

201445006A

厚生労働省科学研究補助金
認知症研究開発事業

認知症と心血管病の改善を図る
迷走神経刺激効果を有する簡易
トレーニングプログラムの開発
とメカニズムの解明

平成26年度 委託業務成果報告書

業務責任者：井手 友美

平成27（2015）年3月

目 次

		頁
1. 総括研究報告書		
九州大学大学院医学研究院	井手 友美	1
2. 分担研究報告書		
九州大学大学院医学研究院	小原 知之	4
3. 分担研究報告書		
九州大学大学院医学研究院	市来 俊弘	7
4. 分担研究報告書		
九州大学病院	西坂 麻里	10
5. 学会等発表実績		13
6. 資料		17

認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する

簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明

担当責任者：井手 友美（九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師）

研究要旨

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しており、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。今回提案する口腔筋訓練は、簡単な器具で口腔前庭を刺激する方法であり、予備検討ではこの訓練が迷走神経刺激効果を有し、3ヶ月の訓練で重度の認知症患者の認知症状が改善することが示唆されている。口腔筋訓練の認知症に対する有効性と機序を明らかにすることで、慢性疾患治療中の高齢者の認知症進行予防に貢献することができる。迷走神経刺激効果として作用機序が明らかになれば、心血管病特に心不全の治療にも有効であることが考えられる。研究計画全体は二つの臨床試験から成り立ち、①「重症度の高い認知症患者を含めた有効性安全性試験（オープン無作為化比較試験）」ならびに②「より軽症患者MCIを含めた患者を対象とした機序の解明のための前向き研究」に取り組んでいる。

九州大学大学院医学研究院 講師 井手友美
九州大学大学院医学研究院 助教 小原 知之
九州大学大学院医学研究院
共同研究員 市來 俊弘
九州大学病院 学術研究員 西坂 麻里

A. 研究目的

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたど

っている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しているとされる。

つまり、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。一方、迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。しかし電氣的刺激による迷走神経刺激は侵

襲も大きく、臨床的なハードルも高い。本研究の前段階として、口腔筋訓練が迷走神経刺激効果を有する可能性があることを示唆する所見を得た。

このような背景のもと、本研究は、迷走神経を刺激する理学療法（口腔筋訓練）によって、認知機能の改善が得られるかについてエビデンスを確立すること、を目的として平成26年度より開始した。

B. 研究方法

認知症患者 80 名を対象として以下の方法にて研究を実施している。(ORACLE 研究)

方法：オープン無作為化による多施設参加型の Delayed Start 試験である。MMSE 23 点以下の認知症患者を対象に、オープン無作為化比較試験を行う。パタカラエアーフットを用いた口腔筋トレーニングの効果を、前期訓練群と後期訓練群との比較を行うことで検証する。前期訓練群は、一日 5 回、6 ヶ月にわたり継続して口腔筋訓練を実施する。非訓練群に関しては登録後 3 ヶ月後より訓練を開始する(後期訓練群)。

主要評価項目としては、MMSE による認知症機能の検討、副次解析項目として、患者背景(性別、年齢、既往歴、合併症、服薬状況)、反応の有無、認知症重症度(CDR-J)、介護負担度(NPI-NH)、機能的自立度評価(Vitality Index、Barthel index)、抑うつ評価(GDS、PHQ9)、FMD、血圧、脈拍、握力、心電図、有害事象をデータとして解析対象とする。

最終解析まで中間解析は行わず、追跡期間終了後にデータを固定し、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

また、メカニズムの解明として、fMRI およびアミロイドイメージングによる解析を行い、自律神経との関連を明らかにする。(資料：

(倫理面への配慮)

NPO 治験ネットワーク福岡倫理審査委員会において審査・承認をうけ(許可番号 14-E06)) 全例において本人または代諾者の同意を得たのちに行っている。個人情報に

関する配慮は指針に従って適切に行っている。

C. 研究結果

研究組織によって参画希望施設に対して説明会を開催し、訓練に対する現在参画施設 13 施設、目標症例 80 例に対して、平成 26 年度末までに 74 例の登録が完了し、訓練を開始している。

D. 考察

本研究はこれまで薬物療法で、症状の進行が遅延できるとされてきた認知症に対し、より安全安価な理学療法での治療法を提案するものである。大学病院や一般病院で行う医師主導型の臨床研究と異なり、登録、指導を行う主体が、高齢者施設の職員であることから、登録方法や臨床研究に関する考え方などについてなどの指導に当初予想していた以上に時間と労力を費やした。

E. 結論

本研究は、今後増え続ける高齢者、認知症患者に対する全く新しい考えに基づいた独創的な研究である。あとわずかとなった、この ORACLE 研究の目標症例数を確保し、検査・訓練を完遂し、平成 27 年度はさらにその機序に迷走神経の活性化が関与しているという仮説を証明するために、画像診断を組み合わせた少人数での検証試験を予定している。認知症という限られた分野だけでなく、高齢化社会が直面する医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda M, Ide T, Fujino T, Arai S, Saku K, Kakino T, Tyynismaa H, Yamasaki T, Yamada K, Kang D, Suomalainen A, Sunagawa K: Overexpression of TFAM or Twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress. PLOS One. 10(3):e0119687, 2015

2. 学会発表

(国内)

1. Shinobu Arai, Tomomi Ide, Masataka Ikeda, Katsuya Hirano, Yuka Matsuo, Kenji Sunagawa, DHRS7C NAD/NADH dehydrogenase catalytic core domain is essential cellular calcium homeostasis and cell morphology 第44回日本心臓血管作動物質学会 2015年2月6日-7日 香川県高松市高松センタービル
2. 井手友美, 圧負荷・容量負荷心筋における細胞内シグナルとミトコンドリアの役割 心筋生検研究会 シンポジウム「心筋疾患 Translational Research への鍵」 2014年11月29日 ウィンク愛知
3. 井手友美 治療抵抗性心サルコイドーシスにおける免疫抑制剤併用療法 日本サルコイドーシス学会 2014年11月1日 新潟医療人育成センター ミニシンポジウム 心臓サルコイドーシスを巡る最近の進歩
4. 井手友美 循環器疾患におけるリハビリテーション～より安全でより有効なプログラムを目指して～ 第25回福岡脳卒中ケア研究会 2014年7月9日 アクロス福岡
5. 井手友美 心血管と認知機能改善をもたらす新たな迷走神経刺激方法の提案 九州大学テクノロジーフォーラム 2014 2014年12月3日 東京国際フォーラム

6. 井手友美 不全心筋におけるミトコンドリアの役割とエネルギーを基盤とした新たな治療戦略 第3回ミトコンドリア機能研究会 2015年1月31日 大阪北野病院
7. 井手友美 心不全の病態と最近の治療についてのトピックス 第51回循環器診療セミナー in 西宮 2014年10月16日 兵庫県西宮市ノボテル西宮

H. 知的所有権の取得状況

なし

認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する

簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明

～訓練ツールの開発・作製～

担当責任者：小原 知之（九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 助教）

研究要旨

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しており、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。今回提案する口腔筋訓練は、簡単な器具で口腔前庭を刺激する方法であり、予備検討ではこの訓練が迷走神経刺激効果を有し、3ヶ月の訓練で重度の認知症患者の認知症状が改善することが示唆されている。口腔筋訓練の認知症に対する有効性と機序を明らかにすることで、慢性疾患治療中の高齢者の認知症進行予防に貢献することができる。迷走神経刺激効果として作用機序が明らかになれば、心血管病特に心不全の治療にも有効であることが考えられる。研究計画全体は二つの臨床試験から成り立ち、①「重症度の高い認知症患者を含めた有効性安全性試験（オープン無作為化比較試験）」ならびに②「より軽症患者MCIを含めた患者を対象とした機序の解明のための前向き研究」に取り組んでいる。

A. 研究目的

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しているとされる。

つまり、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。一方、迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。しかし電氣的刺激による迷走神経刺激は侵襲も大きく、臨床的なハードルも高い。本研究の前段階として、口腔筋訓練が迷走神経刺激効果を有する可能性があることを示唆する所見を得た。

このような背景のもと、本研究は、迷走神経

を刺激する理学療法（口腔筋訓練）によって、認知機能の改善が得られるかについてエビデンスを確立すること、を目的として平成26年度より開始した。

B. 研究方法

認知症患者 80 名を対象として以下の方法にて研究を実施している。

方法：オープン無作為化による多施設参加型の Delayed Start 試験である。MMSE 23 点以下の認知症患者を対象に、オープン無作為化比較試験を行う。パタカラエアーフットを用いた口腔筋トレーニングの効果を、前期訓練群と後期訓練群との比較を行うことで検証する。前期訓練群は、一日 5 回、6 ヶ月にわたり継続して口腔筋訓練を実施する。非訓練群に関しては登録後 3 ヶ月後より訓練を開始する（後期訓練群）。

主要評価項目としては、MMSE による認知症機能の検討、副次解析項目として、患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、服薬状況）、反応の有無、認知症重症度（CDR-J）、介護負担度（NPI-NH）、機能的自立度評価（Vitality Index、Barthel index）、抑うつ評価（GDS、PHQ9）、FMD、血圧、脈拍、握力、心電図、有害事象をデータとして解析対象とする。

最終解析まで中間解析は行わず、追跡期間終了後にデータを固定し、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

この無作為化試験において対象としたのが、介護施設をはじめとする老人福祉施設であり、訓練実施は主に看護師、介護士、ヘルパーなどであった。そのため、認知症に対する理解と訓練の意義、方法について複数回に渡り講義を行った。研究の内容については、DVD を作製し、被験者に同意をとるに際し、できるだけ同一の理解のもとで同意をえる工夫を行った。

（倫理面への配慮）

NPO 治験ネットワーク福岡倫理審査委員会において審査・承認をうけ（許可番号 14-E06）全例において本人または代諾者の同意を得たのちに行っている。個人情報に関する配慮は指針に従って適切に行ってい

る。

C. 研究結果

研究組織によって参画希望施設に対して説明会を開催し、訓練に対する現在参画施設 13 施設、目標症例 80 例に対して、平成 26 年度末までに 74 例の登録が完了し、訓練を開始している。13 施設の施設職員に対する講演および指導が大変有効であったことが、エントリーが順調にすすんだ理由と思われる。

D. 考察

本研究はこれまで薬物療法で、症状の進行が遅延できるとされてきた認知症に対し、より安全安価な理学療法での治療法を提案するものである。大学病院や一般病院で行う医師主導型の臨床研究と異なり、登録、指導を行う主体が、高齢者施設の職員であることから、登録方法や臨床研究に関する考え方などについてなどの指導に当初予想していた以上に時間と労力を費やした。

E. 結論

本研究は、今後増え続ける高齢者、認知症患者に対する全く新しい考えに基づいた独創的な研究である。あとわずかとなった、この ORACLE 研究の目標症例数を確保し、検査・訓練を完遂し、平成 27 年度はさらにその機序に迷走神経の活性化が関与しているという仮説を証明するために、画像診断を組み合わせた少人数での検証試験を予定している。認知症という限られた分野だけでなく、高齢化社会が直面する医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D,

- Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shiota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224-1230, 2014
2. Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, Laferla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y: Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama Study. *Cereb Cortex* 24: 2476-2488, 2014
 3. Monji A, Motomura K, Mizoguchi Y, Ohara T, Baba S, Yoshiura T, Kanba S: A case of late-onset bipolar disorder with severely abnormal behavior and neuroimaging observations very similar to those of frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26: E35, 2014
2. 学会発表
1. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の実態とその治療-BPSD に対する抗認知症薬の位置づけ. 第 34 回日本脳神経外科コンgres総会, 大阪市, 2014.5
 2. 小原知之, 清原 裕: <シンポジウム 血管性認知症: 身体医学の視点から>血管性認知症の疫学: 久山町研究. 第 29 回日本老年精神医学会, 東京都, 2014.6
 3. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕: 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第 56 回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
 4. Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: <シンポジウム 老年病のコホート研究> Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, つくば市, 2014.10
 5. 小原知之: <シンポジウム 一般住民データから認知症のリスク因子の同定・介入>久山町研究のデータから: 食事パターンの影響. 日本精神予防学会, 東京都, 2014.11
 6. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の症状に応じた抗認知症薬の使い方. 第 67 回九州精神神経学会, 福岡市, 2014.12
- G. 知的所有権の取得状況
なし

