令和8年9月5日(土）　市民公開講座

もの忘れが気になったら;
--軽度認知障害(MCI)に対する対策と治療--

国立病院機構　甲府病院
脳神経外科　　長沼　博文

平成20年;物忘れ外来開始
平成20年;日本認知症学会会員
平成28年;日本認知症学会; 認知症専門医

講演内容

1）山梨県の認知症の現状

2）認知症の危険因子と予防：Lancet 2024を紹介

3）軽度認知障害とは？
　軽度認知障害 Mild Cognitive Impairment: MCI
　アルツハイマー型MCIの認知機能の経過は？

4）アルツハイマー型認知症(Alzheimer’s disease: AD)でMCIに対する当院の治療の試み。
　ビタミンE、EPA（エイコサペンタエン酸）、DHA（ドコサヘキサエン酸）の効果について。

1）山梨県の認知症の現状

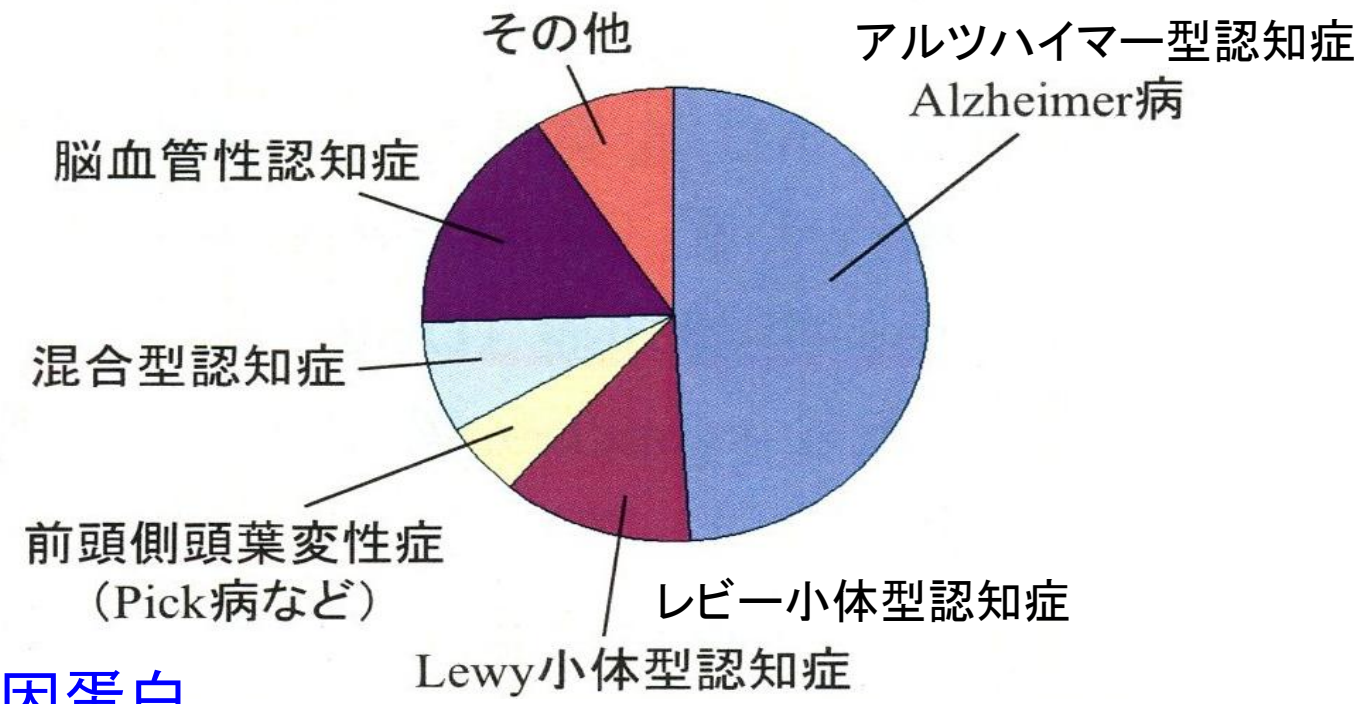
山梨県2026.7.28（火）発表；高齢者福祉基礎調査

山梨県の高齢化率(65歳以上）：　32.2%
(全国平均：　29.5%)
65歳以上の高齢者：254,093人
一人暮らしの高齢者：　69,525人
認知症高齢者：　29,272人
(75歳以上：27,475人：93.9%)

*高齢化率：
身延町；51.43%, 早川町；50.19%、南部町；46.88%
昭和町；20.1%, 忍野村；21.6%、甲斐市；26.8%、甲府市30.2%

認知症の原因疾患のおよその割合

（調査によってかなり異なる）



疾患の原因蛋白

1. アミロイドβ蛋白質 → アルツハイマー型認知症
2. タウ蛋白 → アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症
3. α-シヌクレイン　(α-synuclein) → レビー小体型認知症
4. TDP-43 → 前頭側頭葉変性症
5. FUS (fused in sarcoma) → 前頭側頭葉変性症

(FTLD; fronto-temporal lobar degeneration)

2）認知症の危険因子と予防

主な危険因子

＊聴力低下
＊運動不足
＊喫煙
＊糖尿病
＊高血圧
＊肥満
＊社会的孤立

これらの危険因子に
対応することで、
認知症の45%を予防可能

Livingston, Lancet 2024

高血圧症、糖尿病は;
アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease:AD)
の危険因子

＊高血圧症 (Hypertension; HT):
中年期のHTはADの発症リスクを1.5–2倍に増加させる
(Skoog I et al. Lancet 347:1141-1145, 1996)
剖検脳:HT患者では老人斑(アミロイド蛋白)の頻度が約2倍に、
神経原線維変化(タウ蛋白)が約4倍

＊糖尿病:2型糖尿病患者では;
脳血管性認知症の相対的危険度;2.0 – 3.4
ADの相対的危険度;1.2 – 2.2

高血圧症、糖尿病に対しては、多数の治療薬があり、
対応可能

運動不足

有酸素運動が認知機能を高める分子メカニズムの想定図

有酸素運動 → 認知機能関連ホルモン
IGF-1(insulin-like growth factor-1)
BDNF(brain-derived neurotrophic factor)
VEGF(vascular endothelial growth factor)
DHT(dihydrotestosterone)

↓

効率的な神経活動、ネットワーク

↓

認知機能の向上

低強度の運動でも効果が期待できる

(Okamoto M, et al. Proc Natl Acad Sci 109:13100-5,2012
Tamura M, et al. Int J Geriatr Psychiatry 30:686-694,2015)

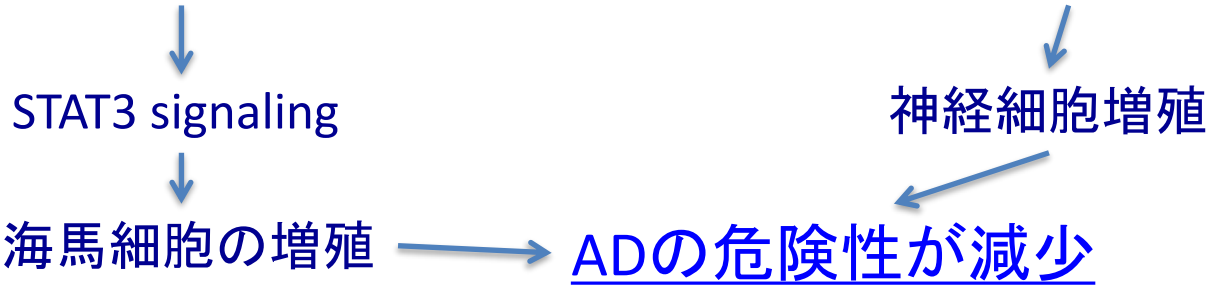
アンチエイジング医学の基礎と臨床；第3版(2015)

