

図 17. 論理的記憶Ⅱ得点による MMSE 得点 27/28 の 2 群への ROC 曲線

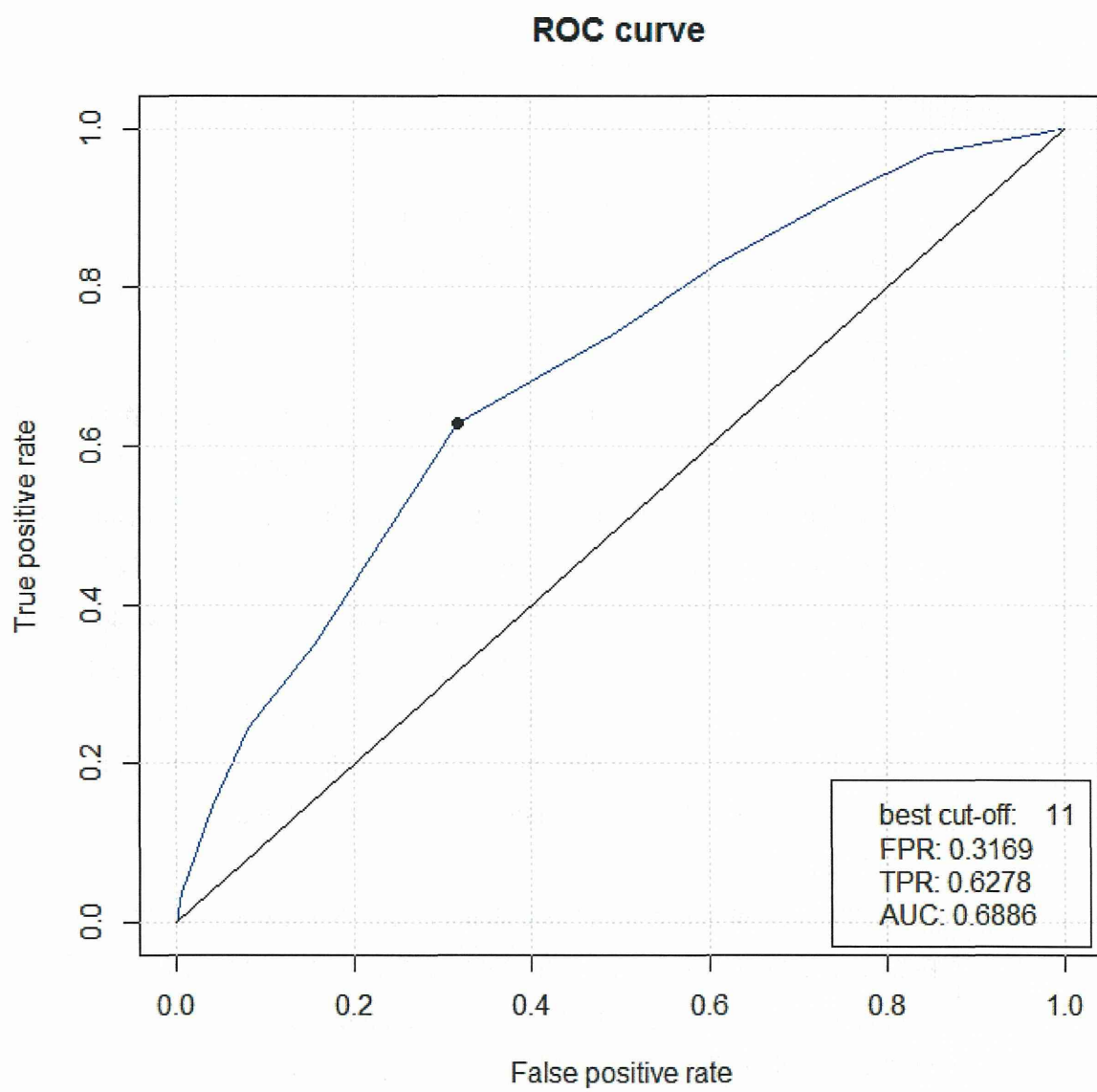


図 18. 数唱得点による MMSE 得点 27/28 の 2 群への ROC 曲線

分担研究報告書

画像診断と効果判定

認知機能正常者の VBM 用 MRI 画像データベースの作成とその特徴の検討

研究分担者 伊藤健吾

国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター長

研究要旨

生活機能賦活研究部のコホートの認知機能正常者の MRI 画像を、白質病変の重症度使って、(1), MRI の T2 および FLAIR で高信号を示す白質病変の重症度スコアにもとづいて、症例選択を行い、VBM(voxel based morphometry)画像統計用の正常対照群データベース（灰白質密度、白質密度）を作成した。(2)白質密度画像が、白質病変の重症度、被検者の年齢、神経心理学的スコアとどのように関係するかを検討することで、白質密度画像の VBM 処理を行うことの妥当性を検討した。

