

# 認知機能低下および認知症 のリスク低減

## WHOガイドライン

令和元年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業  
「海外認知症予防ガイドラインの整理に関する調査研究事業」

WHO ガイドライン『認知機能低下および認知症のリスク低減』  
邦訳検討委員会

*This translation was not created by the World Health Organization (WHO).  
WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation.*

*The original English edition "Risk reduction of cognitive decline and dementia": WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.  
License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. shall be the binding and authentic edition.*

この翻訳は世界保健機関（WHO）によってなされたものではない。  
WHO はここに書かれた内容、あるいは翻訳の正確さに対して責任を有しない。  
WHO による英語版が、拘束力のある真正な版である。

*Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 licence (CC BY-NC-SA 3.0 ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).*

一定の権利が留保されているこの著作物は、「クリエイティブ・コモンズ 表示 - 非営利 - 継承, 3.0 ライセンス (CC BY-NC-SA3.0; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>)」に基づいて利用することができる。

# 訳者序

世界保健機関（WHO）は2019年に「認知機能低下および認知症のリスク低減（Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia）」のためのガイドラインを公表した。これはその日本語版であり、厚生労働省老人保健健康増進等事業の中で設置された同ガイドライン邦訳検討委員会（次頁）が、ガイドラインの内容の検討とともに邦訳の作業を担った。

WHOはこのガイドラインを、医療や介護に従事する人たち、および、医療・介護にかかる施策や計画を立案したり管理したりする人々を対象として作成した。したがって専門的な用語、表現、構成が採用されており、内容の理解にあたっては一定の専門知識が求められる。これは、このガイドラインを、（現時点において可能な限り）医学的に厳密な内容とするためにも必要なことであった。邦訳に際しては、このWHOの意図に沿うため、できるだけ原文に近い表現を用いることに注意が払われた。

一方、WHOはこのガイドラインが世界の様々に異なる地域において、適切に用いられ有用なものとなるために、その地域の社会的、文化的な状況に適合させることを求めている。本邦に適用する場合について言えば、たとえば、食習慣における海外との違いを十分考慮する必要がある。このような部分については、邦訳検討委員会が「日本語版における注釈」を追記した。この注釈がある項目においては、必ずこれを参照していただきたい。

また、本邦と海外との違いではないが、本ガイドラインが医学・医療におけるガイドラインの本来のあり方として、エビデンスの評価において、観察研究より介入研究の結果を重視している点にも留意していただきたい（p 11の「日本語版における注釈」を参照）。そのため、認知症研究の現状もあって、多くの項目でエビデンスの質は“低”か“中”となっている。一方、それにもかかわらず“強い推奨”がなされていることがある。これはエビデンスの質が低い場合でも、推奨することが一般的に有益であって害が少ないことが確実であれば、“強い推奨”とされているからである。なお、“推奨”されている事項の実施に際して、WHOは、財政的および人的資源を含めた現場の状況に合わせて調整することも求めている。

本ガイドラインにおいて“認知機能低下”と呼んでいる状態は、脳病変に基づいて生じ、軽度認知障害、認知症と徐々に進行していくものである。脳に病変や異常が存在せず年齢とともに記憶が低下した、というものとは明確に区別されている。ここは、加齢が認知症を引き起こす疾患・脳病変の最も強い危険因子であるために誤解が生じやすい点である。単に年齢を重ねるだけでは、日常生活において支障が生じるような、すなわち、本ガイドラインが対象としている“認知機能低下”をきたすような脳の状態に陥ることはない。

WHOガイドライン『認知機能低下および認知症のリスク低減』が、この日本語版の作成により、国内で広く用いられるようになることを願っている。

WHO ガイドライン『認知機能低下および認知症のリスク低減』  
邦訳検討委員会委員一覧（五十音順）

氏名	所属先・役職名
秋山治彦	横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部 部長
池田 学	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座・精神医学分野 教授
小原知之	九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 講師
數井裕光	高知大学医学部 神経精神科学教室 教授
冨本秀和	三重大学大学院医学研究科 神経内科 教授
羽生春夫	東京医科大学 高齢診療科 教授
原 英夫	佐賀大学医学部 神経内科 教授
三村 將	慶應義塾大学 精神神経科学教室 教授
和田健二	川崎医科大学 認知症学 教授

# 著作権

WHO ガイドライン「認知機能低下および認知症のリスク低減」  
ISBN 978-92-4-155054-3

© 世界保健機関 2019

一定の権利が留保されているこの著作物は、「クリエイティブ・コモンズ 表示 - 非営利 - 継承、3.0 IGO\* ライセンス (CC BY-NC-SA3.0IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>)」に基づいて利用することができる。

上記のライセンスの定める条件の範囲内で、この著作物を、下記に示すように適切に引用した上で、非営利目的で、複製、再配布、改変することができる。どのような形の使用であっても、WHO は、いかなる特定の組織・機関、著作物・製作物事業等を支持するという示唆を与えることはない。

WHO のロゴを使用することは許可しない。もしこの著作物に変更を加えるのであれば、この著作物と同じ、もしくは同等のクリエイティブ・コモンズの許諾条件のもとに、その著作物の使用許諾を与えなくてはならない。この著作物の翻訳を行うのであれば、以下のような但書きを、ここに示す引用とともに、追記しなくてはならない。“この翻訳は世界保健機関 (WHO) によってなされたものではない。WHO はここに書かれた内容、あるいは翻訳の正確さに対して責任を有しない。元の (WHO による) 英語版が、拘束力のある真正な版である”

この使用許諾のもとに生ずる議論に関連するいかなる調停も、世界知的所有権機関の調停規則に従って行われなくてはならない。

**推奨される引用方法：** Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**出版目録データ：**(Cataloguing-in-Publication (CIP) data) は以下の URL から入手できる。  
<http://apps.who.int/iris>.

## 販売、権利、使用許諾：

WHO の出版物を購入するには以下の URL を参照すること。  
<http://apps.who.int/bookorders>  
権利と使用許諾についての質問、および商業目的での使用に要望を提出する場合は以下の URL を参照すること。  
<http://www.who.int/about/licensing>.

## 第三者に由来する素材について

この出版物に用いられている表、図、画像などの素材のうち第三者に帰属するものについては、それを再使用するにあたり、再使用の許諾が必要かどうか、そして、著作権者から許諾を得るかどうかの判断は、その素材を再使用しようとする者の責任において行うこと。この著作のうち第三者が権利を保有する部分については、その権利侵害により生ずる抗議にかかるリスクは再使用する者のみが負うこと。

## 全般的な免責

本出版物で採用されている名称表記および資料の提示は、いかなる国、地域、都市、区域もしくはその官署の法的地位に関して、またはその境界地域もしくは境界線の決定に関して、WHO としてのいかなる見解をも表明するものではない。地図上の破線は、未だ全面的な合意に達していない可能性のある境界線の概略を示したものである。

個別の企業または特定の製品について言及されている場合、それらに対して、言及されていない同業他社または同種製品に優先して、WHO が承認または推奨を与えるものではない。誤字・脱字を除き、登録商標名は頭文字を大文字にすることにより区別した。

本出版物に含まれる情報を確認するために、WHO はあらゆる適切な注意を払ってきた。しかし、本出版物は、明示または暗示を問わず、いかなる種類の保証を伴うものではない。本出版物の解釈および利用の責任は読者が負うものとする。WHO は、その利用により生じたいかなる損害についても責任を負うものではない。

意匠および配置：Erica Lefstad

印刷国：France

(以上、原文記載事項)



# 目次

序	i	4. 実行にあたっての考察	47
謝辞	ii	5. 出版、普及、および評価	49
略語一覧	iv	5.1 出版と普及	50
実施概要	v	5.2 モニタリングと評価	51
1. はじめに	1	5.3 さらなる研究への関わり	51
1.1 本ガイドラインの背景と基本的な考え方	2	5.4 将来の再評価と更新	52
1.2 関連する WHO ガイドラインおよびツール	4	文献	53
1.3 対象者となる読者	5	補遺 1. ガイドライン作成グループメンバー	61
1.4 目標および目的	5	補遺 2. 利益相反アセスメント	63
1.5 基本原則	6	補遺 3. スコーピング・クエスション	68
2. ガイドライン作成の過程	7	補遺 4. エビデンス評価の方法論	73
2.1 ガイドライン作成グループ	8	Web 上の補遺：エビデンスの概要 (WHO/MSD/MER/19.1)	
2.2 ガイドライン作成グループおよび 外部評価者の利益相反申告	8	<a href="https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/index.html">https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/index.html</a>	
2.3 外部専門家との協働	8	用語解説	78
2.4 利用可能なエビデンスの同定、 査読、および生成	8		
2.5 ガイドライン作成グループの 会合における結論の導き方	9		
2.6 文書作成と専門家による評価	10		
3. エビデンスと推奨	11		
3.1 身体活動による介入	12		
3.2 禁煙介入	15		
3.3 栄養的介入	17		
3.4 アルコール使用障害への介入	22		
3.5 認知的介入	25		
3.6 社会活動	27		
3.7 体重の管理	29		
3.8 高血圧の管理	32		
3.9 糖尿病の管理	35		
3.10 脂質異常症の管理	38		
3.11 うつ病への対応	40		
3.12 難聴の管理	43		

# 序

認知症は急速に拡大している公衆衛生の課題であり、世界中で5,000万人に影響を与えている。認知症は高齢者の障害や依存の主要な要因であり、認知症の人の介護者や家族など、影響を受ける個人の生活を破壊しうるものである。加えて、認知症のある方のケアに関わる経済的コストは2030年までに毎年2兆米ドルに上ると予想されているなど、認知症は概して、社会に大きな経済的負担をもたらす。

認知症には治療法がないものの、修正可能な危険因子に対する予防管理により、発症や進行を遅らせることは可能である。2017年5月に第70回世界保健総会で「Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia2017-2025」が採択され、できるだけ早くこの難題に対して精力的に取り組みを行うように、加盟国に対して促しがなされた。認知症リスクの低減は「Global Action Plan」に掲げる七つの戦略的行動領域の一つである。

この新しいWHOガイドラインは医療提供者、行政、政策立案者、その他の関係者に対して、公衆衛生アプローチを通じて、認知機能の低下や認知症リスクを抑制するための基礎知識を与えるものである。認知症の危険因子の大部分が非感染性疾患と共通であるため、ガイドラインにおける主要な推奨は禁煙のためのプログラム、循環器疾患のリスク低減、栄養に集約される。

認知症の人、その介護者や家族の生活がより良いものとなるように、私は、すべての関係者に対して、本ガイドラインにおける提言を最大限活用することを強く推奨する。

Dr Ren Minghui

Assistant Director-General for Universal Health Coverage/Communicable and Noncommunicable Diseases , World Health Organization

(以上、原文記載事項)



# 謝 辭

## GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP

**Chair:** Martin Prince, King's College, London, United Kingdom.

**Members:** Charles Alessi, Public Health England, London, United Kingdom; Kaarin J Anstey, University of New South Wales, Sydney, Australia; Kimberly Ashby-Mitchell, Caribbean Public Health Agency, Port of Spain, Trinidad and Tobago; Adelina Comas-Herrera, London School of Economics, London, United Kingdom; Amit Dias, Department of Preventive and Social Medicine, Goa Medical College Bambolim, Goa, India; Cleusa P Ferri, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Riadh Gouider, Razi Hospital, Faculty of Medicine, Tunis, Tunisia; Shinya Ishii, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan; Yves Joannette, Canadian Institutes of Health Research, Government of Canada; Joseph Kibachio, Ministry of Health, Nairobi, Kenya; Miia Kivipelto, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Shanthi Mendis, Colombo, Sri Lanka; Ayesha Motala, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa; Ronald C Petersen, Mayo Clinic, Rochester, United States of America; Dorairaj Prabhakaran, Public Health Foundation of India, New Delhi, India; Suzana Shahar, Universiti Kebangsaan Malaysia, Selangor, Malaysia; Ameenah Bibi Mia Sorefan, Ministry of Health and Quality of Life, Quatre-Bornes, Mauritius; Kusumadewi Suharya (Dy), Alzheimer's Disease International, Jakarta, Indonesia; Huali Wang, Dementia Care & Research Center, Peking University Institute of Mental Health, Beijing, China.

**Grade methodologist:** Corrado Barbui, University of Verona, Italy.

## EXTERNAL REVIEW GROUP

Abdullah Al Khatami, Ministry of Health, Saudi

Arabia; Emiliano Albanese, Università della Svizzera italiana, Switzerland; Alistair Burns, University of Manchester, United Kingdom; Linda Clare, University of Exeter, United Kingdom; Jacqueline Dominguez, Institute for Dementia Care Asia, Quezon City, Philippines; Hillary Doxford, 3 Nations Dementia Working Group, United Kingdom; Maelënn Guerchet, Global Observatory for Ageing and Dementia Care, King's College London, United Kingdom; Mariella Guerra, Institute of Memory, Depression and Related Disorders, Lima, Peru; Luis Miguel F Gutiérrez Robledo, Instituto Nacional de Geriátria, Institutos Nacionales de Salud de México, Mexico City, Mexico; Vladimir Hachinski, University of Western Ontario in London, Ontario, Canada; Qurat-ul Ain Khan, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan; Sebastian Koehler, Maastricht University, The Netherlands; Jaehong Lee, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Gill Livingstone, University College London, United Kingdom; Jean Claude Mbanya, Doctoral School of Life Sciences, Health and Environment, University of Yaoundé I, Cameroon; James McKillop, service user group representative, United Kingdom; Elaine Rashbrook, Public Health England, United Kingdom; Rajat Ray, National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; Helen Rochford Brennan, European Working Group of People with Dementia, Ireland; Andrew Sommerlad, University College London, United Kingdom; Kate Swaffer, Dementia Alliance International, Australia; Weili Xu, Karolinska Institutet, Finland.

## WHO GUIDELINE STEERING GROUP

**Overall coordination:** Tarun Dua, Programme Manager, Department of Mental Health and Substance Abuse; Neerja Chowdhary, Technical Officer, Department of Mental Health and Substance Abuse.

**WHO headquarters members:** Katthyana Aparicio Reyes, Department of Service Delivery and Safety; Islene Araujo de Carvalho, Department of Ageing and Life Course; Lubna Bhatti, Department of Prevention of Noncommunicable Diseases; Fiona Bull, Department of Prevention of Noncommunicable Diseases; Shelly Chadha, Department of Management of Noncommunicable Diseases, Disability, Violence and Injury Prevention; Alarcos Cieza, Department of Management of Noncommunicable Diseases, Disability, Violence and Injury Prevention; Stéfanie Fréel, Department of Mental Health and Substance Abuse; Maria Garcia Casal, Department of Nutrition for Health and Development; Angela Luzia Herscheid, Department of Mental Health and Substance Abuse; Michal Herz, Department of Mental Health and Substance Abuse; Dzmitry Krupchanka, Department of Mental Health and Substance Abuse; Artin Mahdanian, Department of Mental Health and Substance Abuse; Shanthi Pal, Department of Essential Medicines and Health Products; Anne Margriet Pot, Department of Ageing and Life Course; Gojka Roglic, Department of Management of Noncommunicable Diseases, Disability, Violence and Injury Prevention; Katrin Seeher, Department of Mental Health and Substance Abuse.

**WHO regional office advisors:** Nazneen Anwar, WHO Regional Office for South-East Asia; Dan Chisholm, WHO Regional Office for Europe; Devora Kestel, WHO Regional Office for the Americas; Sebastiana Da Gama Nkomo, WHO Regional Office for Africa; Khalid Saeed, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; Martin Vandendyck, WHO Regional Office for the Western Pacific.

**WHO evidence review and synthesis teams:**

Mariagnese Barbera, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland; Nicole A Ee, University of New South Wales, Sydney, Australia; Jenni Kumlala, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Ruth Peters, University of New South Wales, Sydney, Australia; Lidan Zheng, University of New South Wales, Sydney, Australia.

## FUNDING SOURCE

Funds received from Public Health England, United Kingdom; Centers for Disease Control and Prevention, United States of America; and the WHO Core Voluntary Contributions Account were used for the development of these guidelines.

# 略語一覧

ACE	アンジオテンシン変換酵素
AD	アルツハイマー病
ADAS-cog	アルツハイマー病評価尺度 - 認知行動サブスケール
ADL	日常生活動作
AHRQ	医療研究品質局 (米国)
ARB	アンジオテンシン受容体拮抗薬
BMI	ボディー・マス・インデックス
CCB	カルシウム拮抗薬
CI	信頼区間
CVRF	心血管系リスクファクター
CVD	心血管疾患
DALYs	障害調整生存年数
DASH	高血圧を防ぐ食事療法
DoI	利益相反申告
EMBASE	エンベース (医学・薬学の文献データベース)
ERG	外部評価委員会
GDG	ガイドライン作成グループ (WHO)
GDP	国内総生産
GRADE	推奨、アセスメント、開発と評価の等級付け (システマティックレビューや診療ガイドラインの作成の際に、エビデンスの質評価や推奨を明確なプロセスで決定するためのシステムとして国際的な任意団体が発表した方法)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IADL	手段的日常生活動作
ICOPE	高齢者のための総合ケア (WHO)
LMIC	低中所得国
MCI	軽度認知障害
MDRS	マチス認知症評価スケール
MeSH	米国国立医学図書館が定めた医学件名標目 (シソーラスメッシュ (MeSH))
mhGAP	精神保健の格差に関する行動プログラム (WHO)
MMSE	精神状態短時間検査
NCDs	非感染性疾患
NIA	国立老化研究所 (米国)
NICE	国立医療技術評価機構 (英国)
OR	オッズ比
PEN	非感染性疾患に対する介入パッケージ (WHO)
PICO	対象、介入、比較対照、アウトカム
PUFA	多価不飽和脂肪酸
RCT	ランダム化比較試験
RR	相対リスク
SMD	標準化平均差

# 実施概要

## はじめに

認知症は急速に拡大している世界的な公衆衛生の課題である。全世界で5,000万人が認知症に罹患しており、その60%が低中所得国（low- and middle-income countries ; LMIC）に住んでいる。毎年、およそ1,000万人近くの認知症患者が新規に発症している。2030年には認知症の総患者数は8,200万人、2050年には15,200万人に達すると予測されている。認知症は行政、コミュニティ、家族や個人の負担増加、経済生産性の喪失につながっている。2015年、全世界での認知症に関わる社会的費用は818億米ドル、即ち全世界の国内総生産（global domestic product; GDP）の1.1%に相当すると推定されている。

加齢は認知機能低下の最も強力な既知の危険因子であるが、認知症が加齢の生来的な、あるいは不可避の結果ではないことは重要な点である。いくつかの最近の研究によると、不活発なライフスタイル、喫煙、不健康な食事、過剰な飲酒などのライフスタイルに関連する因子が、認知機能低下や認知症と関連することが示されている。高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、抑うつなど一定の病態が認知症の発症リスクと関連する。その他の潜在的に修正可能な危険因子として、社会的孤立、知的な活動低下などがある。潜在的に修正可能な危険因子が存在するということは、認知機能の低下や認知症発症を遅らせる基本的介入の実施などの公衆衛生的アプローチを通じて、認知症予防が可能であることを意味している。

2017年5月、第70回世界保健総会（World Health Assembly）では認知症に対する公衆衛生対策の活動計画2017-2025を採択した（WHO、2017a）。本計画には七つの戦略的行動領域があり、認知症の発症リスク低減はその一つとされている。行動計画は認知症の修正可能な危険因子を減少させるエビデンス基盤を強化・共有して普及をめざす方針でWHO事務局と一致している。方針としては、認知症リスクファクターの有病率やそれ

らを低減することの影響に関して利用可能なエビデンスを創出しデータベースを構築すること、認知症リスク低減のためのエビデンスに基づく多面的介入の組織化や実行を支援することなどが挙げられる。

認知機能低下や認知症のリスク低減のための本ガイドラインは、エビデンスに基づく認知症の公衆衛生対策のための指針を作成するというWHOの方向性に沿っている。

## ガイドラインの作成法

ガイドラインの作成法のプロセスはWHOによるガイドライン作成手引書に準拠し、その内容は；

1. ガイドライン作成グループ（GDG）の人选
2. GDGメンバーの利益相反申告とピアレビュー
3. クエスチョン作成とアウトカム選定のためのスコopingレビュー
4. 利用可能なエビデンスの同定、評価、構築
5. 幅広い利害関係者からの声を反映し推奨文を制定
6. 文書を作成し、公開方法を企画

GDGは国際的な専門家集団であり、ガイドラインのスコopへの入力内容を提供し、重要クエスチョン策定のための運営グループの補佐を行った。総計で12個のPICO（population, intervention, comparison and outcome）質問を作成した。

PICO質問を決定するため、システマティックレビューのための一連の文献検索を行ってGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）システムのためのエビデンスの概要を用意した。2018年2～3月にジュネーブで開催されたWHO統括本部ミーティングの最中に、GDGは推奨を策定するためにエビデンスを議論して明確化し結果の解釈を行った。また、低中所得国におけるプロバイダーのために、介入ごとの益と害のバランス、価値と優先度、費用と資源、適切な現実的課題について考察を行った。

**強い推奨**を行う際には、GDGは介入による望ましい効果がそうでない効果を常に上回ることを確実と考えている。望ましい効果とそうでない効果のバランスが不確

実な場合、GDGは条件付きの推奨を行っている。強い推奨は、ほとんどの個人が介入を望み、それを実施すべきであることを意味する。一方、**条件付き推奨**は個々の患者について別の介入が適切である可能性があり、患者は治療介入の決定に際して助言が必要となる可能性があることを意味している。GDGメンバーはすべての推奨と評価について明確な合意に至っている。

---

## 推奨の概要

---

### 身体活動による介入；

身体活動は、認知機能正常の成人に対して認知機能低下のリスクを低減するために推奨される。

エビデンスの質；中  
推奨の強さ；強い

身体活動は、軽度認知障害の成人に対して認知機能低下のリスクを低減するために推奨してもよい。

エビデンスの質；低い  
推奨の強さ；条件による

---

### 禁煙による介入；

禁煙介入は、他の健康上の利点に加えて、認知機能低下と認知症のリスクを低減する可能性があるため、喫煙している成人に対して行われるべきである。

エビデンスの質；低い  
推奨の強さ；強い

---

### 栄養的介入；

地中海食は、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために推奨してもよい。

エビデンスの質；中  
推奨の強さ；条件による

WHOの健康食に関する推奨に準拠して、健康なバランスのとれた食事は全ての成人に対して推奨される。

エビデンスの質；低い～高い（食事の成分による）  
推奨の強さ；強い

ビタミンB・E、多価不飽和脂肪酸、複合サプリメントは、認知機能低下や認知症のリスクを低減するために推奨されない。

エビデンスの質；中  
推奨の強さ；強い（日本語版注：左記は推奨されない度合いが強いことを示す）

---

### アルコール使用障害への介入；

危険で有害な飲酒を減量または中断することを目的とした介入は、他の健康上の利点に加えて、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行われるべきである。

エビデンスの質；中（観察研究によるエビデンス）  
推奨の強さ；条件による

---

### 認知的介入；

認知トレーニングは、認知機能正常または軽度認知障害の高齢者に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質；非常に低い～低い  
推奨の強さ；条件による

---

### 社会活動；

社会活動と認知機能低下や認知症のリスクの低減との関連については十分なエビデンスはない。ただ、社会参加と社会的な支援は健康と幸福とに強く結びついており、社会的な関わりに組み込まれることは一生を通じて支援されるべきである。

---

## 体重管理；

中年期の過体重、または肥満に対する介入は認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質；非常に低い～中

