

リズム音刺激がパーキンソン病患者の歩行周期ゆらぎの自己相似特性に与える影響

○鈴木 一輝*1 内富 寛隆*1 Michael J. Hove*1 織茂 智之*2 三宅 美博*1

The Effect of Rhythmic Auditory Stimulus on Self-similarity of Gait cycle Fluctuation in Parkinson's Disease Patients

○Kazuki Suzuki*1, Hiroataka Uchitomi*1, Michael J. Hove*1, Satoshi Orimo*2, and Yoshihiro Miyake*1

Abstract - We have already reported that the effectiveness of walking support system, which is adopted mutual-entrainment between gait rhythm and rhythmic auditory stimulus. Recently, some researches suggested that pathological gait could be estimated by using analysis of gait cycle fluctuation. Moreover, it's reported that self-similarity of gait cycle fluctuation was decreased in patients of basal ganglia disorder. In this research, we compared between effects of rhythmic auditory stimuli based on mutual-entrainment and fixed tempo in Parkinson's disease patients. As a result, it showed that mutual-entrainment made self-similarity of gait cycle fluctuation more increased than fixed tempo.

Keywords : gait cycle, self-similarity, mutual-entrainment

1. はじめに

パーキンソン病やハンチントン病といった基底核疾患は繰り返しの動作のタイミングやリズム生成に支障をきたすことが知られている^[1,2]。その中でもパーキンソン病の症状の一つとして、歩行時のリズムの乱れが挙げられる。これはパーキンソン病患者に見られる内的リズム生成の障害に関連が深いと考えられており、加速歩行や小刻み歩行、すくみ足といったパーキンソン病患者特有の歩行障害との関連も示唆されてきた^[3]。

現在までに、リズム音刺激や音楽を用いることでパーキンソン病患者の内的なリズム障害を補償できる可能性が示されてきた^[4-6]。その中でも、臨床の場でよく用いられているのが一定テンポのリズム音や音楽を用いるRAS (Rhythmic Auditory Stimulation) という手法である。これまでにRASをパーキンソン病患者に適用することで、歩行速度や歩幅の増加、歩行周期のばらつき減少など歩行能力の改善が報告されている^[4-6]。

また、複雑系の分野において、歩行周期ゆらぎから歩行を定量的に評価することが可能になってきている。Hausdorffらは健常者の歩行周期において、スペクト

ルのパターンに1/f特性が特徴的に現れることを報告した^[7,8]。1/f特性を示すことはフラクタル性の内の1つである自己相似特性を持つことを意味している。具体例として、2, 3歩分の歩行周期の変動が100歩分の変動と関連しているといったことがあげられる^[7,8]。つまり、健常者の歩行周期はほぼ一定ながら微小な変動を見せるが、この変動はランダム性のもではないことを意味している。一方で、パーキンソン病患者の歩行周期ゆらぎはホワイトノイズ特性を示し、ランダム性が高い変動成分を持つということが明らかになっている^[8]。周期ゆらぎがホワイトノイズ特性を示すことは歩行の柔軟性や自然さが低いことを意味している^[7,8]。

近年では、このようなゆらぎ特性を用いることで、リズム音刺激を用いた際の歩行改善を評価する研究がなされている。Hausdorffらはパーキンソン病患者にRASを適用したところ、周期ゆらぎはRAS適用前よりランダム化することを報告している^[8]。このことが生じる原因として、RASを用いた歩行では一方的に患者が歩行リズムをリズム音に合わせる必要があるため、単一の振動数での周期変動を引き起こしやすいためと考えられている^[8,9]。このことから、RASをパーキンソン病患者に適用した場合、歩行周期のばらつき等の改善は期待されるが、逆に過度の使用によっては歩行の柔軟性や自然さが低下する恐れがある。

したがって、パーキンソン病患者の歩行改善には

*1: 東京工業大学大学院 総合理工学研究科

*2: 関東中央病院

*1: Tokyo Institute of Technology, Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering

*2: Kanto Central Hospital

Table 1 Subject characteristics

Subject	Age	Gender	Disease duration(yr)	Hoehn-Yahr Stage	State of medication
1	69	M	14	3	On
2	59	F	0.6	2	On
3	74	F	6	3	On
4	78	M	4	3	On
5	53	M	4	3	On
6	69	F	1	3	On
7	57	F	0.5	2	On
8	76	F	6	2	On
9	71	F	5	2	On
10	76	M	0.25	3	On
11	66	M	0.25	2	On
12	70	M	5	2.5	On
13	63	F	8	2	On
14	77	F	3	3	On
15	71	M	0.25	3	On
16	66	F	2	2	On

RASのように一方向的なものではなく、呈示するリズム音の周期が、使用者の歩行リズムとの相互引き込みを介して変化するような手法が有効であると考えられる。その一例として、我々の研究グループで提案してきた Walk-Mate があげられる^[10]。これは仮想ロボットと使用者の足接地タイミング対応するリズム音を交換することで歩行リズムの相互引き込みを実現させ、動的に安定な歩行状態を実現するシステムである。そこで、本研究では Walk-Mate および RAS をパーキンソン病患者に適用し、歩行周期ゆらぎを分析することで、歩行の改善効果を比較していくことを目的とする。

2. 実験方法

2.1 被験者

被験者はパーキンソン病患者 16 名（男性 9 名、女性 7 名、年齢 68.4 ± 7.4 歳、Hoehn and Yahr stage 2~3）と若年健常者 10 名（男性 9 名、女性 1 名、年齢 25.0 ± 3.5 歳）であった。患者は治療薬を服用しており、聴覚障害、認知症のないことが確認されている。Table 1 に患者の属性を示す。いずれの患者も杖や歩行器なしに自立歩行が可能であった。本実験は関東中央病院の倫理委員会の承認を得た。また、全ての被験者には事前に実験の概要を説明し、同意を得た上で実施された。

2.2 課題と実験手順

被験者にはリズム音刺激用のヘッドホン、歩行リズム検出用のフットセンサを装着してもらい、呈示されるリズム音刺激を聞きながら、1 周 200m の水平な廊下を歩行するよう指示された。

Walk-Mate, RAS の 2 種類のリズム音刺激とリズム音刺激を呈示しない Silent Control の計 3 条件を設定した。各々の条件は 3 つの独立した試行から構成されている。まず初めにリズム音刺激なしでの歩行（以下、単独歩行と記載）を計測し、次にリズム音刺激ありで

の歩行（以下、リズム歩行と記載）を、最後に単独歩行を計測した。リズム音刺激は歩き始めてから 20sec 後から呈示した。なお、Silent Control 条件では 3 試行ともリズム音刺激なしでの歩行を計測した。被験者毎に条件の順番を変え、カウンターバランスを取った。各試行間で 5 分間、各条件間で 30 分の休憩を取ることによって前試行における疲労の影響を排除した。

2.2.1 Walk-Mate

Walk-Mate は人間と仮想ロボットが足接地タイミングに対応したリズム音を交換するプロセスを介して、歩行運動の相互同調を実現するシステムである。Walk-Mate は身体モデルと内部モデルの 2 つのサブモデルからなる二重ダイナミクスモデルによって実現されている^[10]。

身体モデルは仮想ロボットの歩行リズムを生成し、人間の歩行リズムとの相互引き込みを介して安定な位相関係を自己組織する。身体モデルは位相振動子を用いた相互引き込みモデルを参考に構成されており、両者の振動間に相互作用項を設けることで相互引き込みを実現している^[10,11]。

内部モデルは身体モデルで生成した位相関係における位相差を制御する機能を持ち、設定された目標位相差に接近するように、身体モデルを制御する。また、目標位相差を変化させることで、歩行リズムを同調させることだけでなく、人間の歩行リズムの促進や抑制が可能になる。なお、本研究では目標位相差を $+0.2\text{rad}$ とし、仮想ロボットの足接地タイミングが患者の足接地タイミングよりもわずかに遅れるように設定した。

