

パーキンソン病歩行における神経リズム生成障害と身体障害の関係

○太田玲央（東工大），小川健一朗（東工大），織茂智之（関東中央病院），三宅美博（東工大）

Relationship between neural rhythmic generation disorders and physical disabilities in Walking of Parkinson's disease

○Leo OTA (Tokyo Tech), Ken-ichiro OGAWA (Tokyo Tech), Satoshi ORIMO (Kanto Central Hospital), and Yoshihiro MIYAKE (Tokyo Tech)

Abstract: Human walking is generated by interaction between neural rhythmic and physical activities. Parkinson's disease is an example of disease, which causes not only neural rhythm generation disorders but also physical disabilities. The purpose of this study is to identify the mechanism of gait rhythm generation. In this paper, we reported the relationship between neural rhythm generation disorders and physical disabilities.

1. 緒言

人間にとって歩行は、移動する手段として日常生活で必要不可欠な基本的動作である。その歩行ダイナミクスが神経リズム活動に起因することは自明であるが、それに加えて神経リズム活動と身体活動の相互作用も歩行ダイナミクスの生成に重要な役割を担っていると予想されている[1]。そこで本研究では、その解明に向けた第一歩として人間の歩行リズム生成における神経リズム活動と身体活動の相互作用のもつ役割について検討する。しかし健常者において神経リズム活動と身体活動は常に相互作用しており、相互作用自身が歩行リズム生成に与える影響を明らかにすることは困難である。そこでわれわれは神経リズム活動と身体活動の両方に障害が見られる患者の歩行を研究対象とし、両者の相互作用の仕組みを明らかにすることをめざす。具体的には、神経リズム活動の障害(神経リズム生成障害)だけでなく、身体活動の障害(身体障害)も生じる疾患として、パーキンソン病(PD)に注目した。

PD患者の神経リズム生成障害としては次の二つの症状が報告されている。一つは歩行周期の変動性である。健常者の歩行周期に対する周期変動の割合はわずか2%程度と小さいが、PD患者の歩行周期では3%以上の大きい変動を示す[2]。もう一つは歩行周期のゆらぎ特性である。健常若年者では $1/f$ ゆらぎが見られるが、PD患者では健常者と比較して白色ゆらぎに近い時系列構造が見られる[3]。この $1/f$ ゆらぎは、多数の要素間の相互作用のダイナミクスを反映すると考えられている[4]。よって、PD患者の歩行周期に白色ゆらぎが見られるということは、神経リズム活動と身体活動の相互作用の変化を反映していることが予想される。

一方、PD患者では身体障害も見られるため、神経リ

ズム生成障害と身体障害の関係进行调查することで、神経リズム活動と身体活動の相互作用に関する知見を得ることができる。PD患者における身体障害としては筋固縮、姿勢反射障害(PRD)等が挙げられるが、歩行という動的過程における身体の姿勢制御と関わりが深い症状はPRDである。なぜならば、PRDは立っているときに肩を後ろへ急に引かれたときの反応における異常の有無によって診断されるからである。この検査はpullテストとよばれる。しかしながら、神経リズム生成障害と身体障害の関係については十分には明らかにされていない。

そこで本研究では、歩行リズム生成における神経リズム活動と身体活動の相互作用を解明するため、PD患者の神経リズム生成障害と身体障害の関係を分析する。作業仮説としては、神経によるリズム生成と身体に深く関わる姿勢制御の機能は基本的に独立に存在すると考えられているため[5]、神経リズム生成障害と身体障害の間に何らかの相関が観察される場合には、両者の相互作用に関する情報が得られることになる。具体的には、神経リズム生成障害の指標として歩行周期の変動性と歩行周期のゆらぎ特性に注目し、身体障害の指標としてPRDの有無とPRDのある中での重症度の軽重に注目する。そして、線形判別分析を用いることで、歩行周期の変動性とゆらぎ特性を特徴ベクトルとしてPRDの有無の分類とPRD下での重症度の軽重の分類を行うことで、神経リズム生成障害の重症度と身体障害の重症度の関係を分析する。

