認知症未病改善でサプリメントの臨床活用研究報告について

～事例：ビフィズス菌MCC1274～

医療法人社団彰耀会
メモリーケアクリニック湘南　院長
横浜市立大学医学部 臨床教授
内門大丈

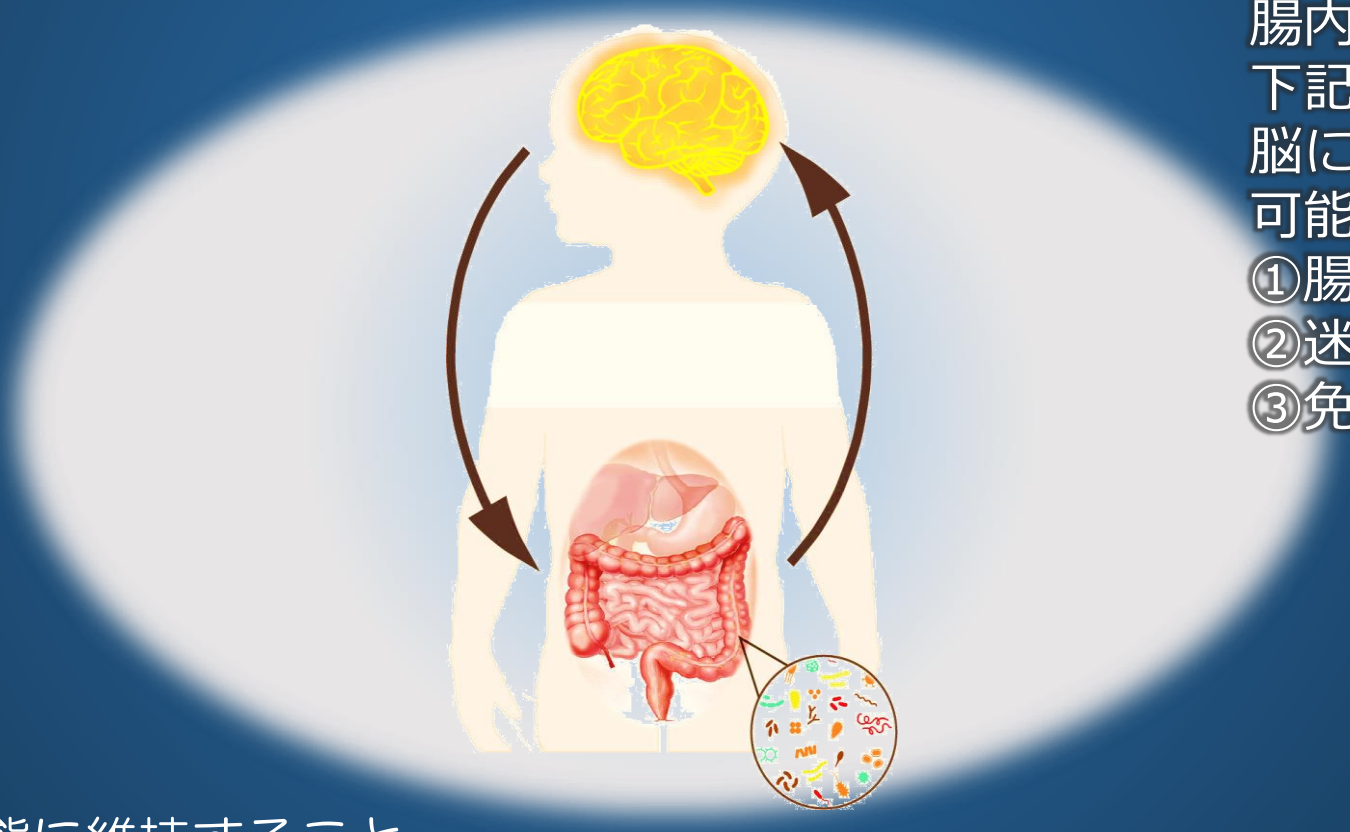
Agenda

視点：軽度認知障害等の段階において、食・運動・社会参加等の生活習慣改善や投薬以外に、安全性を確保したうえで、科学技術力を活用した有用性ある未病改善方策が、必要ではないか？

1. 脳腸相関について
2. MCC1274のRCT
3. MCC1274の認知機能改善に関する自施設参加の臨床試験
4. 日常診療の中での15使用例について
5. 有効症例3症例の紹介
6. まとめ

近年のホットなトピック：脳腸相関

脳と腸は、様々な経路でつながっており、影響を与え合う



腸内細菌の代謝産物が
下記の3つの経路を経由して
脳に影響を及ぼしている
可能性がある
①腸管神経系
②迷走神経
③免疫系

腸内環境を良好な状態に維持すること
で、
脳機能によい影響を及ぼす可能性がある

Zhu *et al. Journal of Neuroinflammation* (2020) 17:25
https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z

Journal of Neuroinflammation

REVIEW Open Access

The progress of gut microbiome research related to brain disorders

Sibo Zhu[1,2,3], Yanfeng Jiang[1,2], Kelin Xu[1,2,4], Mei Cui[5], Weimin Ye[6], Genming Zhao[4], Li Jin[1,2,7] and Xingdong Chen[1,2,7*]

