

図1 2型糖尿病と認知障害, 痴呆との関係(文献⁹⁾より改変引用)

2. 糖尿病患者における痴呆の発症機序

高齢者糖尿病の脳に影響を及ぼす因子として、血管性因子、低血糖、高血糖、酸化ストレスなどの代謝因子、インスリンなどのサイトカイン、また Alzheimer 病では脳内でのアミロイド代謝異常が重要である。更にアポ蛋白 E の遺伝子多型、インスリン分解酵素 (IDE) などの遺伝的な素因が関与する可能性も想定されている。

血管性痴呆については、大血管病変、またラクナー梗塞や皮質下の虚血性病変の原因となる小血管病変により、皮質性痴呆、皮質下性痴呆が発症する。脳血管障害を来す原因として、主幹動脈の動脈硬化病変に加え、マイクロアテロームの形成、血管内皮機能の低下、血液凝固・線溶系の異常、脳血流自動調節の障害、脳血管関門の障害などが重要であろう。

Alzheimer 病脳では老人斑の沈着と神経原性変化が知られている。老人斑は 40-42 個のアミノ酸の重合により構成される β アミロイドペプチドが凝集して形成される。神経毒性をもつ β アミロイドペプチドの直接的な作用によりシナプス機能は低下し、また神経変性・脱落から、

脳は萎縮し脳機能は徐々に低下する。最近の細胞・分子レベルの研究により、虚血による細胞障害と β アミロイドによる神経障害は互いに作用し、また相加的に細胞傷害を来することが示されている。Alzheimer 病を合併した糖尿病では、 β アミロイドの代謝異常が様々に修飾され、細胞障害を来することが考えられている。高血糖による血管内皮の障害、advanced glycation end-product (AGE) の蓄積、酸化ストレスの増加、アンチオキシダントの減少、Alzheimer 病でのインスリン抵抗性の亢進、glycogen synthase kinase (GSK) によるタウ蛋白の過剰リン酸化、IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインの関与などが仮説として検証されている (図 1)⁹⁾。今後の研究による解明が待たれる。

3. 痴呆と糖尿病を合併した高齢者の管理について

痴呆症と糖尿病の合併を考えると、痴呆性疾患がもともとあり、その後糖尿病が合併したケースと、成年期に発症した糖尿病が高齢化し、その後痴呆性疾患が合併したケースに分ける必要がある。高齢発症の糖尿病では、血管合併症

の進行が緩徐であることが多く、その療養では過度の高血糖、低血糖、あるいは感染症に対する対策が中心となる。しかし後者においては、既に細小血管合併症や動脈硬化性病変が存在し、ADLが低下していることが多く、痴呆症の合併により糖尿病自体の療養が困難となることがある。高齢者糖尿病が認知障害を合併すると、食事療法、運動療法の遵守、薬剤コンプライアンスが悪化し、食事の過剰摂取、インスリン注射の誤使用などにより、高度の高血糖や脱水、あるいは低血糖を起こす可能性がある。低血糖が持続すると認知障害が進行する。βアミロイド毒性は低血糖により増長するとの報告もあり、低血糖は可及的に避けるべきである。また痴呆では低血糖、高血糖の症状が明確でないことも多く、家族、社会の見守りが必要となる。今後、経済面、社会福祉面を含めた包括的な管理が求められている。

また近年注目されているメタボリック症候群などの生活習慣病の重積と認知機能との関連についても注目される場所である。

4. 予防、治療について

高齢者糖尿病がいったん痴呆症を合併すると、その治療は限られてしまう。すなわち、痴呆症への進展予防が重要であり、軽い記憶障害はあっても痴呆にいたらない時期をいかに延長できるかが課題である。高齢者糖尿病の脳の器質的な変化を予防するためには、血圧、脂質、糖代謝などの危険因子の管理、適切な運動などの生活習慣の改善が重要である。最近の研究では有酸素運動は心肺機能を改善するばかりでなく、認知機能の低下をも減少させることが明らかに

なってきた。脳を守る降圧薬として、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の脳保護作用が示唆されている^{9,10}。またスタチンにも脳保護作用が期待されている^{11,12}。

Alzheimer病ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジル(アリセプト®)を用いる。初期に使用することで、より認知障害の進行が抑制できることが期待される。現在、新しいAlzheimer病の治療薬の治験が進行しているが、高齢者糖尿病での結果については不明である。βアミロイドに対するワクチン療法は根治的療法として期待されているが、6%にT細胞活性化による自己免疫性脳炎の副作用がみられたため現在治験が中断した状況にある^{13,14}。現在、副作用を抑えた経口ワクチンが開発中であり、その効果に大いに期待したい。

5. ま と め

高齢者糖尿病の認知障害・痴呆症については、近年急速に知見が集まり、解明が進められている。いったん、痴呆を合併すると患者本人のQOLのみならず、家族の介護負担は多大なものとなる。痴呆症は高齢者糖尿病の新たな合併症として位置づけられるべきものであり、成年期から脳を守るために、糖尿病をいかに管理するかの視点が重要である。今日、内科医は糖尿病性腎症の進展予防のために、アンジオテンシンII受容体阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などの降圧薬を一般的に用いる。今後、脳に対しても、長い生活習慣病の経過の中で蓄積する脳の器質的な障害を軽減するための方策がまさに求められている。

■ 文 献

- 1) 浦上克哉ほか：老年期痴呆の疫学。日内会誌 94(8)：1467-1472, 2005.
- 2) 明寿太一：高齢者糖尿病における認知機能障害の成因。内分泌・糖尿病科 20：81-87, 2005.
- 3) 黒原みどり：糖尿病合併高齢者高血圧。日本臨牀 63(6)：1052-1060, 2005.
- 4) 篠原幸人：糖尿病と痴呆。成人病と生活習慣病 34(4)：507-511, 2004.
- 5) Strachan MW: Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care 20(3)：438-445, 1997.
- 6) Vanhanen M, et al: Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. Diabetes Care 21(3)：398-402, 1998.

- 7) Ott A, et al: Association of diabetes mellitus and dementia; The Rotterdam Study. *Diabetologia* **39**: 1392-1397, 1996.
- 8) Yoshitake T, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimers disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* **45**: 1161-1168, 1995.
- 9) William B: Update on the drug treatment of hypertension in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* **118**(7): 695-705, 2005.
- 10) Fournier A: Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* **21**(8): 1343-1347, 2004.
- 11) Kang S, et al: Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* **177**(2): 433-442, 2004.
- 12) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**: 2902-2909, 2004.
- 13) Hock C, et al: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* **38**: 547-554, 2003.
- 14) Gilman S, et al: Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* **64**: 1553-1562, 2005.

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of a computerized test system to screen for mild cognitive impairment

Masashi INOUE,¹ Katsuya URAKAMI,² Miyako TANIGUCHI,² Yuki KIMURA,² Jun SAITO² and Kenji NAKASHIMA³

¹Information Media Center, ²Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine and ³Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

Correspondence: Associate Professor Masashi Inoue PhD, Information Media Center, Tottori University, Yonago 683-8503, Japan. Email: masashi@grape.med.tottori-u.ac.jp

Received 3 September 2004; accepted 13 June 2005.

Key words: *Alzheimer's disease, computer, dementia, mild cognitive impairment, screening.*

INTRODUCTION

The population of aged persons is increasing along with the extension of the average span of human life. The number of aged persons over 65 years of age is now over 24 million, which accounted for 19% of all Japanese people in 2003. The prevalence rate of dementia was reported to be 7.5% of all people over 65 years of age.¹ This means that the number of persons with dementia is estimated to have reached more than two million in Japan. Therefore, preventing an increase in the number of persons who suffer from cognitive disorders is regarded as an urgent task. Nowadays, a lot of attention is focused on mild cognitive impairment (MCI).² MCI refers to the clinical condition between normal aging and Alzheimer's disease (AD) and has

Abstract

Background: Mild cognitive impairment (MCI) refers to the clinical condition between normal aging and Alzheimer's disease (AD) and has a high probability of developing into AD. Early detection of MCI is important because early detection and appropriate follow-up treatment can prevent the disease from progressing. Therefore, MCI is an important candidate for screening and possible intervention.

Methods: We have developed a computerized screening test system to identify cognitive decline. This system consists of six tests (age and year-of-birth validity test, three-word memory test, time orientation test, first modified delayed-recall test, visual working memory test and second modified delayed-recall test). The scores obtained from three groups (MCI patients, AD patients and healthy control subjects) were analyzed to evaluate the sensitivity and specificity required for the screening of MCI.

Results: The system was well accepted by the patients. All of the test procedures were completed within 5 min. Significant group differences in all test results were found. The system has sensitivity and specificity values of 82% and 87%, respectively, when used as a screen for MCI.

