

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K13218

研究課題名(和文) 前頭側頭型認知症に対する運動療法の効果

研究課題名(英文) The effects of exercise therapy on frontotemporal dementia

研究代表者

根本 みゆき (Nemoto, Miyuki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：80754316

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)：本研究の目的は、運動療法が前頭側頭型認知症(FTD: frontotemporal dementia)の行動異常に及ぼす効果とその機序を明らかにし、FTDに対する新たな治療法および支援策を構築することである。FTDに対する運動介入試験の結果、運動がFTDの心理機能、身体機能に好影響を及ぼすことが示唆された。またFTDにおいて、運動が習慣化したことによって、FTDで問題となる常同行動が抑えられる傾向が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FTDに対する非薬物療法は現時点でほぼ皆無であり、本研究の運動介入が示した結果は、FTDに対する非薬物療法の第一の手段として大きな役割を果たすことが期待できる。今後、さらに多数例を用いた研究、検討によりその有用性を確認する予定である。本研究はFTDに対する新たな治療戦略に資する、社会的貢献度の高い、意義ある研究であると考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the effects and mechanisms of exercise therapy on behavioral abnormalities in FTD (frontotemporal dementia) and to develop new treatments and support strategies for FTD. The results of the exercise intervention study for FTD suggested that exercise has a positive effect on psychological and physical functions of FTD. In addition, In addition, the habitual exercise tended to suppress the stereotyped behavior that is problematic in FTD.

研究分野：スポーツ医学、老年運動学

キーワード：前頭側頭型認知症 運動療法 行動異常

1. 研究開始当初の背景

認知症の原因は多彩であるが、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症、血管性認知症の 4 疾患でほぼ認知症全体の 8~9 割を占める。前頭側頭葉変性症は、65 歳未満で発症する若年性認知症の中でアルツハイマー型認知症に次いで頻度が高く、前頭側頭型認知症、意味性認知症、進行性非流暢性失語の 3 型に分類される。

前頭側頭型認知症 (**frontotemporal dementia: FTD**) は、脱抑制、無関心、無気力、常同的な行動等といった特徴的な臨床症状から最も処遇の困難な認知症とされており、**FTD** に対する有効な治療法は薬物療法、非薬物療法ともに確立されていない [1]。

認知症全般に対する非薬物療法は注目を集めて久しく、特に運動療法は有効性が高いとされている [2]。運動による脳由来神経栄養因子 (**brain-derived neurotrophic factor: BDNF**) の発現が神経再生を促すほか、耐糖能やインスリン抵抗性の改善、前頭葉の活性化などが認知症予防の有効な機序であるとされている (島田ら, 2015)。アルツハイマー型認知症に対する運動療法の報告は多いが [3]、**FTD** に対する運動療法の報告は国内外を問わずなされていない。

FTD は、脳後方は保たれるが、前頭葉、側頭葉前部を中心に神経変性を来すため、記憶は比較的保たれる一方で、行動異常 (ある決まった時間になると歩き出すという常同行動) が主症状という特徴がある。そのため、**FTD** に対する運動療法の主目的は、運動が行動異常をどの程度軽減できるかである。**FTD** に特徴的な諸症状は前頭葉機能の低下によるため、運動による前頭葉機能賦活は、行動異常の軽減のみならず生活全般の質の向上につながることを期待できる。**FTD** に対する運動療法の可能性は先行研究 [1]も指摘している。また、記憶、運動機能、視空間認知機能等が保たれていることから、運動技能などを基盤とする各種作業は導入しやすいこと、症状の一つである被影響性の亢進 (周囲に影響されやすい症状) を利用して、運動の習慣化を図り、常同行動に組み込める可能性があること (ルーティーン化療法 [4])、運動による前頭葉の賦活が、行動異常の改善に寄与する可能性があること、**FTD** 患者の多くは 65 歳未満と若く、身体的衰えが少ないため、運動の恩恵を受けやすいことなどが、**FTD** に対し運動を選択する理由として挙げられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動療法が **FTD** の行動異常に及ぼす効果とその機序を明らかにし、**FTD** に対する新たな治療法および支援策を構築することである。本研究の **Research question** を「運動を **FTD** の常同行動に組み込み、症状を緩和できるか」とした。

