

リズム音刺激がパーキンソン病患者の歩行周期ゆらぎに与える影響

鈴木 一輝

The Effect of Rhythmic Auditory Stimulus on Gait Cycle Fluctuation in Parkinson's Disease Patients

Kazuki Suzuki

Abstract – It's 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 dynamics, self-similarity, rhythmic auditory stimulus, mutual-entrainment, Parkinson's disease

1. 緒言

パーキンソン病とは中脳黒質の神経細胞に変性が生じることで起こる疾患で、脳内ドーパミンが減少することで大脳基底核（以下、基底核と記載）の機能不全を招き、また、基底核とつながりを持っている神経系の機能を低下させる。その症状の一つとして、繰り返しの動作のタイミングやリズムに支障をきたすことが知られている^[1,2]。このことが起きる要因として、基底核、脳幹を介して脊髄に入る投射路（以下、基底核-脳幹系と記載）で行われるリズム生成に障害をきたすためと考えられている^[3-6]。歩行運動においても、歩行リズムの乱れを引き起こし、周期のばらつき等が大きく、一貫性がない歩行パターンが特徴的に現れる^[7-9]。

このようなパーキンソン病患者の歩行改善に向けた行動療法の一つとして、リズム音刺激や音楽を用いた手法が用いられている。その中でも、臨床の現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。これは、患者がリズム音に対して一方

的に歩調を合わせることで歩行改善を促すものである。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、歩行率の増加など歩行能力の改善が報告されており、リズム音刺激や音楽の有効性が多くの先行研究で示されてきた^[10-13]。

一方で、患者の歩行リズムとリズム音刺激との相互引き込みを用いる手法として、われわれがこれまで提案してきたWalk-Mateがある^[14]。これはRASのように一方向的なものでなく、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し、動的に安定な歩行状態を促すシステムである。これまでに、Walk-Mateを用いることで、パーキンソン病患者特有の歩行障害である加速歩行の緩和に有効であることが示されている^[15]。

パーキンソン病患者の歩行状態の評価にあたっては、この疾患そのものがリズム生成の障害と関連が深いため、歩行リズムに関連した指標を用いて評価する必要がある。その中でも複雑系の分野において、歩行周期のゆらぎ（以下、周期ゆらぎと記載）を用いて歩行状態を評価する研究が行われている。Hausdorffらはま

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
17	61	F	4	2	On
18	77	F	0.5	1	On

ず、健常者の周期ゆらぎ特性は1/f特性や自己相似特性を特徴的に示すことを報告した^[16]。具体例として、2, 3歩分の歩行周期の変動は10歩分あるいは100歩分の変動と相関を持つといったことが挙げられる^[16]。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なものではないことを意味している。それに対し、パーキンソン病患者の周期ゆらぎ特性は健常者で見られた1/f特性や自己相似特性が消失し、ホワイトノイズ特性を示すことが報告されている^[9,17,18]。周期ゆらぎがホワイトノイズ特性を示すことはランダムな変動が多く、歩行の柔軟性や自然さが低いことを意味しており^[16]、転倒の危険性との関連も示唆されている^[19]。以上のように、周期ゆらぎといった歩行ダイナミクスの観点から歩行の異常性を評価することが可能になってきている。

現在までに、RAS, Walk-Mateのパーキンソン病患者における歩行改善への有効性が各々示されてきたが、両者のあいだで対比が十分になされておらず、また、前述したような歩行ダイナミクスの観点からの評価は行われていない。

そこで、本研究では歩行ダイナミクスの観点からWalk-Mate及びRASのリズム音がパーキンソン病患者の歩行に与える影響の違いを調べることを目的とする。方針としては、Walk-Mate及びRASをパーキンソン病患者に適用した際の周期のゆらぎ特性を評価することで、患者の歩行状態を比較していく。

以下、本稿では、まず第2章で実験方法と分析方法について述べる。第3章で実験結果をまとめ、第4章で考察し、第5章で本研究の結言を述べる。

2. 実験方法

2.1 被験者

被験者はパーキンソン病患者18名（男性7名、女性11名、年齢 68.5 ± 7.5 歳、Hoehn and Yahr stage 1~3）と若年健常者12名（男性11名、女性1名、年齢 25.0 ± 3.2 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、最後に再び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を行った。若年健常者の実験ではリズム歩行時の歩行のみ計測した。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で前試行における疲労の影響を排

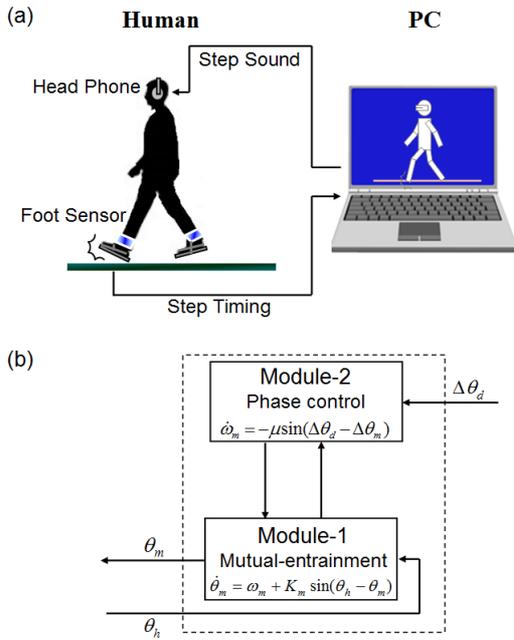


Fig.1 (a) Depiction of Walk-Mate system .
 (b) Walk-Mate system used Dual dynamics model^[14] . Module 1 mutually entrained the gait rhythm of the of human and PC . Module 2 adjusted the relative phase difference

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 (Fig.1(a)) . Walk-Mate は身体モデル (Module-1) と内部モデル (Module-2) 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 (Fig1(b))^[14] .

