

パーキンソン病における歩容の時空間変動性と重症度の関係

太田 玲央

Relationship between Spatiotemporal Gait Variability and the Severity index of Patients with Parkinson's Disease

Leo Ota

Abstract – Parkinson's disease(PD) is one of the progressive neurodegenerative disease. To assess the progression of PD, medical doctor usually use questionnaires or observation. Recently, subjective measurement of movement is attracted from the perspective of assessment of movement disability. In the previous study, gait cycle variability of patients with PD are said to be larger than that of healthy people. Furthermore, the long range correlation in gait cycle of PD is said to be altered from healthy young state. However the relationship between the gait cycle variability and severity of PD is not clear. In this paper, we investigated the relationship between spatiotemporal gait variability and the severity index of PD. We tried to clarify the difference in the gait cycle property among the different severity groups. Hoehn & Yahr stage(HY) is practically used as an index of severity of PD. The accuracy of the classification between healthy people and PD patients is 76% by both Linear Discriminant Analysis(LDA) and Support Vector Machine(SVM). The Accuracy of classification between HY0-2 and HY2.5-3.5 was 71% in LDA, 74% in SVM. However the accuracy of classification between the PD patients of HY2.5 and that of HY3 is 73% by LDA and 83% by SVM using polynomial kernel. These results indicated a potential to apply to evaluate the motor ability of PD.

Keywords : Parkinson's disease, Hoehn and Yahr scale, pattern classification, stride time, variability, long range temporal correlation

1. はじめに

1.1 研究背景

歩行は、人間の日常生活において移動機能を担う重要な運動である。歩行は周期的な運動であり、周期に乱れが生じた場合に、日常生活動作としての影響だけでなく、生活の質にも影響を与えられとされる。

パーキンソン病(PD)をはじめとする神経変性疾患患者の歩容における健常者との変動特性に違いが指摘されてきている。PDとは、中脳黒質緻密部のドーパミン作動性神経細胞や青斑核のノルアドレナリン作動性神経細胞の変性により起こると考えられている進行性の疾患である^[1]。主な運動症状としては、震戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害が挙げられる。運動障害の進行は、震戦などの上肢や下肢に起こる不随意運動や、動作緩慢などの随意運動に対する異変が片側から始まり、徐々に進行し、両側に見られるようになる。

さらに進行すると、平衡障害が見られる。また、すくみ足という障害物が近くにあると歩き始めることが困難になる症状が見られることもある。平衡障害に加えて筋力低下が重なり、独立して歩行することが困難になることがある。

PD患者の生活の能力や障害を総合的に評価する尺度としてHoehnとYahrの重症度分類(HY)が臨床では広く使われている^[2]。HYの診断は医師によって行われる。日常的に重症度について経過を見ていくために、PDと歩行の関連についての研究が多く行われている。たとえば、臨床的症状として加速歩行や小刻み歩行が挙げられる。加速歩行とは歩行周期と歩幅が徐々に短くなっていき、最終的には停止する症状を指す。小刻み歩行とは前傾姿勢となり、健常歩行では膝が進展する遊脚期にも膝が曲がった状態になるため、歩幅が小さくなったり、歩行速度が遅くなったり、両脚支持期が増加したりする状態を示す^[3]。歩行の特徴量と歩行障害の関係も調査されつつある。

1.2 パーキンソン病患者の歩行分析

臨床現場に応用可能な歩行計測・評価手法に注目した。臨床応用では、進行性の運動障害の継時的変化が診断上重要である。そのような障害を持つ疾患として今回はPDに注目した。歩行における計測可能な変数は、以下のa), b), c)の3つに分類することができる。

- a) 時間的パラメータ：歩行周期
- b) 空間的パラメータ：歩幅、歩隔
- c) 力学的パラメータ：歩行速度

PD患者の重症度ごとの変化を捉えるためには、特に時間的パラメータが重要な変数であることが示唆されている^[3]。これまで、歩行分析は、各要素の平均値や変動係数のような統計的特徴量についての研究が多かった。

一方で歩行周期のゆらぎ特性と重症度との相関があると報告されている^[4]。臨床現場における歩行計測の応用を考えると、歩行分析結果から重症度別に分けて各群間の差があるかどうかを調査し、分類を試みることに有用であると考えられる。

1.3 パーキンソン病患者の歩行分類

またこれらの特徴量に注目した分類方法の検討されている。たとえば、WuとKrishnanは、歩行周期の統計的変動の大きさの指標を組み合わせることでPD患者と健常者の間の判別が行われた^[5]。しかし、歩行周期の変動の大きさがPDの重症度との間に相関関係があるかどうかは、はっきりとわかっていない^[4,6]。

一方で、歩行周期の変動の大きさと重症度との相関が報告されている歩行周期のゆらぎ特性との組み合わせを検討したものはない。両者の分析結果を組み合わせることにより歩容を多面的に評価することができる可能性がある。したがって、両者を総合的に評価することで、歩行障害の重症度を判別することができる可能性があると考えられる。

1.4 研究目的と方針

本研究では、歩行周期の変動の大きさとゆらぎ特性を組み合わせたパーキンソン病患者の重症度分類方法について検討することを目的とする。

方針として、歩行周期特性の尺度を組み合わせることで説明変数とし、PDの重症度の判別を試みる上で歩行の評価指標を調査する必要がある。本研究では、先行研究の知見を参考にしてPDの重症度の尺度としては臨床で広く用いられているHY^[2]、歩行周期特性としては歩行周期の変動の大きさとゆらぎ特性に注目する。まずは、これらの尺度が健常者とPDの間だけでなく、異なるHY間での関連が見られるかを調査する。

さらに、HYと歩行評価指標との間に実際に関連が

見られる場合、各評価指標からHY分類への応用が考えられる。そこで次に分類器を用いた判別を試みる。分類器は線形判別と非線形判別に大別される。本研究では線形判別としてフィッシャーの線形判別分析、非線形判別として非線形カーネルを用いたサポートベクターマシンをそれぞれ採用した。

第2章でパーキンソン病患者の歩行周期変動性の分析、第3章でパーキンソン病患者の歩行周期からの重症度判別、第4章で考察を述べる。最後に第5章でまとめる。

2. パーキンソン病患者の歩行周期変動性の分析

先行研究では、歩行周期の変動の大きさとゆらぎ特性によって、PD患者と健常者の平均値の差が見られることが示された。変動の大きさを見るために変動係数(CV)、ゆらぎ特性を見るためにトレンド除去ゆらぎ分析(DFA)を用いて分析した。CV、DFAともに、健常者とPD患者の各群の平均値に差が見られるといわれている^[6,7]。しかし、PDの重症度を分けて、どれほど群間の平均値の差が見られるかは報告されていない。そこで、パーキンソン病患者を重症度Hoehn and Yahr stage (HY)の異なる3群へ分けて、歩行周期のCVとDFAの分布を比較した。

2.1 実験参加者

実験参加者はPD患者45名(男性21名、女性24名、年齢 69.8 ± 8.2 歳、重症度としてはHY1-2が19名、HY2.5が11名、HY3-3.5が15名、Table 1を参照)、高齢健常者17名(男性10名、女性7名、年齢 70.2 ± 2.8 歳)、健常若年者18名(男性16名、女性2名、年齢 24.7 ± 2.7 歳)であった。患者は治療薬を服用していることを確認した。Table 2に今回注目したPDの臨床的に広く用いられている重症度分類のmodified Hoehn and Yahr scale(HY)の定義を示す^[8,9]。これは、HoehnとYahrによって始め提案された1~5までの整数値での分類^[2]を0.5刻みに変更して、より詳細に分類したもので、定義にはグループによって、多少の差が見られる。Table 3に健常若年者、Table 4に健常高齢者の特性を示す。Table 5にHY1-2、Table 6にHY2.5、Table 7にHY3-3.5の患者の特性を示す。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上で行った。また、全ての実験参加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。

Table 1 Characteristics of participants(M:Male, F:Female)

Group	number (M:F)	Age (y/o)	Disease duration (yr)
Young	18 (16:2)	24.7 ± 2.7	(healthy control)
Elderly	17 (10:7)	70.2 ± 2.8	(healthy control)
HY1-2	19 (6:13)	66.2 ± 8.7	4.4 ± 2.9
HY2.5	11 (7:4)	72.4 ± 7.5	4.0 ± 2.8
HY3-3.5	15 (8:7)	74.2 ± 4.2	6.0 ± 5.6

Table 2 Modified Hoehn and Yahr scale (HY) [8,9]

score	Definition
HY1	Unilateral involvement only
HY1.5	Unilateral and axial involvement
HY2	Bilateral disease without balance impairment
HY2.5	Mild bilateral disease with recovery on pull test
HY3	Mild to moderate bilateral disorder Some postural instability but physically independent
HY3.5	Bilateral disorder with balance impairment Require an attendant participants or wheelchair in the street but physically independent inside the house [9]



Fig.1 The environment of experiment. During gait measurement, each participants walked with a few staffs. Each participants walked 200 meter corridor.

2.2 実験課題

実験参加者は歩行リズム検出用のフットセンサを装着して、個人の好みの速さで、1周200mの水平な廊下を歩行するよう指示された (Fig. 1).

被験者一人に対して、1回の歩行計測を行った。1回の歩行計測にかかった時間は2分~3分間で、両足の歩行周期を計測した。片方の足について110~230個の歩行周期を算出した。

2.3 実験装置

Fig.2のようなフットセンサ (オジデン, OT-21BP-G) で両足の接地、離地タイミングを検出した。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 (Panasonic, CF-W5AWDBJR) 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)



Fig.2 Device of experiment. Foot sensors were in these devices, and all participants wore this device while walking measurement.

で受信した。

2.4 分析方法

本研究では、パーキンソン病の重症度の与える歩行への影響を周期の変動を分析することで検証していく。分析方法としては、時系列の変動の大きさを変動係数 (Coefficient of variation, CV) で評価した。また、時系列変動のゆらぎ特性を見るためトレンド除去ゆらぎ分析 (DFA) を採用した [10]。

本研究では、左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。ただし、左足の歩行周期検出にエラーが見られた場合は、右足の歩行周期を分析対象とした。

$$u_{stride}(i) = t_{on}(i+1) - t_{on}(i), \quad (1)$$

ここで、 $u(i)$ は i 番目の歩行周期、 $t_{on}(i)$ は i 番目の足接地時刻を表す。

2.4.1 変動係数 (CV)

変動係数 (Coefficient of variation, CV) の算出方法を以下に示す。

$$CV = \frac{u_{s.d.}}{u_{ave}} \times 100 \quad [\%], \quad (2)$$

ここで、 u_{ave} は歩行周期の平均値、 $u_{s.d.}$ は歩行周期の標準偏差を表す。

2.4.2 トrend除去ゆらぎ分析 (DFA)

DFA (Detrended Fluctuation Analysis) の概要を以下に示す [10]。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 [11] 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いるため、本実験に適すと考えられる。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和平均の平方根 $F(n)$ 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 $1/f$ ゆらぎであるということを示している [12]. 言い換えると, スケーリング指数 α が 1 付近のとき長時間相関があり $1/f$ 特性が見られることが示唆され, 0.5 付近のとき時間的に無相関でありホワイトノイズ特性が見られることが示唆される. 健常若年者では α が 1 付近になり, PD 患者では α がやや低い 0.5~0.8 付近の値となることが多い [13,14].

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 [15,16]. 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, ホワイトノイズ特性を持っていることが分かる.

2.5 分析の結果と考察

Fig. 3 に計測結果の例を示す. Fig. 3 の上段は歩行周期の時系列, 下段が歩行周期に DFA による分析

Table 3 DFA fractal exponents of elderly healthy control (M:Male, F:Female, stride no.: analyzed left stride number, CV: coefficient of variation, α : DFA scaling exponent)

No.	age (yr)	sex	stride no.	stride time CV (%)	α
1	34.00	M	148	1.31	0.94
2	23.00	M	124	2.14	1.20
3	24.00	M	137	1.98	0.72
4	24.00	M	142	1.55	0.63
5	26.00	M	161	1.56	0.87
6	25.00	F	148	2.33	1.17
7	26.00	M	118	2.33	0.75
8	22.00	M	142	2.07	0.68
9	22.00	M	139	2.51	0.77
10	24.00	M	162	1.94	0.80
11	27.00	M	152	1.88	1.24
12	23.00	M	123	2.61	0.81
13	25.00	M	157	1.92	0.86
14	23.00	M	123	1.73	0.89
15	24.00	M	133	3.65	1.64
16	26.00	F	133	2.14	0.92
17	23.00	M	152	2.18	0.86
18	23.00	M	121	1.90	0.75
mean	24.67	-	139.7	2.10	0.92
SD	2.74	-	14.19	0.51	0.25

Table 4 DFA fractal exponents of elderly healthy control (M:Male, F:Female, stride no.: analyzed left stride number, CV: coefficient of variation, α : DFA scaling exponent)

No.	age (yr)	sex	stride no.	stride time CV (%)	α
1	67	F	151	2.8	0.75
2	71	M	160	1.9	0.76
3	75	M	157	2.3	1.11
4	71	M	159	1.7	0.59
5	71	F	160	3.0	0.93
6	67	F	163	1.8	0.98
7	63	M	148	1.4	0.65
8	71	F	177	2.6	0.45
9	71	M	169	1.7	0.45
10	74	M	155	2.1	0.60
11	69	F	168	2.2	0.77
12	70	F	143	1.9	0.58
13	71	M	133	3.6	0.85
14	68	M	141	1.9	0.92
15	73	M	162	1.6	0.46
16	71	M	160	2.9	0.92
17	71	F	149	1.5	0.49
mean	70.2	-	156.2	2.2	0.72
SD	2.84	-	11.06	0.6	0.21

結果である. また, 左から順に, 健常若年者, 健常高齢者, PD 患者 (HY2), PD 患者の (HY2.5), PD 患者 (HY3) である. 健常者 (若年, 高齢) の CV は PD 患者 (HY2, HY2.5, HY3) の CV に比べて小さい. DFA スケーリング指数に注目すると, 年齢が高くなると DFA スケーリング指数が低くなる傾向が見られた. PD 患者の DFA スケーリング指数は広く分布しており, 重症度間に重なりがあった. しかしながら, DFA スケーリング指数 α の大きさを比較すると, 健常若年者は高い値を示し, PD 患者の HY3 では低い値を示すことが示唆される.

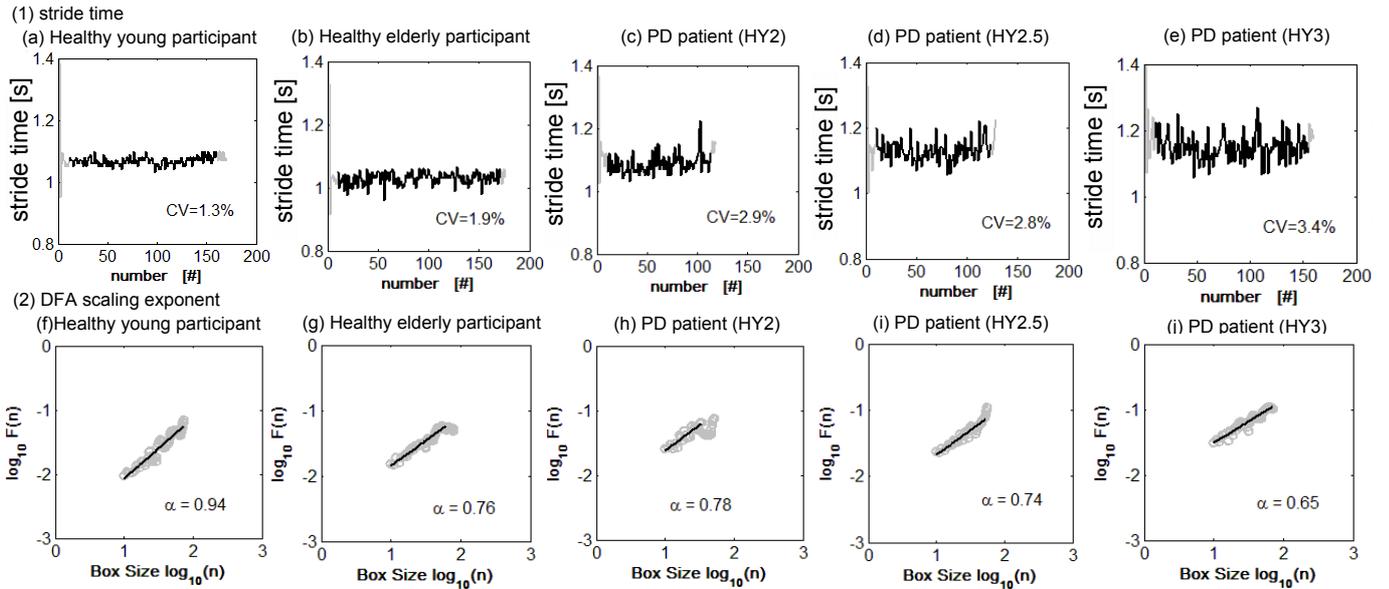


Fig.3 Samples of time series data of stride interval (figures above) and DFA scaling exponents (figures below). Stride time variability of healthy young people tends to be smaller than that of elderly people and PD patients. And the DFA scaling exponent represents the property of stride interval time series structure. Fractal exponent of healthy young people is likely to be higher than that of elderly people and PD patients.

Table 5 DFA fractal exponents of HY1-2 patients (M:Male, F:Female, HY: Hoehn and Yahr stage, stride no.: analyzed left stride number, CV: coefficient of variation, α : DFA scaling exponent)

No.	age (yr)	sex	disease duration (yr)	HY	stride no.	stride time CV (%)	α
1	77	F	0.5	1	152	3.2	0.75
2	56	F	6.0	1.5	173	3.2	1.0
3	59	F	0.6	2	132	3.0	1.04
4	57	F	0.5	2	118	2.0	0.75
5	76	F	6.0	2	156	1.8	0.73
6	71	F	5.0	2	129	3.1	0.83
7	66	M	0.3	2	162	3.6	0.64
8	63	F	8.0	2	179	2.9	0.79
9	66	F	2.0	2	146	3.3	1.08
10	61	F	4.0	2	152	2.2	0.60
11	69	F	8.0	2	154	3.3	0.74
12	77	M	7.0	2	144	2.8	0.78
13	59	F	7.0	2	120	1.4	0.59
14	76	M	3.5	2	132	2.7	0.74
15	63	M	6.0	2	154	2.5	0.95
16	63	F	3.0	2	150	2.2	0.71
17	75	M	2.7	2	129	1.8	0.63
18	77	F	10.0	2	164	1.8	0.67
19	47	M	3.0	2	188	6.6	0.77
mean	66.2	-	4.4	1.92	149.2	2.8	0.78
SD	8.7	-	2.9	0.25	19.3	1.1	0.15

2.5.1 変動係数 (CV)

Fig. 4は、健常若年者、健常高齢者、PD患者 (HY1-2)、PD患者 (HY2.5)、PD患者 (HY3-3.5)のそれぞれのCVの箱ひげ図である。Kruskal-Wallis法によって、健常若年者、健常高齢者、HY1-2、HY2.5、HY3-3.5の群間に有意な差が見られた ($\chi^2(4) = 27.4, p < 0.001$)。

Table 6 DFA fractal exponents of HY2.5 patients (M:Male, F:Female, HY: Hoehn and Yahr stage, stride no.: analyzed left stride number, CV: coefficient of variation, α : DFA scaling exponent)

No.	age (yr)	sex	disease duration (yr)	HY	stride no.	stride time CV (%)	α
1	70	M	5.0	2.5	112	2.8	0.74
2	82	M	0.5	2.5	110	1.8	0.40
3	69	M	4.0	2.5	157	3.2	0.84
4	72	M	3.0	2.5	203	4.4	1.16
5	82	M	0.8	2.5	184	4.3	1.13
6	68	F	4.0	2.5	208	3.4	0.98
7	72	M	7.0	2.5	172	4.3	0.70
8	55	F	7.0	2.5	184	3.4	0.65
9	73	F	8.8	2.5	183	4.2	0.63
10	77	M	1.0	2.5	162	2.6	1.0
11	76	F	3.0	2.5	136	2.5	1.3
mean	72.4	-	4.0	2.5	164.6	3.4	0.86
SD	7.5	-	2.8	0.0	33.4	0.9	0.27

さらに、Holm法によって修正した多重比較検定の結果、HY3-3.5のCV ($Mean = 2.88\%$)は健常若年者 ($Mean = 2.1\%$)よりも高いことがわかった ($p = .003$)。同様に、HY2.5のCV ($Mean = 3.4\%$)も健常若年者 ($Mean = 2.02\%$)よりも高い方向に有意差が見られた ($p = 0.003$)。さらに、HY1-2のCV ($Mean = 2.73\%$)も健常若年者 ($Mean = 2.1\%$)よりも高い方向に有意差が見られた ($p = 0.046$)。HY1-2のCV ($Mean = 2.8\%$)は健常高齢者 ($Mean = 2.2\%$)に対しても高い方向に有意傾向が見られた ($p = 0.085$)。一方で、健常高齢者 ($Mean = 2.2\%$)につい

Table 7 DFA fractal exponents of HY3-3.5 patients (M:Male, F:Female, HY: Hoehn and Yahr stage, stride no.: analyzed left stride number, CV: coefficient of variation, α : DFA scaling exponent)

No.	age (yr)	sex	disease duration (yr)	HY	stride no.	stride time CV (%)	α
1	69	M	14.0	3.0	154	2.6	0.64
2	74	F	6.0	3.0	156	2.4	0.78
3	78	M	4.0	3.0	165	2.5	0.70
4	53	M	4.0	3.0	210	2.7	0.93
5	69	F	1.0	3.0	217	3.3	0.48
6	76	M	0.3	3.0	144	3.5	0.65
7	77	F	3.0	3.0	145	4.0	0.58
8	71	M	0.3	3.0	141	2.9	0.86
9	80	F	16.0	3.0	167	6.9	0.51
10	70	F	0.5	3.0	132	3.7	0.59
11	70	F	15.0	3.0	90	4.0	0.95
12	72	F	4.0	3.0	229	3.9	0.71
13	71	M	10.0	3.0	177	3.8	0.66
14	76	M	10.0	3.0	155	2.4	0.88
15	81	M	5.0	3.5	161	2.8	0.54
mean	72.5	-	6.2	3.0	163.8	5.8	0.69
SD	6.7	-	5.5	0.1	34.2	6.2	0.14

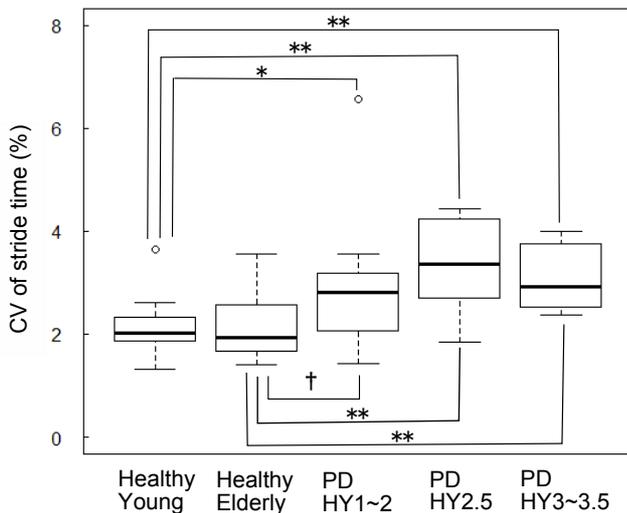


Fig.4 Comparison of CV of stride interval among healthy younger, healthy elderly, HY2 and HY3 group (**: $p < .01$, *: $p < .05$, †: $p < .10$). Significant difference between healthy young group and HY3 group is observed. And CV of HY2 tends to be higher than that of young people. Furthermore, CV of HY3 tends to be higher than that of healthy elderly people.

ても HY2.5 の CV ($Mean = 3.4\%$), HY3-3.5 の CV ($Mean = 3.1\%$) の方が高い方向に有意差が見られた ($p = 0.002$, $p = 0.006$).

次に, Fig. 4 において, CV の健常若年者, 健常高齢者, HY1-2 の PD 患者, HY2.5 の PD 患者と HY3-3.5 の PD 患者の各群の分布の重なり注目する. 健常若年者は $1.3\% < CV < 2.5\%$, PD 患者は

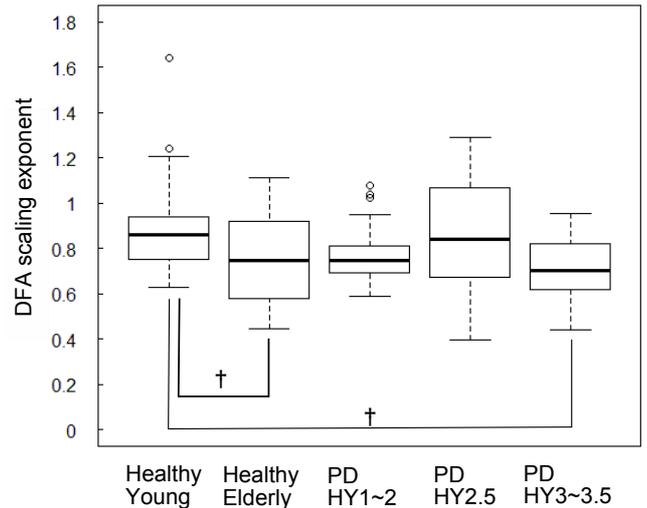


Fig.5 Comparison of DFA fractal exponent of stride interval among healthy younger, elder, HY2 and HY3 group (†: $p < .10$). Fractal exponent of healthy young people seems to be higher than that of healthy elderly people and PD patients.

$2.5\% < CV < 5.0\%$ に多く集中していた. HY3-3.5 群の CV は, 2.5% から 4.0% の間に特に集中していた. HY2.5 群の CV は 1.8% から 4.4% の間に位置しており, やや広がりが大きかった. HY1-2 群の CV は 1.8% から 3.3% の間に位置していた. 特に HY2.5 は, HY1-2 と HY3-3.5 の分布に重なるように分布していることが読み取れた.

2.5.2 トレンド除去ゆらぎ分析 (DFA)

Fig. 5 は健常若年者, 健常高齢者, PD 患者 (HY1-2), PD 患者 (HY2.5), PD 患者 (HY3-3.5) のそれぞれの歩行周期の DFA スケーリング指数の箱ひげ図である. Kruskal-Wallis 検定を用いて, 5 群間に有意差が確認された ($\chi^2(4) = 9.52$, $p = 0.049$). さらに Holm 法で調整した多重比較を行うと HY3 の平均値 0.71 は健常若年者の平均値 0.92 に対して低下している傾向が見られた ($p = .056$). 同様に, 健常高齢者の平均値 0.72 は健常若年者の平均値 0.92 より低い傾向が見られた ($p = .061$).

DFA スケーリング指数の分布の範囲に注目すると, 5 群間の重なりが大きかった. 健常若年者は $0.7 < DFA < 1.2$ と比較的高い領域に多かった. 健常高齢者, HY1-2, HY2.5 は $0.5 < DFA < 1.1$ という広い範囲に分布しているが, HY3 では $0.5 < DFA < 0.8$ という比較的低値が DFA の値が低い領域に分布していることが確認された. HY1-2 と HY2.5 は, 比較的高い $0.6 < DFA < 1.1$ に多く分布しており, 健常高齢

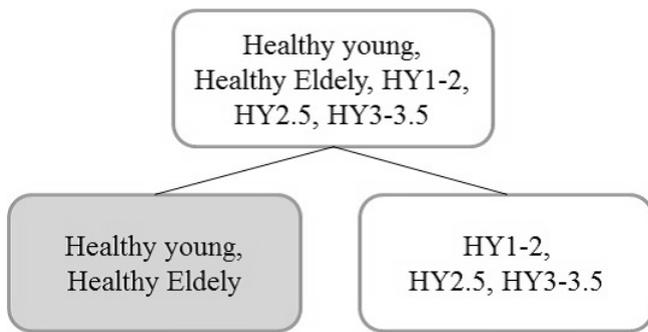


Fig.6 Classification between healthy people and patients with PD. (see 3.2.1)

者とHY3に対する差が見られる傾向があった。

3. パーキンソン病患者の歩行周期変動性に基づく重症度分類

前章より、CVとDFAでは、群間の差が顕著にみられる部分が異なる。CVに注目すると年齢の差はあまりなく、重症度のHY2以下であるかHY2.5以上であるかという差が見られる傾向が見られた。一方でDFAでは、年齢の差や、健常高齢であるかHY3であると健常若年者と比較して低い値に移行する傾向が読み取れた。つまり、DFAでは健常高齢者とHY2.5の差と、HY2.5とHY3-3.5の間の差が見られる傾向にあった。よってCVとDFAを組み合わせることで、重症度間の違いを単独で注目するよりも詳しく分類できる可能性があると考えられる。

そこで、歩行周期のCVとDFAを独立変数としてパーキンソン病の重症度の異なる群へ分類することを試みた。先行研究^[5]と比較するために、健常若年者と健常高齢者からなる健常者群とPD患者群の判別を行った。Fig. 6は、分類の概念図である。3.2.1において、健常若年者を含む健常者と、パーキンソン病患者を分類することを試みた結果を示す。

次に、本研究での新たな試みとなる重症度間の分類を試みた。分布の重なりが大きかったため、年齢のマッチした健常者と重症度が軽度なPD患者HY1-2を重症度の軽い群として、分類した。Fig. 3.2.1において、健常若年者を含まない健常者と、パーキンソン病患者の重症度を分類することを試みた。Fig. 7は、分類の概念図である。3.2.2においてPDの重症度の一つであるHYに注目して、歩行周期の変動性からHY2.5以上の推定を行った。さらに3.2.3においてHY2.5とHY3以上の差に注目して判別を行った。

3.1 判別方法と評価方法

線形判別分析としてフィッシャーの線形判別分析を採用し、非線形判別分析として、C-Support Vector

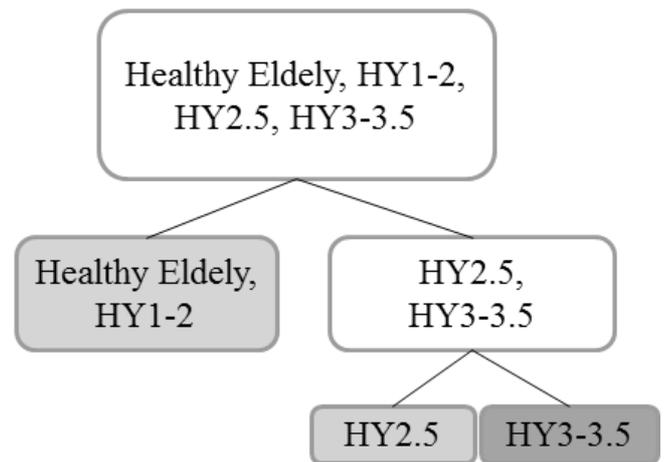


Fig.7 Classification of severity of PD. (3.2.2: classification of Healthy elderly or HY1-2 from HY2.5-3.5, 3.2.3: classification between HY2.5 and HY3-3.5)

Classification(C-SVC)を用いたサポートベクターマシン(SVM)を採用した。そして、一つ抜き交差確認法(ジャックナイフ法)を用いて、予測精度を比較した。

3.1.1 線形判別分析

線形判別分析 (Linear Discriminant Analysis: LDA)を異なる重症度の群間の判別に用いた^[17]。LDAは教師あり分類法の一つである。本手法では、各群の最尤確率を等しい分散共分散行列による正規分布と推定して算出する。

分類の評価には一つ抜き交差確認法 (leave-one-out cross validation method)を用いて評価した^[17]。その際の精度 (accuracy)、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)をそれぞれ式 (5)、(6)、(7)によって算出した。

$$accuracy = \frac{True}{True + False} \quad (5)$$

$$sensitivity = \frac{TruePosi}{TruePosi + FalsePosi} \quad (6)$$

$$specificity = \frac{TrueNega}{TrueNega + FalseNega} \quad (7)$$

ここで、"True"は推定結果が真であるデータ数を表す。"False"は推定結果が偽であるデータ数を表す。"Posi"は陽性 (Positive)、"Nega"は陰性 (Negative)を表す。"TruePosi"はPD患者で重症度の高い側と推定されたデータの中で真であるデータ数を示す。"FalsePosi"はPD患者側と推定されたデータの中で偽であるデータ数を表す。"TrueNega"と"FalseNega"も同様である。誤判別率 error は、精度 accuracy に対して式 (8)が成り立つ。

$$error = 1 - accuracy \quad (8)$$

3.1.2 サポートベクターマシン

HY 分類を行うために、サポートベクターマシン (*Support Vector Machine : SVM*) も適用した^[18]. 線形判別分析と同様に、歩行周期の CV と DFA スケーリング指数を独立変数とした. SVM の利点は、非線形カーネルを用いることで非線形判別へ拡張しやすいことが挙げられる. 本研究では、健常高齢者と HY1-2 の群と HY2.5-3.5 の群の 2 群判別と HY2.5 と HY3-3.5 の 2 群判別を試みた. 前処理として、独立変数である歩行周期の CV, DFA スケーリング指数をそれぞれ [0, 1] の範囲に正規化した.

以下に、本研究で用いた SVM のアルゴリズムについて概説する.

データベクター x_i と対応するラベル y_i の順序対を

$$(x_1, y_1), \dots, (x_l, y_l) \in R^N \times \{-1, 1\} \quad (9)$$

とする. ここで、 l は訓練データのサイズである. データベクターが歩行周期の CV と DFA スケーリング指数の組、ラベルが HY に対応する. 識別器は、適切な最適化基準に基づいた超平面を決定する. テストフェイズでは、新規のデータベクターのラベルを、

$$f(x) = \omega \cdot x + b \quad (10)$$

の符号により決定する. 超平面は、マージン最大化基準によって、一意に決められる. また、この最適超平面は、サポートベクターと呼ばれるマージン上のベクターのみによって記述することができる. この超平面を求める問題は、スラック変数 ξ_i を導入し (ソフトマージン)、以下の最適化問題として定式化できる.

$$\min \frac{1}{2} \|\omega\|^2 + C \sum_i \xi_i \quad (11)$$

$$\text{s.t. } y_i(\omega x_i + b) \geq 1 - \xi_i, \quad \xi_i > 0 \forall_i \quad (12)$$

ここで、 C の大きさは、拘束条件に反した場合のペナルティの大きさに対応する. この問題を解くのに、ラグランジュ乗数 α_i を用いて以下の様に見えることができる.

$$LD = \sum_{i=1}^l \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^l \alpha_i \alpha_j y_i y_j (x_i \cdot x_j) \quad (13)$$

s.t. $0 \leq \alpha_i \leq C$ かつ $\sum_i \alpha_i y_i = 0$ より、

$$\omega = \sum_i^{N_S} y_i \alpha_i x_i \quad (14)$$

ただし、 N_S はサポートベクターの数である. 式 (10) の ω を式 (14) で置き換えると式 (15) のようになる.

$$f(x) = \sum_i^{N_S} y_i \alpha_i (x \cdot x_i) + b \quad (15)$$

ここで、内積 $x \cdot x_i$ を対称なカーネル関数 $K(x, x_i)$ と置き換える. この置き換えは、カーネル置換といい、データ空間から特徴空間への暗黙的変換 $\phi(x)$ をしてから内積をとることに等しい. つまり、 $K(x, x_i) = \phi(x) \cdot \phi(x_i)$ と考える. ここで、 $\phi(x)$ の形は陽に表現できなくても、計算できるようにカーネル関数 $K(x, x_i)$ を設計すればよいことから、カーネル置換はカーネルトリックとも呼ばれる. その結果、以下のような非線形識別関数が構成される.

$$S(x) = \sum_i^{N_S} y_i \alpha_i K(x, x_i) + b \quad (16)$$

本研究では、始めにカーネル関数として一般的に用いられるガウシアンカーネルを用いた.

$$K(x, x_i) = \exp(-\gamma \|x - x_i\|^2) \quad (17)$$

ここで、ガウシアンカーネルのパラメータ γ は、変更することで分類の結果に大きな変化を与える. C と γ の値は、区間を指定しグリッド探索を行い、一つ抜き法によって推定した誤判別率が最も小さい組み合わせとして決定した.

ガウシアンカーネルによって線形分離に対して改善が見込まれなかった場合に多項式カーネルを検討した.

$$K(x, x_i) = (\gamma x^T x_i + \text{coef}_0)^{\text{degree}} \quad (18)$$

ここでも、 C の値と多項式カーネルのパラメータ γ , coef_0 , degree を、変更することで分類の結果に影響を与える. これらのパラメータの値も、区間を指定しグリッド探索を行い、一つ抜き交差確認法によって推定した誤判別率が最も小さい組み合わせとして決定した.