軽い運動（歩行など）のすすめ：「運動するのも薬の内の一つ」

1）運動することにより、アルツハイマー型認知症の原因となる
アミロイドβ蛋白を分解するネプリライシン（酵素）が増える。

(Khodadadi D, et al. Neurochem Res 43:1561-1574, 2018)

2）運動---→筋肉--→irisin産生--→脳血管関門通過-→BDNF産生



3）運動-→PGC-1α------→BACE1　　γ-secretase

抑制

APP;アミロイド前駆蛋白

Amyloid-βの産生減少

PGC-1α:proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha：
転写の調節

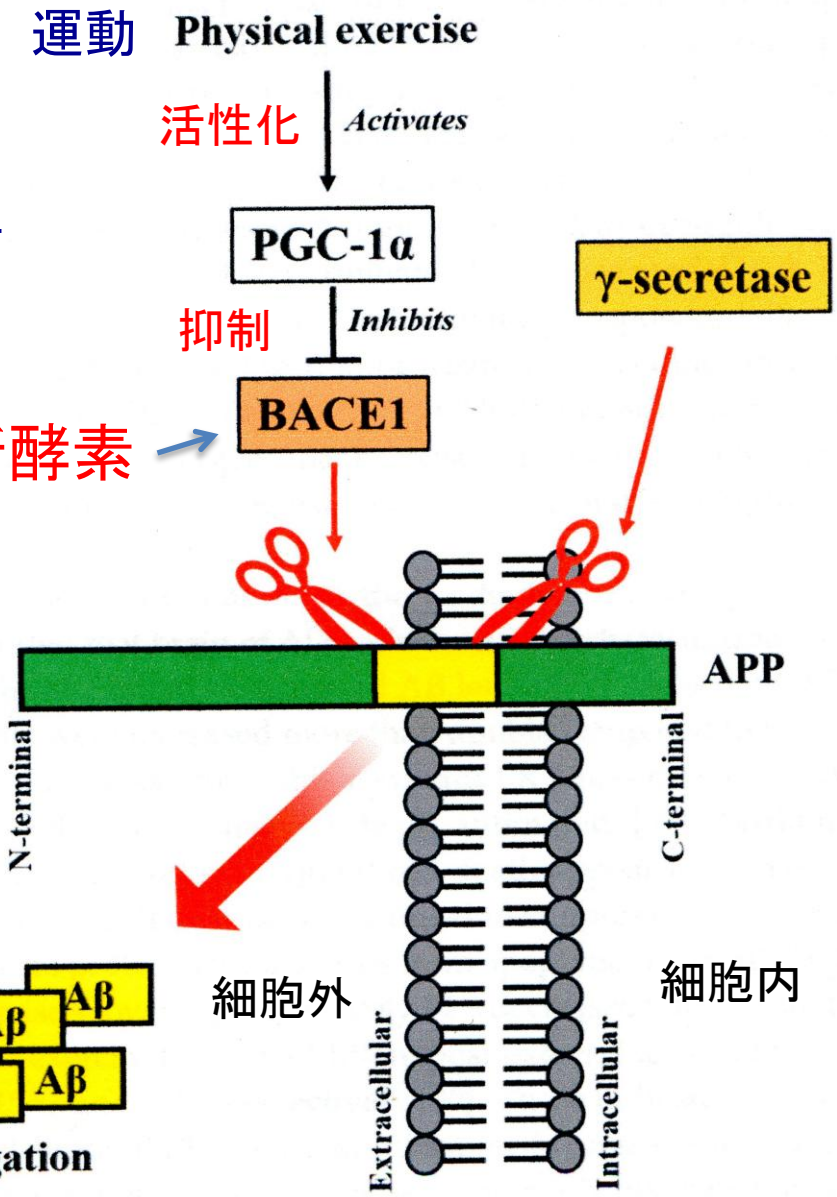
BACE-1; beta site APP cleaving enzyme 1（切断酵素）

APP: amyloid precursor proteinアミロイド前駆蛋白

運動により、Aβの産生が減少する

PGC-1α:proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha：転写の調節

BACE-1; beta site APP cleaving enzyme 1



APP: amyloid precursor protein
アミロイド前駆蛋白

神経細胞障害

疎水性、凝集性の高いAβ42の凝集

Jin Y, et al. Molecules 23: 3229, 2018.; doi:10.339

アルツハイマー型MCI患者に対する指導;

指導:軽い運動(歩行など)のすすめ
食事;青魚、緑黄色野菜の摂取のすすめ

*フィンランドでのFINGER studyで有効性が報告された。
(Ngandu T, et al. Lancet 385:2255-2263, 2015)

認知症のリスクが高いと判断された高齢者

↓

有酸素運動をほぼ毎日実施した群、そうでない群
野菜と魚を中心とした地中海式食事を多くとるように指示

↓

医療者による定期的チェック;
2年後の結果;有酸素運動をした群で認知機能の維持、
改善がみられた

甲府市高齢者補聴器購入助成金交付事業

聴力低下も認知症の危険因子

甲府市高齢者補聴器購入助成金交付事業のご案内

高齢者の補聴器の購入費を一部助成します



対象者は以下の項目を
全て満たす方となります

- ☐ 甲府市に住所を有する方
- ☐ 申請日の属する年度に65歳以上となる方
- ☐ 耳鼻咽喉科の医師が補聴器の装用を認めた方
- ☐ 障がい者※の補装具費（補聴器）の支給対象者ではない方　※障害者手帳を有する方
- ☐ 介護保険第１号保険料が**第１段階～第４段階**のいずれかに該当する方

※毎年度７月頃に送付される【介護保険納入通知書兼特別徴収決定通知書】に記載の【所得段階】をご確認ください。

- ☐ 過去に本事業の利用がない方

助成費用

※１台（片耳分）あたり

介護保険第１号保険料が

・第１～3段階の方：購入費用の2分の１
助成上限額
50,000円

・第４段階の方：購入費用の3分の１
助成上限額
32,000円

お手続きの詳細は
裏面をご覧ください

3）軽度認知障害MCIとは？

軽度認知障害 MCI: Mild Cognitive Impairment

1．記憶障害の訴えが本人または家族から認められている
2．日常生活動作は正常
3．全般的認知機能は正常
4．年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する
5．認知症ではない

（Petersen RC et al. Arch Neurol 2001）

HDS-R; 長谷川式簡易知能評価スケール改訂版
MMSE; Mini-Mental State Examination

短時間で評価しやすい

HDS-R:年令、時間の見当識、場所の見当識、単語の再生と遅延再生、計算、数字の逆唱、物品の視覚記銘、言語の流暢性

日常診療レベルでのMCIの診断

MMSE 24/30: 手段的日常生活動作はほぼ自立（認知症ではない） HDS-R 21/30点

23:買い物、服薬管理、炊事、バス利用、入浴に非自立が出現
22:電話、金銭管理に非自立が出現
21:
20:家事に非自立が出現
19:
18:買い物、炊事、服薬管理；介助