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 (1) 式で示すように、位相振動子を用いた相互引き込みモデル^[20] を参考に構成されており、両者の振動子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^[14] .

$$\dot{\theta}_m = \omega_m + K_m \sin(\theta_h - \theta_m) \quad (1)$$

θ_m は仮想ロボットの歩行リズムの位相であり、 ω_m はそのリズムの固有振動数を示している . この θ_m が 2π の整数倍になるタイミングを足接地時刻と見なし、人間側にリズム音を呈示する . また、 θ_h は人間側の足接地タイミングから推定された人間の歩行リズムの位相であり、この振動子に対する入力となる . K_m は結合

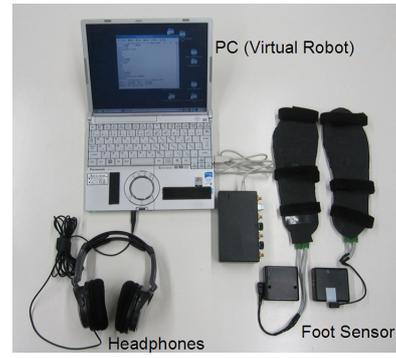


Fig.2 Experimental device

強度を表している .

内部モデルは身体モデルで生成した位相関係を適切な状態に保つ役割を持つ . この役割は、人間と仮想ロボットの歩行リズムの位相差を制御し、設定された目標位相差に接近するように身体モデルの固有振動数を制御することで実現している^[14] . 内部モデルは以下の (2) 式で構成されている .

$$\dot{\omega}_m = -\mu \sin(\Delta\theta_d - \Delta\theta_m) \quad (2)$$

$\Delta\theta_m$ は両者の位相差を示しており、 $\Delta\theta_m = \theta_h - \theta_m$ として表される . また、 $\Delta\theta_d$ は目標位相差、 μ はゲインを表している .

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 . 本研究では目標位相差を $\Delta\theta_d = +0.2\text{rad}$ 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 .

なお、左右脚それぞれに上記のモデル一式が適用され、左右間で位相が π ずれて動作することになる . 本研究では先行研究^[14, 15] と同様に、 $K_m = 0.5$ 、 $\mu = 0.32$ を用いた .

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、被験者の左右それぞれ歩き始めの 5 個分の歩行周期のデータのうち、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

本研究で用いた実験装置は Fig.2 に示した機器で構成されている . 小型 PC (Panasonic, CF-W5AWDBJR)

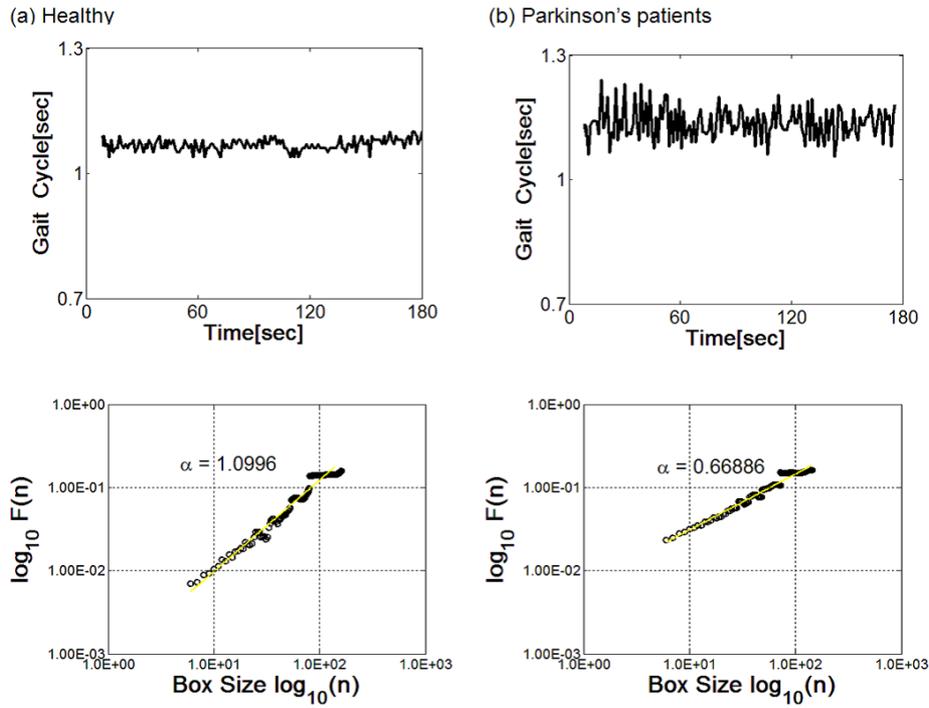


Fig.3 Example of gait cycle time series and $n - F(n)$ plot of DFA
(a) Younger healthy , (b) Parkinson's disease patients

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 , Walk-Mate , RAS の 2 種類のリズム音刺激による歩行への影響を周期ゆらぎを分析することで検証していく . 本研究では , 右脚の歩行周期を分析対象とし , 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定義した . 周期ゆらぎの分析には Peng らによって提案された DFA (Detrended Fluctuation Analysis) を用いた ^[21] . この手法は生体に関する非定常データに対してよく用いられ , 先行研究 ^[22] で短いデータ長に対しても適用可能であることが確認されており , 本実験の分析に最適であると判断した . 以下に DFA の計算方法の概略を示す .