3. 研究の方法

本研究の目的を達成するために、(1) 介入内容決定のための予備検討、(2) **FTD** に対する運動療法の効果、の 2 つの課題を設定し検討した。

(1) 介入内容決定のための予備検討

介入デザインを確定するにあたり、メタ解析を含む網羅的な最新文献調査を行い、介入内容候補の絞り込みを行った。メタ解析は **PRISMA** 声明に準拠した。

FTD の診断基準 [5] に合致する高齢者数名を研究対象として、**Pre** 検査を実施、また個別運動プログラムを作成し、パイロット的に運動介入試験を行った。検査項目は、認知機能項目として、グローバル認知機能: **Mini-Mental State Examination (MMSE)**、臨床認知症評価 (**Clinical Dementia Rating: CDR**)、前頭葉機能: **Frontal Assessment Battery (FAB)** を行った。運動検査としては、歩行、バランス、筋力の計測を行った。個別運動プログラムには、中強度持続性有酸素運動トレーニング (**moderate intensity continuous training: MICT**) を採用し、**MICT** プログラムへの適応、実行可能性を検討した。自転車エルゴメーターでの有酸素運動の至適時間の検討は、週毎に 10 分、20 分、30 分と漸増させて実施した。また、至適運動強度の検討は、カルボネン法にて至適目標心拍数を算出し、**Polar** 社製腕時計型心拍計にて心拍数を随時モニターした。

(2) **FTD** に対する運動療法の効果

対象者は、筑波大学附属病院精神神経科の外来患者、患者の配偶者とした。**COVID-19** 感染拡大の状況で、対象者のリクルートが難しく、研究対象者は下記となった。**FTD** の診断基準に合致する 71.8±6.8 歳 (61-77 歳) の男性 5 名 (**FTD** 群)、健常群として 69.0±7.7 歳 (61-77 歳) の女性 4 名を研究対象とした。

FTD の診断は、2 人の精神科医が患者の臨床記録と神経心理学的検査および画像検査の結果に基づき、診断を確認した。すべての参加者の認知機能は、以下の神経心理学的検査を用いて、公認心理師によって評価された。グローバル認知機能: **Mini-Mental State Examination (MMSE)**、

エピソード記憶：Wechsler Memory Scale-Revised の論理記憶におけるストーリーA の即時および遅延再生（LM-IA and LM-IIA）、前頭葉機能：Frontal Assessment Battery（FAB）、情報処理速度：Trail Making Test part-A（TMT-A）、実行機能と注意：Trail Making Test part-B（TMT-B）、臨床認知症評価（Clinical Dementia Rating: CDR）、老年期うつ病尺度（geriatric depression scale: GDS）。また、内側側頭葉（MTL）萎縮の重症度は、頭部 MRI を用いて評価した。運動検査項目の計測は、健康運動指導士により下記項目が実施・評価された。筋力、バランス、歩行、複合動作等。運動前後の心理状態を把握するために、感情尺度や常同行動尺度等を聴取した。運動療法の効果検証のために、近赤外分光分析法（functional near-infrared spectroscopy: fNIRS）測定した。fNIRS は、専門家との連携のもと標準的な解析だけでなく、新たな手法を用いて多角的な方法でアプローチを行った。運動介入は、(1) で設定した運動介入プロトコルとした。運動を FTD の常同行動に組み込むことを目的に、歩数計の配布、記録、在宅運動を実施した。