認知症；
免許返納

IADLの限界

17:交通機関の利用；介助
16:洗濯；介助

独居で不自由な限界

15:家事、金銭管理；介助

ADLの限界

14:
13:
12:電話；介助

在宅独居不能

（国立長寿医療センター：2017年認知症サポート医養成研修テキストから）

*MMSE: Mini Mental State Examination;国際的に広く用いられている

HDS-R(1991年改訂）；MMSEより少し低い点数となる
MCIと軽度認知症の境界点；21点以上は非認知症

アルツハイマー型認知症(AD; Alzheimer's disease)で、MCIから認知症への悪化率は？

＊３年間のfollow upで、52/76(68%)がADに進展した:
脳血流SPECTで評価（筑波大学）

Hirao K, et al. *NeuroImage* 28:1014-1021, 2005

＊平均３年間のfollow upで、139/211(66%)がADに進展した。

Rhodius-Meester HF, et al. *J Alzheimers Dis* 50:261-270, 2016

＊AD型MCIと診断された患者の年間の認知症への進展率は25%[$]及び21.8%[#]と報告されており、３年後ではそれぞれ75%及び65.4%の進展率となる。

$ Davis M, et al. *Curr Alzheimer Res* 15: 777-788,2018

Potashman M, et al. *Neurol Ther* 10: 941-953,2021

４つの報告例をまとめると;

AD型MCI患者の３年後の認知症への進展率;65～75 %

4）アルツハイマー型MCIに対する当院の治療の試み。

ビタミンE

EPA（エイコサペンタエン酸）

DHA（ドコサヘキサエン酸）の効果について

AD型MCIの診断；

*長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)22点以上

*三宅式記銘力検査で短期記憶障害を認める

*MRI検査で海馬萎縮有り(VSRAD評価）

*日常生活活動(ADL)に問題が無い

*脳血流SPECT検査でADの特徴である頭頂葉、楔前部、帯状回後部に血流低下を認め、eZIS解析での3つの指標の閾値を超えた症例

MRIによる海馬萎縮評価

VSRAD advance 解析結果レポート

―Zスコア解析結果(自動算出)―

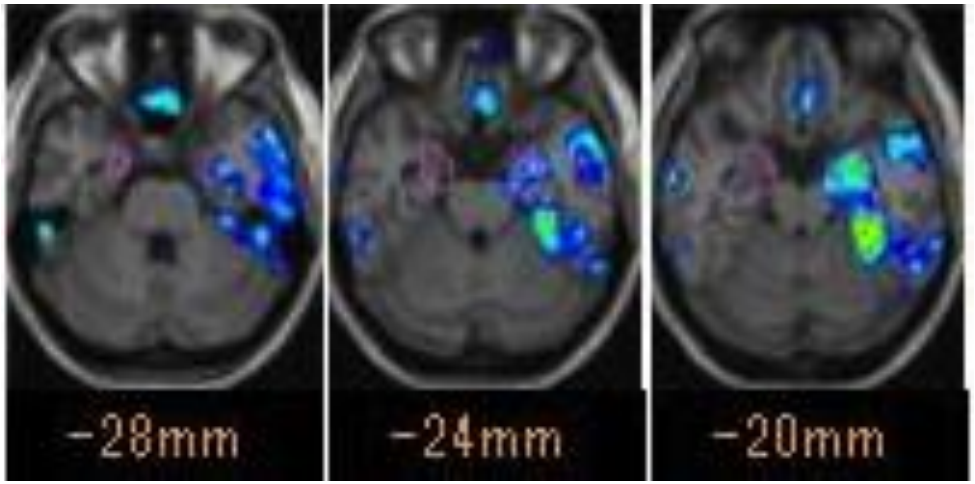
(1) VOI内萎縮度: Severity of VOI atrophy

(VOI内の0を超えるZスコアの平均)

2.28

[解説]関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。

[参考] 0～1 ...関心領域内の萎縮はほとんど見られない
1～2 ...関心領域内の萎縮がやや見られる
2～3 ...関心領域内の萎縮がかなり見られる
3～ ...関心領域内の萎縮が強い



中程度萎縮
(1.0以下；萎縮無し)

VSRAD; Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease

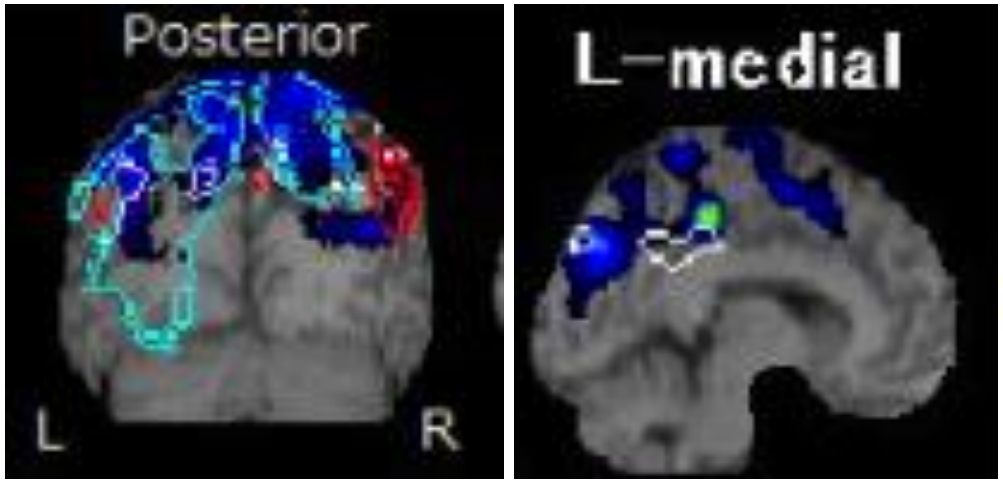
脳血流シンチSPECT検査;

e-ZIS (easy Z-score imaging system)解析

e-ZIS解析での3つの指標(severity, extent, ratio)が閾値を超えた症例は、amyloid PETで全例陽性であったと報告あり、ADと診断。

Takemaru M, et al. Clin Neurol Neurosurg 160:111-115,2017

アルツハイマー認知症の特徴





AD型MCI患者に対する指導、治療;

