

厚生労働科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業

老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防
および治療を目的とした中枢機能賦活
口腔スプリントの開発

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 吉 村 弘

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防および治療を目的とした
中枢機能賦活口腔スプリントの開発

吉村 弘 1

II. 分担研究報告

老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防および治療を目的とした
中枢機能賦活口腔スプリントの開発

1. 瀬上 夏樹 43
2. 長尾 壽和 44

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 45

IV. 研究成果の刊行物・別刷 46

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防および治療を目的とした
中枢機能賦活口腔スプリントの開発

主任研究者 吉村 弘 金沢医科大学・顎口腔機能病態学・助教授

研究要旨

金沢医科大学大学病院に通院または入院している患者の中で、老人性痴呆症（認知症）またはアルツハイマー病と診断され、かつ歯科口腔科を受診している高齢者を対象として、長谷川式簡易知能評価スケール、当該研究主任研究者らの考案した機能的咬合歯スコア、脳のMRI 画像検査、ECD 脳血流検査を施行した。これらの検査結果を分析したところ、長谷川式簡易知能評価スケールと機能的咬合歯スコアの間には正の相関がみられた。また、長谷川式簡易知能評価スケールが低いほど、脳の萎縮が顕著になり、また脳血流量も低下していた。以上のことから、脳機能を維持するためには口腔機能を低下させないことが重要であることが判明した。

脳機能評価について、長谷川式簡易知能評価スケール以外に、実際に脳活動を計測する必要がある。そこで、認知・判断に関わっている事象関連電位 P300 に注目した。当該年度において、我々の計測システムを用いて、安定した P300 を計測することができた。さらに、さまざまな年齢の被検者から計測することにより、加齢により P300 のピーク時間が遅延する結果が得られた。

「老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防および治療を目的とした中枢機能賦活口腔スプリントの開発」は、当該研究の中心的課題であり、これに初年度から着手した。左右頬部咬筋部に筋電図電極を貼り付け、噛みしめた時に発生する筋電位をトリガーとして一定矩形パルス（トリガーパルス）を発生させる回路を考案し、その試作モデルを作製した。その試作モデルを用いて、咀嚼により発生するトリガーパルスにより、音源、ボディーソニック、映像変化などを同時に駆動することに成功した。このシステムをさらに発展させ、咀嚼運動に

連動した、聴覚・体性感覚・視覚の同時刺激を介する治療用脳活動賦活システムの完成を目標としている。

分担研究者 瀬上 夏樹 金沢医科大学・顎口腔機能病態学・教授

分担研究者 長尾 壽和 金沢医科大学・顎口腔機能病態学・助手

A. 研究目的

高齢化社会を向かえるにあたり、高齢者が活動的で生き生きとした老年期を送ることが、わが国全体の発展と安定につながる。老化による active life loss の主たる要因のひとつは、老人性痴呆（認知症）やアルツハイマー病などによる中枢神経機能低下であり、その結果として運動機能低下や認知・思考・記憶などの能力の低下が引き起こされる。active life loss を引き起こしている多くの高齢者は、自力で食物を摂取することが困難であり、経管栄養などの方法により栄養を摂取している。口腔機能を増進させることが急務であり、またこのことは自力で食物摂取を可能にするだけでなく、広く中枢機能の賦活に貢献するものと予想される。WHO は「歯牙喪失はアルツハイマー病の危険因子である」と結論づけたが、調査方法の問題から、まだ解決すべき点が多い。そこで、本研究の第一目的は、残存歯牙、歯周病の程度、義歯装着時の咀嚼機能など口腔機能を総合的に評価し、老人性痴呆・アルツハイマー病などによる中枢神経機能低下と口腔機能との関連性を調査し、歯科的危険因子を見出すことにある。これらの歯科的危険因子を科学的に明らかにし、社会の向けてその情報を発信することにより、活動的老年期を送るために口腔機能の維持管理がいかに重要であるかということが国民全般に広く認識される。

