

## 長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告

### 軽度認知機能障害高齢者における 認知機能向上プログラムの開発と効果検証（22-16）

#### 主任研究者

島田 裕之 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター  
在宅医療・自立支援開発部 自立支援システム開発室（室長）

#### 分担研究者

加知 輝彦 国立長寿医療研究センター 病院（副院長）  
朴 眩泰 東京都健康長寿医療センター 研究所（研究員）

#### 研究要旨

本研究は、軽度認知障害を持つ高齢者を対象として、認知機能の低下抑制を目指した非薬物療法プログラムの開発と、その効果検証を目的とした。プログラムの開発のために、脳の活性化が期待できる活動を近赤外分光法を用いて検索した。その結果、全般的な認知機能が低下した高齢者では、認知課題遂行時の前頭前野における酸素化ヘモグロビン濃度が低かった。また、この酸素化ヘモグロビン濃度は運動介入によって向上したが、介入群と対照群間で有意差は認められなかった。また、課題遂行時の酸素化ヘモグロビン濃度の変化を鋭敏にとらえるためには、推定  $t$  値から離散ウェーブレット変換方法により  $t$  アクチベーションマッピングを行った結果、課題中の脳活動の活性領域を確認できた。今後は症例数を増やして脳活性化に有効な活動を再検討していく。

#### A. 研究目的

認知症の患者数は、団塊世代が今後 10～20 年の間に認知症の好発年齢を迎える 2025 年には約 320 万人になると推計され、社会保障費を急速に圧迫する事態は容易に想像できる。1998 年の認知症の推計患者数 150 万人に対して、認知症の発症を 2 年間遅らせることができた場合、期待患者減少数は約 16 万人と推計され、その経済効果は、5600 億円（医療費 1600 億円、介護費 4000 億円）もの負担を削減できると試算されている（国立長寿医療センター, 2002）。認知症の問題を解決するためには、医学的治療による疾病の治癒や予防が最終到達点となるが、現時点において根治的治療法は確立されていない。根治的治療法の開発研究とともに、今はじめられる認知症対策を検討することは、今後数十年間に急増する認知症高齢者への対策として、価値ある知見を提示できると考えられる。とくに、認知

症へ移行する危険性が高い軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）を有する高齢者の認知症発症遅延に関する課題は、緊急に対処することが必要である。しかし、この課題に対する科学的エビデンスの蓄積は乏しい現状にある。

本研究では、MCI 高齢者を対象として、認知機能の低下抑制を目指した非薬物療法プログラムの開発と、その効果検証を目的とした。プログラムの開発や効果検証のために近赤外分光法（near infra-red spectroscopy: NIRS）を用いて活動中の脳活動を測定し、脳の活性化を半定量的にとらえて分析、検討を行った。また、NIRS の時間解像度を向上させるための分析方法を検討した。

## B. 研究方法

本研究班では、NIRS を用いた言語流暢性課題遂行中の脳活動を測定し、その活動と関連する要因を検索する研究（島田、加知）と、NIRS の解析方法を検討する研究（朴）とが含まれた。

すべての研究対象者は MCI 高齢者とし、島田は、NIRS 測定値である酸素化ヘモグロビン濃度（oxygenated hemoglobin: oxyHb）を言語流暢性課題中に測定し、6 か月間の運動介入前後における変化を検討した。加知は、言語流暢性課題中の oxyHb と認知機能および日常生活の活動状況との関連を調べた。朴は、一般化線形モデルを用いて、言語流暢性課題中の時系列信号情報の変化から、近赤外線測定支店の正確な情報を把握することを目的として研究を実施した。

（倫理面への配慮）

### I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

- ・ 調査開始に先立って、当事者もしくは法的な後見人に趣旨・目的・考えられる不利益等を説明し、インフォームドコンセントを得た上で調査を開始する。
- ・ 調査対象者へのフィードバックのためデータ処理については連結可能匿名化にて行う。
- ・ 調査対象者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。
- ・ 同意の撤回は自由であり、不利益な扱いを受けない。
- ・ 研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その場合も調査対象者のプライバシーは守秘する。

### II. 研究等の対象となる者（本人又は家族）の理解と同意

- ・ 原則として対象者本人に文書と口頭で説明を行い、研究の目的や内容を理解した上で同意が得られた場合にのみ、調査を実施する。
- ・ 対象者本人にインフォームドコンセントを与える能力がない場合は、代諾者の同意を得る。
- ・ 理解と同意が得られた場合に、調査同意書に署名をもらう。

- ・ 調査を拒否した場合に、いかなる不利益も被ることはない旨を説明する。

### III 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

〈個人への不利益並びに危険性〉

- ・ 個人の結果は長寿医療センターで厳重に保管される。個人の結果が研究以外の目的で用いられることはなく、個人が特定されるような情報が公表されることは一切ない。また対象者が社会的不利益を被ることはない。

〈医学上の貢献の予測〉

- ・ 非薬物療法による認知症の予防方法については、まだはっきりとした知見が得られていない。認知症ではないが軽度な認知機能の低下を有する状態は、MCI と呼ばれ、認知症の前段階の状態として注目されている。このような MCI の高齢者を対象に脳活性化のためのプログラムが明確になれば、今後の認知症予防のプロトコル作成に極めて重要な意味をもつものと期待される。