Conclusion: The system is useful for the screening of cognitive disorders.

a high probability of developing into AD.³ Early detection of MCI is important because early detection and appropriate follow-up treatment can prevent the disease from progressing.⁴ Therefore, MCI is an important candidate for screening and possible intervention.^{5,6} In the case of mass screening, the necessary requirements which a test method must fulfill are speed, objectiveness and unbiased results even if the examiner changes. Using a computerized cognitive test system yields some useful advantages; for example, it can provide quick, objective and precise results based on the same standard.⁷ We have developed a computerized screening test system to identify cognitive decline. In this paper, we present a description of the system and the results obtained in our study.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Fifty-one outpatients in the memory disorder and dementia clinics at Tottori University Hospital were enrolled for the study. They received neuropsychological tests as well as a neuroimaging examination and other medical checks. The diagnosis of dementia was made according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revised third edition (DSM-III-R)⁸ criteria, and the diagnosis of AD was based on the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS–ADRDA)⁹ criteria. The diagnosis of MCI was made according to the five criteria for amnesic mild cognitive impairment, which are: (i) subjective memory complaints; (ii) impaired memory function for age and education level; (iii) preserved general cognitive function; (iv) intact activities of daily living; and (v) absence of dementia, as previously reported.³ Finally, 29 patients (eight men and 21 women; mean age of 78.1 ± 5.2 years) were diagnosed with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT) and 22 patients (eight men and 14 women; mean age of 72.0 ± 9.6 years) were diagnosed with MCI. We recruited healthy control subjects from among the people who attended the Health Promotion event and from the patients' spouses who visited the hospital. Fifty-five persons (11 men and 44 women; mean age of 72.6 ± 7.3 years) accepted our invitation to participate in the study.

Computer system description

The computer program was developed with Microsoft Visual Basic 6.0 and runs under the Windows operating system on any IBM PC-compatible computer. The computer must have an audio output device because audio instructions are provided along with written instructions. The system has been designed for users who are mainly aged people. Most aged people can hardly operate a computer by using a keyboard and mouse. Therefore, we adopted a touch screen display as an input device so that aged people can operate the system easily. All interactions can be performed by touching the icon shown on the display without using a keyboard and mouse. Throughout the whole process, users are guided not only by text prompts, but also by voice instructions. In this study, we used a Hitachi

PC1NH5 laptop computer (Hitachi, Tokyo, Japan) and a Totoku CV511PJ touch screen display (Totoku, Tokyo, Japan).

Details of test procedure

The system presents six tests as follows:

1. Age and year-of-birth validity test

The purpose of this test is to examine the subject's ability to recall his or her age and year of birth. The system will ask the subject for his or her age and year of birth, and the subject is then required to respond by touching the corresponding icons on the screen display. The system awards one point for the correct response.

2. Three-word memory test

The purpose of this test is to assess the immediate memory of the subject. The system will voice three words (for example, apple, swallow and car) and will immediately ask the subject what the words were. Then the system displays nine choice icons and requires the subject to select the three correct icons. The system awards a maximum of three points, one for each correct icon chosen. Before this test ends, the system informs the subject that the following modified delayed-recall test will query the subject for the three words again.

3. Time orientation test

For this test, the system presents four screens in turn, and asks the subject what year, month, date and day it is, respectively. The system awards a maximum of four points, one for each correct response.

4. First modified delayed-recall test

The purpose of this test is to assess the short-term memory of the subject. The system asks the subject to recall the same words voiced in Test 2. Nine choice icons are displayed as in Test 2, but the arrangement is different. The system awards a maximum of three points, one point for each correct answer.

5. Visual working memory test

The purpose of this test is to examine the visual working memory of the subject. Two types of figures are

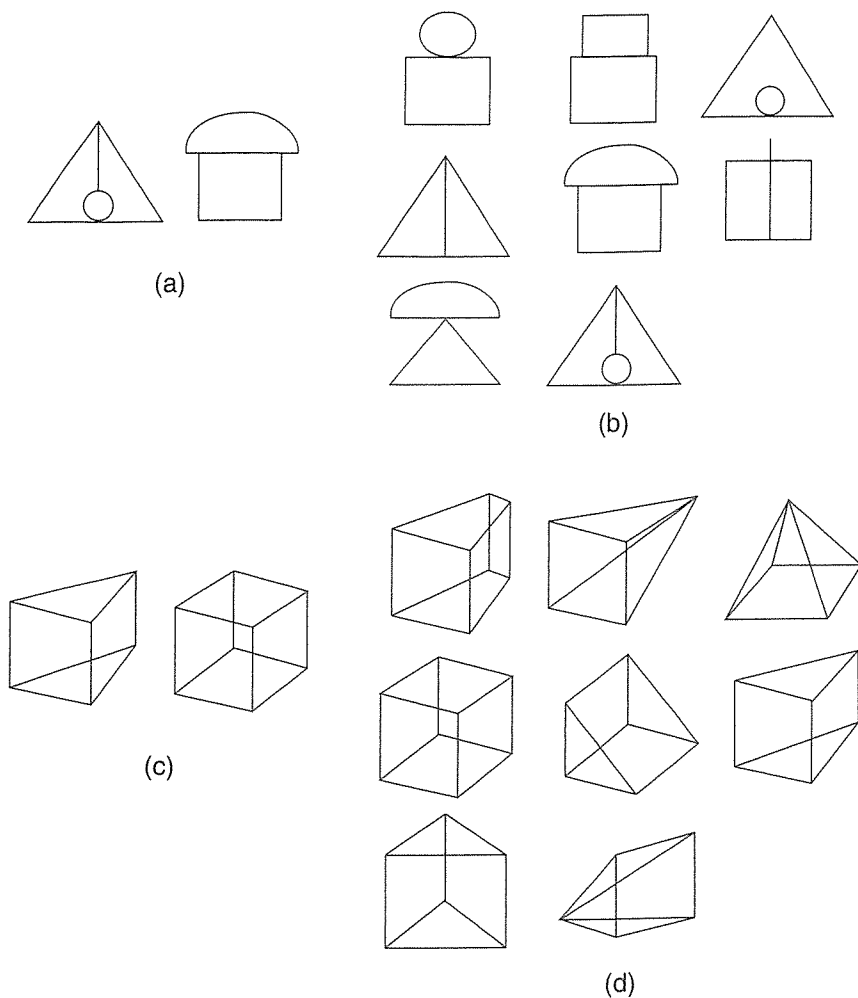


Figure 1 Figures used in the visual working memory test. (a) 2-D target stimuli; (b) 2-D figure choices; (c) 3-D target stimuli; and (d) 3-D figure choices.

used for this test: two-dimensional (2-D) and three-dimensional (3-D). Figure 1 shows the target figures and choices for this test. First, two 2-D target figures are presented for 10 s, after which the system displays eight possible choices of 2-D figures. The subject is then required to select the two previously displayed figures from among the eight choices. One point is awarded for each correct answer, for a maximum of two points. This process is then repeated with 3-D figures.

6. Second modified delayed-recall test

This test also assesses the short-term memory of the subject and is similar to the first delayed-recall test (Test 4, explained above). A maximum of three points are awarded, one for each correct response. For this test, the arrangement of the choice icons is different from that in Test 2 and Test 4.

All tests are usually completed within 5 min and the maximum number of points that can be awarded is 18 points.

Statistical analysis

Variations between the groups were first analyzed for significance by the Kruskal–Wallis test and then pairs of groups were directly compared using the Mann–Whitney test. Moreover, the differences between the scores obtained from three tests (three-word memory test; first and second modified delayed-recall tests) for each group were examined by the Friedman non-parametric test. These three statistical procedures were performed using statistical software (SPSS version 11 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine optimal cut-off points for the total score correspond-

Table 1 Demographic characteristics of samples and the results of individual tests for all three groups

	Control	MCI	SDAT
Sample size	55	22	29
Age (years)	72.6 ± 7.3	72 ± 9.6	78.1 ± 5.2
Sex (M/F)	11/44	8/14	8/21
Age and year-of-birth validity test	1 ± 0.00	0.89 ± 0.32	0.66 ± 0.48
Three-word memory test	2.96 ± 0.20	2.83 ± 0.38	2.66 ± 0.61
Time orientation test	3.86 ± 0.35	3.83 ± 0.38	1.69 ± 1.31
First delayed-recall test	2.94 ± 0.24	2.67 ± 0.49	1.76 ± 1.15
Visual working memory test for 2-D figures	1.88 ± 0.33	1.83 ± 0.38	0.97 ± 0.78
Visual working memory test for 3-D figures	1.80 ± 0.40	1.44 ± 0.51	1.31 ± 0.66
Second delayed-recall test	2.86 ± 0.35	2.44 ± 0.51	1.38 ± 0.98
Total score	17.31 ± 0.93	15.94 ± 1.26	10.41 ± 4.06

Results are expressed as: mean ± standard deviation. MCI, mild cognitive impairment; SDAT, senile dementia of the Alzheimer type.