顎口腔領域の感覚、運動に関わる領域は脳に広く分布している。これらの領域から脳に外部情報を入力することで、広範囲に脳が刺激される。視覚刺激や聴覚刺激に関連づけて顎運動をおこさせ、その運動の結果として体性感覚刺激や聴覚刺激を与えることは、脳に連合学習を誘発することになる。このような連合学習は、単純な外部入力刺激に比べて、はるかに広範囲にわたって脳機能を賦活することになる。そこで第二の目的は、既存の音楽療法を基盤として、

顎運動に連動して視覚・聴覚・体性感覚が刺激される装置を開発することにある。老人性痴呆症やアルツハイマー病の予防や治療を目的とする「顎口腔運動による脳刺激システム」としての実用化を目指す。このシステムを全国の老人施設に導入することにより高齢者の active life loss を防止し、社会復帰を促すことが期待される。

コーヒーなどに含まれるカフェインがアルツハイマー病を予防する効果のあることが複数の研究グループから報告された。それらの研究グループにより、脳萎縮を進行させるところの神経細胞アポトーシスがカフェイン投与により低下すること、アルツハイマー病の発症に関わるとされている A ベータ蛋白の分解をカフェインが促進すること、などが報告された。また、最近我々は、カフェインが脳皮質間の神経情報連絡を強化することを報告した。よって、カフェイン摂取による脳機能改善の可能性を、当該研究に追加して検討することにした。

B. 研究方法

研究方法 (1)：口腔機能低下と老人性痴呆（認知症）・アルツハイマー病の進行度の評価及びこれらの因果関係の解明

金沢医科大学附属病院高齢医学科に入院または通院している認知症またはアルツハイマー病の診断がなされている高齢者を対象に調査研究をすすめた。認知症またはアルツハイマー病の診断がなされている高齢者は334人であった。その中で、歯科口腔科を受診している高齢者は33人で、さらにその中から、長谷川式簡易知能評価スケール検査、脳のMRI または CT 画像検査、脳血流検査、などの項目の検査が可能であった13人を当該研究の対象とした。長谷川式簡易知能評価スケールは、加齢や教育年数に影響を受けず、痴呆の程度を判別するために信頼性の高い検査であることが確認されている。当該研究では、この検査法をもちいた。また、脳のMRI 画像検査またはCT 画像検査により、脳実質の萎縮や障害について調べた。さらにRI をもちいたECD 脳血流検査もあわせておこない、脳全体や部分的な血流の低下がみられるかどうかについても調べた。

口腔機能の評価するために、当該研究において主任研究者らによって、あらたに機能的咬合歯スコアを考案した。その詳細な求め方については、図1に記載した。対合歯のある天然歯を1点、対合歯のある床義歯の人工歯、橋義歯のポンティック部をそれぞれ0.5点とし、対合歯のない歯牙や人工歯については0点とした。また、対合歯がある天然歯で、動揺1には1点、動揺2～3には0.5点、動揺4には0点を与えた。1口腔について、上記の得点を合計したものを機能的咬合歯スコアとした。

上記項目の検査結果を詳細に検討することにより、口腔機能低下と老人性痴

呆（認知症）・アルツハイマー病の進行度の因果関係を調べた。

研究方法 (2) : 脳機能評価のための電気生理学的脳活動計測

脳機能評価について、長谷川式簡易知能評価スケール以外に実際に脳活動を計測する必要がある。そこで、事象関連電位に注目した。事象関連電位は刺激の認知や期待、判断などに関連した電位で、頭皮上ほぼ正中線上で最大電位を示す。事象関連電位のなかで、P300 と呼ばれる誘発電位後期陽性成分は、知的機能の中のもっとも重要な要素の一つである認知機能を反映するものとして、精神医学、神経内科領域で広く注目され、最近では痴呆の電気生理学的評価法として認められつつある。当該研究では、日本光電株式会社製の誘発電位・筋電図計測装置MEB9204を使用してP300を計測した。1Kzのクリック音を80%、2KHzのクリック音を20%の割合でランダムに聴かせ、低頻度刺激に対してのみ反応（ボタン押し）させる。そして、2種類の刺激に対する脳波反応を別々に30回加算した。非標的刺激応答と標的刺激応答を比較することによりP300を抽出した。

