

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：22605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17811

研究課題名（和文）音楽の認知症予防・進行抑制作用の機序の解明と音楽療法プログラムの開発

研究課題名（英文）To understand the mechanisms of action of music in preventing and inhibiting the progression of dementia and to develop music therapy programmes

研究代表者

田部井 賢一（Ken-ichi, Tabei）

東京都立産業技術大学院大学・産業技術研究科・助教

研究者番号：60609684

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、認知症高齢者を対象に音楽による進行抑制作用の機序と、健常高齢者を対象に音楽による認知症予防の機序を、脳画像と神経心理検査のデータから示し、そこで構築したデータベースに基づいた音楽療法プログラムを作成することが目的であった。本研究費によって行なった健常高齢者や認知症高齢者を対象とした研究では、介入前の認知機能や脳容積がどのように保たれているかが重要なファクターであることがわかってきた。また音楽療法のプログラムに関しては、残存機能によって遂行できるプログラムであることが重要なファクターであることがわかってきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、認知症高齢者の増加に伴い、音楽療法の効果を科学的に明らかにすることであった。既存の症例報告には多くの症状改善例があるが、その機序は不明であった。本研究では、脳画像と神経心理検査のデータを使用して、音楽が進行抑制作用や認知症予防にどのような影響を与えるかを示すことを目指した。また、音楽療法プログラムの構築も重要な目標であった。健常高齢者や認知症高齢者を対象とした研究から、介入前の認知機能や脳容積が重要な要素であることが分かってきた。これらの知見は、認知症の予防や治療において基礎となる情報を提供し、現代社会においてますます増える認知症高齢者のケアに役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study will use brain imaging and neuropsychological test data to demonstrate the mechanisms of music-induced inhibition of progression of dementia in participants with dementia and the mechanisms of music-induced prevention of dementia in healthy older people, and will develop a music therapy programme based on the established database. Studies of healthy older people and people with dementia funded by this research grant showed that the maintenance of cognitive function and brain volume prior to intervention is an important factor. It found that an important factor in music therapy programmes is that the programmes can be delivered with residual function.

研究分野：認知症医療学

キーワード：認知症 音楽療法 神経心理検査 脳イメージング

1. 研究開始当初の背景

認知症患者とその前段階である軽度認知障害の高齢者は 800 万人を超え、10 年後には 65 歳以上の 3 人に 1 人が認知症患者とその予備軍となる。音楽は妄想や興奮状態など、認知症の心理症状の緩和に対する非薬物療法として、老人ホームやデイサービスなどで頻繁に使用されている。症状改善に関する症例報告は多数発表されているが、その機序はほとんどわかっておらず、医学的に妥当な方法を用いて音楽の有効性を明らかにすることは、根本治療薬がなく患者数が激増している現代社会において急務となっている。

2. 研究の目的

本研究では、認知症患者を対象に音楽による進行抑制作用の機序と、健常高齢者を対象に音楽による認知症予防の機序を、脳画像と神経心理検査のデータから示し、そこで構築したデータベースに基づいた音楽療法プログラムを作成する。

3. 研究の方法

認知症患者と健常高齢者を対象に音楽療法を施行し、脳画像撮像、神経心理検査を実施し、経時的变化を検討する。

4. 研究成果

本研究費によって行なった健常高齢者や認知症患者を対象とした研究では、介入前の認知機能や脳容積がどのように保たれているかが重要なファクターであることがわかってきた。また音楽療法のプログラムに関しては、残存機能によって遂行できるプログラムであることが重要なファクターであることがわかってきた。具体的には、認知機能については Mini-Mental State Examination (MMSE)、レーブン色彩マトリシス検査 (RCPM)、論理的記憶の即時/遅延再生 (LM- /)、語想起 (動物名、語頭音)、Trail-Making Test (TMT) A/B、立方体模写、脳容積については脳 MRI の T1 強調画像を用いることで残存機能を測り、そこから対象者が遂行可能な音楽療法プログラムを作成することが重要であることが示唆された。

運動は多くの観察研究により、認知症や Alzheimer 型認知症の発症率の低下と関連すると報告されている。定期的な運動は、高齢者の認知症の予防、あるいは高齢者の認知機能の低下を抑制すると多くの観察研究において示されており、積極的に推奨されている (日本神経学会, 2017)。さらに、運動に認知機能訓練の組み合わせることでさらに効果が見られることが示されている (Fabre et al., 2002; Oswald et al., 2006; Shatil, 2013)。