白質変化の軽症群では重症群と比較して、傍側脳室白質の白質密度が低下していた。また、傍側脳室白質密度と年齢との間に負の関係も認められた。

3D-T1 から得られた白質密度画像は、T2 や FLAIR で高信号を示す白質変化が反映されており、画像統計による評価の対象となり得る。

白質変化が軽度のものだけで作られた正常者データベースは、様々な解析の対照群として有用であることが期待される

A. 研究目的

生活機能賦活研究部のコホートの認知機能正常者の MRI 画像を、白質病変の重症度使って、(1), MRI の T2 および FLAIR で高信号を示す白質病変の重症度スコアにもとづいて、症例選択を行い、VBM(voxel based morphometry)画像統計用の正常対照群データベース（灰白質密

度、白質密度）を作成した。(2)白質密度画像が、白質病変の重症度、被検者の年齢、神経心理学的スコアとどのように関係するかを検討することで、白質密度画像の VBM 処理を行うことの妥当性を検討した。

## B. 研究方法

地域調査回答者 16276 名から、ランダムに抽出した 500 名の高齢者に、ダイレクトメールによる MR 検査受診の勧誘を実施した。実際に MRI 検査を実施した 218 例の画像から、次の条件に該当する症例を除外した。除外した条件は、

- ・ PD、脳血管疾患、認知症、うつ病の既往・現病歴
- ・ BADL 障害
- ・ 要支援・要介護認定
- ・ ペースメーカーを使用
- ・ 全般的認知機能低下（MMSE が 28 点未満）
- ・ 主観的な記憶低下の訴え
- ・ 客観的な認知機能低下
- ・ 抑うつが顕著ではない
- ・ 虚弱（NCGG 基準 2 項目以上該当）
- ・ 不鮮明画像（アーチファクト、欠損、セグメンテーション不良など）

これにより残った 87 例（の画像を対象として、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209)にもとづいて、白質病変のスコア、PVH (Periventricular hyperintensity), DSWMH (Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)のスコアをつけた。白質変化の軽症群 (Group1, PVH 0,I,II かつ DSWMH 0,1,2)と重症群 (Group 2, PVH III,IV かつ DSWMH 3,4)を選び出した。

灰白質密度および白質密度の画像は、VSRAD を用いて得た。画像統計は、spm を用いて実施した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認の下、インフォームドコンセントを得て、実施した。

## C. 研究結果

Group1 と Group2 の間には、PVH スコア、DSWMH スコアには、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。しかし、年齢、教育年数、MMSE スコア、論理記憶スコア（即時および遅延再生）に、統計学的に有意な差は認められなかった（表 1）。

Group2 では、Group1 と比較して、傍側脳室の深部白質領域に白質密度の有意な低下が認められた（図 1）。

Group1+Group2 では、年齢（図 2）、DSWMH スコアと深部あるいは皮質下白質密度との間に負の関係が認められた。

灰白質密度に関しては、明らかな傾向が認められなかった。

## D. 考察

Shinohara による白質病変のグレーディングは、Fazekas の白質グレードと上位互換性を持ち、PVH、DSWMH とともに、

2 以下を軽度, 3 以上を重度と見なされることが多い. 本検討でも, 同じ基準で, 両スコアとも 2 以下を軽度群(Group 1), 3 以上を重度群 (Group 2)とした.

Group 1 と 2 の間で, PVH スコアと DSWMH スコアとに有意差があるのは, 当然で, それ自体に意味はない. 年齢に有意差がなかったのは, オーバーラップが大きかったためと考えられる. また, MMSE や論理記憶のスコアに有意差がなかったのは, 認知機能正常者という条件下では, 白質病変がこれらスコアに大きな影響を及ぼしてないためと推測される.

Group 1 と比較して Group 2 とで, 深部白質の白質密度の低下が検出されたことは, 白質密度画像が, 白質変化を反映させる感度を有していることを示している. また同様の領域で, 年齢との関係性が認められたことは, 白質変化を介した年齢と白質密度が関連していることが推測される.

本検討の「軽度群(Group 1)」は, 認知機能正常で, 白質変化の少ない正常対照群として用いることができると考えられた.

本検討では, 灰白質に関しては, 明瞭な傾向が検出されなかった. 加齢性の灰白質密度の低下が, 前頭葉などで認められてもよいはずであるが, 検出されなかった原因に関しては, さらに検討を進め

る必要がある.

#### E. 結論

3D-T1 から得られた白質密度画像は, T2 や FLAIR で高信号を示す白質変化が反映されており, 画像統計による評価の対象となり得る.

白質変化が軽度のものだけで作られた正常者データベースは, 様々な解析の対照群として有用であることが期待される.

#### F. 健康危険情報

特になし.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ishii K, Ito K, Nakanishi A, Kitamura S, Terashima A. Computer-assisted system for diagnosing degenerative dementia using cerebral blood flow SPECT and 3D-SSP: a multicenter study. *Jpn J Radiol.* 2014 Jul; 32(7):383-90. Epub 2014 May 17
- 2) 加藤隆司, 伊藤健吾. 認知症診断におけるアミロイドPET, 日本医師会雑誌 2014;143, 354-355.