推奨の強さ；条件による

---

## 高血圧の管理；

高血圧の管理は、現行の WHO ガイドラインの基準に従って高血圧のある成人に対して行われるべきである。

エビデンスの質；低い～高い（介入の種類による）

推奨の強さ；強い

---

高血圧の管理は、高血圧のある成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質；非常に低い（認知症の転帰に関して）

推奨の強さ；条件による

---

## 糖尿病の管理；

糖尿病のある成人に対して、内服やライフスタイルの是正、または両者による糖尿病の管理は現行の WHO のガイドラインの基準に従って行われるべきである。

エビデンスの質；非常に低い～中（介入の種類による）

推奨の強さ；強い

---

糖尿病の管理は、糖尿病患者に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質；非常に低い

推奨の強さ；条件による

---

## 脂質異常症の管理；

脂質異常症の管理は、脂質異常症のある中年期の成人において認知機能低下と認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質；非常に低い

推奨の強さ；条件による

---

## うつ病への対応；

現在のところ、認知機能低下や認知症のリスクを低減するために抗うつ薬の使用を推奨するエビデンスは不十分である。

成人に対する抗うつ薬や心理療法を用いるうつ病治療は、現行の WHO mhGAP ガイドラインの基準に従って行われるべきである。

---

## 難聴の管理；

認知機能低下や認知症のリスクを低減するために補聴器の使用を推奨するエビデンスは不十分である。

WHO ICOPE ガイドラインで推奨されているように、難聴を適時に発見し治療するために、スクリーニングと難聴のある高齢者への補聴器の提供が行われるべきである。

---

1

はじめに



## 1.1 本ガイドラインの背景と基本的な考え方

認知症は、以前に到達した認知レベルから日常生活動作（ADL）や社会機能に影響を及ぼす程度への低下を特徴とする疾患群であり、21世紀の健康と社会的介護にとって世界的な最重要課題の一つとなっている。

2015年時点では、全世界の5,000万人（全世界の高齢者（60歳以上）人口のおよそ5%）が認知症に罹患していた。世界中で人口が高齢化していることから、60歳以上の人口の認知症の罹患患者数は、2030年には8,200万人、2050年には1億5,200万人と指数関数的に増加すると予測されており、60歳以上の人口のうち、認知症の人の割合は5～8%になると推定されている<sup>1</sup>。これらの推移は、認知症の年齢・性別特異的有病率が経時的に一定であると仮定しているため、特に、人口動態が顕著に変化する低中所得国（LMIC）で、最も急激な上昇が予測されている。

認知症は、世界中で高齢者における身体障害や介護の主な原因となっている。そのため、認知症の個人だけでなく、介護者、家族、地域や社会にも大きな影響を及ぼす。認知症は、全世界の非感染性疾患（NCD）に起因する障害生存年数の11.9%を占めている。認知症は、政府、地域、その家族や個人にかかる支出を増加させ、経済の生産性を低下させる。全世界で認知症にかけられている年間費用は818億ドルと推定されており（OECD 2015、WHO 2017b）、費用の85%近くは医療ではなく家族介護や社会的介護と関連している（GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group 2017）。ほとんどの国の医療制度は、現在の認知症関連のニーズに対応するには施設も資源も不十分である。したがって、社会の高齢化とそれに関連する認知症有病率の上昇は、

認知症の人の介護やその家族支援において保健サービスに重大な影響を及ぼすとされている。

認知症には様々な原因や種類がある。一次性認知症（神経変性過程を根底に認知機能低下が起こり、他の病因によって直接引き起こされない認知症）には、アルツハイマー病（AD）による認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症が含まれる。アルツハイマー病は最も多い疾患であり、次に血管性認知症やレビー小体型認知症が多くみられる。特に高齢者では、二つ以上の特徴を有する混合型認知症も多くみられる。一方、前頭側頭型認知症はそれほど多くみられないものの、初老期に比較的高頻度で発症する。

二次性認知症は、HIV、頭部損傷、多発性硬化症、甲状腺疾患またはビタミンB12欠乏などの一次性認知症以外の明確な疾患により引き起こされるか、それらと密接に関連する認知症である。これらの二次性認知症における認知機能障害は、他の臓器系の症状や徴候に付随して生じることが多く、その治療は基礎疾患の管理が中心となる。

本ガイドラインでは一次性認知症を対象範囲としている。一部の疾患の早期治療は二次性認知症の発症を予防する可能性があると考えられるが、これらの二次性認知症は本ガイドラインの範囲に含めていない。二次性認知症の原因となるような特異的な疾患の多くには、予防あるいは適切な管理や治療戦略が存在し、それらによって認知症に関連する徴候や症状が効果的に低減されるためである。ただし、遅発性認知症は不均一かつ多因子性の病態であり、いくつかの因子（例えば、頭部外傷、早期のビタミンB12欠乏）は（二次性認知症だけでなく）高齢期の認知症発症にも寄与する可能性がある。

## 認知症の危険因子

認知症の修正不可能な危険因子には、遺伝子多型、年齢、性別、人種／民族性や家族歴などがある。重要なことは、年齢は認知機能低下の最も強い既知の危険因子であるが、認知症は加齢による自然な、あるいは必然的な結果ではないということである。この20年間の研究により、学歴や、運動不足、喫煙、不健康な食事およびアルコールの有害な使用などの生活習慣に関連した危険因子が認知機能障害や認知症の発症と関連していることが示されている。さらに、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、肥満やうつ病などの特定の病態は、認知症発症リスクの増大と関連している。社会的孤立や認知機能の不活発は、その他の修正可能な潜在的危険因子に含まれる。ガイドラインの視野に含まれるこれらの危険因子は、国立医療技術評価機構（英国）（NICE 2015）、米国医療研究品質庁（AHRQ）のシステムティックレビュー（Kan et al., 2017）、World Alzheimer report 2014（Prince et al., 2014）、認知症の予防、介入および介護に関するランセット委員会による報告（Livingston et al., 2017）などの最近のシステムティックレビューやガイドラインに基づいて選択された。このような修正可能な危険因子に焦点をあてたのは、これらの因子が認知症の予防や認知機能低下の進行遅延の標的となる可能性があることが根拠となっている。

## 本ガイドラインの必要性

修正可能な潜在的危険因子の存在は、認知機能低下や認知症を遅延させる鍵となる介入実施を含む公衆衛生的アプローチを通じて、認知症の予防が可能であることを意味している。

2017年5月、第70回世界保健総会は認知症の公衆衛生対策に関する世界行動計画（Global action plan on the public health response to dementia）2017-2025を承認した（WHO 2017a）。行動計画のビジョンは、認知症が予防され、認知症の人とその介護者が健康的に生活し、尊厳、尊敬、自主性や平等性を保ちながら潜在能力を発揮するのに必要な介護と支援を受けられる世界である。行動計画の目標は、認知症の人、その介護

者や家族の生活を改善し、これらの人々や地域および国に対して認知症が及ぼす影響を低減することである。行動計画は、七つの戦略的行動領域で構成されており、認知症リスクの低減はその一つである。行動計画は、認知症の修正可能な潜在的危険因子を低減できる政策的介入を支援するため、エビデンスの基礎を強化し、共有し、公表するようWHO事務局に要請している。これには、危険因子の有病率やそれらを減らすことの影響に関する利用可能なエビデンスのデータベース提供と、認知症リスク低減のためのエビデンスに基づいた多分野にわたる介入の策定と実施の支援が含まれている。本ガイドラインは、各国における認知症の発症遅延や予防に対するアプローチ策定を支援するための最初のステップを提示している。

認知機能低下や認知症のリスク低減のためのガイドラインは、認知症に対する公衆衛生対策のためのエビデンスに基づいたガイダンスを提供するというWHOの任務に沿っている。医療従事者や社会的介護の専門家の支援、特に、他の非感染性疾患と共有している修正可能な認知症危険因子を含むエビデンスに基づいた多分野にわたる性別や文化的にも適切な介入を一般集団に提供する能力を改善することにより、認知症の発症リスクを潜在的に減らせ、あるいは、認知症の進行を遅らせることが可能となる。したがって、本ガイドラインは、非感染性疾患の発生率、有病率および死亡率を低減するために各国を支援することを目的としている非感染性疾患の予防と管理の分野におけるWHOの活動とも一致している。WHOは、非感染性疾患と認知症の予防の分野で活動する国際および国立公衆衛生機関などの様々な関係者と協力している。

このガイドラインは、包括的精神衛生行動計画（Comprehensive mental health action plan）2013-2020<sup>1</sup>、非感染性疾患を予防および管理するための世界行動計画（Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases）2013-2020<sup>2</sup>、高齢化と健康に関する世界戦略・行動計画（Global strategy and action plan on ageing and

1 [http://www.who.int/mental\\_health/action\\_plan\\_2013/en/](http://www.who.int/mental_health/action_plan_2013/en/) で入手可能

2 <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/> で入手可能

health) 2016-2020<sup>3</sup>、アルコールの有害な使用を低減するための世界戦略 (Global strategy to reduce harmful use of alcohol)<sup>4</sup> および食事、身体活動および健康に関する世界戦略 (Global strategy on diet, physical activity and health)<sup>5</sup> などの WHO のそのほかの行動計画や戦略と概念的にも戦略的にも密接な相乗効果を発揮している。さらにこの活動は、「人をより中心にした」健康サービスに近づけようとする WHO の活動と一致する。最後に、この活動は、持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goal) 3 の目標 3.8 の達成、すなわち、すべての人々に対する財政リスクからの保護、質の高い基礎的な保健サービスへのアクセス、および安全で効果的かつ質の高い安価な必須医薬品とワクチンへのアクセスを含むユニバーサル・ヘルス・カバレッジ (UN 2019) の達成に貢献している。

---

## 1.2 関連する WHO ガイドライン およびツール

一般集団向けに策定されたいくつかの既存の WHO ガイドラインおよびツールは、認知機能が正常あるいは軽度認知症外 (MCI) を有する人における認知機能低下や認知症のリスクを高める可能性がある健康状態への対処に関連している。本ガイドラインを策定する際、次の WHO ガイドラインやツールを参照した。

- ・ 精神保健専門家のいない保健医療の場における精神・神経・物質使用障害のための mhGAP 介入ガイド Ver. 2.0 (mhGAP Intervention guide – Version 2.0 for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings)、Geneva: WHO, 2016.  
[http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/mhGAP\\_intervention\\_guide\\_02/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/mhGAP_intervention_guide_02/en/)
- ・ 非感染性疾患の予防と管理：資源に乏しい環境におけるプライマリヘルスケアガイドライン (Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low-resource settings)、Geneva: WHO, 2012.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf)
- ・ 資源に乏しい環境のプライマリヘルスケアにおける基本的な非感染性疾患介入策の包括的計画 (Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings (PEN))、Geneva: WHO, 2010.  
[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/pen2010/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en/)

---

3 <http://who.int/ageing/global-strategy/en/> で入手可能

4 [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/gsrhua/en/](http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhua/en/) で入手可能

5 <http://www.who.int/dietphysicalactivity/Indicators%20English.pdf> で入手可能

- 健康のための身体活動に関する国際勧告 (Global recommendations on physical activity for health)、Geneva: WHO, 2010.  
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>
- 高齢者のための総合ケア (ICOPE)：地域レベルで高齢者の身体的および精神的能力を改善するための介入に関する推奨事項 (Integrated care for older people (ICOPE): Recommendations on interventions to improve physical and mental capacities of older people at community level)、Geneva: WHO, 2016.
- プライマリヘルスケアにおいて心血管疾患を管理するための技術パッケージ：エビデンスに基づく治療プロトコル (HEARTS Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: evidence-based treatment protocols)  
[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/hearts/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/hearts/en/)
- 高齢者にやさしい世界の都市ガイド (Global age-friendly cities: a guide)、Geneva: WHO, 2007.  
[http://www.who.int/ageing/publications/Global\\_age\\_friendly\\_cities\\_Guide\\_English.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/Global_age_friendly_cities_Guide_English.pdf)
- 健康的な食事に関する推奨事項 (Recommendations on healthy diet)、Geneva: WHO, 2019.  
<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- プライマリケアでタバコ依存を治療するための医療制度の強化 (Strengthening health systems for treating tobacco dependence in primary care)、Geneva: WHO, 2013.  
[http://www.who.int/tobacco/publications/building\\_capacity/training\\_package/treatingtobacco\\_dependence/en/](http://www.who.int/tobacco/publications/building_capacity/training_package/treatingtobacco_dependence/en/)
- 人を中心とした包括的保健サービスの枠組み (Framework on integrated people-centred

health services)、Geneva: WHO, 2016.

[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_39-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_39-en.pdf?ua=1)

これら既存の WHO ガイドラインやツールは、本ガイドラインの範囲に含まれるいくつかの介入に対応しているが、アウトカムとして認知機能低下や認知症を含んでいない。本ガイドラインが他のガイドライン（例えば、MCI 患者の認知介入に関する推奨事項を提供する ICOPE ガイドライン）と重複している場合には新しい推奨事項を策定せず、これらの既存推奨事項を参照した。したがって、本ガイドラインは既存の WHO ガイドラインやツールを補完するが、それらと重複する内容を含むものではない。

### 1.3 対象者となる読者

本ガイドラインは主に、外来患者／入院患者の基本的なサービスを含むレベル 1 またはレベル 2 の施設または地域レベルで働く医療提供者を対象としている。医療提供者は医師、看護師、あるいはそのほかの医療従事者の幹部がなりうる。本ガイドラインは組織のあらゆるレベルの品質改善チームに利益を与えるであろう。

加えて、ガイドラインおよびその派生物は、一般集団だけでなく、国内および国際レベルでの政策立案者、保健医療計画立案者やプログラム管理者にとっても有益である。

### 1.4 目標および目的

- 一般集団における認知機能低下や認知症の発症の遅延または予防のため、生活習慣行動および介入に関するエビデンスに基づいた推奨事項を提供すること。
- 認知機能低下や認知症の発症の遅延または予防のため、特定の身体的および精神的健康状態の管理に関するエビデンスに基づいた推奨事項を提供すること。

本ガイドラインは、認知症の公衆衛生対策に関する世界行動計画 (Global action plan on the public health response to dementia) 2017-2025、包括的精神衛生行動計画 (Comprehensive mental health action plan) および WHO の精神保健の格差に関する行動プログラム (Mental Health Gap Action Programme

(mhGAP))<sup>6</sup>、非感染性疾患を予防および管理するための世界行動計画〔Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases〕2013-2020<sup>7</sup>、高齢化と健康に関する世界戦略・行動計画〔Global strategy and action plan on ageing and health〕2016-2020<sup>8</sup>、アルコールの有害な使用を低減するための世界戦略〔Global strategy to reduce harmful use of alcohol〕<sup>9</sup>、ならびに食事、身体活動および健康に関する世界戦略〔Global strategy on diet, physical activity and health〕<sup>10</sup>の施行を促進するため、エビデンスに基づいた最新のWHO推奨事項を提供している。

## 1.5 基本原則

以下の原則は、ガイドライン策定の方針であり、本ガイドラインの実施の際にも指針とすべきものである。

- ・ ガイドラインは、認知症の公衆衛生対策に関する世界行動計画〔Global action plan on the public health response to dementia〕2017-2025に概説

した目標、ならびに非感染性疾患による早期死亡の低減と精神衛生および福祉の推進に焦点を当てている持続可能な開発目標〔Sustainable Development Goal〕の目標3.4（UN 2019）の達成を促進するものでなければならない。

- ・ ガイドラインの策定プロセスや策定後の実施は、認知機能低下や認知症のリスクがある人の健康水準を平等にする権利を具体的に促進し、その積極的な関与を促進するものでなければならない。
- ・ 推奨事項は、烙印や差別の削減、健康および社会的介護サービスを求める障壁の削減、治療の選択における十分な情報に基づいた意思決定の確保など、認知機能低下や認知症の人の人権を保護するための努力とともに実施されなければならない。

推奨事項の実施は、財政的および人的資源の利用可能性を含めて現場の状況に合わせて調整すべきである。ただし、ガイドラインで扱われている不平等はあらゆる国で共通してみられており、保健サービスの中で優先事項とすべきである。

6 [http://www.who.int/mental\\_health/action\\_plan\\_2013/en/](http://www.who.int/mental_health/action_plan_2013/en/) で入手可能

7 <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/> で入手可能

8 <http://who.int/ageing/global-strategy/en/> で入手可能

9 [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/gsrhua/en/](http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhua/en/) で入手可能

10 <http://www.who.int/dietphysicalactivity/Indicators%20English.pdf> で入手可能

# 2

## ガイドライン作成の過程

このガイドラインの作成は、WHO のガイドライン作成ハンドブック（第 2 版、<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/js22083en/>）に従って行われた。

その過程には、以下の段階が設定されていた。

## 2.1 ガイドライン作成グループ

WHO 精神保健・物質乱用部が中心となり、これに WHO 地域事務所、および関連する WHO 部署、およびプログラムからの代表者が加わり WHO のガイドライン統括委員会（guideline steering group）が組織された。ガイドライン統括委員会はガイドライン作成に必要な全ての支援を行った。次に二つのグループ、すなわちガイドライン作成グループ（GDG）と外部評価委員会（external review group ERG）が組織された。GDG には、ガイドラインの対象となる領域に関する学際的な専門知識を有する学者と臨床医からなる有識者が含まれていた。その人選には、地誌的多様性と性別のバランスが考慮された（補遺 1 参照）。

ガイドライン作成方法に関する幅広い経験と他のガイドライン作成グループへの参加経験があり、この分野で尊敬されている研究者が委員長に選ばれた。GDG メンバー候補者は、WHO の利益相反申告書を完成させるよう求められた。そしてその申告書は統括委員会によって審査された。

## 2.2 ガイドライン作成グループメンバーと外部評価者による利益相反申告

全ての GDG メンバー、すなわち研究論文を査読する者とシステムティックレビューチームのメンバーは、ガイドライン作成のためのエビデンスの査読を行う前に、利益相反申告を完了するよう求められた。GDG 会議への参加依頼状は、利益相反申告書が審査され承認された後に送付された。GDG メンバーは、秘密保持も求められた。利益相反申告書が届き次第、WHO 事務局は、インターネットやデータベースサーチによって得た追加情報とともに利益相反申告書を審査して、利益相反の有無を評価した。そしてもしも利益相反があれば、マネジメントプランが必要か否かを評価した。これらの過程

を経て GDG メンバーが最終決定された。この GDG 会議への参加が検討されているメンバーの氏名と略歴は、GDG 会議が開催される前に公開されパブリックコメントが募られた。

GDG 会議の開始時に、GDG メンバー各々の利益相反申告書が開示された。また GDG メンバーと外部協力者は、関連する利益相反に変更が生じた際には、WHO 事務局に知らせて更新するように指示された。利益相反の申告については、ジュネーブでの顔合わせの会議の前にも、相反の可能性がないか再度調査された。大きな利益相反を有するメンバーはいなかった。決定プロセスの全てが文書として残された（補遺 2 参照）。

## 2.3 外部専門家との協同

スウェーデンのストックホルムにあるカロリンスカ研究所のアルツハイマー研究センター、およびオーストラリアのニューサウスウェールズ大学心理学部と神経科学研究所は、エビデンスの査読と統合作業を行い、本ガイドラインの作成を支援した。

## 2.4 利用可能なエビデンスの同定、査読および生成

対象者、介入、比較対照、アウトカム（PICO）を決めるべき質問を特定するためのスコーピングレビュー（研究の範囲を評価する予備的な文献レビュー）は、修正可能な危険因子の同定、および認知機能低下、あるいは認知症に対する介入を対象に行われた。これらの介入は、前記したすでに作成済みの WHO ガイドライン、例えば、「非感染性疾患の予防と制御：限られた資源環境におけるプライマリヘルスケアのための非感染性（PEN）疾患への介入のためのパッケージ」や「高齢者のための総合ケア（ICOPE）ガイドライン」でもまとめられている。しかし、これらのガイドラインのアウトカムとして、認知機能の低下や認知症は含まれていない。

認知症の予防、介入、およびケアレポートに関するランセット委員会は、最近の要約報告書の中で、明らかになってきた認知症の危険因子と介入に関する情報を要約している（Livingston et al., 2017）。この一連のシステムティックレビューで報告された危険因子と介入に

は、教育、運動、社会交流の維持、減煙、および難聴、うつ病、高血圧、糖尿病、肥満に対する管理が含まれている。米国国立衛生研究所の国立老化研究所（NIA）が要請し、かつ支援した別のシステマティックレビューでも、危険因子と介入に関するエビデンス、特に認知トレーニング、血圧管理、運動の重要性を確認した（Kane et al., 2017）。これらのレビューで報告された介入は、本ガイドラインでも PICO の質問を構築する際の基本とした。

先行するガイドラインの対象者は、正常な認知機能を有する成人と軽度認知障害の人と考えられた。軽度認知障害という用語は、記憶の障害、学習困難、および少し長い時間、課題に集中する能力の低下を特徴とし、その低下が健常老化で予想される程度を超えた状態である。精神的タスクを試みると、しばしば著明な精神的疲労感を感じ、また新規学習においては、客観的には成功していても、主観的には難しいと感じている。これらの症状はどれもそれほど重篤ではないため、認知症の診断を下すことはできない。しかし軽度認知障害と診断された人は、認知症に進行するリスクが高くなる。これらのガイドラインに軽度認知障害の成人を含めることによって、何らかの介入で認知機能低下の進行、つまり軽度認知障害から認知症への移行を遅らせることが可能になるであろう。

これらのガイドラインの適応範囲は、認知機能低下または認知症発症の予防 / リスク低減である（関心とされている主たるアウトカム）。認知機能低下は、注意機能、記憶機能、またはより高いレベルの認知機能（注意、言語、推論を含む）の明らかで測定可能な喪失または異常と定義される。認知症は、認知機能低下やその他の症状を含む症候群で、ICD-10 基準に基づいて診断することができる。認知症には、記憶低下と記憶以外の少なくとも一つの機能、例えば熟練した運動（肢節運動失行）、言語（失語症）、または実行機能（計画、注意、抽象的推論など）の低下を伴う。この低下は、以前のその人の行動からの変化として捉えられ、またこの低下によって社会的機能や職業的機能を損なっているべきである。背景のセクションで述べたように、我々が本書で認知症という用語を使用する際には、原発性または神経変性疾患による認知症を指している。

GDG は、ガイドラインの適応範囲に関する情報を提供し、統括委員会が主要な質問を作成する支援を行った。そして 12 の PICO 質問が作成された（補遺 3）。

アウトカムは GDG メンバーによって、重要性に従って「重大」、「重要」、「重要でない」のどれかに評定された。そして重大、あるいは重要と評定されたアウトカムが、PICO に加えるために選択された。GDG との定期的な連絡は電子メールで、議論は電話会議で行われた。

システマティックレビューチームは、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対する認知機能低下や認知症のリスクを低減する介入（PICO 質問の中で概説したように）に関するエビデンスをレビューするためのプロトコルを開発した（補遺 4）。PICO の各々の質問ごとに、関連する既存のシステマティックレビューが同定された。統括委員会は、システマティックレビューの多面的評価（AMSTAR）のためのチェックリストを使用して、既存のレビューの質の評価を行った。高い質を有していることがわかったシステマティックレビューに関しては、最新のエビデンスが使用されていることを確認するために、適時性についても評価された。

「推奨、アセスメント、開発と評価の等級付け（GRADE）方法論」（Guyatt et al., 2011）、およびガイドライン作成のための WHO ハンドブックを、エビデンスプロファイルを作成するために使用した。エビデンスの質評価は、研究デザイン、すなわち、RCT（ランダム化比較試験）か観察研究か、バイアスリスク、非一貫性、間接性、不正確性、および出版バイアス、を考慮して GRADE に従って行われた。エビデンスは、高い、中、低い、または非常に低いいずれかに評定された。

