

匂いによるアルツハイマー型認知症の治療研究とその展開

塩田 清二

昭和大学医学部顕微解剖学教室

匂いによるアルツハイマー型認知症の治療研究とその展開

塩田 清二

昭和大学医学部顕微解剖学教室

Abstract

In Japan, a remarkable increase in dementia patients in recent years has become a big social issue as this country develops into a super-aging society. Mainly, dementia caused by vascular disease and degenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), and the number of dementia patients increases drastically. Drug therapy has become possible for AD. However, curable treatments are still being researched. Treatment through sense stimulation is one choice to take care of the people with dementia. We studied the effects of cognitive function by aromatherapy in patients with AD. Our studies have shown that aromatherapy may be effective to treat cognitive improvements. Therefore, our other studies may indicate that AD and olfactory dysfunction are so correlated. In fact, olfactory dysfunction is a risk factor of AD. Then we will develop some new fragrance to treat dementia without irritating odors.

Lemongrass and vacuum-seasoning abstraction are our keyword for that. We are trying preclinical study by new lemongrass water. This trial may indicate that a subtle perfume can treat AD with daily life. This trial is now in progress.

Key words : aromatherapy, Alzheimer's disease, olfactory dysfunction, lemongrass, vacuum-seasoning abstraction

はじめに

本邦において、メディアなどが放映を行ったことなどから匂いを用いて精神神経疾患に対する治療が可能かどうかという試みが最近注目されている。現在では、うつ病などの精神疾患の治療の補助や、認知症高齢者に対する治療など、その対象と目的が多様化している。また、その実践の場も、医療機関や、デイケアやデイサービス、老人保健施設といった、各種の社会資源で利用されるようになって来ているが、最も注目を集めているのが認知症に対する治療効果であり、所謂アロマセラピーが認知症の中核症状や、または周辺症状に何らかの治療効果を持つかどうかということが関心の中心であろう。アロマセラピーとは、大別してトリートメントと呼ばれるマッサージの手技を用いるものと、匂いを空間に散布して嗅ぐことによって効果を期待する芳香浴があるが、過去の報告を振り返ると

それぞれに効果があることが示唆されている。アロマセラピー自体は植物の花や葉、樹皮などから抽出された芳香成分を含む精油（エッセンシャルオイル）を用いて、疾患の治療から美容に至るまで、多様な目的に使われている伝統療法の一つであって、紀元前2000年以前のエジプトで芳香性物質が薬品、死者の防腐処理などにつかわれていたことや、アラビア医学や古代中国においても、精油が医薬品として用いられていたことが知られている。今日では統合医療の一分野として数えられているが、広義のアロマセラピーは、1980年代以降、一般的にも精油が販売されるようになったことを受けて、生活の中に取り入れられていると言えるだろう。現在の形でのアロマセラピーの成立はそれほど古いものではなく、その言葉自体、1937年に、アロマセラピーの先駆者といわれる Gattefosse が出版した書籍のタイトルに基づいており、近年では多分野に

Recent advances in Aromatherapy for dementia.

SHIODA Seiji

Department of Anatomy, Showa University School of Medicine

Accepted May 12 2014

渡って、アロマセラピーが医療に用いられるようになっており、その他の非薬物療法、補完代替療法と比較しても、多くの研究報告が成されている。

本稿ではこのような現状を踏まえて、匂いによる認知症治療がどの程度の信頼性を持つのか、或いはその機序がどのようなものであるのかを概説する。

1. 認知症の定義と従来の治療

認知症の定義は「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断等多数の高次脳機能の障害からなる症候群」とされており、概ね正常に発達してきた認知機能が何らかの原因で後天的に障害を受けた状態を指し、さらにはそのために日常生活に支障を来す状態を指している。

その原因疾患としては、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease ; AD) がその原因の半数を占めており、一般にメディアに題材として出現する認知症は AD をモデルにしていることが多い。認知症には今のところ根本的な治療法はなく、症状の緩和や見えた目の進行抑制の為に AD に対してアリセプト®(ドネペジル塩酸塩)などに代表されるアセチルコリンエステラーゼを阻害する目的の三剤と、メモリーに代表される NMDA 拮抗阻害剤*1一剤も用いられる¹⁾。これら薬剤の投与は AD においてある程度の治療効果をもたらす。ただ、これらの治療薬が根本治療薬で無いことから、認知症は“不治の病”であるとして扱われることが多く、早期診断を受けたほとんどの認知症患者にとっては経過観察と全身状態のチェックや、または正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫などのように、何らかの原因で脳が圧迫されることに起因する認知症とその治療などが主な医療の目的である。このような現状で、認知症の治療として使える“何か”を求める声は大きく、これまでもイチョウ葉エキスや山伏タケのようなサプリメントが用いられてきた^{2,3)}。しかしこれらには明確に認知機能障害の治療が可能であるというエビ