- 3) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2014; 90(9): 353-64.
- 4) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M, SEAD-J Study Group. Prediction of outcomes in MCI by using 18F-FDG-PET: A multicenter study. *J Alzheimers Dis*. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
- 5) Hatano K, Sekimata K, Yamada T, Abe J, Ito K, Ogawa M, Magata Y, Toyohara J, Ishiwata K, Biggio G, Serra M, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Suzuki H, Sawada M, Nomura M, Toyama H. Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides, [11C]CB184 and [11C]CB190, as a

PET tracer for 18 kDa translocator protein: direct comparison with [11C](R)-PK11195. *Ann Nucl Med*. 2015 Jan 24. [Epub ahead of print]

- 6) Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, Ito K, Ha-Kawa SK, Masuda Y, Sugibayashi K, Takahashi M, Kikuchi K, Katsuta N. Impact of injected dose and acquisition time on a normal database by use of 3D-SSP in SPECT images: quantitative simulation studies. *Radiol Phys Technol*. 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

- 1) Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Fukuda K, Takeda A, Washimi Y, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study group. Magnetic resonance imaging of the Locus Coeruleus in young, non-demented older adults, MCI, and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association International Conference 2014*, July 12-17 (12), 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 2) Nakamura A, Kato T, Yamagishi M,

- Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K, MULNIAD study group. Correlation between cortical excitability and local amyloid  $\beta$  deposition as evaluated by MEG and PiB-PET. Alzheimer's Association International Conference 2014, July 12-17 (16), 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 3) Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K. Influence of A $\beta$  deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus. hydrocephalus 2014, Sep 7, 2014, Bristol, UK
- 4) Kato T, Fujiwara K, Iwata K, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group. Brain atlas-based mean cortical SUVR for evaluation of positive/negative scan of PiB PET. The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka
- 5) Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, SEAD-J Study Group. Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI: A multicenter study "SEAD-J". The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka
- 6) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD. Longitudinal change of PiB accumulation with one year interval in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. 9th Human Amyloid Imaging, January 15, 2015, Miami, Florida, United States
- 7) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD. Estimated sample sizes for detecting a one-year change of mean cortical SUVR of PiB PET, Japan-China Nuclear Medicine Symposium in Okinawa, March 14, 2015, Naha.

- 8) 伊藤健吾. 認知症 PET (FDG とアミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認・保険適用に向けての戦略日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 2014年4月10日, 横浜
- 9) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 服部英幸, 桜井孝, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 局所 amyloid- $\beta$  蓄積と大脳皮質興奮性の変化: MEG と PiB-PET 併用による検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014年5月23日, 福岡
- 10) 倉坪和泉・加藤隆司・加藤公子・山岸未沙子・岩田香織・新畑豊・伊藤健吾・中村昭範. 高齢者の認知機能に影響すると予想される諸要因の検討. 第38回日本神経心理学会学術集会, 2014年9月26日, 山形
- 11) 藤原謙, 加藤隆司, 乾好貴, 伊藤健吾. サポートベクターマシンを用いた FDG PET とアミロイドマーカによる MCI から AD への移行予測に関する検討. 第 54 回日本核医学会学術総会, 2014年11月6日-8日, 大阪
- 12) 乾 好貴, 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司, Study Group SEAD-J, FDG-PET および MRI による aMCI から AD への移行予測診断能の検討: SEAD-Japan 5年間の追跡調査から. 第54回日本核医学会学術総会, 2014年11月7日, 大阪.
- 13) 藤原謙, 加藤隆司, 乾好貴, 伊藤健吾. FDG-PET, MRI 画像および神経心理データを用いた MCI の進行予測に関する検討. 第33回日本認知症学会学術集会, 2014年11月29日-12月1日, 横浜
- 14) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 堀部賢太郎, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 高齢者の認知機能に影響する要因の検討. 第33回日本認知症学会学術集会, 2014年11月29日-12月1日, 横浜
- 15) 乾好貴, 伊藤健吾, 藤原謙, 加藤隆司, Study Group SEAD-J, FDG-PET および MRI による amnesic MCI から AD への移行予測診断能の検討: SEAD-Japan 5年間の追跡調査, 第33回日本認知症学会学術集会, 2014年11月29日-12月1日, 横浜



16) 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 福田耕嗣, 武田章敬, 鷺見幸彦, 文堂昌彦, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 青斑核のMRI イメージング: 加齢性およびアミロイド関連性変化の検討. 第33回日本認知症学会学術集会, 2014年11月29日, 横浜

17) 加藤隆司, 岩田香織, 藤原 謙, 深谷直彦, 乾 好貴, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD. PiB PET 皮質平均 SUVR 値の縦断的变化検出に関する検討. 日本核医学会第80回中部地方会, 2015年1月31日, 名古屋大学医学部鶴友会館, 名古屋