## 2.5 ガイドライン作成グループの会合における結論の導き方

GDG は、2018 年 7 月 2～3 日にジュネーブの WHO 本部で会合を持った。エビデンスのレビューは事前を送付され、その会議中のプレゼンテーションで要約が説明された。GDG メンバーは、WHO 事務局が作成したドラフトに基づいて推奨を作成するために、エビデンスについて議論し、ポイントを明らかにし、結果を解釈した。GDG は、各介入の益と害のバラ



ンス、個人の価値や好み、コストとリソース活用、低中所得国の医療提供者の介入に対する受け入れやすさ、実現可能性、公平性と人権への影響を考慮しながら、GRADE Evidence-to-Decision (EtD) フレームワーク (Alonso-Coello et al., 2016) に基づいて、正常の認知機能を有した成人、または軽度認知障害の成人における推奨の妥当性を検討した。リソースの制約を決定するための調査や正式な費用対効果の調査は行われなかったが、これらに関する議論には、GDG メンバーの専門知識と経験が活用された。公平性と人権については、特に低中所得国で行われた研究を含むデータベースを検索し、ある特定のサブグループでデータの乖離がないかを検討することで、配慮された。経済状況、雇用または職業、教育、居住地、性別または民族などが異なるサブグループの人々に異なる効果が介入によって認められる可能性が GDG によって検討された。

これらの事項を考慮した上で、強力な推奨を行う際には、GDG は、介入の望ましい効果が望ましくない効果を上回ると確信していた。望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて不確実な場合には、GDG は条件付きの推奨を行った。強い推奨は、ほとんどの個人が介入を望み、それを受け取るべきであることを意味するが、条件付きの推奨は、個々の患者に異なる選択肢が

適切であり、決定には支援が必要かもしれない。エビデンスの質は低いか、非常に低い場合でも、推奨が一般的に益をもたらすと合意でき、かつ害を上回ると考えられれば、依然として強い推奨となる場合もある。意見の相違が生じた場合、委員長と方法論者は、争点がデータの解釈に関連することか、推奨が策定された方法に関連することかを確認することとなっていた。もしも合意に達しなかった場合は、GDG メンバーは 70% の多数決に同意し決定した。会議に出席した WHO スタッフメンバー、およびエビデンスの収集とレビューに関与したその他の外部技術専門家は、投票から除外された。GDG メンバーは、すべての推奨と評価について合意に達し、投票は不要であった。

---

## 2.6 文書作成と専門家による評価

WHO スタッフと GDG によって作成されたガイドラインとエビデンスプロファイルの草案は、外部評価委員会と統括委員会に回覧された。外部評価委員会の役割は、推奨を変更するのではなく、エラーや欠落データを特定し、明確さ、設定固有の事項、実施への示唆についてコメントすることであった。すべての情報と発言が議論され、メールで GDG と合意に至った。

# 3

## エビデンスと推奨

この章では、次に掲げる事項により示される各 PICO 質問を概説する。

- ・ 背景
- ・ 推奨
- ・ その他の考察
- ・ 推奨の裏付けとなるエビデンス
- ・ 統合されたエビデンスと EtD テーブルに挙げられた基準に基づく推奨の根拠

GRADE テーブルと EtD テーブルを含む各 PICO 質問のエビデンスプロファイルは、Web 上の補遺に掲載されている。

### 日本語版における注釈

本ガイドラインにおけるエビデンスレベルの検討には、介入研究と観察研究の結果が用いられている。また、本ガイドラインは観察研究と比べ因果関係の実証に優れる（エビデンスレベルが高い）介入研究の結果を優先してエビデンスレベルを決定している。しかし、性質の異なる研究手法であるため、本ガイドラインの解釈には注意が必要である。

観察研究とは、認知症のない集団を追跡して追跡開始時に測定した危険因子レベルと追跡期間中の認知症発症との関係を検討する研究手法であり、因果関係エビデンスレベルは中等度とされている。

介入研究とは、認知症のない集団を危険因子について治療を行った介入群と行わなかった非介入群とに分けて追跡し、介入群と非介入群における認知症発症を比較する研究手法であり、因果関係実証のエビデンスレベルは高い。

全ての検討で介入研究を実施できることが理想であるが、下記に記すような問題点を克服できないため、認知症の介入研究はかなり少なく、十分な研究成果も得られていない。そのため、本書におけるエビデンスレベルのほとんどが小から中程度となっている。

### 介入研究の問題点

- ▷ 健康志向の高い（認知症を発症しにくい）人が集まりやすい。
- ▷ 莫大な研究費（数億円）が必要
- ▷ 標準化された評価・診断を実施できる研究デザインとマンパワーが必須
- ▷ 追跡期間が半年から数年と極めて短いため、結果が過小評価されてしまう（認知症発症前に研究が終了）
- ▷ 非介入群における認知症発症という倫理的問題への対応

### （補足）認知症の疫学研究自体の問題点

- ▷ 認知症者ほど調査には参加しない（疾患への偏見）
- ▷ 認知症疾患では一般的に発病から発症に至るまでに 10-20 年要するため、長期間の追跡が必要
- ▷ 認知症を正確に診断できる医師で疫学研究に精通している者はかなり少ない
- ▷ 認知症のみで病院を受診する高齢者はまだまだ少ないため、介護保険情報のみで認知症イベントの全てを把握することは困難

## 3.1 身体活動による介入

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、身体活動による介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の成人(年齢 18 歳以上)

### 介入：

身体活動による介入（有酸素運動、筋力トレーニングあるいは複合的な身体活動）

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

## 推奨と考察

### 推奨 1：

身体活動は、認知機能正常の成人に対して認知機能低下のリスクを低減するために推奨される。

エビデンスの質：中

推奨の強さ：強い

### 推奨 2：

身体活動は、軽度認知障害の成人に対して認知機能低下のリスクを低減するために推奨してもよい。

エビデンスの質：低い

推奨の強さ：条件による

## 背景

身体的に活動的なライフサイクルは、脳の健康とつながっている。追跡期間が 10 年を超える大規模な観察研究において、身体活動を有する群は有さない群に比べ認知機能低下、認知症、血管性認知症、アルツハイマー病などの発症リスクが低かった (Gallaway et al., 2017; Hamer & Chida, 2009; Sofi et al., 2011; Stephen et al., 2017)。特に、最も活動的な身体運動は予防効果も最も高いように思われる (Hamer & Chida, 2009; Sofi et al., 2011)、身体活動が脳の健康に良い影響を及ぼすのは、身体活動が脳の構造に良い影響を与える可能性があるからである (Rovio et al., 2010)。

両者の関係におけるその他のメカニズムは間接的な影響である可能性が高く、具体的には身体運動が高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロールといった介入可能な心血管病リスク因子 (CVRFs) に対して良い影響を与えるのと同様に、免疫機能の活性化、抗炎症作用、そして神経栄養因子の増加といった他の生物学的メカニズムも考えられる。身体活動による介入については、WHO の「健康のための身体活動に関する国際勧告」(2010) に記載されている。

## WHO の健康のための身体活動に関する国際勧告（2010）

(<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>)

以下は 65 歳以上の成人への推奨の抜粋である。

65 歳以上の成人にとって、身体活動とは、日課や家庭・地域社会と結びついたレクリエーションや余暇を使って身体を動かすこと。通勤などの移動（徒歩、自転車）、仕事、家事、遊び、ゲーム、スポーツなどを含む。持久力、筋力、骨の健康向上や、非感染性疾患の発症、うつ病、認知機能低下のリスク低減のために、下記の項目が推奨される。

1. 65 歳以上の成人は、週あたり 150 分の中強度有酸素運動、週あたり 75 分の高強度有酸素運動、または、同等の中～高強度の運動を組み合わせた身体活動を行うこと

### 日本語版における注釈

具体的な運動の例として、以下厚生労働省の HP を参照

- (1) . <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/exercise/ys-004.html>
- (2) . <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xp1e-att/2r9852000002xpqt.pdf>  
((2) . は特に P6-8 を参照)

2. 有酸素運動は 1 回につき、少なくとも 10 分以上続けること
3. さらに健康効果のため、中強度有酸素運動を週 300 分に増やすこと。または週 150 分の身体活動を高強度の有酸素運動にすること。または、同等の中～高強度の身体活動を組み合わせる行うこと
4. この年齢群に属する高齢者で運動制限を設ける場合には、バランス能力を向上させ転倒を防ぐための身体活動を週 3 日以上行うこと
5. 筋力トレーニングは週 2 回以上、主要な筋肉群を使うトレーニングをすること
6. 健康状態によって、高齢者がこれらの推奨する身体活動を実施できない場合は、身体能力や健康状態の許容範囲で可能な限り活動的であること

以上、すべての年齢群において、上記に推奨する身体活動を実施することや、活動的であることでの健康上の利益は、身体活動で引き起こされる有害事象や危険性を上回る。推奨される週 150 分の中強度の身体活動において、骨格筋の損傷や怪我はまれである。集団ベースのアプローチ方法では、骨格筋の怪我を低減させるために、適度な身体活動から徐々に量・強度とも増やしていくことが適切であると考えられる。

## その他の考察

- ・ 運動は誰でも簡単にすることができ、広範囲にわたる恩恵が受けられる
- ・ 有酸素運動は身体活動による恩恵の鍵となる

## 支持するエビデンスと根拠

身体活動による介入（有酸素運動、筋力トレーニングまたは多くの要素を含む身体活動など）に関して、6つの異なる身体活動への介入について4本のシステムティックレビューを特定した（Barha et al., 2017; Barreto et al., 2017; Northey et al., 2018; Song et al., 2018）。

1. 認知機能が正常な成人に対して、有酸素運動介入 対 通常のケア、または介入なし
2. 認知機能が正常な成人に対して、運動トレーニング介入 対 通常のケア、または介入なし
3. 認知機能が正常な成人に対して、複合的な運動介入 対 通常のケア、または介入なし
4. 軽度認知障害者に対して、有酸素運動介入 対 通常のケア、または介入なし
5. 軽度認知障害者に対して、運動トレーニング介入 対 通常のケア、または介入なし
6. 軽度認知障害者に対して、複合的な運動介入 対 通常のケア、または介入なし

健康な成人に関しても、身体活動による介入は認知機能にポジティブな効果を与えることを示す中の質のエビデンスがある。一方、身体活動は軽度認知障害と認知症のリスクに悪影響しないことを示す低～中の質のエビデンスがある。

軽度認知障害の人については、身体活動への介入が認知機能にポジティブな効果があることを示すエビデンスがあるが、質的には低いものである。ただし、これらの利点は、すべての認知機能領域で一貫しているわけではない。

筋力トレーニングよりも有酸素トレーニングの方が効果の程度は大きく、認知機能正常の人の方が軽度認知障害の人よりも効果が強い（とくに有酸素トレーニング）、ということを示すエビデンスがある。

ガイドライン作成グループ（GDG）は、身体活動の望ましい効果が望ましくない効果を上回っていると結論づけた。全体的に、低～中の質のエビデンスにより、身体運動が認知機能に少なからず有益な効果をもたらすことが示されている。軽度認知障害者でも、弱いエビデンスではあるが、運動の認知機能への恩恵が示唆される。これらの介入の効果は、主に有酸素運動によるものと思われる。エビデンスの質に基づいて、認知機能正常の人には強く身体活動の介入が勧められ、軽度認知障害の人には条件付きの介入が勧められた。

## 3.2 禁煙治療

喫煙している認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、禁煙介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の喫煙している成人

### 介入：

禁煙介入（行動療法やニコチン代替療法、bupropion、バレニクリンなどの薬物療法）

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

タバコ依存は世界的に予防可能な死亡の主な死因であり、年間推定 500 万人が喫煙により死亡し（WHO、2011 年）、さらに世界的な医療費は数十億米ドルに及ぶ（Lightwood et al., 2000）。タバコは、多くの種類の癌、心血管疾患（CVD）とその危険因子、呼吸器疾患（米国保健福祉省、2004 年）を含む多くの疾病の主要な危険因子であり、禁煙によりこれらの健康リスクを大幅に減少することが証明されている（Pirie et al., 2013）。禁煙は、喫煙を続ける場合と比べて、うつ病、不安、ストレスを軽減し、気分と生活の質の改善にも関連している（Taylor et al., 2014）。

タバコ依存症は、認知症や認知機能低下（Durazzo et al）だけでなく、他の障害や高齢者のフレイル（虚弱）や作業能力など加齢に伴う状態にも関連している（Amorim et al., 2014; Kojima et al., 2015）。

タバコ依存症の治療は行動的・心理的療法と様々な薬物治療のいずれかまたは両方を用いるなど非常に多様である。非薬物療法は、様々な結果をもたらす可能性がある（Niaura, 2008）。カウンセリングは最も頻繁に使用されるアプローチだが、マインドフルネスベースのアプローチ、認知行動療法、行動活性化療法、動機付け面接、不測の事態への対処、喫煙への曝露 / 嫌悪感など、他のアプローチも検討されている。禁煙のための薬物療法の中で、ニコチン代替療法、ブプロピオンおよびバレニクリンが最も一般的であるが、全体的に治療効果は低く、副作用が主な問題である（Gómez-Coronado et al., 2018）。非薬物療法と薬物療法の組み合わせは、禁煙を支援する上で最も効果的である（Gómez-Coronado et al., 2018）。

## 推奨と考察

### 推奨：

禁煙介入は、他の健康上の利点に加えて、認知機能低下と認知症のリスクを低減する可能性があるため、喫煙者  
している成人に対して行われるべきである。

エビデンスの質：低い

推奨の強さ：強い

## その他の考察

- ・ タバコ依存症に関する WHO トレーニングパッケージに記載されている提言に沿って、喫煙者には禁煙することを推奨する。喫煙の防止、禁煙の促進、タバコ依存症の診断と治療を目的とした適切なプログラムは、確立されなければならない。[\(http://www.who.int/tobacco/publications/building\\_capacity/training\\_package/treatingtobaccodependence/en/\)](http://www.who.int/tobacco/publications/building_capacity/training_package/treatingtobaccodependence/en/) 治療には、薬物療法（例えば、ニコチン代替療法、ブプロピオン、バレニクリン）だけでなく行動療法も含まれる。
- ・ 個人レベルの治療は、集団レベルの禁煙プログラムと同様に行われるべきである。

## 支持するエビデンスと根拠

禁煙に対する介入と介入なしの試験を比較するシステムティックレビューは確認されていない。

喫煙が認知機能障害と認知症の危険因子であることを示す多くの観察研究によるエビデンスが報告されている。これらの研究は、喫煙（中年期を含む）と認知症、または老年期の認知機能低下との関連を示している（Beydoun et al., 2014; Di Marco et al., 2014; Lafortune et al., 2016; North et al., 2015; Xu et al., 2015; Zhong et al., 2015）。薬物療法の有害事象の報告は少ない（Motooka et al., 2018）。したがって、禁煙を目的としたあらゆるタイプの治療は、有害よりも有益である可能性が高い。

喫煙は実質的な害があり、喫煙と認知症のリスクの増加に関する疫学的 / 観察研究によるエビデンスはブラッドフォード・ヒルの因果関係の基準のほとんどを満たしているため、実験的介入試験のデータはないが、GDG は強い勧告を行っている（Lafortune et al., 2016）。確たるエビデンスがあり、母集団に起因するリスクは高く、様々な設定と研究デザインで再現性があり、具体的であり、用量反応効果を示している。さらに、時間性（中年期の喫煙は後期認知症のリスクが高いことと相関していること）（Lafortune et al., 2016）、一貫性（実験室での実験結果は観察研究によるエビデンスと一致していること）（Durazzo et al., 2014 年）および機械論的（機構学的）なエビデンスは、喫煙が脳を損傷し、その後の認知機能低下に関与することを示唆している。

## 3.3 栄養的介入

### 3.3a

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、栄養補助食品などの栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

#### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の成人

#### 介入：

栄養補助食品（ビタミン B、抗酸化物、オメガ-3 イチヨウなど）

#### 比較：

通常のケアやプラセボ、またはある治療と別の治療

#### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 3.3b

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、健康的な食事パターン（地中海食など）のような栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

#### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の成人

#### 介入：

健康的な食事パターン（地中海食など）

#### 比較：

通常のケアまたは介入なし

#### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

## 背景

健康的な食事は生涯を通して、最適な発達という面でも、健康維持と非感染性疾患の予防という面でも、極めて重要な役割を果たしている。過去に行われた食事による介入研究では、食事の変化が、糖尿病（Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Tuomilehto et al., 2001）や脳血管疾患（Rees et al., 2013）のような認知症リスクを高める多くの病的状態の予防に関わっていることが実証されている。動物モデルから、食事要因と認知症を発症させる神経病理学的変化とを結び付ける多様な経路がメカニズムとして示唆されている（Swaminathan & Jicha, 2014）。したがって、認知症の発症には、食事要因が直接的なものや他の危険因子に対する役割を介したものの両者が関与しており、



健康的な食事が認知障害を予防する可能性は大きい。

地中海食は、認知機能や全身への関連について、最も広く研究された食事アプローチである。観察研究による幾つかのシステマティックレビューでは、地中海食を順守すると、軽度認知障害やアルツハイマー病のリスクを低下させたが、そうでない場合は低下させなかったと結論づけている (Singh et al., 2014; Wu&Sun, 2017)。さらに、認知機能正常者においては、地中海食の順守は良好なエピソード記憶や全般的認知機能と関連していた (Loughrey et al., 2017)。良好な認知機能と関連する他の有望な食事アプローチには、高血圧を防ぐ食事 (DASH) (Berendsen et al., 2017; Morris et al., 2015a; 2015b; Wengreen et al., 2013) や神経変性抑制のための脳の健康に特化した地中海食 -DASH 食 (MIND) がある。

個々の食品と栄養素については、果物と野菜 (Jiang et al., 2017; Wu et al., 2017) と魚類 (Bakre et al., 2018; Zhang et al., 2016) の摂取と認知症リスクの低下との関連性は最も一貫性が高い。多くの研究において、魚を多く摂るほど、健康な参加者の記憶力低下が抑えられている (Samieri et al., 2018)。多価不飽和脂肪 (魚由来) の摂取 (Zhang et al., 2016) も同様である。認知症や認知機能障害のリスクの低下に関連づけられている他の食品と栄養素としては、ナッツ、オリーブオイル、コーヒーがある (Solfrizzi et al., 2017)。葉酸、ビタミン E、カロチン、ビタミン C、ビタミン D に関するエビデンスも報告されているが (Balion et al., 2012; Dangour et al., 2010; Rafnsson et al., 2013; Travica et al., 2017)、結果は一貫していない。

### 日本語版における注釈

食文化が大きく異なるわが国では、地中海式食、DASH 食を国民に導入することは難しい。主食 (米) に偏らず、主菜や副菜をしっかりとってバランスの良い食事が認知症の発症リスク軽減につながることを報告したわが国での観察研究の結果を参照。

Ozawa M, et al: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. Am J Clin Nutr 97: 1076-1082, 2013.

## 推奨と考察

### 推奨 1 :

地中海食は、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために推奨してもよい。

エビデンスの質 : 中

推奨の強さ : 条件による

### 日本語版における注釈

本書では、この食事法を強く推奨しているが、WHO の推奨する食事パターンと認知症発症の関係を示した研究はなく、あくまで認知機能低下との関連を見た研究結果だけでコメントしているため、誤解のないように注意する必要がある。

### 推奨 2 :

WHO の健康食に関する推奨に準拠して、健康なバランスのとれた食事は全ての成人に対して推奨される。

エビデンスの質 : 低い~高い (食事の成分による)

推奨の強さ : 強い

### 推奨 3:

認知機能低下や認知症のリスクを軽減するため、ビタミン B、E、多価不飽和脂肪、複合サプリメントは推奨されない。

エビデンスの質：中

推奨の強さ：強い

## 健康的な食事に関する WHO 勧告

(<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>)

成人について、WHO ガイドラインは次のことを推奨している。

### 健康的な食事の内容：

- ・ 果物、野菜、豆類（レンズ豆、豆など）、ナッツ、全粒穀物（未加工のトウモロコシ、キビ、オート麦、小麦、玄米など）
- ・ 1日あたり最低 400 g（5人前）の果物と野菜。ジャガイモ、サツマイモ、キャッサバ、その他のでんぷん質の根菜は果物や野菜に分類されない。
- ・ 1日あたり約 2,000 キロカロリーを摂取する健康体重の人の場合、総エネルギー摂取量のうち遊離糖類からの摂取量は 10%未満であること（50 g または小さじ約 12 杯に相当）。しかし、理想的には総エネルギー摂取量の 5%未満とすると、さらに健康上の利益が得られる。ほとんどの遊離糖類は製造業者や料理人や摂取者が食品や飲料に添加し、また蜂蜜、シロップ、果汁、濃縮果汁に天然の糖として含まれている。
- ・ 総エネルギー摂取量のうち、脂肪からのエネルギー摂取量は 30%未満であること。不飽和脂肪酸（魚、アボカド、ナッツ、ヒマワリ、キャノーラ、オリーブオイルに含まれている）は、飽和脂肪酸（脂肪の多い肉、バター、ヤシ、ココナッツオイル、クリーム、チーズ、ギー、ラードに含まれている）やあらゆる種類のトランス脂肪酸（加工食品、ファストフード、スナック食品、揚げ物、冷凍ピザ、パイ、クッキー、ビスケット、ウエハース、マーガリン、スプレッドに含まれる工業的に生産されたトランス脂肪酸や、肉・乳製品に含まれる牛、羊、山羊、ラクダのような反芻動物由来のトランス脂肪酸の両方が含まれる）よりも好ましい。飽和脂肪酸の摂取量を総エネルギー摂取量の 10%未満に、トランス脂肪酸を総エネルギー摂取量の 1%未満に抑えることが推奨される。特に、工業的に生産されたトランス脂肪酸は健康食の成分にはならないので、避ける必要がある。
- ・ 食塩は 1日あたり 5g（小さじ約 1 杯に相当）未満であること。ヨウ素添加塩を用いること。

## その他の考察

- ・ 公表したエビデンスと推奨は、中年期・高年期の両方で栄養状態と微量栄養素欠乏の可能性が評価され、治療が行われたことが前提となっている。
- ・ バランスのとれた多様な食事は、自然に摂取されるポリフェノールとタンパク質からなる。
- ・ ビタミン B、ビタミン E、多価不飽和脂肪酸、複合サプリメントの補充に関する推奨が当てはまる人は、栄養欠乏症ではない人である。

## 支持するエビデンスと根拠

各種の観察研究で、健康的な食事と認知能力の向上との関連性が一貫して報告されている（Berendsen et al., 2017; Frith et al., 2018; Loughrey et al., 2017; Morris et al., 2015; Wengreen et al., 2013）が、臨床試験で得られたエビデンスにはそれほど一貫性はない（D'Cunha et al., 2018; Fitzpatrick-Lewis et al., 2015a; 2015b; Forbes et al., 2015; Radd-Vagenas et al., 2018; Solfrizzi et al., 2018）。重要なのは、食事

を変えて食物摂取の複数の面を一挙に改善する介入は、一部の栄養素だけを補給する場合よりも認知機能の改善を促す可能性が高いことを認識することである。食事要因は、多種多様な食物を組み合わせた場合にのみ明らかな相乗効果をもたらすと考えられる (Jacobs Jr et al., 2009)。

