

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463456

研究課題名(和文) 軽度認知症者への前頭葉機能活性化効果の検討～マルチタスクトレーニングによる効果～

研究課題名(英文) Effect of the activation and blood flow of the frontal lobe function of elderly individuals with mild cognitive impairment and the effects of multitask training

研究代表者

清水 暢子(Shimizu, Nobuko)

石川県立看護大学・看護学部・助教

研究者番号：20722622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：自治体の介護予防教室に参加しているMCI高齢者を対象にMovement Music Therapy (MMT)群とシングルタスクトレーニング(STT)群に設定し、STT群には音楽と鳴子なしのカウント運動で、MMT群と同じ動きを行った。前頭葉機能検査(FAB)と脳血流量測定、身体的指標を介入前後で測定し比較検証した結果、MMT群では、身体機能の4項目で有意な向上が見られ、FAB値に有意な改善がみられた。また、MMT群の前頭前野部位においてSTT群よりも介入後に有意な賦活がみられた。このことからMCI高齢者であってもMMTによる介入が身体機能と、脳血流量賦活に効果があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We tested the hypothesis that performing a rhythmic physical task accompanied by a cognitive task, such as multitask movement music therapy (MMT) involving repetitive rhythmic movements with a musical instrument (the Naruko clapper), may improve pre-frontal cortex (PFC) function and cognitive performance. We assessed the effects of MMT on frontal lobe blood flow and activation in older adults with mild cognitive impairment (MCI) and compared the effects of MMT with that of a non-rhythmic exercise routine that lacked accompanying music or the Naruko clapper (single-task training [STT]). Before and after the 12-week exercise program, we observed significant improvements in Frontal Assessment Battery scores in the MMT group but not in the STT group. Cerebral blood flow in the PFC during the exercise was significantly increased in the MMT group compared with the STT group. Furthermore, the cerebral blood flow increase was significantly correlated among various channels in the MMT group.

研究分野：地域・精神看護学

キーワード：軽度認知障害 地域在住高齢者 前頭葉機能 近赤外線光脳機能イメージング装置 Movement Music Therapy 音楽運動療法 認知機能 脳血流量

## 1. 研究開始当初の背景

正常な高齢者が認知的変化を生じて認知症に転化していく過程で、認知検査で正常の老化と区別しうる時点から認知症と診断される程重度の認知機能低下に至るまでに5年から10年の期間があり、認知的変化は比較的緩やかに進行していく(Levy R, 1994)。広義的には、軽度に認知機能が低下したこの時期の状態を軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)と呼ばれる。Palmerら(2008)の研究において、記憶障害が主体である amnesic MCI とそれ以外の non-amnesic MCI とを比較すると、amnesic MCI の方が高い割合でアルツハイマー病(AD)に移行することが報告されており(Palmer K, et al., 2008)、また、病初期のADでは遂行機能障害が認められることが報告されている(Perry R.J, et al., 1999)。遂行機能とは物事を計画し、順序立てて実行する機能のことであるが、この遂行機能を担う脳領域は前頭前野であり、前頭前野は帯状回、側頭頭頂点接合部、大脳基底核などといった多くの脳領域と相互に連絡をし、自身の記憶を手がかりに行動を適応的に組織化する役割を持つと考えられている(Krueger F, et al., 2009)。最近のMCI高齢者を用いた神経画像研究では、自身の体験の想起が曖昧であればあるほど、内側前頭前野と他の脳領域(背外側前頭前野・帯状回など)とのfunctional connectivityが減少していることが報告されており(Ries ML, et al., 2012)、前頭前野機能とMCI・記憶障害との関連が注目されている。これらのことから、前頭前野機能低下に由来する遂行機能障害の予防は、MCI者がADに移行することへの予防につながると考えられる。

