

# 新しい予防医学システムの開発

—脳と心の健康評価法、健康増進による予防法、健康データ管理システム (PLR) —

酒谷 薫<sup>1)</sup> (橋田浩一<sup>2)</sup>、Angelo Compare<sup>3)</sup>)

1) 日大工・電気電子 2) 東京大学・ソーシャル ICT 研究センター

3) University of Bergamo・Department of Human and Social Sciences(Italy)

## 【緒論】

高齢化社会の進展に伴い、認知症、老人性うつ病など高齢者特有の精神神経疾患が急増しており、高齢者が継続的に社会参加を続ける Active aging を達成するためには脳と心の障害を予防する技術開発は極めて重要な課題である。そこで、本研究では、センサー技術とネットワークインフラを活用し、脳と心とからだの健康状態の維持・増進により、高齢者あるいは被災者の脳と心の疾病を予防し、コミュニティでの活動を支援するシステムを構築することを目的としている。

初年度である本年度は、近赤外分光法 (NIRS) を用いてストレスと認知機能の非侵襲的評価法を開発した。研究計画調書に従い NIRS には極短パルス光を用いて安静時ヘモグロビン (Hb) 濃度を定量的に計測する時間分解スペクトロスコピー (TRS) を使用し、脳機能研究における有用性について検討する。本 TRS システムを用いて、高齢者の認知機能を向上させる治療法の効果を検証した。一つは化粧療法である [1]。化粧療法の高齢女性に対する臨床的効果は報告されていたが、神経生理学的メカニズムは明らかではなかった。もう一つは、高齢者の認知機能を向上させる Pyrroloquinoline quinone (PQQ) と呼ばれるサプリメントの効果について検討した [2]。

さらに本年度は、福島県郡山市と連携し ICT による脳と心の健康モニターシステムの開発を開始した。本システムは、NIRS による脳機能計測に加えて、新たに開発した睡眠時の呼吸、脈拍、

体動、離床を非拘束で計測できる睡眠モニターにより構成され、健康状態を遠隔モニターすることが可能である。本 ICT 健康モニターシステムに使用する NIRS は、高齢者施設などでも使用できるように、軽量小型で無線通信機能を有し、容易に装着できるように改良した。次に、本年度成果の詳細について報告する。

## 【TRS による脳機能研究 (1) : 化粧療法の認知機能に対する効果】 [1]

対象は、高齢女性 61 名 (82.2±6.3 才) で、軽度認知機能障害群 (29 名、平均 MMSE 24.1±3.8) と中等度認知機能障害群 (32 名、平均 MMSE 10.3±5.8) の 2 群に分類した。化粧療法は資生堂のセラピストにより実施した。まず、TRS (TRS-20、浜松ホトニクス社製) を用いて、安静時の両側前頭前野のヘモグロビン (Hb) 濃度を計測した。化粧療法の実施後 (実施時間 50 分)、再度、TRS にて安静時の両側前頭前野の Hb 濃度を計測した (図 1)。



図 1 TRS による前頭前野 Hb 濃度の計測法

本 TRS 計測は、被験者に課題を与える必要がなく、短時間 (3 分程度) で終了するため、高齢者でも容易に実施することができる利点がある。さらに、化粧療法中に測定プローブを一旦外すことができるのも TRS の大きな利点の一つである。

軽度認知機能障害群では、化粧療法により安静時の前頭前野 Hb 濃度が上昇した (図 2)。特に、左側では統計学的に優位の Hb 濃度の上昇が認められた。一方、中等度認知機能障害群では化粧療法により前頭前野の安静時 Hb 濃度は変化しなかった。総 Hb においても同様の変化が認められた。

