

## 特集

# 認知症予防を目指した多因子介入による ランダム化比較研究 (J-MINT 研究)

杉本大貴\*

## 内容紹介

フィンランドで行われた FINGER 研究を先駆けとして、認知症の改善可能な複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究に期待が集まっている。わが国では、2019 年度より「認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究 (Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia : J-MINT 研究)」が開始された。J-MINT 研究は、日本で初となる多因子介入プログラムの認知機能低下の抑制効果を検証することに加えて、そのメカニズムを明らかにすること、さらに、民間企業と連携して、新たな認知症予防のサービスの創出・社会実装を目指している。本稿では、J-MINT 研究の概要と得られた最新の成果について紹介したい。

## I. はじめに

我が国では、人口の高齢化に伴い認知症患者が急速に増加している。2023 年 9 月にアルツハイマー病の疾患修飾薬「レカネマブ」が厚生労働省により正式に承認されたが、脳内出血をはじめとする副作用や高額となる見込みの薬価など、広く臨床で実用されるにはさらなる検討が必要

であり、認知症の発症予防、進行抑制は喫緊の課題である。

ランセット国際委員会は、2020 年に認知症の改善可能な 12 の危険因子を次のように報告している<sup>1)</sup>：小児期の教育歴、中年期の聴力障害、高血圧、肥満、アルコール(> 168g/週)、頭蓋内損傷、高齢期の喫煙、うつ病、身体不活動、社会的孤立、糖尿病、大気汚染。

また、これらの危険因子について対策を行うことで世界の認知症発症の約 40% を遅延・予防できる可能性があるとしているが<sup>1)</sup>、これらの因子に対する介入によって認知症発症を抑制できるとするエビデンスは十分ではない。また、危険因子に個別に介入を行っても認知機能低下・認知症の抑制効果は限られており、近年では Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) 研究<sup>2)</sup>をはじめとして、複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究に期待が集まっている。

## II. FINGER 研究と Word Wide FINGERS ネットワーク

FINGER 研究は、60 歳以上の Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) 認知症リスクスコアが 6 ポイント以上の 1260 名を対象としたランダム化比較試験である<sup>2)</sup>。介入群は、食事指導、運動指導、認知トレーニング、血管性危険因子の管理が 2 年間にわたって行われ、対照群は健康に関する一般的なアドバイスが行

— Key words —

認知症、軽度認知障害、多因子介入、予防、J-MINT

\* Taiki Sugimoto : 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 予防科学研究部