近年、非薬物療法のひとつである運動療法の、脳を刺激し認知症の予防に役立つと注目されている。Yoshitake Tら(1995)は、有酸素運動が脳の血流を増し、高血圧やコレステロールのレベルを下げる効果があり、そのことが認知症の発症に関係するのであろうと述べている(Yoshitake T, et al., 1995)。また、運動習慣では、有酸素運動の強度と頻度が関係しており、普通の歩行速度を超える運動強度で週3回以上運動をしている者は、まったく運動しない者と比べて認知症の発症リスクが半分になっていたと報告している(Laurin D, et al., 2001)。しかし、運動習慣の少ない高齢者に対して普通の歩行速度を超える運動強度を課すことは習慣化しにくく、運動が苦手な高齢者にとっては、運動介入による目眩やふらつき、疲労感、多動や易怒性を増加させる危険性や、心拍数が上昇しやすい危険性も考えられる。

一方、運動習慣の少ない高齢者でもストレスが少なく運動継続できる方法として、従来から「動きを伴った音楽療法(Movement Music Therapy(MMT))」がある。音楽によるリズムパターンの反復や打楽器演奏による

振動の共感性が、認知症高齢者の自発性を引き出し、発話の促進や感情表出にも効果がある(Hanson N et al., 1996)とされる。Bridenbaugh & Kressigら(2011)は、音楽のジェスチャー身振りを実際の身振りで模倣することで音楽学習の下地としての脳内神経回路を発達させ、さらに筋肉運動を通して音楽の動きの要素を覚悟し繰り返すことが、脳内神経回路を刺激させることを述べている(Bridenbaugh SA, et al., 2011)。Pecenkaら(2013)の研究では、楽器演奏のアンサンブルの様に、テンポ変化を含む聴覚的なペース配分の継続を伴うSensorimotor synchronization(SMS)時の予測に関連のある広範囲な脳内ネットワークの存在が示された。SMSについては、個々の動きの順序付け、あるいは複数の動きの複雑な調整という観点から研究されてきたが、これらの過程には、SMSの生成と学習に關与する広範囲の脳の部位が関わっているとされる(Zatorre R. J., 2005)。このようなSMSの要素を含む、MMTを行うことは、広汎な脳の部位に刺激を与えることになると予測される。

以上の先行研究から、我々は運動習慣の少ない地域在住の高齢者を対象として「鳴子を使用した音楽を伴う運動療法(MMTプログラム)」を開発した。これは、鳴子という楽器を音楽の拍子に合わせて打ち鳴らしながら、指導者の動きに合わせて体を動かすという、高い認知機能と運動機能を同時に要求されるマルチタスクトレーニングである。この介入と同じ動きで、音楽と鳴子のないシングルタスクトレーニング(STT)の介入とで、その効果の違いについて比較検証した。その結果、音楽と運動の両方が同時に刺激される介入が、運動のみの介入よりも身体機能の向上の他、口腔内唾液免疫力を向上させる効果があることが示唆された(Shimizu N, et al., 2013)。

## 2. 研究の目的

そこで私たちは、本研究において、MMTによる介入が前頭前野活動・身体機能・認知機能を改善する効果があるのではないかと仮説を立てた。それを実証するために、本研究では、MCI高齢者を対象に(1)マルチタスク(MMT)とシングルタスク(STT)との介入効果の違いを身体機能面、脳血流量の賦活面から比較すること。(2)介入の違いにより、前頭葉機能に与える影響を検討すること。(3)介入の違いから脳血流量の活性の持続と、持続された活性が前頭葉機能に与える影響と脳内神経ネットワークへの関連の違いを検討した。本研究により、MCI高齢者へのMMTによる3か月間の介入がSTTに比べ、脳内神経への賦活向上や多くの脳内神経連結性が明らかになれば、認知症の前駆症状としてのMCI高齢者への介入方法として脳内神経活性のための効果的なトレーニング方法の1つとして紹介することができる。

