
認知症予防のための多因子介入研究： J-MINT 研究

Multifactorial Intervention Study for Dementia Prevention: The J-MINT Study

国立長寿医療研究センター／研究所長

櫻井 孝*

はじめに

わが国では今後も認知症は増加すると推計されている。最近、アルツハイマー病の病態修飾薬であるレカネマブが認知機能低下抑制したとする報告があり¹⁾、大きなブレイクスルーとなることが期待される。一方で、病態修飾薬の効果、有害事象、経済性などには課題も多い。非薬物療法による認知症の発症予防、進行抑制法の確立は喫緊の課題である。

Lancet International Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care (ランセット国際委員会)は、2020年に認知症の修飾可能な危険因子を次のように報告した²⁾：小児期の教育歴、中年期(45歳～65歳)の聴力障害、高血圧、肥満、頭部外傷、アルコール(>168g/週)、高齢期(65歳以上)の喫煙、うつ病、身体不活動、社会的孤立、糖尿病、大気汚染である。これら12の改善可能な危険因子について適正な対策を講じることで世界の認知症発症の約40%を遅延・予防できると推計されている²⁾。しかし、個々の危険因子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、複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究が世界でも標準になりつつある。本稿では、わが国において2019年度より開始された「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試験(J-MINT試験)」の進捗と今後の課題について概説する³⁾。

Japan-multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT)

J-MINT研究は、認知症のリスクの高い高齢者を対象とした18ヵ月間の多施設共同オープンラベルRCTである³⁾。J-MINT研究の目的は、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、オミックス解析、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である。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。

J-MINT研究は日本医療研究開発機構より支援を受けて実施された。対象は65～85歳までの認知障害を有する高齢者(概ね、軽度認知障害：MCI)で、認知症は除外される。対象者のリクルートは、国立長寿医療研究センター、名古屋大学、名古屋市立大学、藤田医科大学、東京都健康長寿医療センターが行う。18ヵ月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。運動指導、栄養指導、認知トレーニングは民間企業に委託し、SOMPOホールディングス株式会社が統括した。

介入群へ割付けられた対象者は、リストバンド型活動量計やセルフモニタリング用のファイルが配布される。加えて、リストバンド型活動量計と同期されたタブレットPCが貸与され、18ヵ月間の介入プ

* Sakurai Takashi: Director of Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology

プログラムが行われた。

生活習慣病の管理は、かかりつけ医により、糖尿病、高血圧、脂質異常症の高齢者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カ月に1回の頻度で健康に関する資料を配付した。

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、有酸素運動、筋力トレーニング、コグニサイズ（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と電話相談4回を1セットとし、3セット実施した。認知トレーニングは、タブレットを配布し、タブレットの使用方法について十分な説明を行った上で、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。

神経心理検査を含むアウトカム評価は、初回、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月時に行った。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、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、薬剤の使用数である。

J-MINT 研究の進捗

J-MINT 研究は2019年11月よりリクルートを開始した。2020年2月には、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、対象者のリクルートや評価を停止せざるを得ない状況となった⁴⁾。2020年6月にリクルートおよび評価を再開し、最終的には、目標症例数を超える531例の登録を完了した。

プログラム開始後も、J-MINT 研究は新型コロナウイルス感染症の影響を受け、2021年1月の緊急事態宣言が発出された際には、介入の中断を余儀なくされた。研究プロトコルの修正を行い、2021年5月には「zoom」を活用し、運動教室を実施した。介入群の対象者は、貸与されているタブレット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。全共同研究施設の介入および最終評価が2022年度に終了し、現在、データクリーニング・解析を進めている。

J-MINT 研究から J-MINT 社会実装へ

J-MINT 研究の最終目標は、多因子介入を社会実装する点にある。RCTなどの理想的な条件下で示された介入効果は efficacy であり、様々な阻害要因や促進因子がある現実的な条件下（市町村など）で示され

た効果は effectiveness と区別される。Effectiveness を検証するためには、地域の実情やニーズを調査することから始める必要がある。

J-MINT 社会実装には、多くの課題が想定される。①MCIと言っても、認知機能・身体機能の幅が大きく、多様なプログラムを用意する必要がある。②参加者とスタッフの関係性はアドヒアランスの維持に重要で、相談員の役割を果たす人材が必要である。③MCIは健康科学、介護の中間に位置するため、両者を理解する指導者が少なく、指導者の育成が必要である。④J-MINT 研究でICTを用いた運動プログラムの安全性・有効性を示したが、一方で高齢者のICTリテラシーは低い（個人差が大きい）。デジタルデバイス対策として、手厚いサポートや高齢者でも簡単に使用できるデバイスが必要であること、⑤社会実装を継続する運営組織が必要であることである。

最近、MCIの人に向けたハンドブックを作成した。現在、手引きに沿った指導による介入研究を行っており、当事者からのフィードバックを反映した改訂版を公開する予定である。行政、自治体、民間企業と協働して、J-MINT 社会実装のモデルを創造していきたい。

文献

- 1) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 388(1):9-21 (2023)
- 2) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*;396(10248):413-446 (2020).
- 3) Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi 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*, 8(4):465-476 (2021).
- 4) Röhr S, Arai H, Mangialasche F, Matsumoto N, et al. World-Wide FINGERS Study Group. 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)* ;7(1):e12143 (2021).

この論文は、2023年2月25日（土）第24回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。