2. 方法

2.1 実験参加者と実験方法

本実験は、関東中央病院倫理審査委員会の承認を得

た上で行われた。実験参加者は、PD 患者 45 名(実験中は抗パーキンソニアン薬物が効いている状態であり単独歩行可能, 男性 21 名, 女性 24 名, 平均±標準偏差として, 年齢は 69.8±8.2 歳), 健常高齢者 18 名(男性 10 名, 女性 7 名, 70.2±2.8 歳)であり, 事前に書面にて説明し同意を得た。フットスイッチを装着し 200m の歩行をしたときの連続する同側の足接地時刻より歩行周期を算出した。データは無線送受信機によってノート PC に送信され, 記録された。歩き始めの 10 歩と終わりの 5 歩を除去した。

2.2 歩行周期の分析方法

2.2.1 歩行周期の変動性

歩行周期の変動性を表す指標として, 変動係数(CV)を用いた。CV は $CV=(標準偏差)/(平均) \times 100[\%]$ によって算出される。

Fig. 1A と Fig. 2A は, それぞれ PD 患者と健常高齢者の歩行周期の時系列を示している。CV の値が大きいほど, Fig. 1A のように歩行周期の変動性が大きいことを表し, PD 患者の歩行周期で見られることが報告されている[2]。一方で, CV が小さいほど Fig. 2A のように歩行周期の変動性が小さいことを表し, 健常者の歩行周期で見られることが報告されている。

2.2.2 ゆらぎ特性

ゆらぎ特性は, 変動の大きさとは直接相関はなく, 時系列構造に関する情報を表す。ゆらぎ特性を表す指標としてスケーリング指数 α を算出した。この値 α は, Detrended Fluctuation Analysis (DFA)を用いて算出した[6]。比較的短い時系列データに対しても, 適用可能であるという利点があるため, この手法を用いた[7]。

まず, j 番目の歩行周期データを $u(j)$, 歩行周期の平均値を $\langle u \rangle$ とし, $y(k)$ を次式によって算出する。

$$y(k) \equiv \sum_{j=1}^k [u(j) - \langle u \rangle] \quad (1)$$

次に $y(k)$ をサイズ n の区間(ボックス)に等分割し, それぞれのボックス内で局所的に線形回帰した結果得られるトレンド $y_n(k)$ を求め, その局所トレンドからのゆらぎの大きさ $F(n)$ を次式で算出した。

$$F(n) \equiv \sqrt{\frac{1}{N'} \sum_{k=1}^{N'} [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

ここで N を歩行周期のデータ長とすると, N' の値は N/n を超えない最大の整数である。

Fig. 1B と Fig. 2 は, DFA の結果のプロットであり, 横軸は分割するボックスの数 n , 縦軸は n に対応するゆらぎの大きさ $F(n)$ をあらわす。 α が 1.0 に近いときは, $1/f$ ゆらぎが見られることを表し, 健常若年者の歩行周

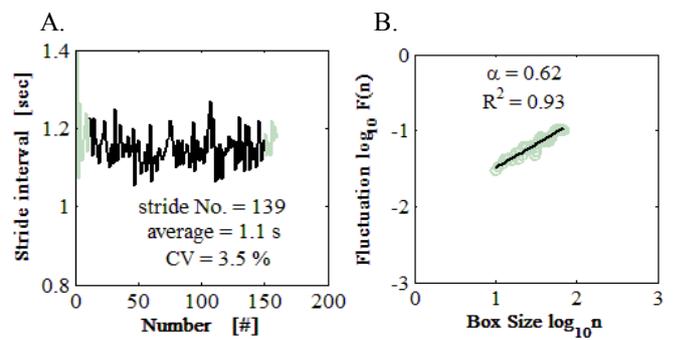


Fig. 1 Samples of stride interval time series (A) and the fluctuation (B) relative to box size in PD patients with mH-Y 3, who is classified to obvious-PRD group. The variability of stride interval is large, because the CV is 3.5%. The fluctuation property of stride interval is nearly random noise, because the α is 0.62.

