

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16379

研究課題名(和文)パーキンソン病患者の認知機能に対する有酸素運動の効果(脳画像解析を用いて)

研究課題名(英文)Effect of aerobic exercises on cognitive function of patients with Parkinson's disease (Analysis using the brain imaging)

研究代表者

丸本 浩平 (Marumoto, Kohei)

兵庫医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：80594738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではパーキンソン病の認知機能と脳白質の統合性White Matter Integrity (以下WMI)への有酸素運動の影響を調べた。従来のリハビリに快適歩行での歩行練習を追加した群(快適歩行群)、従来のリハビリに有酸素運動を追加した群(有酸素運動群)にわけ比較した。リハビリ導入時と1年後に運動機能と最高酸素摂取量、ワーキングメモリなどの認知機能、及び頭部MRIにてWMIを評価した。WMIは拡散テンソル法の異方性比率Fractional Anisotropy (以下FA)値を測定した。結果としてはワーキングメモリ、脳梁膝部、脳梁体部、及び脳弓のFA値が有酸素運動群でより維持できていた。

研究成果の概要(英文)：This study examined effect of aerobic exercises on cognitive function and the White Matter Integrity (WMI) of patients with Parkinson's disease (PD). Patients with PD were assigned to either a comfortable walking group (CWG): comfortable walking in addition to conventional rehabilitation or an aerobic exercise group (AEG): aerobic exercise training in addition to conventional rehabilitation. At the beginning of the treatment phase and 1 year later, patients were evaluated for motor function, peak oxygen uptake volume as an index of cardiorespiratory capacity, cognitive function such as working memory, and WMI using MRI. The White Matter Integrity was measured by Fractional Anisotropy (FA) values calculated with the diffusion tensor method. Our results showed that working memory as well as FA values of Genu and Body of corpus callosum and fornix could be relatively preserved in AEG.

研究分野：ニューロリハビリテーション

キーワード：パーキンソン病 認知機能障害 有酸素運動 ワーキングメモリ 非運動症状 White Matter Integrity 脳白質 水中運動

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、認知機能に対する運動の効果について注目されている。過去の様々な疫学調査により運動が認知症の発症リスクを減らすことが明らかとなってきた。また多くの介入研究も行われており、運動プログラムの導入や有酸素運動が健常高齢者の認知機能の改善に有用とする報告がある。Erickson らの報告では、有酸素運動は認知機能を向上させ、さらに1年間の経過でMRI上の海馬の体積を増加させ、血清BDNF(脳由来神経栄養因子)値も上昇させた。

(2) 神経変性疾患であるパーキンソン病(PD)の長期経過中に出現する認知機能低下は臨床上的大きな問題である。期間有病率の検討ではPD診断5年後で28%、15年後で48%、20年後で83%が認知症を発症すると報告されている。しかし薬物療法、外科的療法が奏功しないことが多く、新たな治療法の開発が期待されている。

(3) PDの認知機能低下の早期より脳白質の統合性 White Matter Integrity (以下WMI)の傷害が出現する。PDの認知機能低下の進行によりWMIのパラメーターである異方性比率 Fractional Anisotropy (以下FA)値は低下するとの報告がある。また最近では健常高齢者において有酸素運動が認知機能を改善させ、前頭葉・側頭葉のWMIに影響を与えたとの報告もある。

2. 研究の目的

高齢者の罹患率がより高い神経変性疾患において有酸素運動が認知機能、脳白質形態へ影響を与えるかどうかを研究した報告は少ない。そこで我々は認知症のないPD患者の認知機能とWMIへの有酸素運動の影響を調べた。

3. 研究の方法

(1) 明らかな認知症のないPD患者でH&Y

ステージ2~4を対象とした。運動機能、認知機能に影響を与える他の脳・神経疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、運動器疾患の合併症のある患者は除外した。抗不整脈薬の使用患者やエルゴメーターによる心肺運動負荷試験の不可能な患者、頭部MRI撮影が不可能な患者は除外した。

(2) 研究デザインは2群の並行群間比較試験で初めの2ヶ月間は入院で、その後の10ヶ月間は自宅での自主練習とした。

入院中に従来のリハビリテーション(以下リハビリ)に心肺運動負荷試験から算出された嫌気性代謝閾値 anaerobic threshold (AT)レベルの速歩、水中運動、エアロバイクなどの有酸素運動を1日60分、週2日で追加し有酸素運動群とした。有酸素運動群は退院後に自宅でウォーキング、エアロバイク、水中運動を1日60分を週2回で10ヶ月間実施した。

また入院中に従来のリハビリに快適歩行での歩行練習、ストレッチ、筋力増強運動、バランス訓練を1日60分、週2日で追加し快適歩行群とした。快適歩行群は退院後に自宅でストレッチ、筋力増強運動、バランス訓練を1日60分を週2回で10ヶ月間実施した。上記の2群にわけ比較検討した。

(3) 両群とも導入のために2ヶ月の入院で上記のリハビリの実施と自主練習の指導が行われた。リハビリ入退院時と1年後に運動機能をUPDRS-Part3で、運動耐久性に関しては自転車エルゴメーターを用いた心肺運動負荷試験から算出される最高酸素摂取量(peak VO₂)で、認知機能は Movement Disorder Society が推奨するPDに伴う軽度認知障害の各認知領域別評価バッテリーを参考に、WMIは頭部MRIで評価した。頭部MRIは拡散テンソル法で

撮影し、画像解析はFMRIB Software Library(FSL)を用い標準脳変換してROI (Region of Interest)法にてFA 値を測定した。標準脳白質アトラスであるJHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels(48 ROI)の各ROIでFA 値を測定した。

(4) 統計的解析はJMP 10.0.2 を使用し基本データの群間比較は t-test を、2 群間のリハビリ介入の効果比較は混合計画 Two-way repeated measures ANOVA で有意水準 $p < 0.05$ で解析した。

基本患者データ(表1)

	有酸素運動群	快適歩行群	P
N	7	9	
年齢(才)	68.1±4.3	70.5±4.4	0.988
性別(M/F)	5/2	5/4	0.275
UPDRS (Part 3)	23.4±7.8	25.4±8.7	0.639
MMSE	28.5±0.97	28.7±1.48	0.755

t-test

4. 研究成果

(1)有酸素運動群7例と快適歩行群9例で検討した。両群の基本データは(表1)に示すが2群間に年齢、運動機能、認知機能に差はなかった。

リハビリテーションの効果(運動、耐久性、精神)(表2)

	Group Effect		Time Effect (1 year)		Interaction (time × Group)	
	F (1, 14)	p	F (1, 14)	p	F (1, 14)	p
Peak VO2 (ml/min/kg)	0.14	0.717	8.26	0.018	2.73	0.133
UPDRS (Total)	5.30	0.037*	2.79	0.116	2.07	0.171
UPDRS (Part 3)	3.10	0.099	1.27	0.277	1.27	0.277
PDQ-39	6.63	0.022*	0.001	0.973	0.197	0.663
MMSE	1.02	0.329	0.21	0.648	0.823	0.379
GDS	0.64	0.437	0.01	0.900	2.75	0.121
やる気スケール	0.68	0.426	0.49	0.496	0.05	0.819

混合計画Two-way repeated measures ANOVA * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

リハビリテーション効果(認知機能)(表3)

