

# 第65回東邦大学薬学部公開講座・講演会プログラム

## テーマ：『アロマの香りと認知症』

日 時：平成30年 5月26日（土）

会 場：東邦大学習志野キャンパス  
薬学部C館 C-101講義室

13：00～13：05 開会の挨拶 李 巍（薬学部社会連携委員 司会進行）

13：05～14：25 講演1（質疑応答含む）

「認知症とは？ その治療法の現状は？」

座長：小池 一男

演者：根本 清光

（東邦大学薬学部 教授）

14：25～14：40 休憩（ドリンクサービス）

14：40～16：00 講演2（質疑応答含む）

「香りを嗅ぐということ -精神や認知機能への影響は？-

座長：小池 一男

演者：佐藤 忠章

（国際医療福祉大学薬学部 准教授）

16：00～16：05 閉会の挨拶 東 祐太郎（薬学部社会連携副委員長）

# 認知症とは？ その治療法の現状とは？

東邦大学薬学部公衆衛生学教室

根本清光

昨年7月に厚生労働省が発表した2016年のわが国の平均寿命は、男性が80.98歳、女性は87.14歳であり、約20年前の1995年と比べて4歳以上も延びています。このことから、わが国の医療レベルは非常に高くかつ急速に向上していることが容易に推察されます。しかしながら、その一方で、同年の健康寿命（日常生活に制限のない期間の平均）は、男女それぞれ72.14歳、74.79歳であり、平均寿命と比較すると大きな差があります。この差の要因の1つとして、高齢化に伴う認知症の罹患率の増加が考えられます。2015年1月に厚生労働省から、認知症を患う人は2025年には2012年の1.5倍となる推計値が発表されました。これは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いう計算になります。認知症は高齢化社会である現在から未来のわれわれが克服すべき最重要疾患です。私の講演では、認知症にはどのような種類があり、それぞれがどのような症状を示すのか、そしてその治療法の現状などをお話したいと思います。この講演が、次の佐藤忠章先生のご講演内容となる「認知症の治療・予防におけるアロマの香りの有用性」のご理解のお役に立つと幸いです。

## 参考資料

- ・ 認知症疾患治療ガイドライン2010（日本神経学会）
- ・ 認知症疾患診療ガイドライン2017（日本神経学会）
- ・ 病気が見える Vol. 7 脳・神経 第2版 メディックメディア
- ・ 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）  
アルツハイマー病治療薬の非臨床評価基準策定のためのレギュラトリーサイエンス研究「アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題」報告書（2015年4月）
- ・ 「厚生労働省」ホームページ
- ・ 「認知症ねっと」ホームページ

## 認知症最新ニュース

認知症患者は2025年に700万人を突破。65歳以上の5人に1人

2015年1月9日

### 10年後には2012年の約1.5倍に増加する見込み

厚生労働省は7日、全国で認知症を患う人の数が2025年には700万人を超えるとの推計値を発表した。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計算となる。

認知症高齢者の数は2012年の時点で全国に約462万人と推計されており、約10年で1.5倍にも増える見通しだ。

1

## 認知症の定義

いったん正常に発達した「記憶」「学習」「判断」「計画」といった脳の知的機能（認知機能）が、後天的な脳の器質障害によって持続性に低下し、日常・社会生活に支障をきたす状態。

かつて「痴呆症」→2004年（平成16年）「認知症」

2

## 物忘れ

加齢に伴う物忘れ

- ・うっかり約束の時間を忘れてしまう。
  - ・印鑑をどこにしまったか忘れてしまい、探している。
- 「自分が忘れてる」ことを認識

認知症での物忘れ

- ・約束をしたこと、印鑑をしまったこと
- 「そのこと自体」を忘れること  
→「約束なんかそもそもしていない」「印鑑がないじゃないか。きっと盗まれたんだ！」と怒ることがある。

3

## 認知症の原因疾患

- ・変性性認知症：脳の神経細胞が変性・減少する事で発症する認知症。
  - ・アルツハイマー型認知症（全体の70%）
  - ・レビー小体型認知症（全体の5%）
  - ・前頭側頭型認知症（全体の1%）など
- ・脳血管性認知症（全体の約20%）：脳血管障害が原因となって発症する認知症。

