

平成11年度

(厚生科学研究費補助金 / II 総合的プロジェクト研究分野)

長寿科学総合研究事業

高齢者脳機能賦活療法の開発に関する研究報告書

(H11 - 長寿 - 026)

国立療養所中部病院

(主任研究者) 遠藤英俊

## はじめに

アルツハイマー病に対して日本でも平成11年11月にドネペジルが市販され、アルツハイマー病でさえ治療する時代に突入した。ただアルツハイマー病は単一の神経伝達物質のみが障害をうけているのではなく、いくつかの神経伝達物質が障害をうけているといわれている。それゆえに神経伝達物質の補充療法は限界があり、必ずしもこの薬剤により難治性の疾患が治癒するものではない。こうした背景をもとに高齢化に伴い激増している痴呆性高齢者に対して新しい非薬物療法の開発は患者や家族のみならず、国民全体の悲願でもある。最近では痴呆性高齢者に対して回想法や音楽療法が試みられており、感情面や精神面での効果が示されているが、認知機能に対して客観的データは十分ではない。こうした痴呆症への介入を行う場合には有効で手短なスケールが求められている。また痴呆症のケアで問題なことは徘徊や被害妄想などの問題行動のコントロールが当面重要な対策が必要である。そこで、本研究班は痴呆性高齢者の脳機能を賦活することを目的に、非薬物療法の開発を目指している。

平成12年3月

国立療養所中部病院  
遠藤 英俊

## 目 次

|  |    |
|--|----|
| はじめに .....                                     | 1  |
| 1. 研究概要 .....                                  | 5  |
| 2. 研究成果 .....                                  | 7  |
| 1. 研究者一覧 .....                                 | 9  |
| 2. 遠藤英俊 国立療養所中部病院内科医長 .....                    | 11 |
| 高齢者脳機能賦活療法の開発に関する研究<br>—短期記憶訓練、見当識訓練をめざして—     |    |
| 3. 宇野正威 国立精神・神経センター武蔵病院副院長 .....               | 13 |
| アルツハイマー型痴呆の症状進行経過と修飾する要因<br>—初期患者の3年以上の経過追跡から— |    |
| 4. 難波吉雄 東京大学大学院医学系研究科講師 .....                  | 21 |
| 香りを用いた高齢者脳機能賦活法開発に関する研究                        |    |
| 5. 久保田競 日本福祉大学情報科学学部教授 .....                   | 23 |
| 高齢者脳機能賦活療法の開発に関する研究                            |    |
| 6. 酒田英夫 日本大学医学部第一生理学教授 .....                   | 25 |
| 空間的位置の認知と記憶の脳内メカニズムに関する研究                      |    |
| 3. 参考資料  |    |
| 1. 回想法 .....                                   | 29 |
| 2. 痴呆のリハビリ .....                               | 33 |
| 3. 音楽療法 .....                                  | 39 |
| 4. その他 .....                                   | 51 |

## 1. 研究概要

## 1. 研究概要

高齢者の脳機能障害が現実非常に問題となっており、長期ケアや介護する上で個人的にも社会的にも負担となっている状況にある。しかし脳機能には一面大きな余力があり、代謝機能も大きい。そこで本研究は、高齢者の認知障害、記憶障害、判断力障害などによる自立生活困難の治療として非薬物療法には具体的にどのような方法があり、どのように施行すれば効果的であるかに関する検討を行うものである。

非薬物療法としては、視覚、聴覚など種々の外来刺激による脳機能賦活を基本とするもので、音楽療法や作業療法など範囲が広いが、近年ではリアリティオリエンテーション(RO)・現実見当識訓練などが積極的に行われるようになってきている。さらに効率的でかつ有用性が高く、科学的に意義のある治療法を開発することが現在最も必要とされているのは異論のないところである。研究対象は、早期の痴呆患者や加齢に伴う記憶障害を示す程度の患者であり、脳機能の賦活を目的とした介入的治療法を開発することを目的とする。具体的には、記憶障害を認め、ミニメンタルステート検査で20点以上の患者を対象とする。そのためにはまず早期診断法の基準設定を行い、各研究班員の間で診断基準を一定とすること、次ぎに記憶そのものを改善させるための神経生理学的に意味のある訓練方法を検討、開発する。賦活療法としては、本研究の実施中に開発をめざすが、記憶に対して反復法や言語的方法、もしくは視覚イメージ法をベースにパソコンやバーチャルリアリティなどを用いて新しい療法を開発し、各施設においてその評価を行う計画である。よって初年度はこうした短期記憶、長期記憶に直接よい影響を与え、かつ効果が予想される技法の開発を行うこととする。その後開発した技法の有効性について検証する本療法は脳機能賦活に効果が期待でき、高齢者の精神・神経機能の維持が可能となり、患者個人のQOLの維持に有効であり、高齢社会にとり最も必要な研究分野の一つである。

## 2. 研究成果

## 2. 研究成果

本研究班は5人の分担研究者からなっており、以下にそれぞれの本年度の研究報告を記載する。本研究において①対象者の選択、②早期診断の確立、③評価方法の確立が研究を遂行する上で最も重要である。分担研究班員は次の二つからなる。すなわち痴呆症に対する臨床的研究を行う遠藤班員、宇野班員、難波班員であり、さらに基礎的研究を通じて神経科学、神経生理を本研究に応用するための分担研究を行う久保田班員と酒田班員である。