1）指導：軽い運動（歩行など）のすすめ
　食事；青魚、緑黄色野菜の摂取のすすめ

2）投薬：

a)ビタミンE (tocopherol acetate or tocopherol nicotinate):
　100mg or 200mg

b)コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI);低用量で投与（全例ではない）

c)エイコサペンタエン酸(EPA);600～1200mg（高脂血症のある場合）

d)EPA/ドコサヘキサエン酸(DHA);ロトリガ(2g)
（高脂血症のある場合:2013(H25)年発売）

治療開始後の認知機能評価

神経心理検査は6ヶ月ごとに行い、経過をみた

評価項目：*HDS-R：30点満点
　*三宅式記銘力検査（有関）：10点満点

悪化例（認知症への進展）の判定；

HDS-Rが20点以下となった場合、悪化（認知症への進展）と判定

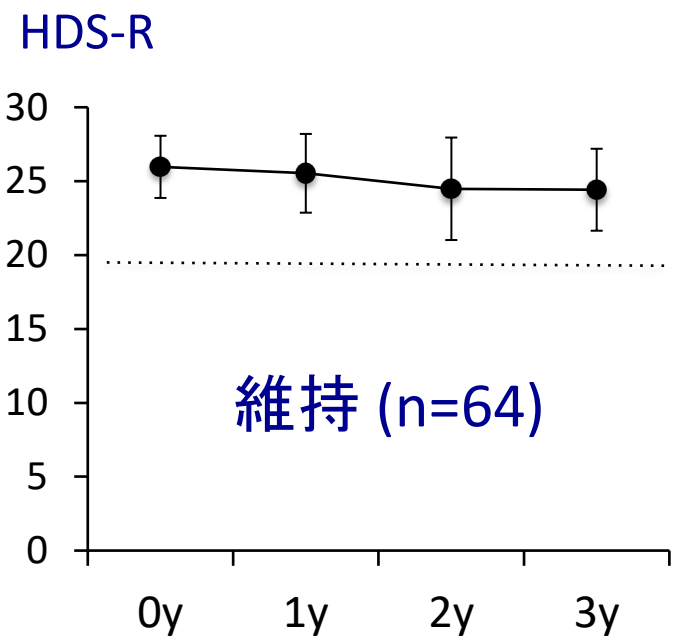
MCIでADと診断し、３年間経過をみた症例：　９９例

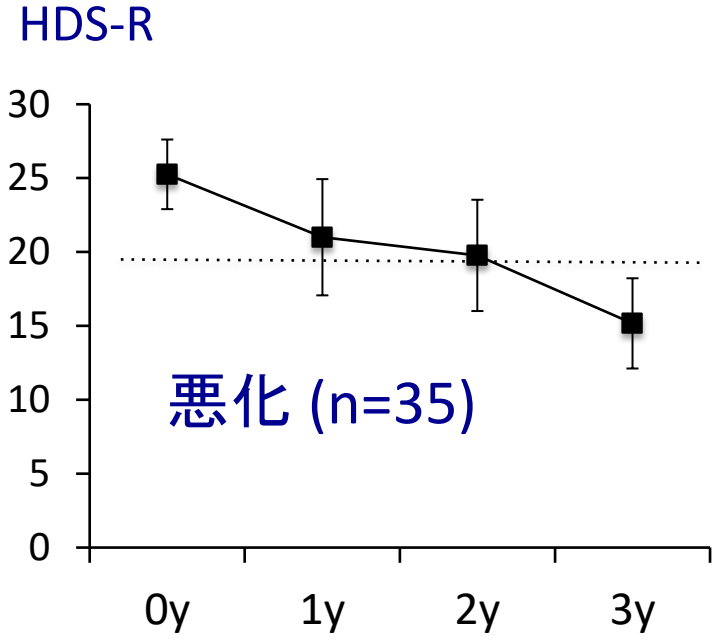
年令：75.4 +/- 6.1 才

男性：　３８例；75.9 +/- 6.3　才
女性：　６１例；75.2 +/- 6.0　才

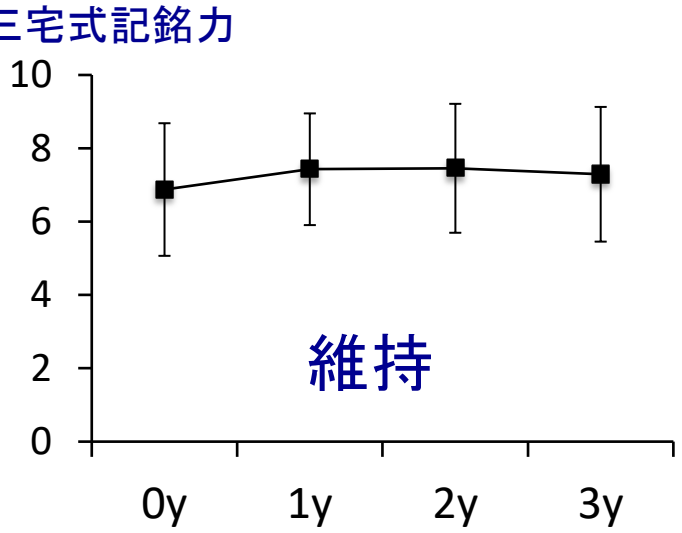
９９例　　P = 0.588

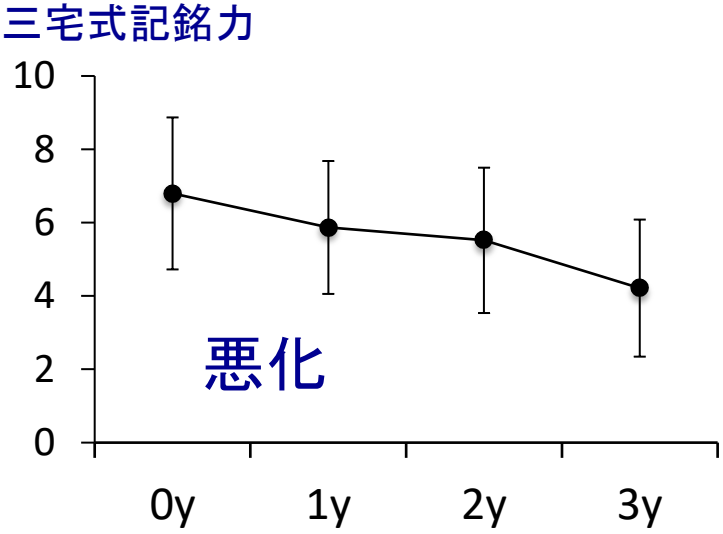
結果　MCI/AD 99症例の認知機能の変化；3年間のfollow up





y; 年

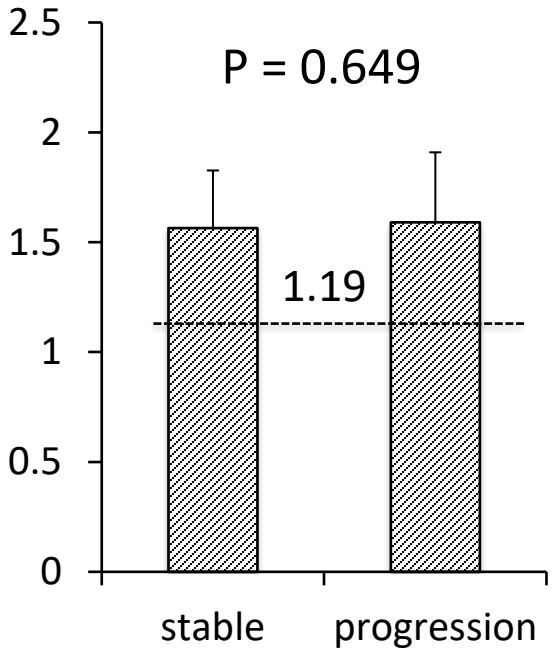




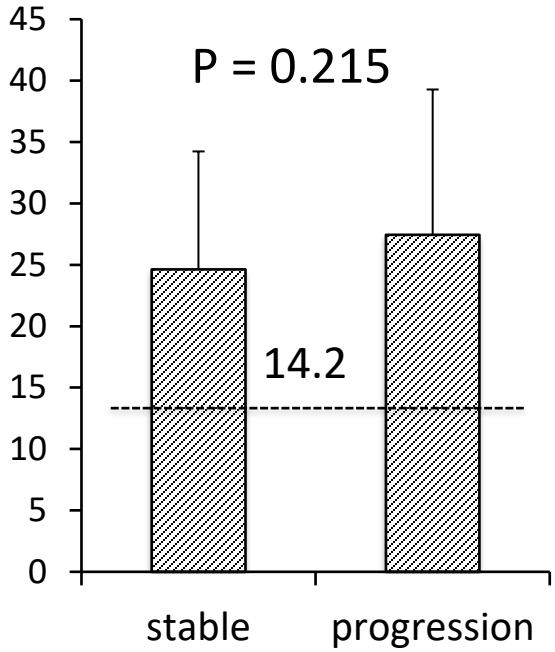
3年後の認知症への移行率；35.4%　y: year　三宅式記銘力；10点満点