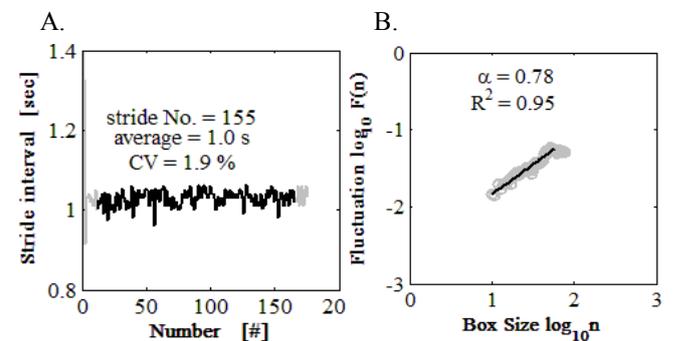


Fig. 2 Samples of stride interval time series (A) and the fluctuation (B) relative to box size in healthy elderly people, who is classified to no-PI group. The variability is relatively small, because the CV is 1.9%. The $\alpha(0.78)$ is higher than that of PD patients ($\alpha=0.62$, shown in Fig. 1B).

期において多く見られる。しかし, α が 0.5 に近いときは, 白色ゆらぎが見られることを表し, PD 患者の歩行周期 (Fig. 1B) は健常者の歩行周期 (Fig. 2B) に対して 0.5 に近づくことが報告されている[3]。

2.3 歩行周期分析に基づく PRD の分類

歩行リズムの二つの指標と PRD の関連を調べるために, 分類を行った。

2.3.1 PRD の有無と PRD のある中での重症度の軽重

PRD の有無と PRD のある中での重症度の軽重を改変 Hoehn-Yahr scale (mH-Y) に注目して分類した[8]。具体的には, 健常高齢者を含めた mH-Y 2 以下の参加者を PRD なし(no-PRD, $n=36$), mH-Y 2.5 を軽度な PRD(mild-PRD, $n=11$), mH-Y 3 を明らかな PRD(obvious-PRD, $n=15$)とした。始めに mild-PRD と obvious-PRD をまとめて PRD 群($n=26$)として, PRD と no-PRD の分類を行った。次に, PRD 群の中での重症度の軽重の分類として mild-PRD と obvious-PRD の分類を行った。

2.3.2 線形判別分析

Fisher の線形判別分析によって分類した[9]. 歩行周期の CV と α はそれぞれ, Z スコアによって正規化をした.

歩行リズムの二つの指標と PRD の関連の強さを調べるため, 判別率を一つ抜き交差確認法で算出した. 判別率が高いほど, 分類が正しく行えたことを表し, 両者の間に相関が見られることが読み取れる.

さらに, CV と α の分類への貢献度を比較するために判別関数の傾きを算出した. 判別関数の傾きの数値が大きいほど, 横軸の変量の変化の分類への貢献度が高いことを表す. 一方, 判別関数の傾きが小さいほど, 縦軸の変量の分類への貢献度が高いことを表す.

3. 結果

Fig. 1 と Fig. 2 にそれぞれ PD 患者と健常高齢者の歩行周期の時系列(A)とその時系列に対して DFA を適用した結果のプロット(B)を示す. 実際には, obvious-PRD の PD 患者の歩行周期(Fig. 1A)の CV は 3.5%と大きく, PRD の見られない健常高齢者の歩行周期(Fig. 2A)の CV は 1.9%と小さいことが読み取れた. 一方, PD 患者の歩行周期のゆらぎ特性を表す α (Fig. 1B) は 0.62 と低く, 健常者の歩行周期の α (Fig. 2B) は 0.78 と PD 患者と比較すると高い傾向が読み取れた.

歩行周期の変動性とゆらぎ特性を組み合わせることで, PRD の有無とその重症度の軽重の分類を行った. まずは, PRD の有無の分類を行った. 横軸を CV, 縦軸を α としたときの線形判別分析の結果を Fig. 3 に示す. 71%の判別率で分類が行えた. 判別関数の傾きは, -1.0×10^2 であった. 従って, 主に歩行周期の CV から PRD の有無を分類することができたことが示された.