### ①対象者の選択

研究対象は早期の痴呆患者や加齢に伴う記憶障害を示す程度の患者であり、脳機能の賦活を目的とした介入的治療法を開発することを目的とする。具体的には記憶障害を認め、ミニメンタルステート検査で20点以上の患者を対象とする。

### ②早期診断の確立

高齢者で「加齢に伴う物忘れ」の段階でメモリートレーニングを開始する。

### ③評価方法の確立

神経心理テスト：MMSE, ADAScog, GDS, Wechsler Memory Scale

画像診断：頭部CT, MRI, SPECT

## 研究者一覧

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>① 研究者名</li><li>② 分担する研究項目</li><li>③ 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目</li><li>④ 所属施設及び所属施設における職名</li></ul> |
|---|

- ① 遠藤英俊（主任研究者）
- ② 研究発表・総括・プログラム開発・データ収集
- ③ 名古屋大学大学院・昭和62年・医学博士・老年医学
- ④ 国立療養所中部病院・医長

- ① 宇野正威（分担研究者）
- ② 研究発表・介入研究・データ収集
- ③ 東大・昭和35年・医学博士・精神医学
- ④ 国立精神神経センター・副院長

- ① 難波吉雄（分担研究者）
- ② 研究発表・介入研究・データ収集
- ③ 鳥取大・昭和62年・医学博士・神経内科
- ④ 東京大学大学院医学研究科老化制御学・講師

- ① 久保田競（分担研究者）
- ② 研究発表・介入研究・データ収集
- ③ 東京大大院・昭和39年・理学博士・神経学
- ④ 日本福祉大学情報社会科神経学・教授

- ① 酒田英夫（分担研究者）
- ② 研究発表・介入研究・データ収集
- ③ 東京大・昭和34年・医学博士・生理学
- ④ 日本大学医学部生理学・教授



高齢者脳機能賦活療法の開発に関する研究  
—短期記憶訓練、見当識訓練をめざして—

(主任研究者) 遠藤英俊 国立療養所中部病院内科医長

研究要旨

本年度は痴呆症に対する非薬物療法を開発するための基礎となる研究を行うこととした。すなわち非薬物療法に対して痴呆症の評価方法、早期診断方法の確立が重要である。さらに本研究ではまず日常生活関連動作をそれぞれ4コマの漫画にして、さらにパソコンを用いたソフト開発を行う予定である。また、メモリートレーニングの一つとして記憶障害、見当識障害のためのソフトを開発し、評価した。

A. 研究目的

最終的な目標としてパソコンを用いたメモリートレーニングを開発することを目的としている。本年度はパソコンで室内の絵を作成し、短期記憶のトレーニングを行うことと、駅で切符を買い、旅行する場面をパソコンで作成し、見当識訓練を行う方法を開発することを目的とした。さらに日常生活関連動作をそれぞれ4コマの漫画にして、さらにパソコンを用いた日常生活動作の手順のソフト開発を行うことを目標とした、これを用いてトレーニングする方法を検討する。

B. 研究方法

班全体として研究手法の統一をはかる必要があり、班会議で情報の共有化を行った。カードとパソコンソフトを用いた日常生活関連動作のソフトの開発を行った。まず本年度はパソコンで作成した室内の絵を10秒間みて何があったかを思い出す方法を開発した。さらに駅で切符を買い、電車で旅行することをパソコンでトレーニングする方法を開発した。

C. 研究結果

室内の記憶訓練を行う方法は画面の構図

が単純で訓練としては簡単すぎる傾向があった。駅での旅行のトレーニングはやや難易度が高く、また全国的にみればローカルすぎ、普遍化するには問題があることが判明した。また日常生活関連動作の4コマカードはトレーニングとして軽症の痴呆症に使用できることが判明した。

D. 考察

室内の記憶訓練を行う方法は画面の構図を複雑にする必要がある。また他の判断を要するトレーニング法の開発が必要である。駅での旅行のトレーニングはやや難易度が高く、また全国的にみればローカルすぎ、普遍化するには問題があることが判明した。内容の検討が必要である。また日常生活関連動作の4コマカードはトレーニングとして軽症の痴呆症に使用できることが判明した。メモリートレーニングの一つとして使用できる可能性が示唆された。来年度はこれをパソコン化し、利用することを検討することにより発展させる必要がある。