SPECT検査e-ZIS解析でのstable(維持）症例とProgression(悪化)症例の比較

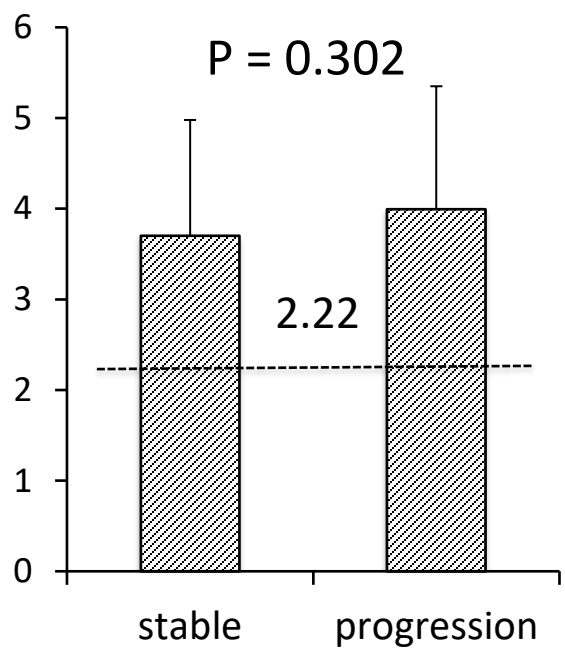
血流低下程度



血流低下の広がり

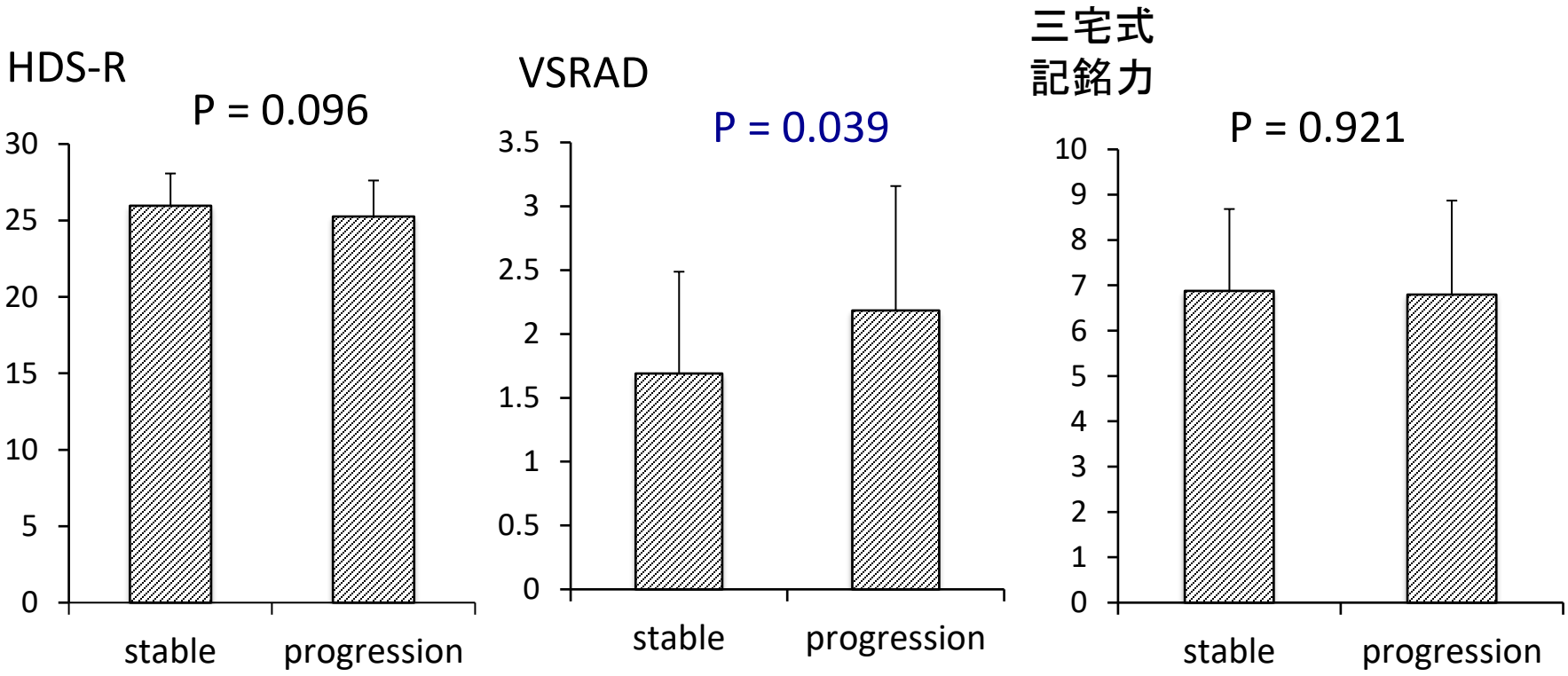


関心領域の血流低下の全脳領域における割合



悪化症例の方が解析数値は維持症例よりやや高かったが有意差はみられなかった。

Stable(維持)例とprogression(悪化）例の初回のHDS-R、海馬萎縮、記銘力の比較



MRIによる海馬萎縮の評価(VSRAD)で、悪化症例の方が萎縮度は有意に高かった。

MCI/AD患者に対する投薬内容で3つのgroupに分類

	治療内容	患者数		男性	女性
A 群	VitE	30	維持	9	15
	EPA/DHA (26)		悪化	2	4
	EPA (4)		合計	11	19
B 群	VitE	39	維持	11	13
	EPA/DHA (16)		悪化	1	14
	EPA(23)		合計	12	27
	ChEI				
C 群	VitE	30	維持	9	7
	ChEI (26)		悪化	6	8
	memantine (4)		合計	15	15

ChEI; choline esterase inhibitor コリンエステラーゼ阻害薬

MCI/AD症例で、投与薬剤による悪化率の比較

投与薬剤	症例数	維持	悪化	悪化率
A群 ; VitE + EPA/DHA or EPA	30	24	6	20.0 %
B群 ; VitE + EPA/DHA or EPA + ChEI	39	24	15	38.5 %
C群 ; VitE + ChEI or memantine	30	16	14	46.7 %
Total	99	64	35	35.4 %

VitE; vitamin E, EPA; eicosapentaenoic acid, DHA; docosahexaenoic acid, ChEI; choline esterase inhibitor