研究方法 (3) : 顎口腔運動による脳刺激システムの開発

咀嚼運動時、噛み締める行為により咬筋が収縮し、筋電位が発生する。この噛むという行為を顎運動のトリガーとして、視覚・聴覚・体性感覚を刺激することのできる装置を開発する。このためには、筋電位をパルス波に変換する独

自の電気回路を作製する必要がある。また、アナログ入力をデジタル入力に変換する装置、デジタル入力により画像を変化させるためのソフトウェア開発なども必要である。

研究方法 (4) : カフェイン摂取による脳機能改善の可能性の検討

コーヒーなどに含まれるカフェインが神経細胞の興奮性を上昇させることは知られているが、我々により大脳皮質間の水平的神経結合が、カフェインにより強化されることが報告された。当該研究の基礎的実験として、ラットの脳スライスから、光学的電位計測法、電気生理学的計測法をもちいて神経回路活動を計測し、大脳皮質間の水平的神経結合強化のメカニズムを探った。

C. 研究結果

研究結果 (1)：口腔機能低下と老人性痴呆（認知症）・アルツハイマー病の進行度の評価及びこれらの因果関係の解明

当該研究の第一目的は、老人性痴呆症（認知症）・アルツハイマー病などによる中枢神経機能低下と口腔機能との関連性を調査し、歯科的危険因子を見出すことにある。この調査については金沢医科大学高齢医学講座の協力を得ておこなった。金沢医科大学病院に通院または入院している患者のなかで、老人性痴呆症（認知症）・アルツハイマー病と診断され、かつ歯科口腔科を受診している高齢者を対象とした。知能評価として、長谷川式簡易知能評価スケールを用いた（図 2 参照）。口腔機能評価については、当該研究主任研究者らの考案した機能的咬合歯スコアを用いた（図 1 参照）。MRI 画像検査により脳実質の萎縮の程度を調べ、また ECD 脳血流検査を施行し、部位による血流変化などを調べた。患者 No1 から No13 までのうち、4 例を図 3 から図 6 に示した。長谷川式簡易知能評価スケールが低いほど、脳の萎縮が顕著になり、また脳血流量も低下していることがわかる。13 例すべてについて、これらの結果を分析したところ、長谷川式簡易知能評価スケールと機能的咬合歯スコアの間には、正の相関がみられた（図 7）。これは、天然歯、義歯いずれについても、対合歯が存在して咬合しているほど、長谷川式簡易知能評価スケールが高いことを示している。また、長谷川式簡易知能評価スケールが低いほど、脳の萎縮が顕著になり、また脳血流量も低下していたことから、機能的に咬合している歯が多いほど、脳の萎縮や脳血流の低下が引き起こされにくいということが考えられる。脳機能低下と口腔機能低下との因果関係については、今後詳細に検討する必要があるが、脳

機能を維持するためには口腔機能を低下させないことが重要であることが判明した。

研究結果 (2) : 脳機能評価のための電気生理学的脳活動計測

脳機能評価について、長谷川式簡易知能評価スケール以外に実際に脳活動を計測する必要がある。そこで、当該研究において事象関連電位に注目した。そのなかで、P300 は認知・判断などの高次脳活動を行なうときに出現する電位であることが知られており、とくに老人性痴呆症（認知症）・アルツハイマー病で P300 のピーク潜時が遅延する。これを計測するために、誘発電位・筋電図検査装置 MEB9204 を新規に購入し、計測を開始した（図 14）。1Kz のクリック音を 80%、2KHz のクリック音を 20% の割合でランダムに聴かせ低頻度刺激に対してのみ反応させ、2 種類の刺激に対する脳波反応を別々に加算した（図 11 参照）。