まず , (3) 式に従ってデータ長 N の元の時系列 $u(i)$ を積分し (u_{ave} は平均値) , 新たな時系列 $y(k)$ を得る .

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (u(i) - u_{ave}) \quad (k = 1, 2, \dots, N) \quad (3)$$

次に積分した時系列 $y(k)$ を長さ n の等しい長さのボックスに分割する . 得られたそれぞれのボックスにおいて , 最小二乗法により線形近似を行い , これをトレンド $y_{tr}(i)$ と考える . そして , $y(k)$ と各ボックスで求めた $y_{tr}(i)$ との差分を取り , 局所トレンドを取り除く . その後 , (4) 式に示したように , 局所トレンドを取り除いた時系列の二乗平均の平方根 $F(n)$ を求める . この $F(n)$ がゆらぎの大きさを示している .

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_{tr}(i))^2} \quad (4)$$

以上の計算をボックスの長さ n を変化させて繰り返し行うことで , n と $F(n)$ の関係を得ることができる . 一般的に n が増加するにしたがって , $F(n)$ も増加する . 最後に n と $F(n)$ において , 両対数プロットを行い , その際の線形近似した傾きがスケーリング指数 α となる .

上記の計算を歩行周期の時系列データに適用し , スケーリング指数 α の値から周期のゆらぎ特性を評価していく . スケーリング指数 α は 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 ^[21] . 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

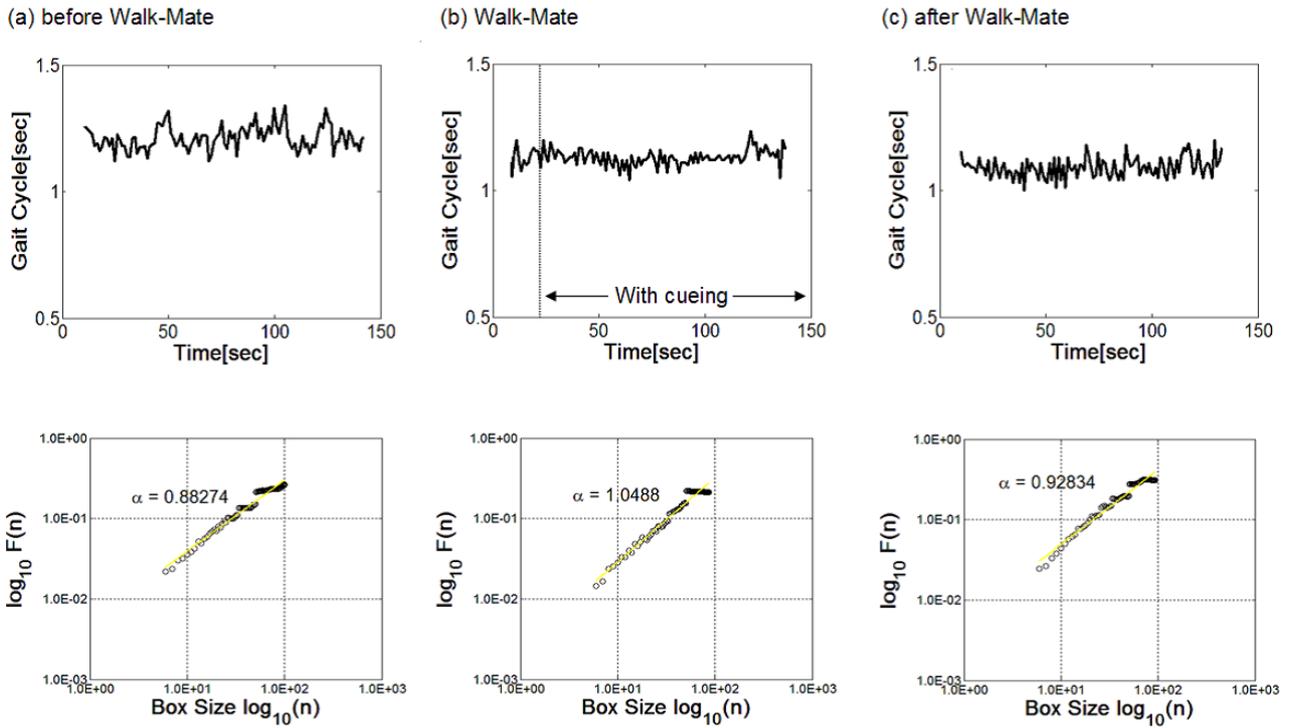


Fig.4 Typical example in Walk-Mate condition ; (a) trial before Walk-Mate , (b) Walking with Walk-Mate , (c) trial after Walk-Mate , upper figure is gait cycle time series , lower figure is $n - F(n)$ plot of DFA