2.2.2 RAS

RAS は一定周期のリズム音刺激を患者に呈示し、その音に合わせて歩行することで、患者の歩行を改善させるものである。本研究では、RAS のリズム音の周期を被験者の固有振動数に近い値で設定するために、

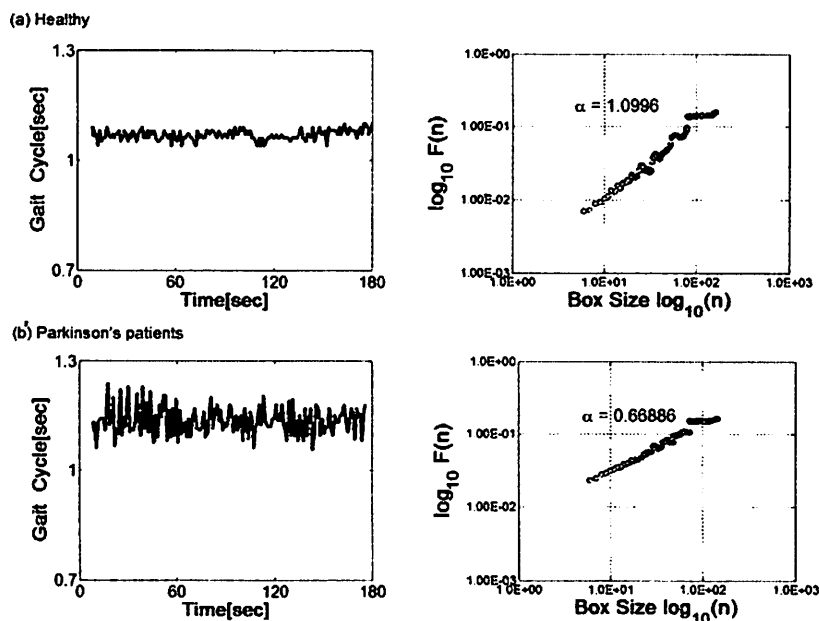


Fig.1 Example of gait cycle time series and $n - F(n)$ plot of DFA
(a) Younger healthy, (b) Parkinson's disease patients

被験者の左右それぞれ歩き始めの5歩で得られた歩行周期のうち、最大と最小を除いた平均値をRASのリズム音の周期とした。

2.3 実験装置

本研究では小型PC(Panasonic, CF-W5AWDBJR)にWalk-Mate, 及びRASを実装した。また、フットセンサ(オジデン, OT-21BP-G)で接地, 離地タイミングを検出し, 密閉型ヘッドホン(Bose, Triport Headphones Triport Headphones)からリズム音刺激を出力した。接地, 離地タイミングのデータは送信機(スマートセンサーテクノロジー, S-1019M1F)から無線で送信され, 小型PCに接続された受信機(スマートセンサーテクノロジー, WM-1019M1F)で受信した。

2.4 分析方法

本研究では, リズム音刺激による歩行への影響を歩行周期ゆらぎを分析することで検証していく。歩行周期は一方の脚が接地してから次に同側脚が接地するまでの時間とし, 今回は右脚の歩行周期を分析対象とした。分析には Peng らによって提案された DFA (Detrended Fluctuation Analysis) を用いた^[12]。

DFA はスケーリング指数を算出し, この値から元の時系列データのダイナミクスを評価する。スケーリング指数が 0.5 に近いほど元の時系列データがホワイトノイズであるということを示し, 1.0 に近いほど自己相似特性を持つということを示している。先行研究では若年健常者の歩行周期のスケーリング指数は 1.0 に

近い値を示し, パーキンソン病患者の場合は 0.5 に近い値を示すことを報告されている^[8]。実際の DFA による分析例を Fig.1 に示す。Fig.1 は健常者及びパーキンソン病患者の単独歩行時の歩行周期の時系列と, DFA の計算によって得られるスケールの大きさ n とゆらぎの大きさ $F(n)$ を両対数プロットしたもので, α の値がスケーリング指数を示している。パーキンソン病患者の歩行周期は健常者と比べて変動が大きく, スケーリング指数の値も健常者と比べて低い値を示していることから, ランダムな周期ゆらぎ特性を持っていることが分かる。

本研究では, 若年健常者の単独歩行時でスケーリング指数の値が 1.05 ± 0.17 を示したことから, Hausdorff らと同様に 1.0 に近いほど, 自己相似特性を持つ自然な周期ゆらぎであると定義した。

3. 結果

Table 2 と Fig.2 に, パーキンソン病患者 16 名と若年健常者 10 名からなる健常群の歩行周期のスケーリング指数の平均値および標準偏差の結果を示す。before はリズム歩行前の単独歩行, rhythm Walk はリズム歩行, after はリズム歩行後の単独歩行の結果を示している。また, 統計的な評価をまとめたものを Table 3 に示す。

まず初めにリズム歩行時の条件間では, Walk-Mate 条件が最も歩行周期のスケーリング指数が 1.0 に近い

Table 2 Standard deviation and averaged scaling exponent value of gait cycle time series

	Condition	PD before	PD rhythm Walk	PD after	Healthy
Scaling exponent α	Walk-Mate	0.88 \pm 0.12	0.99 \pm 0.18	0.96 \pm 0.15	0.99 \pm 0.18
	RAS	0.91 \pm 0.14	0.88 \pm 0.12	0.91 \pm 0.10	0.88 \pm 0.18
	Silent Control	0.92 \pm 0.16	0.89 \pm 0.10	0.88 \pm 0.10	1.05 \pm 0.17

Table 3 All statistical result

		Walk-Mate(PD)			RAS(PD)			Silent Control(PD)			Healthy		
		before	rhythm walk	after	before	rhythm walk	after	before	rhythm walk	after	Walk-Mate	RAS	Silent Control
Walk-Mate (PD)	before	/											
	rhythm walk	*	/										
	after	*	n.s.	/									
RAS (PD)	before	n.s.			/								
	rhythm walk		*		n.s.	/							
	after			n.s.	n.s.	n.s.	/						
Silent Control (PD)	before	n.s.			n.s.			/					
	rhythm walk		*		n.s.			n.s.	/				
	after			*		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	/			
Healthy	Walk-Mate												
	RAS										n.s.		
	Silent Control	*	n.s.	n.s.	*	*	*	+	*	**	n.s.	n.s.	

+: $p < .1$ *: $p < .05$ **: $p < .01$

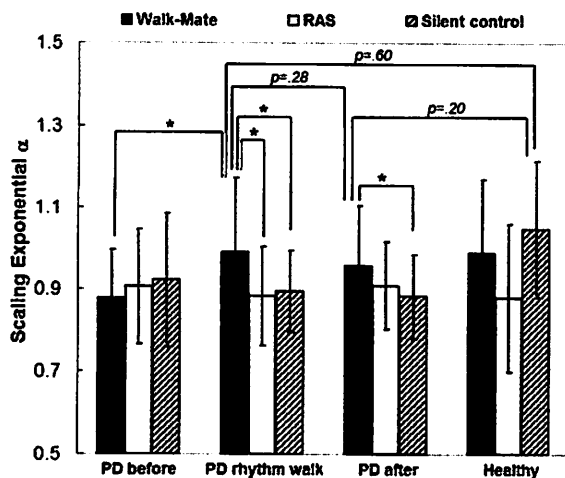


Fig.2 Averaged scaling exponent of gait cycle time series in PD patients and younger healthy subjects (*: $p < .05$)

値を示した。リズム歩行時の条件間比較 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control) を行うため、一元配置分散分析を用いて検定したところ、有意な差が認められた ($p < .05$)。そこで、下位検定を行ったところ、Walk-Mate 条件が他の 2 条件よりスケーリング指数が有意に大きいことが確認された ($p < .05$)。さらに、パーキンソン病患者のリズム歩行時のスケーリング指数の値が若年健常者が示す値とどの程度の差があるか調べるため、健常群の Silent control 条件との比較を Dunnett 法を用いて検定した。その結果、Walk-Mate 条件