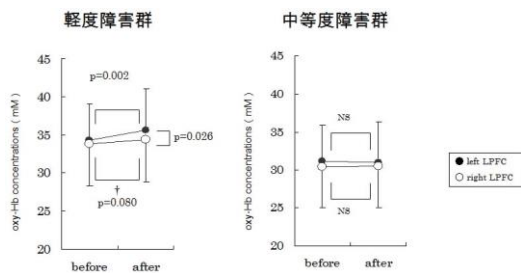


図 2 化粧療法前後の安静時前頭前野 Hb 濃度の変化  
さらに、同時に計測した唾液中コルチゾールの濃度は化粧療法後に低下した (図 3)。

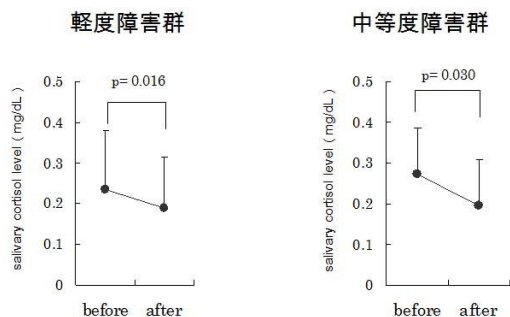


図 3 化粧療法前後の唾液中コルチゾール濃度変化

これらの変化は、軽度認知機能障害群では化粧療法により主に左側前頭前野が活性化されたことを示唆している。Hellige によると左側の前頭前野はポジティブな感情、右側はネガティブな感情を司ると考えられている [3]。また、我々の NIRS 研究でも同様の結果が得られている [4]。これらの結果は、化粧療法により左側前頭前野が活性化され、ポジティブな感情が誘発され、ストレス緩和効果が得られたことを示唆している。しかしながら、化粧療法の前頭前野に対する効果は中等度認知機能障害群では認められず、化粧療法の効果には限界があることを示唆している。

### 【TRS による脳機能研究 (2) : サプリメント (PQQ) の認知機能に対する効果】 [2]

PQQは水溶性のキノン還元酵素で、抗酸化作用を有し、ラットの学習効果の向上効果[5-12]などが報告されている。我々は、高齢者を対象にストルーテストなどを用いてPQQの認知機能に対する効果を検討し、PQQは前頭葉機能を向上させることを報告した[6]。そこでTRSを用いて、PQQの前頭前野に対する効果を検討した。

対象はプラシーボ群 10 例 (60.9±4.5 才)、PQQ 群 10 例 (59.5±3.7 才)。PQQ 群では、PQQ (1 日量 20 mg、三菱化成製) を 12 週間投与した。

PQQ 群では、投与後に安静時の右側前頭前野の酸素化 Hb、総 Hb が上昇した (各々  $p = 0.008$ 、 $0.032$ )。安静時の酸素飽和度 (SO<sub>2</sub>) は右側前頭前野で減少した ( $p = 0.001$ )。一方、プラシーボ群では Hb 濃度変化を認めなかった (図 4)。

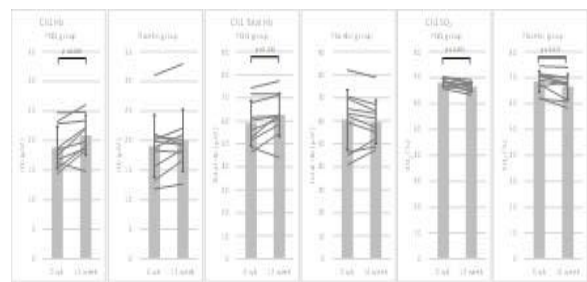


図 4 右前頭前野における安静時 Hb 濃度変化 実線は各症例の変化、棒グラフ (灰色) は平均値を示す。

TRS の計測結果は、PQQ の連用により右側前頭前野の局所脳血流と血液量が増加し、酸素代謝が亢進したことを示しており、PQQ が右側前頭前野を活性化したことが示唆された。

TRS を用いて安静時の脳内 Hb 濃度を計測することにより、長期間の治療効果を判定することが可能と考えられた。

### 【小型 NIRS による脳機能研究 (1) : 鍼灸のストレス緩和効果に関する研究】 [7]

ICT 健康モニターシステムに使用する NIRS は、軽量小型で無線通信機能を有し、容易に装着できる必要がある。初年度は、そのプロトタイプを使用して鍼灸のストレス緩和効果について検討し、

小型 NIRS の有用性について検討した。

対象は、ストレスによる不安神経症にて結鍼灸院（大阪）を受診した 10 症例（41.8±6.8 才）。鍼灸は、鍼灸師により実施した。使用した経穴は、東洋医学的診断に基づいて WHO-GV23, GV20, GV9, GV14, BL7, GV4, BL17, BL19, BL20, TE5, GB41, PC6, SP4 等を使用した。