次に PRD のある中での重症度の軽重の分類を行った. Fig. 4 に歩行周期の CV と α をそれぞれ x 軸, y 軸としたときの線形判別分析の結果を示す. 69%の判別率で分類が行えた. 判別関数の傾きは, 1.0×10^{-1} であった. 従って, 主に歩行周期のゆらぎ特性から PRD がある中での重症度を分類することができたことが示された.

4. 考察

本研究では, 神経リズム生成障害と身体障害の間の関係について明らかにするために, 歩行周期の CV と α を組み合わせて, PRD に関する分類を行った. PRD の有無の分類では, 主に歩行リズムの変動性を表す CV によって分類することができた. さらに, PRD のある中での重症度の軽重の分類では, 主に歩行リズムのゆらぎ特性を表す α によって分類することができた.

Fig. 5 に今回の二つの分類結果の関係を示す. 横軸が正規化する前の CV, 縦軸が正規化する前の α を表している. 二つの直線がそれぞれ判別分析を行ったときの線形判別関数が 0 となる二群を分ける境界線である. 傾向として, 領域 A1 と領域 A2 を合わせた領域に no-PRD 群. 領域 B に mild-PRD 群, 領域 C に obvious-PRD が分布していることが読み取れる.

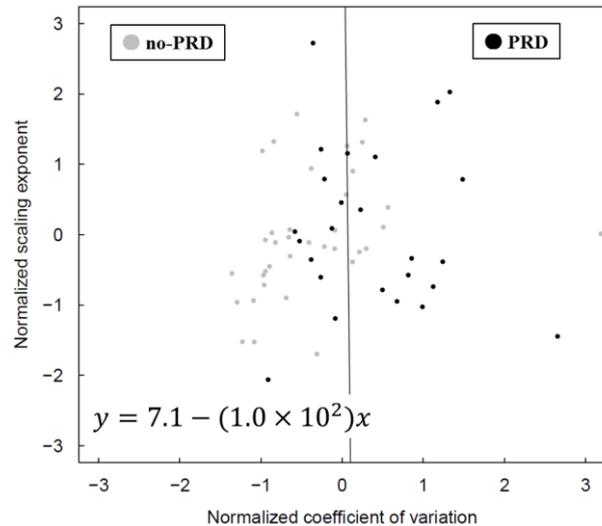


Fig. 3 Result of the linear discriminant analysis in the classification between the no-PRD and PRD. Solid line represents the boundary of the classification. Gray points are the data of no-PRD, and black points are the data of PRD. Both of the scale values were normalized using Z score.

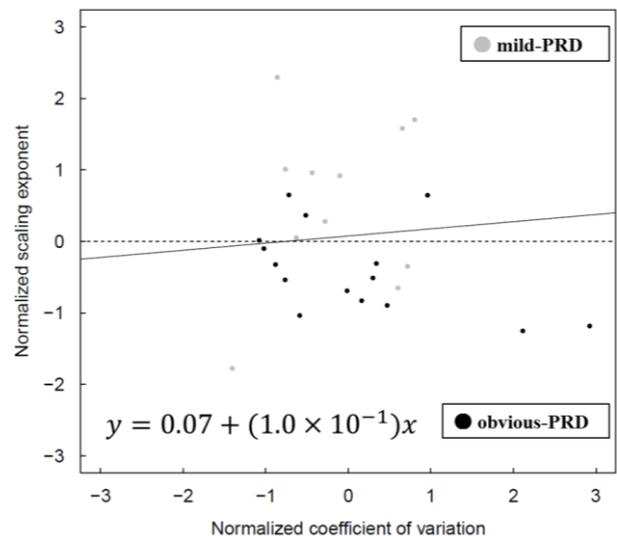


Fig. 4 Result of the linear discriminant analysis in the classification between the mild-PRD and obvious-PRD. Solid line means the boundary line of the classification, and the dotted line means the horizontal line. Gray point are the data of mild-PRD, and black point is the data of obvious-PRD.