Table 2 Results of the Kruskal–Wallis test showing significant group differences for all tests

	χ^2 -value
Age and year-of-birth validity test	20.2**
Three-word memory test	9.39*
Time orientation test	59.3**
First delayed-recall test	35.4**
Visual working memory test for 2-D figures	37.3**
Visual working memory test for 3-D figures	15.7**
Second delayed-recall test	49.3**
Total score	65.0**

* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$.

ing to the screening between MCI and control subjects.

RESULTS

All subjects could understand how to interact with the computer and could complete the tests by themselves. Table 1 presents the demographic characteristics of samples and the results of individual tests from the three groups. At the group level, the SDAT group performed worse than the other two groups in each of the six tests, and the control group performed best in each of the six tasks. The results of the Kruskal–Wallis test are shown in Table 2 and significant group differences can be found for all tests. The results of the Mann–Whitney test in which the differences for all pairs of groups were compared are shown in Table 3. Significant differences between the control group and the SDAT group were found for all tests. Significant differences between the control group and the MCI group were found for the age and year-of-birth validity test, the visual working memory

test for 3-D figures, the second delayed-recall test and the total score. Significant differences between the MCI group and SDAT group were found for the time orientation test, the visual working memory test for 2-D figures, the second delayed-recall test and the total score. The results of the Friedman non-parametric test are shown in Table 4. Significant differences were found in the SDAT and MCI groups at 99.9% level ($P < 0.001$) and 95% level ($P < 0.05$), respectively, and no significant differences were found in the control group. ROC analysis to identify the control and MCI yielded the best sensitivity and specificity values of 82% and 87%, respectively, with a cut-off point of 16.

DISCUSSION

The mini-mental state examination (MMSE)¹⁰ is a widely recognized tool used for the detection of cognitive impairment, and in addition appears to be quite useful for examining patients with an increased risk of dementia (e.g. MCI patients).¹¹ When we developed the screening system, we referred to the tests used in the MMSE. However, these were originally designed for a method based on face-to-face interviews, so it was difficult to adopt all the tests for the computerized procedure. We paid attention to the tests of memory and the tests of visual working memory which are sensitive neuropsychological measures to detect early cognitive decline. Finally, we assembled the six tests explained above to form the computerized test system.

The mean value of the total score for all tests decreases in this order: control group, MCI group and SDAT group. In the validity test for age and year of

Table 3 Results of the Mann–Whitney test comparing the differences in all pairs of groups

	Control and MCI	Control and SDAT	MCI and SDAT
Age and year-of-birth validity test	*	**	NS
Three-word memory test	NS	**	NS
Time orientation test	NS	**	**
First delayed-recall test	NS	**	NS
Visual working memory test for 2-D figures	NS	**	**
Visual working memory test for 3-D figures	**	**	NS
Second delayed-recall test	**	**	**
Total score	**	**	**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$. MCI, mild cognitive impairment; NS, not significant; SDAT, senile dementia of the Alzheimer type.

Table 4 Results of the Friedman non-parametric test analyzing the differences in the scores from three tests for each group

	χ^2 -value
Control	7
MCI	8.22*
SDAT	32.1**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$. MCI, mild cognitive impairment; SDAT, senile dementia of the Alzheimer type.

birth, all control subjects gave the correct answer. However, some MCI patients and one-third of the SDAT patients gave the wrong answer. A person who is unable to give his/her correct age and year of birth can be suspected to have MCI or SDAT. A combination of the three-word memory test and the subsequent delayed-recall test has been proposed as a useful test to screen for dementia.¹² In this study, there were no significant differences between the three-word memory test and the two subsequent modified delayed-recall tests in the control group. However, it is statistically significant that the score for the latter test was worse than that of the earlier test in the MCI and SDAT groups. This result is especially obvious in the SDAT group. It also suggests that these tests are useful for identifying cognitive decline. Visual working memory is also an important factor in the diagnosis of dementia.¹³ In this study, we used two types of figures as target stimuli for the visual working memory test: 2-D and 3-D figures. In the case of 2-D figures, there were no statistical differences between the control and MCI groups. However, in the case of 3-D figures, statistical differences were found between the control group and MCI group. As for the MCI patients, they performed as well as the healthy control subjects in the visual working memory test for 2-D figures, but their performance was significantly

impaired in the 3-D visual working memory test compared to the control subjects. In contrast, the visual working memory of the SDAT group for 2-D and 3-D figures was significantly impaired compared to the control group. Therefore, the visual working memory test also seems to be a useful indicator in identifying cognitive decline.

Conventional neuropsychological tests, such as the MMSE, involve dialogs between the interviewer and subject. However, it is difficult for a computer to understand what a subject is saying. Therefore, the system can only be designed to recognize a response when the user touches the choice button shown on the computer screen. Showing the answer choices is like giving a small hint and it does not require users to generate answers freely. In the delayed-recall test, presenting cues during the elicit retrieval phase improves the specificity of distinguishing individuals with dementia from unimpaired elderly people.¹⁴ People who are able to answer the question with the help of a hint seem to be able to retain their cognitive ability and they usually get a high score. However, people who obtain a low test score even when hints are given are strongly suspected to be in cognitive decline. The selection of one answer from a range of choices seems to be adequate for the assessment of memory impairment and the method is easily adopted as a computerized procedure. However, computers are unsuitable for the assessment of dialogic ability, such as fluency, and this is a disadvantage of using computers.

We were able to identify MCI patients with an accuracy of 82% in this study, which is similar to the results presented by Darby *et al.*¹⁵ Some other studies using biochemical examinations¹⁶ and medical imaging equipment¹⁷ have distinguished normal aged persons from those with dementia with high sensitivity

and a specificity of over 90%. However, such examinations are invasive or expensive. Therefore, we think that neuropsychological tests like ours are better for mass screening at the present time.

As conventional tests are based on a face-to-face interview, we often feel awkward when patients are unable to answer the questions correctly. The patients also seem to be embarrassed. In such cases, even though they are in the presence of a doctor, it seems that the patients' pride is hurt by showing their cognitive decline. But in the case of a computerized screening system, they do not feel uncomfortable when they cannot answer the question correctly. There appear to be some advantages and disadvantages in the methods of assessment using human interviewers and using computers. Human interviewers can respond flexibly according to the condition of the patient. However, their prescribed treatment is likely to be biased according to their experience or knowledge, and there is a risk that the assessment criteria could vary from tester to tester.¹⁸ In contrast, the computerized testing system is good at extracting the required information based on the same standards without the above-mentioned problems. Standardization is required for screening tests to be consistent in assessment and for their widespread use. It has been pointed out that a useful dementia screening system should be fast, simple and accurate.¹⁹ Our computerized test system can provide quick, objective and precise results based on the same standard. Although computerized testing cannot replace a human interviewer in all cases, this system is useful for the screening of cognitive disorders.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by a grant from the Universe Foundation.

REFERENCES

- 1 Wakutani Y, Ishizaki K, Adachi Y *et al*. Epidemiologic study on dementia of Daisen-cho, Tottori prefecture, in 2000. *Dementia Japan* 2001; **15**: 140 (in Japanese).
- 2 DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, treatment. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 15–21.
- 3 Petersen RC, Doody R, Kurz A *et al*. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1985–1992.
- 4 Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; **355**: 225–258.
- 5 Yesavage JA, O'Hara R, Kraemer H *et al*. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2002; **36**: 281–286.
- 6 Cho B, Yang J, Kim S *et al*. The validity and reliability of a Computerized Dementia Screening Test developed in Korea. *J Neurol Sci* 2002; **203–204**: 109–114.
- 7 Letz R, Green RC, Woodard JL. Development of a computer-based battery designed to screen adults for neuropsychological impairment. *Neurotoxicol Teratol* 1996; **18**: 365–370.
- 8 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edn, revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 9 McKhann G, Drachman D, Folstein M *et al*. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939–944.
- 10 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
- 11 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M *et al*. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; **56**: 1133–1142.
- 12 Chen P, Ratcliff G, Belle SH *et al*. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; **26**: 1847–1853.
- 13 Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL *et al*. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; **58**: 411–416.
- 14 Kuslansky G, Buschke H, Katz M *et al*. Screening for Alzheimer's disease: the memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 1086–1091.
- 15 Darby D, Maruff P, Collie A *et al*. Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology* 2002; **59**: 1042–1046.
- 16 Itoh N, Arai H, Urakami K *et al*. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; **50**: 150–156.
- 17 Okamura N, Arai H, Maruyama M *et al*. Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I] iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 474–476.
- 18 Kobak KA, Taylor LH, Dotti SL *et al*. A computer-administered telephone interview to identify mental disorders. *JAMA* 1997; **17**: 905–910.
- 19 US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services: Report of the US Preventive Services Task Force*, 2nd edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkenson, 1996.