認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する

簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明

～有効性についての確立～

担当責任者：市来 俊弘（九州大学大学院医学研究院 共同研究員）

研究要旨

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しており、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。今回提案する口腔筋訓練は、簡単な器具で口腔前庭を刺激する方法であり、予備検討ではこの訓練が迷走神経刺激効果を有し、3ヶ月の訓練で重度の認知症患者の認知症状が改善することが示唆されている。口腔筋訓練の認知症に対する有効性と機序を明らかにすることで、慢性疾患治療中の高齢者の認知症進行予防に貢献することができる。迷走神経刺激効果として作用機序が明らかになれば、心血管病特に心不全の治療にも有効であることが考えられる。研究計画全体は二つの臨床試験から成り立ち、①「重症度の高い認知症患者を含めた有効性安全性試験（オープン無作為化比較試験）」ならびに②「より軽症患者MCIを含めた患者を対象とした機序の解明のための前向き研究」に取り組んでいる。

A. 研究目的

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しているとされる。

つまり、認知症の加療は、高齢者の包括的な

治療の一部として考えるべきである。一方、迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。しかし電氣的刺激による迷走神経刺激は侵襲も大きく、臨床的なハードルも高い。本研究の前段階として、口腔筋訓練が迷走神経刺激効果を有する可能性があることを示唆する所見を得た。

このような背景のもと、本研究は、迷走神経を刺激する理学療法（口腔筋訓練）によって、

認知機能の改善が得られるかについてエビデンスを確立すること、を目的として平成26年度より開始した。

B. 研究方法

認知症患者 80 名を対象として以下の方法にて研究を実施している。

方法：オープン無作為化による多施設参加型の Delayed Start 試験である。MMSE 23 点以下の認知症患者を対象に、オープン無作為化比較試験を行う。パタカラエアーフットを用いた口腔筋トレーニングの効果を、前期訓練群と後期訓練群との比較を行うことで検証する。前期訓練群は、一日 5 回、6 ヶ月にわたり継続して口腔筋訓練を実施する。非訓練群に関しては登録後 3 ヶ月後より訓練を開始する(後期訓練群)。

主要評価項目としては、MMSE による認知症機能の検討、副次解析項目として、患者背景(性別、年齢、既往歴、合併症、服薬状況)、反応の有無、認知症重症度(CDR-J)、介護負担度(NPI-NH)、機能的自立度評価(Vitality Index、Barthel index)、抑うつ評価(GDS、PHQ9)、FMD、血圧、脈拍、握力、心電図、有害事象をデータとして解析対象とする。

最終解析まで中間解析は行わず、追跡期間終了後にデータを固定し、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

(倫理面への配慮)

NPO 治験ネットワーク福岡倫理審査委員会において審査・承認をうけ(許可番号 14-E06)全例において本人または代諾者の同意を得たのちに行っている。個人情報に関する配慮は指針に従って適切に行っている。

C. 研究結果

研究組織によって参画希望施設に対して説明会を開催し、訓練に対する現在参画施設 13 施設、目標症例 80 例に対して、平成 26 年度末までに 74 例の登録が完了し、訓練を開始している。

D. 考察

本研究はこれまで薬物療法で、症状の進行が遅延できるとされてきた認知症に対し、より安全安価な理学療法での治療法を提案するものである。大学病院や一般病院で行う医師主導型の臨床研究と異なり、登録、指導を行う主体が、高齢者施設の職員であることから、登録方法や臨床研究に関する考え方などについてなどの指導に当初予想していた以上に時間と労力を費やした。

E. 結論

本研究は、今後増え続ける高齢者、認知症患者に対する全く新しい考えに基づいた独創的な研究である。あとわずかとなった、この ORACLE 研究の目標症例数を確保し、検査・訓練を完遂し、平成 27 年度はさらにその機序に迷走神経の活性化が関与しているという仮説を証明するために、画像診断を組み合わせた少人数での検証試験を予定している。認知症という限られた分野だけでなく、高齢化社会が直面する医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichiki T, Sunagawa K. Novel roles of hypoxia response system in glucose metabolism and obesity. Trends Cardiovasc Med. 24(5):197-201. 2014
2. Hashimoto T, Ichiki T, Watanabe A, Hurt-Camejo E, Michaëlsson E, Ikeda J, Inoue E, Matsuura H, Tokunou T, Kitamoto S, Sunagawa K. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by AR-R17779 suppresses atherosclerosis and aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice. Vascul Pharmacol. 61(2-3):49-55. 2014

3. Watanabe A, Ichiki T, Sankoda C, Takahara Y, Ikeda J, Inoue E, Tokunou T, Kitamoto S, Sunagawa K. Suppression of abdominal aortic aneurysm formation by inhibition of prolyl hydroxylase domain protein through attenuation of inflammation and extracellular matrix disruption. Clin Sci (Lond). 126(9):671-8. 2014

2. 学会発表

1. 市來俊弘 Cross talk between the hypoxia response system and angiotensin II receptor 第92回 日本生理学会大会 シンポジウム 平成27年3月23日 神戸市

G. 知的所有権の取得状況

なし

認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する

簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明

～安全性についての確立～

担当責任者：西坂 麻里（九州大学病院 学術研究員）

研究要旨

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しており、認知症の加療は、高齢者の包括的な治療の一部として考えるべきである。迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。今回提案する口腔筋訓練は、簡単な器具で口腔前庭を刺激する方法であり、予備検討ではこの訓練が迷走神経刺激効果を有し、3ヶ月の訓練で重度の認知症患者の認知症状が改善することが示唆されている。口腔筋訓練の認知症に対する有効性と機序を明らかにすることで、慢性疾患治療中の高齢者の認知症進行予防に貢献することができる。迷走神経刺激効果として作用機序が明らかになれば、心血管病特に心不全の治療にも有効であることが考えられる。研究計画全体は二つの臨床試験から成り立ち、①「重症度の高い認知症患者を含めた有効性安全性試験（オープン無作為化比較試験）」ならびに②「より軽症患者MCIを含めた患者を対象とした機序の解明のための前向き研究」に取り組んでいる。

A. 研究目的

我が国は、かつてない早さで超高齢化社会を迎えている。65歳以上人口は3000万人を超え、そのうち4人に1人が認知症またはその予備軍とされ（2012年総務省）、さらに増加の一途をたどっている。一方、久山町コホート研究から、認知症の発症リスクは糖尿病と運動不足と報告されている。高齢心不全患者の50%以上に認知機能低下があり、高齢者の心血管病と認知症は相互に関連しているとされる。

つまり、認知症の加療は、高齢者の包括的な

治療の一部として考えるべきである。一方、迷走神経を刺激する治療法（薬理的、電氣的）は、認知機能の改善、慢性心不全の予後改善、動脈硬化の縮小効果を有することが知られている。しかし電氣的刺激による迷走神経刺激は侵襲も大きく、臨床的なハードルも高い。本研究の前段階として、口腔筋訓練が迷走神経刺激効果を有する可能性があることを示唆する所見を得た。

このような背景のもと、本研究は、迷走神経を刺激する理学療法（口腔筋訓練）によって、

認知機能の改善が得られるかについてエビデンスを確立すること、を目的として平成26年度より開始した。

B. 研究方法

認知症患者 80 名を対象として以下の方法にて研究を実施している。

方法：オープン無作為化による多施設参加型の Delayed Start 試験である。MMSE 23 点以下の認知症患者を対象に、オープン無作為化比較試験を行う。パタカラエアーフットを用いた口腔筋トレーニングの効果を、前期訓練群と後期訓練群との比較を行うことで検証する。前期訓練群は、一日 5 回、6 ヶ月にわたり継続して口腔筋訓練を実施する。非訓練群に関しては登録後 3 ヶ月後より訓練を開始する(後期訓練群)。

主要評価項目としては、MMSE による認知症機能の検討、副次解析項目として、患者背景(性別、年齢、既往歴、合併症、服薬状況)、反応の有無、認知症重症度(CDR-J)、介護負担度(NPI-NH)、機能的自立度評価(Vitality Index、Barthel index)、抑うつ評価(GDS、PHQ9)、FMD、血圧、脈拍、握力、心電図、有害事象をデータとして解析対象とする。

最終解析まで中間解析は行わず、追跡期間終了後にデータを固定し、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

上記臨床研究において、本研究に使用する器具は、極めて安全なものではあるが、高齢者施設で使用することから、様々な観点からその安全性について評価されるべきと判断している。そのため、本研究組織とは独立した安全性評価委員会を設置し、その安全性についての確認を随時行っている。

(倫理面への配慮)

NPO 治験ネットワーク福岡倫理審査委員会において審査・承認をうけ(許可番号 14-E06)全例において本人または代諾者の同意を得たのちに行っている。個人情報に関する配慮は指針に従って適切に行っている。

C. 研究結果

研究組織によって参画希望施設に対して説明会を開催し、訓練に対する現在参画施設 13 施設、目標症例 80 例に対して、平成 26 年度末までに 74 例の登録が完了し、訓練を開始している。

D. 考察

本研究はこれまで薬物療法で、症状の進行が遅延できるとされてきた認知症に対し、より安全安価な理学療法での治療法を提案するものである。大学病院や一般病院で行う医師主導型の臨床研究と異なり、登録、指導を行う主体が、高齢者施設の職員であることから、登録方法や臨床研究に関する考え方などについてなどの指導に当初予想していた以上に時間と労力を費やした。

E. 結論

本研究は、今後増え続ける高齢者、認知症患者に対する全く新しい考えに基づいた独創的な研究である。あとわずかとなった、この ORACLE 研究の目標症例数を確保し、検査・訓練を完遂し、平成 27 年度はさらにその機序に迷走神経の活性化が関与しているという仮説を証明するために、画像診断を組み合わせた少人数での検証試験を予定している。認知症という限られた分野だけでなく、高齢化社会が直面する医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Rahmawati A, Chishaki A, Ohkusa T, Sawatari H, Hashiguchi N, Ono J, Kuroda H, Nishizaka MK, Ando S. Relationship between Sleep Postures and Sleep-Disordered Breathing Parameters in People with Down Syndrome in Japan. Sleep and Biological Rhythms (In Press)

2. Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Matsuoka F, Yoshimura C, Kuroda H, Anita Rahamawati, Hashiguchi N, Miyazono M, Ono J, Ohkusa T, Ando S. A nationwide cross-sectional study on congenital heart diseases and symptoms of sleep-disordered breathing among Japanese Down's syndrome people. *Internal Medicine* (In Press)
- 2. 学会発表**
1. Sawatari H, Hosokawa H, Ando S, Miyazono M, Nishizaka M, Takemoto M, Chishaki H, Rahamawati A, Sunagawa K, Chishaki A. Sleep Quality and Cardiac Function in Patients with Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing were Improved by Leg Thermal Therapy: SLEEP2014 (May 31-June 4, Minneapolis, U.S.A) A Novel Analysis Based on Polysomnography. *Sleep 2014 Final Program*: 143, 2014.
 2. Sawatari H, Hosokawa K, Nishizaka M, Miyazono M, Ando S, Takemoto M, Sakamoto T, Chishaki H, Sunagawa K, Chishaki A. Cardiac function and sleep quality in patients with chronic heart failure and sleep disordered breathing were improved by leg thermal therapy. *ESC Congress2014* (August 30-September 3, 2014, Barcelona, SPAIN *European Heart Journal* 35, Supplement 1: 843, 2014.
 3. Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Tokunou T, Yoshimura C, Ohkusa T, Ando S. The Accumulation of Hypoxemia, A Newly Developed Index, Well Predicts Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with Sleep Disordered Breathing. *22nd Congress of the European Sleep Research Society* (September 16-20, 2014, Talin, ESTONIA) *Journal of Sleep Research* 24, Supplement 1: 65, 2014
 4. Rahamawati Anita、樗木晶子、長尾充展、大草知子、安達一雄、吉村力、西坂麻里、安藤眞一：Magnetic Resonance Imaging Study of Pharyngeal Collapsible Sites In Obstructive Sleep Apnea Patients During Wakefulness：201,2014. 日本睡眠学会第39回定期学術集会（2014年7月3日04日徳島）
 5. 澤渡浩之、樗木晶子、西坂麻里、得能智武、吉村力、大草知子、安藤眞一：睡眠呼吸障害に伴う低酸素の蓄積と血管内皮機能障害との関連：260,2014.
 6. 吉村力、船越公太、吉川智子、吉本麻衣子、山本雲平、安達そのみ、西坂麻里、秦淳、砂川賢二、清原裕、安藤眞一：久山町健診における夜間頻尿、日中の眠気と睡眠時無呼吸症候群の大規模調査：263,2014.
 7. Rahamawati Anita、樗木晶子、長尾充展、大草知子、安達一雄、吉村力、西坂麻里、安藤眞一：Gender Difference in Pharyngeal Water Contents in Obstructive Sleep Apnea: Magnetic Resonance Imaging Study：271,2014.
- G. 知的所有権の取得状況
なし