4

4

## その他の認知症

- ・皮質基底核変性症
- ・クロイツフェルト・ヤコブ病
- ・進行性核上性麻痺
- ・脳脊髄液循環障害
- ・正常圧水頭症
- ・進行麻痺
- ・アルコール性認知症
- ・身体疾患に伴う認知症

など

5

## 認知症症状①

中核症状＝認知機能障害

脳の神経細胞の破壊が原因。

主症状：記憶障害。

直前に起きたことを忘れる症状が顕著。

一方、古い過去の記憶はよく残る。

しかし、症状の進行とともに、それらも失われていく。

筋道を立てた思考ができなくなる判断力の低下。

（遂行機能障害）

時間や場所、名前などが分からなくなる見当識障害。など

6

## 認知症症状②

周辺症状＝認知症の行動・心理症状(BPSD)

精神症状:妄想、幻覚、暴力、徘徊など  
感情障害:うつ、不安、無気力など

性格、環境、人間関係などが絡み合う。

症状は、人によって、環境、時間によって様々。

7

## アルツハイマー型認知症

- ①潜行性に発症し、緩徐に進行する。
  - ②近時記憶障害で発症することが多い。
  - ③進行に伴い、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害が加わる。
  - ④アパシー(感情がなくなること)やうつ症状などの精神症状、病識の低下、取り繕い反応といった特徴的な対人行動が見られる。
  - ⑤初老期発症例では、失語症状や視空間障害、遂行機能障害などの記憶以外の認知機能が前景に立つことも多い。
- 女性に多い(男女比1:2)

8

## アルツハイマー型認知症 初期 期間1～3年間

- ・忘れていたことを忘れる。
- 例:食べた夕食の内容を忘れていたのではなく、先程夕食を食べたこと自体を忘れてしまう。

## アルツハイマー型認知症 中期 期間2～10年間

- ・現在と過去の区別がつかなくなってくる。
- 近い時期の記憶障害→過去の記憶も障害
- 結果的症狀:徘徊症状
- 例:過去の記憶通りに、朝に会社しようと家を出て、もともとの目的を忘れてしまい外で混乱してしまう。
- ・尿意や便意が分からず、失禁が目立つ。

9

## アルツハイマー型認知症 後期

- ・脳萎縮の進行
- ・言葉の数も意味も失われていく。  
やがて話が通じなくなる。
- ・食事に集中できない→要介助  
歩行が緩慢となり姿勢が前倒したり、左右どちらかに傾いていたりする。
- ・やがて寝たきりになる。  
上下肢の関節が拘縮  
嚥下障害  
栄養不良と誤嚥性肺炎が起こりやすくなる。

10

## レビー小体型認知症

レビー小体たんぱく質が脳(特に、大脳皮質や脳幹)にたまることで起こる脳の萎縮が原因とされる。

レビー小体たんぱく質:  
パーキンソン病の原因にもなるとされる。  
しかし、  
なぜ、この異常たんぱく質がたまるのかは  
まだ解明されていない。

男性に多い

11

## レビー小体型認知症 症状

- ・体の動きが緩慢になるパーキンソン病に似た症状  
歩行障害や体の硬さをともなう→転倒しやすくなる。
- ・幻視(例:色がついた鮮明な人・動物・虫などが昼夜を問わず出現)
- ・幻聴
- ・睡眠時に夢にあわせて踊ったり、手足を動かしたり、歩いたりする行動もとってしまう症状もある。
- ・認知機能障害も変動しやすく、良いときは話が通じるが、悪くなると話も周りのこともわからなくなる。
- ・気分や態度、行動がころころ変わる。

12

### 前頭側頭型認知症(FTD)

- ・原因:よく分かっていない
- ・脳内にたんぱく質が蓄積するとされている。  
例:タウたんぱく質 (FTLD-Tau)  
TDP-43 (FTLD-TDP)
- ・10年前後で寝たきり状態になるとされる。
- ・運動ニューロン疾患がある場合は、さらに早い。

前頭葉や側頭葉が委縮する。  
万引きや痴漢、暴力などの反社会的行動が目立つ。  
男女差なし、50～60代を中心として発症。

13

### 前頭側頭型認知症(FTD) 症状

- ・人格や性格が極端に変わる、清潔保持・衛生面が管理できない、柔軟な思考ができない、反社会的な行動が増えるなど。
- ・毎日同じ時間に同じコースを同じパターンで、天候に関わらず繰り返し歩くなど、決まった時間に同じ行動を繰り返さないと不機嫌になる(常同行動)。
- ・車が通るといふ言葉をその場に関係なく言い続けるなど、その場と関係ない言葉が繰り返し出てくる。
- ・「電話」の事を質問してもわからないが、その「電話」を見て何をやるものかはわかるなど、物の名前が意味する事がわからなくなる。言葉が段々でなくなる場合などもある。

14

### 脳血管性認知症

脳梗塞や脳出血など、脳の血管障害によって起こる。  
梗塞巣の増加・拡大→徐々に脳の機能が低下  
→認知症や運動障害

生活習慣病→血管障害  
＝高血圧・高脂血症・糖尿病  
生活習慣の改善→脳血管性認知症の予防

脳血管障害の早期治療、リハビリ  
→症状の進行を抑えることが可能。

15

### 脳血管性認知症 初期症状

- ・意欲低下、自発性低下、夜間の不眠、不穏(行動が活発になり、落ち着きがない状態)  
いずれも症状の変動が激しい  
影響を受ける脳の部位が限定  
→できることとできないことが明確
- ・非常に小さな脳梗塞や脳出血が起こった場合:  
自覚症状がない  
感じてみふらつきやめまい程度  
であまり気がつかないことがある。

16

### 脳血管性認知症 中期以降の症状

- ・発作が起こる度に症状が段階的に重くなる。
- ・ダメージを受けた脳の部位によって出る認知症の症状が異なる。
- ・記憶障害がひどい一方で判断力は保たれているという「まだら認知症」がみられる。
- ・脳血流量が少なくなる→  
認知症の症状が日ごとに大きく変わる。

17

### 日本で使用されている認知症治療薬

全てがアルツハイマー型認知症の進行遅延を目的。  
→根治可能な薬物療法は存在していない!

#### コリンエステラーゼ阻害薬

中核症状の進展を抑制する効果が期待される

- ・ドネペジル(商品名:アリセプト)
- ・リバスチグミン
- ・ガランタミン(商品名:レミニール)

#### NMDA型受容体阻害薬

- ・メマンチン(商品名:メマリー)

18

## 想定されるAD治療薬の標的

シナプス伝達促進

神経細胞死抑制

アミロイドβ (Aβ) 蓄積抑制

タウタンパク質 (過剰リン酸化タウタンパク質) 蓄積抑制

酸化ストレス/小胞体ストレス誘導アポトーシスの抑制

しかし、

まだ有効な根治治療薬は開発されていない。

19

## 軽度認知障害 (MCI) ①

MCIとは、認知機能(記憶、決定、理由づけ、実行など)のうち1つの機能に問題が生じてはいるが、日常生活には支障がない状態のことである。

定義

1. 記憶障害の訴えが本人または家族から認められている。
2. 日常生活動作は正常。
3. 全般的認知機能は正常。
4. 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する。
5. 認知症ではない。