*1 NMDA 拮抗阻害剤

N-methyl-D-aspartate ; NMDA 型受容体はグルタミン酸受容体の一つである。NMDA 拮抗阻害剤は、この受容体に結合し脳神経細胞の過剰な興奮による細胞死を防ぐが、メマンチンはその他の NMDA 拮抗阻害剤であるケタミン等と異なり正常な神経伝達は阻害しづらいため、副作用は軽微と考えられている。

*2 p-tau/Aβ

Tau protein phosphorylation ; p-tau (リン酸化タウ) および Amyloid β ; Aβ は、何れも AD に特徴的な生理学的指標であり、髄液中から得られる。p-tau の値を Aβ の値で割ったとき、その値は AD の鑑別に用いることができるが、そのカットオフ値は 1 である。

デンスは存在しない。

2. アルツハイマー型認知症と匂いの関係

認知症と匂いの関係は、病理学的にはその脳の変性部位を主として語られる。特に AD において、Braak らの報告では、早期に内嗅皮質、海馬、扁桃、視床、大脳辺縁系から刺激を伝達される視床下部に神経原線維変化の蓄積が観察され、AD において嗅覚内皮質が深く関与することが示唆されている⁴⁾。既にコンセンサスを得ている Braak らによるステージングでは、具体的には最初嗅内皮質周辺の萎縮が見られ、その後海馬近傍の萎縮へと発展すると考えられており、これは嗅覚や味覚の障害に対応しているものと考えられる。また疫学的にも AD においては嗅覚障害が発生することは古くから指摘されていた。最近の研究では、これに加えて、AD の認知機能障害の重症度や、髄液中の p-tau/Aβ*2 など生理学的な評価尺度の重症度などが例外なく一致していることが明らかになっている⁵⁾。加えて、嗅覚障害のリスクは約 4.5 倍であって、嗅覚障害を呈することが AD においてはかなり著名なリスクファクターであることを明らかにした (図 1)。このように、AD と匂いとの間にはかなり強い関係があると考えられるだろう。

3. 匂いによる認知症治療のこれまで

AD 患者は一般に運動機能が比較的保たれており、やや多幸的で病識が薄く、記憶障害と人格障害を呈することが特徴と考えられている。一方脳血管性の認知症の場合は比較的人格は保持されるが、同様に記憶障害は引き起こされ、せん妄などを好発する。また血管障害の責任部位によっては、認知症の症状が比較的軽い時と重い時が混在する。その他、運動障害などが起こることもある。このようにそれぞれが特徴的な所見を呈する。

匂いによる認知症の治療は、はじめこれらの認知症全体の周辺症状に対する緩和を期待して用いられた。具体的には、不眠やせん妄、抑うつなどの精神症状を主として緩和をはかる目的で使われていた。一方で、匂いは脳を刺激し、認知症そのものを治療できる可能性もあると考えられていた。幾つかの簡単な介入調査が、少なくともスクリーニングテストのような簡単な調査においては多少の改善があることを示していた。