無線機能付小型 2 チャンネル式 NIRS（PNIRS、ダイナセンス社製）を用いて、両側前頭前野の安静時における酸素化 Hb 濃度の揺らぎを測定し、次式により LIR（Laterality Index at rest）を算出した。

$$LIR = \frac{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\Delta\text{oxy}R_t - \Delta\text{oxy}R_{\min}) - (\Delta\text{oxy}L_t - \Delta\text{oxy}L_{\min}))}{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\Delta\text{oxy}R_t - \Delta\text{oxy}R_{\min}) + (\Delta\text{oxy}L_t - \Delta\text{oxy}L_{\min}))}$$

LIR がプラスを示す時は右優位の活動、マイナスの時は左優位を示す。最近の研究により、LIR は状態特性不安検査（STAI）の状態不安（STAI-1）と正の相関があることが明らかとなった。すなわち、マイナス方向はストレス緩和効果を示す。

鍼灸治療により STAI-1 のスコアが低下した。このことは治療により、状態不安が改善したことを示す（図 5 A）。一方、STAI-2 は変化せず、鍼灸は特性不安には影響を与えていないことがわかった。さらに LIR は、10 例中 7 例において低下した。これらの症例では、安静時の前頭前野の神経活動が左優位の方向に変化したことを示している。

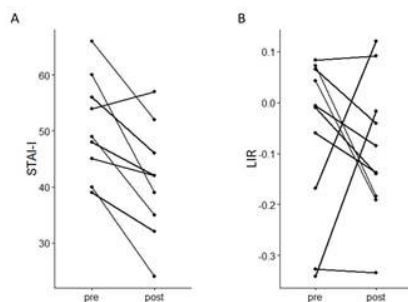


図 5 鍼灸治療前後の STAI-1 (A) と LIR (B) の変化

ン効果をもたらしていることを示唆している。このような鍼灸のストレス緩和効果の神経生理学的メカニズムはアロマセラピーと類似しており [8]、感覚刺激によるストレス緩和効果の共通の神経基盤かもしれない。

### 【小型 NIRS による脳機能研究（2）：ユマニチュードの効果に関する研究】 [9]

ユマニチュードは、新しいケアの方法として注目を集めている。認知症患者に対して、見つめる、触れる、話しかける、立ってもらう、というシンプルな技術だが認知症患者の周辺症状を緩和する効果がある。本年度は、小型 2 チャンネル式 NIRS（PNIRS、ダイナセンス社製）を用いて、ユマニチュードの効果の神経基盤を検討した。

3 ヶ月間のユマニチュードの前後で、認知症患者の行動をビデオで撮影しながら口腔ケア中の両側前頭前野活動を NIRS で計測した（図 6）。口腔ケアにより酸素化 Hb が上昇している。この時、患者は苦悶の表情を示しており、ケアに伴うストレスにより前頭前野が活動したものと推察される。しかしながら、ユマニチュードを行う前は口腔ケアを拒否したり、体動が激しく NIRS による脳機能計測が困難な症例が多く、測定プローブの改良など今後の課題が明らかとなった。

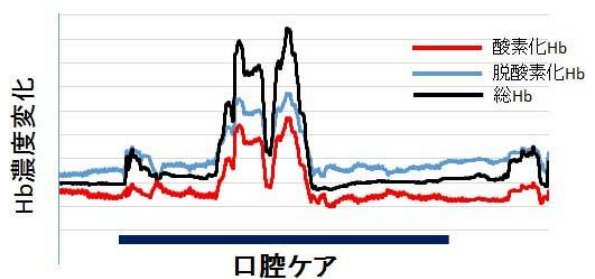


図 6 認知症の口腔ケア中の NIRS パラメータ変化

### 【ICT 健康管理システムの構築】

2025 年までに団塊の世代が 75 歳以上の後期高齢者になり、高齢者が急増し介護・医療費等社会保障費の急増が懸念される 2025 年問題は日本の医療行政の喫緊の課題である。酒谷は郡山市の

2025 年問題対策アドバイザーに就任し（2014 年 10 月）、郡山市と日本大学工学部が連携し 2025 年問題の解決に取り組むことになった。そこで 2025 年問題の解決にむけて「郡山モデル」を創案した。郡山モデルは、①脳と心の健康モニター（小型 NIRS）、②見守り（睡眠センサー）、③ICT の 3 要素からなる。睡眠センサーは、初年度に産学連携（㈱NJI）により開発した装置であり、12 個の圧電素子を使用して呼吸、心拍、体動、離床が遠隔モニターできる（図 7）。