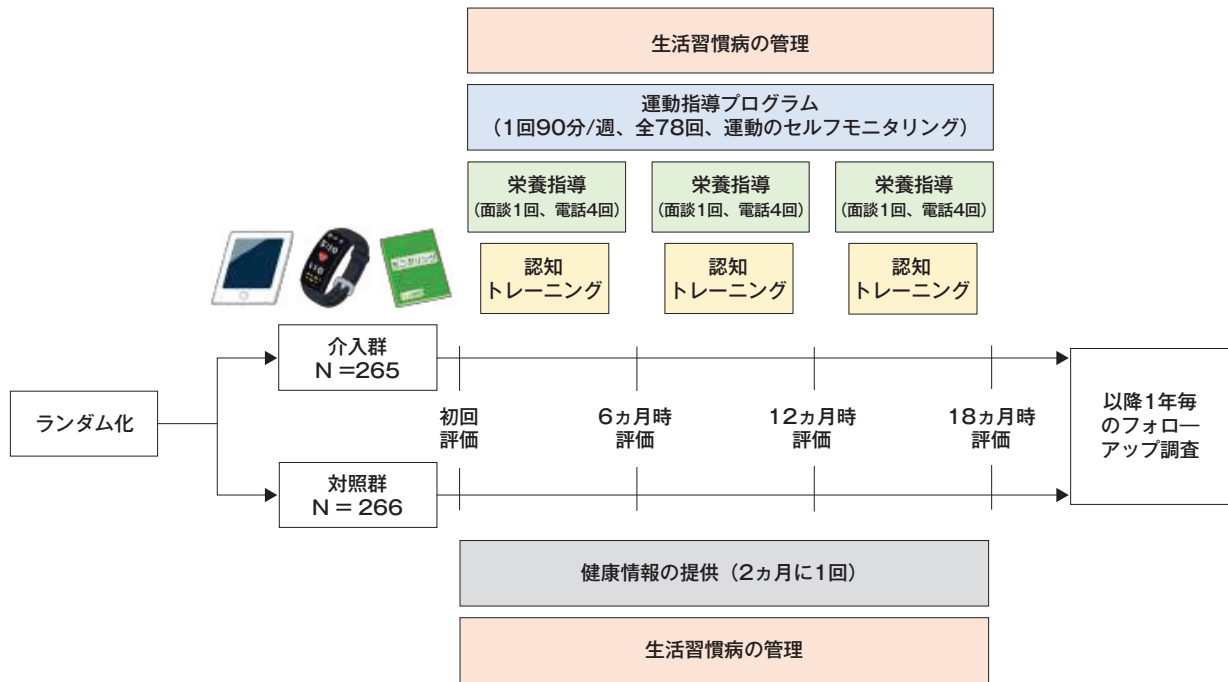


図1 J-MINT 研究のフロー

われた。結果、介入群は対照群と比較して遂行機能、処理速度、認知機能のトータルスコアで有意な改善を認めた<sup>2)</sup>。記憶機能については対照群と有意な差は認められなかった。近年では、FINGER 研究のサブ解析にて、多因子介入は、アルツハイマー病の危険因子として知られているアポリポ蛋白 E 遺伝子の E4 多型の保因者において、より効果が得られる可能性があることも示された<sup>3)</sup>。さらに、介入プログラムのアドヒアランス別の解析も実施され、各介入へのアドヒアランスが高い集団で認知機能の改善効果が示されただけでなく、主要解析では認められなかった記憶機能に対する介入効果も報告されている<sup>4)</sup>。

FINGER 研究の結果をうけて、ライフスタイルや文化的背景の異なる様々な国においても、認知症予防のための多因子介入研究が開始されている。2017年7月にはWord Wide-FINGERS (WW-FINGERS) ネットワークが発足し、2019年時点で25か国以上<sup>5)</sup>、2023年7月現在では60か国以上が参加する全世界的な認知症予防の活動に進展している。WW-FINGERS ネットワークは、世界の多因子介入研究を支援し、方法を調和

(harmonization)、また経験やデータを共有することを目指している。研究方法を調和し、データ共有を行うことで、研究間の共同解析や比較が可能となり、多因子介入による認知症予防の新たなエビデンスの創出が期待される。わが国においても2019年度よりJ-MINT 研究が WW-FINGERS の1つとして開始された<sup>6)</sup>。

### Ⅲ. J-MINT 研究

#### 1. J-MINT 研究の概要

J-MINT 研究は、認知症はないが認知機能が同年代のレベルより少し低下している高齢者を対象とした18ヵ月間の多施設共同のランダム化比較試験である<sup>6)</sup>。J-MINT 研究は、我が国で初となる多因子介入プログラムの認知機能低下抑制に対する有効性を明らかにすることに加えて、血液バイオマーカー、遺伝子解析、脳画像解析を駆使し認知機能低下抑制のメカニズムを明らかにすることを目的としている。さらに、民間企業と連携して研究を行うことで、新たな認知症予防のサービスの創出・社会実装を目指している。

図1にJ-MINT 研究のフローを示す。18ヵ月

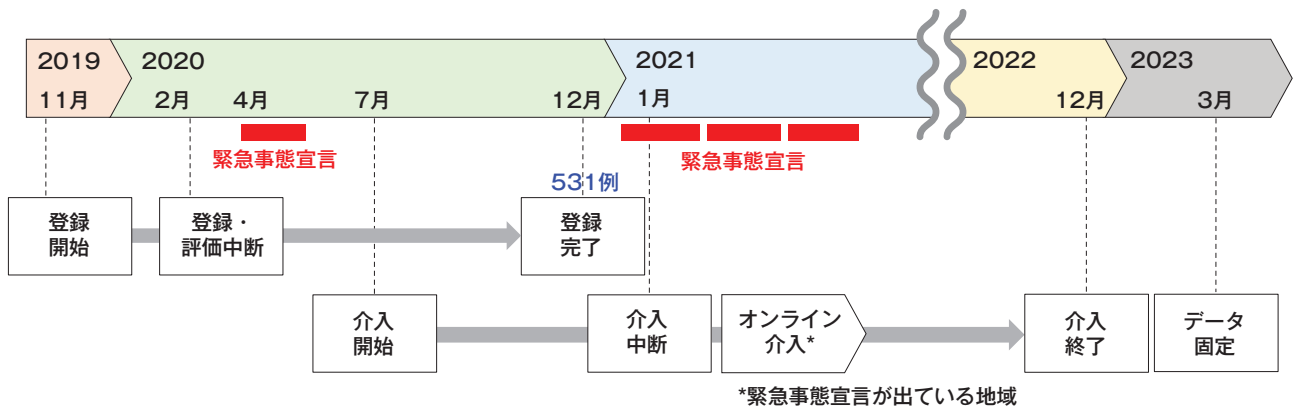


図2 J-MINT 研究の進捗

間にわたる多因子介入プログラムは、生活習慣病の管理、運動指導、栄養指導、認知トレーニングで構成される。介入群へは、試験開始時にリストバンド型活動量計やリストバンド型活動量計と同期されたタブレット PC、セルフモニタリング用のファイルが配布された。

生活習慣病の管理は、各実施医療機関または、かかりつけ医によって、糖尿病、高血圧、脂質異常症に対して各疾患の最新のガイドラインに準拠した管理が行われた。対照群に対しては、2か月に1回の頻度で健康に関する資料(認知症、フレイル、低栄養、生活習慣病、睡眠、腰痛、転倒、活動量の向上、閉じこもり)を送付した。