18) 乾 好貴, 加藤隆司, 深谷直彦, 櫻井 孝, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田

章敬, 服部英幸, 遠藤英俊, 伊藤健吾, Probable DLB に対する DAT イメージングの初期的検討. 日本核医学会第80回中部地方会, 2015年1月31日, 名古屋大学医学部鶴友会館, 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者: 加藤隆司, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李 相侖, 原田健次, 斐 成琉, 堤本広大, 長谷川みち代

表 1 Group1 と Group2 の被検者の特徴

Group	Group 1			Group 2			p
	PVH $\leq$ 2 AND DSWMH $\leq$ 2			PVH $\geq$ 3 OR DSWMH $\geq$ 3			
n	73			14			
	mean $\pm$ SD	Min	Max	mean $\pm$ SD	Min	Max	
Age	74.3 $\pm$ 3.2	70	85	74.9 $\pm$ 3.9	70	84	
PVH	1.6 $\pm$ 0.7	0	2	2.5 $\pm$ 0.5	2	3	p<0.001
DSWMH	1.7 $\pm$ 0.5	0	2	2.9 $\pm$ 0.3	2	3	p<0.001
Years of school education	12.6 $\pm$ 2.6	8	18	13.1 $\pm$ 2.2	12	20	
MMSE	28.9 $\pm$ 0.7	28	30	28.6 $\pm$ 0.6	28	30	
Logical memory (immediate)	7.8 $\pm$ 1.4	4	10	8.4 $\pm$ 1.0	6.7	10	
Logical memory (delayed)	7.7 $\pm$ 1.5	5	10	7.8 $\pm$ 1.4	6	10	

図 1. 白質密度の群間比較

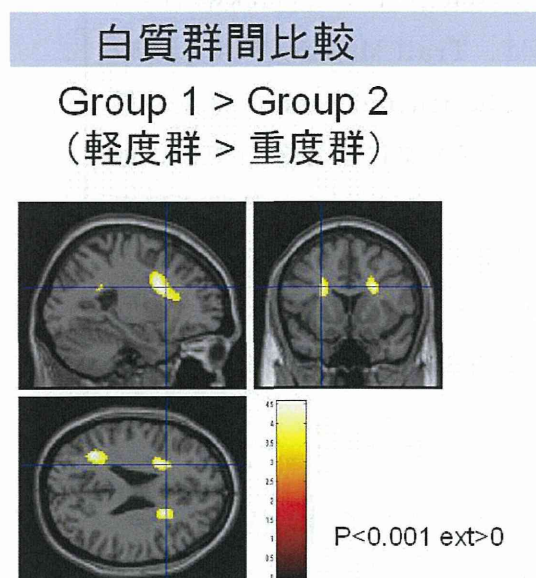
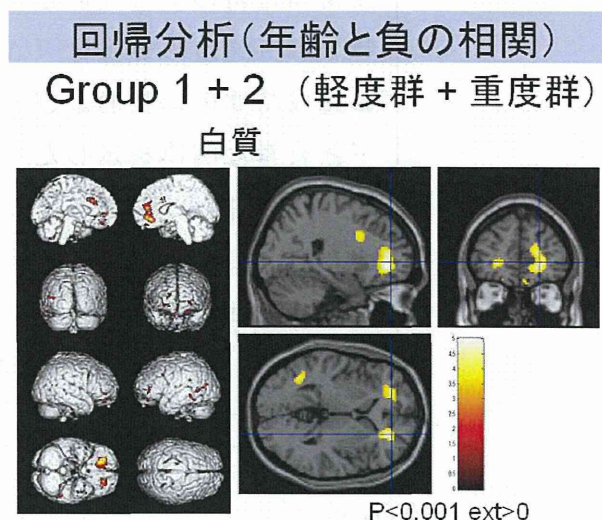


図 2 白質密度と年齢との相関関係



分担研究報告書

新規評価指標の開発

研究分担者 朴 眩泰

国立長寿医療研究センター 外来研究員

研究要旨 本研究では、dual-task 歩行能力が介入効果として有用な指標となり得るかを検証するとともに、軽度認知障害高齢者の新たな機能評価としての可能性を検討した。横断的なデータ解析において、通常歩行時の歩行速度と数字の逆唱課題（Backward-1, Backward-3）時の歩行速度の変化量（ $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$ ）は、Trail Making Test-partA の達成時間の延長および symbol digit substitution task の得点の低下と有意な関連を示した。また、経時的なデータによる分析では、健康講座（対照）群における  $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$  については、10 か月間の経過で有意な変化は認めなかったが、楽器演奏介入群においては、 $\Delta B3$  が 10 か月間の介入後で有意な改善を認めた。dual-task 条件での歩行速度は、MCI 高齢者におけるより高次の機能評価指標のひとつとなり得ると考えられた。

A. 研究目的

軽度認知障害（Mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者では、将来に認知症へ移行する危険が高く、多面的な認知機能や脳機能検査を駆使して、認知機能低下と関連する指標を探索し、危険因子の抽出可能な指標を検討していくことは重要な課題であると考えられる。

