

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19308

研究課題名（和文）VR等を用いた回想法と統合医療の融合型非薬物療法による認知機能低下抑制法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel approach to prevent cognitive decline by non-drug therapy combining VR-based reminiscence and integrative medicine

研究代表者

仁木 一順（Niki, Kazuyuki）

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：00712879

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）：介護施設利用中の方合計40名にご協力いただき、ヘッドマウントディスプレイ（HMD）群20名、モニター群20名に分類した。週に1回、各回10分ほどのHMDあるいはモニターを活用した回想法を3か月実施し、開始前、3か月後に認知機能を評価した。また、各回想法セッション前後の不安の程度やセッション後の満足度や副反応を評価した。認知機能スコア変化量については、モニター群では3か月後には有意なスコア増加を示した。不安の程度は、両群ともに介入前に比べて介入後は有意に減少していたが、両群間に有意差は認められなかった。平均満足度は、HMD群よりもモニター群が有意に高かった。副反応は両群ともに認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知機能スコア変化の結果から、HMDよりもモニターを用いた回想法の方が認知機能の低下抑制に貢献する可能性が示唆された。また、モニター群の方がHMD群よりも満足度が有意に高かったことから、テレビ等で慣れ親しんでいるモニターの方が高齢者にとっては受け入れられやすく、HMDより大きな効果が得られたのではないかと考えられた。後期高齢者を対象とし、3か月間にわたるVR回想法の効果をHMDとモニターで比較した臨床研究は世界でも少ないため、本研究の成果は、DX時代の新たな認知症予防法を検討するにあたり貴重な知見となり得ると考える。

研究成果の概要（英文）：A total of 40 nursing home users cooperated in the study, and were classified into 20 head-mounted display (HMD) group and 20 monitor group. Reminiscence sessions utilizing HMDs or monitors were conducted once a week for about 10 minutes each session for 3 months, and cognitive functions were evaluated before and 3 months after the sessions started. The degree of anxiety before and after each reminiscence session, as well as satisfaction and adverse reactions after the session, were also assessed. Regarding the amount of change in cognitive function score, the monitored group showed a significant increase in score after 3 months. The degree of anxiety significantly decreased after the intervention compared to before the intervention in both groups, but there was no significant difference between the two groups. Mean satisfaction was significantly higher in the monitor group than in the HMD group. No adverse reactions were observed in both groups.

研究分野：デジタル治療

キーワード：デジタル治療 認知症 回想法 パーチャルリアリティ

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進む我が国では、2025年には65歳以上の高齢者のうち、5人に1人が認知症に罹患すると予測されている。認知症の主な治療法は薬物療法であるが、その効果は疑問視され、フランスでは2018年8月から現存の4種類の認知症治療薬が、副作用の割に効果が低く有用性が不十分だと判断され医療保険の適応外となった。さらに、日本でも2019年4月、9月に新薬候補の治験が相次いで頓挫した。また、近年、認知症は生活習慣病の一つであると考えられ、まずは欧米型ライフスタイルの見直しを図った上で、認知機能低下が疑われる早期の段階、すなわち、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)の時から対応を開始すれば、認知症の発症を遅延させることができる可能性が示されたが<sup>1</sup>、認知症の確定診断が下る前段階(MCI時)からの認知薬治療薬の予防投与は不可能である。また、認知症に付随して起こる様々な行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD)が引き起こす介護者への負担も大きな問題となっているが、薬物療法が奏功しにくい現状がある。これらに加え、認知症治療薬は、疾患治療に対する貢献度と治療満足度が様々な疾患の中で最も低いにも関わらず、がんに次ぐ莫大な医療費を占めていることも大きな問題となっている。以上のように、現在、認知症に対する薬物療法の限界が浮き彫りになってきている上に、医療費削減の必要性からも、認知機能低下やBPSDの進行を抑制しうる安価で簡便な非薬物療法の開発が喫緊の大きな課題である。現在、認知機能の低下を防ぐ非薬物療法として、運動療法や音楽療法などが実施されているが、作業療法士・音楽療法士などの専門家の不足や科学的エビデンスが不十分であるといった解決困難な障壁のために、万人に広く普及しているとは言い難い。したがって、より効果的かつ普及性に優れた画期的な非薬物療法の開発が切望されている。