学会等発表実績

(井手友美)

8. Shinobu Arai, Tomomi Ide, Masataka Ikeda, Katsuya Hirano, Yuka Matsuo, Kenji Sunagawa, DHRS7C NAD/NADH dehydrogenase catalytic core domain is essential cellular calcium homeostasis and cell morphology 第44回日本心脈管作動物質学会 2015年2月6日-7日 香川県高松市高松センタービル
9. 井手友美, 圧負荷・容量負荷心筋における細胞内シグナルとミトコンドリアの役割 心筋生検研究会 シンポジウム「心筋疾患 Translational Research への鍵」 2014年11月29日 ウィンク愛知
10. 井手友美 治療抵抗性心サルコイドーシスにおける免疫抑制剤併用療法 日本サルコイドーシス学会 2014年11月1日 新潟医療人育成センター ミニシンポジウム 心臓サルコイドーシスを巡る最近の進歩
11. 井手友美 循環器疾患におけるリハビリテーション～より安全でより有効なプログラムを目指して～ 第25回福岡脳卒中ケア研究会 2014年7月9日 アクロス福岡
12. 井手友美 心血管と認知機能改善をもたらす新たな迷走神経刺激方法の提案 九州大学テクノロジーフォーラム2014 2014年12月3日東京国際フォーラム
13. 井手友美 不全心筋におけるミトコンドリアの役割とエネルギーを基盤とした新たな治療戦略 第3回ミトコンドリア機能研究会 2015年1月31日 大阪北野病院
14. 井手友美 心不全の病態と最近の治療についてのトピックス 第51回循環器診療セミナーin 西宮 2014年10月16日 兵庫県西宮市ノボテル西宮

(小原知之)

1. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の実態とその治療-BPSDに対する抗認知症薬の位置づけ-. 第34回日本脳神経外科コンgres総会, 大阪市, 2014.5
2. 小原知之, 清原 裕: <シンポジウム 血管性認知症: 身体医学の視点から>血管性認知症の疫学: 久山町研究. 第29回日本老年精神医学会, 東京都, 2014.6
3. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原裕: 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
4. Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya, Yutaka Kiyohara: <シンポジウム 老年病のコホート研究> Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, つく

ば市, 2014.10

5. 小原知之: <シンポジウム 一般住民データから認知症のリスク因子の同定・介入>久山町研究のデータから: 食事パターンの影響. 日本精神予防学会, 東京都, 2014.11
6. 小原知之: <ランチョンセミナー>認知症の症状に応じた抗認知症薬の使い方. 第 67 回九州精神神経学会, 福岡市, 2014.12

(市來 俊弘)

市來俊弘 Cross talk between the hypoxia response system and angiotensin II receptor
第92回 日本生理学会大会 シンポジウム 平成27年3月23日 神戸市

(西坂 麻里)