Pre IPA (International Psychogeriatric Association) Congress Workshop

How to Educate GPs about AD: Japanese Experiences

世界に発信された日本のかかりつけ医を対象とした
認知症診断技術向上のための研修プログラム

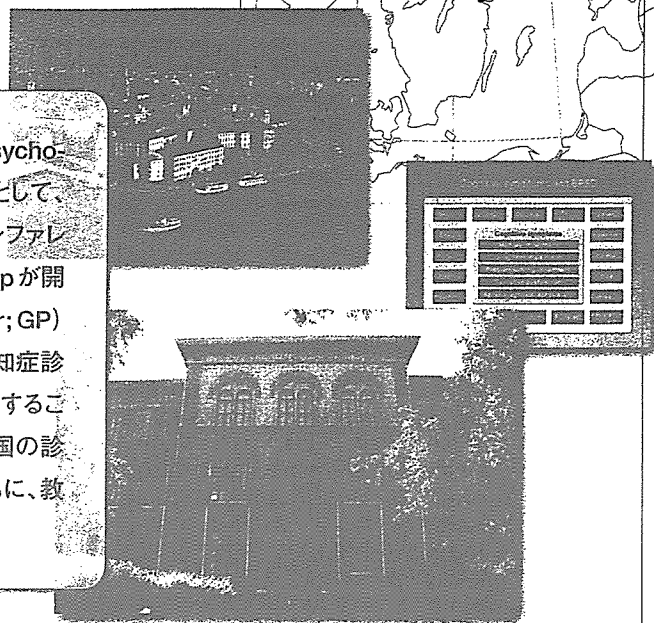


Clinical
Conference
Seminar

第12回国際老年精神医学会 (International Psychogeriatric Association ; IPA) のイベントとして、

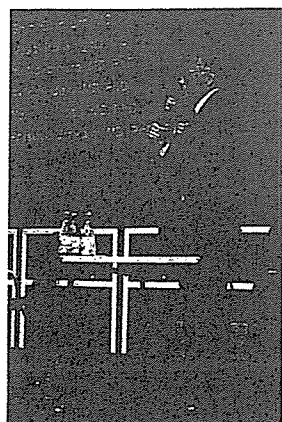
2005年9月20日、ストックホルムのシティー・カンファレンス・センター (Norra Latin) においてPre IPA Congress Workshopが開催された。ここでは日本で開発した、かかりつけ医 (General Practitioner; GP) を対象としたアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD) 等の認知症診断技術向上プログラム「クリニカル・カンファレンス・セミナー」を紹介することを目的として行われたワークショップである。各国の参加者からは自国の診療の現状やさまざまな提案などがなされ、活発なディスカッションとともに、教育プログラムの必要性が確認された。

2005年9月20日、ストックホルムのシティー・カンファレンス・センター (Norra Latin) においてPre IPA Congress Workshopが開催された。ここでは日本で開発した、かかりつけ医 (General Practitioner; GP) を対象としたアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD) 等の認知症診断技術向上プログラム「クリニカル・カンファレンス・セミナー」を紹介することを目的として行われたワークショップである。各国の参加者からは自国の診療の現状やさまざまな提案などがなされ、活発なディスカッションとともに、教育プログラムの必要性が確認された。



海外に初めて紹介された「クリニカル・カンファレンス・セミナー」研修プログラム

今回のワークショップで紹介されたGP対象の認知症診断技術向上のための「クリニカル・カンファレンス・セミナー」研修プログラムは、3年前に本間 昭 氏 (東京都老人総合研究所) を代表に、栗田 圭一 氏 (仙台市立病院)、繁田 雅弘 氏 (首都大学東京)、北村 伸 氏 (日本医科大学付属第二病院)、植木 昭紀 氏 (兵庫医科大学)、中村 祐 氏 (香川大学)、池田 学 氏 (愛媛大学)、浦上 克哉 氏 (鳥取大学) らの協力により作成されたもので、内容はDVDやテキストにまとめられ、日本国内ではすでに各地でセミナーが開催されている。今回、世界に向けて本プログラムが初めて紹介された。



本間 昭 氏

ワークショップは3時間30分のタイムスケジュールで実施さ

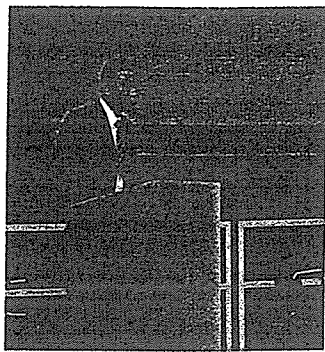
れた。特に診断技術を中心にし、ビデオや役者を使った模擬患者による問診や所見の取り方の紹介を交えて4人の演者によるセッションがあり、その後にディスカッションが行われた。ワークショップの総合司会は繁田 雅弘 氏が務めた。

開催冒頭に第12回IPA大会会長の Bengt Winblad 氏 (カロリンスカ研究所) の開会の挨拶があった。

次いで、本間 昭 氏が研修プログラムの作成に至った背景、目的などを紹介し、日本での「クリニカル・カンファレンス・セミナー」の実施状況や、本プログラムの研修前後に実施した認知症診療に対する調査結果を発表し、本プログラムの有用性を示した。

日本では2000年4月に介護保険法が施行され、現在65歳以上の高齢者のおよそ200万人に認知症が疑われることから、その診断スキルが強く求められていた。また認知症に対する認識も、家族から相談を受けるGPのうち3割近くが「歳をとれば、もの忘れがひどくなるのは仕方がない」といった不適切な対応があることも報告されている。こうした状況を改善するために本プログラムが作成され、現在までに国内50都市以上で開催、約2,000人が参加したと報告された。

本プログラムは延べ6時間、4部構成になっており、Part 1(知識編)は認知症の基礎知識、Part 2(診断編1)は初期認知症徴候観察リスト(Observation List for early signs of Dementia; OLD)やAD診断の手順、Part 3(診断編2)は神経学的所見の取り方、画像で診るAD、Part 4(薬物療法とインフォームド・コンセント編)は薬物治療と患者・家族への説明となっている。各Partは90分でまとめられており、教材はビデオ映像、フリップなどで構成されている。今回のワークショップでは、特に重要な部分であるAD診断の手順を中心にセッションが組まれた。



栗田 雅弘 氏

セッション1

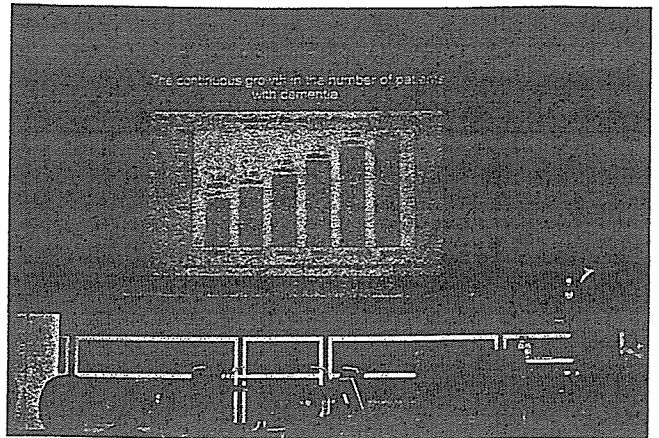
認知症の基礎知識と初期徴候を見逃さないために:

栗田 圭一

栗田氏は4部構成のPart 1(知識編)、認知症の初期徴候を見逃さないためのポイントを中心に、このプログラムを紹介した。

家族が最初に気づく認知症患者の日常生活上の変化として、「同じことを何度も言ったり、聞いたりする」「財布を盗まれたという」「だらしなくなる」「物の名前が出てこなくなった」といったことがある。しかし、これらの変化が見られても医師に相談しないことが多い。実際に家族が最初に受診する理由で最も多いものは「もの忘れに加えて、夜騒ぐ、怒りっぽい、暴力、徘徊、不潔な行為など」「物が盗まれる、家族がいじめるなどと言う」など認知症がかなり進行してからだ。そこで基礎知識としてADや血管性認知症の中核症状、周辺症状の把握の大切さが説明された。

次いで、病院の受付や診察室など日常診療で見受けられる認知症患者の臨床像を描いたビデオ「このような患者さんはいませんか?」が上映される。その後、オランダのMarijke Hopman-Rock医師らが2001年に考案したGPを対象とした認知症の初期徴候を捉えるための観察リスト(OLD)の12項