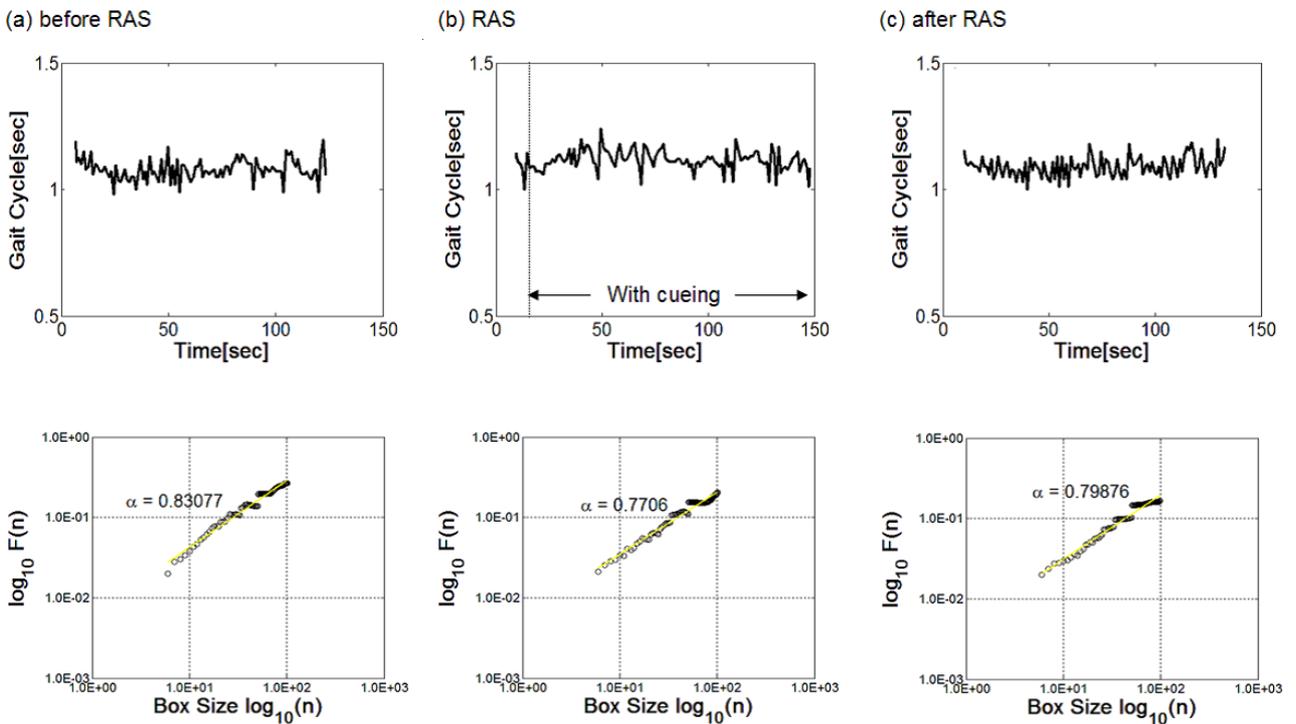


Fig.5 Typical example in RAS condition ; (a) trial before RAS , (b) Walking with RAS , (c) trial after RAS , upper figure is gait cycle time series , lower figure is $n - F(n)$ plot of DFA

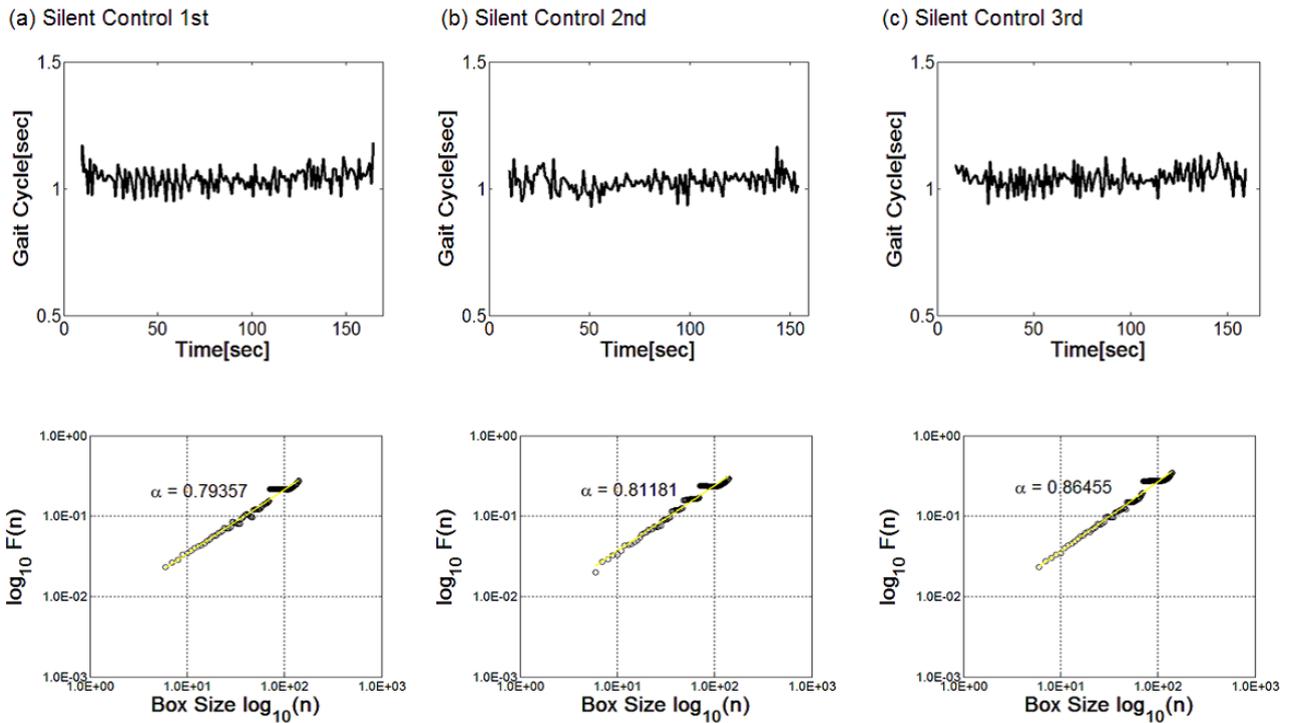


Fig.6 Typical example in Silent Control condition ; (a) 1st trial , (b) 2nd trial , (c) 3rd trial , upper figure is gait cycle time series , lower figure is $n-F(n)$ plot of DFA