しかし「匂い自体の効果であるのか」という点と、「中核症状である認知機能障害には効果があるのか」と

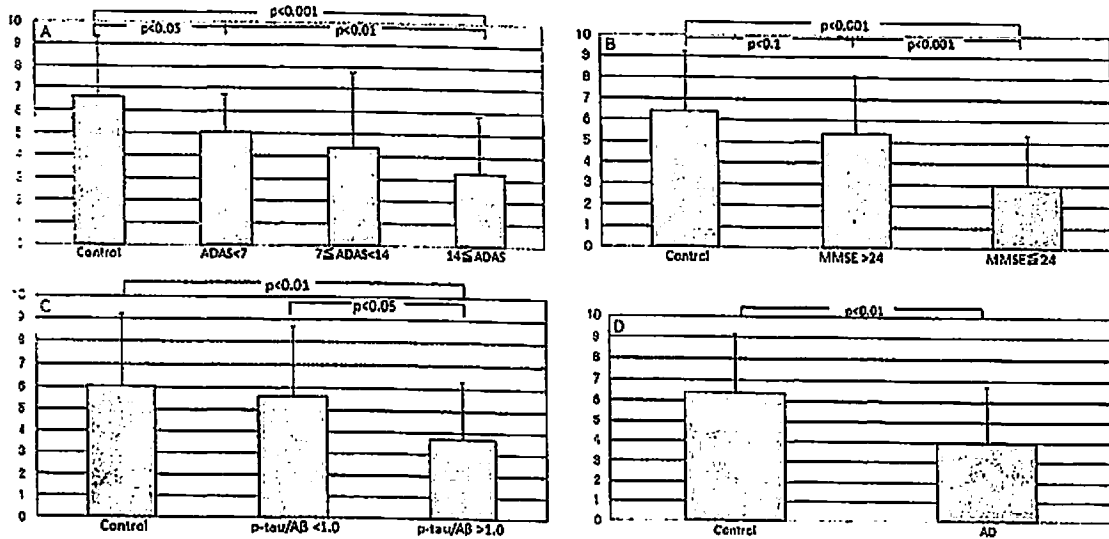


図 1

A: ADAS による認知機能障害の重傷度と嗅覚障害の相関。B: MMSE^{*3}の示す認知機能障害の重傷度と嗅覚障害の相関。C: 髄液中バイオマーカー (p-tau/AB) の示すアルツハイマー型認知症の重傷度と嗅覚障害の相関。D: アルツハイマー型認知症とコントロールでの嗅覚障害の重傷度の比較。(文献⁵より引用)

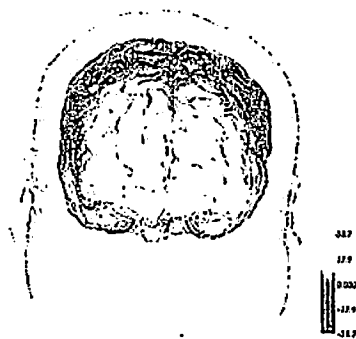


図 2
レモングラスによる前頭前野近傍部の活性化の様子

いう二点については不明であった。神保らの研究では認知機能障害に芳香浴が治療効果を持つのかどうかについて検討を行ったところ、軽度から高度までの認知症、特に AD における認知機能障害が、午前中にレモンとローズマリーカンファー、午後にはオレンジスイートとラベンダーのブレンドを用いることによって有意に緩和されることを確認した^{6,7)}。特に興味深かったのは、薬剤が無効な失外套症候群の患者に対しても症例報告レベルでは効果があった点であった⁸⁾。

*3 MMSE

Mini Mental State Examination: MMSE は長谷川式認知機能評価尺度 (HDS-R) と同等に、国内では最も普遍的に用いられる認知症のスクリーニング尺度である。主に簡単な認知機能テストや見当識のテスト、ダブルペンタゴンと呼ばれる図形換写課題が特徴的である。

4. レモングラスによる 2 つの治験

これまでの検討を踏まえての課題として、濃度による効果の差があるのかどうかという点が疑問であると考えられた。また、筆者らの精油の匂いに対する脳画像所見を用いたプレリミナリイスタディにおいては、レモンやグレープフルーツなどのような柑橘系精油とレモングラスの精油では同様の作用を観察した (図 2)。そこで二つの治験を行った。まず、対象者として、認知症を来している要介護者 25 名 (平均年齢 ± 標準誤差; 90.23 ± 1.22) を対象とした検討を行った。その内訳として男性 5 名 (平均年齢 ± 標準誤差; 93.80 ± 3.35)、女性 20 名 (平均年齢 ± 標準誤差; 89.38 ± 1.42) を対象とした。尚、本人からインフォームド・コンセントを得ることが難しい場合は、その保護者に説明の上、保護者から同意を得た。実際の検討においては携帯型ディフューザーを用いた芳香浴を行った。ディフューザーとして超音波式加湿器を用いて、エマルジョン化により可溶性とした精油 (ベルガモット・レモングラスによる混合物) をさらに水に希釈して散布した。介入は日中 2 時間程度、合計 12 週間の間、集団介入の形で行った。この時、精油はベルガモット 3 ml にレモングラス 3 ml を 60 ml のエマルジョン化した溶液内に混和し 200 ml 入りの容器に入れ、使用した。尚、原液量としては一日あたりそれぞれ 0.1 ml を使用し、介入の効果の検討の為に、GBSS-J (日本語版老年期認知症評価尺度) を実施した。また GBSS-J⁹⁾ の下位項目群に

