



Efficacy of a non-pharmaceutical multimodal intervention program in a group setting for patients with mild cognitive impairment: A single-arm interventional study with pre-post...

中川, 聡史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9001号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492510>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Efficacy of a non-pharmaceutical multimodal intervention program in a group setting for patients with mild cognitive impairment: A single-arm interventional study with pre-post and external control analyses

軽度認知障害患者を対象とした、非薬物・マルチモーダル・
グループ介入プログラムの有効性の検討：
単群における前後比較解析と外部対照との比較解析

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 真田昌爾 教授)

中川 聡史

【背景と目的】

軽度認知障害（Mild cognitive impairment: MCI）は、認知症と健常の間に位置する状態と定義される。MCIの有病率は報告により異なるが、65歳以上の高齢者では15～25%とする報告が多く、加齢とともに増加する。そのため、日本をはじめとする高齢化が進んでいる地域で、認知機能の低下に伴う社会的、経済的負担が大きな課題となっている。

認知症の発症抑制を目的に、運動や認知機能トレーニング、更にそれらを組み合わせたマルチモーダル介入プログラムの研究が盛んに行われている。しかしながら、未だMCIの治療方法が十分に確立されているとは言い難い。また、このような非薬物による介入は、薬物治療と異なり、介入提供者の負担が大きく、同時に多くの患者に適用することが難しい。そのため、介入プログラムの実行可能性を考慮する必要がある。

そこで、地域コミュニティで実施可能なグループ介入プログラムを開発し、MCIと診断された患者を対象に、8ヵ月の介入を行い、介入前後で認知機能、運動機能等を評価した。さらに、同時期にMCIと診断され、かつ本介入プログラムを受けなかった患者を外部対照として、傾向スコア及びベイズ流アプローチを用いて、介入プログラムを受けた患者との比較検討を試みた。

【方法】

研究デザイン

本研究は、単群の介入研究である。2017年11月から2018年9月の間に、神戸大学認知症疾患医療センターの認知症専門外来でMCIの診断を受けた患者のうち、1) 50歳以上85歳未満、2) 週に10時間以上をともに過ごすスタディパートナーがいる、3) 定期的に外来通院し、認知機能検査や各種質問票形式の検査を受けることに同意する、4) 合併症や麻痺による運動制限の必要がない、5) 書面による同意が得られる患者を登録した。研究計画は、神戸大学大学院保健学研究科保健学倫理委員会の承認を受けた（承認番号595号、臨床試験登録番号UMIN000044224）。

介入プログラム及び評価項目

被験者に対して、8ヵ月間で24回、集合形式で、1回あたり90分（有酸素運動30分、座学20分、グループワーク40分）の介入プログラムを実施した。介入を開始する前と、介入実施後8ヵ月の2回、QOL評価としてEuroQol-5 Dimension（EQ-5D）を、認知機能検査としてMini-Mental State Examination（MMSE）、Cognitive Function Instrument（CFI）及び5Cog testを、うつ症状の評価としてGeriatric Depression Scale（GDS）を、運動機能として握力、Time up and go test（TUG）を実施した。

外部対照データ

外部対照データとして、2016年から2018年の間に神戸大学認知症疾患医療センターの認知症専門外来でMCIの診断を受けた患者のうち、本介入プログラムを受けておらず、かつ診断時と診断後6～8ヵ月の少なくとも2回においてMMSEによる認知機能評価を受けていた44名のMCI患者の年齢、性別、MMSEのデータを収集した。

統計解析

すべての評価指標について、介入前及び8ヵ月後の測定値を、対応のあるt検定を用いて比較した。

さらにpost hoc解析として、本介入プログラムを受けた患者（介入群）と、受けなかった患者（外部対照群）のMMSEの変化量の比較を試みた。初めにグループ変数（介入群、または外部対照群）と、年齢及び性別により算出した傾向スコアを説明変数とし、MMSEの変化量を応答変数とする線形回帰モデルを用いて、変化量の群間差を推定した。また、年齢と性別のみでは未知の交絡因子の調整が不十分である可能性を考慮し、より保守的な推定値を得るために、ベイズ流アプローチを用いて、本介入プログラムには効果がない（変化量の群間差が0）とする事前情報を与えた場合のMMSEの変化量の群間差を算出した。