認知機能低下の抑制に効果を示すことが明らかになっている非薬物療法の1つに回想法があり<sup>2</sup>、その中でも特に昔の楽しい思い出を呼び起こす手法はメンタルタイムトラベル(Mental time travel; MTT)と呼ばれ、MTTが海馬を含む内側側頭葉の活性化を引き起こすことが明らかにされた<sup>3</sup>。内側側頭葉の活性化は不安や抑うつ<sup>4</sup>の改善、痛みの軽減をもたらすが、我々は、自宅や故郷などの患者の「思い出の場所」へのVirtual reality(VR)を用いた疑似外出(VR旅行)によって終末期がん患者の様々な痛み、不安、抑うつなどの身体・精神症状が改善することを世界で初めて見出し<sup>4</sup>、VR旅行が、まさにMTTになっているのではないかとこの感触を得た。また最近では、MTTの実施手法も効果に影響することが示されており、本型アルバムを用いる従来の手法よりも、タブレットを用いて音や映像を活用したMTTの方が、認知症患者のQuality of Life(QOL)を改善したと報告された<sup>5</sup>。従って、VRによって生み出される映像と音を一体化させた3次元環境は、タブレットによる2次元環境よりもリアリティを伴った大きな没入感を提供できるため、より効果的なMTTを実施できるのではないかと考えた。また最近、脳内の波がアミロイド(A $\beta$ )の脳内蓄積を阻害し、認知機能低下を防ぐことが動物実験レベルで明らかにされ<sup>6</sup>、さらに、脳内の波は心地よい音楽を流しながら統合医療的ケア(ヨガ)を行うことによって多く発生することが明らかになった<sup>7</sup>。以上の独自の知見から、視・聴・嗅覚刺激によるMTTと統合医療のハイブリッド型アプローチを試みることで、認知機能低下の進行やBPSDの抑制、介護者のQOLの維持・向上に大きな相乗効果が期待できるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、MCIの方に対する視・聴・嗅覚刺激が、認知機能低下やBPSDの抑制や介護者のQOLの向上に寄与するのかを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 視・聴・嗅覚同時刺激回想法システムの作成

広島県福山市にあるテーマパーク「みろくの里」に協力頂き、昭和の風景を精密に再現した施設を、Matterport®(Matterport社、米国)を用いて360度ウォークスルーコンテンツ化した。視覚刺激としては、ヘッドマウントディスプレイ(HMD)あるいは平面モニターを用いた。聴覚刺激としては、Bluetooth対応小型スピーカーを用い、嗅覚刺激としては、アロマシューター(株式会社アロマジョイン、日本)を用いた。360度ウォークスルーコンテンツ内は、3Dスティック付きコントローラーによって自由に移動できるものとし、特定のポイントに到着すると音や香りが発生する仕組みとした(例:喫茶店に入るとコーヒーの香りがする、黒電話の前では電話の音が鳴る)。

### (2) 対象者

介護施設を利用しており、軽度認知障害が疑われる60歳以上の方を対象とした。除外基準は、視覚障害がある方、質問票に回答できない方とした。介護記録などを用いて、年齢、性別、使用中の薬剤を調査した。選択基準を満たした方を、視・聴・嗅覚をHMDによって同時に刺激する群(HMD群)と視・聴・嗅覚をディスプレイモニターによって同時に刺激する群(モニター群)に分類した。参加者とそのご家族に対して本研究に関する説明会を開き、書面により研究への参加同意を取得した。

### (3) 評価

本研究では、主観的評価指標として、やる気スコア、満足度や副反応に関する Numerical Rating Scale (NRS)、STAI Y-1、Japanese version of Mini Mental State Examination (MMSE-J) や Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) 等の認知機能検査や、Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) や Instrumental Activities of Daily Living (IADL)、老研式活動能力指標等の日常生活能力の評価、Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview (J-ZBI 8) や Dementia Behavior Disturbance Scale-13 (DBD13) といった介護者が回答する介護負担や行動障害についての評価指標を用いた。また、客観的評価指標として、自律神経活動と脳波を測定した。心拍変動解析による自律神経活動の測定には加速度脈波測定器 (TAS9VIEW, YKC, 日本) を使用した。本研究では自律神経機能のパラメーターとして、LF、HF、Standard Deviation of Normal RR intervals (SDNN) を用い、参加者は脈波センサーを左手人差し指に装着し、2分30秒の間、安静座位 (閉眼) にて過ごした。脳波測定はパッチ式脳波計 (HARU-1, PGV, 日本) を使用し、回想法セッション前 (閉眼2分30秒)、セッション中、セッション後 (閉眼2分30秒) と区分し測定した。