20

## 軽度認知障害 (MCI) ②

MCIの放置

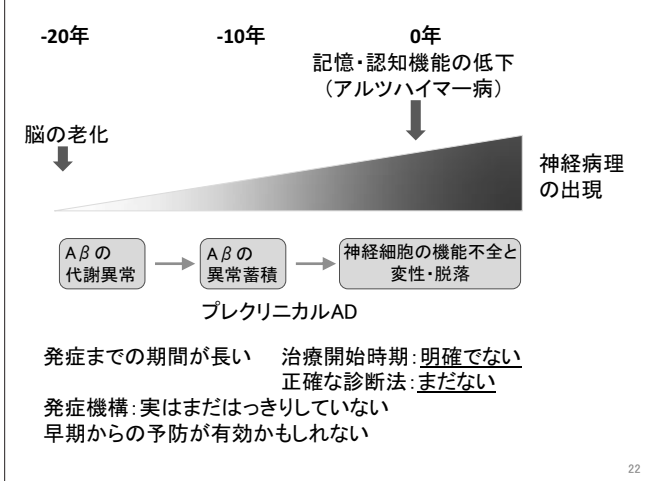
→認知機能の低下が持続

→5年間で約50%の人は認知症へと進行とされている。

一方で、

MCIの段階で認知機能の低下にいち早く気づき、予防対策を講じる→認知症の症状が最後まで出ずにすむケースもある。=早期発見の重要性

21



22

## 高齢猫、人間に類似=アルツハイマー病—東大など YAHOO!ニュース

時事通信 12月11日(金)16時7分配信 2015年

ペットの猫が高齢で死んだ後に脳を詳しく調べたところ、人間のアルツハイマー病(AD)と同じメカニズムで神経細胞の脱落が起きることが分かった。東京大と京都府立医科大、大阪市立大、麻布大の研究チームが11日までに、国際的な神経病理学誌に発表した。猫の寿命は短く、20歳が人間の100歳程度に相当する。高齢猫の脳の研究を進めれば、人間の治療法開発に役立つという。ADは脳の神経細胞の外に、たんぱく質「アミロイドβ」が凝集、沈着した老人斑ができる。さらに神経細胞の中に異常なたんぱく質「タウ」が集まって「神経原線維変化」が発生。記憶を担う海馬と呼ばれる部分で神経細胞が脱落し、認知症に至る。研究チームによると、犬や猿は高齢になると老人斑ができるが、神経原線維変化と神経細胞の脱落は確認されず、遺伝子操作マウスでも発症過程を再現できていない。研究チームが22歳までの猫23匹の脳を調べたところ、8歳ごろからアミロイドβが沈着し、14歳ごろから異常なタウが蓄積。神経原線維変化と海馬の神経細胞の脱落に至ることが分かった。アミロイドβやタウの種類が人間の場合と同様であることも明らかになった。

AD研究は困難を極めている。

23

## 朝日新聞 「徘徊」使いません 当事者の声踏まえ、見直しの動き

DIGITAL 3/24(土) 21:39配信 2018年

認知症の人が一人で外出したり、道に迷ったりすることを「徘徊(はいかい)」と呼んできた。だが認知症の本人からその呼び方をやめてほしいという声があがり、自治体などで「徘徊」を使わない動きが広がっている。

認知症の本人が政策提言などに取り組む「日本認知症本人ワーキンググループ」は、2016年に公表した「本人からの提案」で、「私たちは、自分なりの理由や目的があって外に出かける」「外出を過剰に危険視して監視や制止をしないで」などと訴えた。代表理事の藤田和子さん(56)＝鳥取市＝は「『徘徊』という言葉で行動を表現する限り、認知症の人は困った人たちという深層心理から抜け出せず、本人の視点や尊厳を大切にできる社会にたどり着けない。安心して外出が楽しめることを『当たり前』と考え、必要なことを本人と一緒に考えてほしい」と話す。

朝日新聞は今後の記事で、認知症の人の行動を表す際に「徘徊(はいかい)」の言葉原則として使わず、「外出中に道に迷う」などと表現することにします。今後も認知症の人の思いや人権について、本人の思いを受け止め、様々な側面から読者のみなさんとともに考えていきたいと思っています。

24





# 香りを嗅ぐということ

## — 精神や認知機能への影響は？ —

国際医療福祉大学 薬学部

佐藤 忠章

日常の生活において、香りを嗅ぐという行為をあまり意識することは無いと思います。ただ、おいしそうなおいであったり、綺麗な花の香りであったり、あるいは逆にくさいにおいであつた場合には、特に集中して香り（におい）を嗅いでいると思います。しかし、集中して香りを嗅いでいるとき以外でも、ヒトは絶えず香り（におい）を嗅ぎ続けています。それを特に意識しているか意識していないかの違いです。