### C. 研究結果

介入研究においては（担当：島田）、言語流暢性課題の得点は、介入により主効果が認められず（ $p=0.900$ ）、交互作用が認められ（ $p=0.016$ ）、介入群において有意な効果が認められた。また、 $\Delta\text{oxyHb}$ （介入前後の  $\text{oxyHb}$  の差分）は主効果が認められ（ $p=0.001$ ）、交互作用は認められなかった（ $p=0.919$ ）。

認知機能および活動と NIRS との関連では（担当：加知）、 $\text{MMSE}\leq 24$  の認知機能が低下した高齢者に比べて、 $\text{MMSE}\geq 28$  の認知機能が維持されている高齢者では、WFT 遂行中の左下前頭領域の  $\text{oxyHb}$  が有意に高い結果であった。一方、習慣的な活動を維持している者とそうでない者で  $\text{oxyHb}$  を比較した結果、両群間で有意な差を認めなかった。

NIRS の時系列信号処理においては（担当：朴）、推定  $t$ -値から離散ウェーブレット変換方法により  $t$  アクチベーションマッピングを行った結果、課題中の脳活動の活性領域を確認できた。

### D. 考察と結論

介入研究で用いた多面的な運動介入は、MCI 高齢者の前頭葉機能である言語流暢性課題の得点に対して有効性を認めた。この効果が脳機能の活動状態の向上と関連するか NIRS を用いて検討した結果、両群ともに介入後に  $\Delta\text{oxyHb}$  が向上し、交互作用は認められなかった。この結果から、介入群では、前頭前野の活動上昇とともに他の部位の活性が向上して言語流暢性課題の得点が向上した可能性が考えられた。

認知機能と脳活性化との関連では、認知機能が高い高齢者において高い脳活性を示し、NIRS により課題遂行中の脳活性化の差異を測定することが可能であると考えられた。また、課題遂行中の脳活性化の低下は認知機能の低下と関連することが示唆された。しかし、活動状態と脳活性化との関連は認められず、今後の研究課題であると考えた。

時系列信号処理においては、**interpolation** と **interpolating kernel** を考慮した測定区間の **t**-値の **p-value** を明確に求めることにより、近赤外分光法の限界である、測定反応に対する脳活性領域の観察できることが可能であると考えられた。この結果により、早く変化する脳内の生理学的反応をより詳しく測定・観察することと、かつ実験課題中の信号情報を正確に理解することができ、多様なタスク中の脳内での複雑な生理学的反応の原理を把握できると考えられた。

#### E. 健康危険情報

本研究では MCI 高齢者を対象として運動介入の実施前後で NIRS 測定を実施した。運動介入には、有酸素運動や筋力トレーニングが含まれ、運動中の転倒事故や血圧上昇が予想できた。それらの危機管理対策として、対象者の選定の段階で、現病歴、既往歴や血圧を確認し、運動の実施に危険を伴う者は対象から除外した。また、検査や介入の実施には十分な人的配備をして事故の予防に努めた。6 か月間の介入期間中に事故は発生しなかった。NIRS 計測に関しては、非侵襲生体計測であり、特段の問題は存在しないが、計測時間が長時間に渡るとプローブの接触面に疼痛を感じる場合もある。疼痛が生じた場合には計測を中断する旨を対象者に伝えた上で測定を実施したが、それによる中断者は存在しなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 島田裕之，鈴木芽久美，牧迫飛雄馬，土井剛彦，吉田大輔，鈴木隆雄. 歩行時の脳活動—FDG PET による検討—. 第 46 回日本理学療法学会大会, 5 月 28 日, 宮崎.
- 2) 土井剛彦，牧迫飛雄馬，島田裕之，吉田大輔，鈴木隆雄. 認知障害を有する高齢者における dual-task 歩行. 第 1 回日本基礎理学療法学会学術集会, 5 月 26 日, 宮崎.
- 3) 牧迫飛雄馬，島田裕之，土井剛彦，吉田大輔，伊藤健吾，加藤隆司，下方浩史，鷺見幸彦，遠藤英俊，鈴木隆雄. 二重課題条件下での反応時間と認知機能および脳萎縮との関連. 第 46 回日本理学療法学会大会, 5 月 27 日, 宮崎.
- 4) 土井剛彦，島田裕之，牧迫飛雄馬，吉田大輔，伊藤健吾，加藤隆司，下方浩史，鷺見幸彦，遠藤英俊，鈴木隆雄. 高齢者における歩行指標は脳萎縮と関係するのか？—MRI と 3 軸加速度計を用いた検討—. 第 46 回日本理学療法学会大会, 5 月 27 日, 宮崎.
- 5) 吉田大輔，島田裕之，牧迫飛雄馬，土井剛彦，伊藤健吾，加藤隆司，下方浩史，鷺見幸彦，遠藤英俊，鈴木隆雄. 地域高齢者における内側側頭葉の脳萎縮と日常生活活動との関係. 第 46 回日本理学療法学会大会, 5 月 27 日, 宮崎.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし