

論 説

フレイルに於けるアパシーの意義
気, 量子, 複雑系の視点から

湯浅 龍彦¹⁾

The Significance of Apathy in Frailty

From the perspective of qi, quantum, and complex systems

Tatsuhiko Yuasa¹⁾

「抄録」背景と目的：急速に高齢化が進む中で、フレイルの理解は重要である。一般的に身体的、精神心理的、そして社会的フレイルに分けて論じられるが、ここでは、精神心理的フレイルの中核をなすアパシーを中心に、自我と共感、気とエネルギー、身体とこころ、鍼灸の役割等について考察する。結果：フレイルの基本軸は、サルコペニアとアパシーであり、ここに社会的フレイルが加わる。これら 3 局面は互いに繋がってフレイルサイクルを形成する。アパシーの背景には、エネルギーの枯渇が存在すると見做され、東洋医学では気の流れの調整を目指す。今日の少子高齢化社会はそれ自体が社会的フレイルと見做される。この様にフレイルを個人の問題としてのみ捉えるのではなく、社会構造のフレイルという視点も必要である。

西洋医学は人体を臓器・細胞を閉鎖系として扱うが、東洋医学は、経絡・「気」を扱い、肉体と外界を結ぶ開放系の医療であり、フレイルへの対応力が期待される。結論：フレイルとはエネルギーの枯渇（アパシー）とエントロピーの増大（サルコペニア）を軸とする概念であり、対応するには、「気」を支える東洋医学と肉体を維持する西洋医学の協同が大切であり、その事はそれぞれの背景にある「気」と脳のネットワーク、つまり、量子と複雑系に対する視点を有することが重要である。

[Abstract] Background and purpose: Understanding frailty is important in the context of a rapidly ageing population. Although it is commonly divided into physical, psycho-psychological and social frailty, this article focuses on apathy as the core of psycho-psychological frailty. **Results:** The basic axes of frailty are sarcopenia and apathy, to which social frailty is added. These three phases are interrelated and form the frailty cycle. Behind apathy is a depletion of energy, and it is also important to regulate the flow of qi with oriental medicine. The current ageing society with a declining birth rate is itself seen as a social frailty. It is therefore necessary to look at frailty not only as an individual problem, but also from the perspective of

1) 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター 脳神経内科

Department of Neurology Kamagaya General Hospital, Kamagaya Japan

the frailty of the social structure itself. In this context, western medicine treats the human body as a closed system of cells and organs, whereas oriental medicine treats qi through meridians and is an open system of medicine that connects the body to the outside world and is expected to have the ability to deal with frailty.

Conclusion: Frailty is a concept based on energy depletion (apathy) and increased entropy (sarcopenia). It is important of Cooperation between Oriental medicine, which supports qi, and Western medicine, which maintains the physical body. And the perspective of the chi and the brain networks behind it - that is, the perspective of quantum and complex systems - is essential.

Key Words :フレイル, アパシー, 気, 量子; frailty, apathy, qi, quantum

1, はじめに

2023 年度の総務省人口統計では、我が国の人口は毎年 60 万人ずつ減少し続けているという。加えて少子高齢化もあり、極めて深刻な事態である。

そうした中、近年フレイルという言葉が広く唱えられるようになり、そこには、高齢社会を生き抜くヒントが隠されている。ここでは、フレイルとは何かについて、日頃神経難病の診療に携わる立場から考察する。

まず、フレイルの語源であるが、2001 年米国の Fried ら¹が加齢による虚弱を Frailty (フレイル) と称し、①体重減少、②活動量減少、③活力低下、④握力低下、⑤歩行速度低下を取り上げ、適切に介入すれば元に戻りうる状態と定義した。これを受けて我が国では 2014 年日本老年学会が、カタカナで「フレイル」と標記すると定め²、それは加齢に伴う虚弱であり、その内容を肉体(体重・握力)の衰え、運動機能(歩行速度)の低下と活動量・活力の減衰とした。フレイルの概念の大切な点は可逆性であり、適切に介入する事により元に復すという概念である。こうして我が国では、65 歳以上の 10%、85 歳以上の 25~50%にフレイルが見られるとされる。

類似の概念に健康寿命があるが、これは

一生日常生活が制限されることなく続けられる状況をいう。また、東洋医学には未病という概念があり、これは日頃の養生によって健康を守る事を説き、予防の概念に近いと考える。