それでは香りを嗅ぐということは、どういうことなのか見ていきましょう。香りを嗅ぐということで最初に意識するのは嗅覚刺激（神経学的伝達経路）です。においは嗅上皮に到達し嗅細胞を活性化させ、嗅球、嗅皮質へと電気信号が伝わり、最終的に良いにおいであつたり悪いにおいであつたりを判断しています。次にその嗅覚刺激は、過去に嗅いだことのある記憶と照らし合わせることで、良い思い出だつたり悪い思い出だつたりを連想します。過去に嗅いだことのある香りを嗅ぐとそのときの風景が浮かんでくるのは記憶を主とする海馬にこの情報が伝達されていることによります。この部分は心理作用として影響を及ぼします。通常、みなさんが強く意識できるのは、この嗅覚刺激と心理作用です。しかし、香りを嗅ぐという行為にはもう一つ重要な作用があります。それは香り成分が脳内で直接作用するという事です（薬物学的伝達経路）。通常はこの脳内での直接作用は意識することはありません。しかし、強い香りを嗅いで頭がボーっとしたり痛くなつたりするのは、この脳内での直接作用が原因の一つです。香り成分は揮発性の化合物であるため、塗装などに使用されるシンナーを嗅いで気分が悪くなるのも同じ作用です。揮発する化合物の種類にもよりますが、多量に嗅いでいるか少量嗅いでいるかの量の違いと想像していただいても構いません。

香りを嗅ぐことの悪い面ばかりを話してしまいましたが、香りを嗅ぐことでリラックス作用やリフレッシュ作用をもたらすアロマセラピーは非常に魅力的です。現在少しずつ科学的な解明は進められていますがまだ不十分です。どうしてアロマセラピーの科学的な解明が進まないのかというと、これまでの医薬品の臨床研究と同じ手法が通用しないためです。先ほど書きましたようにヒトに対しては嗅覚刺激や心理作用が強く影響してしまうこ



と、さらに香りのプラセボ（偽薬）を置くことができないためです。プラセボを置くことで、対象とする医薬品と比較して効果の有無を判断できるのですが、錠剤などとは異なり香りのプラセボは困難です。香りを嗅いでいること自体がプラセボにはならないからです。そこで我々の研究グループは、香りに対して固定観念がない（心理的な影響の少ない）と考えられる実験動物を使用し、アロマセラピーの科学的な解明を目的として研究を行っています。

ヒトの場合には現在の状態を言葉で表現することができます。良い香りを嗅いでリラックスできているとかを言葉で伝えることができます。しかし、実験動物は現在の状態を話してはくれません。その場合には実験動物の行動を詳細に観察することで、不安がなくなっているとか、興奮しているとかを判断します。このように動物の行動から状態を判断する学問を行動薬理学といいます。以下に、当研究グループが明らかにした動物実験（マウス）を中心とした研究内容の一部をご紹介します。

### 1. 抗不安様作用

これまでの我々の動物実験による研究結果から、ゲットウ精油、トドマツ精油、ユズ精油、ヒノキ精油、ラベンダー精油、サンダルウッド精油の吸入投与による抗不安様作用が認められました。その中でも、ラベンダー精油は、ストレスの有無に影響されることなく抗不安様作用を示し、どちらかというともストレスが強い状態の方が強い抗不安様作用を示しました。さらに、サンダルウッド（白檀）精油の抗不安様作用は、吸入直後の効果だけではなく、吸入投与から24時間後であっても抗不安様作用を示しました。

### 2. 脳内移行性

これまでの我々の動物実験による研究結果から、植物精油成分は脂溶性の低分子化合物であることもあり、どの部位へも比較的移行しやすく、特に脳を保護する関門として知られている血液脳関門も容易に通過することを確認することができました。植物精油成分が脳内に移行することにより、脳内の神経細胞や受容体などへの直接作用が考えられます。そして、脳内へ移行した植物精油成分の主な作用としては、モノアミンの関与する中枢神経系への直接作用や遺伝子発現量に影響する作用であると考えられます。

### 3. 認知機能に及ぼす影響

これまでの我々の動物実験による研究結果から、スコポラミン投与によるアルツハイマー型認知症モデルマウスに対する認知機能に及ぼす影響についての研究において、ローズマリー精油の吸入投与は有意な認知機能改善効果を示しました。

一方、鳥取大学の浦上らは臨床研究において朝にレモンとローズマリーの香り、夜にスイートオレンジとラベンダーの香りに認知機能の改善が認められたと報告しています。

我々の研究結果は動物実験の結果であるため、直接ヒトに当てはめることは困難です。しかし、香りによる嗅覚刺激や心理作用の影響が強く現れることが考えられるように、生育環境が異なり様々な背景を持ったヒトのデータをそのまま鵜呑みにすることも困難です。基礎研究データと臨床研究データを統合させることが重要だと考えられます。