### 3. 研究の方法

#### (1)対象者

平成 26 年度に自治体が実施する介護予防予備調査において、介護予防事業一次予防対象となった人に「介護予防教室」への参加を呼びかけ、その結果、研究への参加同意を得た人、介入群： 34 人(うち男性 6 人 75.35±4.53 歳 65-84 歳)、対照群：11 人(うち男性 1 人 72.36±6.10 歳 65- 82 歳)であった。

#### (2)介入期間

介入(MMT)群と対照(STT)群で週 1 回、60 分、3 ヶ月間(12 回)の介入を実施した。

#### (3)調査項目

基本属性：世帯状況、主訴、既往歴、主治医の有無、家族歴、 身体的指標：循環器系、心肺機能、平衡性、脚筋力・持久力、巧緻敏捷性・移動能力、二重課題（足踏みをしながら文字流暢性課題の実施）  
認知機能検査：前頭葉機能検査(FAB)、ミニメンタル認知機能検査(MMSE)、二重課題実施中の近赤外線効能機能イメージング装置(fNIRS)による脳内血流量測定。

#### (4)分析方法

介入群と対照群の身体的指標、FAB、MMSE 測定値の介入前後の変化を対応のある T 検定で比較、介入の有無による変化の影響をみるために、介入前後の値の差を一元配置分散分析により検討した。認知機能テストの群間比較は、FAB の得点を、独立サンプルの T 検定にて比較。群内比較を対応のある T 検定で比較し、脳血流量測定の評価は介入群と対照群の oxy Hb 濃度長の賦活反応量を積分値に換算、前頭部、左右側頭部の全 45 チャンネルすべての oxy Hb 積分値を二重課題と MMT 課題実施中ごとで求め、対応サンプルの T 検定と分散分析により比較した。また、介入群、対照群それぞれの介入前後の [oxyHb] 積分値変化量について脳内部位（45Channel）別で相関関係を検討した。そして MMT、STT 実施中の脳内賦活部位の各部位間の関連（ネットワーク）を比較検討した。

#### (5)倫理的配慮

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、調査を実施した。本研究は石川県立看護大学倫理委員会の承認を得て実施した（看大第 338 号）。

### 4. 研究成果

#### (1)介入前後の身体機能の比較

MMT 群、STT 群それぞれの群内で介入前後差を比較した結果、MMT 群では介入後に柔軟性、巧緻・敏捷性、歩行能力、脚筋力・筋持久力の 4 項目に有意な改善がみられた。STT 群では有意な変化はみられなかった。ま

た、介入の有無による効果を比較するために、MMT 群と対照群の介入前後の差の値を ANOVA にて比較した結果、開眼片足立ち(平衡性)において、MMT 群は維持していたのに対し、STT 群は有意な低下がみられた(表 1)。

表 1.介入前後の身体機能の比較

	MMT群(n=30)		STT群(n=11)		ANOVA P-value
	介入前	介入後	介入前	介入後	
開眼片足立ち	(秒) 31.92±20.66	38.95±34.14	42.38±23.82	22.66±22.84	*0.015
長座体前屈	(cm) 35.08±8.31	36.05±7.88	34.00±9.06	35.92±10.47	0.743
10m歩行速度	(秒) 6.73±1.16	6.11±0.95	6.19±0.99	5.93±0.78	0.172
椅子からの立ち上がりテスト	(回) 18.73±2.57	20.83±3.75	18.33±5.35	20.17±6.18	0.894
握力平均	(kg) 22.79±5.84	23.7±5.85	18.17±3.79	18.52±4.81	0.558
Time up go	(秒) 6.64±1.18	6.16±1.09	6.24±1.03	6.33±1.31	0.176

#### (2)介入前後の前頭葉機能検査(FAB)と両側前頭葉賦活量の変化

介入前後の FAB 値は、MMT 群内で介入前後に有意な改善(P=0.008)がみられたが、STT 群内(P=0.084)ではみられなかった。しかし介入の有無による FAB 値の有意(P=0.805)な改善はみられなかった(ANOVA)。

また MMT 群、STT 群それぞれの介入実施中の脳血流量賦活を測定し、その変化量を介入の有無により比較した結果、MMT 群の前頭前野部位の 22Channel と 24Channel において STT 群変化量よりも介入後に有意な賦活がみられた(図 1-A)。NIRS-SPM によると、22Channel と 24Channel は、内側前頭前野(Brodmann area 10 ; BA10)の活動を反映していると推定された(図 1-B)。他の部位に関しても有意差は見られなかったものの、左側頭部 7ヶ所中 6カ所で、右側頭部 7ヶ所中 4ヶ所、前頭部 15ヶ所中、すべてのチャンネル(部位)で MMT 群が STT 群に比べ賦活量変化量平均値が上回っていた。

図 1-A.介入前後の両側前頭葉賦活量の変化

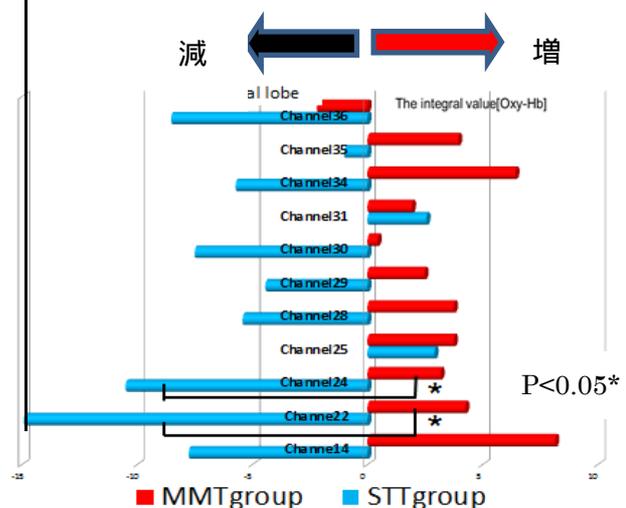
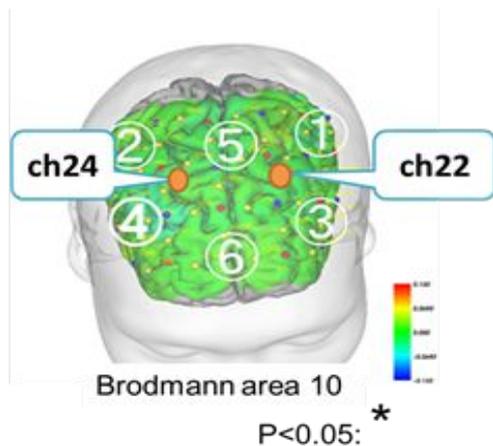