4. 研究成果

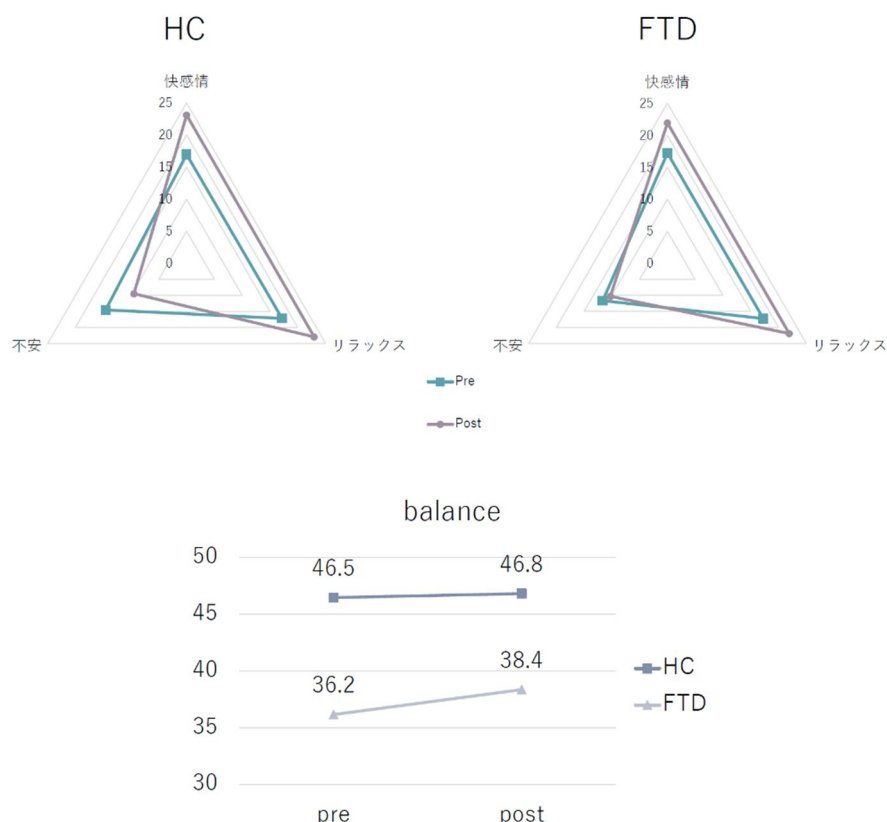
(1) 介入内容決定のための予備検討

介入デザインを確定するにあたり、メタ解析を含む網羅的な最新文献調査を行い、FTD に対する効果的な運動介入方法を新規に構築できる可能性を見出した。この成果を元に、介入試験を行うための介入デザインを新規に設定した。

個別介入プログラムである、MICT プログラムへは、どの被験者も概ね適応していると考えられた。心拍数からも至適運動強度で運動を継続出来ていることを確認した。運動時間に関しては、被験者の個人差が大きく、継続が難しい場合もあったため、運動時間については被験者の体力を考慮して設定することとした。ベースとなる運動介入デザインは下記とした。運動介入方式は、個別プログラムとし、週 1 回 90 分の運動介入とした。メインの運動内容は中強度持続性有酸素運動トレーニングを採用し、自転車エルゴメーターによる運動を採択した。有酸素運動の至適時間は 4 週毎に漸増、至適運動強度はカルボネン法にて至適目標心拍数を算出し、腕時計型心拍計にて心拍数を随時モニターすることとした。

(2) FTD に対する運動療法の効果

(1) で設定した運動介入プロトコルを用いて、運動介入試験を実施した。運動前後の心理機能を検討した結果、FTD 群、健常群共に、運動前後で快感情・リラックス状態が改善し、不安感が減少した。また、身体機能も FTD 群、健常群共に、運動前後で身体機能の向上傾向がみられた。fNIRS 測定の結果、FTD で前頭葉の活性化がみられ、運動介入の効果であると考えられた。