### (4) 回想法セッションおよび各種評価実施スケジュール

介入開始前 (ベースライン) において、参加者は MoCA-J、MMSE-J、やる気スコアに回答し、自律神経機能検査、脳波測定を受けた。また参加者の介護者は J-ZBI\_8、DBD13、PSMS や IADL、老研式活動能力指標に回答した。その後、参加者は12週間にわたり、毎週1回、1回10分の回想法セッションを受けた。参加者は各セッション実施前後において STAI に、各セッション実施後には NRS に回答した。また、介入開始1か月後、2か月後、3か月後には、参加者はセッション実施後にやる気スコアに回答し、セッション実施前後に自律神経機能検査、セッション中に脳波測定を受けた。12回の介入セッション終了後には、参加者は MoCA-J、MMSE-J へ再度回答した。

### (5) 統計解析

HMD 群とモニター群のベースラインの参加者背景の内、年齢、MMSE-J、MoCA-J、DBD13、やる気スコアの比較については、Student の t 検定を用いた。性別、治療薬使用者の群間比較にはフィッシャーの直接確率検定を用いた。J-ZBI\_8、LF/HF ratio、SDNN の群間比較については Mann-Whitney の U 検定を用いた。MoCA-J、MMSE-J の月ごとの比較には対応のある t 検定、ウィルコクソンの符号付き順位検定を用いた。MoCA-J、MMSE-J の変化量の群間比較には Student の t 検定を用いた。STAI 総得点、P 項目、A 項目の回想法セッション前後の比較には、対応のある t 検定を用いた。平均満足度の群間比較には Student の t 検定を用いた。やる気スコア、LF/HF ratio、SDNN、LF/HF ratio の月ごとの比較には対応のある t 検定、ウィルコクソンの符号付き順位検定を用いた。LF/HF ratio、SDNN のベースラインからの変化量の群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。性別の群間比較にはフィッシャーの直接確率検定を用いた。STAI 総得点、STAI の P 項目、STAI の A 項目のセッション前後の比較には対応のある t 検定を用いた。p < 0.05 の際に統計学的に有意であるとし、解析にはエクセル統計 (Bell Curve for Excel, 日本) を用いた。

### (6) 倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪がん循環器病予防センターの研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## 4. 研究成果

本研究では MCI が疑われる方 40 名から同意が得られ、HMD 群 20 名、モニター群 20 名に分類されたが、モニター群の内 1 名が施設利用中止のために介入開始後にドロップアウトした。その結果、試験完遂人数は HMD 群で 20 名、モニター群で 19 名であった。以降の結果は平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD) で示す。参加者の平均年齢は 86.2 ± 6.8 歳であった。MoCA-J、認知機能を評価する MMSE-J のスコア変化についてベースラインと 3 か月後のおける変化量を比較したところ、HMD 群では減少したものの有意差は見られなかった。一方、モニター群では 3 か月後において有意なスコア増加を示した (p = 0.026)。一方で HMD 群とモニター群の変化量を比較したところ、有意差は見られなかったものの、モニター群のスコアがわずかに増加していた (p = 0.068)。MMSE-J について 3 か月後のスコアをベースラインと比較すると、HMD 群では減少し、モニター群はわずかにスコア増加を示したが両群ともに有意差は見られなかった。ベースラインと 3 か月後のおける平均変化量の比較においても両群ともに有意差は見られなかった。介入に伴う STAI 総得点の変化について、HMD 群ではセッション前の 12 回のセッションの平均 STAI 総得点は 36.5 ± 1.0、セッション後では 33.4 ± 1.3 であった (p < 0.001)。モニター群では、セッション前の平均 STAI 総得点は 30.8 ± 2.8、セッション後では 27.6 ± 2.5 であった (p < 0.001)。満足度に関する 12 回のセッションの平均 NRS スコアは、HMD 群では 7.38 ± 0.5、モニター群では 8.04 ± 0.4 であり、モニター群が有意に高かった (p = 0.001)。副反応に関しては、2 回目