【結果】

被験者背景

介入群に登録された27名の患者のうち、同意を撤回した1名、8ヵ月間の介入を継続できなかった2名を除外した24名を解析対象集団とした。介入群の介入前のMMSEとCFIの平均値（標準偏差）は、それぞれ23.9（3.3）と4.44（3.36）であった。

介入前後の比較

EQ-5Dでは、介入前後で変化はみられなかった（0.02 [95%信頼区間: -0.004, 0.04]）。MMSEも顕著な変化はみられなかった（0.5 [-0.2, 1.3]）が、CFIは改善傾向を示した（-1.23 [-2.24, -0.21]）。さらに、5Cogテストの下位分類のうち、注意スコアと思考スコアでも、介入後に改善傾向がみられた（4.3 [0.9, 7.7]、3.0 [0.4, 5.6]）。GDS、握力、TUGでは、介入前後で変化はみられなかった。

外部対照との比較

外部対照群のMMSEの平均（標準偏差）は、診断時25.7（2.1）、診断後6～8ヵ月時24.0（2.3）であり、平均変化量は-1.7 [-2.1, -1.3]であった。MMSEの変化量を、介入群と外部対照群で比較したところ、その差は2.25 [1.46, 3.03]であり、年齢と性別を調整した場合でも同等であった（傾向スコア調整後2.26 [1.46, 3.05]）。

ベイズ流アプローチを用いて算出したMMSEの変化量の群間差は、事前分布の標準偏差を1と設定した場合、すなわち事前情報の重み（ウェイト）を2.51に設定し

た場合 2.12 [1.33, 2.91]であった。この解析では、ウェイトを小さくするほど変化量の差が傾向スコアで調整された値 (2.26) に近づき、大きくするほど保守的な推定値が得られることになる。具体的には、事前分布の標準偏差を介入群における MMSE の変化量の標準偏差である 0.36 (ウェイト 19.4) に設定した場合、MMSE の調整平均差は 1.0 [0.39, 1.59]となり、事前分布の標準偏差を 0.1 (ウェイト 251) とした場合でも MMSE の調整平均差は 0.13 [-0.10, 0.36]となった。

【考察】

我々が開発した運動、認知機能トレーニング、教育からなる非薬物マルチモーダル介入プログラムは、MCI 患者の認知機能維持、または MCI の進行を抑制する効果を有することが示唆された。

MCI に対する非薬物介入では、介入に対するコンプライアンスとアドヒアランスが重要であり、これまでに様々な支援戦略が検討されている。それらの支援戦略の中でも、グループベースの介入は、認知症や MCI に有用な戦略であると報告されている。今回の研究では、登録した 27 人の患者のうち 24 人が 8 ヶ月間の介入を完了した。この割合は、MCI に対する非薬物介入を評価した類似の研究と比較しても高い。本介入プログラムでは、コンプライアンスの向上のために運動強度を患者に合わせて個別化し、アドヒアランス向上のためにグループワークを積極的に取り入れた。このようなアプローチが、本研究での比較的高い介入プログラムの完遂率に寄与した可能性がある。

本研究では、8 ヶ月間の介入期間の前後で、MMSE は変化しなかった。しかしながら、一般に MCI 患者では認知機能が診断後に徐々に低下することが知られている。この点を考慮すると、今回の介入プログラムが、MCI 患者の認知機能の維持に寄与した可能性がある。

また、外部対照データを用いた比較解析を行った結果、介入群では、外部対照群よりも MMSE の低下が少なく、その差は傾向スコア分析を用いて調整した場合でも確認された。さらに、保守的な推定を行うため、事前情報として本介入プログラムの効果を 0 とするベイズ流アプローチを用いた解析でも、介入群では外部対照群と比較して、MMSE の低下が少ないとする結果が得られた。これらの結果から、本介入プログラムは、標準的な治療と比べて、MCI 患者に有用であると考えられる。

本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、同時対照群との比較ではないため、介入の効果を正確に推定することができなかった。そのため、傾向スコアとベイズ流アプローチを用いて、外部対照データとの比較を試みた。これらは事前に計画された解析ではなかったものの、本介入プログラムの有効性を補強する結果であった。第二に、適格基準で求められるスタディパートナーの確保が想定よりも困難であったために、サンプルサイズが計画よりも小さくなった。第三に、本介入プログラムは、今回の対象となった患者では一定の効果があったと考えられるが、最大限

