

軽度認知障害を有する高齢者の認知機能に対する鍼治療の効果 —Aβシークエスタータンパク質を指標として—

武岡 崇介¹⁾, 江川 雅人²⁾, 苗村 建慈³⁾

¹⁾ 明治国際医療大学大学院鍼灸学研究所, ²⁾ 明治国際医療大学はり・きゅう学講座, ³⁾ 明治国際医療大学内科学講座

要 旨 【目的】 軽度認知障害を有する高齢者の認知機能低下に対する鍼治療の効果, Aβシークエスタータンパク質を指標に比較試験の下で, その有効性を検討した.

【対象】 軽度認知障害を有する高齢者 17 名とした. 脳トレーニングに加えて鍼治療を行う群 9 名 (鍼治療群) と, 脳トレーニングのみで経過観察を行う群 8 名 (対照群) にブロックランダム割り付けした.

【方法】 鍼治療群は三焦鍼法をベースとした週 1 回の鍼治療を 3 ヶ月間, 計 12 回行った. 主要評価項目は MoCA-J スコア, 副次評価項目は血清 Aβシークエスタータンパク質 (TTR, ApoA1, C3), MPI スコア, HDL-C 値とした.

【結果】 主要評価項目では対照群と比べ, 鍼治療群の MoCA-J スコア ($Z=-2.153, r=0.52, p=0.031$) は有意に増加した. 副次評価項目では対照群と比べ, 鍼治療群の ApoA1 値 ($Z=-2.168, r=0.53, p=0.030$) が有意に増加した. 対照群と比べ, 鍼治療群の TTR 値 ($Z=-1.733, r=0.42, p=0.083$) と HDL-C 値 ($Z=-1.498, r=0.36, p=0.134$) は有意な増加は認められなかったが, 効果量は「中」を示した.

【考察】 鍼治療は, MCI 高齢者の認知機能を改善させ, 鍼治療による MCI の認知機能の改善に関しては, Aβシークエスタータンパク質の活性化が治効機序の一端とすることが示唆された.

Key words 鍼 acupuncture, 認知機能 cognitive function, 軽度認知障害 mild cognitive impairment, Aβシークエスタータンパク質 Aβ sequester protein, 認知症予防 dementia prevention

Received October 31, 2017; Accepted January 15, 2018

1. はじめに

我が国の認知症患者数は 2012 年度では 462 万人と 65 歳以上の高齢者の 7 人に 1 人 (有病率 15.0%) であったが, 2025 年には約 700 万人, つまり 5 人に 1 人になると見込まれている¹⁾. アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: 以下, AD) は認知症の原因として最も多い疾患であり, アミロイドβタンパク (Amyloid-β: 以下, Aβ) の蓄積がその病態とされているが, 病態の改善を目指した根本的な治療法は存在せず, 早期発見による病態の進行の遅延が臨床上的の目的とされている. 軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: 以下, MCI) は認知症の前駆段階で, 有病者数 400 万人 (有病率推定値 13.0%) と推計されており²⁾, 年間の認知症移行率はおよそ 10% と

されている³⁾. MCI の段階で適切な介入を行えば, 認知症の発症を予防または遅らせることが分かっており, 早期発見, 早期介入が重要とされている⁴⁾. Aβは MCI の段階で既に蓄積が始まっており, Aβの凝集・蓄積をいかに抑制するかが, AD に対する予防・治療法として重要視されている.

Aβは AD の重大な危険因子で, Aβの保有率が高い患者は, MCI から AD に進行する可能性が高いことが分かっている⁵⁾. 現在の治療研究の多くは, アミロイド仮説を基に, Aβ産生とクリアランスの不均衡の是正や, 神経毒性, ペプチド凝集および老人斑形成に焦点が当てられている⁶⁾.