Tabei et al. (2017)の対象は地域在住の健常高齢者 207 名であった。運動教室への参加を希望した 166 名を二群 (音楽体操群、体操群)に分けた。また 41 名は介入をしないコントロール群とした。プロのインストラクターの指導のもと、週 1 回各 1 時間の運動を 1 年間行った。

介入として音楽体操には、音楽伴奏のついた体操を用いた。体操には、運動の内容は音楽体操と同一だが、音楽伴奏の代わりに太鼓によるビートのみを鳴らしたものを用いた。音楽体操群と体操群は介入前後に、コントロール群は 1 年間隔で 2 回、神経心理検査と脳 MRI 検査を行った。

神経心理検査として MMSE、RCPM、RBMT、語想起、TMT-A/B、立方体模写を実施した。

脳 MRI 検査として 1.5T の T1 強調画像を撮像した。得られたデータから SPM12 を用いて脳形態計測を行った。

すべての検査が実施できた音楽体操群 51 名、体操群 61 名、コントロール群 32 名を解析の対象とした。神経心理検査では、音楽体操群の視空間認知機能がコントロール群に比し有意に改善した。脳形態計測では、音楽体操群の前頭葉と聴覚野、体操群の前頭葉の容積が介入前に比し介入後に増加した (FWE $p < 0.05$)。音楽体操群と体操群の前頭葉と海馬の容積がコントロール群に比し維持・増加した。有酸素運動により海馬の容積が増加することが示されているが (Erickson et al., 2011)、音楽伴奏が付くことで海馬だけでなく前頭葉の容積が維持・増加することがわかった。音楽体操群 > 体操群 > コントロール群の順に前頭葉容積の維持・増加が見られたことから、音楽体操は、健常高齢者の認知機能の改善とともに、前頭葉容積を維持・増加させることが明らかとなった。

Tabei et al. (2017)は、認知症の予防および進行抑制に対する有酸素運動の効果を示してきた。さらに認知訓練と組み合わせた運動が、運動のみよりも認知機能に効果をもたらすことを示してきた。これまでに、音楽に合わせた体操 (音楽体操)が、体操のみよりも健常高齢者の視空間認知に効果をもたらし、広範な脳形態変化をもたらすことを示した。

非薬物療法の効果の予測因子に焦点を当てた研究はほとんどない。予測因子が明らかとなることで、介入の影響を弱める因子を考慮し、より標的化された非薬物療法を提供することが可能になるかもしれない。実際、患者背景および重症度などの臨床情報が、非薬物療法の効果に影響することを先行研究は示してきた。しかし、非薬物療法の効果に影響を及ぼす神経心理学的因子ならびにその神経基盤はわかっていない。さらに、先行研究はランダム化比較試験によって異なる非薬物療法を比較していない。

健常高齢者に対する体操の効果の予測因子を明らかにするために、神経心理検査と脳形態計測により介入前の認知機能と脳容積を調べた。地域在住の健常高齢者を、音楽と運動を組み合わせたエクササイズを行う群（音楽体操群）と、運動のみを行う群（体操群）に分け、1年間介入を行った。解析対象者は、1年間の介入に75%以上参加できた健常高齢者112名（女性101名、音楽体操51名、体操61名、平均年齢71.4±4.4歳、MMSE 27.7±2.1）であった。1年後のMMSEの成績から改善・維持群99名（音楽体操47名、体操52名、MMSE +1.3±1.8）と非改善群13名（音楽体操4名、体操9名、MMSE -2.8±1.1）に分けた。介入前の改善・維持群と非改善群のMMSEは差がなかった（ $p = 0.30$ ）。介入前の改善群の認知機能は、語の流暢性と図形の模写の成績が非改善群に比し良かった。多変量解析の結果、介入前の改善・維持群と非改善群に有意な影響を与える独立変数は語の流暢性であった（ $p = 0.026$ ）。介入前の改善群の脳容積は、左下前頭回と左上前頭回内側面が非改善群に比し大きかった。音楽体操群もしくは体操群のみの解析では、介入前の改善・維持群と非改善群の認知機能と脳容積に有意差を求めることはできなかった。非薬物療法である体操の介入の効果の予測因子として、前頭葉機能と前頭葉容積が重要であることが示唆された。