MCI 高齢者において、認知機能低下だけでなく身体機能低下も認知症発症の危険因子の一つとされており、特に歩行能力の低下が認知症発症のリスクを上昇さ

せると報告されている [Verghese, J et al. N Engl J Med 2002, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007]。また、高齢者の歩行能力は前頭前野の灰白質容量の減少と関連することが報告されている [Rosano, C et al. Age Aging 2012]。Dual-task 歩行能力は前頭前皮質を中心に役割を有する遂行機能と関連するものと考えられ、MCI 高齢者では特に dual-task 歩行能力が低下するとされている。認知機能評価として、面接形式にて紙面上で実施するものが一般的である

が、運動と認知課題を組み合わせた dual-task 下でのパフォーマンスは、一般的な認知機能評価では捉えられない変化を評価できる可能性が考えられる。

本研究では、地域在住の MCI 高齢者を対象に、dual-task 歩行能力が認知機能、特に遂行機能と関連しているのかどうかを横断的に検証した。さらに認知機能の維持改善を目的として、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れた楽器演奏による介入によって、dual-task 歩行速度が変化しうるのかを検証することで、MCI 高齢者の新たな機能評価としての可能性を検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象者

対象は「脳とからだの健康チェック 2013」に参加した 70 歳以上の地域在住高齢者のうち、多面的認知機能評価の結果から Peterson の基準に則り MCI に該当し、一般特性、歩行計測ならびに頭部 MRI 撮像を行い、すべてのデータが得られた者とした。本研究における解析では、認知機能低下の抑制を目的とした介入効果検証のためのランダム化比較試験に参加した 201 名のうち、楽器演奏群もしくは健康講座（対照）群に割り付けられ、10 か月後の事後評価を完遂した 104 名（楽器演奏群 52 名、対照群 55 名）のデータで分析した。

対象者には、研究の主旨や目的を口頭および文書にて説明をして、参加の同意が得られた。

### 2) 歩行計測

歩行計測路は 11m（加速路、減速路各 3m）とし、歩行路の中央 5m の歩行所要時間をストップウォッチで計測し、歩行速度を測定した。歩行条件は、通常歩行と、dual-task 歩行として歩きながら 100 から 1 ずつ逆唱を行う条件（B1）100 から 3 ずつ逆唱を行う条件（B3）の計 3 条件にて各々 1 試行とした。さらに、dual-task 能力の低下を表す指標として、以下の計算式より変化量を算出した。この値が低いことは、dual-task 歩行能力が低下していることを示す。

$$\Delta B1 = B1 \text{歩行速度} - \text{通常歩行速度}$$

$$\Delta B3 = B3 \text{歩行速度} - \text{通常歩行速度}$$

### 3) 認知機能評価

認知機能評価は、認知機能検査ツール National Center for Geriatrics and Gerontology- Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を用いて、Baseline 評価と、約 1 年後に post 評価として実施した。注意機能は Trail Making Test-part A (TMT-A)、遂行機能は Trail Making Test-part B (TMT-B) および symbol digit substitution task (SDST) を実施した。また、Baseline 調査と post 調査における各指標の変化量を算出した。

### 4) 解析

dual-task 歩行速度低下と認知機能の関連性を検討するために Baseline 評価時の  $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$  と各認知機能評価項目との Pearson の相関係数を検討した。また、楽

器演奏介入による効果を検討するため、楽器演奏群、健康講座群それぞれにおいて $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$ に対してpaired *t*-testを実施した。統計学的有意水準は0.05に設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

Baseline時の $\Delta B1$ は、TMT-Aの達成時間とSDSTにおいて有意な相関関係を認めた(TMT-A:  $r = -0.269$ , SDST:  $r = 0.248$ )。一方で、 $\Delta B3$ はTMT-Aの達成時間のみに有意な相関関係を認めた( $r = -0.196$ )。

paired *t*-testを用いて経時的な変化を調べた結果、対照群においては、 $\Delta B1$ 、 $\Delta B3$ ともに有意な差はみられなかった( $B1: p = 0.534$ ,  $B3: p = 0.213$ , 図1,2)。一方、楽器演奏介入群においては、 $\Delta B1$ に対して有意な介入効果がみられなかったが( $p = 0.783$ , 図1)、 $\Delta B3$ において有意に低値を示し、dual-task能力の改善が確認された( $p = 0.032$ , 図2)。

### D. 考察

Dual-task歩行速度の低下が、TMT-partAの所要時間の増加とSDSTの得点の低下と有意に関連した。また、対照群においては経時的な変化を認めなかったが、楽器演奏介入によりdual task歩行速度の低下が改善していることが示さ