栗田 圭一 氏

目が解説された。これは初期徴候を簡便にスクリーニングできるツールで、記憶(3項目)、語彙・会話の繰り返し(2項目)、会話の組み立て能力・文章理解(4項目)、見当識障害・作話・依存など(3項目)からなっている。しかし、本プログラムにおけるOLDの位置づけは、あくまでも「気づき」のスキルアップを狙っており、日常診療において、これらの初期徴候を常に意識する必要性の理解をGPに促すことが目的であることを語った。続いて、専門医の診察時の問診を参考につくられた症例ビデオを見て、実際にOLDがどのように活かされているかを紹介した。

セッション2

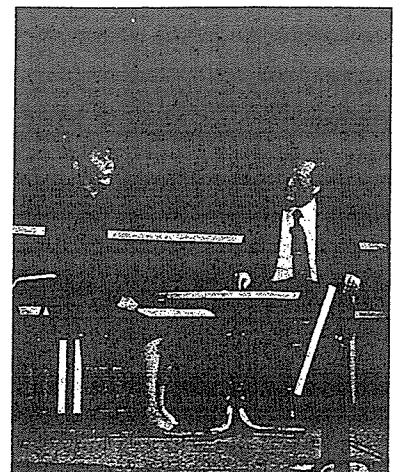
模擬患者を相手にOLDを用いた問診を行う診察の実際:

浦上 克哉

浦上氏は研修ツールとして使われるビデオ以外に、実際にセミナーで行われる模擬患者を使った疑似診療を実演した。セミナーでは模擬患者を役者が演じることで患者像の把握につながり、参加者はこの疑似診察を観察しながら、OLDを実際に使って見ることができるとのこと。

疑似診療を行う前に患者プロフィールが紹介される。

74歳、女性。家族構成は息子夫婦、孫



浦上 克哉 氏

夫婦、ひ孫で、病院への付き添いは息子。初診日は1993年10月で、それ以降高脂血症で通院し、以来2週間隔で受診。今回の診察は2002年11月で、最近もの忘れがひどくなり、物の名前が思い出せない、息子やひ孫の名前が出てこないことから受診。

問診を終えたところで、会話の中で見つけられた見当識に関するOLDの項目のうち該当する部分にチェックする。浦上氏は診察時の心得として、通常の短い診療時間内で認知症を見つける必要がある。患者を不愉快な気分にはさせないように、さりげなくOLDの初期徴候項目を組み込んだ自然な会話を通じて観察するなどのポイントを述べた。

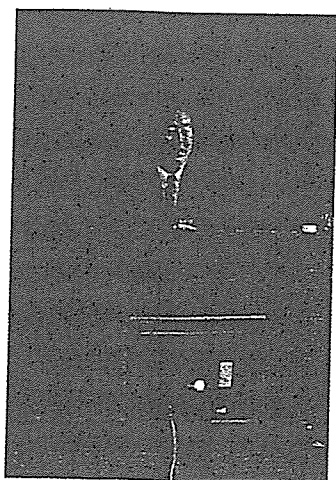
その後短いディスカッションが交わされた。フロアからOLDでの認知症診断について質問があり、浦上氏は、原著では12項目中4つ以上該当項目があれば認知症の疑いがあり、重症の場合は該当項目が多くなると答えた。またイスラエルではOLDに似た認知症発見システムが開発されており、看護師がスクリーニングを行い、医師に報告書を提出する方法がとられているといった発言があった。

セッション3

ADの診断—中核症状と周辺症状を中心に:

池田 学

池田氏は、Part 2(診断編1)の内容を紹介した。まずADの診断基準DSM-IV(米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル第4版)を取り上げ、記憶障害といった認知症の中核症状の他に周辺症状として現れるBPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)をどうチェックするかについて、患者像を掴んでもらうためのビデオを使いながら解説した。



池田学氏

最初に中核症状の進行経過を描いたビデオが上映され、ADの初期段階に見られる記憶障害は、脳の海馬の変化により引き起こされ、食事をつくらといった実行能力障害は前頭葉の機能低下によって起こるといった病理学的な説明が加えられる。

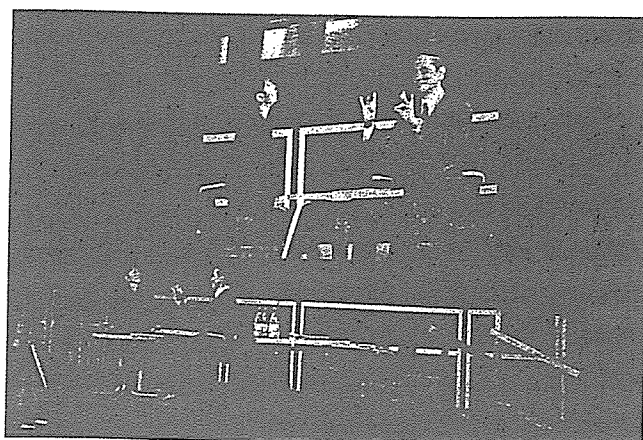
次いで、認知症のタイプを鑑別するのに重要なBPSDの説明がされる。物盗られ妄想、幻覚、過食などの諸症状、また共通に見られる自発性低下などが紹介される。

その後、認知症と間違えられやすいうつ状態とせん妄に関する解説が、ビデオを使って行われ鑑別の方法が説明される。そしてADの診断のまとめとして、中核症状は必ず見られ、最初の診察では意識障害がないことを確認した上で認知障害の有無を調べることも、また中核症状と同時にBPSDも見ることによって正確な診断ができることを指摘して、このセッションを結んだ。

セッション4

ADの診断—神経学的所見と画像所見を中心に:

北村 伸



北村伸氏

北村氏はPart 3(診断編2)で、GPの外来で簡便にできる神経学的所見の取り方、画像の診かたを中心に解説した。最初に神経学的所見の取り方として診察室風景のビデオが流され、患者の歩き方、手首の硬直などの観察により、血管性認知症、パーキンソン病やパーキンソン症候群の特徴を知ることがADとの鑑別に役立つことが紹介される。

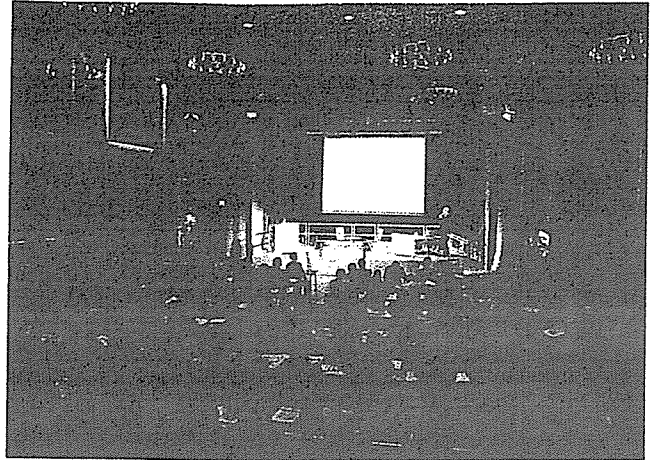
次いで、問診と神経学的所見の取り方について模擬患者を使って疑似診察が壇上で行われた。診察を実演する前に患者プロフィールが紹介され、問診をしながら医師が行う手や指の形をまねる構成行為や、手首の硬直などの所見を取る方法が演じられる。その後患者の脳のMRI画像、SPECTの所見を判断し、ADの診断へと進む手順が示された。

最後に、家族が認知症を心配して患者と初めて診察室を訪れた場面をビデオで上映し、これまでのセッションで説明された診断方法が実際の診察でどう組み入れて行われるかを

紹介した。

北村氏は診察のポイントとして、医師は短時間の診察で自然な会話を交わしながら神経学的所見や記憶障害を診察し、認知症のスクリーニングを行う必要がある。その際に患者家族への配慮も欠かせないと述べた。

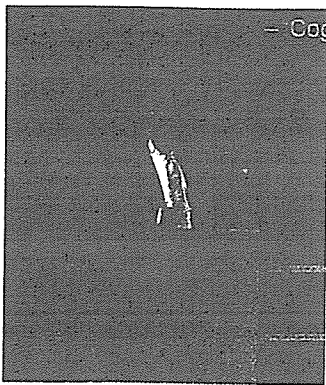
セッション4の後、司会の繁田氏は、今回紹介できなかったPart 4(薬物療法とインフォームド・コンセント編)の項目を説明した。次いで本プログラムの参加者のアンケート結果を紹介し、診断率の向上、専門医への紹介率の増加などが見られたことなどを報告した。続いてディスカッションに移った。



ディスカッション

参加者各国におけるGPの認知症診断の現状など、活発に行われた意見交換

フロアからは「GPはどの時点で専門医に紹介するのか」、「この研修プログラムはどのようにして実現が可能になったのか」、「実際の研修方法はどのようにしているのか」といった質問が出された。またこのプログラムを多言語に翻訳して各国の医師に役立ててはどうかといった意見も出された。さらに、イスラエルの認知症をスクリーニングする研修システ