3.2 分類の結果と考察

分類対象は、2. で計測した被験者である. 3.2.1 に、健常者 (Table 3, Table 4) と PD 患者 (Table 5, Table 6, Table 7) の分類結果を示す. 3.2.2 に、健常高齢者 (Table 4) と軽度 PD 患者 HY1-2 (Table 5) をまとめた群と中程度以上の PD 患者群 (Table 6, Table 7) の分類結果を示す. 3.2.3 に PD 患者の中程度 HY2.5 (Table 6) と重度 HY3-3.5 (Table 7) の分類結果を示す.

3.2.1 健常者と PD 患者の分類結果

健常者側を陰性、PD 患者側を陽性と定義して一つ抜き交差確認法によって LDA と SVM の精度の比較を行った. ここで健常者を陰性、PD 患者を陽性と考えた. そのため、特異度 (specificity) は健常者での正答率、感度 (sensitivity) は PD 患者での正答率、精度 (accuracy) は全参加者についての正答率を表す.

- 線形判別分析

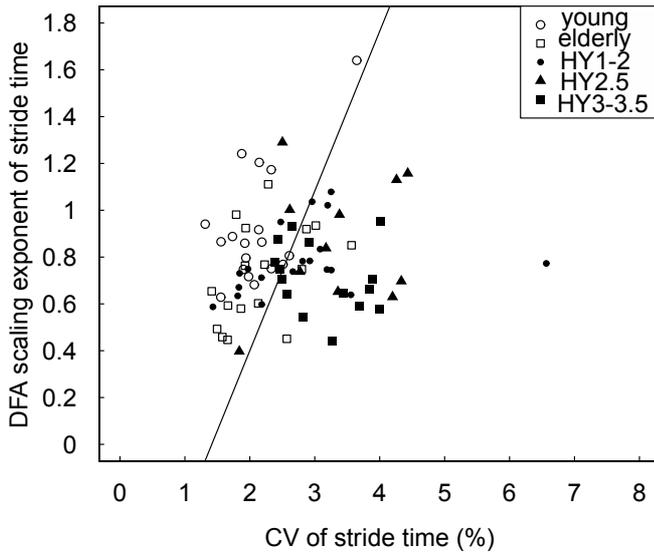


Fig.8 Distribution of healthy young(white circle), healthy elderly(white square), HY1-2(black circle), HY2.5(black triangle) and HY3-3.5(black square) groups in feature space configured with CV and DFA. The straight line shows the boundary between healthy people and PD patients.

Table 8 Cross-tabulation table (Healthy people - PD patients: separated by straight line in fig. 8. Fisher's linear discriminant analysis was used.)

Group	Healthy people	PD patients
Healthy people	28	7
PD patients	12	33

始めに健常者とパーキンソン病の分類を行うために、歩行周期のCVとDFAを独立変数として線形判別分析(linear discriminant analysis, LDA)を適用した。Fig. 8の散布図に引かれた直線は、計測した全データを教師データとした場合の健常者とPD患者の境界である。Table. 8にLDAを適用した際の予測精度を示すクロス集計表である。この表より、精度は、76%であった(全80名中61名正答)。感度は、73%であった(45名中33名正答)。特異度は、80%であった(35名中25名正答)。

● サポートベクターマシン

パラメータのCとγの組み合わせを最適化して、誤判別率を求めた。学習結果のクロス集計表を示す。まずは、健常者とPD患者の間の判別について、最適なパラメータの値を $10^{-3} \leq C \leq 10^3$, $10^{-3} \leq \gamma \leq 10^3$ の範囲内で探索した。その結果、 $C = 100, \gamma = 0.01$ が最適となった。その結果、全データで学習をさせた場合の結果の図をFig. 9に示す。また、一つ抜き法で予

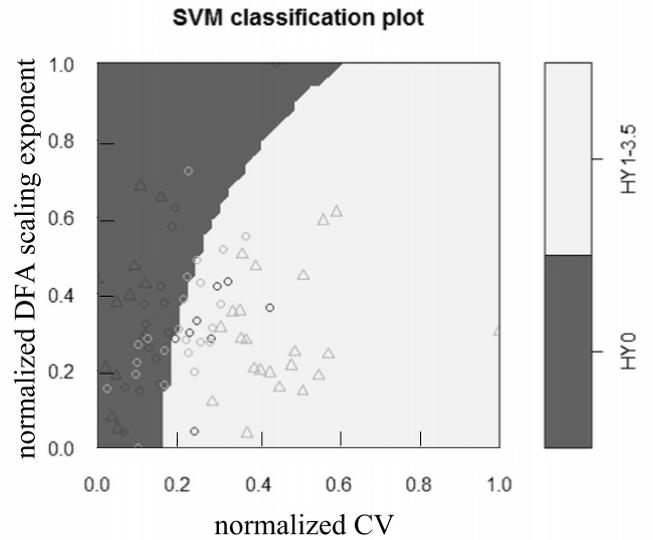


Fig.9 Result of Support Vector Machine. Data of Healthy(black markers) and PD(gray markers) groups in feature space configured with normalized CV and DFA. Healthy people's data including both young and elderly people are in dark area and white area means PD patients' data. Circle shape means support vector, and triangle shape means the other data.

Table 9 Cross-tabulation table (Healthy people - PD patients: separation by SVM(gaussian kernel) in fig. 9)

Group	Healthy people	PD patients
Healthy people	27	8
PD patients	11	34

測したときのクロス集計表をTable 9に示す。精度は76%、感度は76%、特異度は77%であった。

3.2.2 健常高齢者及びHY1-2とHY2.5-3.5の分類結果

次に健常若年者群を除いた高齢者のデータを2群に分けることを考えた。今回は、健常高齢者と重症度の軽度なHY1-2は分布の重なりが大きかったため、同じ群に分類した。また重症度の高めの群のHY3-3.5とHY2.5の間も分布の重なりが大きかったため同じ群にまとめて考えた。健常高齢者またはHY1-2の場合を陰性、HY2.5以上を陽性として、精度、特異度、感度を算出した。

● 線形判別分析

Fig. 10に全データの分布と全データを教師データとして線形判別を行った時の境界線を示す。Table 10に一つ抜き交差確認法を行った時のクロス集計表を示す。以下に健常高齢者またはHY1-2の群を陰性、HY2.5-

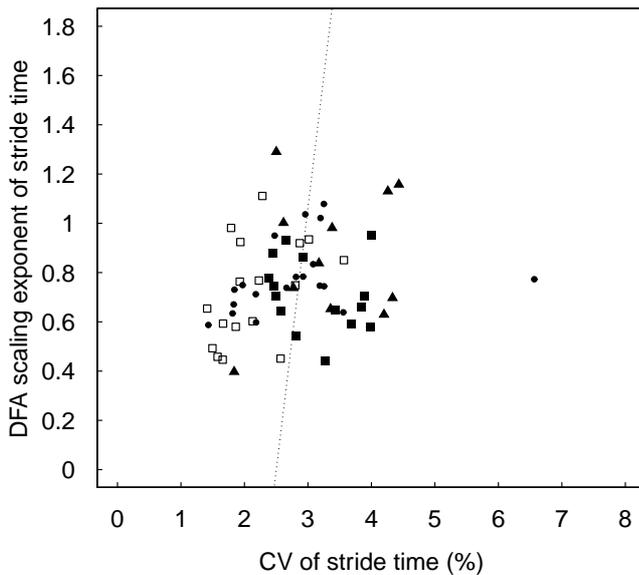


Fig.10 Distribution of healthy elderly(white square), HY1-2(black circle), HY2.5(black triangle) and HY3-3.5(black square) groups in feature space configured with CV and DFA. The dotted line shows the boundary between severer PD patients and the other group. Severer PD patients are defined as PD patients with HY2.5 or higher, and the other group are defined as healthy elderly people and PD patients whose HY is 2 or less.

Table 10 Cross-tabulation table (Healthy elderly or mild PD patients - PD patients with HY2.5 or higher: separated by dotted line in fig. 10. Fisher's linear discriminant analysis was used.)

Group	Healthy elderly or mild PD	Severer PD patients
Healthy elderly or mild PD	31	5
Severer PD patients	13	13

HY3.5を陽性として、精度、感度、特異度を算出した結果を示す。精度は71%、感度は50%、特異度が86%であった。

- サポートベクターマシン

線形判別と同様に、健常高齢者とPD患者の軽度(HY1-2)を一つの群と考え、HY2.5-3.5のPD患者群との間の判別について、最適なパラメータの値を $10^{-2} \leq C \leq 10^2$, $10^{-3} \leq \gamma \leq 10^3$ の範囲内で探索した。その結果、 $C = 1, \gamma = 1$ が最適となった。その結果、全データで学習をさせた場合の結果の図を Fig. 11 に示す。また、一つ抜き法で予測したときのクロス集計表を Table 11 に示す。精度は74%、感度は92%、特

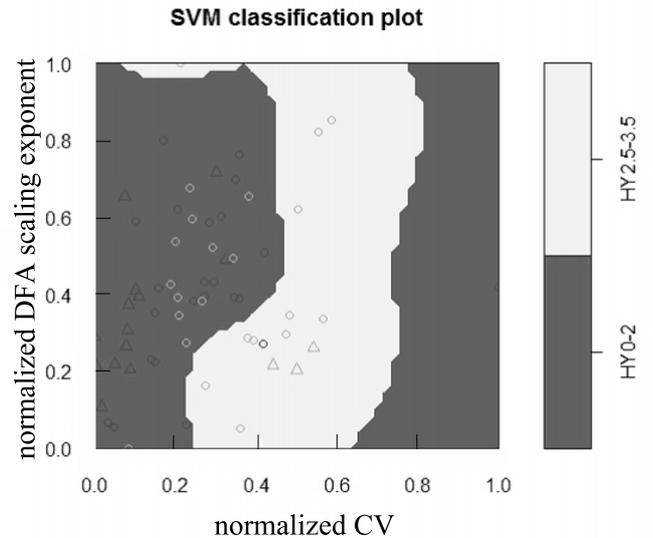


Fig.11 Result of Support Vector Machine. Data of HY1-2(black markers) and HY2.5-3.5(gray markers) groups in feature space configured with normalized CV and DFA. Data of healthy elderly people and HY1-2 are in dark area and Data of PD patients whose HY is 2.5-3.5 is in white area. Circle shape means support vector, and triangle shape means the other data.

Table 11 Cross-tabulation table (Healthy elderly or mild PD patients - PD patients with HY2.5 or higher: separation by SVM(gaussian kernel) in fig. 11)

Group	Healthy elderly or mild PD	Severer PD patients
Healthy elderly or mild PD	22	14
Severer PD patients	2	24

異度は61%であった。

3.2.3 HY2.5とHY3-3.5の分類結果

最後にパーキンソン病の重症度の高いHY2.5-HY3.5の群のデータを2群に分けることを考えた。重症度の比較的軽いHY2.5を陰性、重症度の比較的高いHY3-3.5を陽性と定義して、精度、感度、特異度を算出した。

- 線形判別分析

Fig. 12は、全データの分布と全データを教師データとして線形判別を行った時の境界線である。Table 12は、一つ抜き交差確認法を行った時のクロス集計表である。精度は73%、感度は93%、特異度は38%であった。

- サポートベクターマシン

ガウシアンカーネルで改善が見られなかったため、先行研究で歩行周期の変動性から健常者とパーキンソン病患者を判別した先行研究 [5] を参考にして、多項式

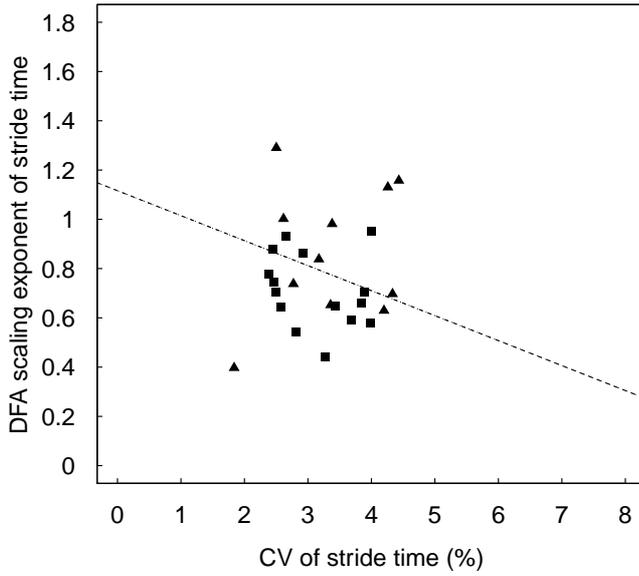


Fig.12 Distribution of HY2.5(black triangle) and HY3-3.5(black square) groups in feature space configured with CV and DFA. The dashed line shows the boundary between PD patients whose HY is 2.5 and PD patients whose HY is 3.

Table 12 Cross-tabulation table (PD patients with HY2.5 - PD patients with HY3: separated by dashed line in fig. 12. Fisher's linear discriminant analysis was used.)

Group	HY2.5	HY3-3.5
HY2.5	5	6
HY3-3.5	1	14

Table 13 Cross-tabulation table (PD patients with HY2.5 - PD patients with HY3: separation by SVM(polynomial kernel) in fig. 13)

Group	HY2.5	HY3-3.5
HY2.5	8	3
HY3-3.5	2	13

カーネルの使用を検討した. 最適なパラメータの値を $10^{-1} \leq C \leq 10^1$, $10^{-1} \leq \gamma \leq 10^1$, $-1 \leq coef_0 \leq 1$, $1 \leq degree \leq 3$ の範囲内で探索した結果, $degree = 3$, $C=0.1$, $\gamma = 10$, $coef_0=0$ となった. Fig. 13 は多項式カーネルでサポートベクター分類器を構成した結果である. Table 13 は, クロス集計表である. 精度は 81%, 感度は 86%, 特異度は 73% であった.

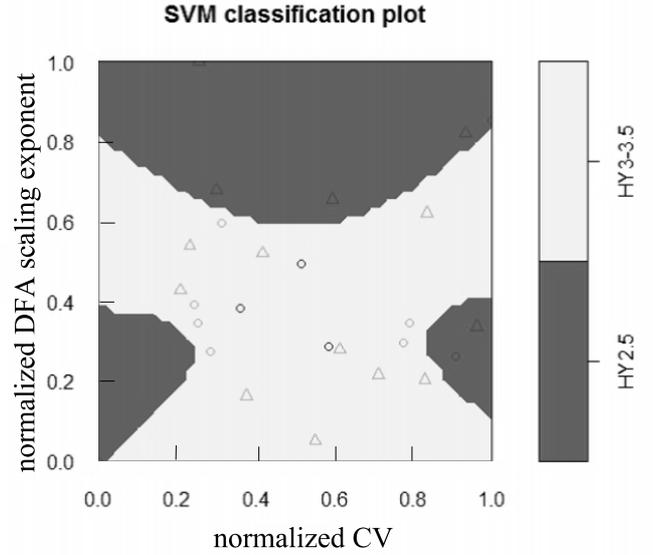


Fig.13 Result of Support Vector Machine. Polynomial kernel (degree = 3, $C=0.1$, $\gamma = 10$, $coef_0=0$) were selected. Data of HY2.5(black markers) and HY3-3.5(gray markers) groups in feature space configured with normalized CV and DFA. Data of PD patients with HY2.5 are in dark area and Data of PD patients whose HY is 3.5 is in white area. Circle shape means support vector, and triangle shape means the other data.

