

200000/80A

平成12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 13 年 3 月

国立療養所中部病院  
遠藤英俊

## 目 次

はじめに	.....
1. 研究概要	.....
2. 研究成果	.....
1. 研究者一覧	.....
2. 遠藤英俊	国立療養所中部病院内科医長 ..... 高齢者の脳機能賦活療法の開発に関する研究 —グループホームにおける回想法の検討—
3. 宇野正威	国立精神・神経センター武蔵病院副院長 ..... アルツハイマー病に対する芸術療法の効果
4. 難波吉雄	東京大学大学院医学系研究科講師 ..... 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	日本福祉大学教授 京都大学霊長類研究所名誉教授 前頭葉の機能を回復させる方法に付いての考察 .....
6. 酒田英夫	日本大学医学部第一生理学教授 ..... 三次元図形の認知と道順記憶の脳内メカニズムの研究
3. 参考資料	.....
1. 班員論文集	.....
1. 回想法	.....
2. 音楽療法	.....

## 1 . 研究概要

平成12年度において本研究は遠藤、宇野、難波、久保田班員がそれぞれ痴呆症に対して回想法、音楽療法、芸術療法、運動療法により、人を対象に脳機能賦活療法の検討を行った。また酒田班員はサルを用いて視覚認知に関する非薬物療法の基礎的研究を行った。

遠藤班員はグループホームにおいて軽度痴呆患者7名に対して回想法を用いた非薬物療法の評価を行った。回想法は週1回2時間程度3ヶ月行い、その前後で認知機能、行動評価、症状について評価を行った。その結果認知機能はほとんど変化はなかったが、痴呆に伴う行動や症状において有意に改善が見られ、回想法によるグループホームでの人間関係や社会的効果、心理的効果が示めされた。

宇野班員は芸術療法に関する研究を行った。初期のアルツハイマー病患者を対象として、認知機能を改善・維持する目的のリハビリテーションの開発を試みた。特殊な絵画療法・音楽療法に有酸素運動を加えたりハビリ介入を6ヶ月にわたって施行した。認知機能への効果をWAIS-RとWMS-Rを用いて評価したところ、絵画療法と音楽療法を施行した群で、WAIS-Rに限って有意な改善が示された。

難波班員は健常成人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た。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、定量的に中大脳動脈、総頸動脈血流速度のいずれも血流の増加が認められた。

酒田班員は空間認知機能に関する基礎的研究を行った。サルの頭頂連合野でニューロン活動を記録して手操作や遅延見本合せ、道順記憶など種々の空間的認知課題を訓練して課題遂行中のニューロン活動を分析して頭頂連合野による情報処理のメカニズムを解析した。今年度は三次元図形認知のメカニズムを調べ両眼視差による立体視の手がかりと遠近法などの単眼性の手がかりの相互作用を調べた。一方空間的記憶に関しては人工現実感を使った道順記憶の課題をサルに訓練することに成功した。

久保田班員は高齢者の前頭葉の機能賦活法を検討した。計画的なウォーキングまたはランニングを数カ月の間行わせて、前頭葉の機能を高めることを検討した。ウォーキングまたはランニングを行う時に、目標地点を決めて、そのコースの概略地図を画いてもらうとワーキングメモリー能力が使われる。前頭葉機能テストとしては、場所を短期間憶えておく遅延反応と反応するしない手掛かり刺激に反応するゴー・ノーゴー課題を組み合わせ複合課題（前頭連合野の最尖端部である前頭極の働きであることをサルの研究で明らかにしつつある）を行わせた。手と足の単純反応時間もテストする。ウォーキングまたはランニングによって、前頭連合野、運動野の能力の高まりが、客観的に裏付けられた。GuanfacineとPergolideが前頭葉の機能賦活を助ける効果のあることを示した。

## 2. 研究成果

## 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  
京都大学霊長類研究所・名誉教授

- 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 日本大学総合科学研究所・教授

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
（分担）研究報告書  
高齢者の脳機能賦活療法の開発に関する研究  
・グループホームにおける回想法の検討・

主任研究者 遠藤 英俊 国立療養所中部病院内科医長

要旨 本研究については回想法は痴呆性高齢者の過去の記憶を刺激し、その結果集中力や社会性、気分などの改善が期待されている。我々のグループではグループホームの入所者を対象に回想法の検討を行った。比較的軽度の痴呆性高齢者8名を対象としており、その結果を表2に示した。すなわち改訂長谷川式スケールなどの認知機能には変化がなかったが、痴呆性高齢者の気分を評価するDMASでは有意な改善を示した。今後の薬剤や非薬物療法の目的としては改善を示すか、病状を固定させ悪化させないような療法か、または認知機能の低下を軽減させる療法が求められる。

