
健診データのAI解析による認知症 発症リスクの早期発見と個別的予防法

Early Detection of Dementia Onset Risk and Personalized Prevention Methods using AI Analysis of Health Checkup Data

東京大学高齢社会総合研究機構¹⁾、東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻²⁾、
日本大学工学部³⁾、大阪医科薬科大学⁴⁾、九州工業大学ケアXDXセンター⁵⁾

酒谷 薫^{1,2)*}、大山 勝徳³⁾、唐子 顕児²⁾、陳 昱²⁾、飯島 勝矢¹⁾、
上田 英一郎⁴⁾、畑 武生⁴⁾、井上 敦司⁵⁾

1. はじめに

社会の高齢化に伴い、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease : AD) などの認知症患者が急増し、深刻な社会問題となっている¹⁾。ADに関しては、アミロイドβ仮説に基づいた治療薬の開発が一定の成果を上げているものの、予防効果の限界、投与方法の課題、高額な薬剤価格などにより、広範な認知症予防への応用には制約がある。

そのため、現在の認知症対策では、薬物による根本的な治療が難しい現状を踏まえ、発症の予防や進行の遅延を目的とした生活習慣の改善が重視されている。例えば、FINGER研究では、食事、運動、認知トレーニング、社会活動、心血管リスク管理などの生活習慣の改善が、高齢者の認知機能を向上させ、認知症のリスクを有意に低減させることが示されている²⁾。

食事や運動療法を中心とした生活習慣の改善が認知症予防に寄与するメカニズムには複数の要因が関与すると考えられるが、その中でも生活習慣病を含む全身性代謝障害の改善が重要な役割を果たしている。我々は、この全身性代謝障害と認知症の関係に焦点を当て、認知症の早期発見と予防に関する研究を進めている³⁻¹¹⁾。本報告ではその概要について述べる。

2. 全身性代謝障害と認知症の関係

2-1 生活習慣病による認知症のリスク

糖尿病などの生活習慣病は認知症のリスク要因であり、特に動脈硬化は血管性認知障害 (Vascular cognitive impairment : VCI) やADに関与する。白質病変 (動脈硬化) は、高齢者のADの認知障害発症にも寄与している¹²⁻¹⁴⁾。

2-2 フレイルによる認知症のリスク

高齢者のフレイルは、身体的・社会的機能低下を招き、認知症の要因となる¹⁵⁾。栄養障害による脳萎縮¹⁶⁾や貧血¹⁷⁾による脳酸素代謝障害が認知機能に悪影響を及ぼす。高齢者のフレイルは中年の肥満とは異なる病態であり、認知症予防のアプローチも中年とは異なる点に留意する必要がある。

2-3 内臓障害による認知症のリスク

腎機能障害 (CKD) は、尿毒素の蓄積や慢性炎症を通じて認知機能に影響を与え、Kidney-Brain Axisとして注目されている^{18,19)}。また、肝機能障害は、アンモニア蓄積や酸化ストレスを介して認知障害を引き起こすとされ、Liver-Brain Axisとして研究が進んでいる²⁰⁾。

その他にも、血清電解質異常 (ナトリウム・マ

* Kaoru Sakatani: 1) Institute of Gerontology, The University of Tokyo

2) Department of Human and Engineered Environmental Studies, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

グネシウム)^{21,22)} や血小板の異常²³⁾ も認知症リスクを高める可能性がある。

3. 健診データのAI解析による認知症リスクの推定

認知症の発症リスクとなる全身性代謝障害は、以下のように分類される。

- 1) 糖尿病などの生活習慣病
- 2) フレイルに伴う栄養障害および貧血
- 3) 腎臓・肝臓などの内臓機能障害
- 4) その他(電解質異常、血小板異常など)

重要な点は、これらの認知症リスクとなる代謝障害が、一般の血液検査を含む健康診断(健診)で評価可能であることである。そこで、健診データと認知障害の関係性をディープラーニングにより学習させ、健診データから認知症の発症リスクを推定するAIモデル AICOG™ を開発した^{3,4)}。図1にAICOGの概念図を示す。

AIモデルにはフィードフォワード型のディープニューラルネットワーク(Deep Neural Network, DNN)を用いた⁴⁾。なお、血液データにはアミロイドβなどの認知症関連バイオマーカーは含まれていない。AICOGの認知障害リスク推定精度を、学習群を用いた一つ抜き交差検証(Leave-One-Out Cross-Validation)により評価したところ、認知症リスク評価指標となる推定MMSEスコアは実測MMSEスコアと高い相関を示した($r=0.85, p<0.001$)⁴⁾。さらに、年齢の影響を除くために、入力