有意差検定（χ2検定）; A群 vs B群 ; P = 0.098

A群 vs C群 ; P = 0.028 ; 有意差あり

B群 vs C群 ; P = 0.494

	EPA/DHA	EPA
A群	26 例	4 例
B群	16 例	23 例

A群の方が有意にEPA/DHA使用例が多い (P = 0.00011)

EPA/DHA(ロトリガ）は2013年(H25)1月に発売。

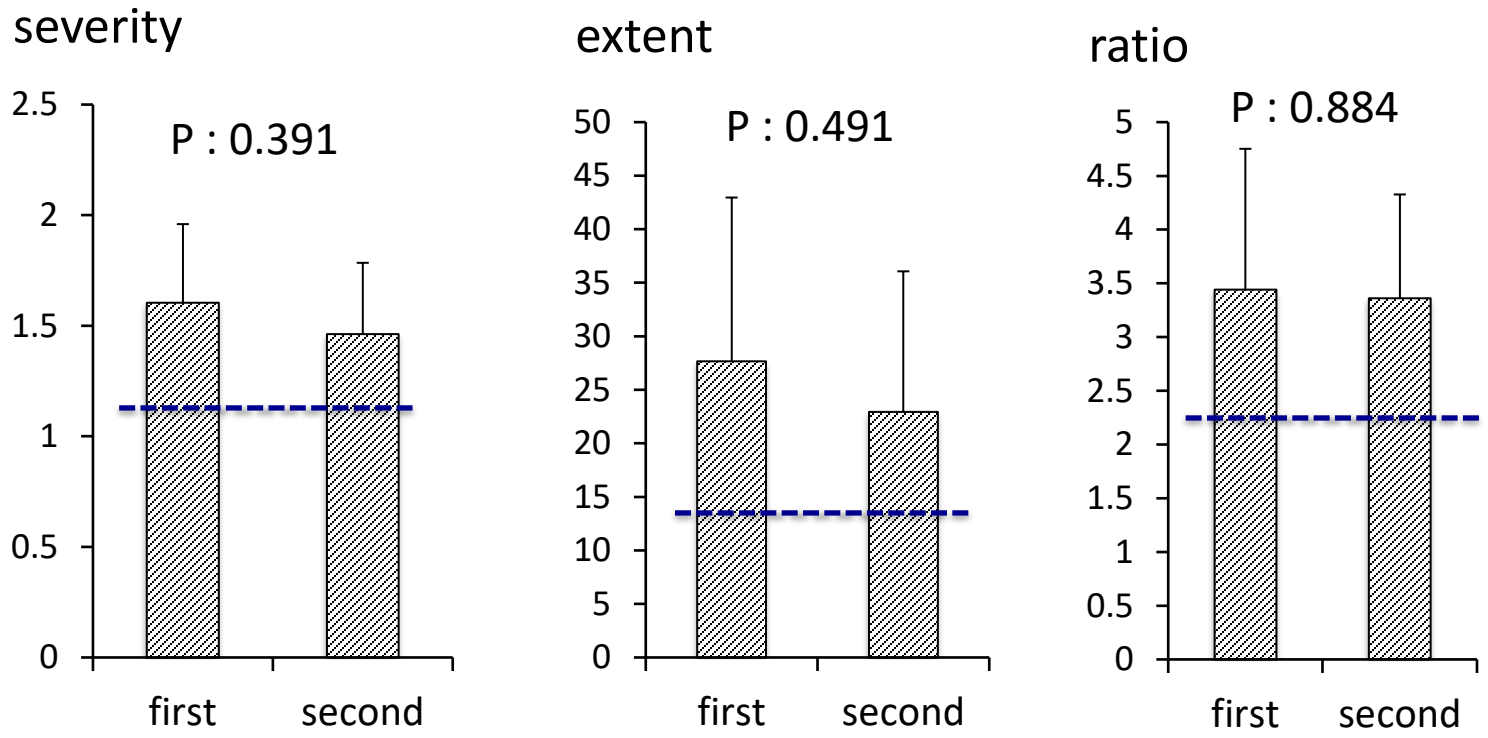
SPECT検査を2回行った11例での変化

	性別	年令	severity	extent	ratio	検査の間隔	group
維持例	男	61	down	down	down	24m	B*
9例	女	71	down	down	down	30m	B#
	女	68	down	down	down	25m	B#
	女	64	down	down	up	13m	B#
	男	75	down	down	up	14m	C
	男	71	down	down	up	12m	C
	男	82	up	up	down	12m	B*
	女	74	up	up	up	26m	C
	男	68	up	up	up	23m	C
悪化例	男	71	up	up	up	24m	C
	女	78	up	up	down	20m	C

down; 脳血流改善、up; 脳血流悪化

* EPAからEPA/DHAへ　　#EPA　　m; month（月）

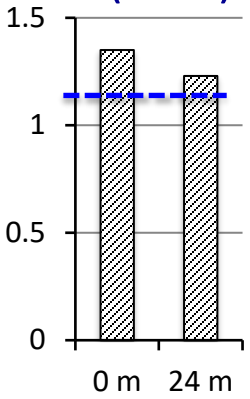
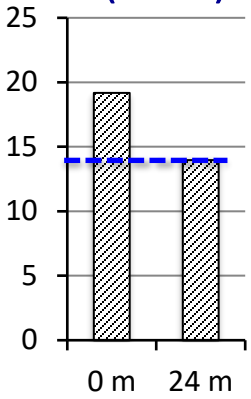
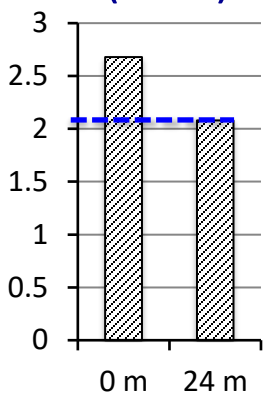
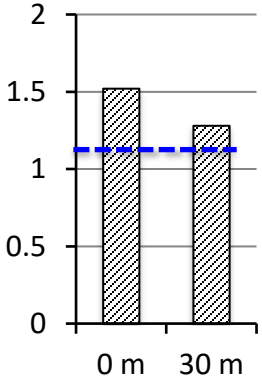
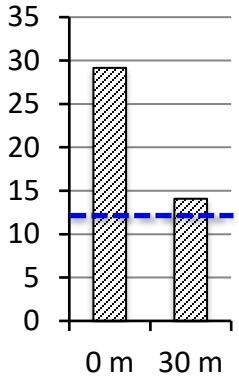
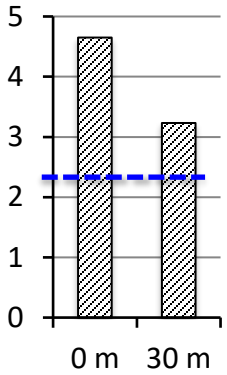
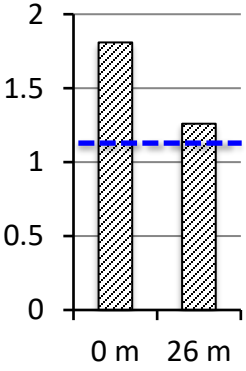
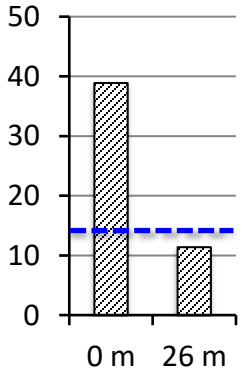
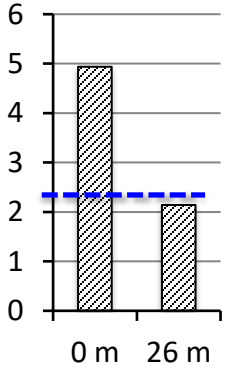
維持症例で、SPECT検査を2回行った9例の結果