との間のみで有意な差は見られなかった ($p = .60$)。以上の結果は、RAS より Walk-Mate の方がパーキンソン病患者の周期ゆらぎを改善し、それが若年健常者と同等の水準を示したことを意味する。

リズム歩行後の単独歩行時では、リズム歩行時と同様に Walk-Mate 条件でスケーリング指数が最も 1.0 に近い値を示した。リズム歩行時と同様の手法で統計的な評価を行ったところ、3 条件の間で有意な差が確認された ($p < .05$)。下位検定において、Walk-Mate 条件と RAS 条件との間に有意な差は確認されなかったが、Control 条件との間に有意な差が確認された ($p < .05$)。また、健常群の Silent Control 条件との比較では、リズム歩行時と同様に Walk-Mate 条件との間のみで有意な差は見られなかった ($p = .20$)。これらの結果は、Walk-Mate 適用後の単独歩行でも周期ゆらぎは健常なゆらぎ特性に近い水準を示したことを意味する。

さらに、各 3 条件の条件内比較 (before vs rhythm walk vs after) では、Walk-Mate 条件のみでリズム歩行前の単独歩行時とリズム歩行時との間で有意な差が確認され ($p < .05$)、また、リズム歩行後の単独歩行時とリズム歩行時のスケーリング指数に有意な差は確認されなかった ($p = .28$)。これらの結果は Walk-Mate を用いることで周期ゆらぎが大きく改善し、その改善効果が持続したことを意味する。一方で、RAS 条件においては有意な差は確認されなかったが、リズム歩行時でスケーリング指数が若干ではあるが減少傾

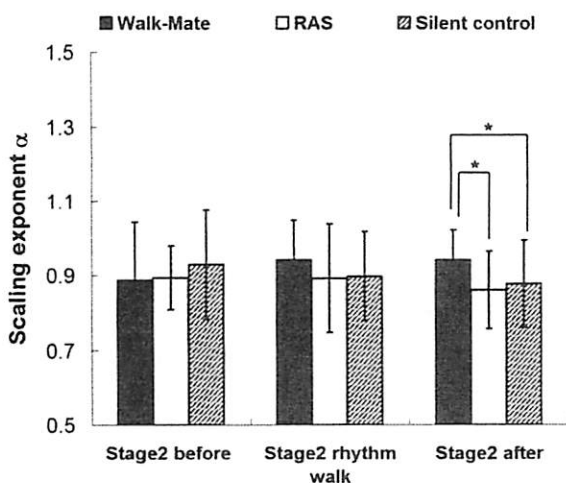


Fig.3 Averaged scaling exponent of gait cycle time series in PD patients of HY Stage 2 (*: $p < .05$)

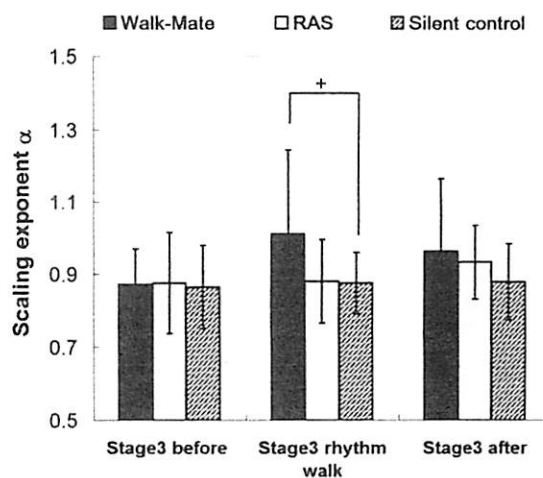


Fig.4 Averaged scaling exponent of gait cycle time series in PD patients of HY Stage 3 (+: $p < .1$)

向にあり、Walk-Mate 条件とは逆の傾向を示したことになる。

また、以上の結果が患者の重症度に応じてどの程度変化しているか調べるため、パーキンソン病患者の重症度を表す Hoehn-and-Yahr Stage 毎でデータを分けて解析を行った。なお、Stage の数字が大きいくほど重症であることを示している。Fig.3 に Stage2, Fig.4 に Stage3 の被験者におけるスケーリング指数の平均値をプロットしたグラフを示す。

リズム歩行時では Stage2, Stage3 の両群共通して、Walk-Mate 条件のみスケーリング指数がリズム歩行前と比べて上昇する傾向にあり、特に Stage3 の被験者群で大きな上昇が見られた。さらに、リズム歩行後の単独歩行時では、両群とも Walk-Mate 条件で最も 1.0 に近い値を示し、Walk-Mate 条件と他の 2 条件との間で有意な差が確認された ($p < .05$)。

4. 考察

本研究では、パーキンソン病患者にリズム音刺激として Walk-Mate 及び RAS を適用し、歩行周期ゆらぎの特性を分析することで、歩行の改善効果を比較した。

リズム歩行時の結果において、Walk-Mate 適用時の方が RAS 適用時に比べて、周期ゆらぎの自己相似特性が有意に高いことが示され、さらに若年健康者と同等の水準を示すことが確認された。これらの結果は Walk-Mate の方が周期ゆらぎの改善効果が高かったことを意味する。両者の間で結果の傾向が異なった要因としてまず考えられるのが、RAS が一方向的な形式であったのに対し、Walk-Mate は双方向的な形式で

あったからと考えられる。先行研究^[7,9]においても、RAS 適用時に自己相似特性が強まることはないことが示されていることから、Walk-Mate のような双方向的な形式が自己相似特性を強めたのだと考えられる。

このような形式の違いを両者のリズム音の性質に踏みこんで考察していく。RAS のリズム音は一定テンポであるため、周期ゆらぎの特性において自己相似特性は見られない。一方で、Walk-Mate の場合、患者の歩行リズムと相互作用を介することで、ゆらぎが形成される。ここで、患者の歩行リズムとの相互作用の有無に注目する。実際に、Walk-Mate のように相互作用を介することで、リズム音の周期ゆらぎ特性は強まるということが予備調査で明らかになっている ($\alpha = 1.11 \pm 0.15$)。したがって、患者の周期ゆらぎも相互作用を介することで自己相似特性が強まったのだと考えられる。

さらに、リズム歩行時の結果に関して歩行の神経機構との関連を考える。歩行の神経機構の中でも、歩行時における内的リズムの生成に深く関与しているのが、基底核-脳幹-脊髄だといわれている^[13,14]。今回、Walk-Mate 適用時に周期ゆらぎが改善した要因として、Walk-Mate のリズム音がこれらの神経系に影響を及ぼし、内的なりズム生成が補償された可能性が考えられる。しかしながら、現段階では神経レベルにおいて、Walk-Mate と RAS とで神経系への影響の違いを明らかにするまでには至っていない。

次に、リズム歩行後の単独歩行時の結果において、Walk-Mate 適用後の方が RAS 適用後と比べて有意に周期ゆらぎの自己相似特性が高いことが示された。さらに、Walk-Mate 適用時と適用後の間に有意な差は

確認されなかったことから、Walk-Mateのリズム音によるアフターエフェクトが確認された。また、Walk-Mate適用前と適用後の間において有意な差が確認されたことから、同じリズム音が無い状態でもアフターエフェクトの要因が加わることで、周期ゆらぎの特性が変化することが示された。このようなアフターエフェクトが確認された要因として、リズム音による適応学習がなされた可能性が考えられる。基底核以下の神経系は小脳とループを形成しており、このループは歩行運動のリアルタイムな適応機能を持つと考えられている^[14,15]。つまり、Walk-Mate適用時に基底核以下における歩行リズムの生成機能を補償したと同時に、リズム音による適応学習が小脳を通して行われた結果、アフターエフェクトが現れたのではないかと推察する。

今回、Walk-Mateを用いることでパーキンソン病患者の歩行周期ゆらぎが健常者が示す特性に近づけることが示されたが、この周期ゆらぎ特性の改善とパーキンソン病患者の内的リズム障害の補償との詳しい関連は、現段階では明らかになっておらず、今後の課題である。また、患者の重症度のStage毎の分析では、共通してWalk-Mate適用時にスケーリング指数が適用前と比べて上昇する傾向にあった。今後、被験者数を増やしていくことで、上昇する割合がStage毎で異なってくる可能性がある。この点が明らかになれば、Walk-MateがどのStageに対して用いるのが最も有効か示すことが可能となる。

5. おわりに

本研究ではWalk-MateおよびRASをパーキンソン病患者に適用し、歩行周期ゆらぎの特性を分析することで、歩行の改善効果を比較した。その結果、Walk-Mate適用時に周期ゆらぎの改善効果が確認され、さらに、若年健常者と同等の水準を示すことが確認された。一方で、RAS適用時では周期ゆらぎ特性に大きな変化は見られなかった。以上のことから、RASよりWalk-Mateを用いる方がパーキンソン病患者の歩行の周期ゆらぎ特性を健常な状態へ近づけることが確認され、パーキンソン病患者の歩行改善につながることを示唆された。

謝辞

本研究を進めるにあたり、関東中央病院神経内科の関係者の方々にご協力を頂いた。記して心から感謝の意を表す。

参考文献

- [1] Grahn.J.A, Brett.M : Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease, *CORTEX*, 45-1, pp.54-61 (2009).
- [2] M.Schwartz, P.E.Keller, A.D.Patel, and S.A.Kotz : The impact of basal ganglia lesions on sensorimotor synchronization, spontaneous motor tempo, and the detection of tempo changes, *Behavioural Brain Research*, 216-2, pp.685-691 (2010).
- [3] Freeman.JS, Cody.FWJ, Schady. W : The influence of external timing cues upon the rhythm voluntary movements in Parkinson's disease, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 56, pp.1078-1084(1993).
- [4] G.C.McIntosh, S.H.Brown, R.R.Rice, and M.H.Thaut : Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease, *Journal of Neurology, and Psychiatry*, 62, pp.22-26 (1997).
- [5] M.H.Thaut, M.Abiru : Rhythmic Auditory Stimulation in rehabilitation of movement disorders : A Review of Current Research, *Music Perception*, 27-4, pp.263-269 (2010).
- [6] J.M.Hausdorff, J.Lowenthal, T.Herman, L.Gruendlinger, C.Peretz, and N.Giladi : Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease, *European Journal of Neuroscience*, 26, pp.2369-2375 (2007).
- [7] J.M.Hausdorff, P.L.Purdon, C.-K.Peng, Z.Ladin, J.Y.Wei, and A.L.Goldberger : Fractal dynamics of human gait : stability of long-range correlation in stride interval fluctuations, *Journal American Physiological Society*, 80-5, pp.1448-1457 (1996).
- [8] J.M.Hausdorff : Gait dynamics in Parkinson's disease : Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling, *CHAOS*, 19-2, pp.026113-1 - 026113-14 (2009).
- [9] D.Delignieres, K.Torre : Fractal dynamics of human gait : a reassessment of the 1996 data of Hausdorff et al., *Journal of Applied Physiology*, 106, pp.1272-1279 (2009).
- [10] Y.Miyake : Interpersonal synchronization of body motion and the Walk-Mate walking support robot, *IEEE Transactions on Robotics*, 25-3, pp.638-644 (2009).
- [11] Y.Kuramoto : Chemical oscillation, waves and turbulence, Springer-Verlag (1984).
- [12] C.-K.Peng, S.Havlin, H.E.Stanley, and A.L.Goldberger : Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, *CHAOS*, 5-1, pp.82-87 (1995).
- [13] K.Takakusaki, N.Tomita, M.Yano : Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction, *J Neurol*, 255-4, pp.19-29 (2008).
- [14] 高草木薫 : 歩行の神経機構 Review, *Brain Medical*, 19-4, 307-315 (2007).
- [15] Frank A.Middleton, Peter L.Strick : Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits, *BRAIN RESEARCH REVIEWS*, 31-2-3, 236-250 (2000).