

(5) 包括介入

■ 包括介入とは

包括介入とは、単一の介入だけではなく、認知機能や身体機能、社会的活動、栄養など、複数の要素を含む統合的なプログラムを実施することで、認知症発症リスク低減や認知機能低下の低減、そして日常生活機能 Activity of Daily Living (ADL) や生活の質 Quality of Life (QOL) などの向上、維持、進行抑制を目指したものである^{1, 2, 3, 4)}。具体的には、認知訓練（記憶力や注意力、実行機能などを向上させるための活動）、身体運動（酸素運動や筋力トレーニングなど、身体機能を維持・向上させる運動）、栄養指導（健康的な食生活を促進し、脳の健康を支えるための栄養学的な情報の提供、社会的活動（孤立を防ぎ、社会的なつながりを維持、促進するための活動）、健康教育（認知症のリスクを理解し、それを軽減するための知識の提供）などが含まれる。

■ 包括介入の一般的な実施方法（内容、1回の時間、実施頻度と実施期間など）

包括介入の方法

- **身体運動**：有酸素運動、筋力トレーニング、バランスとコーディネーショントレーニング、ダンスや音楽を使ったエクササイズなど。
- **認知訓練**：メモリートレーニング、注意力向上のための課題、実行機能を強化するための活動。
- **栄養指導**：健康的な食事や栄養摂取に関する教育。
- **社会的活動**：コミュニティ活動やグループでの活動、対人交流の機会。
- **その他の要素**：マインドフルネスやリラクゼーション技法などの精神的健康を促進する活動。

■ 介入時間や頻度、期間

1回のセッションの時間は、30～120分までの範囲で報告されている。具体的には、FINGER研究⁵⁾に代表される90分の複合的な活動がある。

頻度については週に1～5回までの範囲で報告されている。週に2回で各90分のセッション、週に3回で各60分のセッション、週5回で各30分のセッションなどである。

介入の期間は、数週間～1年の範囲で報告されており、8～12週間の短期介入、6か月の中期介入、12か月の長期介入などの報告が見られる。

■ 包括介入の有害事象

- **心血管イベント**：複数の研究で心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中など）の発生率が

報告されているが、介入群と対照群の間で有意な差は見られないことが多い。死亡率についても検討されているが、介入群と対照群の間で有意な差は認められていない。

- ・ **その他の有害事象**：一部の研究で、運動や認知訓練の際に軽度の筋肉痛や疲労感が報告されているが、これらは一時的で重篤なものではないとされている。

■ 包括介入の課題

- ・ **コンプライアンス**：参加者が介入プログラムを継続することが難しい場合があり、長期間にわたる介入では特に、参加者のモチベーションを維持することが重要である。
- ・ **多様なニーズの対応**：参加者の健康状態や生活習慣が多様であるため、標準化された介入プログラムを実施することが難しく、個別化されたアプローチが必要とされることがある。
- ・ **リソースの確保**：包括介入を実施するためには、訓練された専門家（医師、栄養士、理学療法士など）が必要であり、これらのリソースを確保することが課題となる。
- ・ **評価の一貫性**：認知機能の評価方法やアウトカムの測定が研究ごとに異なるため、結果を比較することが難しい場合がある。また時に評価方法が複雑で、様々な研究が進みづらい実態もある。

■ 新技術の活用方法とその効果、および有害事象など

- ・ **デジタルプラットフォームと遠隔サポート**：ライフスタイル管理ツールを用いて参加者が生活習慣を管理する方法が導入されている。これは、インターネットベースのプラットフォームを通じて、健康目標の設定や進捗のフィードバックを提供するコーチングを含む。特にインターネットやコンピュータの使用に不慣れな参加者に対しては、追加のサポートが必要である。
- ・ **コンピュータベースの認知リハビリテーション**：認知機能を強化するためのコンピュータベースの認知リハビリテーションが活用されている。これには、注意力、記憶、実行機能を向上させるためのトレーニングが含まれる。軽度の疲労感や目の疲れが報告されることがあるが、これらは一時的なものであり、重大な健康リスクを伴うものではない。

HQ 1

包括介入は、認知機能の向上、維持、低下抑制に有用か？

回答：

包括介入は認知症の人の認知機能の向上に有効である。アルツハイマー病（AD）の人、軽度認知障害 Mild Cognitive Impairment（MCI）の人、健常高齢者にも有効な可能性がある。これまでのところ新技術を活用することによって、効果が増強するというエビデンスは乏しい。