2, フレイルサイクル

フレイルの基本軸はサルコペニアとアパシーapathy である。サルコペニアは、Fried らの定義の内の④握力低下、⑤歩行速度低下に当たり、③活力低下がアパシーに相当する。この基本軸に沿って生じる症候が、食欲低下(①体重減少)であり、運動機能低下(⑤歩行速度低下或いは②活動量減少)である。こうしたサルコペニア・運動機能低下とアパシーは、負の連鎖を生じる。食欲低下は低栄養、低体重、ボディマス指数(BMI)の低下を伴い、サルコペニアに随伴して、握力低下、運動機能低下を来し、転倒、骨折、不安、更に気分の落ち込みやアパシーを来す。加えて高齢者の独居や孤食など社会的孤立に起因する諸問題、社会的フレイルにも目を向ける必要がある(図-1)。こうした時、精神・心理的フレイルと身体的フレイル、そして社会的フレイルが同時に生じる

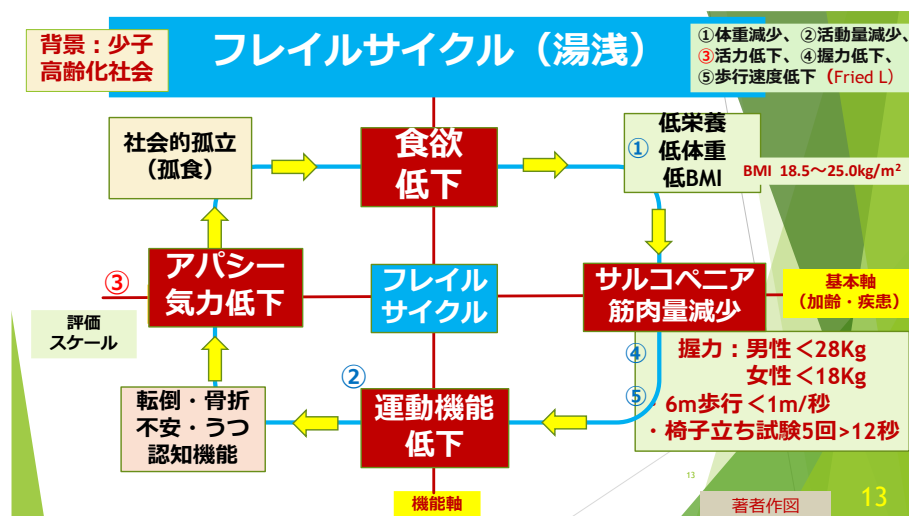


図-1 フレイルサイクル：

アパシーとサルコペニアを基軸とし、食欲低下と運動機能低下を機能軸に配す

ことは無く、転倒とか、体重減少、社会的孤立を契機に、負の連鎖（フレイルサイクル）が始まると考える（図-1）。

フレイルは精神・心理的、身体的、そして社会的フレイルに分類されるが、それらが等価であるとは思えず、たとえ社会的フレイルがあったとしても、また体重が減って筋力が減ったとしても気持ちさえしっかりしていれば、つまりアパシーさえなければ、何とかかなりそうで、アパシーはより根源的な事象と考える。つまりアパシーの本質は、気力の低下、エネルギーの枯渇であり、外見からは判断し難いこともあって、常に念頭に置くべきであろう。

2.1 二次性フレイル

本来フレイルは加齢に伴う可逆性の機能低下を指す。しかし、様々な神経難病を抱える多くの患者にアパシーを伴うことがある。こうした患者は、加齢の影響は排除できフレイルの定義からは外れる。しかし、こうし

た症例であっても体重減少や、サルコペニアを呈し、社会的問題からフレイルに陥ることもある。そうした場合、現病の根治療法がないとしてもフレイルサイクルに的確に対処すれば、QOLを高めうることも可能である。筆者はこうした観点から難病に随伴するフレイルを二次性フレイルとして扱うことを提案する。

3, アパシーとは何か

Marin³によれば、アパシーはモチベーションに裏打ちされた、目標に立ち向かうことの働きの低下と定義され、臨床現場では、アパシースケール⁴を用いて評価する。

フレイルに於けるアパシーの意義は重要であるが過去の研究では過小評価されてきた⁵。これに対して、鬱は悦びの喪失 anhedonia、mood の問題であり、不安 anxiety は、認知のゆがみの一種で、予測不能の事態に対する恐怖反応（パニック障

害)と見做す。そこには心理的反応と身体反応の両面がある。現代の高齢社会にあっては、残り少ない命とその先の死に対する不安(恐怖)が大きな問題となる。

3.1 純粹アパシーの2例

時にアパシーを主徴とした症例に出会うことがある。以下に2症例を提示する。

症例1: 47歳の男性、某年7月職場の配置転換後、業務が把握できない。認知症を心配して来院。MMSE 正常、Beck のうつスケールにて鬱は否定。apathy スコア 10 点(正常)であり、経過観察として 12 月再来: apathy スコア 22 点と増悪、他に所見なく純粹アパシーと診断した。

症例2: 73 歳男性、職場の人事異動後から、やる気が出ず、又、Beck うつスケールで 14 点(軽度の鬱)、アパシースコア 32 点(強度のアパシー)、そして、脳画像から正常圧水頭症 NPH と診断し、リバスチグミンにより、歩行とアパシーが改善した。

この様に、症例1は、年齢も若く、鬱も否定され、アパシーのみを呈した例であり、症例2は、加齢に加えて NPH はあったものの、サルコペニアの基準は満たさず、アパシーが前面に出たもので、前頭葉に作用する薬剤にてアパシーが改善した。

3.2 アパシーの背景とエネルギー障害

一般に行動の背景には知・情・意という精神の働きがある。そこには精神の働きを支える覇気 passion がある。覇気は目的に向かって突き進む意欲 motivation である。アパシーの背景には motivation の低下、エネ

ルギーの枯渇があると見做す。ここで、Fried LP¹ らのフレイルサイクル図をみると、彼らが activity の低下の背景にエネルギー障害を考えていたことが分かる。

4. こころと身体

フレイルの理解にはこころとからだを統一する背景の理解が必要である。ここでは、インド哲学者中村元の考え方を紹介する(図-2)。中村は、自己の構成要素は、心(精神)と身体(形態)とそれを取り巻く自己とは別のもの(非我)であるとした。

心(精神)は、感受、表像、形成、識別からなるとし、これに形態(ルーパー)を加えたものを五蘊(つまり身体)と称した。更に、五蘊に非我を加えて自己と考えた。この非我とは何かが大きな問題である。非我は大自然・大宇宙の一部であり、これによって五蘊と宇宙が結ばれるとの考えを示した。つまり非我が「気」に当たると思われる。

五蘊に非我を加えたものが自我であろうと推察される。つまり、自我とは、他に対しての己自身、五蘊と非我の中心にあって、他者と区別される存在であり、認識・感情・意思・行為の主体である。

更に、易経では五精といって神(理性・知識)、意(意識、意欲、注意)、志(情熱)、そして魂魄(魂は、死して屍体を離れ立ち昇る霊;身体と土に還る魄)に分けた。自我の中心にあって内外を結ぶものを魂と考えれば、魂魄は「気の力」、エネルギーと考えれば良いであろう。