栄養補助食品や健康的な食事パターン (地中海食など) のような栄養的介入と通常のケアや介入しない場合との比較について、6件のシステマティックレビューでは9種の栄養的介入法が示された。具体的には以下のとおりである。

1. 認知機能が正常な成人における複合サプリメントとプラセボの比較 (D'Cunha et al., 2018)
2. 軽度認知障害の成人における複合サプリメントとプラセボの比較 (Fitzpatrick-Lewis et al., 2015)
3. 多価不飽和脂肪酸とプラセボの比較 (Forbes et al., 2015)
4. ビタミン B とプラセボの比較 (Forbes et al., 2015)
5. ビタミン E とプラセボの比較 (Forbes et al., 2015)
6. ポリフェノールとプラセボの比較 (Solfrizzi et al., 2018)
7. プロテイン補充とプラセボの比較 (Solfrizzi et al., 2018)
8. チキン抽出物とプラセボの比較 (Teoh et al., 2016)
9. 地中海食と代替食または通常食の比較 (Radd-Vagenas et al., 2018)

軽度認知障害の発症と認知症の転帰については、認知機能が正常で地中海食を摂取している成人を対象とした場合、複合サプリメントによる介入に関してのみ報告がある (D'Cunha et al., 2018; Radd-Vagenas et al., 2018)。しかし、そういった介入のいずれにおいても、認知症や軽度認知障害の発生率の低下には直接的な効果は認められなかった。

どの介入 / 比較試験においても、認知機能の結果は報告されている。地中海食が言語記憶や視覚記憶を改善できるというエビデンスがみられた (エビデンスの質は中) (Radd-Vagenas et al., 2018)。あるメタ分析では全般的な認知機能についてはほぼ有意に近い結果が示されているが、他の認知機能アウトカム (注意、作業記憶、処理速度、言語、遂行機能) についてはすべて、一貫して肯定的ではあるが有意ではない結果が報告されている (Radd-Vagenas et al., 2018)。ポリフェノールについても、認知機能に対して一貫して肯定的な効果が認められているが、エビデンスの質は低かった (Solfrizzi et al., 2018)。同様に、プロテイン補充は高齢者の認知機能に対して有益な効果があることが認められているが、結果はまちまちで、エビデンスの質は低かった (Solfrizzi et al., 2018)。

全体として、複合サプリメント (D'Cunha et al., 2018; Fitzpatrick-Lewis et al., 2015)、ビタミン B や E (Forbes et al., 2015)、多価不飽和脂肪酸の補充 (Forbes et al., 2015) については効果はまったく認められなかった。プロテインとポリフェノールの補充について報告されているエビデンスの質は低いが (Solfrizzi et al., 2018)、地中海食については有益な効果が認められた (エビデンスの質は中) (Radd-Vagenas et al., 2018)。

3通りの複合サプリメントによる介入 (ドコサヘキサエン酸 (DHA) + エイコサペンタエン酸 (EPA) + ビタミン E + 大豆リン脂質 + トリプトファン + メラトニン、ビタミン E + マルチビタミン、凍結乾燥ローヤルゼリー + イチョウ葉 + オタネニンジン (朝鮮人参)) の検討が行われており、どの介入でも追跡期間中に重篤な有害事象のリスクの上昇は認められなかった (エビデンスの質は中、Fitzpatrick-Lewis et al., 2015)。

WHO ガイドライン作成グループ (GDG) は、地中海食とバランスの取れた食事の利益は害を上回ると結論し、それぞれについて条件付きで強力な推奨を作成した。GDG は、ビタミン E とプロテイン補充は高用量では望ましくない予期せぬ影響が利益を上回ると指摘し、これらの使用については推奨しないとした。

(※日本語版に関する注釈について次頁に掲載)

## 日本語版における注釈

海外と本邦では食事摂取基準が異なるため、参考として日本人の食事摂取基準を下記に示す。

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujii\\_kijyun.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujii_kijyun.html)

(地中海食、DASH に関する解説)

### 1. 地中海食

地中海食 (Mediterranean diet) とは、イタリア料理、スペイン料理、ギリシア料理など地中海沿岸諸国の食習慣で、以下の特徴からなる。

- ・ 果物や野菜を豊富に使用する。
- ・ 乳製品や肉よりも魚を多く使う。
- ・ オリーブオイル、ナッツ、豆類、全粒粉など未精製の穀物をよく使う。
- ・ 食事と一緒に適量の赤ワインを飲む

### 2. DASH

米国立保健研究所などが提唱する、高血圧患者のための食事療法が「DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)」食である。血圧を下げる作用のある食品は単独で食べるより、組み合わせて摂る方が効果が大きいため、DASH 食を続けることにより、軽症の場合は降圧剤を服用しなくても済むようになる人もいる。

DASH 食の基本は ①野菜・果物・低脂肪の乳製品を十分摂る、②肉類および砂糖を減らす、の2点である。具体的には、緑黄色野菜と淡色野菜を毎食取り入れ、果物はカリウムの多いバナナ、プルーン、リンゴなど、また鶏肉以外の肉を減らして魚を増やす、肉の調理は皮や脂を取り除き、揚げずに網焼きしたり茹でたりする、低脂肪の牛乳・ヨーグルト・チーズ等でカルシウムを補い、ナッツ類や豆類も意識して摂り、パンは全粒粉を使ったものがいいとされている。

(その他解説)

3. ghee ギー (食用に用いるバターオイルの一種)
4. wafers ウエハース (お菓子、洋菓子のひとつで焼き菓子の一種)
5. iodized salt ヨウ素添加塩 (海外ではヨウ素欠乏症とならないようにヨウ素が添加された食塩が使われている)

## 日本語版における注釈 (再掲)

食文化が大きく異なるわが国では、地中海式食、DASH 食を国民に導入することは難しい。主食 (米) に偏らず、主菜や副菜をしっかりとってバランスの良い食事が認知症の発症リスク軽減につながることを報告したわが国での観察研究の結果を参照。

Ozawa M, et al: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. Am J Clin Nutr 97: 1076-1082, 2013.

## 3.4 アルコール使用障害への介入

アルコール使用障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、アルコール使用障害治療のための行動・心理的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害のアルコールを過剰に使用している成人

### 介入：

- ・ アルコール使用障害を治療するための行動および心理的介入（動機付け面接など）
- ・ アルコール使用障害を治療するための薬理的介入

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

アルコールの過剰摂取は多くの国でありふれている（Gell et al., 2015）。2012年には、世界中の全死亡者の5.9%（約330万人）がアルコールの有害な使用に直接起因していた（WHO, 2014）。さらに、アルコールの過剰摂取は世界的に様々な障害の主な原因の一つであり（WHO, 2014）、認知症や負傷の危険因子を含む200以上の疾患の直接的な原因でもある（WHO, 1992; WHO 2019a）。

認知症および認知機能低下の危険因子として過剰なアルコールに関する多くの証拠がある（Langballe et al., 2015; Sachdeva et al., 2016; Zhou et al., 2014）。

アルコールの危険で有害な使用を標的とした介入には、いくつかのアプローチが適用されている。様々な種類の薬物（オピオイド拮抗薬、ALDH2阻害剤など）を使用した薬物療法は、アルコール使用障害のある成人に対して様々な程度の有効性を示しているが、比較試験で優れていることはなかった。行動と心理的介入は、アルコール使用障害、特に危険で有害な飲酒を伴う障害において効果的であることが示されている。プライマリケアでのスクリーニングと短期的介入は、アルコールに起因する罹患率と死亡率を減らすための最も費用対効果の高い手段の一つである（Kaner, 2018）。

アルコール使用障害への介入は、mhGAP介入ガイド - 精神保健専門家のいない保健医療の場における精神・神経・物質使用障害のためのmhGAP介入ガイド Ver. 2.0（mhGAP Intervention guide - Version 2.0 for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings）に記載されている（[http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/mhGAP\\_Intervention\\_guide\\_02/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/mhGAP_Intervention_guide_02/en/)）。

## 推奨と考察

### 推奨：

危険で有害な飲酒を減量または中断することを目的とした介入は、他の健康上の利点に加えて、認知機能正常または軽度認知障害の成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行われるべきである。

エビデンスの質：中（観察研究によるエビデンス）

推奨の強さ：条件による

### 精神保健専門家のいない保健医療の場における精神・神経・物質使用障害のための WHO mhGAP 介入ガイド – 第2版

([http://www.who.int/mental\\_health/mhGAP\\_intervention\\_guide\\_02/en/](http://www.who.int/mental_health/mhGAP_intervention_guide_02/en/))

WHO mhGAP 介入ガイドは以下を推奨している。

#### アルコールの有害な使用

- ・ 心理教育を行い、アルコール使用のレベル / パターンが健康を害していることを強調する。
- ・ アルコールを使用する動機を探る。動機付け面接を実施する。
- ・ アルコールを完全に中断するか、無害なレベルで消費すること（無害なレベルが存在する場合）をアドバイスし、そうすることで相手をサポートする意思を示す。この変更を試みる準備ができていようかどうかを相手に尋ねる。
- ・ 使用を減量または中断するための戦略と、害を減らすための戦略を探る。
- ・ 食料、住宅、雇用のニーズに対応する。
- ・ 定期的なフォローアップを提供する。

#### アルコール依存症

- ・ アルコール使用中のチアミン。
- ・ 離脱症状を治療するため、アルコール解毒中のジアゼパム。
- ・ 解毒後の再発を防ぐためのナルトレキソン、アカンプロセートまたはジスルフィラム。
- ・ 利用可能な場合は、心理社会的介入、例えば認知行動療法、動機付け強化療法、随伴性マネジメント療法、家族カウンセリングまたはセラピー、問題解決カウンセリングまたはセラピーや自助グループ。

## その他の考察

- ・ 介入は、WHO の mhGAP ガイドラインに従って、ライフスタイル / 行動の変化または薬物治療に基づく。ライフスタイル行動介入はより受け入れられやすく、有害事象が少ない可能性がある。
- ・ アルコール消費と認知機能の U 字型の関係が報告されている。しかし、この効果を説明するほとんどの研究の方法論的な制限により、軽度から中程度のアルコール摂取が実際に認知症や認知機能低下を予防すると仮定することはできない。これは、アルコールに関連する他の健康上のリスクと社会的および経済的負担に加えて、アルコール使用の一般的な推奨を支持しない。
- ・ アルコールの使用制限を強化し、飲酒運転対策を実施し、スクリーニングへのアクセス、短期的介入、治療を促進し、アルコール広告、スポンサーシップ、プロモーションの禁止または包括的な制限を実施し、物品税および価格設定ポリシーによるアルコール価格の引き上げを行うことにより、アルコールの有害な使用を減らす WHO グローバル戦略 (WHO 2010) および人口レベルの介入の文脈で、個人レベルの介入を提供する必要がある。

## 支持するエビデンスと根拠

危険で有害なアルコール消費に対する介入（行動的、心理的および薬理的介入）や、認知機能低下や認知症のリスクを低減したというシステマティックレビューは確認されていない。

ただし、認知機能低下と認知症の危険因子としてアルコールに関する多くの観察研究によるエビデンスが利用可能である (Beydoun et al., 2014; Hersi et al., 2017; Ilomaki et al., 2015; Lafortune et al., 2016; Piazza-Gardner et al., 2013; Xu et al., 2017)。一般に、単回調査では常に同様の結果が示されたわけではない（主に研究デザインの違いによる）が、最も一貫したパターンは、アルコール消費と認知症や認知障害との U 字型の関係であり、これは明らかに、過度のアルコール摂取とリスクの有意な増加を関連付けている (Xu et al., 2017)。

過剰なアルコール摂取を減らすことを目的とした薬理的介入についても、一連の有害事象が報告されているが、ライフスタイル介入は主に行動介入に基づいており、有害事象（離脱症候群に関連するものを除く）のエビデンスは確認されていない (NICE, 2011)。

全体として、GDG は、強力な観察研究によるエビデンスに基づいて、危険で有害なアルコールの使用を減量または中断するための介入を条件付きで推奨し、利益が害を上回ると結論付けた。

## 3.5 認知的介入

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、認知刺激または認知トレーニングは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の成人

### 介入：

- ・ 認知刺激
- ・ 認知トレーニング

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル (ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作)
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

認知症に先行して認知機能低下が起こる。しかしながら、認知症の危険因子をもつすべての人が認知機能障害を発症するとは限らない。認知予備能 (cognitive reserve) という概念は、臨床的に認知症および認知機能低下が発症するリスクを減らす保護因子として提唱された (Stern, 2012)。認知予備能とは、神経病理学的変化や神経障害が起きてもうまく対処する、もしくはそれを補うといった脳の持つ機能を指す (Stern, 2012)。複数の研究において、認知活動の増加が認知予備能を刺激し (もしくは増加させ)、急速な認知機能低下 (Stern & Munn, 2010) をやわらげる効果を有することが報告されており、同様に、認知活動レベルが高い者は低い者と比較し、軽度認知障害またはアルツハイマー病診断のリスクが有意に低下する可能性が示されている (OR=0.38, 95% CI : 0.15–0.99) (Sattler, 2012)。

認知活動は、認知刺激や認知トレーニングによって増加させることができる。認知刺激とは、「認知機能および社会機能の改善を目的とした様々な活動への参加」のことを指し (Clare & Woods, 2004)、認知トレーニングとは、「特定の認知機能を高めるために定められた個々の標準化された課題を指針に沿って実践すること」を指す (Clare & Woods, 2004)。NIA (アメリカ合衆国) は、認知トレーニングを加齢に伴う認知機能低下 (age-related cognitive decline)、軽度認知障害、もしくは臨床的なアルツハイマー型認知症の発症を予防または抑制することを目的とした介入であるとした (Kane et al., 2017)。さらに、WHOのICOPEガイドライン (<http://www.who.int/ageing/publications/guidelines-icope/en/>) では、認知機能障害のある高齢者に対して認知刺激を行うことを推奨している。

これらの介入では、対象者にとって重大かつ重要であると判断されるアウトカムについて評価された。



## 推奨と考察

### 推奨：

認知トレーニングは、認知機能正常または軽度認知障害の高齢者に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質：非常に低い～低い

推奨の強さ：条件による

## 支持するエビデンスと根拠

健康な高齢者における、認知刺激と通常のケアまたは非介入について、一つのシステマティックレビューによりエビデンスが示されている (Strout et al., 2016)。軽度認知障害に関するエビデンスは入手できなかった。レビューでは、介入評価を行った対象者の半数が、実行機能、注意、記憶、言語、処理速度のうち少なくとも一つの認知領域で認知機能の改善に効果的であることが示された (Strout et al., 2016)。エビデンスの質は低かった。結果は説話的に報告され、メタ分析は行われなかった。軽度認知障害または認知症の発症に対する効果を示すエビデンスは入手できなかった。

健康な高齢者において認知トレーニングと通常のケアもしくは非介入を比較した場合、一つのシステマティックレビューにおいてエビデンスが示されている (Chiu et al., 2017)。このレビューではメタ分析を行い、健康な高齢者に対する認知トレーニングが、認知機能全般に中程度の正の効果があることが示された。エビデンスの質は低かった。軽度認知障害または認知症の発症に対する効果を示すエビデンスは入手できなかった。

軽度認知障害の成人における認知トレーニングと通常のケアもしくは非介入を比較した場合、二つのシステマティックレビューにおいてエビデンスが示された (Chandler et al., 2016; Sherman et al., 2017)。認知機能のアウトカムに関してはエビデンスの質は低く、軽度認知障害の成人に対する認知トレーニングは、認知機能にわずかな正の効果を確認した。認知症発症のアウトカムに関しては、結果は説話的に報告され、エビデンスの質は非常に低かった。ある研究では、対照群の半数が8か月のフォローアップで認知症を発症し、介入群では発症しないという結果となり、別の研究では、介入群の多くで2年後に認知症が報告された (Chandler et al., 2016)。生活の質と生活機能レベルに関してエビデンスの質は低く、軽度認知障害の成人に対する認知トレーニングはADLにわずかに正の影響を示したが、生活の質には影響しなかった。

認知的介入に関するエビデンスは主に高齢者を対象とした研究である。GDGは、これらの対象において、介入による望ましい効果は望ましくない効果を上回ると結論づけ、認知トレーニングに関して条件付きの推奨を示した。認知刺激が認知症のリスクを減らすというエビデンスは不十分であり、GDGによる推奨はされなかった。

## 3.6 社会活動

認知機能や正常または軽度認知障害の成人にとって、高レベルの社会活動の維持や奨励することは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の成人

### 介入：

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル (ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作)
  - 有害事象
  - 脱落率

### 推奨と考察

社会活動と認知機能低下や認知症のリスクの低減との関連については十分なエビデンスはない。ただ、社会参加と社会的な支援は健康と幸福とに強く結びついており、社会的な関わりに組み込まれることは一生を通じて支援されるべきである。

(Global age-friendly cities; a guide,

[http://www.sho.int/ageing/publications/Global\\_age\\_friendly\\_cities\\_Guide\\_English.pdf](http://www.sho.int/ageing/publications/Global_age_friendly_cities_Guide_English.pdf))

### 背景

社会的関わりは人の一生における幸福の重要な指標となっている (Cherry et al., 2011)。逆に社会的関わりが失われることは、高齢者において認知機能障害や認知症のリスクを高めるということが示されてきた (Fratiglioni et al., 2004)。縦断的 コホート研究のシステマティックレビューやメタ分析によると、社会参加が少ないこと、社会交流が少ないこと、孤独であることなどは認知症の発症率を高めるとされている (Kuiper et al., 2015)。

さらにランセット委員会の認知症予防・介入・ケア委員会は社会的関わりを認知症予防を目的とした介入手法になりえるとしている (Livingston et al., 2017)。

## 支持するエビデンスと根拠

地域社会や家族との関わりを含む社会活動の維持と促進を、通常のケアまたは介入しない場合と比べてどうかということについては、認知機能が正常な成人を対象とした研究のシステマティックレビューからエビデンスを抽出できた (Kelly et al., 2017)。軽度認知障害を有する人に対するエビデンスはなかった。認知機能の結果についてはエビデンスの質は非常に低い。認知機能と社会活動の関連について検討した三つの RCT が妥当であると考えられた。そのレビュー結果は説話的にまとめられている (Kelly et al., 2017)。全体的な認知機能は、ADAS-cog、MMSE、MDRS といった様々な全般的認知機能評価手法を組み合わせられて評価された。三つの RCT のうち一つにおいては、社会活動介入が認知機能の改善と強く関連しているという結果であった (Pitkala et al., 2011)。軽度認知障害の発症や認知症、生活の質、生活機能レベル (ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作)、有害事象、脱落率等について利用可能なデータはなかった。

GDG はエビデンスが限られており結論づけられないため、社会活動と認知機能低下 / 認知症との関連性については推奨はないとした。また、認知機能低下や認知症の診断に先行する社会的関わりは、疾患の進行が部分的には理由になっているという逆の因果関係から生まれるバイアスのリスクもある。GDG は社会活動について推奨は行わなかったが、社会活動が健康と幸福において他の広い範囲での利益をもたらすと結論づけた。

## 3.7 体重管理

過体重あるいは肥満のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、減量介入（または肥満管理）は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の過体重や肥満の成人

### 介入： 体重管理

- ・ 薬を用いない介入（認知行動的介入やライフスタイルへの介入など）
- ・ 薬を用いた介入（体重を減少させる薬（例：オルリスタット）など）

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

過体重と肥満は、様々な非感染性疾患のうち、もっともリスクの高い状態と特徴づけられ、かつ確立されているものであり、世界中で毎年少なくとも 280 万人が死亡しており、世界の障害調整生存年数（DALYs: Disability-Adjusted Life Years）（WHO, 2019b）は 3,580 万人（2.3%）と推計されている。2008 年には、20 歳以上の成人の 35%が過体重（BMI $\geq$ 25 kg / m<sup>2</sup>）（男性 34%、女性 35%）であった。過体重・肥満の有病率は世界地域間で著しく異なり、アメリカ合衆国、ヨーロッパ、東地中海地域で最も高かった（WHO, 2019b）。過体重と肥満は特に直接的なリスク要因として高コレステロールや高血圧などの心血管病の危険因子だけでなく、2 型糖尿病（Chan et al., 1994）、癌（Renehan et al., 2015）、早期の死亡（Fontana & Hu, 2014）、心血管病（Eckel, 1997）などの多くの医学的合併症と密接な関連がある。

肥満者は着実に増加しており、特に過去数十年で高齢者の肥満が増加している（Nguyen & El-Serag, 2010）。高齢者では、正常体重の人に比べ、過体重者の総死亡率は低い可能性があるという報告した研究は多いが（Flicker et al., 2010）、脂肪の過剰な蓄積と認知機能障害との関連は確立されている（Xu et al., 2011）。最近のシステマティックレビューと計約 60 万人を対象とした観察研究のメタ分析により、中年期の肥満（ただし過体重ではない）が認知症のリスクを高めることが示された（RR=1.33; 95% CI : 1.08-1.63）（Albanese et al., 2017）。

体重を減らすことは、認知機能障害および認知症の病因に関連する様々な代謝因子（すなわち、耐糖能、インスリン感受性、血圧、酸化ストレス、および炎症反応）の改善を通じて認知症の発症リスクを減らすことができると示唆されている（Bennett et al., 2009）。しかし、減量への介入に直接的な有効性があることも十分に考えられる。これまでのところ、認知機能に対する体重減少の潜在的効果は身体活動の増加と強く関連しているようにみえるが（Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2010）、2011 年のシステマティックレビューでは、体重の減少を意識的に行うことで、少なくとも肥満者の一部の認知機能領域が改善できると結論づけた（Siervo et al., 2011）。

## 日本語版における注釈

日本人は欧米人と比べると肥満者は少ない。また、260万人の観察研究のメタ解析から老年期の体重減少（痩せ）が認知症発症の危険因子であるという結果もあるため、誤解しないように注意することが必要。（Lee CM, et al. Obesity Reviews. 2020;21:e12989）

## 推奨と考察

### 推奨：

中年期の過体重、または肥満に対する介入は、認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質：低い～中

推奨の強さ：条件による

### 非感染性疾患における過体重と肥満の予防と取扱い：物資が潤沢でない環境でのプライマリヘルスケアのガイドライン —WHO のガイダンス (2012)

(<https://www.who.int/nmh/publications/phc2012/en/>)

過体重と肥満に関する WHO のガイダンスに従う必要がある。

- ・ バランスの取れた食事を摂ることにより、体重を減らすよう過体重者に助言
- ・ 食事中の炭水化物の供給源として、低グリセミック指数の食品（まめ、レンズ豆、オート麦および無糖の果物）を優先するよう助言。
- ・ 座位行動を減らし、身体能力に適した定期的な身体活動を毎日実践するよう推奨（ウォーキングなど）。

## その他の考察

- ・ 食事と身体活動の両方の要素を含むライフスタイルへの介入は、最高の結果をもたらす。
- ・ 個人レベルでの介入に加えて、公園、緑地、アクティブな通勤をサポートするインフラなど、集団レベルでのライフスタイルへの介入を検討する必要がある。
- ・ 中年後期および老年期の痩せは認知症の発症リスクが上昇する可能性がある。ただし、この関連は、少なくとも部分的には因果関係の逆転で説明できる可能性が高い。すなわち、脳の病理性的な変化が認知症発症以前に体重減少を引き起こしているという可能性である。
- ・ 意図しない体重減少と栄養失調は健康状態の悪化に関連しており、すべての年齢で調査および治療が行われるべきである。しかし、中年期または中年期以降の世代における低体重者に対して体重増加を促すような介入を行っても、認知症または認知障害のリスクを減少できるとは考えにくい。