層に年齢を含めず血液データのみを用いて推定したが、それでも両者の間には強い相関が認められた($r=0.75, p<0.001$)。加えて、学習に使用していないテスト群においても両者の相関を検討したところ、中程度から強い相関が認められた($r=0.66, p<0.001$)⁴⁾。

4. AICOGの応用

4-1 認知症スクリーニング検査への応用

図2は、AICOGを用いて健診センター受診者⁴⁾および老人ホーム入居者¹¹⁾の認知障害リスクを推定した結果を示している。図2Aは、某健診センターでの165名(平均年齢 54.0 ± 8.6 歳)を対象とした結果で、認知症リスクの指標である推定MMSEスコア27~30点を正常、24~26点をMCIリスク、23点以下を認知症リスクとすると、正常57%、MCIリスク41%、認知症リスク2%であった⁴⁾。図2Bは、老人ホーム入居者(1,201名)の認知障害リスクの分布を示している。入居者の平均年齢は 66.8 ± 10.2 歳で、推定MMSEスコアの平均は 25.9 ± 1.3 であった¹¹⁾。健診センター受診者よりも約10歳高くなるため、推定MMSEスコアも低くなり、MCIリスク例の増加が認められたと考えられる。

4-2 認知症予防の介入効果の評価

AICOGを用いて運動食事療法の認知機能改善効果の評価した⁶⁾。某高齢者用フィットネスジムの会

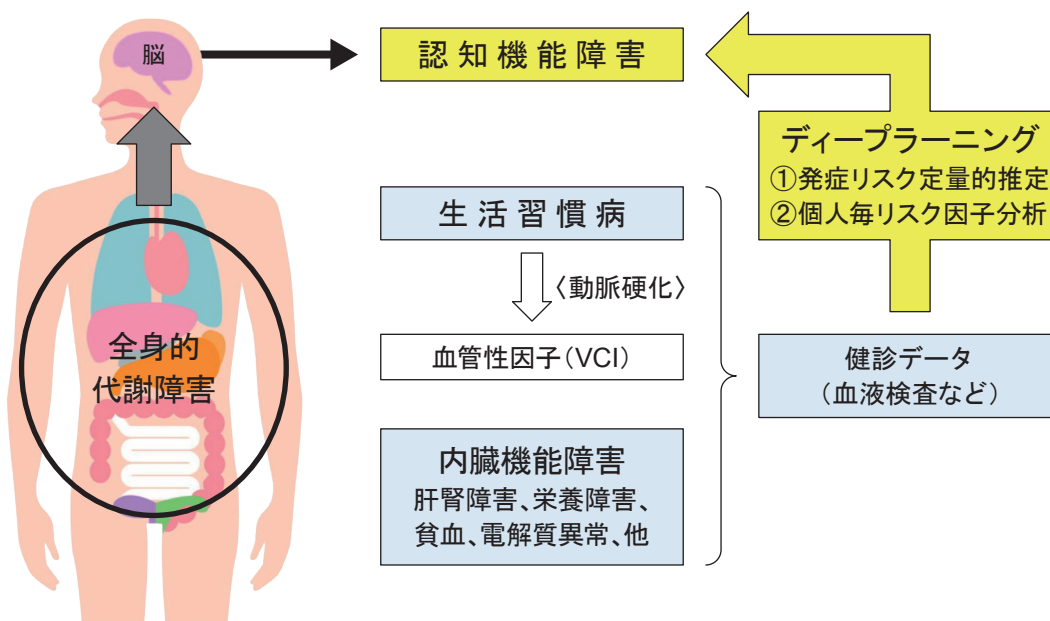


図1 健診データのAI解析による認知障害リスク推定法の概念図

員 (n=7, 平均68.6±3.2歳) を対象に、3か月間の運動療法後、AICOGによる推定MMSEスコアは27.1±0.8から27.6±0.7に有意に増加した (p=0.024)。MMSE実測値も増加したが有意差はなかった (p=0.28) (図3)。

また、健康教室 (リング教室) の参加者 (n=209) を対象に、2か月間の介入前後で推定MMSEスコアの変化を検討した結果、189例で増加 (p<0.001)、20例で減少 (p<0.001) を認めた。