近年, Aβシークエスタータンパク質と Aβの蓄積について新たな知見が示されるようになった. Aβシークエスタータンパク質は, Aβの排除や毒性防御に働くタンパク質で, 内田ら⁷⁾が継続している長期のコホート研究 (利根町プロジェクト) によって見いだされた血液マ-

カーである。トランスサイレチン (Transthyretin: 以下, TTR), 補体第 3 成分 (Complement C3: 以下, C3), およびアポリポタンパク質 A-1 (Apolipoprotein A-1: 以下, ApoA1) を総じて $A\beta$ シークエスタータンパク質と称されており, これまでの研究でこれらのタンパク質が神経保護機能を有し, $A\beta$ クリアランスを介して AD の病理学的進行を遅らせることが分かっている⁷⁾。

現在, $A\beta$ シークエスタータンパク質を介して $A\beta$ を抑制し AD を完治させる治療法は無いが, 鍼治療には何らかの形で $A\beta$ を抑制する機構が存在する事が示唆されている⁸⁾。Old SD rat を用いた鍼治療に関する研究において, 鍼治療は $A\beta$ を減少させ, 認知機能を改善することが報告されている⁸⁾。さらに臨床研究のメタアナリシスでも鍼治療が MCI に対して有効であることが示されている⁹⁾。しかし, これらの臨床研究では, MMSE やウェクスラー成人知能検査 (WAIS) など, 神経心理学的評価を用いており, 評価にバイアスが入ることは避けられない。我々は鍼治療が $A\beta$ シークエスタータンパク質を介して, $A\beta$ を制御することで, 認知機能が改善するのではないかと仮説を立てた。 $A\beta$ シークエスタータンパク質を評価に用いた臨床研究はなく, 客観的評価法として $A\beta$ シークエスタータンパク質を指標に鍼治療の効果を比較試験で評価する事は, MCI に対する鍼治療の有効性を評価する最適な手段であり, 鍼治療が $A\beta$ シークエスタータンパク質を介して $A\beta$ を抑制するのなら, AD にアプローチする治療法として有用であると考えられる。そこで本研究では, 鍼治療が MCI を有する高齢者の認知機能を改善するか, またその機序の一端として $A\beta$ シークエスタータンパク質が関与するかを明らかにすることを目的とし, 比較試験を用いてその有効性を検討した。

II. 方法

トライアルデザイン

この単施設比較試験は明治国際医療大学において 2017 年 1 月から 5 月まで実施した。この試験は, ヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。本研究は明治国際医療大学ヒト研究審査委員会において承認 (受付番号 28-47-1) を得て, 全ての患者には研究の主旨と内容, 特に予想される危険性や患者の自由意思にて研究から随時離脱できる旨等について口頭で十分に説明し, 患者の署名による同意を得た後に行った。

対象

明治国際医療大学附属鍼灸センターに通院している高齢者を対象とした。①65 歳以上で, ②MoCA-J スコアが 19-25 点の者を軽度認知症高齢者とし¹⁰⁾, かつ, ③他の

認知領域に障害がない者, ④日常生活に支障がない者, ⑤認知症ではない者で, 本研究の趣旨, 安全性についての説明後に文書による同意が得られた者を研究対象とした。上記の条件を満たしていても, ①登録時点でコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗剤を含む, 鍼治療の有効性評価を阻害する可能性がある薬剤を服用している者, ②鍼治療中に失神したなど, 有害事象を経験したことがある者, ③認知機能に対する鍼治療を受けている者, ④その他, 研究責任者により研究の続行が不可能と判断された者については除外とした。