ン病患者の場合は症状が重いほど 0.5 に近い値を示すことが報告されている [9, 18] . 実際の DFA による分析例を Fig.3 に示す . Fig.3 は若年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 の計算で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若年健常者と比べて不規則な変動が見られ , スケーリング指数の値も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 1.04 ± 0.15 (mean \pm s.d.) 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で安定な周期ゆらぎであると定義した [9, 16] .

3. 結果

Fig.4 ~ 6 に結果の一例として , Sub.13 の各 3 条件のリズム歩行前後の単独歩行時とリズム歩行時における結果を示す . 上段が歩行周期の時系列で , 下段がそれに対応する DFA の分析結果である . Fig.4 , 5 の図中の点線はリズム音刺激を呈示し始めた時刻を示している . Fig.4 に示したように , Walk-Mate 条件ではリ

ズム歩行前と比べて , リズム歩行時にスケーリング指数が 1.0 へ近づき周期ゆらぎが改善する傾向にあった . 一方で , RAS 条件ではリズム歩行時にスケーリング指数の大きな変動はなかったため , 周期ゆらぎの改善効果は見られなかった (Fig.5(b)) . さらに , リズム歩行後の単独歩行時においては , Walk-Mate 条件ではリズム歩行前と比べてもスケーリング指数が高い値を示し , リズム歩行時の周期ゆらぎの改善効果が持続する傾向にあった (Fig.4(c)) . Silent Control 条件では 3 回の試行を通して , スケーリング指数の大きな変化は観察されなかった (Fig.6) .

次に全体の結果について述べていく . Table 2 と Fig.7 に , パーキンソン病患者 18 名と若年健常者 12 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時 , rhythm walk はリズム歩行時 , after はリズム歩行後の単独歩行時の結果を示している . まず初めに , 全条件のパーキンソン病患者 18 名のスケーリング指数に対して二元配置分散分析を行ったところ , 交互作用が確認されたため ($p < .05$) , 各継時毎の条件 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control) , ならびに各条件毎の継時変化 (before vs rhythm walk vs after) における単純主効果を検証していく .

Table 2 Standard deviation and averaged fractal scaling exponent value of gait cycle time series in Parkinson's disease (PD) and healthy subjects

	Condition	PD before	PD rhythm walk	PD after	Healthy
Scaling exponent α	Walk-Mate	0.87 \pm 0.11	1.00 \pm 0.18	0.97 \pm 0.14	0.99 \pm 0.16
	RAS	0.90 \pm 0.13	0.89 \pm 0.11	0.91 \pm 0.10	0.88 \pm 0.16
	Silent Control	0.91 \pm 0.16	0.91 \pm 0.10	0.90 \pm 0.11	1.04 \pm 0.15

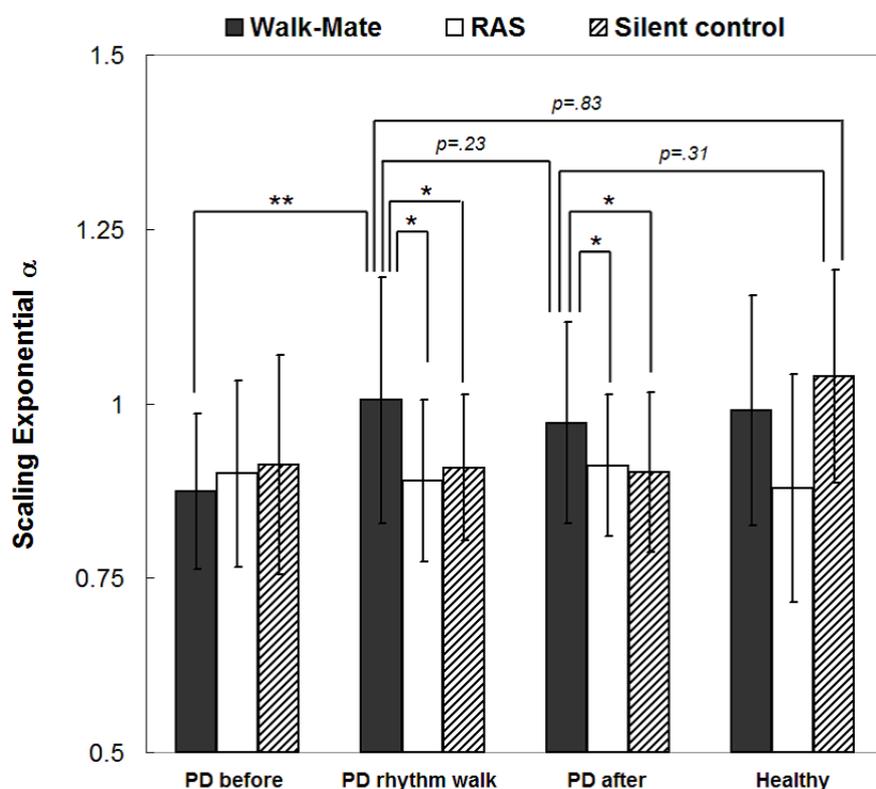


Fig.7 Averaged fractal scaling exponent of gait cycle time series in Parkinson's disease (PD) and younger healthy subjects (* : $p < .05$, ** : $p < .01$). " before ": Walking without rhythmic auditory stimulus before trial with rhythmic auditory stimulus, " rhythm walk ": Walking with rhythm cueing (interactive Walk-Mate rhythmic auditory stimulus; and fixed-tempo rhythmic auditory stimulus; unassisted silent control), " after ": Walking without rhythm cueing after "rhythm walk". Healthy subjects walked only with rhythmic auditory stimulus.

リズム歩行時の条件間では、Walk-Mate 条件が歩行周期のスケーリング指数が最も 1.0 に近い値を示した ($\alpha = 1.00 \pm 0.18$, mean \pm s.d.)。リズム歩行時の条件の単純主効果 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control) を検定したところ、単純主効果が確認された ($p < .01$)。そこで、下位検定を行ったところ、Walk-Mate 条件が他の 2 条件と比べて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 条件とのあいだのみで有意な差は見られなかった ($p = .83$)。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の条件間では、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 ($\alpha = 0.97 \pm 0.14$, mean \pm s.d.)。条件の単純主効果 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control) を検定したところ、単純主効果が確認され ($p < .05$)、下位検定では Walk-Mate 条件と他

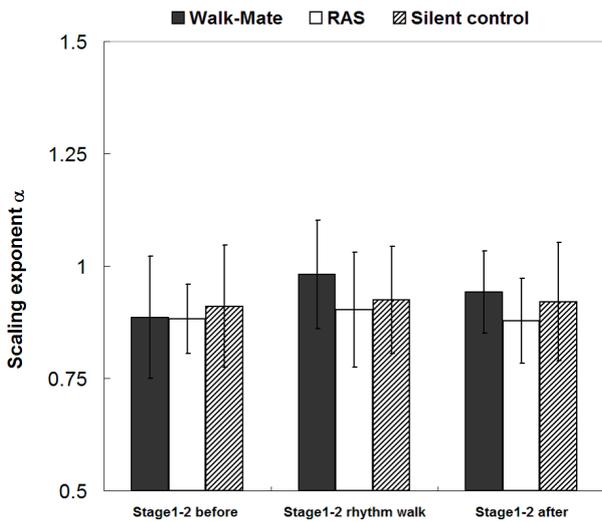


Fig.8 Averaged scaling exponent of gait cycle time series in PD patients of Hoehn-Yahr Stage 1-2

の2条件とのあいだ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 条件とのあいだのみで有意な差は見られなかった ($p = .31$)。以上の結果は、Walk-Mate 適用後の単独歩行時における周期ゆらぎ特性が若年健常者と同等の水準を示したことを意味する。

各条件毎のスケーリング指数の継時変化では、Walk-Mate 条件において、リズム歩行時にスケーリング指数の値が上昇し、リズム歩行後の単独歩行時もリズム歩行時と近い値を示した。それに対し、RAS 条件では全体を通して大きな変化は見られなかった。各条件毎での継時変化の単純主効果 (before vs rhythm walk vs after) を検定したところ、Walk-Mate 条件のみで単純主効果が確認された ($p < .01$)。下位検定において、リズム歩行前の単独歩行時と比べてリズム歩行時のスケーリング指数が有意に大きいことが示され ($p < .01$)、リズム歩行時とリズム歩行後の単独歩行時とのあいだで有意な差は確認されなかった ($p = .23$)。以上の結果は Walk-Mate を適用することで周期ゆらぎが改善し、その改善効果が持続したことを意味する。

また、予備的な解析として、以上の結果が患者の重症度に応じて傾向が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-Yahr Stage 毎でデータを分けて解析を行った。なお、Stage の数字が大きいほど重症であることを示している。Fig.8 に Stage1-2 ($N=9$)、Fig.9 に Stage2.5-3 ($N=9$) の被験者群におけるスケーリング指数の平均値をプロッ

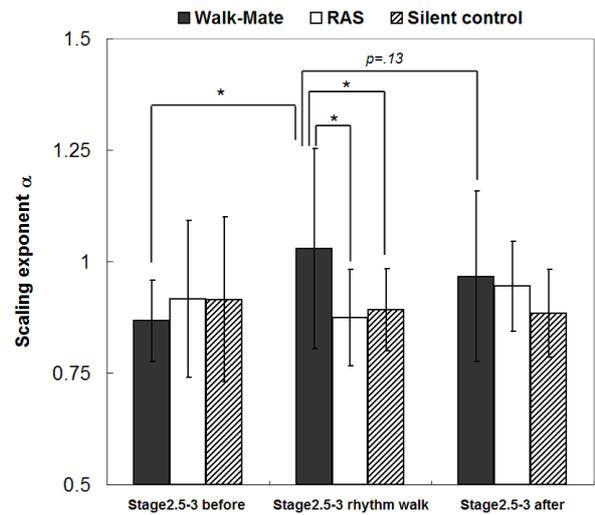


Fig.9 Averaged scaling exponent of gait cycle time series in PD patients of Hoehn-Yahr Stage 2.5-3 (*: $p < .05$)

トしたグラフを示す。まず、全体の結果を評価した時と同様に、二元配置分散分析を各々の Stage 群で行ったところ、Stage2.5-3 群のみで交互作用が確認された ($p < .05$)。そのため、Stage2.5-3 群の結果のみに関して、各継時毎の条件 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control)、また、各条件毎の継時変化 (before vs rhythm walk vs after) における単純主効果を検証していく。

