

## 非薬物療法は、認知症患者の脳を変える

鳴原良仁 1,2) 保子英之 1) 品田慶太 3) 岡田豊治 4) 鎌田一 2)

- 1) 北斗病院精密医療センター
- 2) 北斗病院脳神経外科
- 3) 十勝自立支援センター 介護老人保健施設かけはし
- 4) 北斗病院臨床検査課

### 訳注

ここでいう「非薬物療法」は、「リハビリテーション」もしくは「認知症ケア」と、同じ意味だと考えてください。

### 要約

非薬物療法は、認知症患者における認知機能障害(訳注：中核症状)や行動心理症状(訳注：周辺症状)を改善するが、その神経学的な仕組みは、よく分かっていない。この観察研究においては、21人の認知症患者が、数か月間にわたり、非薬物療法を受けた。非薬物療法が、安静時脳活動に与える影響を評価するために、患者は非薬物療法の期間に二度、脳磁図検査を受けた。加えて MMSE-J(訳注：認知機能を評価する検査の一種)と DBD-13(訳注：行動心理症状を評価する検査の一種)を用いて、認知機能や行動心理症状を評価した。非薬物療法の期間の後で DBD-13 に有意な改善はみられなかったが、MMSE-J は有意な改善を示した。脳磁図のデータによると、右側頭葉と紡錘状回におけるアルファ活動が減少し、右角回における低ガンマ活動が増加していた。また行動心理症状を反映する DBD-13 のスコアの変化は、運動感覚野のベータ活動と相関を示した。これらの知見は、非薬物療法が健康な者や認知症のリスクのある患者において、脳活動を変化させるという先行研究に一致している。今回の結果は、認知症患者の脳にも、変化する能力があり、そのことが非薬物療法の効果に対応していることを示している。非薬物療法は、認知症患者の生活の質を向上させることができるかもしれない。

### 序文

認知症は、脳疾患によって生じる認知機能や行動・心理症状の悪化を特徴とした、慢性かつ進行性の症候群である。現在のところ、認知症の進行を食い止める薬は、あまりない。認知症と診断された時点では、既に脳は深刻なダメージを受けており、健康な状態に戻ることは難しいと考えられている。だから、認知症には至っていない認知機能低下(CIND)や軽度認知障害(MCI)の患者に対する、早期診断早期介入が重要である。最近の研究によると、非薬物療法によって、MCI の患者は正常な認知機能に戻ることが可能であることが明らかになっている。神経画像検査(NeuroImaging)による研究によると、高齢者においても、非薬物療法によって脳の神経可塑性を賦活することが分かっている。このことは、認知症における早期診断、

早期介入の重要性を支持している。

一方で、非薬物療法による改善効果は、CIND や MCI の患者に限った話ではない。臨床医やセラピストは、非薬物療法によって、認知症患者の認知機能や行動が改善することをしばしば経験している。しかし、非薬物療法の改善効果の機序は、まだよく分かっていない。

介護老人保健施設（老健）は、病院と、家や老人ホームの中間的な施設で、病院への入院期間を減らすため、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士が非薬物療法やケアを提供する施設である。身体の状態は病院に入院するほど悪くはないものの、認知機能の問題などもあって、そのまま自宅に帰ることは難しい認知症患者は、しばしば老健に入所する。老健においての主な目的は、自宅に帰ることができるように、患者の身体機能等を改善することである。認知機能を改善することは、第一の目的ではないが、老健における認知症患者の認知機能や行動心理症状（BPSD）が改善することは、しばしば経験される。これらの経験に基づき、医師やセラピスト達は、認知症患者もまだ脳に回復力を持っているのではないかと、という印象を持っている。しかし、このことを裏付ける証拠はほとんどない。この研究では、我々の老健から、21人の認知症患者に参加していただいた（訳注：後の分析の過程で、3人のデータが除外されることになる）。数か月間の非薬物療法を受け、その期間に二回、安静時脳活動を脳磁図（MEG）で測定した。その二回の脳磁図データを比較することで、非薬物療法が認知症患者の安静時脳活動をどのように変化させたかを調べた。

## 結果

### 行動指標

MMSE-J のスコアの平均は、非薬物療法開始時に、 $12.4 \pm 6.6$ 、終了時に  $14.4 \pm 7.8$  だった（表 1）。10人の患者でスコアは増加し（認知機能は良くなり）、5人で減少、3人で変わらなかった。グループ全体としての平均スコアは有意に改善していた。MMSE-J のスコアは、患者の年齢、非薬物療法の期間、初回スコアのいずれとも相関を示さなかった。このことから、この患者群においては、非薬物療法は認知機能を改善させ、それは患者の年齢や、認知機能障害の重症度とは関係がなかった。

DBD-13 の平均スコアは、非薬物療法開始時に  $10.6 \pm 10.8$ 、終了時に  $9.9 \pm 11.1$  だった。12人の患者でスコアは減少（行動心理症状は改善）し、4人で増加し、2人で変わらなかった。グループ全体としての平均スコアは有意な変化を示さず、患者の年齢、非薬物療法の期間、初回スコアのいずれとも相関を示さなかった。