割り付け

対象者は, ランダムサイズの順列ブロック (ブロックサイズは 4 と 5) を使用して, 鍼治療群と対照群に割り付けた (図 1)。

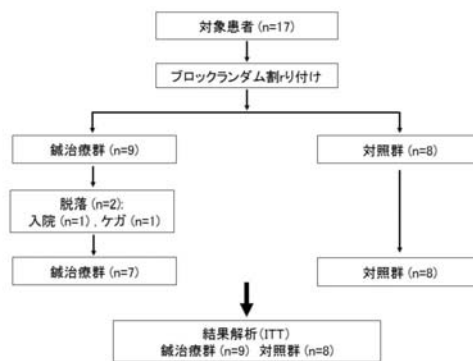


図 1. 研究の流れ

介入

対象者のアドヒアランスを高めるために, 対象者には漢字パズルを用いた脳トレーニングドリル (ISBN-10: 4800257107) を 3 ヶ月間, 1 日 1 ページ解かせた。脳トレーニングは認知機能改善効果に対しプラセボ効果が高いと示唆されているが¹²⁾, 本研究では鍼治療群, 対照群とも使用しているため鍼治療群の効果を判定するには問題はないと考えた。鍼治療群には脳トレーニングに加え鍼治療を週 1 回の頻度で計 12 回 (3 ヶ月間) 行った。使用した鍼は, セイリン株式会社製 40mm, 20 号, ステンレス鍼を用いた。鍼治療は「三焦鍼法」をベースとし¹³⁾, 天柱穴, 風池穴, 完骨穴, 外関穴, 血海穴, 足三里穴, 氣海穴, 中腕穴, 膻中穴, 合谷穴, 太衝穴, 百会穴, 四神聡穴, 上星穴の順に刺鍼した。随伴症状に対する治療は行わないため, 各治療での鍼数は 25 本であった。膻中穴と上星穴は斜刺で約 1.5cm 刺入した後, 旋撚術の補法を行った。天柱穴, 風池穴, 完骨穴, 中腕穴, 氣海穴, 足三里穴は直刺で約 3cm 刺入した後, 旋撚術の補法を行った。血海穴, 合谷穴, 太衝穴は直刺で約 3cm 刺入した後, 旋撚術の瀉法を行った。百会穴, 四神聡穴は直刺で約 0.5mm 刺入した後, 旋撚術の補法を行った。外関

穴は直刺で約 3cm 刺入した後、旋撚術の平補平瀉法を行った。それぞれ 3 秒ずつ手技を行い、すべての経穴で鍼響を得た後、30 分間の置鍼術とした。鍼治療は 5 年以上の臨床経験を持つ鍼灸師が行った。

評価

主要評価項目は MoCA-J スコアとした。MoCA-J は 0-30 (19-25=MCI, 26≦正常) までのスコアを指標に、認知機能の評価した。

副次評価項目は、血清 TTR 値, ApoA1 値, C3 値, MPI スコア, HDL-C 値とした。血清 TTR 値, ApoA1 値, C3 値を指標に Aβ に対する神経保護作用を評価した。MPI スコア (0-49.7=MCI, 49.8-50.1=境界域, 50.2-100=正常)¹⁴⁾ を用いて、認知機能低下プロセスで最初に変化が見られるとされる記憶領域の変化を評価した。また、HDL-C 値を指標に、栄養状態を評価した。

血清サンプリング

本研究の血液検査は MCBI 社 (Molecular and Clinical Bioinformatics, 東京) が開発した「MCI スクリーニング検査」を使用した。血液サンプルを遠心分離 (3000×g で 15 分) し、血清を 4±1℃で冷蔵保存し、24 時間以内に MCBI 社に送り、同社の規定に則り測定・評価された。

欠損データ

脱落者による欠損データが出た場合、欠損データが、完全にランダム (MCAR) に欠損しているかランダム (MAR) に欠損していると想定される場合には多重代入法を用いた。5 つの帰属データセットは SPSS (ver.19.0) を使用して作成した。

統計分析

すべての分析は ITT (Intention-to-treat) で行った。連続変数は中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で示した。カテゴリー変数は、ケースで表した。両群間の治療効果の差については、症例ごとに介入後の値から介入前の値の差を算出し、得られた値をマン・ホイットニーの U 検定にて解析した。また効果量は Rosenthal "r" を次のように計算した: $r = Z / \sqrt{N}$ 。Rosenthal "r" の効果量の大きさは、r=0.1 (小), r=0.3 (中), r=0.5 (大) とした。すべての統計解析は SPSS (ver.19.0) を使用し有意水準はいずれも p<0.05 とした (両側検定)。

III. 結果

17 例の対象者のうち、15 例がプロトコールに従って試験を完了した。鍼治療群 9 例の内、2 例が入院、ケガによりベースライン時の評価後に脱落した。いずれも、有害事象による脱落ではなかった。脱落した 2 例の内 1

例は 3 ヶ月後の評価を完了した。対照群は 8 例全員試験を完了した。予備分析の結果、データ欠損は評価項目とは無関係であり、データは MCAR 基準を満たしていた。17 例すべての対象者を ITT 解析した。ベースライン時のデータは 2 群において有意差は認めなかった。