れた。この結果から、dual-task条件下でのパフォーマンスの低下が、MCI高齢者における機能変化を捉える指標となり得ることが示唆された。

先行研究において、dual-task下での歩行能力の低下は、注意機能や遂行機能機能の低下と関連していることが報告されている[Doi T, et al. BMC neurol 2014; Al-Yahya E, et al. Neurosci Biobehav Rev 2011]。本研究においても、注意機能評価として実施したTMT-A、遂行機能評価として実施したSDSTと有意な関連性を示した。そのため、本研究で用いた、dual-task条件下と通常条件下の歩行速度の変化量はMCI高齢者における遂行機能および注意機能と関連する指標であることを示唆した。

本研究において、対照群では、10か月の経時的変化はみられなかったが、楽器演奏による介入により、dual-task歩行速度に改善がみられた。本研究における楽器演奏介入は、認知機能の維持改善を目的としており、特に、打楽器演奏と数唱を同時に行うなど、多重課題下での遂行課題要素を多く取り入れたプログラムで実施した。地域在住の健常高齢者を対象者において実施された先行研究において、多重課題を取り入れた音楽介入の結果、全般的な認知機能を評価したMini-Mental State Examinationの得点が向上したことを報告しており、音楽を用いた介入が高齢者の機能の向上に影響する可能性を示唆している[Hars M, et al. Age Aging 2014]。本研究では、dual-task条件下でのパフォーマンスが向

上したため、楽器演奏介入による介入効果として、通常実施される認知機能評価では捉えられない変化を評価することができるとする指標である可能性が示唆された。

#### E. 結論

高齢者における dual task 条件での歩行能力の低下は、遂行機能と関連性を示し、また楽器演奏介入により改善することが示された。dual task 条件での歩行速度という比較的簡易に測定できる指標が、MCI 高齢者における機能評価すべき指標のひとつとなり得る可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults. *Maturitas*, 78(1):62-66, 2014.
- 2) Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci*, 6(69): 1-9, 2014.
- 3) Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(4): 480-486.
- 4) Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 1(1): 1002, 2014.
- 5) Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *J Psychiatr Res*, 57: 149-156, 2014.
- 6) Uemura K, Shimada H, Doi T, Makizako H, Park H, Suzuki T. Depressive symptoms in older adults are associated with decreased cerebral oxygenation of the prefrontal cortex during a

- trail-making test. *Arch Gerontol Geriatr*, 59(2):422-8, 2014
- 7) Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Liu-Ambrose T, Park H, Lee S, Suzuki T. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the OSHPE. *J Am Med Dir Assoc*, 16(3): 194-199, 2015.
  - 8) Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatr Gerontol Int*, in press
  - 9) Yoshida D, Shimada H, Park H, Anan Y, Ito T, Harada A, Suzuki T. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int*, 14: 851-857, 2014.
  - 10) Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*, 62: 1-6, 2015.
  - 11) Hotta R, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Park H, Suzuki T. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. *Am J Health Behav*, 39(3): 294-300, 2015.
  - 12) Harada K, Lee S, Park H, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. Going outdoors and cognitive function among community-dwelling older adults: Moderating role of physical function. *Geriatr Gerontol Int*, in press.
- ## 2. 学会発表
- 1) Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Slow gait, mild cognitive impairment and fall: obu study of health promotion for the elderly. 2014 ISPGR World Congress, Vancouver, BC, Canada, June 30, 2014.
  - 2) Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Effects of Multicomponent Exercise in the Older Adults with

Mild Cognitive Impairment. 2014 Alzheimer's Association International Conference, Copenhagen, Denmark, July 14, 2014.

- 3) 朴眩泰, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 李相侖, 土井剛彦, 阿南祐也, 堤本広大, 原田和弘, 李成喆, 堀田亮, 裴成琉, 上村一貴, 中窪翔, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 虚弱高齢者の日常身体活動および行動特性と骨健康との関連性. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 4) 牧迫飛雄馬, Teresa LiuAmbrose, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 堤本広大, 上村一貴, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における身体活動, 海馬容量, 記憶の相互関連性. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 5) 李相侖, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 阿南祐也, 土井剛彦, 吉田大輔, 林悠太, 波戸真之介, 堤本広大, 上村一貴, 鈴木隆雄. 要支援, 要介護認定者を対象とした新しい IADL スケール開発の検討. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 6) 堀田亮, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 李相侖, 朴眩泰,

中窪翔, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における生活習慣と認知機能の関係. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.

- 7) 李成喆, 島田裕之, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 土井剛彦, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 伊藤忠, 原田和弘, 堀田亮, 裴成琉, 牧迫飛雄馬, 鈴木隆雄. 地域在住の高齢者を対象としたクレアチニンとうつ症状および認知機能との関連. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 8) 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 軽度認知機能障害と運動機能低下は相互作用により転倒との関連性が強くなるのか? 一歩行解析と認知機能評価による検討— 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 9) 原田和弘, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 裴成琉, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における外出頻度と認知機能との関係— 運動器機能による差異. 第49回日本理学療法学会大会, 横浜, 2014年5月30日.
- 10) 吉田大輔, 島田裕之, 朴眩泰, 阿南