MMSE-J と DBD-13 のスコアは、開始時、終了時ともに負の相関を示した。しかしそれらの変化の間には、相関がなかった。

### 安静時脳活動の変化

各周波数帯ごとに、二回の測定の間で、信号源強度を比較した。

右側頭葉において、アルファ 1 とアルファ 2 が減少し、アルファ 2 は右の紡錘状回でも減少した（図 1、2）。さらに右の角回において、低ガンマが増加した。他の周波数では有意な変化は見られなかった。

脳磁図の信号強度の変化と、行動指標（MMSE-J と DBD-13）の変化の関係を調べると、右の運動感覚野のベータが、DBD-13 の変化と正の相関を示した。他の相関は見つからなかった。このことは運動感覚野のベータの減少は、行動心理症状の減少に対応していることを示している。

非薬物療法の効果が、脳血管性認知症とアルツハイマー型の認知症の間で異なるかどうかを調べるために、信号源強度の変化量の平均値を求めた（図 2）。多少の違いはあれど、両者の変化はいくつかの領域で重複

していた。アルツハイマー型認知症では、有意な信号強度の変化を示したが、脳血管性の場合は統計的有意には達しなかった。

## 考察

この研究では、大きく二つの発見があった。(1) 認知症においても、非薬物療法は認知機能の改善を示した。(2) 非薬物療法の前後で、右半球の安静時脳活動が変化しており、その一部は行動心理症状の変化に対応していた。

これまでは、認知症患者の脳はダメージが大きく、神経可塑性を失っていると考えられていた。このことが、認知症の患者が薬物療法に反応しない理由とされていた。この考えは、非薬物療法によって、CIND や MCI の患者が認知機能の回復し、また神経画像検査が、これらの患者には神経可塑性が保たれているという事実によって支持されてきた。この研究は、この考え方を認知症患者に適用させた。この研究において、認知症患者は非薬物療法に対して反応を示し、認知機能が改善した。この改善は年齢にも、非薬物療法前の重症度とも関係なかった。このことは、非薬物療法の効果は、若い患者や軽症の患者に限定されないことを示している。先行研究によると、病理的变化は必ずしも臨床症状に対応しないとされる。つまり、病的にダメージの小さい脳でも重篤な認知症を示すこともあれば、その逆もあり得る。このことを踏まえれば、認知症の患者の中にも、CIND や MCI の患者のように、機能回復をする潜在能力がある人がいると考えるのは、もっともな事だろう。

先行研究によると、非薬物療法は、健康な高齢者において、良い効果があることが示されている。このことから、非薬物療法の効果は、認知症を生じる脳疾患の病理とは関係が無いことが分かり、脳血管性やアルツハイマー型のような、異なるタイプの認知症にも効果的であることが言える。これは、非薬物療法における新しい考え方、すなわち、患者の原因疾患の背景にある病的な変化や神経学的な変化よりも、患者一人一人の持つ能力に注目するという考え方に一致している。この研究においては、非薬物療法は、脳血管性認知症にもアルツハイマー型認知症にも、似たような変化をもたらすことを示した。この研究の主要な結果は、病理の違いを超えた、非薬物療法に共通な変化を示している。非薬物療法は、脳疾患による脳機能障害を代償するために、神経可塑性や神経ネットワーク効率の変化を起こすのだ。

健康な高齢者を対象とした MRI を用いた先行研究では、非薬物療法は中心後回、右の海馬、上側頭回の灰白質の密度を変化させた。中心後回の灰白質の密度は、非薬物療法によって変化し、この変化量は、非薬物療法の効果に相関した。中心後回は運動感覚野の一部であり、加齢や認知症の影響を受け、その変化は皮質下の変化に関係している。この研究ではベータ活動の強度の変化が、行動心理症状の変化に対応していた。ベータ活動は GABA 神経活動に関係しており、GABA 神経活動は、行動心理症状や神経可塑性に関係している。であるから、運動感覚野のベータ活動の変化が、非薬物療法によって生じた脳全体のネットワークの変化を通じて起こった、神経可塑性や神経ネットワーク効率の変化を反映しているというのは、もっともらしい話である。

健康な高齢者を対象とした fMRI を用いた研究では、非薬物療法は前頭葉、頭頂葉、皮質下、後頭葉、視床、尾状核を含めた広いネットワークを変化させることを明らかにしている。MCI 患者を対象とした、fMRI を使った別な研究では、非薬物療法は、前頭葉、側頭葉、頭頂葉を含む大規模なネットワークを変化させることを示している。この研究では、右の側頭葉と右の紡錘状回のアルファ活動が変化した。アルファ活動の主要な部分は、皮質と視床の相互ネットワークにより生成される。先行研究によれば、非薬物療法は視床を含む大規模ネットワークを変化させる。側頭葉と紡錘状回は、解剖学的に海馬に近く、右の海馬は認知症に関連した精神症状に関係している。非薬物療法は、行動心理症状を効果的に減少させるので、