表 1 ベースライン時の被験者データ

	鍼治療群 (n = 9)	対照群 (n = 8)
年齢 (歳)	78 (75, 78)	79 (72, 84)
性別 (男/女)	4/5	2/6
教育年数 (年)	12 (12, 16)	12 (12, 13)
MoCA-J	22 (20, 24)	20 (19, 22)
TTR (mg/dl)	25.0 (24.1, 29.9)	24.7 (21.3, 26.6)
ApoA1(mg/dl)	165 (152, 185)	161 (153, 165)
C3 (unit)	1.08 (0.85, 1.97)	1.23 (0.74, 1.77)
MPIスコア	48.4 (45.2, 51.0)	42.6 (40.4, 54.6)
HDL-C(mg/dl)	68.0 (60.0, 80.0)	63.5 (55.8, 68.8)

MoCA-J, Japanese version of Montreal Cognitive Assessment; TTR, Transthyretin; ApoA1, ApolipoproteinA1; C3, Complement component 3; MPI, Memory Performance Index; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol. Values presented as median (first quartile, third quartile) .

有効性評価

主要評価項目の結果を表 2 に示す。鍼治療群の MoCA-J スコアは介入前の 22 (20,24) から介入後は 26 (24,27) に増加し、対照群は介入前の 20 (19,22) から介入後は 20.5 (18,24) に増加した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 4 (3,5) に対し対照群は 0.5 (0,1.3) と、2 群間で有意差が認められ、効果量は「大」を示した (Z=-2.153, r=0.52, p=0.031)。

副次評価項目の結果を表 2 に示す。Aβシーケスタータンパク質を比較した結果、鍼治療群の TTR 値は介入前の 25.0 (24.1,29.9) から介入後は 25.9 (24.0,29.6) と増加したのに対し、対照群は介入前の 24.7 (21.3,26.6) から介入後は 22.6 (21.4,24.0) と減少した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 0.1 (-0.1,1.4) に対し対照群は -2.0 (-2.3,-1.3) と、2 群間で有意差は認められなかったが、効果量は「中」を示した (Z=-1.733, r=0.42, p=0.083)。鍼治療群の ApoA1 値は介入前の 165 (152,185) から介入後は 174 (170,177) と増加したのに対し、対照群は介入前の 161 (152,164) から介入後は 152 (146,160) と減少した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 7 (0,16) に対し対照群は -0.5 (-9,1.3) と、2 群間で有意差が認められ、効果量は「大」を示した (Z=-2.168, r=0.53, p=0.030)。鍼治療群の C3 値は介入前の 1.08 (0.85,1.97) から介入後は 2.05 (0.91,3.47) と増加した

のに対し、対照群は介入前の 1.23 (0.74,1.77) から介入後は 1.12 (0.92,1.28) と減少した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 0.21 (0.06,0.32) に対し対照群は -0.01 (-0.48,0.34) と、2 群間で有意差は認められなかった ($Z=0.481$, $r=0.12$, $p=0.630$)。鍼治療群はすべてのタンパク質の中央値がベースライン時よりも増加したのに対し、対照群はいずれのタンパク質の中央値もベースライン時より減少した。MPI スコアでは、鍼治療群は介入前の 48.4 (45.2,50.9) から介入後は 46.9 (41.1,55.1) と減少し、対照群も介入前の 42.6 (40.4,54.6) から介入後は 36.9 (30.2,52.9) と減少した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 4.1 (-6.8,5.6) に対し対照群は -5.3 (-11.0,4.8) と、2 群間で有意差は認められなかった ($Z=0.770$, $r=0.19$, $p=0.441$)。HDL-C 値では、鍼治療群は介入前の 68.0 (60.0,80.0) から介入後は 71.0 (63.0,74.0) と増加したのに対し、対照群は介入前の 63.5 (55.8,68.8) から介入後は 58.5 (53.5,65.3) と減少した。介入前後における変化量は、鍼治療群の 2.0 (1.0,5.0) に対し対照群は -2.0 (-5.5,2.3) と、2 群間で有意差は認められなかったが、効果量は「中」を示した ($Z=-1.498$, $r=0.36$, $p=0.134$)。

表 2 介入 3 ヶ月間後の鍼治療群と対照群の主要評価項目と副次評価項目の変化 (ITT)