脳腸相関という視点から
うつや自閉症などの精神疾患
アルツハイマーをはじめとする
神経変性疾患についても様々に研究
されてきている。

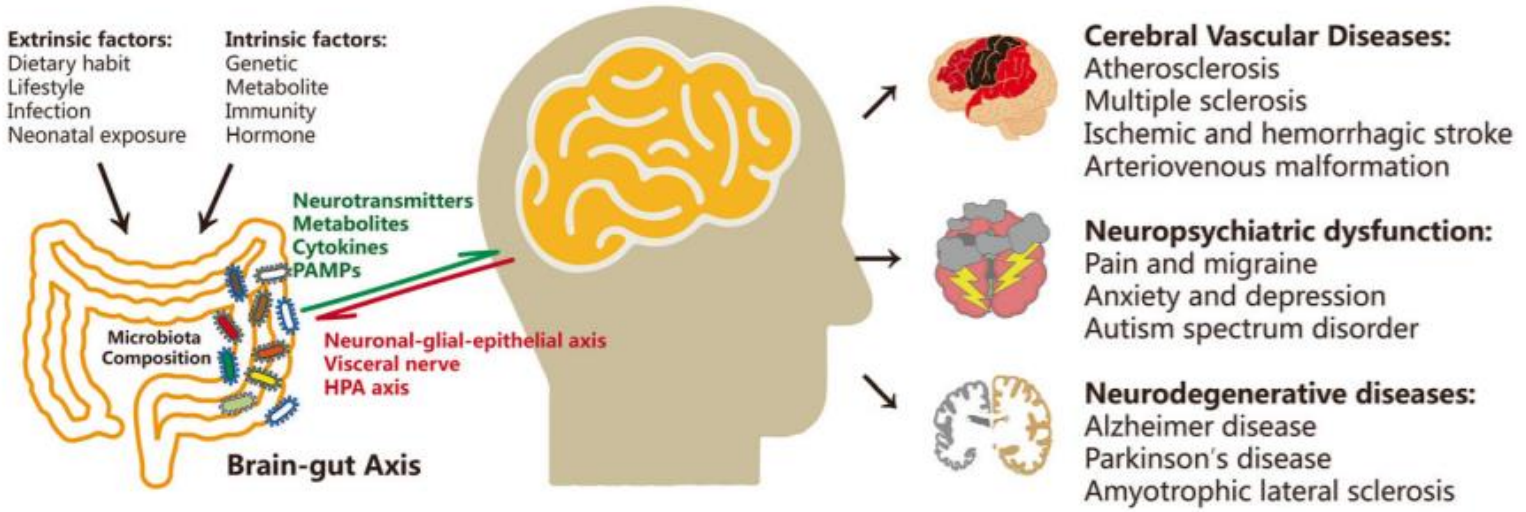
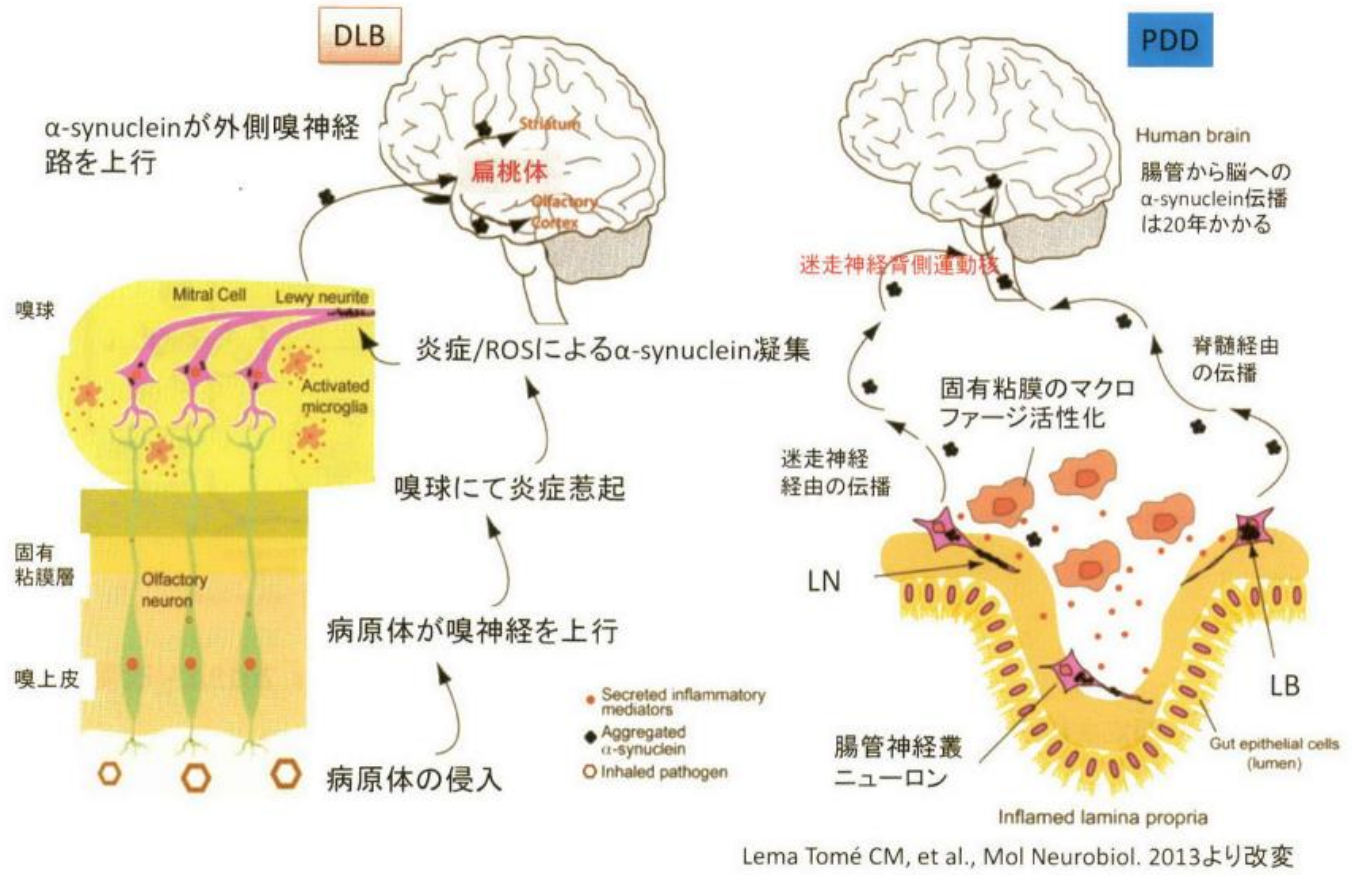