## 支持するエビデンスと根拠

通常のケアまたは介入なしの場合と、行動およびライフスタイルへの介入（または肥満の管理）による体重減少を比較するため、過体重または肥満で、かつ認知機能正常の人を対象にしたシステマティックレビューから、エビデンスを抽出した (Veronese et al., 2017)。軽度認知障害の人に関するエビデンスは得られなかった。減量を目的としたライフスタイル介入が、注意、記憶、そして言語の領域における認知機能を改善できるという低～中の質のエビデンスがあった。介入期間は非常に短いものであった (8～48 週間の範囲)。軽度認知障害や認知症の発症に関連したデータは見られなかった。有害事象に関するエビデンスは確認されなかった。

減量（または肥満の抑制）のための薬理的介入と通常のケアまたは介入なしと比較した研究のシステマティックレビューは見つからなかった。

GDG は、介入の利益が害を上回っていると結論づけ、条件付きの推奨を提供した。観察研究から得られた過体重や肥満と、認知症の発症リスク上昇との関係は、老年期よりも中年期でより強く一貫していたため (Hersi et al., 2017; Lafortune et al., 2016; Pedditzi et al., 2016; Prickett et al., 2015; Xu et al., 2015)、GDG は条件付きで推奨した。

## 3.8 高血圧の管理

高血圧のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、高血圧治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の高血圧症の成人

### 介入：

高血圧治療、ライフスタイルへの介入

### 比較：

プラセボまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

## 推奨と考察

### 推奨 1：

高血圧の管理は、現行の WHO ガイドラインの基準に従って高血圧のある成人に対して行われるべきである。

エビデンスの質：低い～高い（介入方法によって）

推奨の強さ：強い

### 推奨 2：

高血圧の管理は、高血圧のある成人に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質：非常に低い（認知症との関連について）

推奨の強さ：条件による

## 背景

中年期の高血圧は、老年期認知症の発症リスク増加と関連することが示されている (Kivipelto et al., 2001)。特に、中年期に血圧が上昇し、その後急速に低下するパターンが認知症発症者に見られる (Kivipelto et al., 2001; Launer et al., 2000; Stewart et al., 2009)。

中年期後半または老年期の血圧低下と、それに続く認知機能低下や認知症の発症に関して、一定した見解はない。しかし、高血圧の予防は心血管病の発症率と死亡率を低下させ、それにより高齢者全体の健康を改善できるというエビデンスがある (Musini et al., 2009)。

高血圧は、健康的な食事をとり、健康的な体重を維持し、十分な量の身体活動を行うなどのライフスタイルによって予防できる。また、高血圧は降圧薬治療でコントロールすることができる。しかし、高血圧治療が認知機能低下と認知症の発症リスク低減に有効かどうかについて一定した見解はない。

## プライマリケアにおける心血管病の取扱いに関する HEARTS 技術パッケージ：エビデンスに基づいた治療プロトコル

(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260421/WHO-NMH-NVI-18.2-eng.pdf?sequence=1>)

### 高血圧治療に薬剤が使われる場合

- ・ 降圧薬には主にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、カルシウム拮抗薬（CCB）、チアジドおよびチアジド様利尿薬の4種類の薬剤がある。これらの4種類の降圧薬は、特定の禁忌事項がない限り使用できる。高血圧の適切な治療には、通常、高血圧薬の併用が必要である。

### 特定の高血圧治療薬に関する注意事項

- ・ 妊娠中の女性、および効果的な避妊を受けていない妊娠可能な女性には、ACE 阻害薬、ARB またはチアジド / チアジド様利尿薬は投与されるべきではない。CCB を使用する必要がある。集中治療薬の投与量は専門医に相談すること。
- ・  $\beta$  遮断薬は、第一選択療法としては推奨されていない。過去3年以内に心臓発作の診断がなされた場合、または心房細動や心不全がある場合、降圧薬の開始用量に  $\beta$  遮断薬を追加する必要がある。 $\beta$  遮断薬による治療は狭心症の患者にも効果的なことがある。

### 他の治療方法について考慮すべきこと

- ・ 過去に心臓発作や脳卒中の既往がある場合や、心血管病のリスクが高い場合は、スタチンを降圧薬の使用開始と同時に服用する（ただし、スタチンは妊娠中または妊娠する可能性のある女性には使用しないこと）。
- ・ 過去に心臓発作または虚血性脳卒中を患った場合、低用量アスピリンから治療を開始する。
- ・ 本モジュールに含まれている高血圧プロトコルは、効果的な治療の開始と維持に役立つ、重篤な有害事象が発生したり、血圧制御ができなかったり、または重大な医学的事象による介入が見られる場合は専門医への紹介が必要になる。
- ・ 患者がすでに別に投薬を受けており、血圧が目標レベルまで管理され、患者が服用している薬が入手可能で手頃な価格であるならば、その投薬計画を変更する理由はない。
- ・ 患者が立ちくらみを感じる場合は、立位血圧を確認すること。治療中の患者の収縮期血圧が一貫して 110mm Hg 未満の場合は、使用する薬の投与量または数を減らすことを検討すること。



## 支持するエビデンスと根拠

高血圧の治療について、降圧薬とプラセボ、または介入なしの場合、高血圧を有する認知機能正常の人を対象にした二つのシステマティックレビュー (Parsons et al., 2016; Weiss et al., 2016) からエビデンスが抽出された。軽度認知障害の人に関するエビデンスはない。認知機能および認知症発症に関して、エビデンスの質は低いが、降圧療法は認知機能低下または認知症発症に影響を与えない、ということが示されている。生活の質と生活機能レベルに関しては、エビデンスの質は非常に低いものの、降圧療法は生活の質または生活機能レベル (ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作) を低下させないことが示されている。有害事象については、エビデンスの質は非常に低く、降圧薬の使用に関して統一された見解はない。軽度認知障害の発症および全体的な脱落率に関するデータはなかった。収縮期血圧介入試験 (SPRINT) のサブスタディである認知症の発症リスクに対する集中的な血圧管理の効果を検討した SPRINT-MIND トライアルの初期の結果では、血圧と

認知機能低下、認知症発症のリスク上昇との間に量反応関係がある可能性が示された (SPRINTMIND 2019)。観察研究から高血圧と認知機能低下、認知症の発症との間に強い関連があることが明らかになった。

GDG は、高血圧の治療をその確立された健康上の有益性から強く推奨している。認知機能低下や認知症の発症リスクを減らすための高血圧の管理に対しては、条件付きの推奨とした。GDG は、高血圧治療が認知機能低下、または認知症の発症リスクを低下させるという臨床介入研究のエビデンスは限られているものの、それにより生活の質、または生活機能レベルを低下させることはないこと、および使用した薬剤による有害事象の可能性についてもその結果が様々であることから、高血圧治療がもたらす利益は有害事象に勝ると結論づけている。また、両者の因果関係を示す強固なエビデンスも存在している。

## 日本語版における注釈

介入研究では降圧薬治療との関連が認められていないものの、観察研究のメタ解析において特定の薬剤との関連は認められなかったが、降圧薬治療は認知症や AD 発症に予防的に作用していたため、この点は誤解のないよう注意が必要 (Ding J, et al. Lancet Neurol 2020;19:61-70.)。

## 3.9 糖尿病の管理

**糖尿病のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、糖尿病治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。**

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の糖尿病の成人

### 介入：

- ・ 血糖管理のための治療
- ・ 食事およびライフスタイルへの介入

### 比較：

プラセボまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

高齢期の糖尿病は認知症リスクの上昇と関連している（Luchsinger, 2010; Prince et al., 2014; Profenno et al., 2010）。しかしながら、その発症機序は不明である。不良な血糖管理は認知機能の低下や悪化と関連している（Yaffe et al., 2012）。さらに、腎症（腎臓障害）、網膜症（眼障害）、聴覚障害、心血管疾患のような糖尿病に伴う合併症はすべて、認知症リスクを上昇させることがわかっている（Bruce et al., 2014; Exalto et al., 2013）。

認知機能に関して、血糖管理の改善を目的とした介入について研究された文献では結果に一貫性がない（Launer et al., 2011; Luchsinger et al., 2011）。さらに、認知症リスクを低減するための糖尿病治療薬の有効性に関するエビデンスにも一貫性はない（Cheng et al., 2014; Moore et al., 2013; Parikh et al., 2011）。高コレステロール血症や高血圧などの糖尿病に伴う心血管系併存疾患の治療が認知症リスクに介在している可能性を示唆するエビデンスがある（Johnson et al., 2012; Parikh et al., 2011）。

## 推奨と考察

### 推奨 1：

糖尿病のある成人に対して、内服やライフスタイルの是正、または両者による糖尿病の管理は現行の WHO のガイドラインの基準に従って行われるべきである。

エビデンスの質：非常に低い～中（各種介入による）

推奨の強さ：強い

### 推奨 2：

糖尿病の管理は、糖尿病患者に対して認知機能低下や認知症のリスクを低減するために行ってもよい。

エビデンスの質：非常に低い

推奨の強さ：条件による

## リソースの乏しい環境での一次医療向け非感染性疾患介入パッケージ

([https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/pen2010/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en/))

糖尿病患者について WHO ガイドラインが推奨している治療は以下のとおりである。

### 1 型糖尿病

- ・ 毎日のインスリン注射（レベル 1）。

### 2 型糖尿病

- ・ 食事の改善、健康体重の維持、定期的な身体活動を行っても目標血糖値に達しない場合は、2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬（レベル 1）。
- ・ 過体重の患者（レベル 1）および過体重でない患者（レベル 4）にはまずメトホルミンを投与。
- ・ 目標血糖値に達しない場合、メトホルミンに他のクラスの血糖降下薬を追加（レベル 3）。

## 支持するエビデンスと根拠

認知機能の正常な成人2型糖尿病患者を対象として、血糖管理に対する薬物を用いた糖尿病治療とプラセボ投与または介入なしとの比較について検討した一つのシステマティックレビューからエビデンスが抽出されている (Areosa Sastre et al., 2017)。軽度認知障害についてのエビデンスは得られなかった。エビデンスの質は認知機能アウトカムについては中であるが、認知症アウトカムについては非常に低く、標準的な血糖管理に対する強化治療の認知機能に対する効果は明確ではなく、認知症の発症に対しては効果のないことが示されている。このレビューの対象となったエビデンスには、アジア、豪州、欧州、北米の20か国にある研究協力機関215施設において実施された大規模試験データが含まれている。有害事象のエビデンスの質は非常に低く、血糖管理に対する強化療法が低血糖イベントのリスクを高めることを示している。軽度認知障害の発症、生活の質、機能的アウトカム、脱落率に関するデータは得られなかった。全体として、認知機能が正常な成人では、エビデンスは血糖管理に対する強化療法は認知機能への効果はなく低血糖エピソードを増やすため、標準的な血糖管理を支持する。

認知機能の正常な成人2型糖尿病患者を対象として、食事療法と生活習慣への介入による糖尿病治療とプラセボまたは介入なしとの比較について検討した一つのシステマティックレビューからエビデンスが抽出されている (Podolski et al., 2017)。軽度認知障害の成人についてのエビデンスは入手できなかった。エビデンスの質は非常に低く、結果はまちまちであった。メタ分析は行われておらず、臨床的意義に関して明らかなデータはなかった。

WHO ガイドライン作成グループ (GDG) は、確立されている健康上の利益から糖尿病の管理を強く推奨し、認知機能低下や認知症リスクの低減を目的とした糖尿病の管理を条件付きで推奨した。同グループは結論として、認知機能低下や認知症のリスク低減を目的とした糖尿病管理に関する臨床試験のエビデンスは限られているが、利益は害を上回り、糖尿病が認知機能低下・認知症リスクを高めることを示唆する揺るぎないエビデンスが観察研究によって得られているとしている。

## 日本語版における注釈

海外では、薬物治療に際して第一選択薬はメトホルミンとなっているが、本邦では年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤か、GLP-1 受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する (日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド 2018-2019、文光堂 2018)。

## 3.10 脂質異常症の管理

脂質異常症のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、脂質異常症治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の脂質異常症の成人

### 介入：

- ・ スタチン（シンバスタチンやプラバスタチンなど）
- ・ ライフスタイルへの介入

### 比較：

プラセボまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

血清コレステロールの上昇は、修正可能な心血管病の危険因子の一つである。世界の虚血性心疾患の3分の1は脂質異常症に起因し、年間260万人の死亡（全体の4.5%）の原因であると推定されており、人口のかなりの割合に障害をもたらしていると考えられている（WHO, 2019b）。国別に見ると、総コレステロールの上昇は経済的な豊かさと同様に思われる。高所得国では、50%以上の成人の総コレステロール値は高く、この値は低所得国の2倍以上である（WHO, 2019c）。

血中コレステロール値の上昇が認知症の発症リスク上昇に関連する可能性があるという知見は1970年代半ばにすでに唱えられていた（Richardson et al., 2000）。それ以来、多くの疫学研究により、血清コレステロール高値とアルツハイマー病および認知症の発症との密接な関係が指摘されている（Kivipelto et al., 2002; Solomon et al., 2007; Whitmer et al., 2005）。しかし、これらの結果に一定した見解は得られておらず、他の疫学研究では関連がない、または負の相関が示されている（Mainous et al., 2005; Mielke et al., 2005）。

脂質異常症の重症度と心血管病全体のリスクに基づき、血中コレステロールを減らすためにライフスタイル、または薬理的介入を行うことができる。体重減少や食事の飽和脂肪酸を減らすこと（すなわち動物由来の食物消費量を減らすこと）は、最も一般的で効果的なライフスタイル介入の推奨事項である（Perk et al., 2012）。しかしながら、脂質異常症はスタチンで薬理的に制御・管理され、治療法の第一選択として薬剤が選択される事が多い。スタチンによる薬物療法が認知症の予防に有益である可能性を示したいくつかの観察研究があるが、研究間でのバイアスと不均一性がエビデンスの全体的な質を下げている（Song et al., 2013; Swiger et al., 2013; Wong et al., 2013）。近年、失敗に終わった臨床試験に参加していたアルツハイマー病患者へのスタチン使用の再解析が行われ、シンバスタチンが認知機能低下の進行を遅らせる可能性が示唆された（Geifman et al., 2017）。

## 推奨と考察

### 推奨：

脂質異常症の管理は、脂質異常症のある中年期の成人において認知機能低下と認知症のリスクを低減するために  
行ってもよい。

エビデンスの質：低い

推奨の強さ：条件による

## その他の考察

- ・ 高齢者のスタチン治療は、認知機能低下や認知症の予防のために開始するべきではないが、WHOの「非感染性疾患の予防および管理：物資が潤沢でない状況でのプライマリヘルスケアガイドライン」（英語）に従って、他の健康上の利益のため使用できる場合がある

(<http://www.who.int/nmh/publications/phc2012/en/>)。

## 支持するエビデンスと根拠

プラセボと比較したスタチン治療による脂質異常症の管理について、脂質異常症を有する認知機能正常の人を対象とした一つのシステマティックレビューからエビデンスが抽出された (McGuinness et al., 2016)。軽度認知障害の人に関するエビデンスは得られなかった。エビデンスの質は認知機能への影響については中、認知症発症への影響については低い、スタチンによる治療は認知症発症および認知機能の低下のいずれも影響を及ぼさないことが示された。スタチンによる治療は重篤な有害事象の発生率を増加させることはないという中の質のエビデンスがある。

大規模観察研究は脂質異常症が認知症または認知機能低下のリスク上昇と関連しており、脂質異常症を管理することで認知症発症および認知機能低下のリスクが低減すると報告している (Geifman et al., 2017; Hersi et al., 2017; Reitz, 2013; Song et al., 2013)。まとめると、中年期の脂質異常症の管理が認知機能低下や認知症の発症リスクを低減することを示唆する間接的なエビデンスが得られている。

ライフスタイルの介入を通じて、脂質異常症の制御を目的とした認知症や認知機能低下に関連する結果を含んだ研究はなかった。

GDGは、脂質異常症の治療における望ましい効果が有害事象を上回ると結論づけ、条件付きで推奨した。

観察研究では、老年期よりもむしろ中年期の高コレステロール血症と認知症発症の間に密接な関連があることを報告している (Hersi et al., 2017; Reitz, 2013)。高齢者 (65歳以上) の臨床試験に焦点を当てたシステマティックレビューによると、スタチン治療は認知機能低下または認知症発症に影響を及ぼさないことが明らかになった (McGuinness et al., 2016)。したがってGDGは、老年期におけるスタチンの使用とコレステロールの管理を推奨する根拠はなく、中年期においてのみ推奨できると結論づけた。

## 3.11 うつ病への対応

うつ病性障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、うつ病の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケア、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の中等度 - 重度のうつ病を合併している成人

### 介入：

- ・ うつ病治療のための抗うつ薬を使用した薬剤介入
- ・ うつ病治療のための心理的介入（認知行動療法、問題解決療法、行動活性化療法など）

### 比較：

通常のケアやプラセボ、または介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

うつ病と認知機能低下や認知症との関連性については、かなりのエビデンスが集積されている。2014年にWorld Alzheimer Reportの一環で行われた文献レビューでは、32の研究成果を対象として、認知症の発症率についてのうつ病の影響について、メタ分析が行われた。62,568名の患者が対象で、観察期間は平均5年（2-17年）で、うつ病の存在は認知症のリスクをほぼ2倍（統合効果量=1.97, 95%信頼区間1.67-2.32）にするという結果だった（Prince et al., 2014）。

経時的なメタ回帰分析も行われた。長期経過で効果が小さくなる傾向が認められ、うつ病は認知症の病前状態となっている可能性があることが示唆された。認知機能障害が高齢者のうつ病における主症状であること（これを仮性認知症と呼ぶ）に言及されたことは重要である。

うつ病と認知機能障害または認知症との関連性については他にもいくつかの説明がある。うつ病とノルアドレナリン伝達の変化や白質病変が関連しているという説明や、認知機能低下の初期段階における障害に対する自覚からうつ病が生じるという説明、また意欲低下やうつ病そのものによる認知機能障害によって、顕在化していない障害をうつ病が際立たせるという説明などがある（Camus et al., 2004; Jorm et al., 2001; Kales et al., 2005; Schwitzer et al., 2002）。

## 推奨と考察

現在のところ、認知機能低下や認知症のリスクを低減するために抗うつ薬の使用を推奨するエビデンスは不十分である。

成人に対する抗うつ薬や心理療法を用いるうつ病治療は、現行の WHO mhGAP ガイドラインの基準に従って行われるべきである。

### 精神保健専門家のいない保健医療の場における精神・神経・物質使用障害のための WHO mhGAP 介入ガイド ー第2版

([http://www.who.int/mental\\_health/mhGAP\\_intervention\\_guide\\_02/en/](http://www.who.int/mental_health/mhGAP_intervention_guide_02/en/))

中等度から重度のうつ病を有する成人に対し、WHO ガイドラインでは以下のような治療法が推奨されている。

#### 心理社会的 / 非薬物的治療および助言

- ・ 心理教育（適宜、患者本人およびその家族に対して）
- ・ 現在の心理社会的なストレス因への対処
- ・ 社会的ネットワークの再活性化
- ・ 可能であれば、短時間の心理療法
- ・ 定期的なフォローアップ

#### 抗うつ薬治療

- ・ その国における、あるいは WHO の医薬品集から抗うつ薬を選択する。選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルオキセチン）と、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン）は、WHO の医薬品集に掲載されており、WHO の必須薬剤のモデルリストに掲載されている。
- ・ 対象者の抗うつ薬を選択する際には、その人の症状パターン、薬物の副作用プロファイル、もしあれば過去の抗うつ薬治療の有効性を考慮する。
- ・ 併存する医学的疾患については、抗うつ薬を処方する前に、薬剤 - 疾患、薬剤 - 薬剤間の相互作用について考慮する。その国の、あるいは WHO の処方薬剤集を参考にする。
- ・ 他の向精神薬と抗うつ薬を併用する場合には、専門家の監督または専門家への相談が必要である。



## 支持するエビデンスと根拠

通常のケアまたはプラセボと比較したうつ病に対する薬物介入（抗うつ薬）については、認知機能が正常なうつ病の成人を対象とした一つのシステマティックレビューからエビデンスが抽出された（Baune et al., 2018）。軽度認知障害の成人に対する、利用可能なエビデンスはなかった。そのレビューではネットワークメタ分析が行われた。認知機能の評価法としては Digit Symbol Substitution Test の標準化平均差が用いられた。結果は、ボルチオキセチンがプラセボと比して認知機能を改善させたが、デュロキセチン、セルトラリン、シタロプラム、エスシタロプラム、フェネルジン、ノルトリプチリンでは効果が認められなかった（Baune et al., 2018）。しかしそのエビデンスの質は非常に低く、また関連して発症した軽度認知障害の発症や認知症、生活の質、生活機能レベル（ADL/日常生活動作、IADL/手段的日常生活動作）、有害事象、脱落率等について利用可能なデータはなかった。全体的に、効果の真のバランスを確かめるのは難しい。認知機能低下や認知症のリスクを減らすためにうつ病に対する薬物治療を行う場合、エビデンスではボルチオキセチンの使用のみが有益とされている。しかし薬剤関連副作用や相互作用といった有害事象についての利用可能なデータがない。

心理療法をうつ病に用いることをプラセボ投与や非介入群と比較した研究については、システマティックレビューは見当たらなかった。

したがって、GDG は現時点では、うつ病治療を行うことと認知機能低下または認知症のリスクを減らすことについて、十分なエビデンスはまだないと結論づけた。ただこれは他の有益性からうつ病への対応は重要であり、介入に対する否定的な推奨をしているわけではないとされた。

## 3.12 難聴の管理

難聴のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、難聴の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 対象：

認知機能正常または軽度認知障害の難聴の成人

### 介入：

難聴を治療するための介入（補聴器など）

### 比較：

通常のケアまたは介入なし

### アウトカム：

- ・ 重大
  - 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
  - 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL/ 日常生活動作、IADL/ 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率

### 背景

難聴は、加齢とともによく起こる障害である。世界人口の中で永年続く障害の主な原因の第4位であり（WHO、2012年）、65歳以上の成人3人に1人は難聴があると推定されており、この数は毎年増加している（Wilson et al., 2017）。ただし、難聴の影響は、個人レベルおよび社会全体のレベルの両方で過小評価されることが多い（Blustein et al., 2018）。

聴覚障害は、機能的能力と社会的および感情的な幸福感を衰弱させる。聴力の低下は、個人のコミュニケーション能力に影響を与えるため、欲求不満、孤独感、孤独感を感じることもある（Ciorba et al., 2012）。運動能力の低下、車の運転の中止、パートナーの死亡、一人暮らしなどの年齢に関連する要因による孤立の影響をすでに経験している高齢者集団は、これらの心理社会的影響に対して特に影響を受けやすい。

難聴は、認知機能低下または認知症のリスク増加とも関連している（Lin et al., 2013）。前向きコホート研究の最近のメタ分析は、アルツハイマー病とMCIの聴力障害の相対リスクが2.82であることを示している（95% CI:1.47-5.42）（Zheng et al., 2017）。さらに、ランセット委員会が発表したメタ分析では、難聴があると認知症のリスクが約2倍になることが示された（RR = 1.94, 95% CI : 1.38-2.73）（Livingston et al., 2017）。難聴と認知障害または認知症は、それぞれまたはその組み合わせにより、将来の機能的能力とケアの負担を予測できる。したがって、難聴の治療は、高齢者にとって様々な要因を大幅に改善する可能性がある。

## 推奨と考察

認知機能低下や認知症のリスクを低減するために補聴器の使用を推奨するエビデンスは不十分である。WHO ICOPE ガイドラインで推奨されているように、難聴を適時に発見し治療するために、スクリーニングと難聴のある高齢者への補聴器の提供が行われるべきである。