運動指導は、1回90分、週に1回の頻度で運動教室を開催し(計78回)、有酸素運動、筋力トレーニング、運動と認知課題を組み合わせた2重課題運動、行動変容を促すためのグループミーティングを行った。

栄養指導は、健康相談員による面談(1回60分)と1ヶ月毎の電話相談4回(1回10~15分)を1セットとし、3セット実施した。指導内容は、食事回数や起床・就寝時間などの生活リズムや、日本人の食事摂取基準に基づいた食品摂取の目安量、多様性豊かな食事、認知症予防に対する有効性が示されている栄養素・食材の情報提供や摂取、禁煙支援、オーラルフレイルに対する口腔ケアの指導を行った。

認知トレーニングは、配布したタブレットを用いて、1日30分、週4回以上の認知機能訓練プログラム(Brain HQ)を提供した。認知トレーニングは実施強化期間を設け、3ヶ月おきに実施と休止を繰り返し、実施強化期間には、運動プログラムの終了時にも実施する時間を設けた。

神経心理検査を含むアウトカムの評価は、初回評価、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月時に実施した。主要アウトカムは、初回評価から18ヵ月時点までの認知機能のコンポジットスコアの変化とし、副次的アウトカムは、各神経心理検査の変化や、認知症の発症、血液バイオマーカーの変化、日常生活動作やフレイルの変化、頭部MRIまたはCTの変化などを挙げた。

## 2. J-MINT 研究の進捗と成果

J-MINT 研究の進捗を図2に示す。J-MINT 研究は2019年11月よりリクルートを開始したが、2020年2月には、COVID-19の感染拡大の影響を受け、対象者のリクルートを停止した<sup>7)</sup>。その後、2020年6月にリクルートを再開し、7月には対象者の一部で介入プログラムを開始した。最終的には、目標症例数である531例の登録を完了し、全対象者の介入プログラムが開始された。介入プログラム開始後も、J-MINT 研究はCOVID-19の感染拡大の影響を受け、2021年1月の緊急事態宣言が発出された際には、介入プログラムの

提供を中断した。しかし、研究プロトコルの修正を行い、2021年5月に緊急事態宣言が再発出された際には、WEB会議サービスである「Zoom」を活用し、運動教室を実施した。参加者は、タブレットPCを活用して自宅からZoomに接続し、画面上に映るインストラクターの指示に従って運動を行った。2022年12月には、全共同研究施設の介入および最終評価の完了し、2023年3月データ固定を完了し主解析を行った。

主解析の結果、主要評価項目である認知機能のコンポジットスコアの18か月後の変化に、介入群と対照群で統計学的な有意差は認められなかった。しかし、運動教室のアドヒアランス別の検討を行ったところ、全78回の運動教室の70%以上に参加したグループでは(介入群の約84%)、70%未満のグループ、対照群と比較して有意に認知機能のコンポジットスコアが改善していた。さらに、70%以上参加していたグループは、対照群と比較して、認知機能だけではなく、食物多様性、血圧、body mass index、身体組成(脂肪量、筋肉量)、運動機能(歩行速度、5回椅子立ち座り時間)などの改善が認められ、身体的フレイルの割合が少なかったことも示された(manuscript in preparation)。

現在では、多因子介入プログラムの長期的な効果、認知症発症抑制効果まで検証することを目的に、研究終了後より1年毎のフォローアップ調査を開始している。また、J-MINT研究の成果を広く社会実装するため、J-MINT研究の社会実装プログラムを開発し、愛知県大府市において社会実装プログラムの実現可能性の検証を開始している。

## おわりに

J-MINT研究は、日本で初めて多因子介入プロ

グラムの認知機能低下の抑制効果を検証し、継続して多因子介入プログラムに参加することで認知機能が改善すること、そしてフレイル予防にも効果があることを示した。J-MINT研究は、わが国の認知症発症を減少させる第一歩となるばかりではなく、WW-FINGERSネットワークを通して世界の認知症の抑制に寄与することが期待される。

## COI (利益相反)

本論文に関して筆者に開示すべきCOI状態はない

## 文献

- 1) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020 ; 396(10248) : 413-446.
- 2) Ngandu T, et al : 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. *Lancet* 2015 ; 385(9984) : 2255-2263.
- 3) Solomon A, et al : Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention : A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(4) : 462-470.
- 4) Ngandu T, et al : The effect of adherence on cognition in a multidomain lifestyle intervention (FINGER). *Alzheimers Dement*. 2022 Jul ; 18(7) : 1325-1334.
- 5) Kivipelto M, et al : World-Wide FINGERS Network : A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement* 2020 ; 16(7) : 1078-1094.
- 6) Sugimoto T, et al : The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT) : The study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021 ; 8(4) : 465-476.
- 7) Röhr S, et al : Impact of the COVID-19 pandemic on statistical design and analysis plans for multidomain intervention clinical trials : Experience from World-Wide FINGERS. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 ; 7(1) : e12143.