AICOGは運動や食事療法の効果を客観的かつ定量的に評価する有用なツールである。

4-3 AICOGによる個別的营养指導

AICOGの入力層には、全身性代謝障害を反映する一般血液データを使用するため、個々の被験者の認知障害リスクとなっている代謝障害パターンを同定することができる^{4,8)}。貧血 (赤血球数、Hb、HT)、栄養障害 (総蛋白、アルブミン、A/G比)、肝機能障害 (AST、ALT、γGTP)、腎機能障害 (BUN、クレアチニン)、脂質代謝異常 (総コレステロール、LDL-CH、HDL-CL、中性脂肪)、糖尿病 (血糖値)、痛風 (尿酸)、電解質異常 (Na、Cl、K) などの病態を同定することにより、個人ごとにオーダーメイドの栄養指導ができる利点がある (図4)。

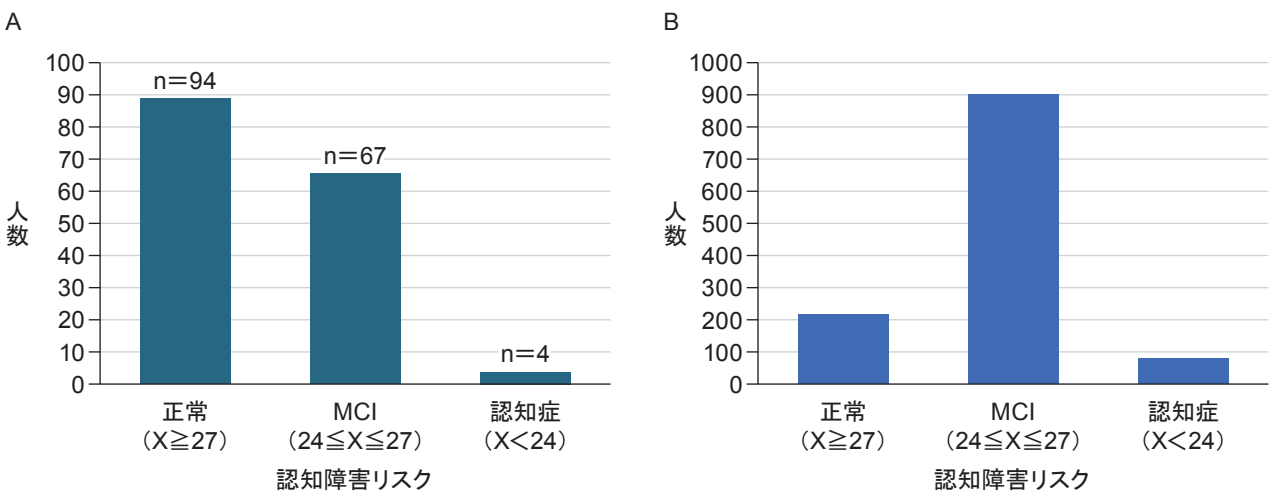


図2 健診センター受信者と老人ホーム入居者のAICOGによる認知障害リスクの比較

カッコ内はMMSEスコア。推定MMSEスコア27~30点は正常、24~26点はMCI (疑)、23点以下は認知症 (疑) とした。

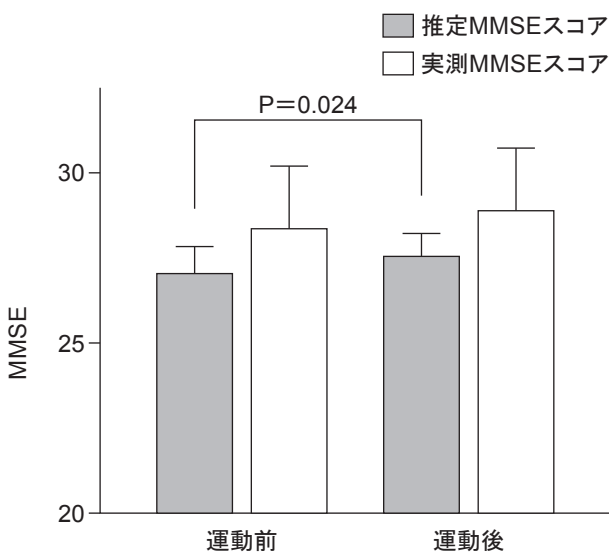


図3 長期的 (3か月間) 運動療法の認知障害リスクに対する効果

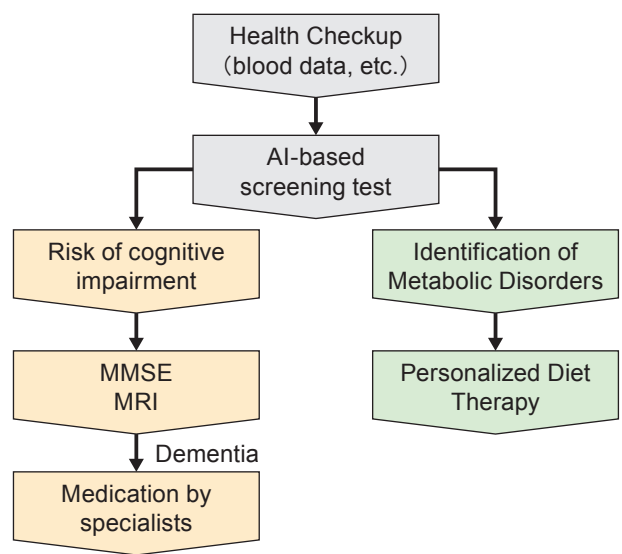


図4 AICOGを用いた認知機能障害リスク評価と食事指導の流れ⁸⁾

4-4 高齢者における認知症リスクの予測因子

フレイルは低アルブミン血症を伴うことが多い²⁴⁾。そこで、ディープラーニング (AICOG) を用いて認知機能を予測する際に入力層に血清アルブミン値を含めることで予測精度に与える影響の程度 (寄与度; SHAP値) を検討した (n=5,017)¹⁰⁾。図5は、各入力項目の寄与度を示している。年齢が最も寄与度が高く、次いでアルブミン、赤血球数の寄与度が高い。これらのことは、高齢者 (65歳以上) では、フレイルに伴う栄養不良や貧血が認知機能に大きな影響を与えることを示唆している。

5.考察

5-1 AICOGの利点