祐也，伊藤忠，鈴木隆雄．地域高齢者における血清 IGF1 と全身筋量との関連．第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 5 月 30 日．

11) 中窪翔，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，上村一貴，堤本広大，阿南祐也，李相侖，朴眩泰，小野玲，鈴木隆雄．地域在住高齢者における睡眠関連因子と歩行指標との関係．第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 5 月 31 日．

12) 伊藤忠，島田裕之，吉田大輔，朴眩泰，阿南祐也，牧迫飛雄馬，久保晃，鈴木隆雄．高齢者における歩行効率と生活空間との関連．第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 5 月 31 日．

13) 堤本広大，土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，阿南祐也，上村一貴，堀田亮，中窪翔，朴眩泰，鈴木隆雄．自覚的疲労感と機能低下との関係 — 高齢期における年代別にみた特徴 — 第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 5 月 31 日．

14) 島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，李相侖，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，李成喆，堀田亮，原田和弘，裴成琉，中窪翔，上村一貴，伊藤忠，鈴木隆雄．高齢者におけるうつ症状と認知機能 BDNF と脳萎

縮との関係．第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 6 月 1 日．

15) 裴成琉，島田裕之，朴眩泰，牧迫飛雄馬，土井剛彦，李相侖，吉田大輔，堤本広大，阿南祐也，李成喆，堀田亮，原田和弘，中窪翔，上村一貴，伊藤忠，鈴木隆雄．日本の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能との関係．第 49 回日本理学療法学会大会，横浜，2014 年 6 月 1 日．

16) 土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，朴眩泰，堤本広大，鈴木隆雄．健忘型軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムの効果検証．第 4 回日本認知症予防学会学術集会，東京，2014 年 9 月 26 日．

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

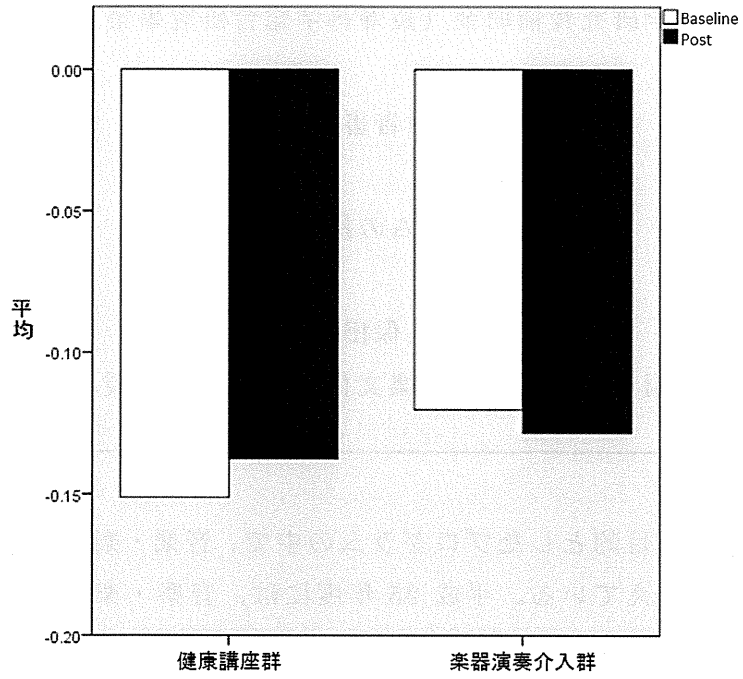


図1  $\Delta B1$  の Baseline および post の変化量

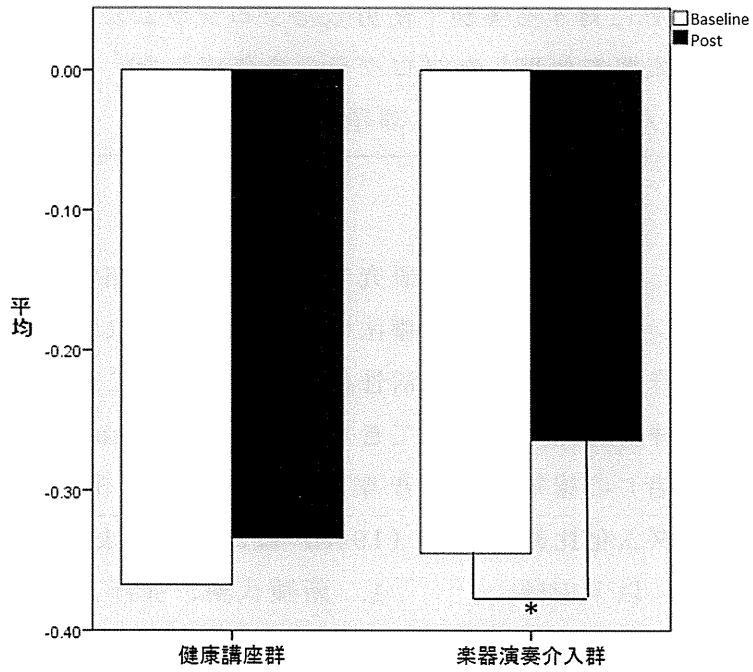


図2  $\Delta B3$  の Baseline および post の変化量

\*:  $p < 0.05$

分担研究報告書

学習プログラムの探索

研究分担者 久保田進子

名古屋芸術大学音楽学部音楽文化創造学科 教授

研究要旨

認知機能向上を目的としたプログラムの中で、音楽・楽器演奏を用いた研究が年々増えている。平成 25 年度には、音楽・楽器演奏を利用したプログラムの文献検証を実施した。結果、音楽・楽器演奏による軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者における認知機能の維持・向上に関して、可能性があることが健常高齢者に対する実験などから推察された。この結果をふまえ、平成 26 年度には、健常高齢者に対する実験で使用したプログラムに改良を加え、MCI 高齢者用の楽器を使用したプログラムを作成した。内容は、音楽の特性を考慮した能動的なリズム課題である。

A. 研究目的

本分担研究の目的は、トレーニング後にも趣味として継続できる音楽を介した学習プログラムを開発し、軽度認知障害を有する高齢者（MCI 高齢者）の認知機能向上に対する効果をランダム化比較試験にて検証することとする。以下では、音楽および楽器演奏を用いた介入について先行研究について検証し、開発したプログラムについて述べる。

B. 研究方法

音楽と脳の関係については、情動、リズム、記憶における音楽の役割に関する

研究や、障がいや認知症者における音楽療法の効果の検討がなされ、音楽が脳の活性化に有効であることが明らかにされてきた(Peretz I & Zatorre R.J. ed 2009). 音楽が人に与える作用を Altshuler (1948) は、以下のように述べている。

1. 新陳代謝、発汗、血圧、脈拍、内分泌、筋肉エネルギーに変化をもたらす。
2. 注意の集中、注意の範囲の拡大、
3. 行動の転移と変容、
4. 気分の変化（鼓舞的、沈静的）
5. 幻想的、知的側面の刺激

以上の作用のうち、MCI 高齢者へのプ

プログラムとしては、2の「注意の集中、注意の範囲の拡大」が特に必要と思われる。また、音楽の効用を利用したプログラムの内、一般的には以下の目標が立てられる。身体的機能の向上、感覚・知覚的機能の向上、情緒的機能の発達、認知的機能の発達、コミュニケーション能力の発達、社会的機能の発達、精神的安定・心理的充足感の獲得である。この一般目標の中から特に「認知的機能の発達」を考慮する必要があると思われる。では、如何なる課題を作るのかという問いに対して、当然のことながら柱になる「音楽の特性」を考えていかなければならない。

Thaut, M. H. (2006)は神経学的音楽療法の科学的根拠と臨床応用として「リズム、音楽、脳」の中で以下のように述べている。音楽の最も重要な正確のひとつは、厳密な時間的特性を持っている事である。音楽は時間の中でのみ展開する。また、音楽の2つの核心の面というところ、リズムとポリフォニーである。その中でもリズムは音楽の正式な意味の表出を構築する最も重要な構造的要素のひとつとなるのである。リズムは記憶を形作る (Mueller&Schumann 1894)の研究以来、韻律的にまとめる事によって、言語を記憶することが容易になる事が知られている。リズムは、聴取者の注意を音楽事象の知覚に向けさせる。また聴取者が、基本的なパルス単位から速度を感じるのは1分間に60から150の範囲である。(注：パルスとは、全く同じ刺激が時間的に等間隔で再起するものをいう)

また、小泉(1994)は音楽を時間的変

化の座標においてとらえるのが「リズム」や「楽式」とよばれる側面であり、「リズム」は音楽の諸要素のうち、特に音量(強さ)、音高、音色、同時的結合のしかた(和音など)、音源の位置などに時間的変化が見られる場合、その変化を何等かの規則性(反復、対照、模倣など)において捉えるものであると述べている。Thautもリズムには何らかの規則性が必要であるが、その最も簡単でわかりやすい例は、短い時間的単位が規則的にくり返すことであると記している。

次に認知リハビリテーションについての見解をまとめる。Cieceroneら(2000)は、クライアントの注意、視覚空間技能、言語、そして遂行機能の領域を治療することに焦点を当て、そしてまた、認知リハビリテーションの実践基準、実践ガイドライン、実践オプションを確立するため、多面的であり包括的、全人的な認知リハビリテーションプログラムに重点的に取り組んだ。

GordonとHibbard(1992)は、治療というものは注意力や集中力などのような最も基本的な技法から取り組み始め、そして記憶機能や口頭機能、言語機能、視覚空間的機能、そして社会的行動といったより複雑な技能へ進めていくというように、層をなして段階的に順序づけて行わなければならないと強調している。

SohlbergとMateer(1989)は、注意機能の臨床モデルを提案している。以下にそのモデルを紹介する。

1. 集中的「他の刺激を分離し、特定の刺激に反応する」能力