Peter J Whitehouse 氏

ムや、カナダにおけるAD診断に関するGPと専門医の連携の現状、セルビアやオーストラリアの認知症についてのGP研修の実施状況などが紹介された。

ワークショップの最後に日本の認知症治療の現状をよく知るクリーブランド大学のPeter J Whitehouse氏が登壇して、このプログラムは西洋的認識と東洋的認識の両面が取り入れられた実り多いものといった評価を述べ、日本がこれまで使用していた「痴呆」という疾患名をより客観的な「認知症」に変更した経緯などを紹介した。最後にGPは薬物療法だけでなく、地域医療や介護サービス、また患者QOLの向上への関心が高まっていると述べて、閉会の挨拶を終えた。



劇薬・指定医薬品
処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

アルツハイマー型痴呆治療剤

アリセプト® 錠3mg
錠5mg
細粒0.5%

アリセプトD® 錠3mg
錠5mg

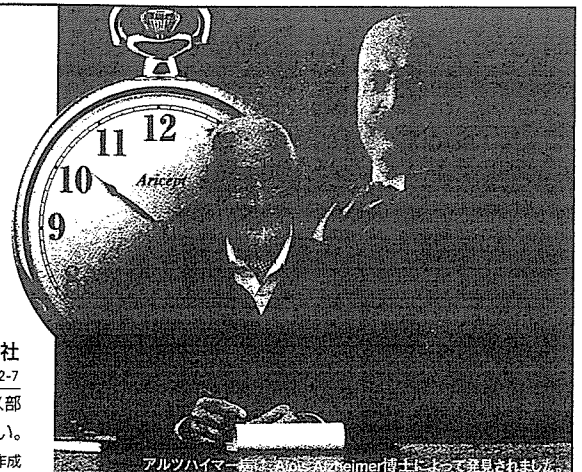
〔塩酸ドネペジル製剤〕〔塩酸ドネペジル口腔内崩壊錠〕 (薬価基準収載)

製造販売元 **Eisai** エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4-6-10 販売提携 **Pfizer** ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先：エーザイ株式会社 医薬事業部 医薬部 / ファイザー株式会社 マーケティングサービス部

●効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

AC0505-1C 2005年5月作成




 原著

アルツハイマー病患者に対する アロマセラピーの有用性

木村 有希¹⁾, 綱分 信二¹⁾, 谷口美也子¹⁾, 斎藤 潤¹⁾,
北浦 美貴¹⁾, 細田理恵子²⁾, 米原 あき²⁾, 長谷川順子²⁾,
兎山 憲恵²⁾, 清水百合子²⁾, 森本 靖子²⁾, 頼田 孝男²⁾,
小嶋 良平²⁾, 浦上 克哉¹⁾

抄 録

アルツハイマー病 (AD) 10 例を含む高齢者 28 例を対象として, コントロール期間の後アロマセラピーを実施し, それぞれ前後で検査を行ないその有用性を検証した. 全員に GBS スケールの自己に関する見当識の有意な改善が見られた. 効果は AD 患者, また軽度~中等度 AD 患者においてより著明であり, 知的機能の総点でも有意に改善した. 生化学, 血液一般, 介護

職員に対する Zarit では有意差はなかった. AD 患者への非薬物療法としてアロマセラピーの有用性を見出した. さらに Zarit より, この改善効果は介護者の負担軽減によって患者評価が改善したものではないと考えた. 血液一般, 生化学検査等により安全性も確認できた.

key words: アロマセラピー, アルツハイマー病, 痴呆, 高齢者, 非薬物療法, 知的機能

はじめに

今日, 高齢者増加に伴い, 痴呆症患者が増加し, AD も増加している (Urakami et al, 1998, 涌谷ら, 2001, Yamada et al, 2001) が, それは, 個人や家族だけの問題ではなく世界中で社会的, 政治的問題となっている. 本邦では, 介護保険の導入により, 薬物のみではなく介護の面から痴呆症患者へアプローチする非薬物療法が注目されるようになってきた (柴山, 水野, 2003). 非薬物療法は, 薬物療法や日々のケアを補う目的で行なわれてきたが, 最近では, 痴呆の予防となりえる可能性も指摘されている (谷向, 2004). 具体的な非薬物療法としては, 記憶

Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease

Yuki Kimura¹⁾, Shinji Tsunawaki¹⁾, Miyako Taniguchi¹⁾, Jun Saito¹⁾, Miki Kitaura¹⁾, Rieko Hosoda²⁾, Aki Yonehara²⁾, Junko Hasegawa²⁾, Norie Kojima²⁾, Yuriko Shimizu²⁾, Yasuko Morimoto²⁾, Takao Yorita²⁾, Ryouhei Ojima²⁾, Katsuya Urakami¹⁾

¹⁾ 鳥取大学 医学部 保健学科 生体制御学 [〒683-8503 米子市西町 86]

²⁾ 介護老人保健施設 あわしま [〒683-0854 米子市彦名町 1250]

¹⁾ Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University (86 Nishimachi, Yonago 683-8503, Japan)

²⁾ Yonago Chukai Hospital and Nursing Home Awashima (1250 Hikonamachi, Yonago, Tottori 683-0854, Japan)

の訓練, リハビリテーション, 音楽療法, 回想法, 動物介在療法, 光療法などがあげられるが, 我々はアロマセラピーに注目した。

アロマセラピーは, 植物から抽出されたエッセンシャルオイル (精油) をその香りの作用に基づいて使用する伝統療法の一つであり, 現在多くの分野で利用されている。健常者に対しては, ローズマリーとラベンダーのエッセンシャルオイルが, 認知機能や気分に影響を及ぼすという報告もある (Moss et al, 2003) が, 痴呆症患者を対象とした報告は稀である。以前の報告では, 痴呆患者の感情や行動の障害に対処できることを示唆している (Ballard et al, 2002, Smallwood et al, 2001)。しかし, これらは痴呆の周辺症状であり, 痴呆の中核症状とは知的機能障害である。進行性の認知機能障害が AD 患者と介護者にとっての重要な問題である。アロマセラピーが痴呆患者の知的機能に影響を及ぼすという報告はない。

アロマセラピーにより, まず, 芳香分子が鼻腔を通してその内側にある嗅上皮へいき, 嗅上皮に集中している嗅覚神経が, 香りの情報を記憶や感情に深い関わりを持つ大脳辺縁系に伝える。続いて, 自律神経系や内分泌系を調整している視床下部へ情報が送られ, その香りの種類に対応する神経活性物質が放出され, 様々な効果をもたらすのである。使用した香りはローズマリー & レモンとラベンダー & オレンジである。ローズマリー & レモンは集中力を高め, 記憶力を強化する刺激的な作用があり, ラベンダー & オレンジは, 心や身体への鎮静作用があるといわれている (小林, 2004)。

AD 患者において嗅覚機能が低下するという報告がある (Peters et al, 2003) が, 嗅覚刺激により患者の痴呆症状が改善されることを期待して, 我々は痴呆症患者に対してアロマセラピーを実施し, その治療効果を検証した。

我々は, 前調査を行ない, アロマセラピーにより AD 患者の知的機能が改善する可能性を見出した (綱分ら, 2003)。そこで今回は, 研究

デザインを改善し, 前調査の際 14 日間だった期間を 28 日間に延長した。そして, 新たにコントロール期間を設け, アロマセラピー自体の有用性を評価できるようにした。また, Zarit スケール (Arai et al, 1997) を一部改訂して用い, 介護者の負担を評価した。このように研究デザインを改善し, アロマセラピーの治療効果を検証したので報告する。

方 法

対象者

介護老人保健施設あわしまに入所中の高齢者 28 例 (男性 8 例, 女性 20 例, 平均年齢 ± 標準偏差 85.3 ± 8.4 歳) を対象とした。その構成は, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), NINCDS-ADRDA (McKhann et al, 1984) に従い診断した AD 10 例 (男性 4 例, 女性 6 例, 87.3 ± 7.4 歳), NINCDS-AIREN (Roman et al, 1993) に従い診断した脳血管性痴呆 (VaD) 6 例 (男性 1 例, 女性 5 例, 84.2 ± 10.5 歳), 混合型痴呆やその他の痴呆, 非痴呆患者より構成されるその他の群 12 例 (男性 3 例, 女性 9 例, 84.3 ± 8.2 歳) である。この研究の目的と方法の詳細は, 各々の患者と家族に説明し, 患者と家族から口答と書面で同意を得られたものを対象とした。患者の詳細な内訳は Table 1 に示す。

～コントロール期間を設けたクロスオーバー法による検討～

初めに, 7 日間で対象者全員の前検査を行ない, 次に 28 日間のコントロール期間を設けた後, 7 日間で検査を行なった (後①検査)。その後の 28 日間で全員に対してアロマセラピーを実施し, その後 7 日間で検査を行なった (後②検査)。(Figure 1)

アロマセラピー内容

28 日間のアロマセラピー期間中は, 9 時～11 時にローズマリー & レモン (ローズマリー 2 滴: レモン 1 滴), 19 時半～21 時半にラベン

Table 1. Distribution of subjects

Subject number (male/female)	FAST 1~2	FAST 3~5	FAST 6~7	Total	Mean age±SD
AD	1 (1/0)	5 (2/3)	4 (1/3)	10 (4/6)	87.3±7.4
VaD	0 (0/0)	4 (1/3)	2 (0/2)	6 (1/5)	84.2±10.5
Others	3 (0/3)	2 (0/2)	7 (3/4)	12 (3/9)	84.3±8.2
Total	4 (1/3)	11 (3/8)	13 (4/9)	28 (8/20)	85.3±8.4
Mean age±SD	80.0±12.08	83.3±7.8	88.7±6.4	85.3±8.4	

n.s.

n.s.