図：(上段) HC 群(healthy control, 健常群) および FTD 群の運動前後の感情の変化
(下段) HC 群および FTD 群の運動前後のバランス機能の変化

本研究の **Research question** である「運動を **FTD** の常同行動に組み込み、症状を緩和できるか」について、日々の運動、活動量計の使用、運動日誌への記入といった行動が習慣化し、運動が日常生活に取り込まれたと考えられた。また、常同行動の評価尺度が運動前後で改善傾向を示し（**Pre** : 10.50±1.1、**Post** : 10.25±1.35）常同行動が抑えられる傾向がみられた。

(3) まとめ

FTD に対する非薬物療法は現時点でほぼ皆無であり、本研究の運動介入が示した結果は、**FTD** に対する非薬物療法の第一の手段として大きな役割を果たすことが期待できる。今後、さらに多数例を用いた研究、検討によりその有用性を確認する予定である。本研究は **FTD** に対する新たな治療戦略に資する、社会的貢献度の高い、意義ある研究であると考えられる。

<引用文献>

1. **Shunichiro Shinagawa, et al. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: A systematic review. J Alzheimers Dis. 2015. 283-293. doi: 10.3233/JAD-142109.**
2. **Andreas Ströhle et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2015. 1234-1249. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.007.**
3. **C Groot et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. Ageing Res Rev. 2016. 25:13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005.**
4. 池田 学ほか. **Pick 病のケア** 保たれている手続記憶を用いて . 1995. 精神神経学雑誌, 179-192.
5. **Katya Rascovsky et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011. 2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179.**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nemoto Miyuki, Sasai Hiroyuki, Yabushita Noriko, Tsuchiya Keito, Hotta Kazushi, Fujita Yoshihiko, Kim Taeho, Tsujimoto Takehiko, Arai Tetsuaki, Tanaka Kiyoji	4. 巻 5
2. 論文標題 A Novel Exercise for Enhancing Visuospatial Ability in Older Adults with Frailty: Development, Feasibility, and Effectiveness	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics	6. 最初と最後の頁 29～29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/geriatrics5020029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 根本みゆき、新井哲明	4. 巻 5
2. 論文標題 院内型フレイル対策～メンタルフレイルの視点から～	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 介護予防・健康づくり	6. 最初と最後の頁 78-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 三宅 真理, 根本 みゆき, 藪下 典子, 小澤 多賀子, 三島 伸介, 西山 利正, 田中 喜代次	4. 巻 7
2. 論文標題 高齢期のダンス実践が認知機能と主観的健康観に及ぼす効果	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本認知症予防学会誌	6. 最初と最後の頁 27-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 根本みゆき、田中喜代次、新井哲明	4. 巻 4
2. 論文標題 認知症に対する運動療法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 介護福祉・健康づくり	6. 最初と最後の頁 139-142
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Boku Youshun, Ota Miho, Nemoto Miyuki, Numata Yuriko, Kitabatake Ayako, Takahashi Takumi, Nemoto Kiyotaka, Tamura Masashi, Sekine Aya, Ide Masayuki, Kaneda Yuko, Arai Tetsuaki	4. 巻 51
2. 論文標題 The Multicomponent Day-Care Program Prevents Volume Reduction in a Memory-Related Brain Area in Patients with Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	6. 最初と最後の頁 120 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000522654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Miyuki Nemoto, Kiyotaka Nemoto, Shinji Higashi, Eriko Tsukada, Miho Ota, Ryohei Watanabe, Yuko Kaneda, Tomoko Takeuchi, Takashi Asada, Tetsuaki Arai
2. 発表標題 Longitudinal effect of participation in a multimodal program for patients with mild cognitive impairment: an analysis of five data points over a period of 2 years
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩田淳・橋本衛・編、part6分著：根本みゆき、根本清貴、新井哲明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 149
3. 書名 アルツハイマー病治療の新たなストラテジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------