Fig. 1 Dysregulation of the gut microbiota in brain disorders. Extrinsic and intrinsic factors shape the composition of gut microbiota and further contribute to brain disorders, including cognitive dysfunction, neurodegeneration, and cerebrovascular diseases

Dementia Japan Vol. 35 No. 2 April 2021



Lema Tomé CM, et al., Mol Neurobiol. 2013より改変

図 4. Braak らの α シヌクレインのプリオン様伝播形式と Dual Hit 仮説
嗅球から扁桃体，大脳に広がる系と腸管から迷走神経，脊髄を経由して迷走神経背側核，脳幹，中脳黒質より大脳にいたる系が想定されている．臨床的には症状発現の時系列から前者は DLB, 後者は PDD に相当すると考えられる．

パーキンソン病
認知症を伴うパーキンソン病

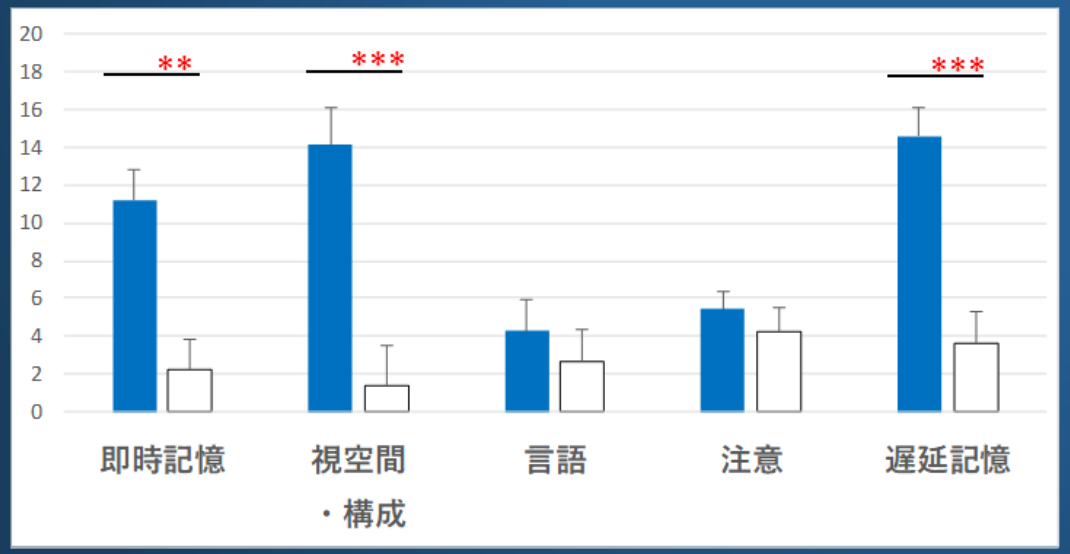
αシヌクレインの蓄積は腸から迷走神経背側核へ伝播し、さらに大脳皮質全体に広がっていく。