推奨：

行うことを強く推奨する。

解説：

FINGER研究⁵⁾で、健康高齢者に対する包括介入が多領域の認知機能評価ツールを用いて算出されるコンジットスコアによる評価で、認知機能の改善効果が示されている。本法で実施されたJ-MINT PRIME Tamba研究⁶⁾では高血圧ないし耐糖能異常を持つが認知機能は正常の高齢者に対して包括介入を18か月間実施し、FINGER研究同様、介入群において有意な認知機能の改善効果が示された。

MAPT研究⁷⁾やHATICE研究⁸⁾において、MCIの人に対する多領域介入（身体運動、認知トレーニング、栄養指導）が認知機能の改善に寄与し、認知症への進行を遅らせる効果が部分的に示されている。preDIVA研究⁹⁾では、認知症の人に対する多領域介入（認知トレーニング、身体運動、栄養指導、社会的活動）が認知機能のさらなる低下を遅らせる効果が報告されている。J-MINT研究¹⁰⁾では、おもにMCIの人に対する包括介入を実施し、参加率の高かった群、およびApoEのε4の多型を持つ群で介入効果が示された。

<新技術を用いた検討>

主観的にももの忘れを自覚する77名の高齢者に対して、アプリを用いた多因子介入（認知トレーニング、ビデオによる運動、マインドフルネス、日記、教育コンテンツ、認知機能テスト、オンラインカウンセリング）と紙を用いた多因子介入を比較した検討では、総合的な認知機能評価であるRepeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status（RBANS）においては両群で差は認められなかったが、モバイルグループの方が記憶のProspective and Retrospective Memory Questionnaire（PRMQ）スコア、認知ストレス尺度Perceived Stress Scale（PSS）スコアの改善が見られ¹¹⁾、開始前後の比較では、モバイルグループにおいて、PRMQ、状態不安スコア（STAI-X-1）、PSS、EQ-5D-5Lスコアの改善がよく、紙のグループでは、PSS、EQ-5D-5Lスコアの改善がみられた。

<効果評価指標>

Neuropsychological Test Battery (NTB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMSE), 自由及び手掛り選択的想起検査Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), 論理的記憶, digit span課題, 符合置換テスト, トレイルメイキングテストTrail Making Test (TMT), 文字単語流暢性検査などから算出されるコンポジットスコア.

HQ 2 包括介入は,日常生活機能(ADL)(QOLに対する効果を含む)の向上,維持,低下抑制に有用か?

回答:

包括介入は, 健常高齢者, MCIや認知症の人のADLの向上, 維持, 低下抑制に有用である可能性がある.

推奨:

行うことを提案する.

解説:

包括介入の効果をADLで評価しようという試みは, 多くの包括介入研究で実施されているが, ADLが主要評価項目である研究は少ない. MCIまたは認知症の人に対して包括介入を行った研究¹²⁾では, ADLに対して中等度から大きな正の効果を認めたとする報告がある.

<新技術を用いた検討>

新技術を活用した研究はない.

<効果評価指標>

Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale

HQ 3 包括介入は,運動機能の向上,維持,低下抑制に有用か?

回答:

包括介入は, 運動機能の評価対象となっていない研究が多く, その効果は不明である.

推奨：

エビデンス不十分のため推奨・提案を保留する。

解説：

多因子介入において、運動機能を評価項目としている研究は少ない。MCI 80名に対して運動と認知機能訓練を組み合わせで行ったランダム化比較試験（RCT）において、歩行速度やバランス機能の改善を認めたという報告¹³⁾がある。

<新技術を用いた検討>

新技術を活用した研究はない。

<効果評価指標>

Timed Up and Go Test (TUG), Bristol Activity of Daily Living Scale (BADLS)

HQ 4 包括介入は、行動・心理症状(BPSD)の予防、 軽減に有用か？

回答：

包括介入がBPSDの予防、軽減に有用というエビデンスは乏しい。

推奨：

エビデンス不十分のため推奨・提案を保留する。

解説：

包括介入がBPSDの予防、軽減に有用という論文を見つけることはできなかった。preDIVA研究とMAPT研究のサブグループ解析¹⁴⁾によると、包括介入群と対照群でGeriatric Depression Scale(GDS)で表されるうつやアパシーに差は認められなかった。

<新技術を用いた検討>

軽度から中等度の認知症者に対する、インターネットを介した多因子介入と対面での多因子介入をクロスオーバーさせた研究¹⁵⁾では、認知機能、抑うつ、不安が改善され、インターネット介入より対面介入の方がBeck Anxiety Inventory (BAI) で示される不安に有効であることが示されている。

<効果評価指標>

Geriatric Depression Scale (GDS), Beck Anxiety Inventory (BAI)