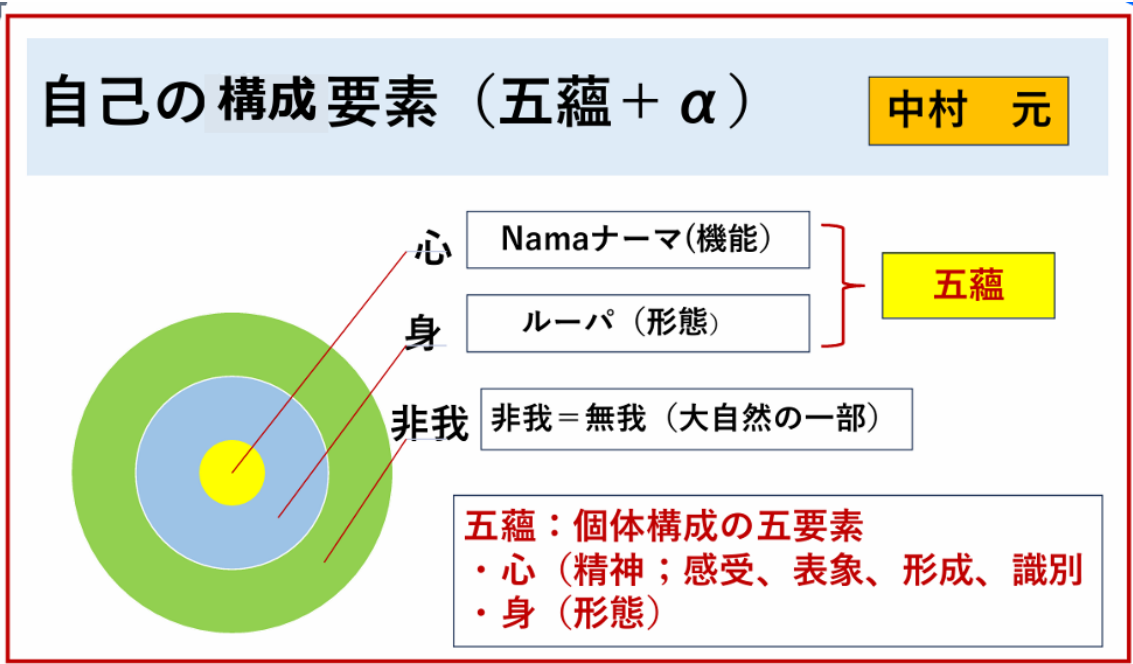


図-2 自己の構成要素（五蘊と非我）

4.1 自我

人がヒトたる所以は、自己と他者を区別し、自己を自己として認識・保全するシステムが存在することによる。その根幹は脳の辺縁系に在る。辺縁系の構造と機能を世界に先駆けて研究したのは、解剖学者平澤興教室の小池上春芳（新潟医専）である。小池

上は、辺縁系の3大構造を（1）海馬（記憶）、（2）扁桃体（情動）、（3）視床下部（自律神経機能ホメオスターシス）とし、加えて（4）前島回と前帯状回を自己認識の中枢と考えた⁶（表-1）。その後、前島回（AIC）は、内的自己への気づき、自他の区別、社会的情緒（共感）、自己の恒常性の維持、自己

表-1 辺縁系の構造と機能分化

辺縁系の構造と機能	
辺縁系3大構造+ α	辺縁系の3大機能+ α
(1)海馬	(1)記憶
(2)扁桃体	(2)情動
(3)視床下部	(3)自律神経機能&ホメオスターシス
(4)前島回	(4)(5)自己認識
(5)前帯状回	

決定 salience に関わる⁷ことが明らかにされ、更に、前島回は味覚経路の中継点でもあり、AIC を介して、眼窩前頭皮質 OFC、前帯状回 ACC へと繋がって行く。つまり、味覚の中核に自我の中心がある^{8,9}。

4.2 共感

空海は仏法の根本は慈悲であるとし、中村元は慈悲とは絶対の愛であると述べた。人は自分の心情を言葉や文章で伝えるし、目や仕草で伝えることも出来る。或いは以心伝心と言われる如く自ずと伝わる体験もあるだろう。そうした言葉を介さずとも心が伝わる状態を共感 empathy という。

近年、共感の背景にミラーニューロン¹⁰、¹¹と呼ばれる脳のネットワークの存在が知られている。それを構成するのが、上側頭溝 superior temporal sulcus と下頭頂皮質と下前頭皮質を結ぶ回路である。ミラーニューロンの働きは、表情から内心を読み取る、感情を共有する、社会的（共同体）意識など人間同士の感情の交流、そして、おそらく自然に対する感性や動物に対する愛情などにも関わるものと推察する。共感時は時空を超える。

ハーバード大の H.Riess¹² は、医療に於ける、医療者のこころ構えとして、傾聴して共有するが、自他の違いを自覚すべきであり、共感 empathy であっても同情 sympathy であってはならず、感情移入を戒めている。

5, 気とは何か

湯浅泰雄¹³ は、「気」とは人体が発するエネルギーであり、こころの働きと身体の働きを結ぶもので、心理領域と生理領域のエネルギー変換をつかさどるものとした。「気」は、こころと身体を結び、時間と空間を超えるものとして、現代の量子論的特徴に触れている。この宇宙に存在する全ての形あるものには働き（運動）がある。そして形あるものは必ず崩れて行く。形態の崩れ行く原理をエントロピーと呼ぶ。運動を支えている原理はエネルギーである。そして、宇宙を形づくる全ての物がそれぞれのサイズに応じてエネルギーとエントロピーを駆使して形態と運動を造り上げている。特に地球上の生物は細胞を形づくり、管理されたエネルギーシステムを作りあげた。そして、生物のみならず鉱石に至る全ての構成要素の中に於いて原子そして電子（量子）の中にエネルギーとエントロピーを内蔵する。

このエネルギーとエントロピーの正と負の 2 つの駆動力とそれらのバランスが宇宙の支配原理と考える。近代西洋科学における量子論と東洋哲学の太極を構成する考え方に根源的な共通点を見出す。

5.1 量子から気を探る

原子や電子、光子など物質の最小単位を量子 quantum と呼ぶ¹⁴。量子の存在は実態的には捉えられず、確率論的に決定される。二重スリット実験で示される様に、発射された粒子（量子）が二つの隙間をすり抜ける際、目に見える（数えられる）時には粒