### 高齢者のトータルケアに関する WHO ガイドライン (WHO ICOPE)

(<http://www.who.int/ageing/publications/guidelines-icope/en/>)

高齢者に対して、WHO は以下を推奨する。

難聴がある高齢者を適時発見し治療するために、スクリーニングを行い難聴の高齢者に補聴器を提供する必要がある。

#### 推奨に関する考察：

- ・ 地域社会のネットワークを介して、高齢者の難聴と聴覚リハビリテーションの利点についてコミュニティの認識を促進する必要がある。
- ・ 医療従事者は、聴力について定期的に質問することで、高齢者の難聴をスクリーニングするよう奨励されるべきである。聴覚検査、耳鏡検査、ささやき声テストも推奨される。
- ・ 補聴器は、聴力の低下を最小限に抑え、毎日の機能を改善するため、難聴の高齢者に最適な治療法である。
- ・ 潜在的な耳毒性のある薬物治療の見直しが必要である。
- ・ 慢性中耳炎または突発的に難聴が起こった場合、またはスクリーニング検査で異常が見つかった場合は、耳鼻咽喉科医に紹介する必要がある。

## 支持するエビデンスと根拠

難聴治療の介入（補聴器など）と通常のケアまたは介入なしについては、正常な認知機能を持ち難聴がある成人を検査した一つのシステマティックレビューからエビデンスが引用された（Cherko et al., 2016）。軽度認知障害の成人に関するエビデンスは得られていない。認知機能と生活の質については、エビデンスの質は非常に低い。メタ解析は行われておらず結論を裏付ける数値が無く、結果は説話的に報告されている（Cherko et al., 2016）。認知機能測定を含む二つの研究に基づいて、補聴器の使用は認知機能の改善に関連しているが、認知機能改善が1年後にはベースラインに戻ることを示されているのでこれらの利点は限定的である可能性があるとしてレビューは結論づけている。また二つの研究結果に基づいて、高齢者の補聴器の使用は生活の質の結果の改善と関連があると結論した。全体として、エビデンスは介入も比較も支持していない。補聴器は生活の質を改善するかもしれないが、十分なエビデンスは得られていない。軽度認知障害の発症や認知症、生活機能レベル（ADL/日常生活動作、IADL/手段的日常生活動作）、有害事象または脱落率に関するデータはない。

GDG は、現在、認知機能低下や認知症のリスクを減らすために補聴器の使用を推奨するには十分なエビデンスがないと結論付けた。GDG は、他の利益のために高齢者の難聴を改善する補聴器の使用が重要であると結論付け、この点においては ICOPE ガイドラインに従うことを推奨した。



# 4

## 実行にあたっての考察

各国はヘルスケア関連の職員のトレーニングやケアの質の改善に関して研究教育拠点（COE (centre of excellence)）を使用することを通して、WHO ガイドラインを実施するサポートを受けることになる。また認知症の公衆衛生対応におけるグローバル・アクション・プラン 2017-2025、包括的メンタルヘルス・アクション・プラン 2013-2020、非感染性疾患の予防と管理におけるグローバル・アクション・プラン 2013-2020 といったアクションプランを国レベルで採用することでも実施は促進される。また、国際的な機関や連合と WHO がコラボレーションすることでも、国がそうしたプロセスを育むように支援されるだろう。

これらのガイドラインに含まれる介入の多くが心血管疾患や糖尿病の危険因子の管理に強く関連しているものであるが、関連するような対照群で、実施可能であるなら、ガイドラインの推奨項目を実施することは現行のリスクを下げる予防プログラムと結びつくものである。最適な予防効果はいくつかの危険因子に同時に対応することで得られる可能性がある。関係各所のコラボレーションと学際的なアプローチもまた必要だろう。

これらのガイドラインに含まれる推奨は、各国の医療サービスやニーズに沿った適当な文書の形で採用されるべきである。WHO 本部は国レベルの公衆衛生機関やパートナーらと関わるだけでなく、国や地域の担当部署と密接に協働し、コミュニケーションと大小の会議を通じて各国に沿った形のガイドラインの採用を推し進めるものである。

各国がこれらガイドラインをどのように実施するかを検討する際、予算や人的資源、他の保健システムについて分析し、どういった資金やシステムが利用可能で、どの地域が追加の資金を必要としているかを特定するべきである。これらは医療従事者のトレーニングや薬剤の供給、医療サービス利用における情報収集を行う保健情報システムの導入なども含んでいる。

各国の実施を助けるため、WHO はこれらガイドラインに含まれる推奨項目の実施における、臨床面やサービスの運搬面については対処する補助ツールを作成するつもりである。

# 5

## 出版、普及および評価



## 5.1 出版と普及

このガイドラインは印刷物の形で出版するとともに、WHO ウェブサイト上のしかるべきインターネット空間を通じて電磁的にも普及を図る。

このガイドラインは、認知症に対する公衆衛生対応におけるグローバル・アクション・プラン 2017-2025 (Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025) (Global Dementia Observatory による知識交換プラットフォームなど)、総合的な精神保健におけるアクション・プラン 2013-2020 (Comprehensive mental health action plan 2013–2020)、そして非感染性疾患の予防と制御のためのグローバル・アクション・プラン 2013-2020 (Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020) の精神保健および非感染性疾患 (NCD) にかかる普及活動を通じて普及を図る。このガイドラインは mhGAP ガイドラインに追加され、mhGAP エビデンス・リソース・センターおよび mhGAP 介入ガイドを含む他の mhGAP による製作物などを通じて配布される。このガイドラインは、非感染性疾患 (NCD) ガイドライン、高齢者の統合的ケアガイドライン、その他の加齢にかかるリソースなどの、WHO の他のガイドラインと関連づけられているため、これらのガイドラインとともに配布されることもある。

このガイドラインおよび関連する著作物は英語で作成され、より広い範囲に普及させるため WHO 地域事務所と協力して他の WHO 公式言語に翻訳される。それぞれの地域において、認知機能低下や認知症を有する人々の介護に影響を与える社会や医療施設の状況において、確実にこのガイドラインが適切なものとなるように、地域ごとに適合させる必要がある。適合のための作業には、言語的な翻訳、および介入が特有の社会的文化的な状況において受け入れ可能であること、その地域の保険制度に適していることの確認、等が含まれる。本ガイドライン

を地域の状況に適合させるための ADAPTE マニュアルは、使用されるべきアプローチの概略を述べている。<sup>11</sup> 推奨の受容可能度および実用性はそれぞれ固有の文化的状況において検討される。地域の状況とは、たとえば保健サービス、専門技術、医療・介護資源の利用可能性、保健サービスの構築状況、ならびに人口の特性、文化的な信条、価値判断などである。

各国保健省の関連部署は、WHO 地域事務所および各国事務所を通じてガイドラインについて通知される。WHO 本部外の技術系事務官には要約パッケージ版が用意される。そこには、政策および事業における実践に関する実施概要と Q&A が含まれる予定である。

本ガイドラインの普及はまた、WHO と国際的機関・団体との協力を通じて促進される。WHO コミュニケーションズとの協調のもと、報道機関は新しいガイドラインについて通知される。

各国は中核的拠点をういた。医療・健康管理に従事する者に対する介護の質を向上させるためのトレーニングを通じて、ガイドラインの実践のための支援を受ける。Web ベースのプラットフォームおよび各地域でのワークショップを通じて能力育成活動が遂行される。

本ガイドラインの普及は、査読のある学術誌への、特に選ばれたシステマティックレビューとエビデンスの出版、および鍵となるイベントやカンファレンスのワークショップやプレゼンテーションによって支援される。

11 <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>

---

## 5.2 モニタリングと評価

このガイドラインの出版に引き続いて、WHOはその有用性と影響を評価する目的でガイドラインを実践に移す活動からの定期的なフィードバックの収集を続ける予定である。得られた情報は、ガイドラインの質を評価し、改善が必要な領域を同定するために使用される。WHOが設けた、世界の認知症の状況を注視・観察するためのオンラインによる情報・知識交換のためのプラットフォーム、Global Dementia Observatoryは、このガイドラインの実践についてモニタリングを行うための枠組みを提供する。<sup>12</sup>

---

## 5.3 さらなる研究への関わり

本ガイドラインの推奨の大部分は、もともと存在する健康問題や依存性に対する治療についての既存ガイドラインとの整合性がとられている。しかし、ここで述べられている種々の介入の、軽度認知障害や認知症の発症というアウトカムへの影響を判断するには、さらなるエビデンスが必要である。

社会活動と難聴についてはエビデンスが不十分であるため推奨を記述することができなかった。現在、難聴への介入について、いくつかの治験が行われている。その結果が発表された場合、このガイドラインを更新する必要がある可能性がある。それに対して、現時点では、認知機能低下や認知症に対する社会的活動の効果について調べる研究はほとんど行われていない。このタイプの研究を実施するにあたっての困難の一部は、社会的活動を定義し定量化するのが難しいこと、および、しばしば社会活動による介入の一部の要素ともなる、身体的あるいは精神的活動と社会活動を区別するのが難しいことにある。したがって、社会活動による介入の標準化プロトコルの開発が、臨床試験を実施する前提として必要になると思われる。

ここで示されたエビデンスの一部は、比較的短い観察期間にて実施されたRCTに基づいている（認知トレ-

ニング、抑うつや社会活動にかかる介入など）。この点は、認知機能低下や認知症が長い発症前期間を持つことから、発症への介入が起こりうる影響を我々が判定するにあたっての限定要因となる。長期にわたって認知機能低下や認知症のリスクを低減させるかどうかという点について、これらの介入の効果をより正確に推定するためには、より長い観察期間に基づくエビデンスをさらに多く集める必要がある。さらには、介入のタイミングがこれらの認知機能低下や認知症への介入の効果にどのように影響するかを理解するために、より多くの研究が行われる必要がある（中年期の身体活動と老年期になってからの身体活動など）。

認知症有病率は低中所得国において特に増加しつつある。しかし、介入研究の大部分は高所得国において実施されており、したがってそのような介入の、低中所得国における有効性についてのエビデンスは僅かしかない。低中所得国における認知機能低下や認知症のリスクを低減させるにはどのようにするのが最も良いかを理解するために、より多くに注意が払われる必要がある。

このガイドラインを準備するためのエビデンス収集に用いられたPICO質問には、単一の危険因子への介入が含まれている。しかし、認知症の病因が複数の要素からなること、そして様々な危険因子が個々人の生活習慣の中で相互作用すること、等を考慮して、複数領域にまたがるアプローチによる研究が増加しつつあり、単一領域を対象とする戦略よりも有効である可能性を示しつつある。最近、複数領域に介入する三つの大きなRCT - フィンランド認知障害・認知能力低下予防のための老年期介入試験 (FINGER) (the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER))；記憶低下を訴える高齢者の認知機能に対する複数領域での介入を伴うあるいは伴わない長期間のオメガ3多価不飽和脂肪酸補充の効果にかかる研究 (MAPT) (Effect of long-term omega-3 PUFA supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT))；および、集中的な血管リスク介入による

---

12 [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/Global\\_Observatory/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/Global_Observatory/en/) で入手可能

認知症予防 (preDIVA) (Prevention of dementia by intensive vascular care (preDIVA)) – が完了した (Ngandu et al., 2015; Andrieu et al., 2017; Moll von Charante et al., 2016)。それらの結果の一次解析の報告では、FINGER において行われた複数領域の生活習慣への介入のみが有意な結果を示したが、これら三つの治験から得られた所見全般としては、高いリスクを持つ個人を対象として介入するのが最も有効な戦略である可能性が示唆された。とりわけ、FINGER 以外の介入研究において、それぞれ、MAPT では (FINGER と同様) 認知症リスクのスコアが高い参加者において、preDIVA ではベースラインにおいて未治療の高血圧を有する参加者において、有意な結果が示された。

複数領域における介入という流れにおいて、新しい技術や e-ヘルス・ソリューションも、また、それら介入の到達範囲を拡大することを通じて、リスク低減に有用なツールを提供しうる (Barbera et al., 2018)。

高齢者間のリスク・プロファイルの不均一性を勘案し、多様な地理的・文化的背景に適合させる形で、最近、ワールドワイド FINGERS ネットワークなどの世界的な新構想が、同様の介入をテストするという目的に特化して着手された (Kivipelto et al., 2017)。

それぞれ特異な地理的・文化的な背景に適合させるとともに、リスクの高い人たちを対象とした、そして (もし可能であれば) 新たな e-ヘルス・ツールを利用した、複数領域への介入の有効性についてのさらなる研究が必要である。

---

## 5.4 将来の再評価と更新

このガイドラインは 5 年以内に再度評価されることが期待される。WHO 事務局は、この領域における新たなエビデンスの出現がないかどうかを、ガイドライン作成グループのメンバーや今回のエビデンス評価の過程において同定された技術的専門家、WHO 協力センター、そして学術研究組織等との協議のもと、常に注視・観察している。複数領域への介入試験から、より多くのエビデンスの報告がなされることが、今後何年間かの間に期待される中、将来の改訂において、そのような介入についての PICO 質問の追加が考慮されることを確信する。

## 文 献

- Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ et al. (2017). Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia*. 8:165–178. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.007.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Aki EA, Davoli M et al. (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *British Medical Journal*. 353. doi: 10.1136/bmj.i2016.
- Amorim JS, Salla S, Trelha CS (2014). Factors associated with work ability in the elderly: systematic review. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 17(4):830–841.
- Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S et al. (2017). 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 Neurology*. 16(5):377–389.
- Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, Martinez G (2017). Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (6):CD003804.
- Bakre AT, Chen R, Khutan R, Wei L, Smith T, Qin G et al. (2018). Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 21(10):1921–1932. doi:10.1017/s136898001800037x.
- Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G et al. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 79(13):1397–1405. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
- Barbera M, Mangialasche F, Jongstra S, Guillemont J, Ngandu T, Beishuizen C et al. (2018). Designing an internet-based multidomain intervention for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment in older adults: the HATICE Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 62(2):649–663 (<http://www.fingers.com/myb-trial/>, accessed 5 February 2019).
- Barreto PS, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y (2017). Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*. Dec 5 2017 [Epub ahead of print].
- Barha CK, Davis JC, Falck RS, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 46:71–85.
- Baune BT, Brignone M, Larsen KG (2018). A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 21(2):97–107. doi:10.1093/ijnp/pyx070.
- Bennett S, Grant MM, Aldred S (2009). Oxidative stress in vascular dementia and Alzheimer's disease: a common pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 17(2):245–257. doi:10.3233/jad-2009-1041.
- Berendsen AM, Kang JH, van de Rest O, Feskens EJM, de Groot L, Grodstein F (2017). The dietary approaches to stop hypertension diet, cognitive function, and cognitive decline in American older women. *Journal of the American Medical Directors Association*. 18(5):427–432. doi:10.1016/j.jamda.2016.11.026.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 14(1):643.
- Blustein J, Weinstein BE, Chodosh J (2018). Tackling hearing loss to improve the care of older adults. *British Medical Journal*. 360. doi:10.1136/bmj.k21.
- Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM (2014). Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in Type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 42(3):S63–70. doi:10.3233/jad-132654.
- Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G (2004). Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *Journal of Affective Disorders*. 81(1):1–16. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.08.003>.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 17(9):961–969.
- Chandler MJ, Parks AC, Marsiske M, Rotblatt LJ, Smith GE (2016). Everyday impact of cognitive interventions in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*. 26(3):225–251. doi:10.1007/s11065-016-9330-4.

- Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH (2014). Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*. 69(10):1299–1305. doi:10.1093/gerona/glu073.
- Cherko M, Hickson L, Bhutta M (2016). Auditory deprivation and health in the elderly. *Maturitas*. 88:52–57. doi:10.1016/j.maturitas.2016.03.008.
- Cherry KE, Walker EJ, Brown JS, Volaufova J, LaMotte LR, Welsh DA et al. (2011). Social engagement and health in younger, older, and oldest-old adults in the Louisiana Healthy Aging Study. *Journal of Applied Gerontology*. 32(1):51–75. doi:10.1177/0733464811409034.
- Chiu H-L, Chu H, Tsai J-C, Liu D, Chen Y-R, Yang H-L et al. (2017). The effect of cognitive-based training for the healthy older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 12(5):e0176742.
- Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A (2012). The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clinical Interventions in Aging*. 7:159–163. doi:10.2147/CIA.S26059.
- Clare L & Woods RT (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation*. 14(4):385–401. doi:10.1080/09602010443000074.
- Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*. 61(11):1166–1170.
- D' Cunha NM, Georgousopoulou EN, Dadigamuwage L, Kellett J, Panagiotakos DB, Thomas J et al. (2018). Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly: a 10-year systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 119(3):280–298.
- Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S et al. (2010). B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 22(1):205–224. doi:10.3233/jad-2010-090940.
- Di Marco LY, Marzo A, Muñoz-Ruiz M, Ikram MA, Kivipelto M, Riefenacht D et al. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 42(1):119–135. doi:10.3233/jad-132225.
- Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*. 346(6):393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
- Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3):S122–S145.
- Eckel RH (1997). Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 96(9):3248–3250.
- Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB et al. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 75(16):1415–1422. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f88359.
- Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR et al. (2013). Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with Type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1(3):183–190. doi:10.1016/S2213-8587(13)70048-2.
- Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Ali MU, Sherifali D, Raina P (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 3(4):E419–27.
- Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE et al. (2010). Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *Journal of American Geriatrics Society*. 58(2):234–241. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02677.x.
- Fontana L & Hu FB (2014). Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research. *Aging Cell*. 13(3):391–400. doi:10.1111/ace1.12207.
- Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB (2015). Effect of nutrients, dietary supplements and vitamins on cognition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Geriatrics Journal*. 18(4):231.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*. 3(6):343–353. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7.
- Frith E, Shivappa N, Mann J R, Hébert JR, Wirth MD, Loprinzi PD (2018). Dietary inflammatory index and memory function: population-based national sample of elderly Americans. *British Journal of Nutrition*. 119(5):552–558. doi:10.1017/s0007114517003804.

Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, Shimada M, Yoshitake Y, Kim AS et al. (2017). Physical activity: a viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults. *Brain Sciences*. 7(2):22.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurology*. 16(11):877–897.

Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ (2017). Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 9(10):1. doi:10.1186/s13195-017-0237-y.

Gell L, Meier PS, Goyder E (2015). Alcohol consumption among the over 50s: international comparisons. *Alcohol & Alcoholism*. 50(1):1–10. doi:10.1093/alcalc/agu082.

Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S (2018). Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy: Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*. 38(2):235–258.

Guyatt G, Oxman AD, Aki AE, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 64(4):383–394. doi: 10.1016/J.JCLINEPI.2010.04.026.

Hamer M & Chida Y (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*. 39(1):3–11.

Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. 61:143–187. doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006.

Ilomaki J, Jokanovic N, CK Tan E, Lönnroos E (2015). Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: an overview of systematic reviews. *Current Clinical Pharmacology*. 10(3):204–212.

Jacobs Jr, DR, Gross MD, Tapsell LC (2009). Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 89(5):1543S–1548S.

Jiang X, Huang J, Song D, Deng R, Wei J, Zhang Z (2017). Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of cognitive impairment and dementia: meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 9(18). doi:10.3389/fnagi.2017.00018.

Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, Schulz PE, Patel JG, Chen H et al. (2012). Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimer's & Dementia*. 8(5):437–444. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.

Jorm AF (2001). History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 35(6):776–781. doi:10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x.

Kales HC, Maixner DF, Mellow AM (2005). Cerebrovascular disease and late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 13(2):88–98. doi:10.1176/appi.ajgp.13.2.88.

Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, Davila H, Desai P et al. (2017). Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality.

Kaner EFS, Beyer FR, Muirhead C, Campbell F, Pienaar ED, Bertholet N et al. (2018). Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2):CD004148. doi:10.1002/14651858.CD004148.pub4.

Kelly ME, Duff H, Kelly S, McHugh Power JE, Brennan S, Lawlor BA et al. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Systematic Reviews*. 6(1):259. doi:10.1186/s13643-017-0632-2.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*. 137(3):149–155.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 322(7300):1447–1451.

Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T, World Wide Fingers Network (2017). World Wide Fingers will advance dementia prevention. *Lancet Neurology*. 17(1):27.

Kojima G, Iliffe S, Walters K (2015). Smoking as a predictor of frailty: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 15(1):131.

- Kuiper JS, Zuidersma M, Voshaar RCO, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP et al. (2015). Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*. 22:39–57.
- Lafortune L, Martin S, Kelly S, Kuhn I, Remes O, Cowan A, Brayne C (2016). Behavioural risk factors in mid-life associated with successful ageing, disability, dementia and frailty in later life: a rapid systematic review. *PLoS One*. 11(2):e0144405.
- Langballe EM, Ask H, Holmen J, Stordal E, Saltvedt I, Selbaek G et al. (2015). Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: the HUNT study, Norway. *European Journal of Epidemiology*. 30(9):1049–1056. doi:10.1007/s10654-015-0029-2.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM et al. (2011). Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with Type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurology*. 10(11):969–977. doi:10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR et al. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*. 21(1):49–55.
- Lightwood J, Collins D, Lapsley H, Novotny TE (2000). Estimating the cost of tobacco use. In: Jha P & Chaloupka F, editors. *Tobacco control in developing countries*. Oxford: Oxford University Press.
- Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue QL, Harris TB, Purchase-Helzner E et al. (2013). Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Internal Medicine*. 173(4):293–299. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1868.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 390(10113):2673–2734.
- Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME (2017). The impact of the Mediterranean diet on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 8(4):571–586. doi:10.3945/an.117.015495.
- Luchsinger JA (2010). Diabetes, related conditions, and dementia. *Journal of Neurological Sciences*. 299(1–2):35–38. doi:10.1016/j.jns.2010.08.063.
- Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong J, Eimicke JP et al. (2011). Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 15(6):445–449.
- Mainous AG 3rd, Eschenbach SL, Wells BJ, Everett CJ, Gill JM (2005). Cholesterol, transferrin saturation, and the development of dementia and Alzheimer's disease: results from an 18-year population-based cohort. *Family Medicine*. 37(1):36–42.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (1):CD003160. doi:10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B et al. (2005). High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 64(10):1689–1695. doi:10.1212/01.wnl.0000161870.78572.A5.
- Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF et al. (2016). Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 388(10046):797–805.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H et al. (2013). Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*. 36(10):2981–2987. doi:10.2337/dc13-0229.
- Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA et al. (2015a). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & Dementia*. 11(9):1015–1022. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.011.
- Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT (2015b). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 11(9):1007–1014. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009.
- Motooka Y, Matsui T, Slaton RM, Umetsu R, Fukuda A, Naganuma M et al. (2018). Adverse events of smoking cessation treatments (nicotine replacement therapy and non-nicotine prescription medication) and electronic cigarettes in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2004–2016. *SAGE Open Medicine*. 6:2050312118777953.
- Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM (2009). Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4):CD000028. doi:10.1002/14651858.CD000028.pub2.