図 1-B. Brodmann area 10

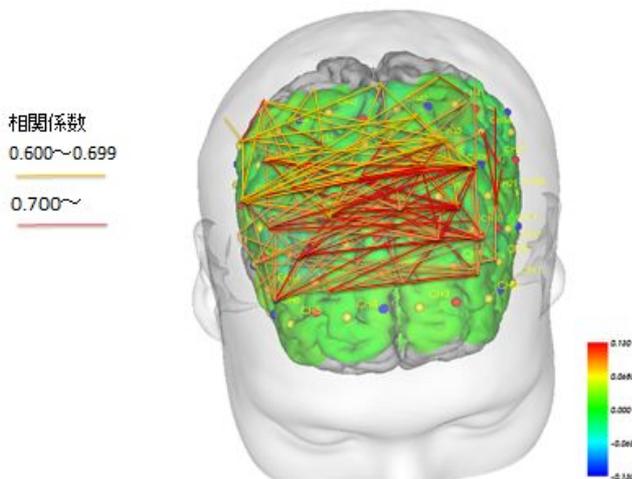


(3)介入前後の賦活変化量における、両側前頭前野各部位のネットワーク

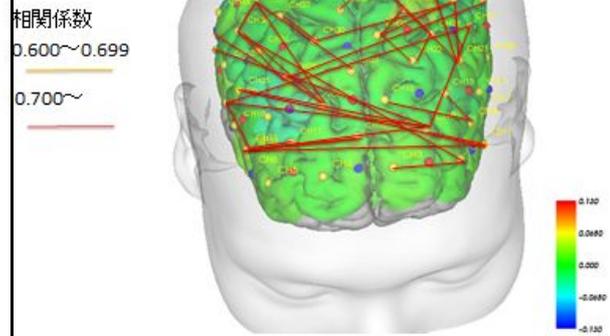
介入前後の介入群の MMT 実施中、対照群の STT 実施中の脳血流量の賦活変化量について各 Channel 同士の相関関係 (Pearson  $p<0.01$ ) を検討した結果、有意差の見られたもの同士の Channel を線で結んだ (図 2-A,B)。その結果、介入前後の脳血流変化量が同じように変化していったのは MMT 実施中の介入群であり (図 2-A)、両側側頭部から背外側前頭前野、前頭前野部位の広範囲において同じように変化していることが示唆された。MMT 群では一つの Channel からいくつもハブのように周囲の他の Channel との関連もみられた (図 2-A)。一方、対照群の STT 実施中の Channel 間の関連は MMT 群に比べわずかであったことがわかった。また、背外側前頭前野と内側前頭前野の関連も少ないことが示唆された (図 2-B)。

図 2. 介入前後の脳血流量の賦活変化量について各 Channel 同士の相関関係 (Pearson  $p<0.01$ )

A. 介入群



B. 対照群



研究結果から、MCI 高齢者への MMT による週 1 回 (60 分) 3 か月間の介入が、シングルタスクトレーニングに比べ身体機能 (平衡性) を維持させる効果を持つことに加え、前頭葉機能検査値の改善、内側前頭前野の活性化とそれに伴う前頭前野内における領域間の functional connectivity の上昇をもたらすことが示唆された。これは、たとえ MCI 者であっても、MMT による繰り返しの介入により前頭前野を活性化することが出来、結果として前頭前野が担う遂行機能を改善することができる可能性を示した結果であった。そのため、MMT プログラムが MCI 高齢者への脳内神経活性のための効果的なトレーニング方法の 1 つとして紹介することができるだろう。さらに介入の効果を検証するために平成 27 年度、平成 28 年度実施者の結果も合わせて分析対象者の数を増やして分析を進め、今後、結果を公表していく。また、対照群の設定に関して、対象者の同意が得られた場合「プログラムに参加していない群」への今回の調査項目と同一調査項目結果についても比較検証し、介入プログラムの効果について検証していく必要がある。

<引用文献>

Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeriatr. 1994 Spring;6(1),63-68.

Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L; Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(7):603-611.

Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. Brain, 1999, 3, 122 ( Pt

3),383-404.

Krueger F, Barbey AK, Grafman The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge. *J.Trends Cogn Sci.* 2009,3(3),103-109.

Ries ML, McLaren DG, Bendlin BB, Guofanxu, Rowley HA, Birn R, Kastman EK, Sager MA, Asthana S, Johnson SC. Medial prefrontal functional connectivity--relation to memory self-appraisal accuracy in older adults with and without memory disorders. *Neuropsychologia.* 2012,4,50(5),603-611.

Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology.* 1995 ,6,45(6):1161-1168.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001,3,58(3),498-504.

Hanson N, Gfeller K, Woodworth G, Elizabeth A.S, Garand L, RN, A Comparison of the Effectiveness of Differing Types and Difficulty of Music Activities in Programming for Older Adults with Alzheimer's Disease and Related Disorders: *Journal of Music Therapy.*1996, 33:93-123.

Bridenbaugh SA, Kressig RW: Laboratory review: the role of gait analysis in seniors' mobility and fall prevention, *Gerontology.* 2011,57,256-264.

Pecenka,N. Annerose Engel, and Peter E. Keller,;Neural correlates of auditory temporal predictions during sensorimotor synchronization. *Front Hum Neurosci.* 2013,7,380.