E. 結論

高齢者、痴呆症の患者にパソコンを用いたトレーニングの可能性を検討した。内容

によっては可能性があり、できればタッチパネルで簡単操作ができるものが望ましいことが示唆された。次年度は研究を継続しトレーニングを行い、効果を検討することを目標とする。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Hiroyuki Umegaki, Hroyuki Ikari, Hideki Nakahata, Juri Yoshimura, Hidetoshi Endo, Takayuki Yamamoto, Akihisa Iguchi, Low plasma epinephrine in elderly female subjects of demantia of Alzheimer type, BRAIN RESEARCH 16261, 7,12,1999.
- (2) Hidetoshi Endo, Toshihisa Tajima, Hisayuki Miura, Keiko Inoue, Calorie intake and the frail elderly with dementia, Annals of the New York Academy of Sciences (in press)
- (3) 遠藤英俊、安藤富士子、下方浩史、特集－老年病症候群 尿失禁・排尿障害、GERONTOLOGY-NEW HORIZON、メディカルビュー社、11,1,45-49,1999,9.
- (4) 遠藤英俊、松永恵子、田島稔久、長屋政博、加知輝彦、特集－高齢者の糖尿病患者への訪問看護 糖尿病患者への介護支援サービス、訪問と介護、医学書院、4,1,38-42, 1999,1,15.
- (5) 遠藤英俊、特集21世紀へ向けての老年医学 国立療養所中部病院、Geriatric Medicine (老年医学)、ライフサイエンス、37(3),377-381,1999.
- (6) 遠藤英俊、松永恵子、益田雄一郎、在宅高齢者の医療と介護－医師の役割 在宅高齢者の研究、JIM、医学書院、9,5,428-429,1999,5,15.
- (7) 遠藤英俊、益田雄一郎、井口昭久、高齢者医療－現状と展望 介護保険体制下における高齢者のケア 介護保険体制下の高齢者医療における医師の役割、medicina、医

学書院、36,5,823-827,1999,5,10.

(8) 遠藤英俊、チーム医療が患者の自立を支える高齢者医療のモデル病棟、暮らしと健康、保健同人社、6-7,1999,10.

(9) 遠藤英俊、介護と不可分な医療 期待される高齢者医療の役割、GPnet (ケアマネジャー必携の専門情報誌)、厚生科学研究所、46,6,3,1999,9.

(10) 遠藤英俊、ケアマネジャーのための医療ガイド 第1回認定調査における「麻痺」の見方・考え方、GPnet (ケアマネジャー必携の専門情報誌)、厚生科学研究所、46,8,48-51,1999,11.

(11) 遠藤英俊、ケアマネジャーのための医療ガイド 第2回関節の動く範囲の制限、GPnet (ケアマネジャー必携の専門情報誌)、厚生科学研究所、46,9,48-50,1999,12.

(12) 遠藤英俊 (共著)、社会福祉士養成講座 老人福祉論、中央法規、1999.

### 2. 学会発表

- (1) Hidetoshi Endo, Toshihisa Tajima, Hisayuki Miura, Keiko Inoue, Calorie intake and the frail elderly with dementia, Annals of the New York Academy of Sciences (in press)

## アルツハイマー型痴呆の症状進行経過と修飾する要因

—初期患者の3年以上の経過追跡から—

(分担研究者) 宇野正威 国立精神・神経センター武蔵病院副院長

### 研究要旨

アルツハイマー型痴呆の初期と考えられる痴呆疑い群(GDS3群; MMSE:30-24)と軽症痴呆群(GDS4群; MMSE:23-19)について、3ないし5年半の経過を追跡し、痴呆の進行をMMSEとHDS-Rの変化で検討した。GDS3群では症状の進行は緩やかであり、MMSEは年平均低下率は1.1点、HDS-Rは1.4であった。一方、軽度痴呆に至ると症状の進行は早くなり、MMSEは2.0、HDS-Rは3.0であった。これらのうち、健康な配偶者を中心に熱心な介護がなされている場合には、定期的な外来通院が持続し、症状の進行が緩徐である傾向が見られた。

### A. 研究目的

アルツハイマー型痴呆(ATD)の中で、非常に早期(very early)あるいは早期(early)段階にあると診断された症例の中から、外来において3年以上追跡している症例を対象に、以下の検討を目的とした。①それらの症例は、経過中にどのような症状の変化と日常生活機能の低下を示したか、②MMSEとHDS-Rの変化から見て、痴呆段階は如何なる速度で進行したか、③それら症例において、何らかのリハビリテーション的意味を持つと思われる生活指導が症状の進行に影響を与えたと考えられるか。

### B. 研究方法

研究対象は、1994年5月から1996年12月までに当院もの忘れ外来を受診し、ATD疑い(MMSE:30-24;GDS3群)と診断された28症例および軽症ATD(MMSE:23-19;GDS4群)と診断された29症例の中から、以後3年以上にわたって定期的に当院外来を受診しているGDS3群17例、GDS4群12例を研究対象とした。それらの中から代表例を呈示し、追跡されている全症例について症状進行の様相をMMSEとHDS-Rの

年平均変化率で表し、進行を修飾すると推測される要因について考察する。

### C. 研究結果

#### 1) 症例呈示

症例 1. 男性、初診時74歳(発症:73歳頃)

妻と二人暮らし。地域の高齢者クラブの団体旅行中に、旅館内で何度も迷子になり、土産を買っても支払いを忘れ、また他の人が買ったものを持ち帰るなどの行動から、妻が心配して本人を連れて来院した。近時記憶と時間見当識の障害が主症状で、とくに妻が話したことをすぐに忘れる。初めて訪ねた所では場所失見当が見られる。初診時、MMSE:25、HDS-R23であった。エピソード記憶のパラダイムである物語再生(論理記憶)と単語リスト記銘検査において遅延再生が劣ることからアルツハイマー型痴呆疑いと診断した。本人は碁を趣味とし、近隣に仲間がいるので、その趣味を生かすよう指導した。その後、ほとんど毎日碁を楽しんでおり、実力も落ちていない。経過5年以上を経ても、MMSE:21、HDS-R22でごく軽度の低下である。近時