AICOGは、ADに関連するバイオマーカーを測定したり、認知機能テストや何らかの装置を用いて認知機能を評価するものではなく、一般の健診データのみを使用して認知障害リスクを推定するものである。このため、次のような利点がある。

1. 新たな採血は必要とせず、解析結果はすぐに出すことが可能である。
2. 費用も安く抑えることができる。
3. 大量の被験者を対象としたマススクリーニング検査にも応用できる。
4. 過去の健診結果を用いて、その当時の認知障害リスクを知ることができる。
5. スマートフォンを用いて手軽に認知障害リスクを判定できる。

これらの利点により、早期に認知障害発症リスクを判定し、予防的介入を始めることができる。また、AICOGは運動や食事療法の効果を客観的か

つ定量的に評価する有用なツールになる (図3)。さらに、AICOGは出力層にMRIによる脳委縮度を入れることにより、血液検査などの健診データより脳委縮リスクも推定することが可能である⁵⁾。

5-2 認知障害リスクとしての全身性因子

動脈硬化によるVCIは、高齢者の認知症の大部分を占める動脈硬化を合併したアルツハイマー型認知症 (混合型認知症) における認知症の発症の大きな原因となっている⁵⁻⁷⁾。一方、高齢者のフレイルに伴う、栄養障害^{15,16)} や貧血¹⁷⁾ も認知症のリスクになることが知られている。AICOGは、これらの多様なリスク要因を包括的に評価し、個々の患者に最適化された予防策を提供する点で、従来の方法と比べて優れている。個別的な食事療法を提供することにより、特定の代謝異常に対応することが可能となり、より効果的な認知症予防が期待される。

5-3 AICOGを活用した特定健診解析による国民レベルの認知症予防の可能性

特定健診は、メタボリックシンドロームや生活習慣病の早期発見と予防を目的としている。そのため、フレイルに伴う低栄養の指標となるアルブミンは含まれていない。また、貧血の指標となる赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットも基本的な検査項目には含まれず、医師の判断により追加される。