高橋牧郎：シヌクレイノパチーの分子病態アップデート：治療ターゲットは何か？　Dementia Japan 35: 124-132, 2021

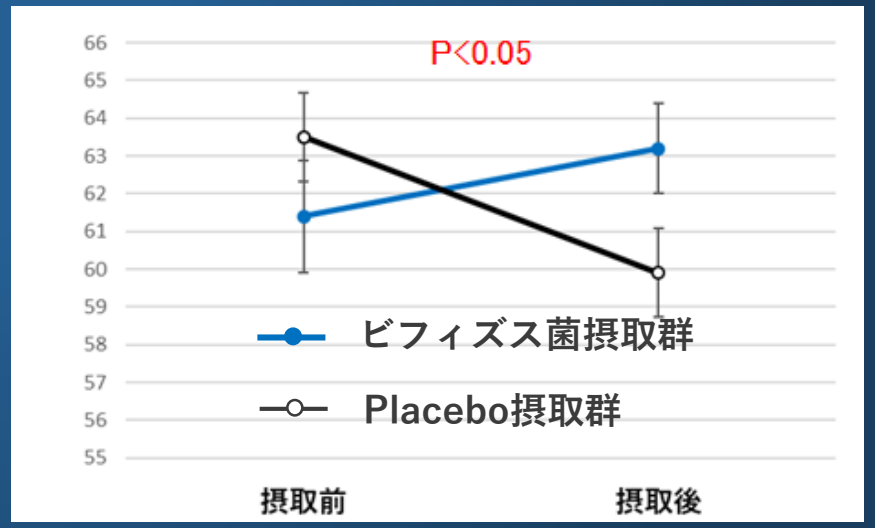
ビフィズス菌MCC1274摂取による認知機能への影響（従来研究）

- デザイン：プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間試験
- 対象者： MCIの方（50歳以上80歳未満、MMSEのスコアが22点以上）
- 人数：80名
- 摂取期間：16週間

アーバンス神経心理テスト（RBANS）での評価（変動値）



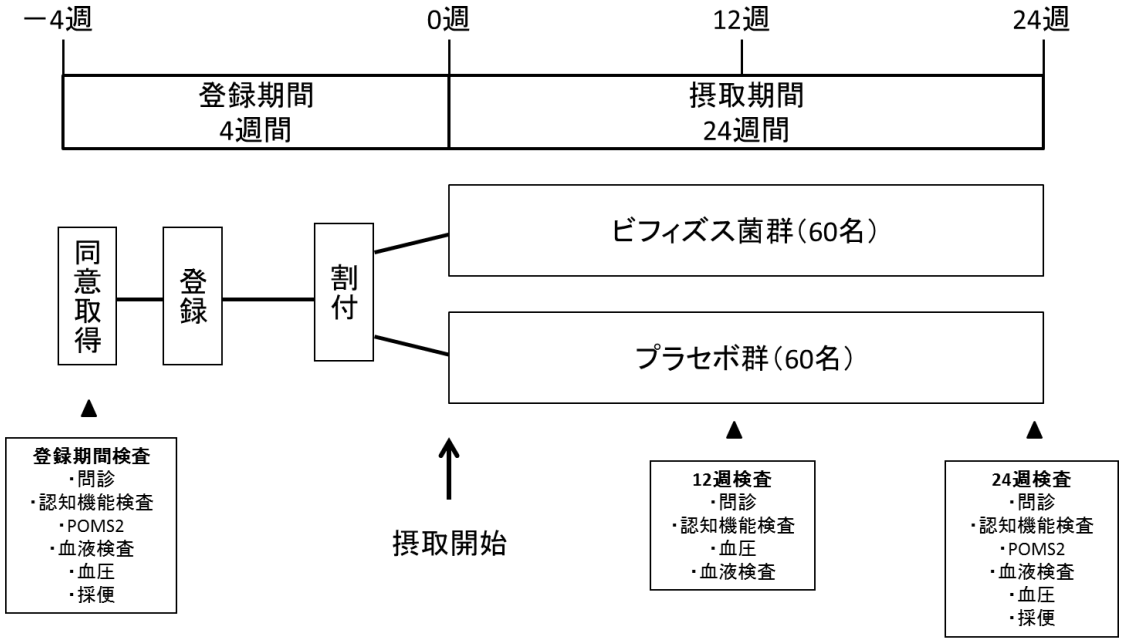
あたまの健康チェックでの評価



Journal of Alzheimer’s Disease, 2020

MCC1274の認知機能改善に関する臨床試験

実施機関	試験名	目標症例数	試験食品	摂取期間
横須賀サイト ・中島内科クリニック ・湘南いなほクリニック ・ほどがや脳神経外科クリニック ・田無病院 ・汐入メンタルクリニック ・他	軽度認知障害の者を対象としたビフィズス菌による認知機能改善効果の検討	120例（60例×2群）	MCC1274粉末（200億／日）またはプラセボ	24W