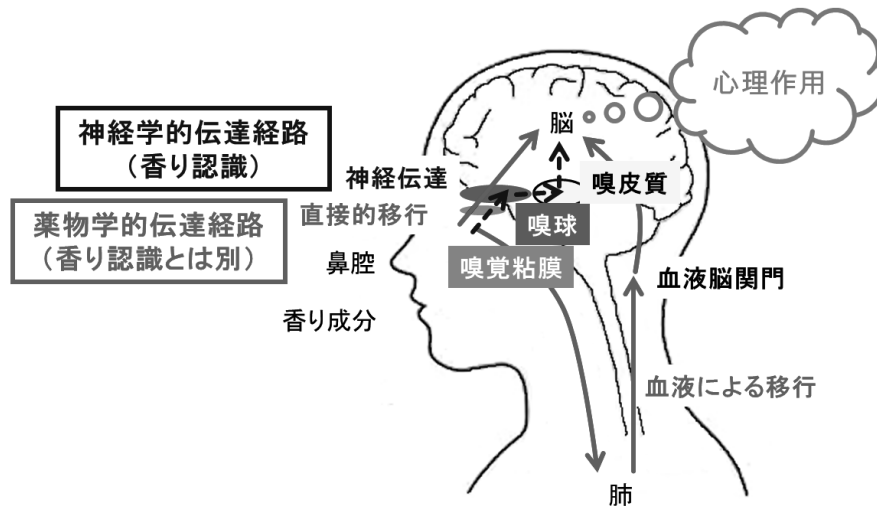
一方最近ですと、香りの感じ方が変わったり、感じなくなったり、味覚が変わってしまったりすることが認知症と関係があることがわかってきました。本人ではなくご家族が気づいてあげることも重要だと思います。その場合には、早めに専門医にご相談されることをお勧めします。

アロマセラピーは科学的な解明が不十分でありながら、長い間多くの人々に利用され続けています。そして、アロマセラピーは通常の医療とは異なる補完・代替医療に分類され、積極的な医療行為には用いられていませんが、緩和医療などに補助的な手段としては使われ始めています。アロマセラピーの効果を科学的に解明することができれば、より積極的にアロマセラピーを臨床の現場で利用できるようになると我々は考えています。我々の研究グループは、今後も引き続き「香りを嗅ぐということ」を中心にアロマセラピーの科学的な解明を目的として研究を続けていく予定です。今後の香りの研究動向に注目してください。

## 最近の参考文献

- 1) Satou, Tadaaki, et al. The effect of inhalation of essential oil from *Rosmarinus officinalis* on scopolamine-induced Alzheimer's type dementia model mice. *Flavour and Fragrance Journal* (2018), Early view.
- 2) Satou, Tadaaki, et al. Mouse brain concentrations of  $\alpha$ -pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineole following inhalation. *Flavour and Fragrance Journal* (2017), 32(1), 36-39.
- 3) Kasuya Hikaru, et al. Intracerebral Distribution of  $\alpha$ -Pinene and the Anxiolytic-like Effect in Mice Following Inhaled Administration of Essential Oil from *Chamaecyparis obtuse*. *Natural product communications* (2015), 10(8), 1479-1482.
- 4) Satou, Tadaaki, et al. Relationship Between Emotional Behavior in Mice and the Concentration of (+)- $\alpha$ -Santalol in the Brain. *Phytotherapy Research* (2015), 29(8), 1246-1250.
- 5) Kasuya, Hikaru, et al. Expression of BDNF and TH mRNA in the Brain Following Inhaled Administration of  $\alpha$ -Pinene. *Phytotherapy Research* (2015), 29(1), 43-47.

## 香りを嗅ぐということ



## 植物精油成分が変動する要因

- ・ 植物の生育条件  
(気温、湿度、降水量、日照時間)
- ・ 植物の採取範囲、時期
- ・ 使用部位
- ・ 植物精油の抽出方法  
(水蒸気蒸留法、圧搾法、溶剤抽出法)

など



## 実験動物を用いた行動薬理試験

- 動物の行動から脳の機能を探り、動物の行動から薬物の作用を調べる学問体系を行動薬理学と呼ばれる。  
(脳機能の関連する向精神薬の開発などにこの行動薬理試験が用いられている)



## 研究手順