1. Sawatari H, Hosokawa H, Ando S, Miyazono M, Nishizaka M, Takemoto M, Chishaki H, Rahamawati A, Sunagawa K, Chishaki A. Sleep Quality and Cardiac Function in Patients with Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing were Improved by Leg Thermal Therapy: SLEEP2014 (May 31-June 4, Minneapolis, U.S.A) A Novel Analysis Based on Polysomnography. Sleep 2014 Final Program: 143, 2014.
2. Sawatari H, Hosokawa K, Nishizaka M, Miyazono M, Ando S, Takemoto M, Sakamoto T, Chishaki H, Sunagawa K, Chishaki A. Cardiac function and sleep quality in patients with chronic heart failure and sleep disordered breathing were improved by leg thermal therapy. ESC Congress2014 (August 30-September 3, 2014, Barcelona, SPAIN European Heart Journal 35, Supplement 1: 843, 2014.
3. Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Tokunou T, Yoshimura C, Ohkusa T, Ando S. The Accumulation of Hypoxemia, A Newly Developed Index, Well Predicts Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with Sleep Disordered Breathing. 22nd Congress of the European Sleep Research Society (September 16-20, 2014, Talin, ESTONIA) Journal of Sleep Research 24, Supplement 1: 65, 2014
4. Rahamawati Anita, 樗木晶子、長尾充展、大草知子、安達一雄、吉村力、西坂麻里、安藤眞一: Magnetic Resonance Imaging Study of Pharyngeal Collapsible Sites In Obstructive Sleep Apnea Patients During Wakefulness : 201, 2014. 日本睡眠学会第39回定期学術集会 (2014年7月3日-4日 徳島)
5. 澤渡浩之、樗木晶子、西坂麻里、得能智武、吉村力、大草知子、安藤眞一: 睡眠呼吸障害に伴う低酸素の蓄積と血管内皮機能障害との関連 : 260, 2014.

6. 吉村力、船越公太、吉川智子、吉本麻衣子、山本雲平、安達そのみ、西坂麻里、秦淳、砂川賢二、清原裕、安藤眞一：久山町健診における夜間頻尿、日中の眠気と睡眠時無呼吸症候群の大規模調査：263,2014.
7. Rahamawati Anita、樗木晶子、長尾充展、大草知子、安達一雄、吉村力、西坂麻里、安藤眞一：Gender Difference in Pharyngeal Water Contents in Obstructive Sleep Apnea: Magnetic Resonance Imaging Study：271,2014.

認知症患者の口腔機能向上による
認知身体機能改善と介護に関する多施設研究
ORACLE-本試験

研究統括責任者
九州大学大学院医学研究院循環器内科学
講師 井手友美

作成日 2014年7月17日 vol. 1.2

目次

0. 概要	3
0-1. 目的	3
0-2. 対象	3
0-3. 試験内容	3
0-4. 予定登録数と登録期間	3
1. 研究目的	4
2. 研究(試験)の背景と意義	4
3. 被験者の選択あるいは対象	4
3-1. 適格基準	4
3-2. 除外基準	5
3-3. 中止基準	5
4. 試験の方法	5
4-1. 試験デザイン	5
4-2. 予定登録数とその根拠	5
4-3. 研究期間および登録期間	5
4-4. 追跡期間	5
4-5. 症例適格性判定方法	6
4-6. 症例登録と匿名化方法	6
4-7. 試験内容	6
4-8. パタカラエアーフィットについて	6
4-9. 試験スケジュール	7
4-10. 評価方法について	8
4-11. 他治療の併用	9
5. 予想される利益と不利益	9
6. エンドポイントの定義	9
7. 統計的事項	10
7-1. 主要評価項目と解析方法	10
7-2. 副次評価項目と解析方法	10
7-3. 最終解析	10
7-4. 統計解析対象	10
8. 倫理的事項:同意書に関すること	10
9. 健康被害発生時の対処方法	10
10. 個人情報の保護方法	11
11. 研究費とその由来	11
12. 利益相反の有無	11
13. データの二次利用について	11
14. 本研究の研究組織	11
14-1. 研究組織	11

14-2. 参加施設.....	12
15. 研究成果の発表方法	12
16. その他.....	12
16-1. 情報公開.....	12
16-2. 原資料保管について	12
17. 引用文献.....	12