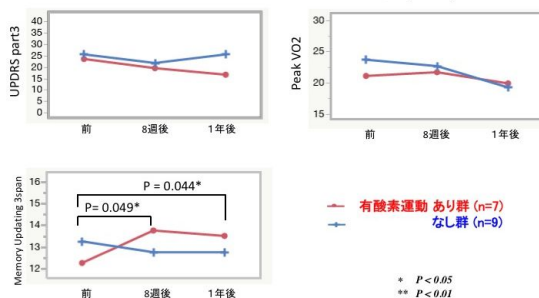
	Group Effect		Time Effect		Interaction (time × Group)	
	F (1, 14)	p	F (1, 14)	p	F (1, 14)	p
Digit Span (順唱)	0.29	0.596	1.76	0.208	3.22	0.097
Digit Span (逆唱)	0.07	0.792	0.34	0.569	0.34	0.569
Memory Updating 3 span	0.01	0.924	1.17	0.320	6.39	0.044*
Stroop Test (part 2-1) (sec)	1.31	0.334	1.50	0.307	2.05	0.247
文字流暢性「か」	0.06	0.808	1.33	0.273	1.33	0.273
カテゴリー流暢性「動物」	1.56	0.236	1.55	0.237	0.68	0.426
時計描画 (/15)	0.37	0.551	0.001	0.975	0.17	0.685
立方体模写 (/10)	0.68	0.425	4.80	0.0508	0.001	0.968
WAIS 積木模様	0.15	0.705	0.006	0.939	0.006	0.939
物語再生A 30分(25)	0.99	0.341	0.08	0.780	0.001	0.982
WAIS 類似性	0.09	0.776	1.04	0.363	0.26	0.635

混合計画Two-way repeated measures ANOVA * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

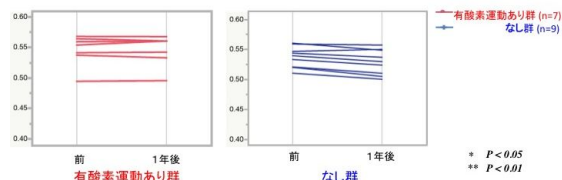
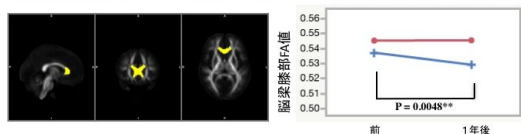
(2)リハビリの効果(表2,3)に示す。リハビリの効果として介入前と1年後で運動機能 UPDRS-Part3(時間 × 群 交互作用

$p=0.277$)、Peak VO2 (時間 × 群 交互作用 $p=0.133$)、Memory Updating 3span(時間 × 群 交互作用 $p=0.044$)と有酸素運動群で運動機能、運動耐久性の維持傾向を認めたが優位差はなかった。認知機能ではワーキングメモリのみが優位に改善した(図1)。

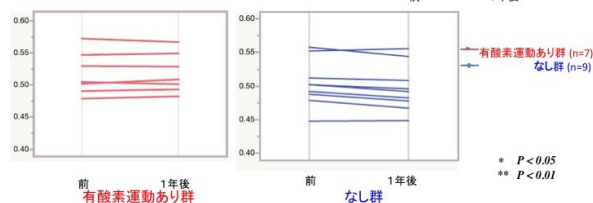
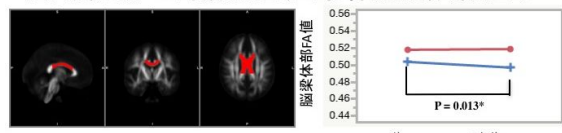
有酸素運動の運動機能、認知機能への影響 (n= 16)(図1)



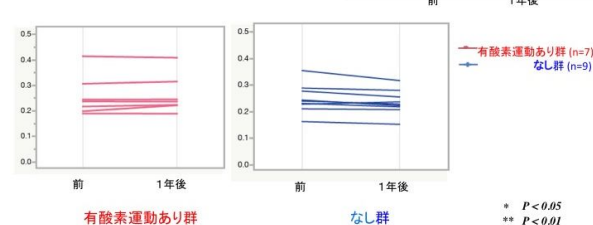
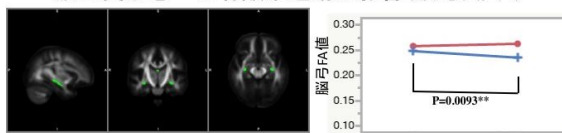
脳白質形態への有酸素運動の影響(脳梁膝部)(図2)