	鍼治療群 (n=9)			対照群 (n=8)			p値	効果量r
	介入前	介入後	変化量	介入前	介入後	変化量		
MoCA-J	22(20, 24)	26(24, 27)	4(3, 5)	20(19, 22)	20.5(18, 24)	0.5(0, 1.3)	0.031	0.52
TTR(mg/dl)	25.0(24.1, 29.9)	25.9(24.0, 29.6)	0.1(-0.1, 1.4)	24.7(21.3, 26.6)	22.6(21.4, 24.0)	-2.0(-2.3, -1.3)	0.083	0.42
ApoA1(mg/dl)	165(152, 185)	174(170, 177)	7(0, 16)	161(152, 164)	152(146, 160)	-9.5(-9, 1.3)	0.030	0.53
C3(unit)	1.08(0.85, 1.97)	2.05(0.91, 3.47)	0.21(0.06, 0.32)	1.23(0.74, 1.77)	1.12(0.92, 1.28)	-0.01(-0.48, 0.34)	0.630	0.12
MPIスコア	48.4(45.2, 50.9)	46.9(41.1, 55.1)	4.1(-6.8, 5.6)	42.6(40.4, 54.6)	36.9(30.2, 52.9)	-5.3(-11.0, 4.8)	0.441	0.19
HDL-C(mg/dl)	68.0(60.0, 80.0)	71.0(63.0, 74.0)	2.0(1.0, 5.0)	63.5(55.8, 68.8)	58.5(53.5, 65.3)	-2.0(-5.5, 2.3)	0.134	0.36

MoCA-J, Japanese version of Montreal Cognitive Assessment; TTR, Transthyretin; ApoA1, ApolipoproteinA1; C3, Complement component 3; MPI, Memory Performance Index; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol.

Values presented as median (first quartile, third quartile).

効果量の大きさ r: 0.10=小, 0.30=中, 0.50=大.

p 値: 鍼治療群の変化量 vs 対照群の変化量

IV. 考察

この比較試験では、3 ヶ月間の鍼治療は MCI 患者の認知機能を改善し、血清 ApoA1 値を増加させた。さらに、この研究において、脳トレーニングは認知機能や A β シークエスタータンパク質を改善しなかった。よって、鍼治療群の認知機能改善効果は鍼治療のみによるものと考えられる。

1. 認知症を対象とした鍼治療

鍼治療は MCI 患者の MoCA-J スコアを有意に増加させた。本研究で用いた三焦鍼法は、Kan が考案した刺鍼法である。三焦鍼法を 15 日間受けた SAMP10 マウスは、

空間認知機能を評価する Morris 水迷路の成績が対照群と比較し有意に改善が認められ¹⁵⁾、また、6 週間の三焦鍼法を受けた血管性認知症患者の HDS-R (改訂 長谷川式簡易知能評価スケール) の成績が対照群と比較し有意に改善したと報告している¹⁶⁾。我々のデータは、認知機能障害に対し鍼治療の効果を示した以前の研究結果と一致する。また、これらの研究では介入頻度が週 3-6 回であるのに対し、我々は週 1 回の介入で効果を示した。これは、鍼治療がより少ない治療回数でも認知機能を改善することを示唆する。

MPI スコアは、米国国立老化研究所が推奨する国際的認知症診断ツールである CERAD バッテリー 10 word recall をベースに開発された MCIS (Mild Cognitive Impairment Screen) により評価、算出され、MoCA-J が全般的な認知機能を評価するのにに対し、認知機能低下プロセスで最初に変化が見られるとされる記憶領域の変化を評価することができる¹⁷⁾。本研究では MoCA-J スコアにおいて鍼治療群は改善が認められたが、MPI スコアでは改善が認められなかった。つまり、鍼治療は記憶領域だけに特異的に作用するのではなく、全般的に認知機能を改善させる可能性が考えられる。認知症は記憶、見当識、空間認知など、患者によって低下する認知機能が異なるため、どのように鍼治療を行えば、任意の低下した認知機能に対し最適な効果が出せるのかについては、今後の検討課題としたい。

2. 鍼治療による認知機能の改善とシークエスタータンパク質の変化

鍼治療は MCI 患者の血清 ApoA1 値を有意に増加させた。最近の研究は、鍼治療の認知改善効果が A β の減少に起因すると示唆している^{8,18)}。鍼治療を 6 週間受けた 6 か月齢の APP/PS1 マウスは、老人斑が 80% 減少し、認知機能が回復した¹⁵⁾。鍼治療が A β 病変を有する APP/PS1 マウスの病理および認知機能改善に有効であるという所見は、MCI に対し鍼治療が効果的である可能性を示唆している。