Zatorre, R. J.; Halpern, A. R. (2005). "Mental concerts: musical imagery and auditory cortex". *Neuron* 47: 9-12.

Shimizu N, Umemura T, Hirai T, Tamura T, Sato K, Kusaka Y; Effects of movement music therapy with the Naruko clapper on psychological,

physical and physiological indices among elderly females: a randomized controlled trial. *Gerontology.* 2013,59(4),355-367.

## 5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 1 件)

Hasegawa N, Mochizuki M, Kato M, Yamada T, Shimizu N, Torii A, Serum 1, 25-Hydroxyvitamin D: A Useful Index of Cognitive and Physical Functional Impairment in Healthy Older Adults in Japan: A Pilot Study, *Health Vol.8 No.15.* DOI: 10.4236/health.2016.815163, December 6, 2016(査読有).

(学会発表)(計 8 件)

Shimizu N, Umemura T, Matunaga M, Hirai T, Interventions to help the rehabilitation of patients with schizophrenia living in the community: Use of a virtual reality sports game, *International Conferences on Community Health Nursing Research 2016 symposium.* 9.15-16.2016, University of Kent.(Canterbury,U.K.).

. Shimizu N, Umemura T, Matunaga M, Hirai T, Effects of Movement Music Therapy on the Cognitive Function of Elderly Individuals with MCI, *The 3rd Korea-Japan Joint Conference on Community Health Nursing in Busan 2016,* 7.1-3.2016. Bexco Convention Center Busan, (Busan,Korea).

.清水 暢子, 梅村 朋弘, 松永 昌宏, 平井 一芳, 軽度認知高齢者への鳴子を使用した音楽運動療法の効果」第 20 回認知神経科学会学術集会,2015.8.8-9,東京大学伊藤国際学術センター(東京都文京区).

下川 幸蔵、清水 暢子、梅村 朋弘、平井 一芳、堀 敦志、幸 信歩、統合失調症患者におけるバーチャルリアリティゲームが及ぼす影響、第 20 回認知神経科学会学術集会,2015.8.8-9.東京大学伊藤国際学術センター(東京都文京区).

Shimokawa K, Shimizu N, Umemura T, Matunaga M, Hirai T, Hori A, Effects of Virtual Reality Games on Schizophrenic Patients」 the 1st Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation.2015.9.3-5,Grand Hilton Seoul(Seoul, Korea).

Shimizu N, Shimokawa K, Umemura T, Hirai T, Matunaga M, Hori A, Effects of Movement Music Therapy with the

Naruko Clapper on Physical and the Frontal Lobe Function of Elderly Individuals with Mild Cognitive Impairment, the 1st Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation,2015.9.3-5,Grand Hilton Seoul(Seoul, Korea).

清水暢子, 精神障害者の社会的孤立予防を目指した介入研究～二重課題が前頭葉機能に及ぼす影響の検討～」第18回日本地域看護学会,2015.8.1-2,パシフィコ横浜会議センター (神奈川県横浜市).

Shimizu N, Shimokawa K, Umemura T, Hirai T, Matunaga M, Hori A, Effect of the virtual reality sports game on the frontal lobe blood flow of resident schizophrenia patients. 」 The International Congress on NeuroRehabilitation and Neural Repair.5.21-22.2015,. Maastrichts Expositie & Congres Centrum(Maastricht, the Netherlands).

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

清水 暢子 (SHIMIZU, Nobuko)  
石川県立看護大学・看護学部・助教  
研究者番号：20722622

### (2)研究分担者

谷本 千恵 (TANIMOTO, Chie)  
石川県立看護大学・看護学部・准教授  
研究者番号：10336604

梅村 朋弘 (UMEMURA, Tomohiro)  
愛知医科大学・医学部・講師  
研究者番号：10401960

平井 一芳 (HIRAI, Takahiro)  
福井県立大学・看護福祉学部・教授  
研究者番号：90345679

松永 昌宏 (MATUNAGA, Masahiro)  
愛知医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00533960