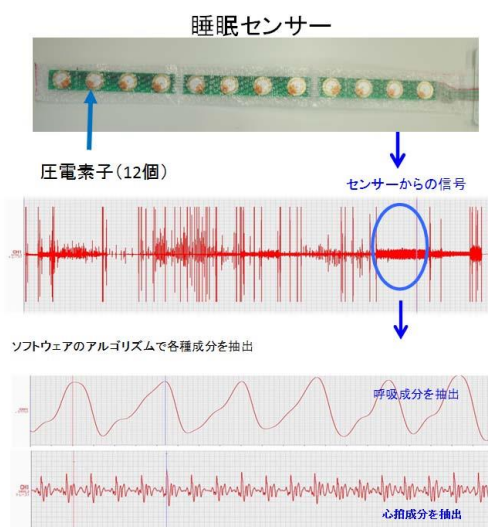


図 7 睡眠センサー内部（上）、センサーの信号（中）、アルゴリズムにより抽出された呼吸、心拍波形（下）

郡山モデルでは、自宅などに睡眠センサー、NIRS などの生体機能モニターを設置し、ICT にて遠隔モニターするシステムである（図 8）。

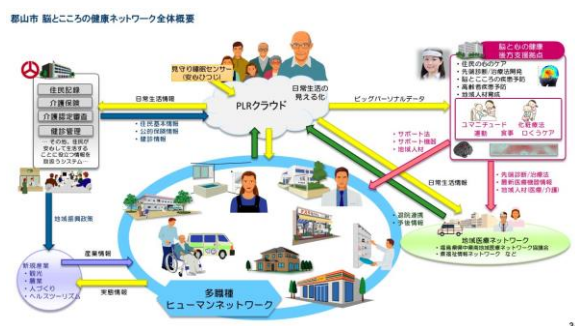


図 8 郡山モデルの概略

### 【国際共同研究】

本年度より、イタリアのベルガモ大学とストレスに関する国際共同研究を開始した。酒谷は同大

学客員教授に就任し（2014 年 9 月）、Compare 教授の研究グループと NIRS を用いたストレス研究を開始し、その研究成果は国際学会（2015 年 7 月）で発表予定である [10]。

### 【まとめ】

本年度は、TRS を用いて高齢者の認知機能障害に対する治療法（化粧療法、サプリメント）の効果を検証し、その有用性について検討した。郡山市と連携し ICT による脳と心の健康モニターシステムの開発を開始した。本システムにシステムに使用する睡眠センサー及び無線機能付小型 NIRS の開発と実証試験を行った。さらにイタリアとストレスに関する国際共同研究を開始した。初年度は、研究計画調書の内容はほぼ達成されていると思われる。

### 参考文献

- [1] Machida A, et al. Effects of cosmetic therapy on cognitive function in elderly women evaluated by time-resolved spectroscopy study. Adv Exp Med Biol. 2015 (in press)
- [2] Nakano M, et al. Effects of antioxidant supplements (BioPQQ™) on cerebral blood flow and oxygen metabolism in the prefrontal cortex. Abstract for ISOTT2015 (China)
- [3] Davidson RJ, et al. Emotion, plasticity, cortex, and regulation: perspectives from affective neuroscience, Psychol Bull 2000;126:890-909
- [4] Ishikawa W, et al. Correlation between asymmetry of spontaneous oscillation of hemodynamic changes in the prefrontal cortex and anxiety levels: a near-infrared spectroscopy study. J Biomed Opt. 2014;19:027005.
- [5] Ohwada K, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents cognitive deficit caused by oxidative stress in rats. J Clin Biochem Nutri 2008;42:29-34.
- [6] Itoh Y, et al. Effect of the antioxidant supplement Pyrroloquinoline quinone disodium salt on cognitive functions. Adv Exp Med Biol. 2015 (in press)
- [7] Sakatani K, et al. Effects of acupuncture on anxiety levels and prefrontal cortex activity measured by near-infrared spectroscopy: a pilot study. Adv Exp Med Biol. 2015 (in press)
- [8] Sakatani K. Optical diagnosis of mental stress: review. Adv Exp Med Biol. 2012;737:89-95.
- [9] 酒谷薫 ユマニチュードの脳科学研究、訪問看護と介護 2015 : 20 ; 291-295
- [10] Compare A, et al. Effects of positive and negative mood induction on the prefrontal cortex activity measured by near infrared spectroscopy. Abstract for ISOTT2015 (China)