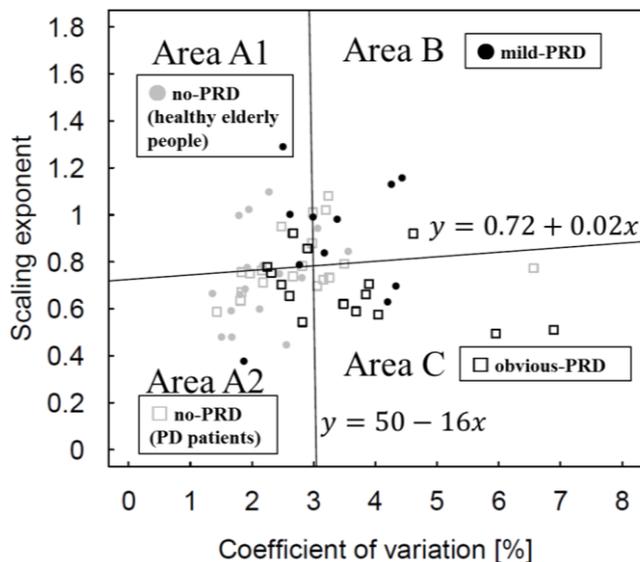


Fig. 5 Relationship between the two discriminant function in the (CV, α) plane.

まずは、PRDの有無の分類によって(CV, α)平面において左右半平面(領域 A1 と領域 A2)と右半平面(領域 B と領域 C)に分割され、PRDの発生とCVの増加の間に相関があることが示された。このことは表面的には、神経リズム活動の変化が身体活動に障害を生起させたように見えるかもしれない。しかし身体活動と深く関わる姿勢制御は、リズム生成とは独立と考えられている[5]。これは姿勢制御の発生に関わる筋緊張抑制と筋緊張促進の機能が歩行リズム生成の機能と独立に働くと考えられているからである。したがって、身体活動から神経活動へのフィードバックが存在することが示唆された。神経活動が身体活動へ影響を及ぼすことは自明であるが、本結果は身体活動が神経リズム活動に影響を与える可能性を示している。したがって歩行リズム生成において神経と身体の間相互作用が存在することが示唆された。次に、軽度PRDと明らかなPRDの分類によって、領域 B と領域 C に分割され、PRDの重症化と α の減少の間に相関が見られた。つまり1/fゆらぎが見られる状態から1/fゆらぎが弱まる過程として観察された。一般に1/f様ゆらぎ特性は多数の要素の間の相互作用によって生成される[4]ので、相互作用の強度変化が歩行リズムの時系列構造に現れたと考えられる。したがってPRDの重症化によって、歩行リズム生成の仕組みにおける相互作用強度が弱くなることを示唆する。このことは、人間の歩行リズム生成メカニズムの中で、神経リズム活動と神経活動の相互作用は重要な役割を果たすことを補足すると考えられる。

5. 結言

パーキンソン病患者の歩行リズム分析に基づくPRDの分類を行い、人間の歩行における神経リズム生成障害と身体障害の間に相関があることが明らかになった。神経によるリズム生成と身体と深く関わる姿勢制御の機能が独立であると考えられていることから、歩行において神経リズム活動と身体活動の相互作用が重要な役割を持つことが示唆された。

参考文献

- [1] Taga G, Yamaguchi Y, Shimizu H: Self-organized control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment. *Biol Cybern*, 65: 147/159 (1991)
- [2] Hausdorff JM, Cudkovicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL: Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord*, 13: 428/437 (1998)
- [3] Hausdorff JM: Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*, 19: 026113. doi: 10.1063/1.3147408 (2009)
- [4] Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, et al.: Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99: 2466/2472 (2002)
- [5] Takakusaki K, Hanaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T: Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119: 293-308 (2003)
- [6] Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5: 82/87 (1995)
- [7] Delignieres D, Ramdani S, Lemoine L, Torre K, Fortes M, et al.: Fractal analyses for 'short' time series: a re-assessment of classical methods. *J Math Psychol*, 50: 525/544 (2006)
- [8] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, et al.: Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19: 1020/1028 (2004)
- [9] Duda RO, Hart PE, Stork DG: Pattern classification. 2nd ed. New York: Wiley. 654 p. (2001)