TTR は足場タンパク質として A β に結合し、A β 沈着、老人斑形成およびオリゴマー毒性を抑制するが¹⁹⁻²⁰⁾、栄養状態を表す指標としても用いられている。現在、日本の 70 歳以上の高齢者の 20% が栄養失調とされ²¹⁾、高齢者の AD 発症に関しては栄養摂取の関与が示唆されている。栄養失調は、A β の毒性および蓄積を促進し、酸化ストレスにより神経障害や細胞死を引き起こすことが報告されている²²⁾。鈴木ら²³⁾ は鍼治療が血清 TTR を増加させたと報告しており、足三里穴および中腕穴への刺鍼は胃内容物排出を促進し、食物摂取を促進しうると考えられる。本研究では 2 群間の TTR 値に有意差は認められなかったが、効果量は「中」を示した。これは、TTR 値の変化量が鍼治療群は 0.1、対照群は -2.0 であったことから対照群の TTR 値が減少した結果だと考えられ

る。つまり、本研究では鍼治療が栄養状態の悪化を防ぎ、 $A\beta$ の神経毒性の増加を抑制した可能性が考えられる。しかし、TTR 値が通常の3ヵ月間の生活で大きく減少するとは考えにくく、対照群の減少に関しては誤差範囲である可能性も高いため、TTR に対する鍼治療の効果については、さらなる検討が必要である。

ApoA1 は $A\beta$ に結合し分子シャペロンとして作用する。 $A\beta$ の凝集を防ぎ、神経毒性を軽減し、 $A\beta$ クリアランスに関与する^{24,25)}。ApoA1 は HDL-C の主要な構成因子であり、高脂血症患者が対象であるが、鍼治療により HDL-C が増加した報告がある²⁶⁾。また、栄養状態と HDL-C が正相関することも報告されている²⁷⁾。本研究では ApoA1 と HDL-C がともに増加しており、これは栄養状態の改善との関連をより示唆していると考えられる。つまり、ApoA1 のみの増加では栄養状態との関連は不明だが、HDL-C とともに増加しているのであれば栄養状態の改善による増加と考えられる。したがって、鍼治療による栄養状態の改善は ApoA1 を増加させる可能性が考えられる。

しかし、本研究では効果量は「中」を示したが、HDL-C 値の変化量が鍼治療群は 2.0、対照群は -2.0 であったことから対照群の HDL-C 値が減少した結果とも考えられる。つまり、鍼治療が栄養状態の悪化を防いだ可能性も考えられる。しかし、HDL-C 値が通常の3ヵ月間の生活で大きく減少するとは考えにくく、TTR と同様に対照群の減少に関しては誤差範囲である可能性も高いため、HDL-C に対する鍼治療の効果についても、さらなる検討が必要である。

三焦鍼法は認知症治療に用いられることが多いが、その理論の基は抗老化であり、特に脾胃の機能改善を重要視している²⁸⁾。三焦鍼法の理論を踏まえ、さらに足三里穴や中脘穴が含まれることから、食欲の改善や吸収消化など代謝の面でも鍼治療が影響したのであれば、ApoA1 が増加した機序に栄養状態改善が関与した可能性は考えられる。しかし、三焦鍼法と食欲、消化吸收に関する研究は行われていないため、詳細は不明である。栄養状態の改善は鍼治療の ApoA1 増加機序に対し重要なファクターと推測される。ApoA1 に対する鍼治療の作用機序を明らかにするために、さらなる研究が必要である。

C3 は脳内の自然免疫応答を介して $A\beta$ の沈着を抑制する²⁹⁾。一方、 $A\beta$ は補体系を活性化する炎症誘発因子として作用する。 $A\beta$ に対する T 細胞の活性化は、補体による炎症により自己免疫性脳炎を引き起こす可能性がある。炎症反応は一方で $A\beta$ を排除するために有用であるが、補体活性化は反対に神経細胞にとって有害にもなり得る³⁰⁾。以前の研究では、鍼治療はミクログリアの活性化やサイトカイン産生を抑制し、脳内の炎症反応を抑制するため、抗炎症作用を有することを示唆している³¹⁾。本研究では、鍼治療は C3 に対して制御的に作用したと考える。