#### A. 研究の目的

本研究の目的は痴呆性高齢者に対する回想法の効果を明らかにすることやグループホームにおける回想法の意義を検討することである。また回想法を行う上で痴呆症の診断を行い、客観的な指標を用いることとし、評価に耐えうることを目的とした。

#### B. 研究の方法

グループホームの入所者に同意を得た後、本研究に参加してもらう。痴呆症の診断を行い、回想法を週1回、12回行う。作業療法士で専門訓練を受けた者がリーダーとなる。回想法の前後で行動評価、DMSAなどのスケールを評価する。このようにしてグループホームにおける回想法の意義について検討する。

研究の対象者はグループホームの入所者で何らかの痴呆症をもつ者であり、男性2名、女性6名であった。入所者のうち1名は回想法に参加することを拒否され、対象としなかった。改訂長谷川式簡易知能スケールで15点から25点であった。

#### C. 結果

回想法を3カ月行い、長谷川式簡易知能スケールは回想法前後で変化せず。GOSは変化し

なかった。

DMAS（気分評価スケール）は著明に改善した。すなわち質問項目1-17（気分）で76から39に改善し、18-24（痴呆の重症度）で21から11に改善した。結果を図1に示した。

#### D. 考察

本研究ではグループホームにおける回想法の効果を検討した。認知機能は著変はなかったが、痴呆性高齢者の気分を評価する指標は改善し、回想法による集団としての結束や、共同生活のための相互理解、友好関係が深まるという効果を得た。今後は手法の確立が必要であることが示唆された。

痴呆症の非薬物療法としてはメモリートレーニング、現実見当識訓練、音楽療法、回想法、アニマルセラピー、アロマセラピー、園芸療法などがある（表1）。つまり新しいことを繰り返し覚える機会をつくる必要がある。認知機能の賦活としては前頭葉を刺激することが重要であると、久保田は指摘している。すなわちランニングなどの運動に加え、判断力を求めるような訓練が非薬物療

法として期待できるとのことである。その他にも種々の非薬物療法が検討されているが、決定的な方法や方式はまだないのが現状である。

痴呆症のリハビリテーションの現況については、病院や施設などで作業療法士などにより行われるリハビリテーションや多くの在宅サービスのデイケアやデイサービスで行われるものなどがある。内容についてはそれぞれの施設により特徴があり、必ずしも科学的なデータが集積されているわけではないが、痴呆患者の表情や気分がよくなったり、反応がよくなったりなどの変化が観察される場合がある。基本的には認知機能そのものは改善することは困難であるが、周辺症状の改善が見られたり、認知機能の維持ができることにより、痴呆の悪化が防止できるかどうか大きな課題となっている。少なくとも痴呆症に対するリハビリを行うことで患者や家族の支援を行い、QOLの向上をはかることが重要である。また国立療養所中部病院では高齢者包括医療病棟で集団レクリエーションを毎日行っており、80%以上参加した患者は参加率が低い患者に比べ有意にMMSEのポイントは改善することを示した。このことから対象者を選定し、軽症の痴呆症であれば認知機能の軽度の改善も可能であることである。これらのことは脳活性化訓練などでもMMSEの改善がみられることが報告されている。これらの研究において痴呆症の診断、改善の評価などに今後の課題がある。

#### 回想法について

バトラーは「回想は価値があり、必要なものである」と初めて述べた。彼の理論は、エリクソンの発達理論に基づい

ている。回想により、過去の経験を再評価し、成功、失敗といった経験を全て見渡せ、成功したという人生観によって、人生が価値あるものと捉えられ、過去の執着や失敗から立ち直らせ、自我の統合と絶望の葛藤の解決が得られる。バトラーは高齢者には、自我の統合に達するために、熟練した療法士やグループの援助が必要なことがあると述べている。コールマンは、2年間にわたりロンドンにある介護施設の男女48名の回想をテープに記録し、三つのタイプに分類している。すなわち一つ目は単純な回想では過去の出来事を回想する。二つ目は教えるための回想では他人に重要な情報を伝えるために回想する。人生を振り返る回想では否定的でつらい経験にかたをつけるために回想する。まとめると、回想について研究者によって様々な見解があり、物語／情報を伝える回想、人生を振り返る回想、偏執的回想などに分けている。バトラー以来、回想に関して様々な理論が出てきているが、まだはっきりしないことが多い。しかし、バトラーの言う「人生を振り返る回想」に加えて、楽しみや情報を共有する「単純な回想」も老人には重要である。回想の中で承認し、統合し、方向付け、結びつけることにより、老人の生活は再統合される。老人は、回想により自分の存在を確認し、時間の概念を正し、若い世代を導く責任を果たし、周囲との関係を理解する。