しかし、アルブミンや赤血球は、65歳以上の高齢者における認知障害リスクの指標として重要である (図5)。特定健診は40歳以上75歳未満を対象

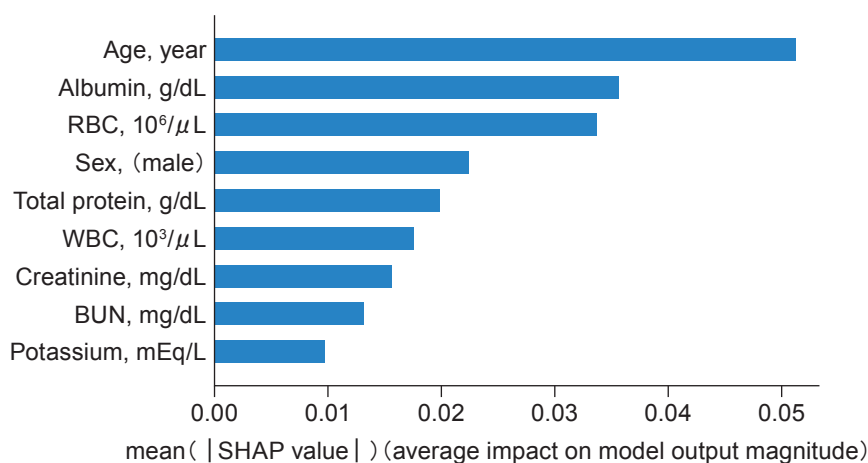


図5 AICOGによる予測値に対する寄与度 (SHAP値)

としており、65歳以上のフレイルの高齢者も含まれる。AICOGを用いて特定健診のデータを解析し、認知症のリスクを判定できるようになれば、国民レベルでの認知症予防が可能になると考えられる。そのためにも、特定健診の基本的検査項目にアルブミンや赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットを含めることが望まれる。

5-4 課題

現在のAICOGに関する課題には次のようなものが挙げられる。第1に、AICOGは全身性代謝状態より認知症の発症リスクを推定する為、脳に障害原因が限局し、全身性代謝障害を伴っていない症例は見逃す可能性がある。このため、若年性アルツハイマー型認知症の疑いがある場合は注意を要する。第2に、現在のAICOGの入力層は既往歴、生活習慣などを含んでいない。今後、生成AIを用いて健診の文字情報を入力層に追加する予定である。第3に、様々な年齢、認知障害レベルや代謝障害の種類を持つ症例を用いて学習させる必要がある。

6. まとめ

健診データのAI解析による認知症リスクの早期発見と個別的予防法（AICOG）を紹介した。AICOGは、糖尿病などの生活習慣病や栄養障害、貧血などの生活習慣病以外の代謝障害が認知障害の発症リスクとなることに基づいており、これらの代謝障害を反映する健診データ（血液データなど）をAI（ディープラーニング）で解析し、認知障害発症リスクを定量的に推定し、個々のリスク因子に基づいた個別的栄養指導を実施するものである。AICOGは、特に個人ごとに異なる代謝障害に対応するオーダーメイドの食事療法を提供することが可能である。AICOGによる個別的栄養指導と、MIND食のような汎用性のある食事療法との組み合わせた“統合的食事療法”によって、認知症予防効果がさらに期待できると思われる。

参考文献

- 1) Stephan, B.C.M., Birdi, R., Tang, E.Y.H., Cosco, T.D., Donini, L.M., Licher, S., Ikram, M.A., Siervo, M. & Robinson, L. (2018) 'Secular trends in dementia prevalence and incidence worldwide: A systematic review', *Journal of Alzheimer's Disease*, 66 (2), pp. 653-680.
- 2) Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti,