非薬物療法が右側頭葉や紡錘状回のアルファ自発活動を変化させるというのは、理にかなっている。

fMRI を用いた、アルツハイマー型認知症を対象とした研究では、非薬物療法が右の角回や左の舌状回の前方の活動を変化させることが示されている。この研究では、非薬物療法によって、角回のガンマ活動が変化している。角回は脳のネットワークのハブの一つであり、様々な認知機能に影響を与える。角回は頭頂葉に属し、頭頂葉は加齢や認知症の影響を早い段階から受ける。角回到障害があると、行動心理症状に似た症状を生じる。ガンマ活動は GABA 神経系の活動に関係しており、GABA 神経系の活動低下は、低い認知機能に関係している。このことから、角回でのガンマの減少は、認知機能の低下を代償するために、非薬物療法によってもたらされた神経ネットワーク効率の変化を反映しているのではないかと考える。

この研究において我々は、MRI や fMRI ではなく脳磁図を用いた。脳磁図は非侵襲神経画像検査で、脳活動の背景にあるシナプス伝達を捉えることができるので、認知症に伴う脳活動の変化に敏感である。認知症研究において、脳磁図は様々な点で有利である。実際問題、認知症患者に MRI 検査を行うことはしばしば困難であり、危険を伴う。例えば、患者が意図せず金属を MRI に持ち込むことがある。これは MRI が生じる強い磁場のため、極めて危険である。また緊急時に非常停止をして患者を救出するのに、10秒程度要する。さらに、多くの患者は MRI が出す爆音のため検査を嫌がるし、狭い空間に押し込められじっとしていないといけないう事にまいてしまう。脳磁図の場合は、磁場も音も出さない。患者はがっちり固定されることもないし、測定中にそばに付き添い人が立ち会うこともできる。全ての検査は準備も含めて10分以内に終わり、何か起きたら、いつでも非常停止できる。加えて、脳磁図を使うことで、てんかん性活動を検出する機会を得ることもできる。認知症の患者の 10-22%は、てんかんを合併している。高齢者のてんかん発作は、非けいれん性であるため、診断が難しい。実際この研究では、21人の患者のうち2人が、脳磁図検査において、てんかん性活動を呈したため、解析から除外された。これらの患者は抗てんかん薬による治療を受けることができるかもしれない。これらのことから、この研究は脳磁図が認知症研究において、理想的な神経画像検査であることを、改めて示している。

この研究には、五つの制限事項がある。

(1) 患者の認知症の背景にある脳疾患の病理が不均一である(脳血管性やアルツハイマー型が混じっている)。このことから、非薬物療法がそれらの病理にどのような影響を与えたのかを知ることが難しい。しかし、非薬物療法の効果は、図2や表3に示した通り、病理学的変化とは関係が無い。非薬物療法は、本質的に不均一な認知症一般に作用するのだ。(2) この研究では個人間因子、つまり年齢や性、遺伝子型、認知症の原因疾患、非薬物療法の種類には言及していない。この研究は、非薬物療法が脳活動を変化させるかどうかを扱っており、個人内の認知、行動・心理症状と、神経活動の関心に注目している。個人間因子は、別な研究として扱われるべき事柄である。(3) この研究は観察研究なので、対照群を設定していない。であるから、可能性として、今回捉えた脳の活動変化は、非薬物療法の効果ではなく、認知症の自然経過だと解釈することもできるかもしれない。しかし、ベータ活動が DBD-13 のスコアの変化と相関しており、また非薬物療法の期間と脳活動の変化に相関が無いことから、脳活動の変化が非薬物療法に関係していると考えるのが自然だろう。(4) 研究対象患者数が限られている。そのため、私たちはこの研究の結果が、全ての認知症患者に対して一般化できるとは言わない。ここで示したことは、少なくとも一部の認知症患者は、非薬物療法によって、脳機能を改善させ、脳活動を変化させる可能性があること。そして、そのことは過去の研究で明らかにされている、健康な高齢者や認知症予備軍の人と同じであるということである。(5) 脳活動の信号強度変化は、認知機能スコア(MMSE-J)と相関を示さなかった。MMSE は異なった認知機能を対象とした 11 項目の設問で構成されている。どの項目が変化したかは、患者によって異なるし、MMSE-J の変化と認知機能の変化に線形性が無いかもしれない。つまり、スコアが 25 から 26 に変化する

ることの意味が、15から16へ変化する意味よりも大きいかもしれない。またその二つの変化の背景にある脳の変化領域が異なるかもしれない。不均一な改善と、非線形性が、脳磁図と MMSE-J の間の統計的有意な相関を検出する障害になったと考える。

以上、まとめると、非薬物療法は、自発脳活動を変化させ、認知症の症状を改善した。それらの変化は神経可塑性に起因しており、このことは認知症前段階に限定された話ではない。認知症患者は、非薬物療法によって改善する可能性があるので、医師やセラピストは、認知症患者のケアに、もっと注意を払うべきである。

## 方法

論文参照のこと