回想の効果についての研究は限られており、結論があいまいで、必ずしも一致していない。たとえば客観的評価の指標がないとか対照群がない。最近の回想に関する文献は、回想の治療的効果、用いる回想の種類、対象の性格、回想が有

効な環境についてまで踏み込んでいるものがある。有効性を更に証明できる再現性のある研究が待ち望まれる。

もともと痴呆患者では指示がわからないなどのコミュニケーションなどに問題があるが、簡単な指示が有効な場合もあり、個別性が重要であることは間違いがない。しかし今後のリハビリには客観的なデータが必要であり、認知機能への有効性を明らかに示してゆく必要がある。おそらく回想法や音楽療法もやり方によっては有効な場合があるだろう。個別指導がいいのか、集団レクリエーションがよいのかも検討する必要がある。作業療法的アプローチも検討する必要がある。しかし今後は痴呆症に対する非薬物療法の開発がなされ、新たなリハビリ法が開発される必要がある。

痴呆症の認知機能の改善は最大の課題であり、今後の厚生科学総合研究においても痴呆患者数を減らすことは国の重要な施策に位置づけられている。現在アルツハイマー病の治療は薬物によって限られた効果から得られるのみであり、一方各種行動療法は十分な根拠とデータが得られていないが、脳の可塑性から有効性が期待され今後の痴呆治療は初期から中期における薬物と行動療法の組み合わせによることとなる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

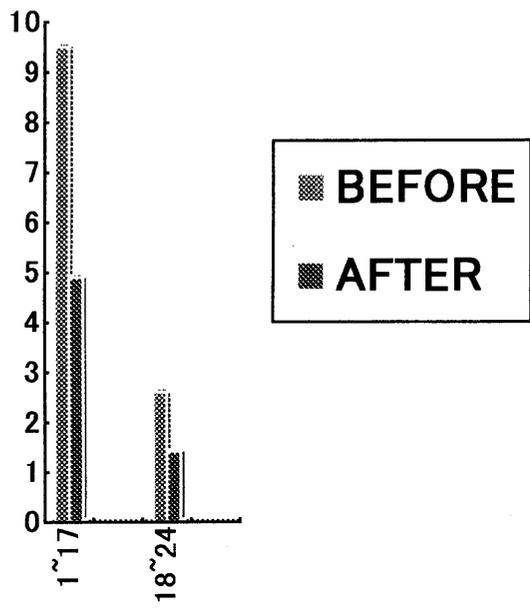
- 1) 遠藤英俊、介護支援専門員基本テキスト、長寿社会開発センター、東京、2000
- 2) 遠藤英俊編著他、介護認定審査会ハンドブック、医歯薬出版、東京、2000
- 4) 小川修、井口昭久、痴呆のリハビリテーション、現代医学、1999

- 5) 遠藤英俊、痴呆のリハビリテーション、老年精神医学雑誌、1998

### 表1 痴呆症の非薬物療法

- 1) メモリートレーニング
- 2) 回想法
- 3) 音楽療法
- 4) 園芸療法
- 5) アロマセラピー
- 6) ペットセラピー
- 7) 芸術療法
- 8) 現実見当識訓練
- 9) 作業療法

### 図1 グループホームにおける回想法のDMSAに対する効果



厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

アルツハイマー病に対する芸術療法の効果

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

記憶障害が著しく、その他の知的機能はほぼ保たれている軽症アルツハイマー病(AD)に対して、脳機能賦活療法として、芸術療法を6ヶ月間行い、その効果を検討した。軽症AD患者をアートセラピー群、音楽療法群に分け、同期間中特別のリハビリテーション的治療法は受けなかった患者群を対照として、WAIS-R、MMSE、HDS-Rによってその治療効果を評価した。アートセラピー群と音楽療法群において、ウェクスラー成人知能検査改訂版(WAIS-R)の得点でみると、統計学的には有意のレベルに達しないが、病状の軽度改善がみられた。