脳白質形態への有酸素運動の影響(脳梁体部)(図3)



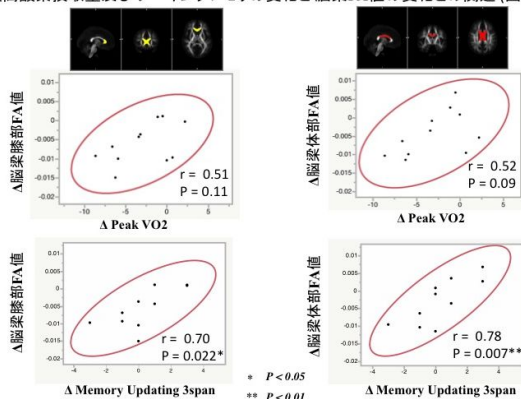
脳白質形態への有酸素運動の影響(脳弓)(図4)



(3)標準脳白質アトラスの48個のROIの

中で優位差を認めた ROI の結果を(図 2,3,4)に示す。脳梁膝部 FA 値(時間×群 交互作用 $p=0.0048$)、脳梁体部 FA 値(時間×群 交互作用 $p=0.013$)、脳弓 FA 値(時間×群 交互作用 $p=0.0093$)において有酸素運動群で維持できていた。

最高酸素摂取量及びワーキングメモリの変化と脳梁FA値の変化との関連(図5)



(4)1年間の Peak VO₂、Memory Updating 3span の変化量と脳梁(膝部、体部)FA 値の変化量との関係を(図 5)に示す。それぞれが相関傾向を示しており、Peak VO₂ の維持が期待される有酸素運動がワーキングメモリの維持、脳梁前方の FA 値の維持に関連している可能性がある。これは有酸素運動が神経変性の進行予防、つまり病態と関連がある酸化ストレス、ミトコンドリア障害、神経炎症に対して防御的に働く可能性があることを示唆している。今後は症例数を増やしてさらなる検討が必要である。

結論

有酸素運動は PD 患者のワーキングメモリの改善と脳梁前方及び脳弓の WMI の維持に影響を与える可能性がある。

〔引用文献〕

1.Erickson, K. I., et al. "Exercise training increases size of hippocampus and improves memory." Proc Natl Acad Sci U S A 108(7): 3017-3022 (2011).
doi:10.1073/pnas.1015950108.

2. Duncan, G. W., et al. "Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?" Mov Disord 31(1): 103-110(2016).
3. Zhang, Y., et al. "Progression of Regional Microstructural Degeneration in Parkinson's Disease: A Multicenter Diffusion Tensor Imaging Study." PLoS One 11(10): e0165540. (2016).
4. Voss, M. W., et al. "The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention." Hum Brain Mapp 34(11): 2972-2985. (2013).
5. Tuon, T., et al. "Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease." Oxid Med Cell Longev 2015: 261809. (2015).

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

丸本 浩平、横山 和正、井上ともみ、堀尾 典之、細江 弥生、宮田 良子、小山 哲男、山崎 亜希、道免 和久
パーキンソン病の認知機能と脳白質形態への有酸素運動の影響(MRI 拡散テンソル法を用いて)

第 8 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会

2017 年 4 月 22 日 富山国際会議場(富山県富山市)

丸本 浩平、徳増 慶子、細江 弥生、宮田 良子、大藪 弘子、堀尾 典之、道免 和久、横山 和正

パーキンソン病の認知機能に対する有酸素運動を用いた集団訓練の効果

第7回日本ニューロリハビリテーション学
会学術集会
2016年5月21日 神戸国際会議場(兵庫県
神戸市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸本 浩平 (MARUMOTO, Kohei)
兵庫医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号： 80594738