We classified patients with dementia according to the FAST score, and also classified them according to their diagnosis. These were analyzed statistically.

FAST 1~2: normal aged adult

FAST 3~5: mild AD~moderate AD

FAST 6~7: severe AD

AD: Alzheimer's disease

VaD: cerebrovascular dementia

Others: mixed dementia, other dementia, normal aged adult

before	control period	after①	aromatherapy period	after②
(7days)	(28 days)	(7days)	(28 days)	(7days)

Fig. 1 After the control period for the first 28 days, aromatherapy was performed for the next 28 days. To evaluate the effects of aromatherapy, some tests (GBS, FAST, HDS-R) were performed three times: before the control period, "before"; after the control period, "after ①"; and after the aromatherapy period, "after ②".

ダー & オレンジ(ラベンダー2滴: オレンジ1滴)の香りをディフューザーで散布した。スポイトで計量して(1滴は約0.02 ml), エッセンシャルオイルをフィルターに滴下し, そのフィルターを電池で動く送風機を備えたディフューザーにセットした。そのディフューザーを, それぞれの患者の部屋に1個ずつ, ラウンジ内には2個を設置した。ローズマリー & レモンは集中力を高め, 記憶力を強化する刺激的な作用があり, ラベンダー & オレンジは心や身体への鎮静作用があるといわれている(小林, 2004)。朝と夜で香りを変えた理由は, 自律神経システムによるサーカディアンリズムにあわせて, 朝は刺激作用により交感神経を優位に働かせ, 夜は

鎮静作用により副交感神経を優位に働かせるためである。エッセンシャルオイルならびにディフューザーは Peace of Mind 社製のものを用いた。

検査法

検査は, Table 2 の要領で行なった。

GBS スケール日本語版 (Gottfries, Brane, Steen 「老年期痴呆行動評価尺度」) (Homma et al, 1991) を治療効果判定として用いた。これは, AD に対する薬効評価に対して使用されており, 痴呆のプロフィールを評価しうる。具体的には GBS-A (知的機能), GBS-B (自発性), GBS-C (感情機能), GBS-D (その他の精神症状), GBS-E (運動機能) の項目で構成さ

Table 2. List of tests employed in the present study

	before	after ①	after ②
HDS-R	○	○	○
GBS	○	○	○
FAST	○	○	○
CT	○	×	×
Blood examination	○	×	○
Biochemistry examination	○	×	○
Zarit	×	○	○

Each test was performed as in Table 2.
○: performed ×: not performed

れ、ある程度量的な測定が可能である。また、ADの重症度を判定することを目的としてFAST (Functional Assessment Stage of Alzheimer's Disease) (Sclan & Reisberg, 1992)を行なった。痴呆の障害の程度を7段階に分類する観察式の評価法であり、1~2を正常、3~5を痴呆疑い~軽度~中等度痴呆、6~7を高度~極めて高度痴呆とする。評価者は対象者を観察し、介護者からの情報を得る必要がある。また、スクリーニング検査として用いられるHDS-R(長谷川式簡易知的機能検査-改訂版)(加藤ら, 1991)も行なった。

以上GBS, FAST, HDS-Rの3つの痴呆評価スケールは、看護師や、介護福祉士が患者に対して観察及び面接調査をすることで実施した。検者による差異が出ないように、それぞれの対象者評価は、同じ検者によって行なわれるように配慮した。つまり、ある一人の対象者は、調査の期間を通して、いつも同じ検者に評価されたということである。また、検査時間についても、毎回同じ時間帯になるように配慮した。

頭部CTスキャンも全員を対象に行ない、診断の参考とした。また、血液一般検査、生化学検査などのルーチン検査を調査の前後で行なった。

また、後①検査、後②検査を行なう際に介

護者10名に対して介護負担評価(Zarit)を一部改訂したものを行なった。これは介護者に身体的、心理的、経済的負担などについての24項目の質問をして、それぞれの質問を5段階で評価総括し介護負担を測定するものである。

前検査、後①検査、後②検査の結果の経時変化をANOVA(分散分析)を用いて統計解析した。Stat viewのソフトウェアを使用した。

結 果

GBSの中で、GBS-B(自発性)、GBS-C(感情機能)、GBS-D(その他の精神症状)、GBS-E(運動機能)など、知的機能以外の項目では、総合点数の前後変化に統計的有意差はなかった。

GBS-Aは特に知的機能を評価する項目である。全患者(28例)、VaD群(6例)、その他の群(12例)の平均点数の前後変化に有意差は見られないが、AD群(10例)においては改善傾向が見られた($p < 0.1$)。さらに、AD群の中でも著明な改善を示したのがFASTスコア3~5の軽度~中等度AD群であり、有意な点数の改善が認められた($p < 0.05$)。(Figure 2)

GBS-Aの中で最も著明な改善が見られた項目は、GBS-A-3(自己に関する見当識)である。全患者において改善が見られ($p < 0.05$)、その効果はAD患者で、より著明であった($p < 0.01$)。VaD群、その他の群では、改善傾向は見られなかった。(Figure 3)

FAST1~2の痴呆のない対象者(4例)においては、歩行機能の点数が有意に改善した($p < 0.05$)。

HDS-Rの点数変化に統計的有意差はなかった。

知的機能の改善について、GBS-AとHDS-R間で、点数の相関について検討した。GBS-A前検査とHDS-R前検査の間では、相関係数 $r = -0.867$ ($p < 0.0001$)、GBS-A後①検査とHDS-R後①検査の間では $r = -0.892$ ($p <$

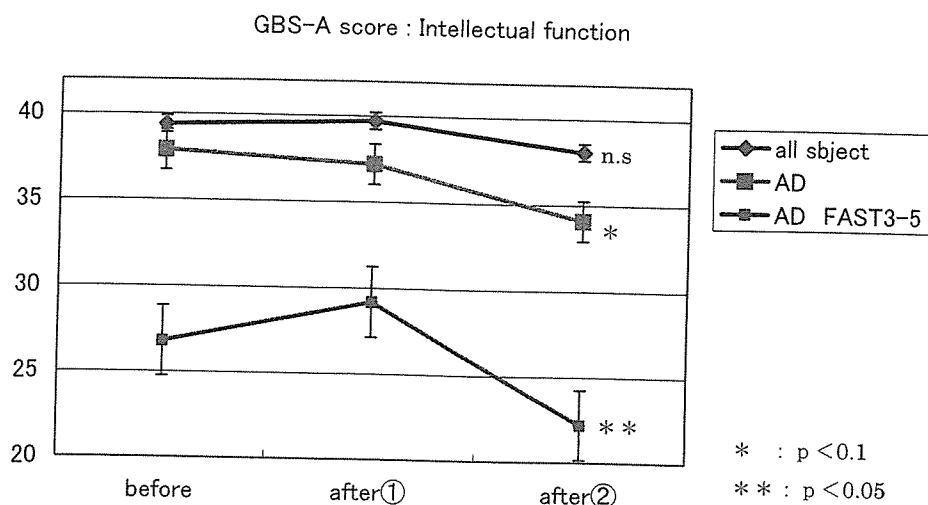


Fig. 2 Change in GBS-A (intellectual function) score. Patients with AD were statistically inclined to improve their intellectual function after the aromatherapy. (*: $p < 0.1$) Patients with FAST3-5 AD (mild AD~moderate AD) showed significant improvement in their intellectual function after the aromatherapy. (**: $p < 0.05$) Error bars show standard error (\pm S.E.).