- 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 385(9984):2255–2263.
- Nguyen DM & El-Serag HB (2010). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*. 39(1):1–7. doi:10.1016/j.gtc.2009.12.014.
- Niaura R (2008). Nonpharmacologic therapy for smoking cessation: characteristics and efficacy of current approaches. *American Journal of Medicine*. 121(4):S11–S19.
- NICE (2011). Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. Clinical guideline 115. London: National Institute for Health and care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg115>, accessed 8 April 2019).
- NICE (2015). Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset. NICE guideline 16. London: National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng16>, accessed 3 February 2019).
- North T-L, Palmer TM, Lewis SJ, Cooper R, Power C, Pattie A et al. (2015). Effect of smoking on physical and cognitive capability in later life: a multicohort study using observational and genetic approaches. *BMJ Open*. 5(12):e008393.
- Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 52(3):154–160.
- OECD (2015). Addressing dementia: the OECD response. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development (<http://www.oecd.org/health/addressing-dementia-9789264231726-en.htm>, accessed 3 February 2019).
- Parikh NM, Morgan RO, Kunik ME, Chen H, Aparasu RR, Yadav RK et al. (2011). Risk factors for dementia in patients over 65 with diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 26(7):749–757. doi:10.1002/gps.2604.
- Parsons C, Murad MH, Andersen S, Mookadam F, Labonte H (2016). The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: a meta-analysis. *Future Cardiology*. 12(2):237–248. doi:10.2217/fca.15.90.
- Pedditz E, Peters R, Beckett N (2016). The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age & Ageing*. 45(1):14–21. doi:10.1093/ageing/afv151.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 33(13):1635–1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
- Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE (2013). The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging & Mental Health*. 17(2):133–146.
- Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators (2013). The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 381(9861):133–141.
- Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS (2011). Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 19(7):654–663. doi:10.1097/JGP.0b013e3181f7d8b0.
- Podolski N, Brixius K, Predel HG, Brinkmann C (2017). Effects of regular physical activity on the cognitive performance of type 2 diabetic patients: a systematic review. *Metabolic Syndrome & Related Disorders*. 15(10):481–493.
- Prickett C, Brennan L, Stolwyk R (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*. 9(2):93–113. doi:<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M (2014). World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable risk factors. London: Alzheimer's Disease International.
- Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological Psychiatry*. 67(6):505–512. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.013.



- Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA (2018). Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 107(3):389–404.
- Rafnsson SB, Dilis V, Trichopoulou A (2013). Antioxidant nutrients and age-related cognitive decline: a systematic review of population-based cohort studies. *European Journal of Nutrition*. 52(6):1553–1567. doi:10.1007/s00394-013-0541-7.
- Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M et al. (2013). 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (8):CD009825. doi:10.1002/14651858.CD009825.pub2.
- Reitz C (2013). Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports*. 15(3):307. doi:10.1007/s11883-012-0307-3.
- Rehman AG, Zwaalen M, Egger M (2015). Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews. Cancer*. 15(8):484–498. doi:10.1038/nrc3967.
- Richardson WS, Glasziou P, Polashenski WA, Wilson MC (2000). A new arrival: evidence about differential diagnosis. *Evidence Based Medicine*. 5(6):164.
- Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J et al. (2010). The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging*. 31(11):927–1936.
- Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS (2016). Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *International Journal of High Risk Behaviors & Addiction*. 5(3):e27976. doi:10.5812/ijhrba.27976.
- Samieri C, Morris MC, Bennett DA, Berr C, Amouyel P, Dartigues JF et al. (2018). Fish intake, genetic predisposition to alzheimer disease, and decline in global cognition and memory in 5 cohorts of older persons. *American Journal of Epidemiology*. 187(5):933–940. doi:10.1093/aje/kwx330.
- Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*. 196(1):90–5.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D (2002). Is late onset depression a prodrome to dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 17(11):997–1005. doi:10.1002/gps.525.
- Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D (2017). The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures. *Neuropsychology Review*. 27(4):440–484. doi:10.1007/s11065-017-9363-3.
- Siervo M, Arnold R, Wells JC, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E et al. (2011). Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 12(11):968–983. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00903.x.
- Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC et al. (2014). Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 39(2):271–282. doi:10.3233/jad-130830.
- Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A et al. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal Internal Medicine*. 269(1):107–117.
- Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P et al. (2017). Relationships of dietary patterns, foods, and micro- and macronutrients with Alzheimer's disease and late-life cognitive disorders: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 59(3):815–849. doi:10.3233/jad-170248.
- Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, Custodero C, Schilardi A, Valiani V et al. (2018). Nutritional intervention as a preventive approach for cognitive-related outcomes in cognitively healthy older adults: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*. (Preprint) 1–26.
- Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J et al. (2007). Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 68(10):751–756. doi:10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7.
- Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y (2013). Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatrics & Gerontology International*. 13(4):817–824. doi:10.1111/ggi.12044.
- Song D, Yu DSF, Li PWC, Lei Y (2018). The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 79:155–164.

SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group (2019). Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 321(6):553–561. doi:10.1001/jama.2018.21442.

Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E (2017). Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*. 72(6):733–739.

Stern C & Munn Z (2010). Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *International Journal of Evidence-based Healthcare*. 8(1):2–17. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x.

Stern Y (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*. 11(11):1006–1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR et al. (2009). Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 54(2):233–240. doi:10.1161/hypertensionaha.109.128744.

Strout KA, David DJ, Dyer EJ, Gray RC, Robnett RH, Howard EP (2016). Behavioral interventions in six dimensions of wellness that protect the cognitive health of community-dwelling older adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 64(5):944–958.

Swaminathan A & Jicha GA (2014). Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 6:282. doi:10.3389/fnagi.2014.00282.

Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS (2013). Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clinic Proceedings*. 88(11):1213–1221. doi:10.1016/j.mayocp.2013.07.013.

Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P (2014). Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 348:g1151.

Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A (2017). Vitamin C status and cognitive function: a systematic review. *Nutrients*. 9(9). doi:10.3390/nu9090960.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. (2001). Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 344(18):1343–1350. doi:10.1056/nejm200105033441801.

UN (2019). Sustainable Development Goals. United Nations (<https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>, accessed 4 February 2019).

US Department of Health Human Services (2004). The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General.

Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E et al (2017). Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 72:87–94.

Weiss J, Kerfoot A, Freeman M, Motu'apuaka M, Fu R, Low A et al. (2016). Benefits and harms of treating blood pressure in older adults: a systematic review and meta-analysis. VA evidence-based synthesis program reports. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US).

Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C et al. (2013). Prospective study of dietary approaches to stop hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*. 98(5):1263–1271. doi:10.3945/ajcn.112.051276.

Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 64(2):277–281. doi:10.1212/01.wnl.0000149519.47454.f2

WHO (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.

WHO (2011). WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: World Health Organization.

WHO (2012). Hearing loss in persons 65 and older based on WHO global estimates on prevalence of hearing loss. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/pbd/deafness/news/GE\\_65years.pdf](https://www.who.int/pbd/deafness/news/GE_65years.pdf), accessed 4 February 2019).

WHO (2014). Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/alcohol\\_2014/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2014/en/), accessed 4 February 2019).

WHO (2017a). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/action\\_plan\\_2017\\_2025/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/), accessed 4 February 2019).

WHO (2017b). 10 facts on dementia. World Health Organization (<http://www.who.int/features/factfiles/dementia/en/>, accessed 4 February 2019).

WHO (2019a). Management of substance abuse: Alcohol. World Health Organization ([www.who.int/substance\\_abuse/facts/alcohol/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/alcohol/en/), accessed 4 February 2019).

WHO (2019b). Global Health Observatory data: Obesity. World Health Organization ([http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/), accessed 4 February 2019).

WHO (2019c). Global Health Observatory data: Raised cholesterol. World Health Organization ([https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_text/en/](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/), accessed 4 February 2019).

WHO (2010). Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. World Health Organization ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44395/9789241599931\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44395/9789241599931_eng.pdf?sequence=1))

Wilson BS, Tucci DL, Merson MH, O'Donoghue GM (2017). Global hearing health care: new findings and perspectives. *Lancet*. 390(10111):2503–2515. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31073-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31073-5).

Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB (2013). Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 22(4):345–358. doi:10.1002/pds.3381.

Wu L & Sun D (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*. 7:41317. doi:10.1038/srep41317.

Wu L, Sun D, Tan Y (2017). Intake of fruit and vegetables and the incident risk of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 21(10):1284–1290. doi:10.1007/s12603-017-0875-6.

Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*. 76(18):1568–1574. doi:10.1212/WNL.0b013e3182190d09.

Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L et al. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 86(12). doi:10.1136/jnnp-2015-310548.

Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, Yu JT (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*. 32(1):31–42. doi:10.1007/s10654-017-0225-3.

Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S et al (2012). Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Archives of Neurology*. 69(9):1170–1175. doi:10.1001/archneurol.2012.1117.

Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J (2016). Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 103(2):330–340. doi:10.3945/ajcn.115.124081.

Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J (2017). Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurological Sciences*. 38(2):233–239

Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y (2015). Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 10(3):e0118333.

Zhou S, Zhou R, Zhong T, Li R, Tan J, Zhou H (2014). Association of smoking and alcohol drinking with dementia risk among elderly men in China. *Current Alzheimer Research*. 11(9):899–907.

## 補遺 1: ガイドライン作成グループメンバー

	Name	Gender	WHO region	Affiliation	Area of expertise
1.	Charles Alessi	M	European	Public Health England, United Kingdom	Health reform, preventable dementia
2.	Kaarin Anstey	F	Western Pacific	University of New South Wales and Neuroscience Research, Australia	Research in dementia epidemiology and risk reduction and cognitive ageing
3.	Kimberly Ashby-Mitchell	F	Americas	Caribbean Public Health Agency, Trinidad and Tobago	Research on effects of diet and physical activity on cognitive status
4.	Corrado Barbui	M	European	University of Verona, Italy	Mental health research and training, public health, health systems strengthening
5.	Adelina Comas-Herrera	F	European	London School of Economics, United Kingdom	Health economist, dementia research
6.	Amit Dias	M	South-East Asia	Department of Preventive and Social Medicine, Goa Medical College, India	Dementia, public health in LMIC
7.	Cleusa P Ferri	F	Americas	Federal University of São Paulo, Brazil	Research in dementia and 10/66 group, dementia risk factors in LMIC
8.	Riadh Gouider	M	Eastern	Alzheimer's Centre, Razi Hospital, Tunis; Tunisian Society of Neurology, Tunisia	Dementia research in areas of epidemiology, neuropsychological assessment and risk factors
9.	Shinya Ishii	M	Western Pacific	Health and Welfare Bureau for the Elderly; Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan	Health policy, neurology of Alzheimer's disease and dementia
10.	Yves Joannette	M	Americas	Canadian Institutes of Health Research, Government of Canada	Dementia research
11.	Joseph Kibachio	M	African	Ministry of Health, Nairobi, Kenya	Public health, health policy, NCDs
12.	Miia Kivipelto	F	European	Karolinska Institutet, Stockholm University, Stockholm, Sweden	Dementia research in the field of early diagnosis and prevention
13.	Shanthi Mendis	F	South-East Asia	Independent consultant in global health, Sri Lanka	NCDs and cardiology, health policy development, capacity strengthening, implementation research particularly in LMIC

	Name	Gender	WHO region	Affiliation	Area of expertise
14.	<b>Ayesha Motala</b>	F	<b>African</b>	University of KwaZulu-Natal, South Africa	Epidemiology and genetics of diabetes mellitus
15.	<b>Ronald Petersen</b>	M	<b>Americas</b>	Mayo Clinic, United States of America	Memory disorders, aging and Alzheimer's disease
16.	<b>Dorairaj Prabhakaran</b>	M	<b>South-East Asia</b>	Centre for Chronic Conditions and Injuries & Public Health Foundation of India	Cardiovascular disease prevention, epidemiology, developmental origin, and biomarkers of cardiovascular diseases and diabetes
17.	<b>Martin Prince</b>	M	<b>European</b>	Health Foundation of India	Public health aspects of ageing and chronic disease in LMIC, dementia, guideline development
18.	<b>Suzana Shahar</b>	F	<b>Western Pacific</b>	Universiti Kebangsaan, Malaysia	Nutrition, micronutrients, dietary interventions
19.	<b>Ameenah Bibi Mia Sorefan</b>	F	<b>African</b>	Alzheimer's Association of Mauritius; Ministry of Health & Quality of Life, Mauritius	Ageing, dementia and Alzheimer's disease
20.	<b>Kusumadewi Suharya (Dy)</b>	F	<b>Western Pacific</b>	Alzheimer's Disease International, Indonesia	Dementia and public health
21.	<b>Huali Wang</b>	F	<b>Western Pacific</b>	Dementia Care & Research Center, Peking University Institute of Mental Health, China	Dementia research and education

## 補遺 2：利益相反アセスメント

### INDIVIDUALS INVOLVED IN ASSESSMENT OF CONFLICT OF INTEREST:

**Tarun Dua**, Programme Manager, Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO headquarters.

**Neerja Chowdhary**, Technical Officer, Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO headquarters.

To comply with WHO's Conflict of Interest Policy, the Secretariat followed the revised Guidelines for Declaration of Interests (WHO Experts).<sup>14</sup> Declarations of interest (DoI) were requested from: (a) all GDG members; (b) all external partners involved in the evidence review process; (c) all experts invited to review the evidence profiles.

A letter requesting completion of a DoI form and submission of a curriculum vitae as well as was sent to all GDG members, the external review group and external partners. They were asked to agree to the publication of a summary of declarations in the guideline. The GDG members were also required to complete a confidentiality undertaking. Once received, the WHO Secretariat reviewed the DoIs as well as additional information (internet and bibliographic database search) and evaluated if there are any conflicts of interest and if so, whether these require a management plan.

In order to enhance its management of conflicts of interest as well as strengthen public trust and transparency in connection with WHO meetings and activities involving the provision of technical/normative advice, the names and brief biographies members being considered for participation in the GDG were disclosed for public notice and comment prior to the meeting.

At the beginning of the GDG meeting, the DoI of each GDG member were presented and GDG

members and external partners were asked to update their DoI with relevant changes by notifying the responsible technical officer.

The follow up and suggested actions agreed upon to manage the conflicts of interest declared are summarized below:

- If members declare interests that are relevant to the meeting, the WHO Secretariat will note any potential conflict of interest and summarize these and then decide whether and to what extent they can participate in the guideline development.
- If the conflict is deemed to be significant, the WHO Secretariat will decide if the conflict necessitates exclusion of that person from participating in the guideline process or if their participation should be limited.
- These decisions are made on a case-by-case basis.

*Below is a summary of the Declared conflicts of interest and how these were managed.*

### A. GDG MEMBERS

#### GDG Members with no relevant interests declared on the DOI form and no relevant interests found in the CV

1. Kaarin J Anstey, University of New South Wales, Sydney, Australia;
2. Kimberly Ashby-Mitchell, Caribbean Public Health Agency, Port of Spain, Trinidad and Tobago;
3. Corrado Barbui, University of Verona, Verona, Italy.
4. Amit Dias, Department of Preventive and Social Medicine, Goa Medical College Bambolim, Goa, India;
5. Suharya Dy (Kusumadewi), Alzheimer's Disease International, Jakarta, Indonesia;
6. Cleusa P. Ferri, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

14 WHO Office of Compliance, Risk Management and Ethics (CRE) <http://intranet.who.int/homes/cre/ethics/doiexperts/>

7. Riadh Gouider, Razi Hospital, Faculty of Medicine, Tunis, Tunisia;
8. Shinya Ishii, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan;
9. **Yves Joannette**, Canadian Institute of Health Research, Government of Canada.
10. **Joseph Kibachio**, Ministry of health, Nairobi, Kenya;
11. **Shanthi Mendis**, Colombo, Sri Lanka;
12. **Dorairaj Prabhakaran**, Public Health Foundation of India, New Delhi, India;
13. **Ameenah Bibi Mia Sorefan**, Ministry of Health and Quality of Life, Quatre-Bornes, Mauritius

**GDG members who have declared an interest on the DOI form or where a potentially relevant interest has been noted from the CV**

**Charles Alessi**, Public Health England, London, United-Kingdom

Dr Alessi declared that the travel costs for the GDG meeting were covered by his organization.

Action: This interest was deemed insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Alessi's judgement in the development of the present guidelines. He is deemed to be participating in the guideline development process in an individual capacity and not representing any organization. No further action was necessary

**Adelina Comas-Herrera**, London School of Economics, London, United-Kingdom

Dr Comas-Herrera declared in her DoI form that she had received research support routed via her University on various research projects on dementia in 2015 and 2016. These amounts were used to pay her salary by the University. She also declared receiving a payment of US\$1000 in 2017 to advise a pharmaceutical company, Axovant Sciences GmbH. The topic was on the availability of data on dementia costs for a medicine that has since been withdrawn due to lack of effectiveness.

Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Comas-Herrera's judgement in the development of the present guidelines. No further action was necessary.

**Miia Kivipelto**, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Dr Kivipelto declared in her DoI form that she currently serves on the Advisory Board of a Finnish company that focuses on early diagnosis and e-health solutions for which she received €2500. She is also on the Governance committee of AARP, a non-profit organization for healthy ageing for which she received €800. She also declared that she has received research grants related to risk factors for dementia and is a founding member of World-Wide Fingers, an interdisciplinary network to share experiences, harmonize data and plan joint international initiatives for the risk reduction of cognitive decline and dementia.

Action: *This interest was deemed insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Kivipelto's judgement in the development of the present guidelines. She is deemed to be participating in the guideline development process in an individual capacity and not representing any organization. No further action was necessary*

**Ayesha Motala**, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa.

Dr Motala declared that as a public servant working in a government institute, she seeks sponsorships to meetings from various organizations, especially when her scientific abstracts are accepted for presentations. The sponsorships are merely for attending the meetings, with no obligation to the sponsoring companies.

Details of such sponsorship for which she received a total amount of US\$26 000:

4–8 December 2017: International Diabetes Federation (IDF) Congress, Abu Dhabi: Sanofi Aventis sponsorship for travel and accommodation;

11–15 September 2017: European Association for the Study of Diabetes (EASD) Congress, Lisbon: Pfizer sponsorship for travel and accommodation;

8–13 June 2018: American Diabetes Association (ADA), San Diego: Boehringer Ingelheim sponsorship for travel and accommodation: a member of her collaborating scientific team presented a paper.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Motala's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary.*

**Ronald C. Petersen**, Mayo Clinic, Rochester, USA

Dr Petersen declared that he is a clinical trials consultant for five pharmaceutical companies: from four of these (Roche Inc, Merck Inc, Genetech Inc and GE Healthcare) he receives less than US\$ 10 000 and from one (Biogen Inc) he receives less than US\$ 15 000 as consultancy fees.

*Action: It was felt that this interest is unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Petersen's contribution as an external reviewer for these guidelines since these grants are not related to the topic of interest. No further action was necessary.*

**Martin Prince**, King's College London, London, United Kingdom

Professor Prince declared in his DOI form that he currently receives research support through a grant from the National Institute of Health Research (NIHR, UK) amounting to £7 million over four years. Professor Prince is the PI and 20% of his salary costs are charged to the grant. The work focuses on health

systems strengthening in sub Saharan Africa and one theme relates to the topic of these guidelines i.e. integrated primary healthcare for multimorbid conditions.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Professor Prince's judgement in the development of the present guidelines. No further action was necessary*

**Suzana Shahar**, Universiti Kebangsaan Malaysia, Selangor, Malaysia

Dr Sahar has declared in her DOI form that she has a clinical trial agreement through her University with Biotropics, a company that develops bio-resources into superior natural health product. The research involves evaluating the efficacy of Asian traditional herbs in improving cognition and mood. The funding amount is US\$ 100 000 between 2014 and 2018.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Sahar's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary*

**Huali Wang**, Dementia Care & Research Center, Peking University Institute of Mental Health, Beijing, China.

Dr Wang declared in her DOI form that prior to 2016, she had worked as a consultant with Neowave Inc. to develop a tablet-based cognitive training program. She also declared that she had received support for travelling to meetings from Eisai China amounting to US\$ 7000 prior to 2017. The meetings were all Alzheimer's Disease International (ADI) conferences.



*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Wang's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary*

## B. EXTERNAL REVIEW GROUP

Members of the external review group with no relevant interests declared on the DOI form and no relevant interests found in the CV

1. **Abdullah Al Khatami**, Ministry of Health, Saudi Arabia
2. **Alistair Burns**, University of Manchester, UK
3. **Linda Clare**, University of Exeter, UK
4. **Jacqueline Dominguez**, Institute for dementia care Asia, Quezon city, Philippines
5. **Maelënn Guerchet**, The Global Observatory for Ageing and Dementia Care, King's College London, UK
6. **Mariella Guerra**, Institute of Memory, Depression and Related Disorders – IMEDER, Lima, Peru
7. **Luis Miguel F. Gutiérrez Robledo**, Instituto Nacional de Geriátría, Institutos Nacionales de Salud de México, Mexico City, Mexico
8. **Vladimir Hachinski**, University of Western Ontario in London, Ontario, Canada
9. **Qurat ul Ain Khan**, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan.
10. **Sebastian Koehler**, Maastricht University, The Netherlands
11. **Jae-hong Lee**, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
12. **Gill Livingstone**, University college London, UK
13. **Jean Claude Mbanya**, Doctoral School of Life Sciences, Health and Environment, University of Yaoundé I, Cameroon.
14. **James McKillop**, Service user group representative, UK
15. **Rajat Ray**, National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India
16. **Helen Rochford Brennan**, European Working Group of people with dementia, Ireland

**17. Kate Swaffer**, Dementia Alliance International, Australia

**18. Weili Xu**, Karolinska Institute, Finland

Members of the external review group who have declared an interest on the DOI form or where a potentially relevant interest has been noted from the CV

**Emiliano Albanese**, Università della Svizzera italiana, Switzerland

Dr Albanese declared in his DoI form that he receives research support from the Economic and Research Council UK as part of the STRIDE (Strengthening responses to dementia in developing countries) research consortium which focuses on dementia research in low and middle income countries. The amount of US\$ 50 000 is provided to the institution to which he is affiliated.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Albanese's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary.*

**Hillary Doxford**, 3 Nations Dementia Working Group, UK

Ms Doxford declared in her DoI form that she has served on a grant review panel assessing and prioritizing grant applications for funding dementia research projects for the National Institute for Health Research, UK. The income she received for this was £450. She is also a voluntary member of the Dementia Programme Board in the UK Department of Health and Social Care as a person with lived experience.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Ms Doxford's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary.*

**Elaine Rashbrook**, Public Health England, UK

Dr Rashbrook declared in her DoI form that she is employed by Public Health England (PHE), a government agency, as Consultant Specialist Life Course since 2015. PHE supports work on dementia risk reduction in line with the government strategy. There is no identified financial value for the work.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Rashbrook's contribution as an external reviewer for these guidelines. She is deemed to be providing her review in an individual capacity and not representing any organization. No further action was necessary.*

**Andrew Sommerlad**, University College London, UK

Dr Sommerlad declared in his DoI form that he receives research support from the Wellcome Trust in the form of a personal research fellowship to examine whether social isolation is a risk factor for dementia. The amount of funding is £201 311 from 2016 to 2019.

*Action: It was felt that this interest is insignificant or minimal and unlikely to affect, or be reasonably perceived to affect, Dr Sommerlad's contribution as an external reviewer for these guidelines. No further action was necessary.*

## B. EXTERNAL PARTNERS

External partners with no relevant interests declared on the DOI form and no relevant interests found in the CV

1. **Mariagnese Barbera**, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland;
2. **Nicole A. Ee**, University of New South Wales, Sydney, Australia;
3. **Jenni Kumlala**, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;
4. **Ruth Peters**, University of New South Wales, Sydney, Australia;
5. **Lidan Zheng**, University of New South Wales, Sydney, Australia.

None of the external partners declared relevant interests on the DOI forms nor were relevant interests found in the CV.