記憶についてはさらに進行しており、忘れることの頻度は増しているが、理解力は落ちていないので、日常生活を送る上に特別の支障はない。

症例 2. 女性、初診時65歳（発症：63歳頃）

夫と二人暮らし。長年詩歌の趣味を持ち、その会の旅行にしばしば参加していた。旅行中、単独で歩くと迷いやすい、「何処に何時に集合する」という約束を誤りやすいことから異常に気付かれた。皆で食事するとき、食事代を払うのを忘れて、二度払ったりするため、誰かが見守る必要がでてきた。近時記憶障害と時間見当識障害を主症状として、もの忘れ外来を受診した時は、MMSE:25、HDS-R:25であった。本人はプライドが強く、もの忘れをしていないと強く主張し、その後しばらくは外来を受診しなかった。2年後に再び受診したときには、すでに詩歌の作品の質は落ち、言葉の使い方に誤りもでてきたため、夫が作品を手伝っていた。性格も変わって、疑念と易刺激性が目立ち、本人を真面目に介護する夫に対して被害的になっていた。その頃からMMSEとHDS-Rの得点の変化からみると知的レベルは比較的急速に低下した。現在、MMSE:10点、HDS-R:7点にまで低下し、日常生活を送る上での理解力と判断力にも問題が出ている。

症例 3. 女性、初診時73歳（発症：71歳頃）

夫と二人暮らし。置き忘れ、しまい忘れの多いことで気付かれた。時間の見当識障害が顕著であり、それと共に“今日は何日？、何曜日？”と同じことを繰り返し尋ねるようになった。初診時、MMSE:26点、HDS-R:27点であった。また、本人は知的レベルの高い人であったと思われ、WAIS-Rにて、VIQ116、PIQ103、TIQ111であっ

た。しかし、論理記憶（物語再生）検査と単語リスト記銘検査において遅延再生がとくに劣っており、MRIにて海馬領域の萎縮が著明、SPECTにて側頭葉内側から底部にかけて局所脳血流量の低下が著しいので、アルツハイマー型痴呆疑いと診断した。夫は、すでに退職しているので、患者とできるだけ多くの時間を持つように努力しており、本人も趣味としてジグソウパズルなどを楽しんでいる。4年後も、MMSE:23、HDS-R:18で日常生活上のことについては理解力・判断力に問題はなく、主婦らしい家事は遅くはなったものの大体行っている。しかし、最近の出来事についての記憶力はさに低下し、その割に本人の自覚は少ない。さらに全体として自発性が低下したように思われる。

症例 4. 女性、初診時73歳（発症：69歳頃）

夫の死後一人で暮らしていたが、もの忘れが明らかになってきたため、3年前から東京に住む長女の家族に引き取られた。過去1年間、置き忘れ、しまい忘れがとくに多くなり、家族が話したことをすぐに忘れ、自分がすでに話したことを繰り返し話すようになった。初診時、すでにMMSE:20、HDS-R:15であったが、場所の見当識は比較的保たれており、電車を乗り継いで自宅から1時間以上かかる場所で行われる会合に定期的に参加していた。長女は仕事を持っているため、本人は一日のほとんどを話し相手なく、一人で過ごすことが多い。受診後2年間はそれ程の変化がなかったが、その後症状が増悪した。遠方への外出は、途中でどこへ行こうとしているのか分からなくなり、また、上り線と下り線、内回り線と外回り線の区別に混乱するため、電車とバスを利用した外出はできなくなった。その頃から、もの忘れを非常に気にし、“呆けてしまうのではないか”と興奮して泣き

出すことが目立つようになった。さらに、“此処は一体何処なの？”、“何故此処にいるの”、“本当は自分は何処にいればいいの”と時に泣きながら、一日に何度も繰り返し質問し、介護者を困惑させるようになった。1週間に3回、デイケアに通っており、その時は楽しんでいるようであるが、帰宅すると、デイケアへ行ったことは忘れていた。4年後、MMSEは11点、HDS-Rは5点にまで低下し、上記不安症状が顕著であるため、家庭介護が困難になってきている。

#### 症例 5. 女性、初診時64歳（発症：60歳）

夫と二人暮らし。60歳頃から、会話の途中で内容をよく理解できないのかしばしば聞きかえすようになった。63歳から、近時記憶障害と時間見当識障害が顕著となり、場所見当識障害もみられるようになった。また、メモ書きする際に漢字を忘れていくことが目立ってきた。初診時、MMSEは20点、HDS-Rは22点であったが、すでに失書症状が見られていた。その後、4年間に症状は比較的急速に進行し、とくに言語面での理解に障害が出てきた。そして、日常的に夫を困らせる行為が目立ってきた。たとえば、アパートの自室からベランダ越しに頻回にゴミを捨てることである。部屋のゴミをつまみでは捨て、くずかごに捨ててある紙クズをわざわざ鋏で小さく切っては捨てに行く。食事中でもふと気がつくとなんげ立ち上がって床のゴミを拾い、ベランダ越しに捨てに行く。強迫的ですからある。注意しても聞き入れない。階下の住人から抗議されるので少し強く注意すると興奮し、かえって執拗に同じ行為を繰り返す。そして、介護を一生懸命行っている夫に対して、衝突が多くなってきた。