2回のSPECT検査のinterval: 12～30 months

SPECTのeZIS解析の3つの指標で低下する傾向あり。
脳血流の改善があり、ADの病態の改善が示唆される。

脳血流の改善が3つの指標でみられた3症例のSPECT検査結果 (B群：維持症例）

	seveiry (1.19)	extent (14.2)	ratio (2.22)
61才 男性			
71才 女性			
68才 女性			

(eZIS解析の閾値)

受診後12年間維持で継続

m: month

3年後followなし

5年6ヶ月維持

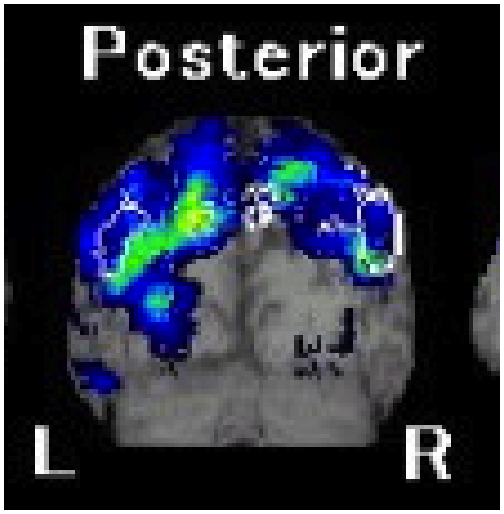
３年間悪化なく脳血流の改善がみられた症例：68歳女性

*Vitamin E: 100mg
*EPA: 900mg

↓

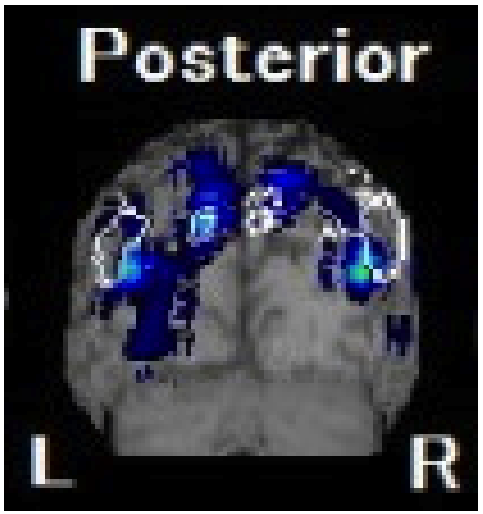
EPA/DHA 2g
*リバスチグミン
パッチ：9mg

初回SPECT検査

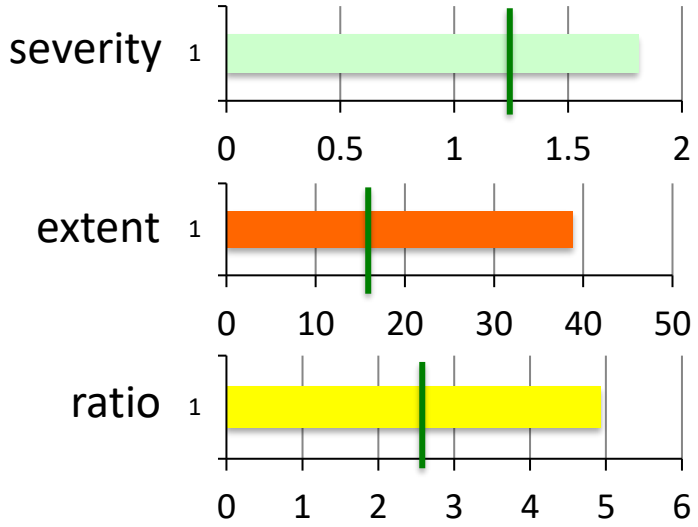


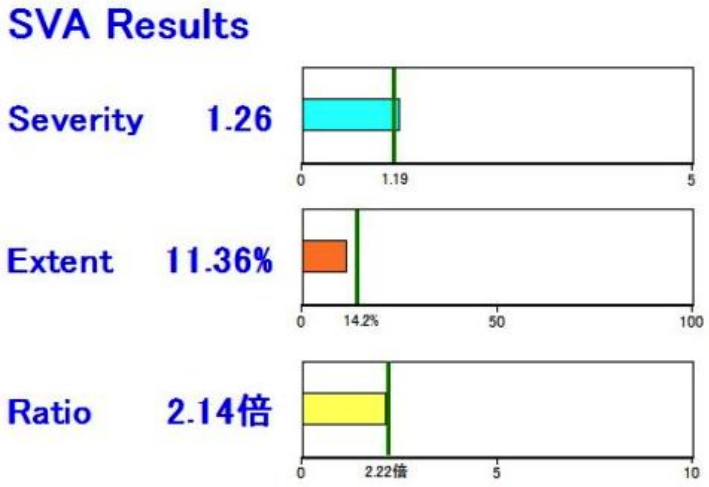
HDS-R 28/30　三宅式7.3/10

２年2ヶ月後のSPECT検査



HDS-R 28/30　三宅式7.3/10

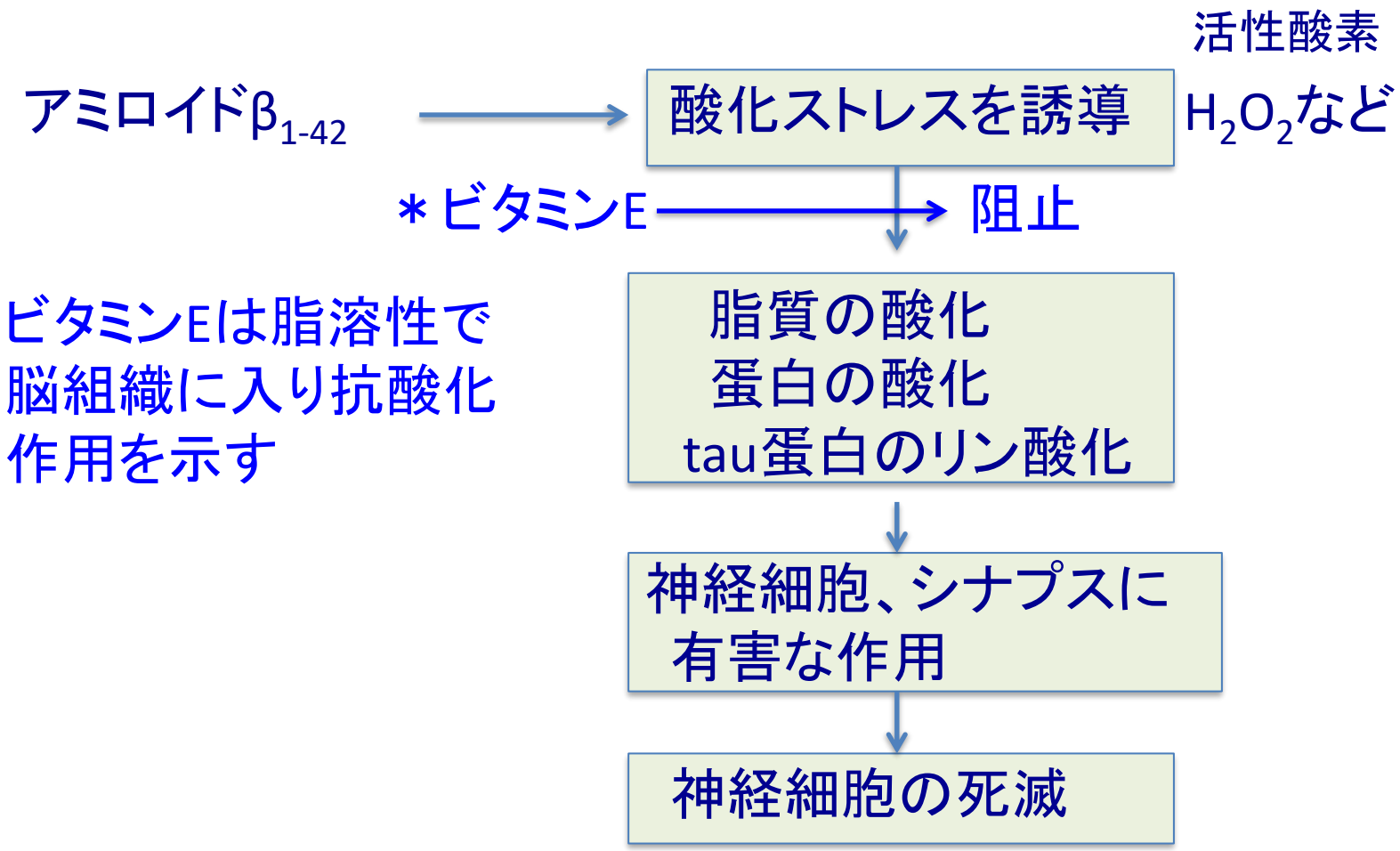




ビタミンEの認知症に対する効果

1) 疫学的検討で、ビタミンEはAD発症を抑制する
(Luchsinger JA, Lancet Neurol 3:579-587, 2004)
2) 脂質の過酸化を阻害し、amyloidβ蛋白に伴う細胞死を減少させる (Behl C, Biochem Biophys Res Commun 186: 944-950, 1992)
3) ビタミンEは、amyloidβ蛋白により誘導された活性酸素種の産生、及び海馬神経細胞の障害を活性酸素を中和する作用により抑制する。 (Yalin SM, J Alzheimer Dis 2:123-131,2000)
4) ビタミンEは間接的にtau蛋白のリン酸化を抑制する。
(Giraldo E, et al. Redox Biology 2:873-877, 2014)

酸化ストレスはアルツハイマー型認知症の進展に主要な役割を果たす。



Gugliandolo A, et al. Role of vitamin E in the treatment of Alzheimer's disease: Evidence from animal models. Int J Mol Sci 2017;18(12):2504, doi: 10.3390

ω3（オメガ３）系脂肪酸とは

＊多価不飽和脂肪酸；炭素鎖に複数の二重結合を有するもの；
　ω3系とω6系に大別される。

＊ω3系：
　　末端のメチル基(CH3)側から数えて3番目の炭素の
　　位置に最初の二重結合があるものを言う。

＊ω3系脂肪酸の種類：
　　α―リノレン酸(ALA, 18:3[炭素数：二重結合の数])
　　エイコサペンタエン酸（EPA, 20:5）
　　ドコサヘキサエン酸　(DHA, 22:6)

＊ω6系脂肪酸：大豆、トウモロコシ、ひまわりに多く含まれる；
　　アラキドン酸：AA, 20:4

ω3系脂肪酸に関する報告

#4年間のコホート研究から、認知症特にADの発症予防には魚摂取が有効である事が見いだされた。

(Hashimoto M, et al. J Pharmacol Sci 116:150, 2011)