Stage2.5-3 群のリズム歩行時における条件の単純主効果 (Walk-Mate vs RAS vs Silent Control) を検定したところ、単純主効果が確認された ($p = .05$)。さらに、下位検定で 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 ($p < .05$)。また、継時変化における主効果 (before vs rhythm walk vs after) においては、Walk-Mate 条件のみで単純主効果が確認された ($p = .05$)。下位検定において、リズム歩行前の単独歩行時と比べてリズム歩行時のスケーリング指数が有意に高いことが示され ($p < .05$)、リズム歩行時とリズム歩行後の単独歩行時とのあいだで有意な差は確認されなかった ($p = .13$)。以上の結果はほぼ全体の結果の傾向と一致するものであった。

Stage1-2 群においては、交互作用が見られなかったため ($p = .55$)、単純主効果の検定は行っていないが、傾向としてはリズム歩行時、リズム歩行後の単独歩行時で Walk-Mate 条件で最もスケーリング指数が 1.0 に近い値を示し、こちらも全体の結果と傾向が類似するものであった。

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、周期ゆらぎ特性をスケーリング指数の値から評価することで、患者の歩行状態を比較した。

まず、リズム歩行時の結果において、Walk-Mate 適用時に周期ゆらぎの自己相似特性が適用前と比べて有意に高く、若年健常者とのあいだで有意な差は確認されなかった。この結果から、Walk-Mate を用いることでパーキンソン病患者の周期ゆらぎを改善し、より自然な歩行状態へ近づけることが示された。一方で、RAS 適用時の周期ゆらぎにおいては、適用前と比べて自己相似特性に変化はなく、周期ゆらぎの改善は見られなかった。このように両者で結果の傾向が異なった要因として、Walk-Mate と RAS における両者の根本的な性質の違いが関連していた可能性がある。RAS では、患者の歩行リズムとの相互作用を介さないため、リズム音の周期は常に一定である。そのため、RAS のリズム音はゆらぎを伴わず、自己相似特性をもたない。一方、Walk-Mate ではこのような相互作用を介するため、リズム音の周期が刻々と変化する。Walk-Mate のリズム音は患者の歩行リズムとの相互作用のプロセスを通してリアルタイムにゆらぎを形成し、このゆらぎ特性は高い自己相似特性を示すことが予備調査で明らかとなった ($\alpha = 1.13 \pm 0.16$, mean \pm s.d.)。このことから、患者の歩行リズムとの相互作用という要因が加わることで初めて、リズム音の周期ゆらぎに自己相似特性が現れたと考えられる。この過程を患者の周期ゆらぎにも当てはめて考えると、Walk-Mate 適用時に自己相似特性が高まったのはリズム音との相互作用を介していたためであり、RAS 適用時には相互作用を介さないため自己相似特性が高まることは無かったと考えられる。つまり、Walk-Mate と RAS とのあいだで患者の周期ゆらぎ特性に差が見られたのは、リズム音刺激と患者の歩行リズムとの相互作用の有無に起因していると考えられる。

さらに、Walk-Mate、RAS において結果に差が見られた要因を神経系の側面から探っていく。第 1 章で述べたように、パーキンソン病は基底核の機能不全を招き、さらに、基底核とつながりを持っている神経系の機能も低下させる。歩行の神経機構における基底核の役割は、歩行の機能を適切に調整することにある^[3,4]。基底核はリズムの生成を担う脳幹、脊髄への投

射路だけでなく、小脳や皮質とループを形成している^[4,23]。そのため、パーキンソン病患者の歩行の乱れはリズム生成の障害の要因に加えて、その他多くの部位とのネットワークの障害、つまり、基底核とその他の部位との相互関係に支障をきたしているためであると仮定する。この仮定に基づくと、RAS、Walk-Mate それぞれのリズム音が神経系に与えている影響として、RAS ではリズム生成の補償まで、Walk-Mate はリズム生成の補償及びその相互作用として、基底核とその他の部位との損なわれた相互関係を補償した可能性が考えられる。このことが、今回の両者の周期ゆらぎの結果に差が見られた要因なのではないかと推察する。

次に、リズム歩行後の単独歩行時の結果においては、リズム歩行時と同様に Walk-Mate 適用後の周期ゆらぎの自己相似特性が他の 2 条件より有意に高いことが示された。さらに、Walk-Mate 適用後の単独歩行時の周期ゆらぎ特性は Walk-Mate 適用時、また、若年健常者の単独歩行時とのあいだで有意な差は確認されなかった。このことから、Walk-Mate による周期ゆらぎの改善が Walk-Mate 適用後の単独歩行時でも持続することが示された。このように周期ゆらぎの改善に即時的な持続効果が確認されたことから、PD 患者に Walk-Mate を長期的に用いることで、周期ゆらぎの改善がさらに持続する可能性が考えられる。

また、周期ゆらぎの改善が持続したということは、基底核及び、基底核と相互関係を成している神経系が Walk-Mate 適用後も適切に機能していたことを示唆する。ここで基底核と相互関係を成していた神経系の中で、このような持続効果に関連が深い部位として小脳があげられる。前述したように、基底核と小脳はループを形成しており^[23]、小脳も基底核と同様に歩行機能を適切に調節する役割を持ち、外部環境への適応機能を持っている^[3,4]。今回、周期ゆらぎの改善の持続効果をもたらした神経系として、このループの機能が関連している可能性が考えられるが、どのようなプロセスを経て、持続効果をもたらしたかは明らかにはできていない。