#### 2) アルツハイマー型痴呆の症状進行

GDS3群18例、GDS4群12例について

6-12カ月毎に調べたMMSEとHDS-Rの得点の変化をもって、症状の進行を客観的に把握し、その下位項目から症状変化の内容を検討した。

#### (1) ATD疑い群 (GDS3群)

GDS3群の18症例のうち、13例は3年以上にわたって変化は緩やかで、MMSEの得点は依然として21点以上である。5例は3年まで21点以上を保っていたが、その後症状が進行し、20点を切った。MMSEの下位項目の中で変化した項目は、時間・場所見当識の項目と計算の項目で表わされる注意の持続であった。

同じ症例群について、HDS-Rを用いて進行の経過を調べたところ、進行の速度がMMSEより少し強く現われた。変化した項目は主に単語の遅延再生の低下で、植物、動物、乗り物といったカテゴリー・キューによる再生が低下していた。

この18例以外に、3年以内に症状の悪化などで追跡の中断した4例ある。1例は食道ガンの手術後にせん妄状態が遷延し、半年後に重度痴呆状態のまま、肺炎で死亡した。1例は、WPW症候群のため内科に入院中に著しいせん妄状態を呈し、それを契機に痴呆が中等度以上に進行し、特別養護老人ホームへ入所した。2例は、軽度の脳虚血発作を契機に中等度ないしは重度痴呆に至った。さらに他の4例について、紹介した病院からの報告と電話による家族からの情報でほぼ状態が把握されている。2例は進行が緩やかであるが、2例は急速ですでに中等度痴呆に至っている。

#### (2) ATD (GDS4群)

GDS4群は、症例ごとのばらつきがおおく、初めの1年間は得点がむしろ上昇する症例もあるが、2年以上の経過で見るとやはり全体として得点は低下する。MMSEの得点低下で示される進行は、GDS3群に比べて、全体として早い。

同じ症例群について、HDS-Rの得点で経

過を見ると、基本的には同じ傾向であるが、やはりMMSEよりは低下の速度が顕著に現われる。これらの中で、低下の著しかった、すなわち進行が目立った症例は、初診時にすでに、言語面の障害、たとえば家庭内の会話場面での言語理解が軽度ではあるが障害されていた症例、あるいは書字障害が出現し始めた症例であった。

変化した項目は、MMSEでは書字と図形模写であった。すなわち側頭葉外側部と頭頂葉の症状が出現した。また、HDS-Rでは計算・逆唱と流暢性の障害が目立った。

### (3) MMSEとHDS-Rの年間変化率

表1は、3年以上追跡した症例について、MMSEとHDS-Rの得点が、1年平均どのくらいの変化率で低下するかを示したものである。GDS3群では、MMSEは年平均変化率-1.1、HDS-Rでは-1.4でHDS-Rの方が少し変化が大きい。一方、GDS4群では、MMSEは-2.0、HDS-Rは-3.0で、HDS-Rで変化率が約1点強くでる。これはGDS4群では、単語遅延再生がほとんど不可能になることと、流暢性の障害が目立ってくるためである。このように、GDS4の段階に入ると、GDS3に比べ、約2倍の早さで症状が進行する。

表1. MMSEとHDS-Rの年平均変化率

|      | MMSE          | HDS-R         |
|------|---------------|---------------|
| GDS3 | -1.1 (SD:0.9) | -1.4 (SD:0.9) |
| GDS4 | -2.0 (SD:1.1) | -3.0 (SD:1.8) |

### 3) 進行に及ぼす諸要因

このようなMMSEとHDS-Rの得点の低下から見た疾患の進行に影響を及ぼす要因について、発症年齢、ApolipoproteinEの遺伝子型、介護状況との関係などについて検討をした。

(1) 発症年齢：GDS3群の1例とGDS4群の3例は発症年齢が50歳前後であり、そのうちGDS4群の2例は進行が急速であった。

しかし、他の2例は他の安定したアルツハイマー型痴呆に比して変化率は高かったが、急速な進行とは言えなかった。一般に若年発症は進行が速いとの見方はある。しかし、高齢になるほど他の身体疾患を伴い易く、とくに軽症でもstrokeを併発すると痴呆の進行は促進される(9)。そのため、対象症例全体をとると、発症年齢が若いほど進行が早いという結果は得られなかった。

(2) ApolipoproteinEの遺伝子型：対象患者のうち、ApolipoproteinEの遺伝子系が調べられてのは20例で、3/3型は6例、3/4型は7例、4/4型は7例であった。やはり、対象患者の中でApoE4型の率が高い。ApoEの遺伝子型と痴呆症状の進行との関係については、症例数が少ないのではっきりした結果は出したいが、ApoE4型がとくに進行が早いという結果ではない。むしろ、進行が少し遅い傾向があり、これまでの報告と一致する(1)。

表2. ApoE遺伝子型とMMSE、HDS-Rの年平均変化率

|           | n | MMSE | HDS-R |
|-----------|---|------|-------|
| ApoE: 3.3 | 6 | -1.3 | -2.2  |
| ApoE: 3.4 | 7 | -1.5 | -2.2  |
| ApoE: 4.4 | 7 | -1.3 | -1.7  |

(3) 介護状況：介護を誰が中心になって行っているかにより、症状の進行に影響はあると思われる。しかし、介護の状況を数字に表すのは困難であるので、気付いた点を記載するにとどめる。介護の中心は、GDS3群の28症例中、配偶者15例、子供かその配偶者10例、一人暮らし2名、同胞1例である。配偶者が介護の中心であるときには、年金などで経済的基盤が確保されていれば、デイケアを有効に利用しながら、数年間の外来通院が可能である。しかし、子供ないしはその配偶者が介護者であるときは、子供らにもそれなりの生活があるた

め、長期間にわたって定期的に外来通院することは困難である。とくにGDS4のレベルにまで低下すると、3年以上の追跡が困難であり、脱落の例が増す。GDS3群の中で、配偶者が熱心な場合には、記憶障害は重度であっても、何とか家庭介護を続けている。精神的にも比較的安定している人が多く、症状の進行も比較的緩やかであるとの印象を持つ。すなわち、家庭の中で、主たる介護者である配偶者との間でよく会話のなされ、コミュニケーションがよくとられていることは症状の進行を抑制する一つの要因である可能性を示唆する。

#### D. 考察

アルツハイマー型痴呆の症状進行は3相性の経過を辿る(2)。その進行速度は報告により差があるが、軽症段階では変化が緩やかで、中期に入ると進行が早くなる(3、4)。初期は、重篤な記憶障害を呈するが、全体的知的レベルはかなり保たれており、Reisbergら(6)は、彼らの開発したGlobal Deterioration Scaleによって、GDS3と位置付けている。最近では、この段階をMild Cognitive Impairmentとし、アルツハイマー型痴呆とは別のカテゴリーに入れ、その発症危険率の非常に高い群とする考え方が提案されている(5)。GDS3群の多くは、その段階が数年続き、GDS4に至ると疾患の進行は速くなり、数年の経過で極めて重度の痴呆(GDS7)に至る(7)。当該研究は、GDS3群とGDS4群の症例について、症状がどのような経過を辿りながら重症化するか、その進行を促進する要因と抑制する要因は何か、を検討するものである。MMSEとHDS-Rで検討したところ、GDS3群は3-5年半の経過では、年間変化率約1.1点の低下であり、症状の進行は軽度であった。しかし、この間も記憶障害はさらに重篤化するし、知的レベルも漸次低下して行く。すでに社会的活動から引退しているため、知

的低下が表面に出にくいし、非常に簡単な評価スケールのため変化を検出できないと考えた方がよい。それにもかかわらず、GDS4の段階にはいると、MMSEでは2.0点の、HDS-Rでは3.0の低下と進行が早くなる。このことは、GDS4の段階に入ると、3ないし5年で重症痴呆に移行することを意味する。したがって、アルツハイマー型痴呆の治療には、GDS3の段階で診断し、GDS4に移行しないような戦略、望むべくは薬物療法が望ましい。

次の問題は、このような症状の進行に及ぼす諸要因の検討である。進行を促進する要因は、当該研究の統計的解析からは表現し難く、むしろ追跡研究から脱落した症例に現れる。その点からは、痴呆を比較的急速に進行させたのは、軽度であるが脳梗塞を併発した症例、悪性腫瘍のため大手術の行われた症例、心疾患で一時的に脳血流に影響があったのではないかと疑われた症例であった(9)。一方、配偶者が心身共にしっかりしており、患者のリハビリ的意味をもつような日常生活を送っている症例では進行が比較的緩徐であるとの印象を持つ。そこで、健忘期から混乱期に移行する際の症状の進行を捉えながら、その進行を少しでも抑えるために次ぎのような生活指導をしている。

(a) 道具を使いながら、対象物に何らかの関わりを加える、例えば何かを作り出すような行為系列を、日常生活の中の楽しみとして位置付けること。陶芸、プラモデルや人形などの趣味でもよし、また園芸を勧める場合もある。日常的に炊事を行っている場合はできるだけ続けるよう指導する。

(b) 会話の場をできるだけ多くもつこと。配偶者が心身共に健康で、介護に熱心な場合は、それだけでも効果が大きいが、デイケアの場なども通じて多くの人と交わり、より多くの言語コミュニケーションをもつことが大切であろう。配偶者が一緒に居る

ことは、それ自身が患者に安心感を与えるが、さらに何らかの会話がなされることが重要な要素であろう。配偶者が亡くなると、しばしば症状が急速に進むのは、単に死別という心理的ショックではなく、話相手のない孤独な生活を強いられることが症状の進行を促進してしまうためと思われる。

このような生活指導は、知的活動を全体としてみると、ある程度の効果をもつ。しかし、記憶障害に関しては、3年以上の経過でみると、やはり進行している。いろいろな生活指導をするにしても、同時に、疾患の進行を抑制する薬物が与えられないと、その効果も一時的なものになりやすい。昨年12月からわが国でも市販されるようになったDonepezilは痴呆症状をある程度改善するようであるが、進行を抑制する作用はない。進行を抑制する薬剤が一日も早く開発されることが望まれる