まず健常者より計測し、装置の安定性を確かめた。標的刺激に対して、ボタンを押すという作業をしてもらった。反応しなかった高頻度刺激（低音刺激）に対しては、N100 までは出現するが、それ以降の成分は出現しなかった。ところが、標的刺激（高音刺激）に対しては、N100 につづいて P300 が出現した（図 12）。これらはボタンを押すという作業で出現する P300 であるが、次にボタンを押さないで、標的刺激を頭の中で数える（カウントする）という作業をおこなってもらった。この場合についても、カウントしなかった高頻度刺激（低音刺激）に対しては、N100 までは出現するが、それ以降の成分は出現せず、カウントした標的刺激（高音刺激）に対しては、N100 につづいて P300 が出現した。このように安定して P300 の計測が可能であることがわかった。

次に、加齢による P300 の違いを調べるため、さまざまな年齢の被検者から計測をおこなった。10 歳台、40 歳台、60 歳台の被検者から計測した P300 を図 7 に示した。加齢とともに P300 のピーク潜時が延長する結果となった。次年度では、当該研究対象患者の了解を得て、P300 計測を施行し、脳活動を評価する予定にしている。

研究結果 (3) : 顎口腔運動による脳刺激システムの開発

当該研究の第二目的は、中枢神経機能低下を予防、改善する「咀嚼運動に連動する聴覚・視覚・体性感覚刺激装置」の開発である。既存の音楽療法を基盤として、顎運動に連動して視覚・聴覚・体性感覚が刺激される装置を開発し、老人性痴呆症やアルツハイマー病の予防や治療を目的とする「顎口腔運動による脳刺激システム」としての実用化を目指す。当初研究計画の 2 年目に予定していた、「老人性痴呆症・アルツハイマー病の予防および治療を目的とした中枢機能賦活口腔スプリントの開発」は、当該研究の中心的課題であり、最も創意工夫を必要とし、かつ困難さが予想される課題であるので、これに初年度から着手した。当初、スプリントを主たるトリガー装置にすることを考えていたが、電氣的装置を口腔内に装着しないほうがよいと考えられるので、スプリントは新たに考案したトリガー装置の補助的装具に位置づけた。

左右頬部咬筋部に筋電図電極を貼り付け、噛みしめた時に発生する電位にトリガー閾値を設け、それにより一定矩形パルス（トリガーパルス）を発生させる回路を考案した（図 15、図 16）。この回路に従ってその試作モデル：筋電図パルス発生装置を作製した（図 16）。この装置が正常に作動するかどうか、オシ

ロスコープで確認した。噛み締めた場合、咬筋より発生した筋電位が設定閾値を越え、パルス波が発生した。しかし、会話など言葉の発声では、筋電位が設定閾値を越えることはなく、パルス波が発生しなかった（図 17）。このことは、咀嚼した場合にはトリガーパルスは発生するが、会話のときには発生しないことから、よりリラックスした状態で顎運動をおこなうことができることを示している。トリガーパルスにより駆動するものは、(1) 音の発生（聴覚刺激）(2) ボディーソニック振動の発生（体性感覚刺激）(3) スクリーンの画像変化（視覚刺激）である。咀嚼運動により発生するトリガーパルスにより、これらを同時に駆動し、聴覚・体性感覚・視覚を同時に刺激し、脳活動を賦活するシステムを作製した（図 18）。

筋電図-パルス発生装置により発生するトリガーパルスはアナログ信号である。視覚刺激画像は、パソコンで作成し、駆動させるのでアナログ信号をデジタル信号に変換するインターフェースを作製した。さらにそのデジタル信号入力で画像を動かすためのソフトウェアも開発した。デジタル信号入力により動かす動画のビットマップ図を図 19 に示した。

咀嚼運動により発生するトリガーパルスにより刺激音が発生し、さらにボディーソニックを駆動するための音源が必要である。これを可能にする電気回路を考案した（図 20）。咀嚼運動により発生したトリガーパルスを、アナログ入力し、簡単な VCO-VCF-VCA 回路を経て音を作製し、増幅する。低音の聴覚刺激として用いると同時に、ボディーソニックを駆動する周波数としても利用する。

これらの、ハードウェア、ソフトウェアを集結して、図 18 に示すような顎口腔運動による脳刺激システムを開発している。

研究結果 (4) : カフェイン摂取による脳機能改善の可能性の検討

カフェインの薬理学的作用を図 21 に示した。細胞内 cAMP の増加およびリアノジン受容体を介するカルシウム誘発性カルシウム増加が、カフェインによる中枢興奮作用の主なメカニズムと考えられる。カフェイン投与下で、1 次視覚野へ低頻度刺激を継続した場合、1 次-2 次視覚野間の水平的神経連絡が強化された (図 21)。この強化には 2 次視覚野において振動性ニューロン活動を必要とした (図 21)。このような現象は、大脳皮質と大脳辺縁系の間でみられ、これらより「振動装置可塑性仮説」が生まれた (図 22)。この結果は Current Neuropharmacology (2005) に掲載されている。

D. 考 察

<脳機能低下と口腔機能との関連性について>

当該研究において対象とした、認知症またはアルツハイマー病の診断をうけた高齢者に、脳 MRI 画像および ECD 脳血流検査を施行することのできた意義は大きかった。これにより、脳萎縮の程度に応じて、脳血流量の低下していることが判明した。また、脳血流量の低下は、前頭葉-頭頂葉-側頭葉で見られるパターンが多かった。これらは、意思決定、認知・判断、記憶など、特に高次の脳活動に関わる部分の血流が十分でないことを示している。認知症高齢者の基本的症状は、記憶障害、見当識障害、計算力の低下、理解力・判断力の低下、などであるが（図 8 上段）、これらは上記脳血流低下の結果と一致した。長谷川式簡易知能評価スケールは、認知症高齢者の基本的症状をよく反映しており、当該研究結果は、さらに長谷川式簡易知能評価スケールが脳血流量の程度をよく反映することを示した。当該研究対象者 13 例中、3 例は痴呆の範疇に属さなかった。これら 3 例については、著明な脳萎縮および脳血流低下を認めなかった。まったくの健常者から計測はおこなっていないが、13 例に段階的な検査結果が得られたので、痴呆の進行の程度に応じた比較・検討、解析が可能であった。

当該研究の疫学的調査の最大の特徴は、我々が考案した機能的咬合歯スコアの導入であった。咀嚼機能をよく反映し、かつ調査が簡易なものでなければならぬ。咬合した場合、対合歯があることにより顎位が決まる。しかも運動の開始や終了の位置決め、圧受容、体性感覚受容など非常に多くの情報が脳に送られる。ただし、義歯の場合、天然歯に比べて、情報量が劣るため、天然歯の

1/2 ポイントとした。顎位が不安定な場合、さまざまなストレスが引き起こされ、このこと自体が脳機能の低下を早めてしまうことも考えられる。したがって、対合歯の存在が特に重要と考え、今回の機能的咬合歯スコアの計算方法を決定した。

13 例について、機能的咬合歯スコアと長谷川式簡易知能評価スケールの相関を調べたところ、相関係数 0.74、危険率 0.005 以下で、非常に強い相関が得られた。機能的咬合の程度が低いほど、痴呆も進んでいるという結果となった。ここからただちに原因と結果を論じることはできない。今後、口腔内環境の悪化の時間的経過と、痴呆症進行の時間的経過を詳細に調べて、因果関係を解明する必要がある。しかしながら、対合歯の存在と痴呆に関連性のあることが判明した意義は非常に大きい。不幸にして歯牙を喪失した場合でも、しっかりと治療をおこない、咬合関係を回復すれば、痴呆の進行が食いとめられることが予想される。咬合治療の重要性が、当該研究により示すことができた。

認知症やアルツハイマー病の患者場合、自力で義歯の着脱や清掃が困難であることが多いので、歯牙を喪失した場合の咬合の回復については、義歯作製という方法ではうまくいかないことが予想される。近年、歯科インプラント技術と成績が向上しており、将来的に、この方法が歯牙喪失に対する咬合機能回復にもちいられ、脳機能低下の予防や回復に効果があらわれることが証明されるかもしれない。