子であるが、その同じものが目に見えない時は波動であると結論された。そしてどの様に見えるか(粒子の状態)は確率論でしか決定されない。こうした量子の挙動を説明する理論として、シュレジンガーの猫(一つの量子に二つの状態が共存する)や、ハイゼンベルグの不確定性原理(位置と運動量を同時に確定できない)、そして、ボーアの確率的解釈(量子の状態は確率的にしか予測できない)などの特質が示されて来た。

更にエネルギーも量子である(エネルギー量子)との考えも提案され、或いは量子は瞬時に時空を超える(共時性)、更にあらゆる壁を透過(例:ニュートリノ)し、加えてシュレジンガーの猫に示される様に同時に二つの状態をとり得る(共時性)ことから、距離の問題がなくなったのである。

まとめると、量子は存在の最小単位で、本態は、波動であり粒子、エネルギーであり時空を超える。エネルギーもまた量子であるとなれば、「気」とは何かヒントが得られるのではなかろうか。

5.2 気の実態

現時点では「気」の実態は尚不明である。では「気」を量子レベルに落とし込んで考察してみるとどうであろうか。エネルギーは宇宙全体を支配する基本原理であって動態(機能)は全てエネルギーに支配される。物質が燃焼された時、熱(エネルギー)を発する。その熱は温度差によって異なるスペクトルを呈す。ここに熱(エネルギー)が量子であることが示される(エネルギー量子)。

他方、形を成す物(形態)は、いずれ崩れ去る。形が崩れる様を支配する原理がエントロピー増大である(図-3)。そこで、「気」の実態を量子に求めたいのであるが、「気」を量子であると考え、身体であれ宇宙であれ、形を為す万物に気は宿る。太極という陰陽の二面性は、量子力学という処の確率論的に存在するという宇宙全体をあまねく支配する原理と相同である。

これに関連して、最近(2023年)量子力学の研究者から興味深い論文¹⁵が報告された。「空間的二光子状態の振幅と位相の干渉イメージング」と称する量子の姿が画像化され、その中の1枚に太極図に極めて類似する像が写し出されていた。東洋哲学(易経)¹⁶の根本論と現代の最先端の量子物理学で示された相同性は、偶然とはいえ宇宙や生命の誕生に関して極めて示唆に富むものである。

5.3 現代医学と東洋医学

次に閉鎖系と開放系という立場から東西医療を眺めてみる。現代医学の特徴は、臓器・器官、分子、遺伝子と細分化しつつ構造と機能を極めて来たもので、ある意味閉鎖系に落とし込んで疾患を捉えて来た。これに対し、東洋医学では、経絡や経穴を通して身体内外の気を操り、気の流れを整え、病態に対応しようとして来た。現代医学がマクロから微視的に視点を移し、閉鎖系に留まるに対して、東洋医学は、気という概念を基盤に、五行(木火土金水)に基づき肝、心、脾、肺、腎が相生・相克関係を作り上げる中