HQ 5

包括介入は、認知症発症のリスクを低減させるか？

回答：

包括介入は、健康高齢者、MCIおよび認知症の人の認知機能の維持や改善効果に寄与する可能性が示唆され、その結果、認知症発症リスクを低減させる可能性がある。各研究において身体運動、認知訓練、栄養指導、社会的活動を組み合わせた多領域介入が有効であることが確認されている。しかし、認知症発症そのものを低下したとするエビデンスは不十分である。

推奨：

エビデンス不十分のため推奨・提案を保留する。

解説：

健康高齢者に関する包括介入においては、FINGER研究⁵⁾において、健康高齢者に対する多領域介入（身体運動、栄養指導、認知訓練、社会的活動）が認知機能の維持と改善に有効であることが示されている。これにより、認知症発症リスクが低減される可能性がある。

MCIの人についてはMAPT研究⁷⁾やHATICE研究⁸⁾において、多領域介入が認知機能の改善に寄与し、認知症への進行を遅らせる効果が部分的に示されている。これにより、認知症発症リスクが低減される可能性がある。

preDIVA研究⁹⁾では認知症の人に対する多領域介入（認知訓練、身体運動、栄養指導、社会的活動）が認知機能のさらなる低下を遅らせる効果が示されている。これにより認知症発症リスクが低減される可能性がある。

これらの研究は、認知機能の改善が認められる点をもって、認知症発症のリスクを軽減する可能性があると報告しているが、認知症発症そのものを低下したとするエビデンスは不十分である。9つのRCTを用いたメタ解析では、多因子介入と非介入群で認知症発症の差はないとされている²⁾。また、3,454名を対象とした6年間の血管因子管理を行ったRCTにおいても全認知症の発生率を低下させることは示されなかった⁹⁾。

<新技術を用いた検討>

WEBベースの多因子介入試験の参加率を向上させる因子として、高い社会経済的地位、特に高学歴はオンライン認知症予防研究への参加と強く関連していた¹⁶⁾。

<効果評価指標>

多くの研究で、複数の認知機能評価スケールを組み合わせたコンポジットスコアを用いて介入の効果を検証している。

包括介入の参考文献

- 1) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 ; 396(10248) : 413-446.
- 2) Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 ; 11(11) : CD013572.
- 3) Castro CB, Costa LM, Dias CB, et al. Multi-Domain Interventions for Dementia Prevention - A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2023 ; 27(12) : 1271-1280.
- 4) Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, et al. Associations of Multidomain Interventions With Improvements in Cognition in Mild Cognitive Impairment - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 ; 5(5) : e226744.
- 5) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, 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.
- 6) Oki Y, Osaki T, Kumagai R, et al. An 18-month multimodal intervention trial for preventing dementia : J-MINT PRIME Tamba. *Alzheimers Dement*. 2024 ; 20(10) : 6972-6983.
- 7) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 ; 16(5) : 377-389.
- 8) Richard E, Moll van Charante EP, Hoevenaar-Blom MP, et al. Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE) : a multinational, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2019 ; 1(8) : e424-e434.
- 9) Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA) : a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 ; 388(10046) : 797-805.
- 10) Sakurai T, Sugimoto T, Akatsu H, et al. J-MINT study group. Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia : A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2024 ; 20(6) : 3918-3930.
- 11) Lee J, Kim J, Park A, et al. Efficacy of a Mobile-Based Multidomain Intervention to Improve Cognitive Function and Health-Related Outcomes Among Older Korean Adults with Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis*. 2023 ; 93(4) : 1551-1562.
- 12) Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia : A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017 ; 40 : 75-83.
- 13) Hagovská M, Olekszyová Z. Impact of the combination of cognitive and balance training on gait, fear and risk of falling and quality of life in seniors with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(9) : 1043-1050.
- 14) den Brok MGHE, Hoevenaar-Blom MP, Coley N, et al. The Effect of Multidomain Interventions on Global Cognition, Symptoms of Depression and Apathy - A Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022 ; 9(1) : 96-103.
- 15) Jung YH, Park SC, Lee JH, et al. Effect of internet-based vs. in-person multimodal interventions on patients with mild to moderate Alzheimer's disease : a randomized, cross-over, open-label trial. *Front Public Health*. 2023 ; 11 : 1203201.
- 16) Welberry HJ, Chau T, Heffernan M, et al. Factors Associated with Participation in a Multidomain Web-Based Dementia Prevention Trial : Evidence from Maintain Your Brain (MYB). *J Alzheimers Dis*. 2023 ; 92(3) : 959-974.