Tabei et al. (2018)では、軽度から中等度の認知症患者に対する非薬物療法の効果の予測因子を明らかにするために、介入前の認知機能と脳容積を調べた。

対象者は、三重県御浜町または紀宝町に在住で、介護サービスを利用している軽度から中等度の認知症患者であった。対象者は抗認知症薬の治療を受けていたが、介入期間中の変更はなかった。対象者を無作為に分けて音楽体操もしくは脳トレの介入（週1回、40分、6ヶ月間）を行った。音楽体操では、対象者はポップス調でテンポが変わる音楽に合わせて、椅子に座って腕や腰を曲げ伸ばししたり、足踏みしたりするなどした。脳トレでは、対象者は携帯型ゲーム機やドリルを使用して簡単な計算、迷路、画像の誤り問題などを行った。神経心理検査では、知的機能（Mini-Mental State Examination (MMSE)、レーブン色彩マトリシス検査 (RCPM)）、記憶（論理的記憶の即時/遅延再生 (LM-I/-II)）、前頭葉機能（語想起（動物名、語頭音）、Trail-Making Test (TMT)）、視空間認知（立方体模写）、日常生活動作 (Functional Independence Measure (FIM)) を評価した。脳MRI検査では、1.5TのT1強調画像を撮像した。得られたデータからMATLABとStatistical Parametric Mapping 12を用いて脳形態計測 (Voxel-based morphometry)を行った。

解析対象者は、音楽体操もしくは脳トレの介入に75%以上参加し、神経心理検査とMRI撮像を介入前後ともに実施できた認知症患者46名（音楽体操25名、脳トレ21名）であった。先行研究に従い6ヶ月後のMMSEの成績から改善群18名（音楽体操11名、脳トレ7名、AD17名、VaD1名、MMSE +3.8±1.6）と非改善群28名（音楽体操14名、脳トレ14名、AD22名、VaD6名、MMSE -1.5±2.1）に分けた。介入前の改善群と非改善群のMMSEは有意差がなかった。介入前の非改善群の認知機能は、音楽体操では記憶、脳トレでは知的機能と日常生活動作の認知項目が、改善群に比し有意に成績が悪かった。介入前の非改善群の脳容積は、音楽体操では前帯状皮質、脳トレでは左中前頭回が、改善群に比し小さかった。

結果が示した認知機能の違いは、各介入を実施するために必要な認知資源の違いを反映しているのかもしれない。参加者は音楽体操では運動パターンを覚えておく記憶が必要であり、脳トレでは計算や迷路の遂行や画像の誤りの検索する全般的な知的機能が必要である。また、結果が示した脳領域は、各介入を実行するために重要な役割を担っていることを先行研究が示している。研究は、より進行した認知機能低下および広範な皮質萎縮を伴う軽度から中程度の認知症患者は、非薬物療法後の認知機能の改善を示す可能性が低いことを示す一方、介入前の認知機能と脳容積の評価から効果的な非薬物療法の種類を選択することができる可能性を示した。

世界的な認知症の増加と、根本治療薬がない現状において、非薬物療法は非常に重要である。運動をはじめとして、効果が示された非薬物療法もここ数年で数多く発表されてきた。患者背景をふまえて投薬するように、非薬物療法もただ闇雲に実施するだけではなく、患者背景を考慮して実施する必要がある。そうすることで、認知症における非薬物療法のさらなる効果を得られる可能性を本研究は示唆した。これらの知見は、認知症の予防や治療において基礎となる情報を提供し、現代社会においてますます増える認知症患者のケアに役立つと考えられる。

<引用文献>

- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108, 3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., and Prefaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med*. 23, 415-421. doi: 10.1055/s-2002-33735
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupprecht, R., and Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA

- study in a 5-year perspective. *Eur J Ageing*. 3, 179. doi: 10.1007/s10433-006-0035-z
- Shatil, E. (2013). Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci*. 5, 8. doi: 10.3389/fnagi.2013.00008
- Tabei, K. I., Satoh, M., Ogawa, J. I., Tokita, T., Nakaguchi, N., Nakao, K., et al. (2017). Physical Exercise with Music Reduces Gray and White Matter Loss in the Frontal Cortex of Elderly People: The Mihama-Kiho Scan Project. *Front Aging Neurosci*. 9, 174. doi: 10.3389/fnagi.2017.00174
- Tabei, K. I., Satoh, M., Ogawa, J. I., Tokita, T., Nakaguchi, N., Nakao, K., et al. (2018). Cognitive Function and Brain Atrophy Predict Non-pharmacological Efficacy in Dementia: The Mihama-Kiho Scan Project2. *Front Aging Neurosci*. 10, 87. doi: 10.3389/fnagi.2018.00087