#開発途上国7カ国での疫学調査では、魚を多く摂っている人は認知症の発症リスクが低い事が報告されている。

(Albanese E, et al. Am J Clin Nutr 90:392, 2009)

#長期間ω3脂肪酸を摂取するとADとなる危険性が減少する。

(Wei BZ, et al. Am J Clin Nutr 117:1096-1109, 2023)

アルツハイマー型認知症(AD; Alzheimer's disease)で、MCIから認知症への悪化率は？

＊３年間のfollow upで、52/76(68%)がADに進展した:
脳血流SPECTで評価

Hirao K, et al. NeuroImage 28:1014-1021, 2005

＊平均３年間のfollow upで、139/211(66%)がADに進展した。

Rhodius-Meester HF, et al. J Alzheimers Dis 50:261-270, 2016

＊AD型MCIと診断された患者の年間の認知症への進展率は25%[$]及び21.8%[#]と報告されており、３年後ではそれぞれ75%及び65.4%の進展率となる。

$ Davis M, et al. *Curr Alzheimer Res* 15: 777-788,2018

Potashman M, et al. *Neurol Ther* 10: 941-953,2021

４つの報告例をまとめると;
AD型MCI患者の３年後の認知症への進展率;65～75％

結果のまとめ

＊９９例のAD型MCIに対し種々の投薬治療を行い、３年後の認知症への移行率は 35.4%であった

＊投与薬剤による悪化率の比較では:
VitEとEPA/DHA or EPAを投与したA群の方が、VitEとChEI or memantine投与したC群より有意(P=0.028)に認知症進展率が低かった

＊A群の方がB群に比べ有意にEPA/DHA使用例が多く(P = 0.00011)、B群よりも認知症進展率が低い傾向がみられた(P=0.098)

＊Stable症例で、SPECT検査を２回行った９例の結果、eZIS解析の３つの指標で低下する傾向あり。ADの病態の改善が示唆 された。

今回の検討結果;
AD型MCI患者の３年後の認知症への進展率は35.4%で他の報告例より少なく、VitEとω-3脂肪酸(EPA/DHA)投与の有効性が示唆された。

＊脳における多価不飽和脂肪酸；
　３つの主要な脂肪酸；
　　DHA, アラキドン酸(AA),ドコサテトラエン酸
　　EPA、α-リノレン酸はわずかである
＊DHAは神経細胞の膜に豊富に存在しており、膜蛋白の機能に影響を与え、神経伝達物質の濃度にも影響を及ぼしている。
　DHAは神経細胞の最適な機能にとって重要な脂肪酸である。

Sinclair AJ. Docosahexaenoic acid and the brain – what is its role? Asia Pac J Clin Nutr 28:675-688, 2019

EPA/DHAを多く使用したA群で、３年後の悪化率が20%と最も良かったのは、DHAを投与した影響も考えられる。

考察

これまでの報告、我々の結果から;

*AD型のMCI患者に対するvitamin Eとω3脂肪酸（EPA,DHA)の併用投与は、dementiaへの悪化予防効果があることが示唆された。

*AD型MCI患者では、神経細胞の変性は軽微で限局していると考えられるが、既にアミロイドβ蛋白、タウ蛋白の蓄積が生じており、治療介入が必要である。

*AD型MCI患者に対して、抗酸化剤であるビタミンEやω3脂肪酸(EPA, DHA)、そして適度の運動が認知症への悪化予防方法として勧められる。