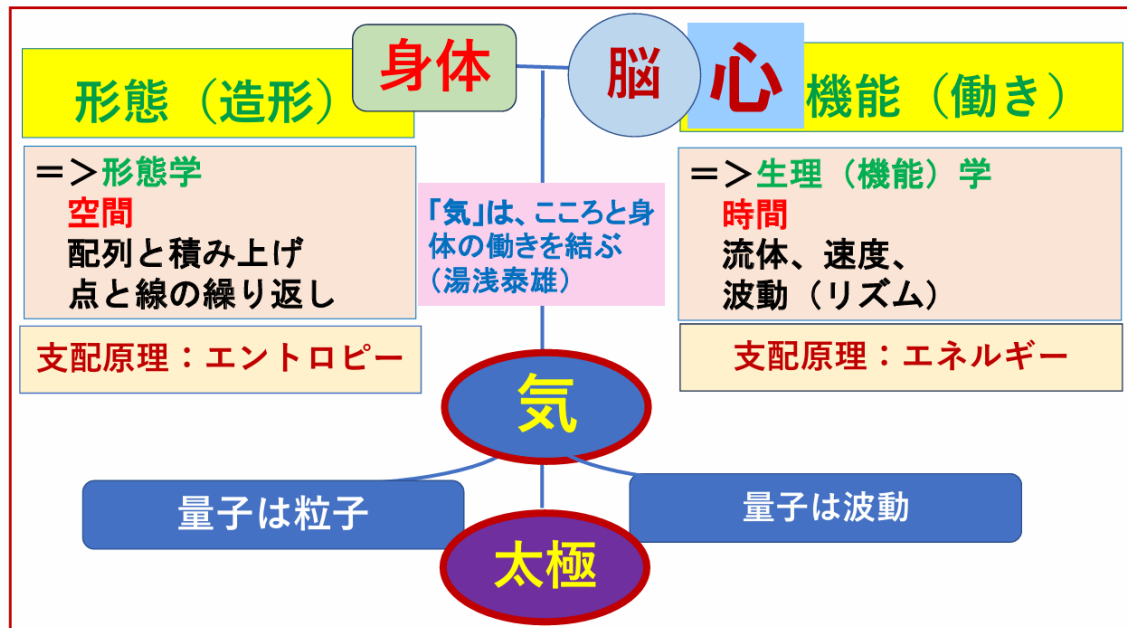


図-3 量子論的造形と機能と気：

内臓の繋がり更には身体の外へ繋がる開放系に元づく医療を行って来た。

現代医学が形態と機能の変化、つまりエントロピー増大に対応しようとするのに対して、東洋医学は気を巡らしてエネルギーの保全を図ろうとして来た。実際鍼灸であれ、漢方であれ、足らざるを補い、過剰なるを取り除き、補瀉のバランスの中にその役割を見出そうとして来た。かくして、フレイルの2大兆候であるサルコペニアはエントロピー増大であり、アパシーはエネルギー不全と理解される。

6, 複雑系

かつて新潟大脳研統合脳機能研究センターの中田 力^{「ぼくによ}は、その著書「^{ぼくによ}穆如清風：複雑系と医療の原点」¹⁷の中で、「医療は生命という究極の複雑系に臨床医としてどう向き

合うべきか、医学の線形思考から現代医療を解き放つ時期が来た」と述べ、余りにもevidence based medicine (EBM)に偏重し、隘路^{あいろ}に落ち込み、本来の役割を忘れてしまった医療を嘆いた。続けて「一つ一つの命が、お互い繋がり合うことで実存できる。哲学をもつ粒子として」と述懐している。

6.1 複雑系としての生命体

複雑系とは多数の素子からなる集団であって、微細な変化であっても、全体として予測不可能な多彩な反応が創発される系のことである。そこでは、個々の素子があたかも号令で繋がっているかの様な行動を示すが、実はその反応は混沌としている。何故なら複雑系を支配する原理はカオスであり、非線型力学系との関係が強く、小さな摂動が大きな影響を与え(バタフライ効果)次の行動結果は予測出来ないし、思いも依らない

新たな結果を生み出す（創発性）からである。例えていえば、シャチに追われる小魚の群れ、脳が示すネットワーク、気象現象、細胞、気象、経済活動など様々な現象が全体として複雑系の振る舞いを為すのである。

複雑系は、系の境界が決定できない開いた系であるためエネルギーが散逸する。複雑系は dimension を変えれば同じ振るまい（入れ子状態）を呈す。脳もまた複雑系の器官であり、スモールワールドネットワーク、ラージワールドネットワークなど様々なサイズのネットワークの集合体である。こうした複雑系システムから脳の創発現象が生まれ、新たな発見、新たなアイデアが紡ぎ出される。

6.2 複雑系と医療

生命は、複雑系に支配され、一つとして同じ運命をたどるものは無く、過去から未来永劫唯一無二の命として存在する。よって医学と医療が対象とする命は個を大切にすべきであり、EBM の対象とは成りえないのである。複雑系である生命現象の中で、唯一遺伝子という DNA の組み合わせに於いて継代性と持続性が保証されている。

同様に東洋哲学、易経¹⁶における太極は、万物の根源を成すとされ、エントロピーの低い状況にあり、そこから陰陽、四象、八卦が生じ、多様性が確立して行く。そうした流れもまた、無数の素子の存在、創発性、入れ子状態、個別性を作り出す複雑系の姿を知らしめるものである。

近年、根拠に基づく医学 EBM が提唱さ

れて、要素を理解すれば全体の反応や行動もすべて理解できるものと信じられて来た（要素還元主義）。しかし、今ようやく、それでは物事の本質は理解できないことが明らかになりつつあり、それは、複雑系に関する理解が進んで来たことに依る。

こうして、複雑系に属す命の姿に鑑みれば、医療が如何にあるべきか、近年の EBM に代わって、共同意思決定 shared decision making (SDM) や患者の人生物語（尊厳）を大切にする医療 narrative based medicine (NBM) などそれぞれの違いを大切にする考え方が浸透して来たのも当然のことと思われる。

7, フレイルへの対応

フレイルに如何に対応するかは、高齢社会の真っ只中にある現在、極めて重要な課題である。これには、ライフスタイルの工夫、栄養バランス、運動、趣味、ボランティアなどの社会参加などが知られ¹⁸、運動、快食、快眠、快便が基本的に重要で、運動は気持ちを朗らかにし、かつ筋肉の質を保つ。快食は、フレイルサイクルの主要因子であるサルコペニアを防止し、視床下部でのオレキシン orexin を介して、睡眠と食欲を整える。