A. 研究目的

軽症アルツハイマー病に対する非薬物的治療法として、絵画を中心とするアートセラピーと合奏による音楽療法が治療的効果を有するかどうかを検討することである。

B. 研究方法

軽症アルツハイマー病患者を、アートセラピー群、音楽療法群、対照群の3群に分けた。アートセラピー群は、芸術造形研究所のスタッフらにより、週1回、絵画、陶芸、工作、オブジェ制作などからなる療法を受けた。スタッフは全員東京芸大などを卒業した絵画・彫刻の専門家である。そして、芸術科目の教育方法のみでなく、制作後の合評の際にどのように患者に語りかけ、動機づけを高めるかについても訓練を受けた人達である。音楽療法群はやはり週1回合奏訓練を受けた。曲は音楽療法士が独自に作曲・編曲したもので、これまで楽器に触れた経

験の少ない人でもすぐに参加できるよう工夫されている。半年後にその成果を病院の音楽会において披露した。同じ時期にリハビリテーション活動には参加せず、生活指導を受けながら経過を観察された患者群を対照群とした。

芸術療法を6ヶ月間行い、その前後にウェクスラー成人知能検査改訂版(WAIS-R)、MMSE、HDS-Rなどの検査を施行し、認知機能に差があるかどうかを検討した。なお、それぞれの群に参加した患者とその家族から、文書あるいは口頭による同意を得て、その旨を病歴に記入した。

C. 研究結果

それぞれの群の、芸術療法開始前と半年後の諸知能検査の結果を表1.3にまとめた。

(2) アートセラピー (表1)

WAIS-Rの言語性IQおよび動作性IQは共に、ごく軽度上昇している。

しかし、有意の差には至らなかった。また下位項目では絵画完成や類似、数唱で上昇したが、やはり有意の差ではなかった。

【表1】 造形療法群 (n=9)

	介入前	介入後
WAIS-R(TIQ)	102.6	105.0
言語性 IQ	107.2	109.4
動作性 IQ	96.6	97.1
MMSE	24.1	22.3
HDS-R	19.0	19.5

### (3) 音楽療法群 (表2)

動作性 IQ が、治療開始半年後に、有意の差にまでは至らぬが、上昇した。その下位項目の中では、絵画配列においてその差(7.8,介入前 vs. 9.5,介入後;  $p < 0.09$ )が 10%のレベルで有意であった。

【表2】 音楽療法群 (n=8)

	介入前	介入後
WAIS-R(TIQ)	102.1	103.1
言語性 IQ	109.0	109.0
動作性 IQ	90.4	93.9
MMSE	23.0	23.0
HDS-R	21.1	19.8

### (4) アートセラピー・音楽療法群 (N=3)

週1回でのアートセラピーと音楽療法の両者に参加した群である。3名のみであるので他群との比較は困難であるが、WAIS-Rの動作性IQの改善が他群より顕著であった。動作IQの中で、とくに絵画完成(5.7,介入前 vs. 8.3,介入後;  $p = 0.015$ )、と絵画配列(5.7,介入前 vs. 8.3,介入後;

なお、MMSEにおいて、軽度低下がみられるのは、半年の間に近時記憶と見当識に関しては病状が進行していたことを示すと思われる。

$p = 0.015$ )において差が5%のレベルで有意であった。

【表3】 アートセラピー・音楽療法群 (n=3)

	介入前	介入後
WAIS-R(TIQ)	92.7	97.0
言語性 IQ	105.7	107.3
動作性 IQ	78.0	85.0
MMSE	24.7	22.7
HDS-R	21.0	20.0

この3例でもやはりMMSEは半年後に軽度低下しており、近時記憶と見当識の障害の進行があったと思われる。

### (5) 対照群 (表3)

WAIS-Rにおいて、言語性IQと動作性IQ共に、介入前後に大きな差はなかった。動作性IQはむしろ低下していた。この群のMMSEの値は造形療法群、音楽療法群とほぼ同等であり、その得点からみると同じ段階にあるように見えた。しかし、WAIS-Rでは差が大きく、群として認知機能が全体として少し劣っており、少し進んだ段階にあることが推測された。

【表4】 対照群 (n=10)