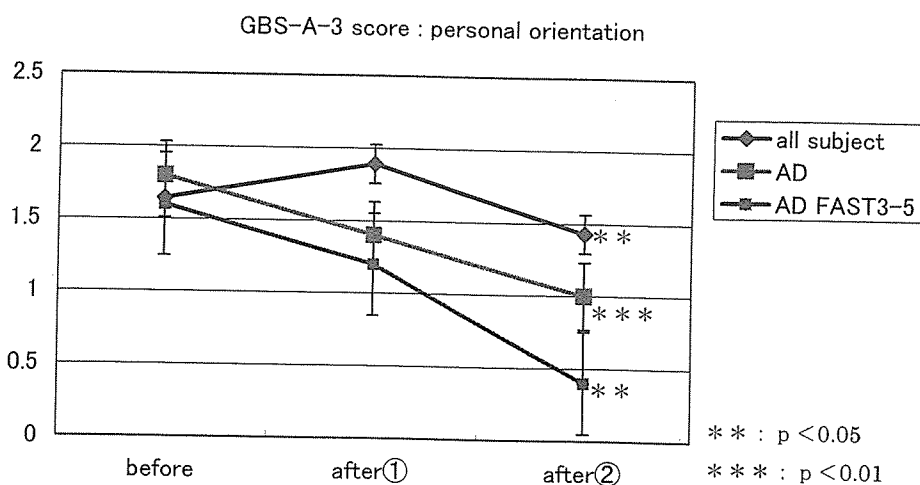


Fig. 3 Change in GBS-A-3 (personal orientation) scores. All subjects showed significant improvement in personal orientation of intellectual functions after the aromatherapy. (**: $p < 0.05$) Patients with AD showed significant improvement after the aromatherapy. (***: $p < 0.01$) Patients with FAST3-5 AD (mild AD~moderate AD) showed significant improvement after the aromatherapy. (**: $p < 0.05$) Error bars show standard error (\pm S.E.).

0.0001), GBS-A 後②検査とHDS-R 後②検査の間では $r = -0.828$ ($p < 0.0001$)となった。

FASTスコアの推移について、全体では有意差がなかったが、その他の群(12例)において有意な改善が見られた($p < 0.01$)。

生化学検査、血液一般検査、Zarit総点 (Fig-

ure 4) では、前後の値に有意差はなかった。

考 察

アロマセラピーを痴呆患者に実施したところ、GBSスケールにおいて、全患者、VaD群、

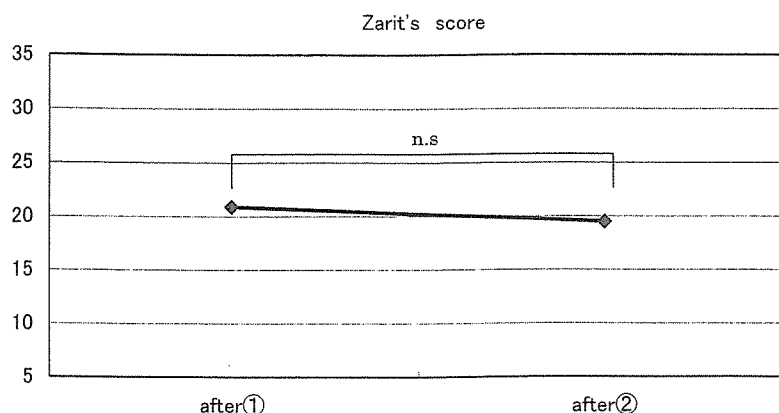


Fig. 4 Change in Zarit's score. The result of Zarit's score showed no significant changes.

その他の群では前後の点数に有意差は見られなかったが、AD群においては知的機能の改善を認めた。さらに、AD群の中でも著明な改善を示したのがFASTスコア3~5の軽度~中等度AD群であり、有意な点数の改善が認められた。GBS-Aの中で最も著明な改善が見られたのがGBS-A-3（自己に関する見当識）であり、全患者において有意な改善が見られ、その効果はAD患者で、より顕著であった。これらより、アロマセラピーはAD患者の知的機能に効果があり、特に最も効果があったのが軽度~中等度ADであったといえる。この傾向は、前調査（綱分ら、2003）と概ね同様であった。

ただ、今回の検討では、知的機能の改善が自己の見当識の改善等に限られ、やや効果が少なかった印象がある。前調査においては、GBS-A（知的機能）の中の多くの項目で改善があり、知的機能以外にもGBS-B（自発性）やGBS-E（運動機能）など、広く効果が見られていた。研究デザインの改善で、オイル使用量を極めて厳密に計量をしたところ、前調査の際、ややオイル量が多めになっていたことが分かった。このため、今回はアロマオイルの量が不十分だった可能性があると考えた。今後、オイル使用量をさらに多くして検討すれば、より広い効果が期待できる可能性がある。

嗅覚機能に関連する脳の領域は、中側頭葉にあり、ADで神経病理学的な変化を受けるとこ

ろである。AD患者においては、早期に内嗅皮質や、海馬などの領域に神経原線維変化が蓄積し、進行すると、扁桃や視床、視床下部、マイネルト基底核にも蓄積する（Braak & Braak, 1991, Gold et al, 2000）。嗅覚刺激の情報はこれらの領域でも処理される。これに相応してADでは病気の早期で嗅覚機能障害が進行するという仮説が支持されてきた（Peters et al, 2003）。

一方、ヒト海馬歯状回と側脳室脳室下帯では、生涯、神経細胞の発生が続いている（Eriksson et al, 1998）。この神経細胞発生の度合いは、様々な環境要因により左右されるという（Tanapat et al, 2001, Gould et al, 1997, Kempermann et al, 1997）。この新生神経細胞が認知機能において重要な役割を果たすという説もある（Shors et al, 2001, Macklis et al, 2001）。これらより、アロマセラピーの匂いによる刺激が、海馬における神経細胞の発生を促進し、認知機能に改善をもたらしたのではないかと考えた。

また、アロマセラピーの効果が、介護者の心身面を改善し、患者の知的機能の改善へとつながったのではないかという可能性も否定できないので、今回、Zaritを行ない、検証した。本来、Zaritとは家族の介護負担を評価するものであり、施設職員には最適といえないため、これを一部改訂して用いた。具体的には、「家族」を「患者さん」という単語に変え、「患者さんの便臭、

尿臭を不快に思いますか。」という項目と、「患者さんの前でついつい不快な顔をしてしまっていると思いますか。」という項目を付け加えた。Zaritの結果に有意差がなかったことより、介護負担は変化していないということであるので、介護者の介護負担の軽減が、患者の知的機能改善や患者評価に影響する可能性が否定できた。

臨床症状、血液一般検査、生化学検査等の結果より、副作用がないことがわかり、安全性も確認できた。

今回、アロマセラピーは、ADの中核症状に改善効果をもたらすことを見出した。アロマセラピーがADの知的機能を改善するという報告は今までになく、この報告が初めてのものである。アロマセラピーは安全、簡単で、誰でも行なえ、治療法のみならず新たな予防法となりえる可能性がある。具体的には、現在日本中で行なわれているデイサービス、デイケア、痴呆予防教室の一つのプログラムとして役立つと考えられる。今後は、臨床面と生物学的側面から、効果とメカニズムを検証し、方法論を確立していく必要がある。

本論文の内容は第23回日本痴呆学会で発表した。

文 献

1. American Psychiatric Association (1994) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed." American Psychiatric Association, Washington DC.
2. Arai Y, Kudo K, Hosokawa T, Washio M, Miura H, Hisamichi S (1997) "Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview." *Psychiatry Clin Neurosci*, 51: 281-287.
3. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK (2002) "Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa." *J Clin Psychiatry*, 63: 553-558.
4. Braak H, Braak E (1991) "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." *Acta Neuropathol*, 82: 239-259.
5. Eriksson PS, Perfilieva E, Eriksson TB, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998) "Neurogenesis in the adult human hippocampus." *Nat Med*, 4: 1313-1317.
6. Gold G, Bouras C, Kovari E, Canuto A, Glaria BG, Malky A, Hof PR, Michel JP, Giannakopoulos P (2000) "Clinical validity of Braak neuropathological staging in the oldest-old." *Acta Neuropathol*, 99: 579-582.
7. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1998) "Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress." *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 3168-3171.
8. Homma A, Niina R, Ishii T, Hasegawa K (1991) "Behavioral evaluation of Alzheimer disease in clinical trials: development of the Japanese version of the GBS Scale." *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 5: 40-48.
9. 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 (1991) 「改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成」. *老年精医誌*, 2: 1339-1347.
10. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997) "More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment." *Nature*, 386: 493-495.
11. 小林和歌子 (2004) 「アロマセラピー」. pp.10, 158-60, 172, 西東社, 東京.
12. Macklis JD (2001) "Neurobiology: New memories from new neurons." *Nature*, 410: 314-5, 317.
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology*, 34: 939-944.
14. Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P (2003) "Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults." *Int J Neurosci*, 113: 15-38.
15. Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lotsch J, Skarke C, Frolich L (2003) "Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques." *Am J Psychiatry*, 160: 1995-2002.
16. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L,