アパシーへの対処法としては、認知行動療法、音楽、美術療法、経頭蓋反復刺激など様々な方法が提案されている¹⁹。モチベーションを維持し、やる気を高めることが重要である。こうしてこころのエネルギーを

高め、何らかの形で社会的役割を担うことが、社会的フレイルに対応する基本である。更に東洋医学の立場からは、鍼灸にて「気」

を整えることも重要で、ある種の漢方(人參養榮湯など)を補剤として喫し、丹田を冷やさないなどの養生も大切である。

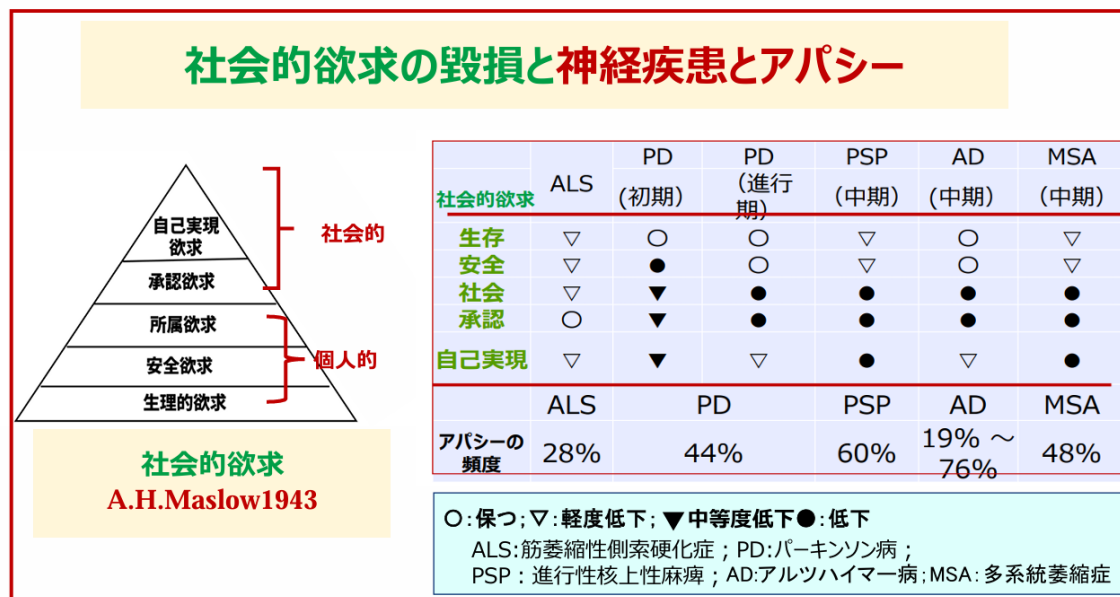


図-4 社会的欲求毀損と神経疾患

7.1. 社会的フレイルと神経難病 (図4)

1943年 Maslow A.H.²⁰ は、人が社会で生きて行く為に満たされるべき5つの欲求をまとめた。そこには、個人に属す生理的欲求、安全欲求、そして、集団に帰属し、仲間から認められ、自己実現を達成できるというものである。こうした考え方は社会的な動物である人間の一面を良く捉えているし、社会的フレイルを考察する上で極めて参考になる。高齢者では加齢によって自己実現が阻害されることは多いにある。

また、二次性のフレイルを来す神経難病患者に於いては社会的欲求の毀損を生じる可能性は多かろうと考える。

ここに筋萎縮性側索硬化症 ALS、パーキン

ソン病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、アルツハイマー病 AD、多系統萎縮症 MSA に於ける5つの社会的欲求の充足度と、アパシーの頻度を示す(図-4)。ALSでは生存、安全、所属が阻害されるものの、条件が整えば承認欲求は満たされ自己実現も叶う場合が大いにある。しかもアパシーの頻度は他の疾患に比べて比較的低いとされる。それに対して MSA では、社会的生存権の毀損が目立ち、加えて、アパシーの頻度も高いとなれば、社会的フレイルは、ALSより MSA に於いて大きくなる可能性がある。このように疾患毎に社会的な生きやすさや生きにくさが微妙に異なるのであり、身体的条件のみならず、社会的状況が社会的生存に大きく関わることを意味する。