のセッション時にのみ、HMD 群の 1 名が頭痛の程度を 4 と回答したが、その他の症状やセッション時には、中等度以上と言われる程度 (NRS  $\geq$  4) の副反応は認められなかった。やる気スコアは HMD 群、モニター群ともに、スコアが大きく増加した参加者は存在せず、やる気スコアの継続的な減少 (意欲の向上) は見られなかった。LF/HF ratio については、HMD 群、モニター群ともにセッション前後で増減しており、ベースラインからの比較では、3 か月後の介入後には HMD 群がわずかに増加、モニター群が減少していた。セッション前後の変化については、HMD 群は 1 か月後のセッションの際にセッション前後で有意に増加 ( $p = 0.036$ ) し、2 か月後のセッション前後でも有意差は見られなかったものの上昇が見られた ( $p = 0.078$ )。モニター群においては、1 回目のセッション前後で有意差は見られなかったものの、上昇傾向が見られた ( $p = 0.093$ )。SDNN については、HMD 群、モニター群ともにセッション前後で増減しており、ベースラインからの比較では、3 か月後のセッション後には HMD 群が増加、モニター群が減少していた。

#### 【引用文献】

1. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology* 2013; **12**(2): 207-16.
2. Huang HC, Chen YT, Chen PY, et al. Reminiscence Therapy Improves Cognitive Functions and Reduces Depressive Symptoms in Elderly People With Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association* 2015; **16**(12): 1087-94.
3. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998; **20**(3): 445-68.
4. Niki K, Okamoto Y, Maeda I, et al. A Novel Palliative Care Approach Using Virtual Reality for Improving Various Symptoms of Terminal Cancer Patients: A Preliminary Prospective, Multicenter Study. *Journal of Palliative Medicine* 2019; **22**(6): 702-7.
5. Subramaniam P, Woods B. Digital life storybooks for people with dementia living in care homes: an evaluation. *Clinical Interventions in Aging* 2016; **11**: 1263-76.
6. Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 2016; **540**(7632): 230-5.
7. Hata M, Hayashi N, Ishii R, et al. Short-term meditation modulates EEG activity in subjects with post-traumatic residual disabilities. *Clin Neurophysiol Pract* 2019; **4**: 30-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋奈々, 仁木一順, 上野慶太, 岡本美緒, 矢原恵美, 木口穂乃里, 馬淵はづき, 田中寛之, 野村麻衣, 吉田啓太, 山下幸宏, 奥田昶視, 内藤泰男, 石井良平, 伊藤壽記, 上田幹子
2. 発表標題 Virtual Realityを活用することで軽度認知障害者の認知機能低下および周辺症状（BPSD）の抑制に貢献できるか？
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木口穂乃里, 仁木一順, 高橋奈々, 松井尚樹, 馬淵はづき, 岩井大輔, 佐藤宏介, 伊藤壽記, 上田幹子
2. 発表標題 認知症予防に貢献するデジタル治療法の開発を目指して～Virtual reality等を活用したヒトの五感へアプローチ～
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仁木一順
2. 発表標題 より良い医療の実現に向けたVRの活用 ～認知症・がん・服薬支援～
3. 学会等名 第14回香りと味に関する産学フォーラム（日本バーチャルリアリティ学会、香り・味と生体情報研究委員会主催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井尚樹, 岩井大輔, 仁木一順, 佐藤宏介
2. 発表標題 認知症高齢者向け二線吊式VR体験装置のマルチモーダル化による没入感向上
3. 学会等名 第26回日本バーチャルリアリティ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁木一順
2. 発表標題 VR×医療～緩和ケア・認知症に対するVRの活用～
3. 学会等名 第15回日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁木一順
2. 発表標題 Virtual Realityを用いた新規認知機能低下予防法の提案を目指して
3. 学会等名 第24回日本統合医療学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁木一順
2. 発表標題 Virtual Realityを活用した新たな認知機能低下予防法の確立に向けて～withコロナ時代に求められるデジタルセラピューティクス～
3. 学会等名 第9回エビデンスに基づく統合医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢原恵美、仁木一順、上野慶太、岡本美緒、奥田昶視、上田幹子、田中寛之、内藤泰男、石井良平、伊藤壽記
2. 発表標題 Virtual Realityを用いた回想法は軽度認知機能障害が疑われる高齢者の不安を軽減しうる：ケースレポート」
3. 学会等名 第9回エビデンスに基づく統合医療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本美緒、仁木一順、矢原恵美、上野慶太、田中寛之、野村麻衣、吉田啓太、奥田昶視、内藤泰男、石井良平、上田幹子、伊藤壽記
2. 発表標題 認知機能低下・BPSD の抑制を実現しうる新規デジタルセラピューティクス開発に向けた予備検討～VR の医療応用～
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 仮想空間コンテンツ提供システム、仮想空間コンテンツ提供方法及びプログラム	発明者 仁木一順、佐藤宏 介、岩井大輔、伊藤 謙、開発已智子、新	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、K20220092	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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