#### E. 結論

アルツハイマー型痴呆の初期と考えられる痴呆疑い群(GDS3群)と軽症痴呆群(GDS4群)について、3ないし5年半の経過を追跡した。GDS3群では症状の進行は緩やかであり、年平均低下率はMMSE:1.1点、HDS-R:1.4点であった。一方、GDS4群では症状の進行が早くなり、MMSE:2.0点、HDS-R:3.0点であった。健康な配偶者が介護の中心にあると、定期的外来通院が持続し、緊密な介護のなされている症例が多く、その場合には進行が緩徐である傾向が見られた。公的介護保険導入とともに、地域に住む痴呆患者のケアの在り方が重要な課題として提起されている。とくに、軽症の痴呆患者が残された機能できるだけ活用し、比較的自立的な生活を維持して行くには、彼らにどのような治療的戦略でかかわったらよいのか、についての指針が求められるようになる。

#### 引用文献

- (1) Asada T, Kariya T, Yamagata Z et al: ApoE e4 allele and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;47:603.
- (2) Brooks JO, Yesavage JA: Identification of fast and slow declines in Alzheimer disease: A different approach. *Alzheimer Dis Ass Dis* 9(Suppl 1): S19-S25, 1995.
- (3) Little A, Burns A: アルツハイマー病にみられる変化の評価方法. Burns A (編) (宮尾真一訳) 老化と痴呆, メディカルブックス-ビス, 名古屋, 1995, pp.61-89.
- (4) Morris JC, Edland S et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 43:2457-2465, 1993.
- (5) Petersen RC, Smith GL, Waring SC et al: Mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 56:303-308, 1999.
- (6) Reisberg B, Ferris SH et al: The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139: 1136-1139, 1982.
- (7) Reisberg B, Scalan SG et al: Dementia staging in chronic care population. *Alzheimer Dis Ass Dis* 8(Suppl1): S188-S205, 1994.
- (8) Stern RG, Mohs RC, et al: A longitudinal study of Alzheimer's disease: Measurement, rate and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 151:390-396, 1994.
- (9) 宇野正威: アルツハイマー病の症状進行を促進する要因について *Dementia Japan* (日本痴呆学会誌) 13:52-60, 1999.



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 宇野正威：アルツハイマー型痴呆の前駆症状と初期診断 老年精神医学 10:143-150,1999.
- (2) 宇野正威：アルツハイマー病の症状進行を促進する要因について Dementia Japan (日本痴呆学会誌) 13:52-60,1999.
- (3) 木暮大嗣, 松田博史, 宇野正威ら：脳血流SPECTによる初期アルツハイマー型痴呆の経時的検討 核医学 36:91-101, 1999.
- (4) 北山徳行, 松田博史, 宇野正威ら：アルツハイマー型痴呆における進行度別海馬灰白質の容量と局所血流の定量 脳と精神の医学 10:269-277,1999.
- (5) Kimura M, Asada T, Uno M et al: Assessment of cerebrospinal fluid levels of serum amyloid P component in patients with Alzheimer's disease. Neuroscience letters 273:137-139, 1999.
- (6) 宇野正威：Alzheimer型痴呆の早期診断と早期治療. 臨床精神医学講座 (小椋力, 倉知正佳編) S 3 巻「精神障害の予防」pp.57-64,中山書店, 東京, 2000.

### 2. 学会発表

- (1)北山徳行, 松田博史, 宇野正威：アルツハイマー型痴呆の海馬灰白質の容積と局所血流の定量-灰白質減少部位のmappingとの比較-. 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999, 4.21-23.
- (2)木村通宏, 朝田隆, 宇野正威：アルツハイマー病患者における脳脊髄液中のtau濃度とApoE遺伝子多型. 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999, 4.21-23.

## 香りを用いた高齢者脳機能賦活法開発に関する研究

(分担研究者) 難波吉雄 東京大学大学院医学系研究科講師

### 研究要旨

香りを用いた高齢者脳機能賦活法の開発の可能性について検討した。文献的に、香りを用いることにより、脳血流が増加する可能性があること、マウス scopolamine 健忘に対してある種の香りが迷路学習機能障害を改善する作用を有することが報告されていた。これらの事実と、近年の無侵襲性計測法を組み合わせることにより、客観的に評価可能な香りを用いた高齢者脳機能賦活法を開発するが可能であると思われた。

#### A. 研究目的

老年痴呆に代表される高齢者の認知機能障害、記名力障害、判断力障害に対する非薬物療法の開発が期待されている。本研究では、香りの持つ様々な効果について検討するとともに、それら効果を応用した高齢者脳機能賦活法を開発することを目的とする。

#### B. 研究方法

香りを用いた脳機能賦活法を開発する上で重要と思われる文献について調査し、考察を加えた。

#### C. 研究結果

「香りによる中大脳動脈血流速度と総頸動脈血流速度の変動について」

(平成9年、大藤高志他)

本研究では、健常成人6名について、ペパーミント、ラベンダー、レモン、ローズマリー、ユーカリ、クローバの6種類の香りを用いて、香りを嗅ぐ場合と嗅がない場合の両者における中大脳動脈と総頸動脈の血流の変動について超音波ドップラー血流計を用いて解析している。その結果、香りに対する反応にはかなりの程度の個人差があること、基本的に中大脳動脈、総頸動脈血流速度のいずれも香りの刺激に対して確実に