8, おわりに

ここに神経難病を通して超高齢化社会を迎えた我が国の在り方を考察した。殊にサルコペニア、アパシー、そして社会的孤立といった社会的フレイルにも適切に対応することの重要性を確認出来たと思う。医療はアートであると言われる所以は、そこに技術のみならず、共感力が無ければならないということである。共感 empathy とは互いを思いやる魂の力であり、時間と空間を乗り越える力・エネルギーである。今後のリハビリテーションはどうあるべきかと考える時、筋肉トレーニングは、サルコペニア対策には良いが、例えば PD の運動障害を考えても事はそう簡単ではなく、そこには大脳皮質運動野、大脳基底核、小脳、視床などを巻きこんだ脳の広汎なネットワーク障害があり、こうした点を念頭に入れたリハビリテーションプログラムの開発が必要である。それには、音や視覚情報を交えた早いテンポの小脳からの入力が必要であるし、近年提唱されているパーキンソン病の LSVT も早いテンポの運動に属すと考えられる。更

にはロボットスーツ HAL を用いた訓練や VR を用いたカグラ (Kagura) が示す新たな方法論は、脳のネットワークの再構築を意識した挑戦である。

脳のシナプスには膨大な量のシヌクライン²¹が存在し、それを背景に脳の適応力が生まれ、それが脳の可塑性となる。つまり、今後の脳疾患のリハビリテーションは元に復すことを目指すのではなく、量子、並びに複雑系のシステムとしての脳を念頭に置いた新たなステージに向かって前進するリモデリングを目指すものとなるであろう。

そこには当然フレイルの考え方を土台に据え、心身を念頭に入れた新たなプログラミングの下、西洋医学と東洋医学の融合を目指すものになるべきと考える。

COI：本論文に関して開示すべき COI はありません。

参考文献

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
2. 荒井秀典. フレイルの意義. *日老医誌* 2014 ; 51 : 497-501.
3. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:243-254.
4. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 1995; 2:540-546.
5. Semprini R., Lubrano A., Misaggi G., et al. Apathy as marker of frail status. *Journal of Aging Research*, 2012 ; 436251. doi: 10.1155/2012/436251.
6. 小池上春芳. 大脳辺縁系. 増刷 3 版. 東京：中外医学双書. 1976.
7. Molnar-Szakacs I, Uddin LQ. Anterior insula as a gatekeeper of executive

- control. *Neurosci Biobehavioral Rev.* 2022 ;139:104736.<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104736>
8. Rolls E T. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain Cogn.* 2016 ; 110:4-19.[doi:10.1016/j.bandc.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.07.002).
9. Zhang, R., Deng, H. & Xiao, X. The Insular Cortex: An Interface Between Sensation, Emotion and Cognition. *Neurosci. Bull.* 2024 ; 40, 1763–1773.<https://doi.org/10.1007/s12264-024-01211-4>
10. di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L. et al. , Understanding motor events, a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.* 1992;91:176–180. [doi: 10.1007/BF00230027](https://doi.org/10.1007/BF00230027).
11. JM Kilner , RN Lemon. What We Know Currently about Mirror Neurons. *Curr Biol.* 2013 Dec 2;23(23):R1057–R1062. [doi: 10.1016/j.cub.2013.10.051](https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.10.051)
12. Riess H. Empathy in Medicine: A neurobiological Perspective. *JAMA* 2010; 304, 1604-1605.
13. 湯浅泰雄.気とは何か:人体が発するエネルギー.14刷.東京：日本放送出版協会.1995.
14. 谷村省吾.量子力学 10 講.初版第 3 刷.名古屋：名古屋大学出版会.2022.
15. Zia, D., Dehghan, N., D’Errico, A. et al. Interferometric imaging of amplitude and phase of spatial biphoton states. *Nat. Photon.* 2023; 17, 1009–1016. <https://doi.org/10.1038/s41566-023-01272-3>
16. 小林詔司.易の実践読本.初版.東京：静風社.2019.
17. 中田 力. 穆如清風:複雑系と医療の原点.3刷.東京：日本医事新報社.2011.
18. Cesari M, Vellas B, Hsu FC, et al. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 70(2):216-222. [doi: 10.1093/gerona/glu099](https://doi.org/10.1093/gerona/glu099).
19. Fahed M and Steffens DC.: Apathy: neurobiology, assessment and treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;;181–189. [doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.181](https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.2.181)
20. Maslow A. H. A Theory of Human Motivation *Psychological Review.* 1943 ; 4, 370–396.
21. 中谷一泰、湯浅龍彦、田辺 功.日本人発見の不思議たんぱく：中谷の P N P -14. ベータシヌクライン物語,初版第一刷.東京：西村書店.2024.