この研究には2つの limitation がある。第1に、対象者が大学付属の鍼灸センター通院患者であったことである。対象者は以前から認知低下とは別の症状（腰痛や肩こり

等）に対する鍼治療を受けている。我々は認知低下に対する鍼治療法と他の症状に対する鍼治療法は別なものとして検討しているが、本研究では両者の関係を示すことができていない。以前の鍼灸治療の効果として認知機能に影響を及ぼした可能性を排除するために、Washout 期間を設ける必要がある。第2に、本研究はサンプルサイズが小さいことである。本研究の必要サンプルサイズは各群 58 名であった。本研究の結果が一般化可能かを決定するためには、より大規模な研究が必要である。

V. 結語

1. MCI 高齢者 17 名を鍼治療と脳トレーニングを行う鍼治療群と、脳トレーニングのみを行う対照群に振り分けし、認知機能に対する効果と $A\beta$ シークエスタータンパク質 (TTR, ApoA1, C3) の変化から、鍼治療の治効機序について検討した。
2. 鍼治療は三焦鍼法を行い、介入期間は 3 ヶ月間、治療回数は週 1 回で計 12 回とした。
3. 介入の結果、対照群と比べて鍼治療群では、認知機能を評価する MoCA-J スコアにおいて統計学的に有意に改善を示した。
4. 鍼治療群の $A\beta$ シークエスタータンパク質値は、ApoA1 値が対照群と比べ有意に増加した。ApoA1 の上昇は栄養状態の改善の関与が考えられるも、その機序に関してはさらなる研究が期待される。
5. 以上の結果より、鍼治療による MCI の認知機能の改善に関して、 $A\beta$ シークエスタータンパク質の活性化が治効機序の一端とすることが示唆された。

利益相反：開示すべき利益相反状態はない。

文献

1. 平成 28 年度厚生労働白書。平成 27 年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況、第 1 章 高齢化の状況、第 2 節 高齢者の姿と取り巻く環境の現状と動向、3 高齢者の健康・福祉、2016。
2. 朝田 隆：都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応。厚生労働科学研究費補助金、平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書、2013。
3. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119:252-65, 2009。
4. Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, et al.: Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement*, 9 (3) :310-317, 2013。