に反応すること、香りが快刺激であれば血流速度が増加の方向に、不快刺激であれば減少の方向に向かうことなどが報告されている。「マウスを用いたscopolamine健忘に対する香りの影響」

(平成9年、原千高他)

本研究では、マウスをscopolamine投与と非投与群に分け、それぞれに対して香料を負荷した場合としない場合で迷路学習時間を指標として評価している。その結果、用いた香料によってはscopolaminによる迷路学習障害に対して改善効果が認められたことが報告されている。

#### D. 考察

大藤らの研究の結果、香りによっては脳血流が増えることが明らかとなっている。血流速度は血流量と密接に相関し、脳血流速度は脳の活動水準を反映することが知られている。すなわち、適切な香りを用いることによって、高齢者の脳機能を賦活し得る可能性も考えられる。一方、近年生体計測技術や無侵襲的計測手法が急速な発展している。すなわち、fMRI、PET、脳磁図等の無侵襲計測法によって、ヒト嗅覚中枢部位の同定、香りの認知に関する研究も急速に進展している。これらの無侵襲計測法を大藤らの研究に適用することにより、さら

に詳細で客観的なデータが得られるものと思われる。併せて、この研究では行われていないが、高齢者との比較についても検討が必要と思われる。

原らの研究の結果より、痴呆症状に対して香りを用いた非薬物療法が行い得る可能性が示唆されている。今後、老化促進マウス、老人斑沈着マウス等のモデル動物を用いた研究も有用であると思われる。

#### E. 結論

香りを用いた高齢者脳機能賦活法開発の可能性について検討した。香りを有効に活用することにより、高齢者脳機能賦活法を開発することは可能であると思われる。

#### F. 発表論文

- (1) Motoi Y, Aizawa T, Haga S, Nakamura S, Namba and Ikeda K.  
Neuronlocalization of a novel mosaicapolipoprotein E receptor, LR11, in rat and human brain.  
Brain Res 833:209-15, 1999.
- (2) Namba Y, Ouchi Y, Takeda A, Ueki A and Ikeda K.  
Bleomycin hydrolase immunoreactivity in senile plaque in the brains of patients with Alzheimer's disease.  
Brain Res830:200-2, 1999.

## 高齢者脳機能賦活療法の開発に関する研究

(分担研究者) 久保田競 日本福祉大学情報科学学部教授

### 研究要旨

高齢者の前頭前野性の記憶（ワーキングメモリー）に対するドーパミンD1レセプターの効果をみるため、老健施設に入院中の老人4名にペルマックスを服用させた。神経衰弱遊びを積極的にするようになり、反応時間は短くなり、運動時間は長くなった。メモリー能力には顕著な変化は無かった。

#### A. 研究目的

ドーパミンD1レセプターは前頭前野に働いて、ワーキングメモリーの能力を増すことが知られている〔Sawaguchi et al., 1990; Mueller et al., 1998〕。しかし、老人でどうなのか解っていない。そこで、老健施設「希望ガ丘知多」(愛知県半田市、施設長中根正雄)に入院中の痴呆のある老人にペルマックス(Pergolide)を服用させ、前頭葉の能力がどのように変わるかを調べ、記憶増進薬として使用可能かどうかを探る。

#### B. 研究方法

痴呆のある入院患者4名を選び、被験者とし、約半年間、週一回約2時間の割合で、トランプの神経衰弱遊び「簡単にしてカードを8枚使う(4対)をしてもらった。出来るようになった時点で、ペルマックス(0.1mg)を、被験者3人に午前9時に経口投与した(連続3日間)。そして、午前11時からと午後2時から神経衰弱遊びをしてもらった。遊びの間中、2台のビデオカメラで、被験者の行動、特に両手の動きを撮影した。被験者の脳MRI画像を撮影した。

(倫理面への配慮)

施設長を通じて被験者の家族に、実験の内容を説明して、了解を得た。

#### C. 研究結果

ペルマックス服用後、反応時間(カードを見て手を出すまでの時間)が短縮し、運動時間(カードを手で操作している時間)が延長した。正しいカードを選ぶ率、正当率は変化しなかった。しかし、積極的に遊びに参加するようになり、途中で止めなくなった。カードを正しく選んだ時、歓声をあげたり、喜んだりする傾向が現れた。

#### D. 考察

老人にペルマックスを服用させて、前頭葉機能に対する影響は誰も調べていないので、どのような機能テストを行えば良いか、どれだけの量を服用するのが良いのか、どのような老人でテストするのが良いかまったく不明である。パイロット研究として、Muellerらがドイツ人青年男子に用いた量と同じにした。3日間連続服用させたのは、血中のドーパミン濃度が上昇して、効果が増強することを期待した。トランプ遊びテストは簡単にしてきて、何枚取れたかを競って感情も表現してくれるので、前頭葉の機能テストとして使える事が解った。この遊びでは、運動に対する効果(運動時間と反応時間;運動野の機能)、手の巧緻性に対する効果(運動野と運動連合野の機能)、視覚性接近運動に対する効果(主として運動連合野の機能)、空間的