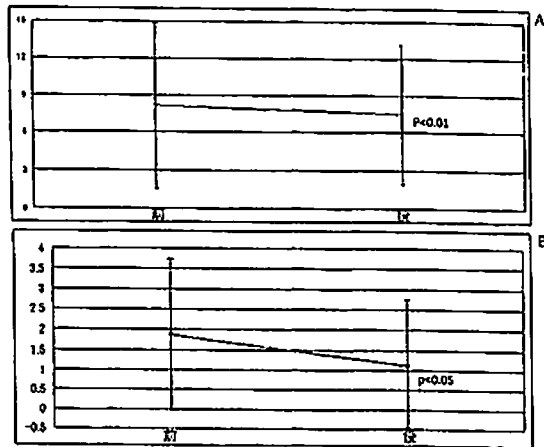


図 3

A : 精神症状についての改善
B : 不眠状態の改善

についても検討した。結果として集団療法としての芳香曝露を行った結果、認知症対象者の周辺症状の内、特に精神症状の緩和が観察された。またその他の結果も概ね維持的であり、芳香浴によって認知症対象者の各種の症状が緩和ないしは改善されていた (図 3A)。特に睡眠障害に有意な改善が観察された他、着脱衣不能についても有意な改善が示された (図 3B)。その他、周囲への関心、不安、幻覚・妄想については改善している傾向が見られた。精神症状以外の周辺症状については概ね維持的に推移した (図 4)。ベルガモット及びレモンガラスによる芳香浴が認知症に対して有効であることが示唆された。今回の結果からは判断力に対してのみ症状の進展が見られたものの、その他の認知機能については概ね維持的であった。これを踏まえて、認知機能全体の評価としては認知機能障害の進展の抑制も観察されたことから周辺症状の緩和と同時に、軽度認知障害や認知症などの中核症状を抑えることができる可能性もあると考えられた。従って、自然経過との厳密な比較ではないが、厳密には述べられないものの、概ね今回の芳香浴は認知症に対して効果的であったものと考えられた。また、芳香の質として、対象者には受け入れられ、感覚としても良い香りであると考えられた。この治験の結果として、従来方式である煩雑なアロマセラピーの手技に比較して、極めて簡便で短い時間の芳香浴であっても、本試験で使用されたベルガモット・レモンガラスの芳香は認知症に対する介入療法として有効に働いたことが確認された。この治験からは、従来よりも短い期間であっても、軽度な AD 患者については治療効果がある可能性が示唆されたものと考えられた。

知的機能		感情機能	
34.75862	35.37931	9.068966	8.413793
22.35534	19.91664	6.164014	6.050485
	p=0.9		p=0.3
自覚性		運動機能	
9.62069	8.413793	14.44828	13.65517
6.224455	5.913165	7.975795	7.947488
	p=0.24		p=0.25
GBSS-J 総点			
76.10345	73.37931		
40.22556	36.36562		
	p=0.9		

図 4

諸症状を表す大項目全体の推移では特に変化はなかった。

また第二の検討として、レモンガラスのフレグランスウォーターを用いた検討を現在行っている。フレグランスウォーター自体は精油と比べて、通常匂いが薄く、芳香浴に用いた場合の治療効果は低いと考えられている。そこで我々は、低温真空蒸留法を用いたフレグランスウォーター (セルエクストラクト®) を作成して、検討に使用した。低温真空蒸留法は、低温真空乾燥機の原理を用いたものであり、-98 kPa の真空内に原材料を晒すことによって抽出を行うものであり、35 度程度での抽出を可能とすることから、水蒸気蒸留法などの従来法に比べて揮発する成分を回収しやすい手技であると考えられており、簡易の官能試験においては、通常のフレグランスウォーターよりも匂いが増強されることが示唆されている。

レモンガラスのフレグランスウォーターを用いた検討では、実際の利用者が家庭などの日常の場で用いることを想定して、合計で 16 週間の間、市販の超音波式加湿器を用いて簡易に介入する方法を用いた。実際には介護老人保健施設の施設入居者を対象とした為、食堂に壁面に加湿器を設置した。対象者数としては、27 名 (平均年齢±標準誤差; 83.37±2.77) を対象とした検討を行った。その内訳として男性 10 名 (平均年齢±標準誤差; 78.30±2.84)、女性 17 名 (平均年齢±標準誤差; 86.35±2.41) を対象とした。尚、本人からインフォームド・コンセントを得ることが難しい場合は、その保護者に説明の上、保護者から同意を得た。この介入の効果の検討の為に、GBSS-J (日本語版老年期