<事象関連電位 P300 の計測について>

事象関連電位は、刺激入力やそれに伴う課題を被検者に課したとき、さまざま

まな精神作業の負荷によって生じる反応の総称である。この事象関連電位は予期、注意、知覚、検索、識別、意思決定、記憶などの心理諸過程と対応した大脳活動を反映すると考えられている。したがって、事象関連電位は、脳と行動の関連、精神状態などを研究する場合、きわめて重要な方法である。とくに最近では、認知症やアルツハイマー病などによる高次脳活動の低下の指標として調べられるようになってきた。

当該研究において、対象高齢者より事象関連電位 P300 を計測する予定であるが、その前段階として、当該研究に使う計測装置の安定性が確認された。P300 の頂点潜時が加齢とともに延長することがいくつかの研究施設で確認されているが、当該研究においてもこのことが確認された (図 13)。標的刺激に対してボタンを押すという行為により P300 を計測したが、咬合という行為で P300 が出現するか、調べる予定にしている。また、当該研究で開発した顎口腔運動による脳刺激システムによる治療効果の判定として有用であるかを検討していく予定である。

<咀嚼運動による脳刺激システムの開発について>

「咀嚼運動に連動する聴覚・視覚・体性感覚刺激装置」の開発は当該研究の中心課題でもある。筋電位トリガーパルス発生装置の考案によりこの装置開発が可能となった。当初の予定では、口腔内に装着するスプリントに咬合圧が加わったことを感知して、トリガーを発する予定にしていたが、口腔内環境は湿潤で、電氣的装置を口腔内に装着すべきではないと考え、トリガー発生装置を口腔外に求めた。スプリントは顎位の決定や安定を目的として、トリガー発生

装置の補助装具としての開発を試みている。これにより「咀嚼運動による脳刺激システム」の完成へと向かっている。会話のときにはトリガーパルスは発生せず、咀嚼のときのみトリガーパルスが発生するので、たとえば食事や会話を楽しみながら、「咀嚼運動による脳刺激システム」を使用することができる。噛むたびに、ボディーソニックより体に振動が伝わり、スピーカーからは低音が発せられる。同時にスクリーンに投影されている画像が動く。咀嚼という運動開始により、異なる3種類の刺激を受けることになり、これによって広範囲の脳が刺激される。このシステムをさらに音楽療法と組み合わせることを予定している。慣れ親しんだメロディーをもとにして、それを変奏曲形式にして次々に展開していく楽曲を作製する。このとき音色、楽器編成、リズムを少しずつ変えていき、それを聴いている高齢者は、よく知っている曲ではあるが、少しの驚きを感じるような印象をもたせる。この楽曲にあわせて咀嚼運動してもらい、自由にリズムを刻んで、聴覚・視覚および体性感覚が同時に刺激されるようにする。「咀嚼運動による脳刺激システム」に座って、食事をしたり、コーヒーを飲みながら音楽を聴いたりしながら、高齢者に、楽しいという思いを持ってもらうことが最も重要であると考えられる。楽しさを追求する条件を満たした上で、今後、このシステムが、認知症・アルツハイマー病の治療法の一つとして位置づけられるように発展させなければならない。

E. 結 論

脳の知的機能を低下させないためには口腔機能を低下させないことが重要であることが示された。特に、歯牙を喪失した場合でも、義歯の装着等による咬合関係の回復・維持が重要であると考えられる。

事象関連電位 P300 は脳の知的活動を反映していると考えられている。当該研究の計測システムをもちいて、加齢にともなって P300 のピーク潜時が遅延するという結果が得られた。P300 を、生理学的脳機能評価法としてもちいることが可能であることがわかった。

咀嚼時の咬筋の筋電位発生を利用して、噛むという行為による電氣的トリガーパルスを作り出すことに成功した。また、アナログパルス入力をデジタル化し、画像を変化させるソフトウェア開発にも成功した。これらにより、聴覚・視覚・体性感覚を同時刺激することのできる「咀嚼運動による脳刺激システム」の開発が進展した。