5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 (3) : 270-279, 2011.
6. Bohm C, Chen F, Sevalle J, et al.: Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*, 66:3-11, 2015.
7. Uchida K, Shan L, Suzuki H, et al.: Amyloid- β sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*, 1 (2) :270-80, 2015.
8. Jiang DY, Lu HW: Effect of electroacupuncture on the cognitive function and plasma antibodies against beta-amyloid protein in aged rats with ketamine anesthesia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 31 (11) :1502-5, 2011.
9. Deng M, Wang XF: Acupuncture for amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*, 34 (5) :342-348, 2016.
10. Suzuki H, Hujiwara Y: On the creation of Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its effectiveness. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 21:198-202, 2010.
11. Wang S, Yang H, Zhang J, et al.: Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 16 (1) :361, 2016.
12. Foroughi CK, Monfort SS, Paczynski M, et al.: Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113 (27) :7470-4, 2016.
13. 胡起超, 孙兆元, 孟媛, et al.: 益气调血、扶本培元针法治疗老年性痴呆 40 例. *陕西中医*, 31 (3) :343-344, 2010.
14. Shankle WR, Mangrola T, Chan T, et al.: Development and validation of the Memory Performance Index: reducing measurement error in recall tests. *Alzheimers Dement*, 5 (4) :295-306, 2009.
15. Cheng H, Yu J, Jiang Z, et al.: Acupuncture improves cognitive deficits and regulates the brain cell proliferation of SAMP8 mice. *Neurosci Lett*, 432 (2) :111-6, 2008.
16. Yu J, Zhang X, Liu C, et al.: Effect of acupuncture treatment on vascular dementia. *Neurol Res*, 28 (1) :97-103, 2006.
17. Michael Rafii, Curtis Taylor, Alice Coutinho, et al.: Comparison of the Memory Performance Index With Standard Neuropsychological Measures of Cognition. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 26 (3) :235-239, 2011.
18. Wang X, Miao Y, Abulizi J, et al.: Abulizi J Improvement of Electroacupuncture on APP/PS1 Transgenic Mice in Spatial Learning and Memory Probably due to Expression of A β and LRP1 in Hippocampus. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016: 7603975, 2016.
19. A L Schwarzman, L Gregori, M P Vitek, et al.: Transthyretin sequesters amyloid β protein and prevents amyloid formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91:8368-8372, 1994.
20. Buxbaum J.N., Ye Z., Reixach N, et al.: Transthyretin protects Alzheimer's mice from the behavioral and biochemical effects of A β toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:2681-2686, 2008.
21. National Health and Nutrition Survey. "National Health and Nutrition Survey Report", 2016.
22. Hashimoto M: Alzheimer's Disease and Nutrition, Especially Copper, Zinc and Docosahexaenoic Acid. *Trace Nutrients Research*, 25:8-18, 2009.
23. Suzuki M, Muro S, Ando Y, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : the COPD-acupuncture trial (CAT) . *Arch Intern Med*, 172 (11) :878-86, 2012.
24. Lee C.Y., Tse W., Smith J.D., et al.: Apolipoprotein E promotes β -amyloid trafficking and degradation by modulating microglial cholesterol levels. *J Biol Chem*, 287:2032-2044, 2012.
25. Paula-Lima A.C., Tricerri M.A., Brito-Moreira J., et al.: Human apolipoprotein A-I binds amyloid- β and prevents A β -induced neurotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol*, 41:1361-1370, 2009.
26. 黄伟贞.: 针刺对高脂血症患者血脂水平的影响. *针刺研究*, 28 (3) :218-220, 2003.
27. Monarque-Favard C, Garcia I, Abidi H, et al.: Malnourished elderly people and lipid status. *J Nutr Health Aging*, 6 (6) :370-4, 2002.
28. 于建春, 韩鸚羸, 成海燕, et al.: "益气调血, 扶本培元" 针法腧穴配伍思想探微. *中国针灸*, 31 (9) :814-816, 2011.
29. Aiyaz M1, Lupton MK, Proitsi P, et al.: Complement activation as a biomarker for Alzheimer's disease. *Immunobiology*, 217 (2) :204-15, 2012.
30. Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B.: New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 36:128-34, 2016.
31. Deng J, Lv E, Yang J, et al.: Electroacupuncture remediates glial dysfunction and ameliorates neurodegeneration in the astrocytic α -synuclein mutant mouse model. *J Neuroinflammation*, 12:103, 2015.

The clinical effects of acupuncture in patients with mild cognitive impairment —A β sequester protein, as an index—

Takayuki Takeoka¹⁾, Masato Egawa²⁾, Kenji Namura³⁾

¹⁾ Graduate School of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine

²⁾ Department of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine

³⁾ Department of Internal Medicine, Meiji University of Integrative Medicine

Abstract

Objective : We examined the effectiveness of acupuncture treatment on cognitive dysfunction and amyloid-beta (A β) sequester protein levels in elderly subjects with mild cognitive impairment (MCI) .

Subjects : 17 elderly subjects with MCI were assigned to the following two groups: the acupuncture group (9 subjects) , who underwent acupuncture treatment and brain training, and the control group (8 subjects) , who underwent brain training only.

Method : The acupuncture group was treated with acupuncture based on Sanjiao acupuncture once a week for three months for a total of 12 times. The primary outcomes were the Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J) scores, and the secondary outcomes were serum levels of A β sequester protein (transthyretin, ApoA1, and C3) , Memory Performance Index scores, and serum levels of HDL-C.

Results : For the primary outcomes, the MoCA-J scores ($Z = -2.153$, $r = 0.52$, $p = 0.031$) were significantly increased in the acupuncture group compared to the control group. For the secondary outcomes, ApoA1 ($Z = -2.168$, $r = 0.53$, $p = 0.030$) levels were significantly increased in the acupuncture group compared to the control group. Transthyretin ($Z = -1.733$, $r = 0.42$, $p = 0.083$) and HDL-C ($Z = -1.498$, $r = 0.36$, $p = 0.134$) levels were not significantly increased in the acupuncture group compared to the control group, but effect size indicated “medium”.

Discussion : Acupuncture treatment improved the cognitive function of the elderly with MCI. This result suggested that activation of A β sequester protein is part of effective mechanism for improving cognitive function of MCI.