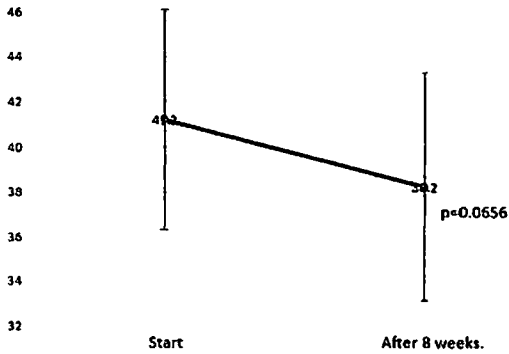


図 5

レモンガラスウォーターによる知的機能の改善

認知症評価尺度)を実施し、GBSS-Jの下位項目群についても実施している。この検討は現在も継続中であるが、8週間目の中間評価を行ったところ、純粋なADと評価された5名(平均年齢±標準誤差;82.80±2.56)について、GBSS-J-A(知的機能評価)で改善傾向が観察された(図5)。しかし自覚性については変化がなかったことから、単にActivityの問題だけでなく、何らかの認知機能障害の進展を抑制する作用が働いているとも考えられた為、その後も検討を続けている。

おわりに

これまでの検討から、精油を用いたADの治療はある程度推奨されると考えられる。しかし精油による治

参考文献

- 1) 川畑信也: *Medicament News* (2112): 4-6, (2013)
- 2) 中村重信: *Brain Medical* 25 (1): 35-40, (2013)
- 3) 鈴木定: *治療* 90 (4): 1627-1630, (2008)
- 4) Ohm TG and Braak H.: Olfactory bulb changes in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1987; 73: 365-369. (1991)
- 5) Jimbo D and Urakami K, et al.: *Psychogeriatrics*. 11(4): 196-204. (2011)
- 6) Jimbo D and Urakami K, et al.: *Psychogeriatrics*, 9 (4): 173-179. (2010)
- 7) 神保太樹, 浦上克哉: *日本アロマセラピー学会誌* 7 (1): 43-48, (2008)
- 8) 春田博之, 神保太樹: *日本アロマセラピー学会誌* 11 (1): 047-051, (2012)
- 9) Homma A, Niina R, Ishii T and Hasegawa K.: *Alzheimer Dis Assoc Disord* 5: 40-48, (1991)

療は、その匂いがかなり強いという点から、失外套症候群のようなかなり重症度の高いADにも効果が期待されながらも、使いにくい側面があった。

現在筆者らが進行しているレモンガラスの検討では、ある程度薄く、比較的心地よく感じるレベルの匂いの強度であっても、中等度程度のADに治療効果を持つ可能性が示唆されていると言える。このことは、香りが強すぎて家で用いることができないようなケースに有益に働く可能性が高く、また市販の加湿器に用いることでランニングコストなどのコスト的問題が緩和される可能性もあると考えている。

以上を踏まえて、アロマセラピーによる認知症の治療について、新しい選択肢を提供すると共に、今後さらなる新規的機能性“匂い”と治療方法の開発を行いたい。

謝辞

研究にご協力いただいております、戸田中央医科グループの中村隆俊先生、中村毅先生、横川秀男先生をはじめとする先生方にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。また実際の研究の為に尽力いただいておりますヒューマンライフケア横浜の山口公美先生、島里慶子先生、海老塚優様に深く御礼申し上げます。並びに本稿に関係する全ての研究にご協力いただきました方々と、神保太樹先生に敬意を表します。

略歴

塩田清二(しおだ せいじ)

昭和大学医学部顕微解剖学主任教授。1974年に早稲田大学教育学部生物学研究科卒業後、新潟大学大学院理学研究科修士課程修了、昭和大学医学部第一解剖学講座にて医学博士号取得。米国チューレン大学客員教授などを経て、現職に至る。日本アロマセラピー学会理事長、日本統合医療学会副理事長、日本糖尿病・肥満動物学会常務理事などをつとめる。専門は神経ペプチドを中心とした神経科学。



連絡先: 〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8
e-mail: shioda@med.showa-u.ac.jp