被験者

①年齢65歳以上90歳未満
②TDASスコア7以上13以下の者
③同意能力を有する者

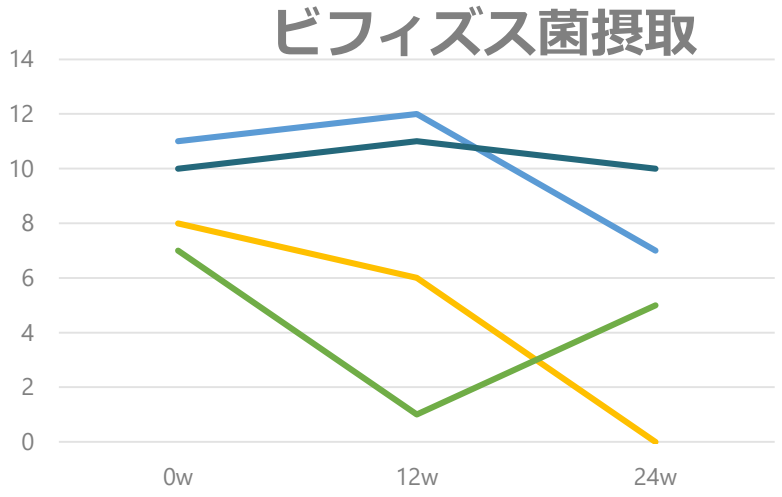
主要評価項目

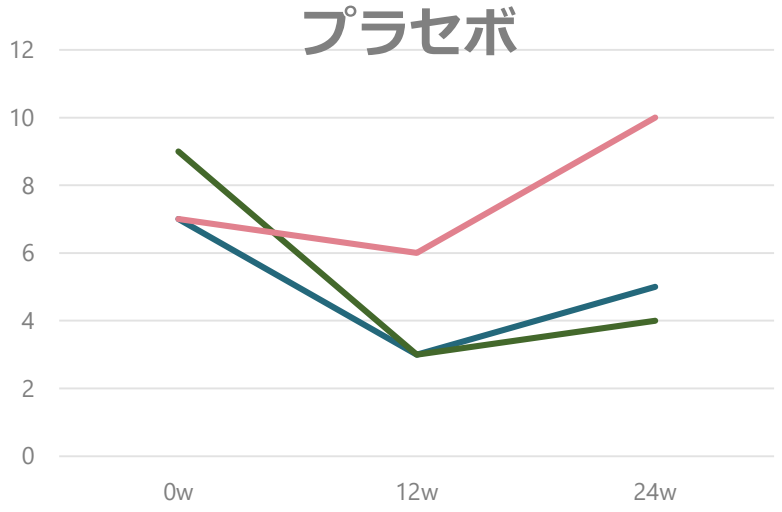
- TDASスコア
- Digit Symbol Testスコア

COVID-19の影響で
結局35症例のみしかエントリーできなかった

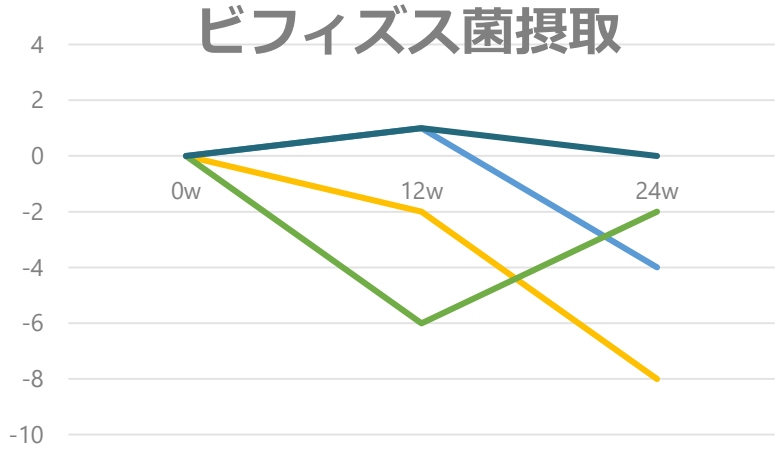
結果（TDASスコアの変動）（湘南いなほ）　7症例

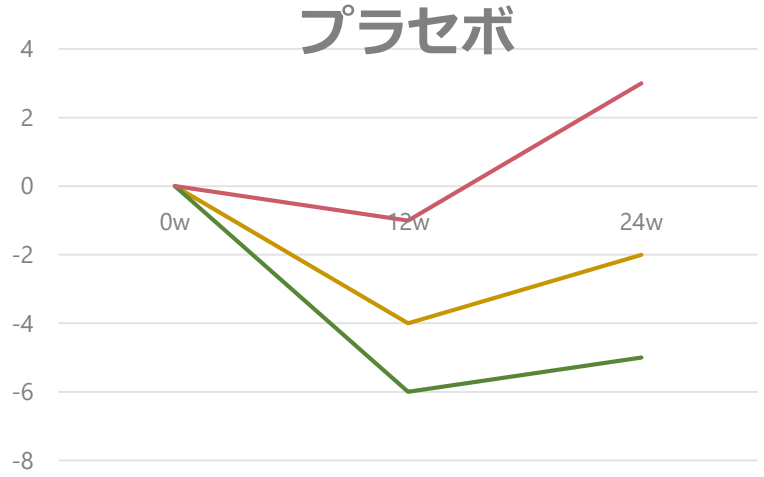
実測値





変動値





自院の結果は
ビフィズス菌接種で
TDASスコアが
低下する傾向にあったが
全体では有意差が得られて
いない。

1）治療に関する論文のエビデンスレベルの分類（質の高いもの順）

I システマティック・レビュー／randomized controlled trial（RCT）のメタアナリシス

II 1つ以上のランダム化比較試験による

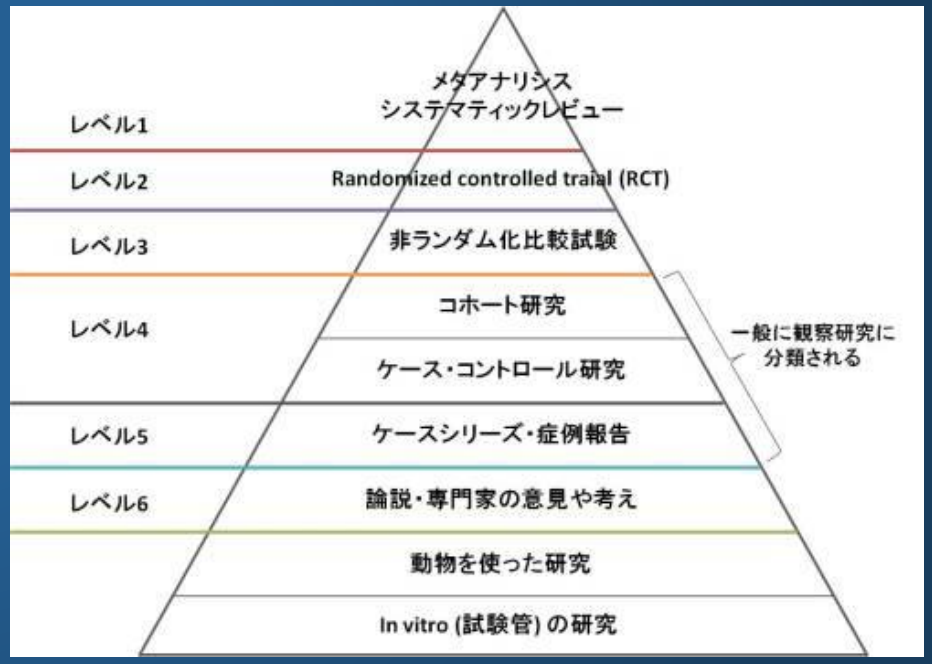
III 非ランダム化比較試験による

IVa 分析疫学的研究（コホート研究）

IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）

V 記述研究（症例報告やケースシリーズ）

VI 患者データに基づかない、
専門委員会や専門家個人の意見

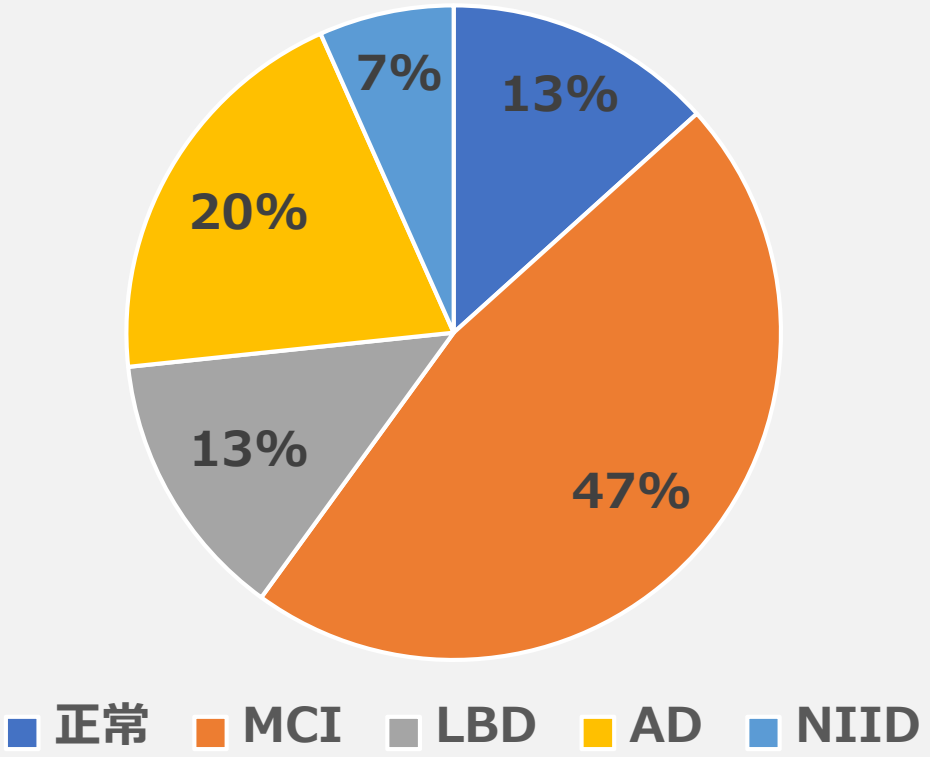


福井次矢, 他編. Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. Minds. 2007.
https://cxc-kumamoto.com/2016/10/08/report-1/

日常診療の中での15使用例について（後方視的検討）

症例	性別	年齢	病名	HDS-R	有効性	投与期間	有害事象
1	M	83	正常	未施行	不明	3ケ月	不明
2	F	77	正常	未施行	変化なし	1ケ月	便秘
3	M	78	SCD、MCI	30	変化なし	1ケ月	なし
4	F	77	SCD	30	変化なし	6か月以上	なし
5	F	72	SCD	30	不明	1ケ月	不明
6 有効例①	F	84	MCI、抑うつ状態	22	効果あり	6か月以上	なし
7	M	83	MCI	未施行	変化なし	6か月以上	なし
8	F	56	MCI	27	変化なし	1ケ月	なし
9	F	81	MCI	27	効果あり	3ケ月	なし
10	F	68	LBD	28	変化なし	2か月	なし
11	M	74	LBD	19	効果あり	3ケ月	なし
12	M	82	AD＋CVD	17	不明	6か月以上	なし
13 有効例②	M	76	AD＋CVD	21	効果あり	6か月以上	なし
14	F	84	AD	20	変化なし	6か月以上	なし
15	F	70	NIID	21	不明	2か月	なし

NIID Neuronal Intranuclear Inclusion disease 神経核内封入体病

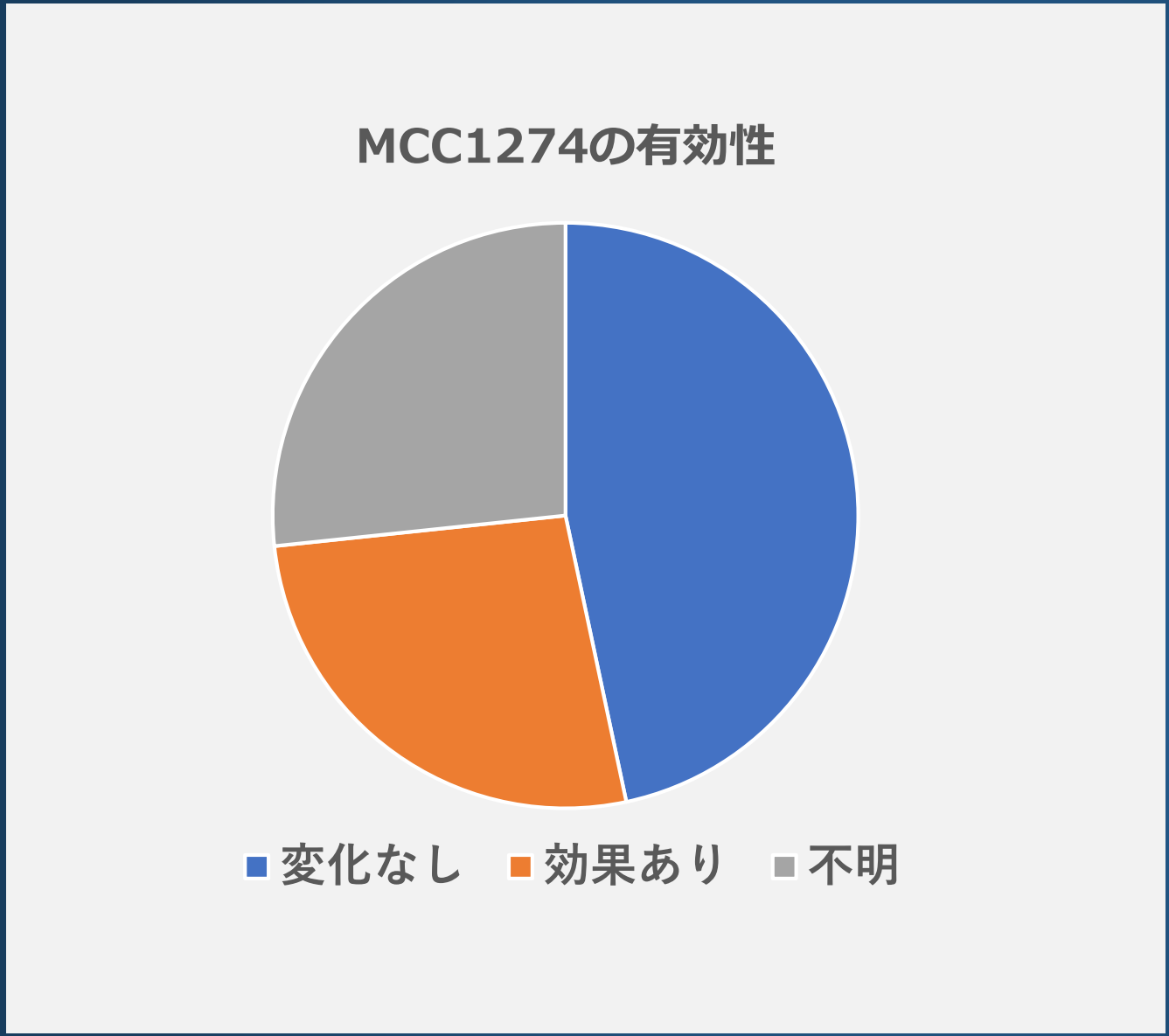


MCC1274を投与したケースの中で正常及びMCIのケースは60%であった。

男性6名、女性9名

平均年齢　76.3±7.6歳

平均HDS-R　24.3

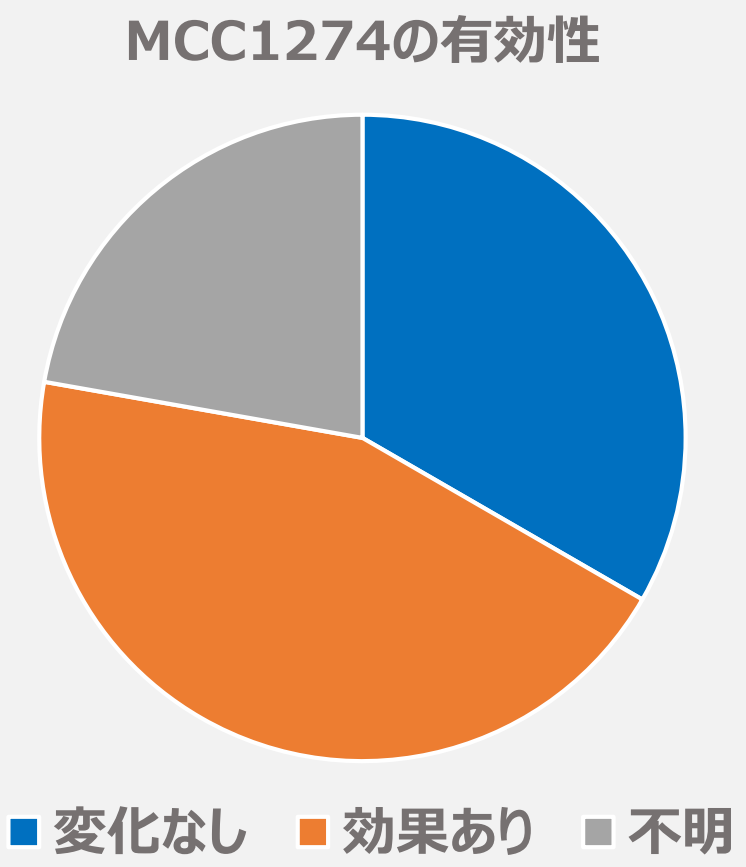


MCC1274を投与して
何らかの効果を感じたケースは
4例（26.7%）に認めた。

投与期間が異なり、診療録による
後方視的検討である。
なお、その前後でHDS-Rや
MMSEの神経心理学的評価は施行
しておらず、あくまで本人及び
家族からの評価である。

副作用は1例（便秘）に認めた。

3か月以上に絞った場合



MCC1274を投与して
何らかの効果を感じたケースは
4例（44.4%）に認めた。

有効症例①
【84歳　女性　MCI、抑うつ状態】

診断：軽度認知障害＋脳血管障害、抑うつ状態

病歴：
X-1 年9月A病院受診。サークルの集まりでストレスがかることが多く、もの忘れに加えて、抑うつ気分、動悸などの症状出現。ドネペジルが処方されたが改善せず、X-1年10月に当院初診。あらためて頭部MRI検査、脳血流SPECT検査施行し、MCI due to ADと診断。コリンエステラーゼ阻害薬、脳循環代謝改善薬、少量の抗うつ薬、漢方薬などを処方するも改善せず。

X-1年12月　MCC1274開始。
X年2月「サークルの集まりでのストレスも解消できるようになってきて、落ち込まなくなった。」X年4月「記憶力も以前より大丈夫。1週間に1回体操をしている。」X年8月「すっかり元気になった。」

有効症例②
【76歳　男性　AD＋CVD】

診断：アルツハイマー型認知症＋脳血管障害、糖尿病、高血圧症、慢性腎不全

病歴：10年前発症。