の効果を発揮するように最適化されていない可能性がある。今回得られた知見の信頼性を高めるためには、より大きなサンプルサイズの検証的研究が必要である。

【結語】

我々が開発した運動、認知機能トレーニング、教育からなる 8 ヶ月間の非薬物・マルチモーダル・グループ介入プログラムは、MCI 患者の認知機能の維持に有用と考えられる。

本研究は単群の介入研究としてデザインされたが、傾向スコア及びベイズ流アプローチを用いて外部対照データと比較することで、得えられた知見を補強することができた。本解析手法は、同時対照の設定が困難な他の疾患領域や治療方法を対象とした単群研究にも適用可能であると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3411 号	氏 名	中川 聡史
論文題目 Title of Dissertation	Efficacy of a non-pharmaceutical multimodal intervention program in a group setting for patients with mild cognitive impairment: A single-arm interventional study with pre-post and external control analyses 軽度認知障害患者を対象とした、非薬物・マルチモーダル・グループ介入プログラムの有効性の検討：単群における前後比較解析と外部対照との比較解析		
審査委員 Examiner	主 査 松本 理器 Chief Examiner 副 査 酒井 良忠 Vice-examiner 副 査 菅原 正和 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】

本研究の目的は、軽度認知障害（Mild cognitive impairment: MCI）の進行抑制のため開発された運動、認知機能トレーニング、教育からなる非薬物・マルチモーダル・グループ介入プログラムの有効性を評価することである。

【方法】

神戸大学認知症疾患医療センターの認知症専門外来で MCI の診断を受けた 27 名を対象に、集合形式で 8 ヶ月間の介入プログラムを実施し、介入前後の QOL（EuroQol-5 Dimension: EQ-5D）、認知機能（Mini-Mental State Examination: MMSE、Cognitive Function Instrument: CFI、5Cog test）、うつ症状（Geriatric Depression Scale: GDS）、運動機能（握力、Time up and go test: TUG）を対応のある t 検定により比較した。

また、外部対照として、同時期に同施設で MCI と診断され、かつ本介入プログラムを受けなかった MCI 患者 44 名の年齢、性別、MMSE のデータを収集し、MMSE の変化量の群間比較を試みた。初めに年齢と性別により算出した傾向スコアを説明変数とし、MMSE の変化量を応答変数とする線形回帰モデルを用いて、介入プログラムを受けた患者と外部対照の MMSE の変化量の群間差を推定した。さらに年齢と性別のみでは交絡因子の調整が不十分である可能性を考慮し、より保守的な推定値を得るために、事前情報として本介入プログラムには効果がないとする情報を与えるベイズ流アプローチを用いた解析を行った。

【結果】

介入群では、介入前後における EQ-5D、MMSE の変化はみられなかった（平均値: 0.02 [95%信頼区間:-0.004, 0.04]、0.5 [-0.2, 1.3]）が、CFI と 5Cog テストの下位項目（注意スコア、思考スコア）で介入後に改善傾向がみられた（-1.23 [-2.24, -0.21]、4.3 [0.9, 7.7]、3.0 [0.4, 5.6]）。GDS、握力、TUG では、介入前後で変化はみられなかった。

MMSE の変化量を介入群と外部対照群で比較した結果、変化量の差は 2.25 [1.46, 3.03] で、傾向スコアを用いて調整した場合でも同等であった（2.26 [1.46, 3.05]）。ベイズ流アプローチにより算出した MMSE の変化量の群間差は、事前分布の標準偏差を介入群における MMSE の変化量の標準偏差である 0.36（ウェイト 19.4）に設定した場合でも正の値（1.0 [0.39, 1.59]）を維持した。

【結語】

本研究で開発した運動、認知機能トレーニング、教育からなる 8 ヶ月間の非薬物・マルチモーダル・グループ介入プログラムは、MCI 患者の認知機能の維持に有用と考えられる。

また、本研究で用いた傾向スコア及びベイズ流アプローチにより外部対照と比較する解析手法は、同時対照の設定が困難な他の疾患領域や治療方法を対象とした単群研究にも適用可能であると考えられる。本研究の知見は価値ある業績であり、本研究者は、博士（医

学) の学位を得る資格があると認める。