	介入前	介入後
WAIS-R(TIQ)	90.3	89.0
言語性 IQ	92.5	92.2
動作性 IQ	89.3	87.4
MMSE	22.3	22.3
HDS-R	19.3	20.3

#### D. 考察

アルツハイマー病に対する非薬物的対応として、患者と介護者に対する日常生活上のさまざまな指導、および何らかの場における治療者による積極的対応がある。前者としては、食事、洗面・入浴など身の衛生、外出、買い物、社会参加などについての指導があり、介護のあり方が痴呆の進行に影響を与え得ること、また痴呆患者の示す行動上の問題に治療的影響のあることが知られている。一方、訓練された治療者による、より積極的な介入法として、回想法、リアリティー・オリエンテーション (RO)、音楽療法、アートセラピー、運動療法が従来から試みられてきた。当院ではその中でアートセラピーと音楽療法の治療的効果を検討してきた。

(1)アートセラピーの目的のひとつは、患者が治療者に指導されながら介護者と共に絵画、工作、陶芸を楽しむ、その場で会話を豊富に持つことである。しかし、この治療法はただ絵を描かせるだけでなく、一定の教育方法を備えている。そのひとつは Edwards の提唱した方法である。たとえば、手を描くとき手そのものではなく、手を色紙の上に置き、指と指との間のすきまを描かせる。このようにすると、手という概念に妨げられずに手の形をよく見るようになるという。対象を注意深くみる習慣が付くようである。患者は、この指導法の基で思ったよりもうまく絵を描くことが出来ることを実感すると、その事がよい動機づけとなり、このリハビリテーション活動に積極的に参加するようになる。そして家庭でもそれまでよりも生活全体が積極的になるという。

(2)音楽療法には、聞く、歌う、合奏するなどがあるが、当院では合奏による音楽

療法を行っている。ここでは全体のバックグラウンドのメロディーは治療者が提供し、参加者はベース、ドラの音、鐘の音などを奏でながら、みごとなアンサンブルを演じている。曲は音楽療法士が独自に作曲、編曲するもので、たとえば‘秋の馨’と題する曲では「澄んだ空気と稲穂のほい、かつて日本の農村ならどこにでもあった秋の風景を日本の療法でおおらかにうたいあげている」。参加者に求められるのは、その曲の数分間、全体の流れに注意を集中して、その流れを読み、それに協調することである。このような訓練を毎週楽しみながら繰り返すことが治療的効果を生むようである。これが動作性 IQ の絵画配列において軽度ではあるが得点の上昇したことと関連があると思われる。

#### E. 結論

軽症アルツハイマー病の患者に対し、アートセラピーと音楽療法を行った。WAIS-R でその効果を検討したところ、有意の差とまでは至らぬが、動作性 IQ に少し改善がみられた。今後、対照群の病状の変化と比較しつつ、長期にわたる上記療法の効果を検討する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)Asada T, Uno M, et al: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: Association with APOE genotypes. SLEEP 23(5):629-634

(2)Kogre D, Matsuda H, Uno M, et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med

41:1155-1162, 2000

(3)宇野正威:老年期うつ病の発病規定因子. 精神医学 42(5):491-498,2000

(4)宇野正威:アルツハイマー病の薬物療法. BPSSD への対応を含めて. . 老年精神医学雑誌 11(8): 890-897

(5)宇野正威, 朝田隆他:もの忘れ外来. 武蔵病院におけるアルツハイマー病早期診断. . 老年精神医学雑誌 11(11):1195-1202

(6)宇野正威:臨床精神医学講座 S9 巻 ア

ルツハイマー病 B-3.行動面での症状. pp.116-128, 中山書店, 2000

2.学会発表

(1) Uno M: Active art therapy applied on patients with Alzheimer's disease.

2<sup>nd</sup> Japanese-German workshop on nonpharmacological treatment of dementia, Frankfurt am Main, Germany, Feb 15, 2001.

