research and Quality (AHRQ)による認知症予防介入の全体的なシステマティックレビュー論文。</p>
6	<p>Ball, K., D. B. Berch, K. F. Helmers, J. B. Jobe, M. D. Leveck, M. Marsiske, J. N. Morris, G. W. Rebok, D. M. Smith, S. L. Tennstedt, F. W. Unverzagt, and S. L. Willis. 2002.</p> <p>Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial.</p> <p>Journal of the American Medical Association 288(18):2271-2281</p>	<p>認知訓練に関する大規模 RCT。</p>
7	<p>Corrada, M. M., K. M. Hayden, A. Paganini-Hill, S. S. Bullain, J. DeMoss, C. Aguirre, R. Brookmeyer, and C. H. Kawas. 2017.</p> <p>Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 13(2):103-110.</p>	<p>観察研究において、90歳以上の高齢者における高血圧は認知症発症が少なかった。</p>

No.	文献情報	理由
8	Barnes, D. E., and K. Yaffe. 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. The Lancet Neurology 10(9):819-828.	中年期高血圧と認知症発症の関連性を示すメタ解析結果が記載。
9	Chang-Quan, H., W. Hui, W. Chao-min, W. Zheng-Rong, G. Jun-Wen, L. Yong-Hong, L. Yan-You, and L. Qing-Xiu. 2011. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: A meta-analysis of longitudinal studies. International Journal of Clinical Practice 65(12):1295-1305.	高血圧治療と認知症発症抑制を示した観察研究のメタ解析論文。
10	Levi Marpillat, N., I. Macquin-Mavier, A. I. Tropeano, A. C. Bachoud-Levi, and P. Maison. 2013. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: A network meta-analysis. Journal of Hypertension 31(6):1073-1082	高血圧治療と認知症発症抑制を示したネットワークメタ解析論文 降圧剤の種別には効果の有意差はない。
11	Sink, K. M., M. A. Espeland, C. M. Castro, T. Church, R. Cohen, J. A. Dodson, J. Guralnik, H. C. Hendrie, J. Jennings, J. Katula, O. L. Lopez, M. M. McDermott, M. Pahor, K. F. Reid, J. Rushing, J. Verghese, S. Rapp, and J. D. Williamson. 2015. Effect of a 24-month physical activity intervention vs. health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The LIFE randomized trial. Journal of the American Medical Association 314(8):781-790.	加齢関連の認知機能低下（ARCD）に関する身体活動の大規模 RCT Negative data。80 歳以上、ベースラインの身体活動が低下しているサブグループでは遂行機能のスコアが改善。

No.	文献情報	理由
12	<p>Espeland, M. A., K. Lipska, M. E. Miller, J. Rushing, R. A. Cohen, J. Verghese, M. M. McDermott, A. C. King, E. S. Strotmeyer, S. N. Blair, M. Pahor, K. Reid., J. Demons, S. B. Kritchevsky, and Life Study Investigators. 2017.</p> <p>Effects of physical activity intervention on physical and cognitive function in sedentary adults with and without diabetes.</p> <p>Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 72(6):861-866</p>	<p>LIFE 試験のサブ解析論文：糖尿病を有する群で身体活動介入は加齢関連の認知機能低下（ARCD）に対して有益性を示した論文。</p>
13	<p>Blondell, S. J., R. Hammersley-Mather, and J. L. Veerman. 2014.</p> <p>Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.</p> <p>BMC Public Health 14:510.</p>	<p>身体活動と認知症発症に関する観察研究のメタ解析論文。</p>
14	<p>Buchman A, <i>et al.</i></p> <p>Body mass index in older persons is associated with Alzheimer disease pathology.</p> <p>Neurology 67:1949-1954, 2006</p>	<p>老年期のやせと Alzheimer 型認知症病理変化の関係を検討している文献。</p>
15	<p>Pedditizi E <i>et al.</i></p> <p>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.</p> <p>Age Aging 45:14-21, 2016</p>	<p>中年期の肥満と老年期の肥満では関係が逆になることを示している文献。</p>

4. 有識者検討会の設置と運営

4.1 検討会委員会の設置

本事業を実施するにあたり、認知症に関連する国内6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会）から推薦された専門家からなる検討委員会を設置して、検討を行った。検討委員会の構成は以下の通りである。

表 4-1 検討委員会委員（敬称略、五十音順）

氏名	所属、職位
秋山治彦 ※座長	横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部部長
池田学	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座・精神医学分野 教授
小原知之	九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 助教
數井裕光	高知大学医学部 神経精神科学教室 教授
冨本秀和	三重大学大学院医学研究科 神経内科 教授
羽生春夫	東京医科大学 高齢診療科 教授
原英夫	佐賀大学医学部 神経内科 教授
三村將	慶應義塾大学 精神神経科学教室 教授 代) 菊地俊暁（慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室 助教） 代) 鈴木航太（慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室）
和田健二	鳥取大学医学部 脳神経内科 講師

4.2 検討委員会の開催

検討委員会は事業実施期間中に2回開催した。各回の開催概要を以下に示す。

表 4-2 検討委員会開催概要

回	開催日時・開催場所	主な議事内容
第1回	日時：2019年1月27日（日） 10時～12時 場所：AP品川	<ul style="list-style-type: none"> ● 各委員からの報告 ● 第2回検討委員会に向けての作業内容確認 ● 報告書目次案の確認
第2回	日時：2019年2月23日（土） 10時～12時 場所：AP品川	<ul style="list-style-type: none"> ● 各委員からの報告 ● 報告書案の確認 ● まとめへのご意見