X-3 年8月当院初診。初診時HDS-R21点。

X年1月　MCC1274開始。
X年2月　奥様からの情報。「食欲も出て良いような気がする。」「以前は覚えられなかったことが覚えている。」
X年3月　「元気。食欲も出て体が活性化している感じがする。お昼ごはんもものすごく食べるようになった。はじめての場所に一人で行き、一人で帰ってこれた。」X年5月「元気です。」
X年10月「最近は、MCC1274開始当初に感じたような改善は感じない。」

有効症例（他施設）
【81歳　女性　AD＋CVD】

診断：アルツハイマー型認知症＋脳血管障害

病歴：
X-1年11月　A病院入院中にせん妄を発症し併診。
X-1年12月　せん妄改善後のHDS-Rは20点（遅延・再生の課題0/6）
AD+CVDの診断でリバスチグミン開始。
X年2月　MCC1274開始。便秘がちであったが、酸化マグネシウムなどの緩下剤内服を嫌がったため提案した。
X年10月　アパシー（意欲低下）が目立ったいたが、リハビリも熱心に取り組み、全体的に明るくなった。便秘も改善。50代の娘も一緒に内服している。

まとめ

- MCC1274に関しては、MCIの人を中心に使用した(60%)。現在、MCIに対して有効な薬物療法はなく、生活習慣の改善なども含めての指導の上、脳腸相関からのアプローチに関して興味をもっていただいた方に使用した。
- 便秘以外の副作用はなかった。中断例のほとんどは、コストの点と短い期間で効果を実感できないというものであった。
- 有効例のうち2例はうつ状態、アパシーを著明に改善した。MCIの時期に精神的に不安定になる方も多く、今後は、認知機能の改善効果の検証だけでなく、精神症状の改善効果に関しても検証する必要がある。

所感：身近な方にもMCC1274を一定期間継続的に投与しているが、軽度認知障害等の兆候が見える不安定な時期に、脳腸相関の良い影響か、体と心と脳の全体バランスが落ち着いている状況は窺い知れる。