## 補遺 3: スコーピング・クエスチョン (※)

(※) 日本語版注：ガイドラインで扱う重要臨床課題に基づき、答えるべき疑問の構成要素を抽出し、疑問文の形式で表現したもの

---

### 生活習慣および行動危険因子に対処する介入

---

#### 1. 身体活動による介入

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、身体活動による介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の成人（年齢 18 歳以上）

**I:** 身体活動による介入（有酸素運動、筋力トレーニングあるいは複合的な身体活動）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・ 重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・ 重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

---

#### 2. 禁煙治療

喫煙している認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、禁煙介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の喫煙している成人

**I:** 禁煙介入（行動療法やニコチン代替療法、bupropion、バレニクリンなどの薬物療法）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・ 重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・ 重要

- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
-

---

### 3. 栄養的介入

#### 3.3a

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、栄養補助食品などの栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の成人

**I:** 栄養補助食品（ビタミン B、抗酸化物、オメガ-3 イチョウなど）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・ 重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・ 重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

---

#### 3.3b

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、健康的な食事パターン（地中海食など）のような栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の成人

**I:** 健康的な食事パターン（地中海食など）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・ 重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・ 重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

---

### 4. アルコール使用障害への介入

アルコール使用障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、アルコール使用障害治療のための行動・心理的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害のアルコールを過剰に使用している成人

**I:** ・ アルコール使用障害を治療するための行動および心理的介入（動機付け面接など）  
・ アルコール使用障害を治療するための薬理的介入

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・ 重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・ 重要

- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
-

---

## 特異的介入

---

### 5. 認知的介入

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、認知刺激または認知トレーニングは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の成人

- I:** ・ 認知刺激  
・ 認知トレーニング

**C:** 通常のケアまたは介入なし

- O:** ・ 重大
- 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
- 

### 6. 社会活動

認知機能や正常または軽度認知障害の成人にとって、高レベルの社会活動の維持や奨励することは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の成人

- I:** 地域社会や家族との関わりを含む社会活動の維持と促進

**C:** 通常のケアまたは介入なし

- O:** ・ 重大
- 認知機能
  - 軽度認知障害の発症
  - 認知症
- ・ 重要
- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
-

---

## 健康状態への介入

---

### 7. 体重管理

過体重あるいは肥満のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、減量介入（または肥満管理）は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の過体重や肥満の成人

**I:** 体重管理

- ・薬を用いない介入（認知行動的介入やライフスタイルへの介入など）
- ・薬を用いた介入（体重を減少させる薬（例：オルリスタット）など）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
- 

### 8. 高血圧の管理

高血圧のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、高血圧治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の高血圧症の成人

**I:** 高血圧治療、ライフスタイルへの介入

**C:** プラセボまたは介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
- 

### 9. 糖尿病の管理

糖尿病のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、糖尿病治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の糖尿病の成人

**I:** ・血糖管理のための治療

- ・食事およびライフスタイルへの介入

**C:** プラセボまたは介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
  - 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
  - 有害事象
  - 脱落率
-

---

## 10. 脂質異常症の管理

脂質異常症のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、脂質異常症治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の脂質異常症の成人

**I:** ・スタチン（シンバスタチンやプラバスタチンなど）  
・ライフスタイルへの介入

**C:** プラセボまたは介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

---

## 11. うつ病への対応

うつ病性障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、うつ病の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケア、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の中等度 - 重度のうつ病を合併している成人

**I:** ・うつ病治療のための抗うつ薬を使用した薬剤介入  
・うつ病治療のための心理的介入（認知行動療法、問題解決療法、行動活性化療法など）

**C:** 通常のケアやプラセボ、または介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

---

## 12. 難聴の管理

難聴のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、難聴の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

**P:** 認知機能正常または軽度認知障害の難聴の成人

**I:** 難聴の治療のための介入（補聴器など）

**C:** 通常のケアまたは介入なし

**O:** ・重大

- 認知機能
- 軽度認知障害の発症
- 認知症

・重要

- 生活の質
- 生活機能レベル（ADL / 日常生活動作、IADL / 手段的日常生活動作）
- 有害事象
- 脱落率

## 補遺 4: エビデンス評価の方法論

主要な書誌データベースを用いた包括的な検索を実施して、各 PICO 質問の各アウトカムに一致する一つのシステマティックレビューを同定した。その目的は、タイムリーで、高い質を有する各 PICO 質問に関連するシステマティックレビューを同定することであった。

検索戦略は、二つのチーム間でわずかに異なっていた(スウェーデンのカロリンスカ研究所とオーストラリアのニューサウスウェールズ大学を基本としている。しかし全般的には、以下のプロセスが採用された)。

1. PICO 質問ごとに過去 2 年間に公開されたシステマティックレビュー (メタアナリシスを含む) を検索した。検索は 2018 年 4 月から 6 月の間に行われた。
2. もしどの PICO 質問に対しても 2 年間で高い質のシステマティックレビューが同定されなかった場合は、検索は、過去 5 年間に拡大された。関連する PICO 質問については、2016 年の AHRQ のシステマティックレビューも参照した。AHRQ レビューの目的は、認知機能低下と認知症を予防するための介入を検討することであった。このレビューは、2009 年 1 月から 2016 年 9 月までの間の記録に対して系統的に行われた。
3. 難聴の質問については、使用可能なエビデンスが非常に限られていたため、これまでに出版されたすべてのシステマティックレビューを含むように検索が拡張された。
4. 2018 年 7 月の GDG ミーティングでの GDG のフィードバックに基づいて、観察研究のシステマティックレビューも含むように検索が拡張された。検索は 2018 年 7 月から 8 月に再実行された。

次の書誌データベースが検索された。

- Bibliographic
- Medline
- Cochrane
- PsycInfo
- Embase
- NICE.

低中所得国に関連するもの：

- Global Index Medicus/Global Health Library
- WHO regional database
- WHOLIS
- Database of impact evaluations
- AJOL
- KoreaMed
- IndMED
- HrCak
- ArabPsycNet
- HERDIN NeON
- EurasiaHealth.

下記の検索方法を使用して検索を実行した後、検索された研究のすべてのタイトルと要約が、Endnote を用いてスクリーニングされた。タイトル/要約の確認だけでは除外できなかった論文については、これらの論文の全文がレビューされた。

### エビデンステーブルのグレード判定

各 PICO 質問のアウトカムごとに、一つ以上のシステマティックレビューが、GRADE エビデンステーブル内で使用されるために選択され、GRADE エビデンステーブル内で使用するシステマティックレビューを選択する際に、以下の基準が使用された。

- 過去 5 年間、理想的には 2 年間に出版された(適時性)。
- 質が高い (AMSTAR 2 基準を使って評定<sup>14)</sup>。
- PICO 質問に密接に関連している。
- 可能な場合、包括的なシステマティックレビューを優先する。

14 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology. 7:10.



- ・ 可能な場合 / 適切な場合、コクランレビューまたは他のメタアナリシスを優先する。

GRADE の方法には、システマティックレビューに含まれている研究の質の、研究デザイン、バイアスリスク、非一貫性、間接性、不正確性、出版バイアスに従った評価が含まれている。研究のエフェクトサイズとともに、全体的な「エビデンスの確実性」が、極めて低い、低い、中、高いの中から選ばれ、記載される。

GRADE エビデンステーブルは GRADEpro オンラインツールを使用して完成させられた。<sup>15</sup> 研究の質の評価（バイアス、非一貫性、間接性、不正確性、および出版バイアスのリスク）に関して、GRADE エビデンステーブルを完成する際には、「精神保健の格差に関する行動プログラム」介入ガイドと同じ基準が使用された。<sup>16</sup>

## 検索方法

12 個の PICO 質問ごとに個別の検索が行われた。PICO 質問に薬理的介入と非薬理的介入の両方が含まれている場合には、それぞれに対して検索が別々に行われた。

書誌データベースにおいて、検索をシステマティックレビューとメタアナリシス、あるいはヒトに制限できる場合は、フィルターを使用した。例えば、使用言語のようなその他の制限（上述したように出版日は除く）は加えなかった。

書誌データベースで、使用可能な場合は、「高度な検索」オプションが選択された。

### PICO1

**認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、身体活動による介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。**

## 検索方法

(dementia OR cognit\* OR “mild cognitive impairment” OR “Alzheimer disease” OR “dementia vascular” OR “dementia multi-infarct” OR MCI OR “cognitive dysfunction” OR neuropsychologi\* OR “Health-Related Quality” Of Life OR “life quality” OR “Activities Daily Living” OR “Chronic Limitation of Activity” OR “Limitation of Activity, Chronic” OR ADL OR “activities of daily living” OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” OR “Adverse Drug Event” OR “Adverse Drug Reaction” OR “Long Term Adverse Effects” OR “Adverse Effects, Long Term Disease-Free Survival” OR “Event-Free Survival” OR “Adverse effects”) AND (Exercise OR “exercise therapy” OR “Acute Exercise” OR “Aerobic Exercise” OR “Exercise Training” OR “Exercise, Aerobic” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercise, Physical” OR “Isometric Exercise OR Physical Activity” OR “resistance training”)

### PICO 2

**喫煙している認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、禁煙介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。**

## 検索方法

(dementia OR cognit\* OR mild cognitive impairment OR Alzheimer disease OR dementia vascular OR dementia multi-infarct OR MCI OR cognitive dysfunction OR neuropsychologi\* OR Health-Related Quality Of Life OR life quality OR Activities, Daily Living OR Chronic Limitation of Activity OR Limitation of Activity, Chronic OR ADL OR activities of daily living OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Adverse Drug

15 <https://grade.org/>

16 [http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/evidence/mhgap\\_guideline\\_process\\_2009.pdf](http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/mhgap_guideline_process_2009.pdf)

Event OR Adverse Drug Reaction OR Long Term Adverse Effects OR Adverse Effects, Long Term Disease-Free Survival OR Event-Free Survival OR Adverse effects) AND (Tobacco OR smoking OR Tobacco use cessation OR giving up smoking OR quitting smoking OR stopping smoking OR smoking cessation OR smoking reduction OR tobacco use cessation products OR varenicline OR nicotinic agonists OR Nicotine Inhalant OR Nicotine Lozenge OR Nicotine Lozenges OR Nicotine Nasal Spray OR Nicotine Patch OR Nicotine Polacrilex OR Nicotine Replacement Products OR Nicotine Transdermal Patch OR Smoking Cessation Products) AND (Behavior OR behaviour OR drug therapy OR pharmacologic therapy OR pharmacotherapy OR Cognitive behavioural therapy OR Cognitive behavioural therapy OR Drug therapy OR cognitive therapy OR online therapy OR treatment)

### PICO 3

**3a. 認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、栄養補助食品などの栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。**

**3b. 認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、健康的な食事パターン（地中海食など）のような栄養的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。**

### 検索方法

(dementia OR cognit\* OR “mild cognitive impairment” OR “Alzheimer disease” OR Alzheimer\* OR “dementia vascular” OR “dementia multi-infarct” OR MCI OR “cognitive dysfunction” OR neuropsychologi\* OR “Health-Related Quality Of Life” OR “life quality” OR “quality of life” OR “Activities of Daily Living” OR “Chronic Limitation of Activity” OR “Limitation of Activity, Chronic” OR ADL OR “activities of daily living” OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” OR “Adverse

Drug Event” OR “Adverse Drug Reaction” OR “Long Term Adverse Effects” OR “Adverse Effects, Long Term” OR “Disease-Free Survival” OR “Event-Free Survival” OR “Adverse effects”) AND (“Dietary supplements” OR “Dietary Supplementations” OR “Food Supplementations” OR “Food Supplements” OR “Herbal Supplements” OR Nutraceuticals OR Nutraceuticals OR Nutriceuticals OR diet or vitamin or food)

### PICO 4

**アルコール使用障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、アルコール使用障害治療のための行動・心理的介入は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。**

### 検索方法

(dementia OR cognit\* OR mild cognitive impairment OR Alzheimer disease OR dementia vascular OR dementia multi-infarct OR MCI OR cognitive dysfunction OR neuropsychologi\* OR Health-Related Quality Of Life OR life quality OR Activities, Daily Living OR Chronic Limitation of Activity OR Limitation of Activity, Chronic OR ADL OR activities of daily living OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Adverse Drug Event OR Adverse Drug Reaction OR Long Term Adverse Effects OR Adverse Effects, Long Term Disease-Free Survival OR Event-Free Survival OR Adverse effects) AND (Alcohol drinking OR Binge drinking OR Drunkenness OR alcohol intoxication OR alcoholism OR alcohol withdrawal) AND (Add in Behavior OR behaviour OR drug therapy OR pharmacologic therapy OR pharmacotherapy OR Cognitive behavioural therapy OR Cognitive behavioural therapy OR Drug therapy OR cognitive therapy OR online therapy OR treatment)

## PICO 5

認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、認知刺激または認知トレーニングは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(systemati\* or meta analys\*) and (dementia or cognit\* or MCI or neuropsycholog\* or Alzheimer\*) and ("Brain training" OR "cognitive training" OR "Brain fitness" OR Games OR "Memory training" OR (Stimulation AND cognit\*))

## PICO 6

認知機能や正常または軽度認知障害の成人にとって、高レベルの社会活動の維持や奨励することは、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

("social interaction" or "social Networks" or "social processes" or "social behaviour" or "social behavior" or "community networks" or "social media" or family) and (dementia or cognit\* or "mild cognitive impairment" or MCI or "cognitive dysfunction" or neuropsycholog\* or Alzheimer\*) and (systemati\* or meta-analys\*)

## PICO 7

過体重あるいは肥満のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、減量介入（または肥満管理）は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(dementia OR cognit\* OR mild cognitive impairment OR Alzheimer disease OR dementia vascular OR dementia multi-infarct OR MCI OR cognitive dysfunction OR neuropsychologi\* OR Health-Related Quality Of Life OR life quality OR Activities, Daily Living OR Chronic Limitation of Activity OR Limitation of Activity, Chronic OR ADL OR activities of daily living OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Adverse Drug Event OR Adverse Drug Reaction OR Long Term Adverse Effects OR Adverse Effects, Long Term Disease-Free Survival OR Event-Free Survival OR Adverse effects) AND (Overweight OR Body weight or Body mass index OR weight loss OR Body weight changes) AND (Behavior OR behaviour OR drug therapy OR pharmacologic therapy OR pharmacotherapy OR Cognitive behavioural therapy OR Cognitive behavioural therapy OR Drug therapy OR cognitive therapy OR online therapy OR treatment OR Appetite depressants)

## PICO 8

高血圧のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、高血圧治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(systemati\* or meta-analys\*) and (dementia or cognit\* or "mild cognitive impairment" or MCI or "cognitive dysfunction" or neuropsycholog\* or Alzheimer's or Alzheimer) and (behaviour or behavior or "drug therapy" or "pharmacologic therapy" or pharmacotherapy or "cognitive behavioural therapy" or "cognitive behavioral therapy" or "cognitive therapy" or "online therapy" or "anti-hypertensive" or antihypertensive or treatment) and (hypertension or "blood pressure" or systolic or diastolic or prehypertension)

## PICO 9

糖尿病のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、糖尿病治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(systemati\* or meta-analys\*) and (dementia or cognit\* or "mild cognitive impairment" or MCI or "cognitive dysfunction" or neuropsycholog\* or Alzheimer\*) .ab. and diabetes.af. and ("hypoglycemic agents" or treatment or therapy or pharmacotherapy or behaviour or behavior)

## PICO 10

脂質異常症のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、脂質異常症治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(dementia OR cognit\* OR mild cognitive impairment OR Alzheimer disease OR dementia vascular OR dementia multi-infarct OR MCI OR cognitive dysfunction OR neuropsychologi\* OR Health-Related Quality Of Life OR life quality OR Activities, Daily Living OR Chronic Limitation of Activity OR Limitation of Activity, Chronic OR ADL OR activities of daily living OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Adverse Drug Event OR Adverse Drug Reaction OR Long Term Adverse Effects OR Adverse Effects, Long Term Disease-Free Survival OR Event-Free Survival OR Adverse effects) AND (Cholesterol OR Hypercholesterolemia OR lipo-proteins OR HDL cholesterol OR LDL cholesterol OR triglycerides) AND (Behavior OR behaviour OR drug therapy OR pharmacologic therapy OR pharmacotherapy)

OR Cognitive behavioural therapy OR Cognitive behavioural therapy OR Drug therapy OR cognitive therapy OR online therapy OR treatment OR statins OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR Anticholesteremic agents)

## PICO 11

うつ病性障害のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、うつ病の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケア、プラセボあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(depression or depressive) and (systemati\* or meta-analys\*) and (dementia or cognit\* or "mild cognitive impairment" or MCI or "cognitive dysfunction" or neuropsycholog\* or Alzheimer's or Alzheimer\*) and (treatment or therapy or pharmacotherapy or antidepressan\* or antidepressiv\*)

## PICO 12

難聴のある認知機能正常または軽度認知障害の成人にとって、難聴の治療は、認知機能低下や認知症のリスクの低減において、通常のケアあるいは介入なしよりも効果的か。

### 検索方法

(hearing aids OR Cochlear implants Or hearing implants) AND (hearing loss OR deafness OR hearing impairment OR hypoacusis OR intervention OR treatment) AND (dementia OR cognit\* OR mild cognitive impairment OR Alzheimer's disease OR dementia vascular OR dementia multi-infarct OR MCI OR cognitive dysfunction OR neuropsycholog\*)

# 用語解説

## 有害事象〔Adverse event〕

ヘルスケアマネジメントによって患者や臨床研究課題に生じる望ましくない医学的事態。

## 有酸素運動〔Aerobic exercise〕

嫌氣的代謝を介してエネルギー需要に丁度見合う程度の酸素を必要とするタイプの身体運動。有酸素運動の最中に酸素は脂肪とグルコースを燃焼するために消費され、その結果、すべて細胞においてエネルギー伝搬に働くアデノシン3リン酸〔ATP〕が産生される。このタイプの運動は血液中の酸素の運搬を改善することによって身体の状態を改善し、呼吸数を増加する。嫌氣的代謝によって十分に保たれる強度で実施された場合には、長時間にわたって継続することが可能なあらゆるタイプの運動を含む。

## 行動活性化〔Behavioural activation〕

うつ病患者において生活の中でやりがいのある活動の頻度を増やすように誘導する、うつ病の行動療法。

## BMI；ボディー・マス・インデックス〔Body mass index〕

体重（Kg）を体表面積（m<sup>2</sup>）で除して計算した客観的指標であり、一般的に Kg/m<sup>2</sup> を単位として表記される。BMI は個人において筋、骨、脂肪などの組織量のおおよその指標として用いられている。糖尿や動脈硬化症などの一定の疾病リスクの程度と BMI が相関することから、BMI 値は体重過少、適性体重、体重過多、肥満に分類される。肥満はさらに中等度、重度、病的に分類される。

## 認知行動介入 / 療法

### 〔Cognitive behavioural intervention / therapy〕

症状の緩和と機能改善を促すための思考訓練と実体験を通じて、歪のある誤った観念を同定し是正することによる心理療法の一種。

## 認知機能低下〔Cognitive decline〕

記憶、注意、学習機能などの脳機能の心理学的欠陥であり、正常加齢プロセスに伴うものがある。加齢によりある程度の認知機能の低下を伴うという点において、その程度は様々であるが認知機能障害とは異なる。反対に認知機能障害は通常、外傷、疾患などの病的イベントの結果または認知機能低下の進行した状態である。

## 認知機能〔Cognitive function〕

推論、記憶、注意、言語など情報や知識の獲得に役立つ脳活動。

## 認知刺激〔Cognitive stimulation〕

認知的、社会的機能を向上させる目的の一連の活動への参加。

## 認知トレーニング〔Cognitive training〕

特定の認知機能を向上させるための標準化された特殊なタスクを指示に基づいて行う訓練。

## 認知症〔Dementia〕

認知症は、日常生活動作や社会活動に支障をきたす程度の、以前に獲得された認知レベルからの低下によって特徴づけられる症候群である。

## 栄養補助食品〔Dietary supplements〕

栄養補助食品は、ビタミン、微量元素、食物繊維、脂肪酸、アミノ酸、そのほかの物質を含む。これらは、栄養素の消費を促すために栄養を提供するか、あるいは生物学的に益となる効果があるとされる非栄養化学物質を提供するかのいずれかである。

## 健康に関連した生活の質

### 〔Health-related quality of life〕

個人または集団で感知される経時的な身体的、または精神的な健康状態。多面的な概念として身体、精神、感情、社会的機能に関連する多領域を含んでおり、健康状態の影響を評価する手段である。

## 地中海食〔Mediterranean diet〕

シリアル、果物、魚、野菜を豊富に摂り、肉類や乳製品を制限する食事。

## 軽度認知障害〔Mild cognitive impairment〕

記憶障害、学習困難、短期間でないタスクに集中できない、などによって特徴づけられる障害。精神的タスクを行おうとする時にしばしば顕著な精神的疲労があり、客観的には遂行できていたとしても新たなことを覚えることに困難を感じる。これらの症状はいずれも、認知症やせん妄の診断に当てはまる程には顕著ではない。

### 動機づけ面接〔Motivational interviewing〕

物質使用障害患者に対して用いられる、エビデンスに基づき確立した訓練。アンビバレンス（両価感情）を調べて解決したり、個人のなかの変化を促す動機づけに集中したりする。

### 複数領域への介入〔Multidomain intervention〕

相互に関連がある、あるいは独立した一定の危険因子に並行して介入することにより、特定の病気や病態を予防あるいは是正することを意図するような介入方法。

### ニコチン代替療法〔Nicotine replacement therapy〕

少量かつ一定量のニコチンを含む特殊な製品を用いる治療方の一種。禁煙を目的とする時に渴望感や離脱症状を緩和するのに用いる。これらの製品にはニコチンガム、ニコチン吸入器、ニコチンスプレー、ニコチロゼンジン、ニコチンパッチなどがある。タバコに含まれるほかの化学物質は含んでいない。

### 身体活動〔Physical activity〕

エネルギー消費を必要とする骨格筋による身体運動であり、労働、遊び、家事、旅行、レクリエーション活動への従事などに際して行われる動作を含む。

### 身体運動〔Physical exercise〕

計画・構造化され反復する運動の一種であり、身体活動の少なくとも一つ以上の要素を改善または維持することを目的としている。

### 問題解決療法〔Problem-solving therapy〕

心理療法の一つで、患者は系統的に抱えている問題を認識し、それぞれの問題に対して代替する解決法を導き出して最善の解決法を選択し、計画を立てて実行してこれらの行動が問題を解決したか否かを評価を行う。

### 生活の質〔Quality of life〕

生活している文化や価値システムの文脈の中において、あるいは目標、予想、標準、懸念などとの関係性から、生活状態に対する個人の認識

### 筋力トレーニング〔Resistance training〕

身体運動の一種で、高い負荷や一定の抵抗に抵抗して四肢を動かすことで骨格筋の収縮を誘発し、筋肉の強度、嫌気的な耐久性、筋量を増強する。外からの抵抗としては、ダンベル、ゴム製運動用チューブ、自己の体重、ブロック、水のボトル、この目的に設計された機械、そのほか、筋を収縮させるものなどが代表的である。抵抗力は実質的な休息期を生じずに、比較的低頻度の反復が可能なのであることが必要である。一部に有酸素運動の良い点ができるようなサーキットトレーニングの改変が提案されているが、基本的に抵抗トレーニングや筋力トレーニングは有酸素運動である。

### 社会活動〔Social activity〕

社会活動は多様であり定義が難しい。しかし、友人と会う、イベントや行事に参加する、ボランティア、仕事やグループでのレクリエーション活動に参加するなどが含まれる。

※本冊子は、令和元年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業分）により作成されたものです。

**事務局・編集 株式会社日本総合研究所**

〒141-0022 東京都品川区東五反田 2-18-1 大崎フォレストビルディング

TEL : 03-6833-5726 FAX : 03-6833-9480