最後に、予備的な解析として、患者の重症度の Stage 毎の分析を行った。Stage1-2 群、Stage2.5-3 群共通して、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適か示すこ

とが可能になると考えられる。

5. 結言

本研究では、Walk-Mate 及び RAS をパーキンソン病患者に適用し、その際の周期のゆらぎ特性を評価することで、両者が患者の歩行状態に与える影響を比較した。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、若年健常者と同等の水準を示すことが確認された。さらにその改善効果が持続することが確認された。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、熱心なご指導をいただきました。三宅美博准教授に心より御礼申し上げます。また、本稿の審査員をお引き受け下さいました小池康晴教授ならびに新田克己教授に深く感謝いたします。

実験を行うにあたり、関東中央病院神経内科の織茂智之先生をはじめ、多くの関係者の方々にご協力いただきました。また、被験者として多くの患者様にご協力いただきました。この場を借りて皆様に深く御礼申し上げます。

また、実験の協力のみならず、研究を進めるにあたって、大変有益なアドバイスをいただきました博士課程の内富寛隆氏、コーネル大学の Michael Hove 氏に深く感謝いたします。その他の三宅研究室の皆さまにも大変お世話になりました。心より感謝いたします。

最後に、私の2年間の大学院での生活を支えてくれた両親に心より御礼申し上げます。

参考文献

- [1] J. A. Grahn, M. Brett : Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease, *CORTECH*, **45-1**, 54/61 (2009) .
- [2] M. Schwartze, 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**, 685/691 (2010) .
- [3] 高草木薫 : 歩行の神経機構 Review, *Brain Medical*, **19-4**, 307/315 (2007) .
- [4] 荻原, 高草木, 土屋 : 身体適応-歩行運動の神経機構とシステムモデル, *4/10*, 63/94, オーム社 (2010).

- [5] J. S. Freeman, F. W. Cody, and W. Schady : The influence of external timing cues upon the rhythm voluntary movements in Parkinson's disease, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, **56**, 1078/1084 (1993) .
- [6] P. Brown, D. Williams : Basal ganglia local field potential activity : Character and functional significance in the human, *Clinical Neurophysiology*, **116**, 251/259 (2005) .
- [7] R. Baltadijieva, N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz, and J. M. Hausdorff : Marked alteration in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease, *European Journal of Neuroscience*, **24**, 1815/1820 (2006) .
- [8] Q. J. Almeida, J. S. Frank, E. A. Roy, A. E. Patla, and M. S. Jog : Dopaminergic Modulation of Timing Control and Variability in the Gait of Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, **22-12**, 2007, 1735/1742 (2007) .
- [9] 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**, 026113-1/026113-14 (2009) .
- [10] M. H. Thaut, G. C. McIntosh, R. R. Rice, R. A. Miller, and J. Rathbun, and J.M.Brault : Rhythmic Auditory Stimulation Gait Training for Parkinson's Disease Patients, *Movement Disorders*, **11-2**, 193/200 (1996) .
- [11] 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**, 22/26 (1997) .
- [12] 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**, 2369/2375 (2007) .
- [13] M. H. Thaut, M. Abiru : Rhythmic Auditory Stimulation in rehabilitation of movement disorders : A Review of Current Research, *Music Perception*, **27-4**, 263/269 (2010) .
- [14] Y. Miyake : Interpersonal synchronization of body motion and the Walk-Mate walking support robot, *IEEE Transactions on Robotics*, **25-3**, 638/644 (2009) .
- [15] 鈴木, 織茂, 西, 三宅 : リズムの相互同調に基づく歩行介助システム Walk-Mate によるパーキンソン病患者の歩行安定化に向けた試み, 第 25 回生体・生理工学シンポジウム論文集, 113/114 (2010).
- [16] 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**, 1448/1457 (1996) .
- [17] J. M. Hausdorff, A. Lertratanakul, M. E. Cudkowicz, A. L. Peterson, D. Kaliton, and A. L. Goldberger : Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of Applied Physiology*, **88**, 2045/2053 (2000) .
- [18] R. Bartsch, M. Plotnik, J. W. Kantelhardt, S. Havlin, N. Giladi, and J. M. Hausdorff : Fluctuation and synchronization of gait intervals and gait force profiles distinguish stages of Parkinson's disease, *PHYSICA-A*, **383**, 455/465 (2007) .
- [19] T. Herman, N. Giladi, T. Gurevich, and J. M.

Hausdorff : Gait instability and fractal dynamics of older adults with a "cautious" gait: why do certain older adults walk fearfully? , **21-2** , 178/185 (2005) .

- [20] Y. Kuramoto:Chemical oscillation , waves and turbulence , Springer-Verlag (1984) .
- [21] C. K. Peng , S. Havlin , H. E. Stanley , and A. L. Goldberger : Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heart-beat time series , *CHAOS* , **5-1** , 82/87 (1995) .
- [22] D. Delignieres , S.Ramdani , L.Lemoine , K.Torre , M.Fortes , and G.Ninot :Fractal analysis for short ' time series : a reassessment of classical methods , *Journal Math Psychol* , **22-1** , 525/544 (2006).
- [23] F. A. Middleton , P. L. Strick : Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits , *BRAIN RESEARCH REVIEWS* , **31-2-3** , 236/250 (2000) .