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 田部井賢一	4. 巻 19 (4)
2. 論文標題 臨床心理学・最新研究レポート シーズン3(第17回)認知症患者の介入前の認知機能と脳容積から非薬物療法の効果を予測する : Tabei K, Satoh M, Ogawa J, Tokita T, Nakaguchi N, Nakao K, Kida H & Tomimoto H (2018) Cognitive function and brain atrophy predict non-pharmacological efficacy in dementia : The Mihama-Kiho Scan Project 2. <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> 10 ; 87	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床心理学	6. 最初と最後の頁 485 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tabei Ken-ichi, Satoh Masayuki, Ogawa Jun-ichi, Tokita Tomoko, Nakaguchi Noriko, Nakao Koji, Kida Hiroataka, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Cognitive Function and Brain Atrophy Predict Non-pharmacological Efficacy in Dementia: The Mihama-Kiho Scan Project2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2018.00087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tabei Ken-ichi, Kida Hiroataka, Hosoya Tetsuo, Satoh Masayuki, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Prediction of Cognitive Decline from White Matter Hyperintensity and Single-Photon Emission Computed Tomography in Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 <i>Frontiers in Neurology</i>	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2017.00408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tabei Ken-ichi, Satoh Masayuki, Ogawa Jun-ichi, Tokita Tomoko, Nakaguchi Noriko, Nakao Koji, Kida Hiroataka, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 9
2. 論文標題 Physical Exercise with Music Reduces Gray and White Matter Loss in the Frontal Cortex of Elderly People: The Mihama-Kiho Scan Project	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2017.00174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計92件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Tabei, K., Satoh, M., Ogawa, J., Tokita, T., Nakaguchi, N., Nakao, K., Kida, H., Tomimoto, H.
2. 発表標題 Cognitive function and brain atrophy predict the efficacy of physical exercise with music of healthy elderly people and dementia: Mihama-Kiho Scan Project
3. 学会等名 The Neurosciences and Music VII (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 健常高齢者の介入前の前頭葉機能・容積は体操の効果の予測因子となりうる
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 介入前の前頭葉機能・容積は高齢者に対する体操の効果を予測する：御浜-紀宝スキャンプロジェクト
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 認知症患者の介入前の認知機能と脳容積から非薬物療法の効果を予測する：御浜-紀宝スキャンプロジェクト2
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 認知症患者の介入前の認知機能と脳容積から音楽体操の効果を予測する：御浜-紀宝スキャンプロジェクト2
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 健常高齢者の介入前の前頭葉機能と前頭葉容積は体操の効果の予測因子となりうる
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken-ichi Tabei, Masayuki Satoh, Jun-ichi Ogawa, Tomoko Tokita, Noriko Nakaguchi, Koji Nakao, Hiroataka Kida, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Cognitive function and brain atrophy predict the rate of improvement after non-pharmacological treatment of dementia: Mihama-Kiho Scan Project 2
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of neurology (AOCN2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、富本秀和
2. 発表標題 音楽体操が健常高齢者の脳容積にもたらす効果：御浜-紀宝スキャンプロジェクト
3. 学会等名 日本音楽知覚認知学会平成29年度春季研究発表会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田部井賢一、木田博隆、細谷徹夫、佐藤正之、富本秀和
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症の認知機能、白質病変量、脳血流量の関係性
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichi Tabei , Hirotaka Kida, Hosoya Tetsuo, Masayuki Satoh, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Predicting Cognitive Decline in Alzheimer ' s Disease from White Matter Hyperintensity and Single-Photon Emission Computed Tomography
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田部井賢一
2. 発表標題 健常高齢者・認知症患者に対する運動と音楽を組み合わせた介入の効果
3. 学会等名 日本心理学会第81回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichi Tabei, Masayuki Satoh, Jun-ichi Ogawa, Tomoko Tokita, Noriko Nakaguchi, Koji Nakao, Hirotaka Kida, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Prefrontal cortex volume predicts the rate of improvement of non-pharmacological treatment in dementia: Mihama-Kiho Scan Project 2
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田部井賢一、佐藤正之、小川純一、時田智子、中口紀子、仲尾貢二、木田博隆、 富本秀和
2. 発表標題 認知症患者の介入前の認知機能と脳容積は非薬物療法の効果の予測因子となりうる
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田部井賢一
2. 発表標題 頭部MRI画像と脳血流SPECT画像のFUSION画像からみた認知症
3. 学会等名 第20回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐藤 正之、田部井 賢一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北大路書房	5. 総ページ数 168
3. 書名 医療関係者のための脳機能研究入門	

1. 著者名 大串 健吾、桑野 園子、難波 精一郎、小川 容子、谷口 高士、中島 祥好、星野 悦子、三浦 雅展、山崎 晃男	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北大路書房	5. 総ページ数 416
3. 書名 音楽知覚認知ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------