## 香りを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、記憶力障害、判断力障害等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、それらの効果を応用した高齢者脳賦活法を開発することを目的とする。

### B. 研究方法

本年度は、大藤らの研究をもとに基本条件の設定について検討を行った。大藤らの検討方法：中大脳動脈血流測定および右総頸動脈血流測定を行い、香りの血流におよぼす影響について検討を行った。両測定とも超音波ドプラー血流計を用いた。香りを与えない場合は、測定前に安静とし、血流が安定したところを測定前とした。その後、30分間、1分毎に測定した。香りを与える場合は、測定前は前者と同様であるが、血流が安定後室内に充満した香りを嗅がせ、その後同様に血流を測定した。また、測定に際し外部からの影響が少なくかつ換気の容易な部屋を使用した。なお、香りにはペパーミント、ラベンダー、レモン、ローズマリー、ユーカリ、クローバの6種類が使用された。

### C. 研究結果・D. 考察

大藤らの検討：ラベンダーを用いた場合は香りを嗅いでいる間、血流速度は低下するが換気後次第に回復する者、香り刺激中も換気中も基本的に変化のない者、香り刺激効果が著明で換気後も変化が持続するものの3つの傾向が認められた。ペパーミントを用いた場合、緩やかではあるが時間とともに血流が増加する傾向を示した。また、レモンとユーカリを用いた場合は、刺激後5分以内に血流速度の上昇が認められた。

これらのことから、血流速度は香り刺激に対して何らかの反応を示すことが明らかとなった。一般的に血流速度と血流量は密接に相関し、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。大藤らの結果と考えあわせると、高齢者の認知機能障害、記憶力障害、判断力障害に対する香りの効果を検討する場合、脳血流速度を増加させるペパーミント、レモン、ユーカリを香り刺激として用いることがより適切である一方、個人により反応の差違が認められるラベンダーは刺激として適切でないと思われる。

また、香りの効果を判定する上で血流速度はその手段の1つとして簡便かつ有効であることが明らかとなったが、SDの変動の個人差が大きく効果を比較する上で問題を残した。

#### E. 結論

今後の課題であるが、香りに関しては、・ペパーミント、レモン、ユーカリ以上に脳血流速度増加に効果のある香りの存在を明らかにすること、・興奮状態等に対応するためには、これとは逆に血流速度を低下させる香りについても検討する、などの点が必要と考えられる。さらに、香りの効果判定に関しては、例えば血流増加部位が判定できるような脳血流シンチグラム、fMRIについても活用していくことが必要であると思われる。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) Lee TH, Lee JW, Osaka T, Kobayashi A, Namba Y, Inoue S, Kimura S. Lack of integrative control of body temperature after capsaicin administration. *Korean J Intern Med.* 2000; 15:103-8.
- (2) Osaka T, Kobayashi A, Lee TH, Namba Y, Inoue S, Kimura S. Lack of integrative control of heat production and heat loss after capsaicin administration *Pflugers Arch.* 2000; 440:440-5.
- (3) Kageyama H, Suzuki E, Kashiwa T, Kanazawa M, Osaka T, Kimura S, Namba Y, Inoue S. Sucrose-diet feeding induces gene expression of heat shock protein in rat brain under stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000, 274:355-8.
- (4) Suga A, Hirano T, Kageyama H, Osaka T, Namba Y, Tsuji M, Miura M, Adachi M, Inoue S. Effects of fructose and glucose on plasma leptin, insulin, and insulin resistance in lean and VMH-lesioned obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278:E677-83.
- (5) Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Inoue S, Kimura S. Involvement of sympathetic activation and brown adipose tissue in calcitonin gene-related peptide-induced heat production in the rat. *Brain Res.* 1994;849:196-202.
- (6) Namba Y, Ouchi Y, Asada T, Hattori H, Ueki A, Ikeda K. Lack of association between bleomycin hydrolase gene polymorphism and Alzheimer's disease in Japanese people. *Ann Neurol.* 1999;46:136-7.
- (7) Motoi Y, Aizawa T, Haga S, Nakamura S, Namba Y, Ikeda K. Neuronal localization of a novel mosaic apolipoprotein E receptor, LR11, in rat and human brain. *Brain Res.* 1999 3;833:209-15.
- (8) Namba Y, Ouchi Y, Takeda A, Ueki A, Ikeda K. Bleomycin hydrolase immunoreactivity in senile plaque in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1999 29;830:200-2.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

前頭葉の機能を回復させる方法に付いての考察

分担研究者 久保田競 日本福祉大学情報科学学部教授  
京都大学霊長類研究所名誉教授

研究要旨

最近の前頭葉機能の研究の成果、前頭葉障害の治療効果の報告を検討し、前頭前皮質（前頭連合野）と運動性皮質の機能を回復させるのに、簡単な前頭葉機能テストを訓練に利用すること、あわせて、前頭葉の伝達物質（アセチルコリン、ノルアドレナリンやドーパミン）を補って訓練することについて考察した。

A. 研究目的

前頭葉の機能の研究の成果及び前頭葉の機能を回復させた研究成果をもとに、前頭葉機能を回復させる方法に付いて考察する。

B. 研究方法

私自身のサルでのニューロン活動を生理学的な研究方法の成果と、前頭葉機能回復を試みた最近の臨床報告を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究では不要である。

C. 研究結果とD. 考察

1) 前頭葉は外環境に適応的な行動を起こす中枢である。前頭前皮質（前頭連合野）と運動性皮質とに分けられる。前方にある前頭前皮質は、感覚入力や後頭葉や側頭葉に保存されている記憶（陳述性記憶）をもとにワーキングメモリー（行動を起こすための記憶）、思考をして、行動のプログラムをつくる。そして、行う行動（興奮性行動と抑制性行動）の選択と実行をする。これらに関わる神経活動は、運動性皮質（運動前野と運動野）

へ伝えられ、行動や運動になる。新しく運動を学習すると運動前野と運動野が働くようになることを示す論文は、人とサルで多数報告されている。また行動の学習に関しては、人ではまだなく、サルでゴーノーゴー課題の学習に前頭前皮質の8野(Brodmann)が関与するという私の報告があるだけである。

運動性皮質に梗塞があつて、運動野、運動前野を使わないと運動機能が回復しないが、運動させると、運動野、運動前野内で神経回路の最構成が起り、新しくシナプス結合ができ、運動機能が回復する (Nudo et al., 1996, Liepert et al., 2000)。使用依存性で回路ができ機能が回復することがはっきりして来たので、片側の脳障害で、健側を使わせないで、患側の筋肉だけを使わせる療法が提案され、CI療法 (Constraint-induced movement therapy)とよばれ、最近では失語症や歩行障害の治療に応用され、成果をあげている ( Liepert et al., 2000)。前頭前皮質機能の回復については、成果を挙げた報告はない。

最近の学習や記憶に関係する、シナプスレベルでの神経科学的な研究で言える

ことは、前頭葉の働きをすれば、機能が維持されるが、働かせないと機能が低下する。維持される時には、シナプス結合がつくられ、働ける状態が保たれる。低下する時には、シナプス結合が少なくなったり消失したりすると考えられる。加齢でおこる最初の変化は、シナプス結合の弱化（シナプスの数が少なくなること）で神経細胞の数の減少ではない。前頭葉の機能を回復させるには、前頭葉を使わせることに尽きる。

前頭葉の病的な機能状態を知るのに、前頭葉機能検査が開発されている。Wisconsin Card Sorting Test が、最初に開発されたもので、その後いろいろのテストが提案され使われているが、どれも操作が簡単で無い欠点がある。前頭葉の機能回復の為には、前頭葉の機能状態を知らねばならないが、既存のテストを実施するのは、実際の無い。最近提案されているテストで、簡単に実行でき、内容がうまく選ばれているものがある (Dubois et al. 2000)。FAB は、丁度、痴呆の程度を知るのに使われている MMSE に匹敵する、簡便で使いやすいテストと考えられる。一般に使われることが望まれる。以下に、Dubois et al. の Appendix にあるテストを日本人に使いやすいように改良したものを示す。FAB-K 版と命名した。

#### FAB-K 版（前頭機能評価一式）

前頭葉の機能を、簡単に調べるテストで6問あり、完全正解で18点（各問、3点ずつ）である。

##### 1. 類似性（概念化）

「この二つは、どこが似ていますか」  
リンゴとみかん。机と椅子。チューリップ、バラとひなぎく。

##### 2. 言葉の流暢性（心の柔軟性）

「タと言う字で始まる単語を、出来るだけたくさん、云って下さい。ただし、人の名前と固有名詞は駄目です」。

##### 3. 運動系列（運動プログラム）

「私のすることをよく見て下さい」。検査者は、被検者の前に座り、独りで、右手でルリヤの「にぎり拳、刀、手のひら (Luria "fist-edge-palm) 」を3回くり返す。「さあ、右手で同じことをして下さい。最初は、私といっしょに、次にひとりでして下さい」。検査者は、被検者と一緒に3回くり返し、「今度は、ひとりでして下さい」と云う。

##### 4. 葛藤指示（干渉感受性）

「私が1回たたくと2回たたき(1)、2回たたくと1回たたいて下さい(2)」。  
1—1—2—1—2—2—2—1—1—2。

##### 5. ゴーノーゴー（抑制制御）

「私が1回たたくと1回たたき(1)、2回たたくとたたかないで下さい(2)」。  
1—1—2—1—2—2—2—1—1—2。

##### 6. つかみ行動（環境自立）

「私の手をつかまないで下さい」。検査者は、被検者の前に座る。被検者の両方の手のひらを上に向けて、その人の両膝の上におく。検査者は、何も云わず、被検者を見ないで、自分の両手を被検者の両手の近くへ持って行き、手のひらに触り、被検者が自発的に検査者の手をつかむかどうかを見る。もしも、被検者が検査者の手をつかんだら、もう一度次ぎのように云ってくり返す。「今度は、私の手をつかまないで下さい」。

1、2、3と6は前頭前皮質の背外側部、4は前頭前皮質の背外側部と運動前野、4は前頭前皮質の背外側部と腹内側部の機能を調べることになっている。新皮質間の連絡は錐体細胞によって行わ

れ、グルタミン酸 (GLU) を伝達物質としており、AMPA (Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) レセプターと NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) レセプターを介している。錐体細胞に連絡する細胞として、GABA (gamma amino-butyric acid) 抑制細胞があり、錐体細胞の細胞体部に連絡する。脳幹の腹側被蓋核 (A10 神経核)、縫線核と青斑核はカテコラミンを伝達物質として前頭葉に影響する。腹側被蓋核は、前頭葉でドーパミン (DA) を伝達物質として出し、錐体細胞の NMDA レセプターの電流をまし、GABA 細胞に興奮性電位を出す。縫線核は、前頭葉でセロトニン (5-HT) を伝達物質として AMPA レセプターに働く。青斑核はノルアドレナリン (NA) をアルファ-2 アドレノセプターに働かせて、錐体細胞と GABA 細胞に興奮性電位をだす。大脳基底核 (Meynert) は、アセチルコリン (Ach) を伝達物質として出すが、どの細胞に働くか決定されていない。

私は、過去30年間、サルの前頭葉の機能を、ワーキングメモリーとゴーノーゴー課題について、神経細胞レベルで研究して来て、課題の行われる機構については、かなりの理解がある。また、DA や NA の作用についても、細胞レベル調べて来て、どのように働くかある程度知っている。前頭葉機能訓練についての提案は、これらの研究成果に基いて行うものである。

前頭葉の機能を増す訓練としては、患者が生活で使っている機能を真似るのが良い。行動を促通させる課題と行動を抑制する課題を行うのが良い。ワーキングメモリーとゴーノーゴー課題を用いるのが良い。両者は高次の前頭前野機能の基礎にある者と考えられる。どちらも簡単

に実行できる。記憶しておく時間を延長させることで、課題を難しくするのも容易である。手掛かり刺激としては、視覚がよいだろう。視覚刺激を用いれば、視覚領域 (後頭葉、側頭葉) を使うので、視覚領域の賦活にもなる。

#### a) アセチルコリン (Ach) 性薬物

Ach のシナプス終末部 (前頭葉のどの構造に終末するか解っていない) での作用を長引かせるために、Ach エステラーゼ抑制剤がある。実際に患者に使える製剤として、日本で開発されたものに塩酸ドネベジルがある。5—10mg/日の12週間以上の投与でアルツハイマー病や痴呆に有効で、ADAS-cog や MMSE のテストで数点の点数改善があった (三好功峰、2000、参照)。前頭葉の機能を薬物服用だけで回復させることは、原理的に、出来ないことである。前頭葉を働かせて、シナプス結合が強化されて、働くようになるということからすれば、当然のことである。そこで、前頭葉機能訓練とアリセプトの服用がよいと思われる手掛かり刺激としては、視覚がよいだろう。視覚刺激を用いれば、視覚領域を使うので、視覚領域の賦活にもなる。最近 fMRI で視覚性ワーキングメモリー課題の成績が、Ach エステラーゼ抑制剤 physostigmine によって良くなるが、その時視覚領域が賦活されると云うことが報告された (Furey, Pietrini and Haxby; 2000)。ワーキングメモリーの符号化の時期に視覚領域が賦活され、前部前頭皮質の活動は少なくなっている。視覚情報受容の働きが増していると考えられる。サルの前頭葉機能研究に良く使われている遅延反応課題 (場所または視覚物を数秒—拾数秒の間記憶する) を利用するのが良いと思われる。患者が積極的にやってくれるような配慮が必要ではある。