- E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., et al. (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 randomized controlled trial', *The Lancet*, 385, pp. 2255-2263.
- 3) 酒谷薫, 大山勝徳 & 胡莉珍 (2018) '一般血液検査による認知症リスク判定法の開発', in 荒井平伊 (ed.) *アルツハイマー病: 発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発*, 東京: (株) エヌ・ティ・エス, pp. 167-174.
- 4) Sakatani, K., Oyama, K. & Hu, L. (2020) 'Deep learning-based screening test for cognitive impairment using basic blood test data for health examination', *Frontiers in Neurology*, 11, 588140.
- 5) Sakatani, K., Oyama, K., Hu, L. & Warisawa, S. (2022) 'Estimation of human cerebral atrophy based on systemic metabolic status using deep learning', *Frontiers in Neurology*, 13, 869915.
- 6) Sakatani, K., Oyama, K., Hu, L., Warisawa, S. & Yamashita, T. (2022) 'Effects of exercise-diet therapy on cognitive function in healthy elderly people evaluated by deep learning based on basic blood test data', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1395, pp. 139-143.
- 7) Karako, K., Chen, Y., Oyama, K., Hu, L. & Sakatani, K. (2023) 'Relationship between cognitive function, oral conditions and systemic metabolic function in the elderly', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1438, pp. 27-31.
- 8) Sakatani, K., Kamohara, S., Karako, K. & Oyama, K. (2024) 'Personalized dietary therapy for prevention of dementia using AI', *Clinical Nutrition Hospital Dietetics*, 44 (S1), pp. 01-07.
- 9) 酒谷薫 (2024) '認知症におけるAIリテラシー: 臨床応用の利点と課題', *Dementia Japan : 日本認知症学会誌*, 38 (1), pp. 71-78.
- 10) Karako, K., Hata, T., Inoue, A., Oyama, K., Ueda, E. & Sakatani, K. (2024) 'Importance of serum albumin in machine learning-based prediction of cognitive function in the elderly using a basic blood test', *Frontiers in Neurology*, 15, 1362560.
- 11) 酒谷薫, 他 (2025) '健診データのAI解析による認知症リスクの早期発見と個別的予防法', in 江頭達政 & 樋口拓也 (eds.) *認知症の予防・診断・介護DX*, 東京: (株) エヌ・ティ・エス, pp. 85-103.

- 12) van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A., et al. (2018) 'Vascular cognitive impairment', *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18003. doi:10.1038/nrdp.2018.3.
- 13) Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., et al. (2011) 'Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 42, pp. 2672-2713.
- 14) Provenzano, F.A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B.T., Griffith, E.Y., Guzman, V.A., Meier, I.B., Zimmerman, M.E. & Brickman, A.M.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013) 'White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: Necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease?', *JAMA Neurology*, 70 (4) , pp. 455-461.
- 15) Fabrício, D.M., Chagas, M.H.N. & Diniz, B.S. (2020) 'Frailty and cognitive decline', *Translational Research*, 221, pp. 58-64.
- 16) Verhaar, B.J.H., de Leeuw, F.A., Doorduijn, A.S., Fieldhouse, J.L.P., van de Rest, O., Teunissen, C.E., van Berckel, B.N.M., Barkhof, F., Visser, M., de van der Schueren, M.A.E., Scheltens, P., Kester, M.I., Muller, M. & van der Flier, W.M. (2020) 'Nutritional status and structural brain changes in Alzheimer's disease: The NUDAD project', *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 12 (1) , e12063.
- 17) Roy, C.N. (2011) 'Anemia in frailty', *Clinical Geriatric Medicine*, 27 (1) , pp. 67-78.
- 18) Tsuruya, K. & Yoshida, H. (2018) 'Brain atrophy and cognitive impairment in chronic kidney disease', *Contributions to Nephrology*, 196, pp. 27-36.
- 19) Simões E Silva, A.C., Miranda, A.S., Rocha, N.P. & Teixeira, A.L. (2019) 'Neuropsychiatric disorders in chronic kidney disease', *Frontiers in Pharmacology*, 10, 932.
- 20) Matsubara, Y., Kiyohara, H., Teratani, T., Mikami, Y. & Kanai, T. (2022) 'Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases', *Neuropharmacology*, 205, 108915.
- 21) van der Burgh, A.C., Pelouto, A., Mooldijk, S.S., Zandbergen, A.A.M., Ikram, M.A., Chaker, L. & Hoorn, E.J. (2023) 'Serum sodium, cognition and incident dementia in the general population', *Age and Ageing*, 52 (2) , afad007.
- 22) Kato, K., Nakashima, A., Shinagawa, S., Kobayashi, A., Ohkido, I., Urashima, M. & Yokoo, T. (2024) 'Association between serum magnesium levels and cognitive function in patients undergoing hemodialysis', *Clinical and Experimental Nephrology*, 2 July.
- 23) Veitinger, M., Varga, B., Guterres, S.B. & Zellner, M. (2014) 'Platelets, a reliable source for peripheral Alzheimer's disease biomarkers?', *Acta Neuropathologica*, 2, pp. 65.
- 24) Picca, A., Coelho-Junior, H.J., Calvani, R., Marzetti, E. & Vetrano, D.L. (2022) 'Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and metanalysis', *Ageing Research Reviews*, 73, 101530.

この論文は、2025年2月8日（土）第25回中部老年期認知症研究会で発表された論文です。