5. まとめ

本事業では、認知症に関連する国内6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会）から推薦された専門家からなる検討委員会を設置し、海外における認知症予防に関するエビデンスが我が国においてどの程度の普遍性を持つものか検討を行い、今後日本で検討を進める際の留意点等を整理した。

海外における認知症予防に関するエビデンスを参考する上では、まず海外と日本の違いについて留意する必要がある。例えば用語の定義は国によって異なり、世界では65歳以上を高齢者として定義しているが、最近ではWHOでも日本老年学会が提言したように75歳以上を高齢者と定義する見方も受け入れられつつある。また、BMIは海外と日本で平均値が異なり、人種や社会的背景も異なる。医療制度やそれに関係して医療へのアクセスにも違いがあり、例えば血管リスクの管理、認知機能低下に際しての早期診断など、欧米先進国との比較においても状況の違いは大きい。こういった世界と日本の違いを整理し、理解した上で、正確に海外のエビデンスを参考にする必要がある。

次に、今回検討した海外文献は研究デザインに応じた解釈の留意点についてほとんど言及していないが、まずは研究デザインの違いが解釈にどのような違いをもたらすのか、整理が必要である。観察研究と介入研究は異なり、エビデンスとして参照するにあたってはそれらを切り分けて取り扱う必要がある。特に介入研究では、対象集団に偏りがある場合、介入の効果が見えにくく、日本でも参加対象のバイアスについて検討していく必要がある。また、介入の程度を正確にモニタリングする方法を確立し、実現する必要がある、そのためにICTの活用が必要である。

さらに、加齢に伴う認知機能低下（age-related cognitive decline (ARCD)）を遅延させること、ヘテロな集団であるMCIを一塊として捉えてMCIの状態になることを予防・遅延させること、Alzheimer病等の認知症疾患が原因で前駆期～MCI～認知症と進行していく場合の認知症を予防・遅延させるという3つのことは全く異なることであるにもかかわらず、海外における認知症予防に関するエビデンスにおいてはこの点が明確に区別されていない。日本では明確に分けて議論していくことが重要である。

その他、本報告書の本文にも記載している通り、肥満、難聴、血圧、運動、抗うつ薬、食事、飲酒、喫煙等と認知症予防との関係についてはまだ明らかになっていないことも多いにもかかわらず、大きく取り上げられている。また、糖尿病と睡眠障害の認知症への影響についてはあまり触られていないが、さらに研究を進める必要がある分野である。

血管リスクの評価を考える時、認知症の背景病理において、高齢になるほど脳血管病変の合併・重症度が増すことに留意する必要がある。一定以上の脳血管病変を合併する人では、主要な認知症原因疾患であるとされたAlzheimer病あるいはその他の変性疾患から想定される認知機能低下以上に、その人の認知機能が低下している場合が多い。これは認知症予防における血管リスク管理の重要性を意味すると同時に、今後、血管性認知症が減ってゆくと予想される中、変性疾患による認知症が予防の標的として大半を占める状況になった時に、血管リスクの意味を十分慎重かつ科学的に取り扱う必要があることを意味する。血管リスクの管理がAlzheimer病自体の病態改善に有効であるかどうかは、今後、病理機序の面から証明されるべきことである。常に「認知症」とひとくくりにして議論している現状は、我々の正確な理解の妨げになっていると考えた方が良いかも知れない。

上記を踏まえて今後日本で認知症予防の検討を進めるためには、まず認知症の予防とはどういうことなのか、共通認識を作る必要がある。認知機能が向上することなのか、認知機能に差がなくても活動性が向上することも予防ととらえてよいのか。そもそもどの程度認知機能が下がったら認知症か、基礎病変としてどう捉えるか、という論点がある。日常生活で困るという意味での認知症の度合いと、認知機能は異なるものであり、認知症施策においても両者は区別する必要がある。

議論の際には、認知症予防をすることで、達成したい目標を明確にする必要がある。認知症の予防を、認知機能低下の予防ではなく、**BPSD** や **ADL** といった「困りごと」の予防としないと、研究上の有意差が出ていても、本人や介護者である家族の実感がない場合がある。介護者の負担軽減は社会的にも重要であり、介護者の負担となるのは主に **BPSD** であるため、**BPSD** を減らすことを目標とすることもありうる。

早期発見とその後の対応施策の充実、重症化予防や共生についても検討する必要がある、各段階に応じた問題点の整理が必要である。社会のあり方が変わり、認知症の高齢者を支える環境が変わってきている。例えば、多世代で住んでいる地方部では、都市部に比べ、**BPSD** はかなり低い。生活するのに必要な社会機能も、都会は高く、地方は低く済むため、認知機能が下がっていても、**MCI** 程度で留まる事例もある。認知症の人の生活をどのように担保していくか、社会状況に応じた施策が必要である。

また、認知症予防に取り組む担い手についても今後検討していく必要がある。かかりつけ医、専門医、訪問看護・保健師他の専門職、基礎研究者等が考えられるが、誰が認知症予防のどの事項に取り組む必要があるのかを整理する必要がある。