4. 考察

4.1 歩行周期変動性の分析

今回の実験では, 歩行周期の変動の大きさとして CV, 長時間相関の強さとして, 短時間の非定常時系列分析にも対応可能な DFA を用いて分析した [11]. 単独の指標として健常者とパーキンソン病の重症度の関係を見ていくには, 歩行周期の CV で比較したときに特に健常者とパーキンソン病患者の群間の平均においては年齢に関わらず有意差がみられることが多いため, 有効であると考えられる.

歩行周期の変動の大きさについては Hausdorff らが健常者に対して, PD 患者では大きくなる傾向があることを報告しており, 重症度との間に有意な相関があったと報告されている [6]. しかしながら, Henmi らによると, 歩行周期の変動の大きさ CV は HY の重症度との間に有意な相関は見られなかったと報告している [4].

一方で, 歩行周期の DFA スケーリング指数は, 年齢, 歩行速度, PD の重症度と影響があることが報告されてきている. 年齢との関係としては, 健常若年者では,

DFA スケーリング指数が 0.8~1.0 付近になり長時間相関が見られ、 $1/f$ ゆらぎが見られることがわかっており、老化や中枢神経変性疾患の例としての PD やハンチントン病 (HD) になると徐々にホワイトノイズ特性が高くなることが示唆されている^[14]。歩行速度についても個人の好みの速さにおいては DFA スケーリング指数は低く^[19]、それより速い状況や遅い状況では高くなる U 字型の変化が見られることが報告されている。この研究では、トレッドミル上を歩行しているが、実際の地面を歩いた時に比べて好みの速度で、手すりにつかまらなければ大きな変化を与えないことが報告されている^[20]。Henmi らによると、歩行周期のスペクトル解析を行った結果、長時間相関の強さと HY の間に有意な相関が見られたと報告している^[4]。

一方で、CV のみに注目すると HY2.5 の群は HY3 と重なる部分が多く、重症度を詳しくみていく視点に立つと、順序が逆転することも考えられた。一方で DFA スケーリング指数では、HY2.5 の分布は健常若年者と近いものとなっている傾向が Fig. 5 から読み取れる。このことは、CV と DFA スケーリング指数を組み合わせることで HY の差を歩行の観点から分類を行うことができることが示唆された。

4.2 歩行周期変動性に基づく重症度分類

4.2.1 健常者と PD 患者の分類

始めに、健常者と PD 患者間の差を歩行周期の CV と DFA によって分類することを試みた。今回の CV と DFA による判別の結果は、各群のサンプル数が先行研究^[5]の約 2 倍で、線形判別の結果は 76.3% であった。先行研究^[5]では、歩行周期の分布のばらつきをノンパラメトリックな分析を用いて算出した標準偏差と急激な変動の回数に関わる指標を組み合わせることで、線形判別と最小二乗 SVM (least square SVM: LS-SVM) を用いて健常者と PD 患者の間の分類について報告された。その結果、線形判別分析では、一つ抜き法で推定した精度が 67.74% と報告されていた。したがって、歩行周期の変動の大きさと組み合わせる指標は、先行研究^[5]における時系列の中での急激な変動が起きる回数よりも、本研究における時系列構造を表すゆらぎ特性の方が有効であることが示唆された。

また、ガウシアンカーネルを用いたソフトマージンの SVM を適用したところ、全体の精度としては向上しなかったが、特異度と感度の差は小さくなり、特異度・感度ともに精度に近い値を示した。一方、先行研究^[5]によると歩行周期の標準偏差と急激な変動の回数に関する指標を組み合わせると、2 次の多項式カーネルを用いた LS-SVM を実行すると、90.32% の精度で判別ができたと報告している。健常高齢者と PD 患者

の間で、DFA スケーリング指数の分布の重なりが見られたことが、先行研究ほど精度が上がりなかつた理由と考えられる。しかしながら、先行研究^[5]では重症度間の関係性について考えられていない。今回の注目点は PD の重症度を判別することであるため、今回は重症度との相関が報告されている DFA スケーリング指数との組み合わせを考えることとした。

4.2.2 健常高齢者または PD 患者の HY1-2 と HY2.5-3.5 の分類

本研究では、先行研究あまり注目されてこなかった重症度間の分類を目的として、歩行周期変動性指標を組み合わせることで判別を試みた。年齢によって DFA スケーリング指数の変化が見られることから、健常若年者は分類対象から除外した。また、今回はサンプル数のバランスと分布の重なりから考え、健常高齢者と PD 患者 (HY1-2) を症状がないまたは軽い群と定め、PD 患者 (HY2-3.5) との判別を試みた。線形判別における精度は 71% であったが、SVM に変更することで精度が 73% に向上した。このことは、非線形分析を行うことで、判別のための表現力が高まったため精度が向上したと考えられる。Fig. 10 と Fig. 11 において 2 群間の判別の境界線は DFA の軸に対して平行に近く、CV の軸に垂直に近いことから、判別には CV の寄与が高いことが読み取れる。しかしながら、DFA スケーリング指数を追加して非線形判別分析を適用することで判別率が向上する可能性が示唆された。

4.2.3 PD 患者の HY2.5 と HY3-3.5 の分類

Fig. 4 から CV のみでは特に重症度の差が捉えにくいと考えられる PD 患者 (HY2.5) と PD 患者 (HY3-3.5) の間の判別を試みた。その結果、線形判別では 73% の精度で判別ができた。しかしながら、HY2.5 のデータ数が HY3-3.5 のデータ数より少ないため、判別の時に HY3-3.5 と判別しやすくすると正答率が高くなる。そのため、精度の予測値は判別基準が HY3-3.5 側になりやすいように偏りが生じていることが問題と考えられる。

先行研究^[5]では、ガウシアンカーネルではなく、2 次の多項式カーネルを使用していた。このことを参考に、多項式カーネルにおいて、各パラメータをグリッド探索して、SVM を行った。その結果、精度、特異度、感度のすべてが 81% となった。このことから、3 次の多項式カーネルを用いて判別することが有効であることが示唆された。以上より、歩行周期の CV と DFA を組み合わせることで、パーキンソン病の重症度を詳しく調査することが可能であることが示唆された。

4.3 歩行周期変動性に基づいてPDの重症度を分類する意義

本研究では、健常若年者、健常高齢者、PD患者のHY1-2, HY2.5, HY3-3.5の5群の間で、歩行周期の変動の大きさとゆらぎ特性についてどのような差が見られるかを調査し、二つを組み合わせることで、従来はあまり注目されていなかったPDの重症度間の判別を行うことを試みた。

PDは徐々に進行していくため、定期的に患者は通院し、医師によって薬物療法がうまくいっているか、重症度はどの程度進行したかを判断され、使用する薬の種類が調整が行われる。その際、問診の時間で得られる情報には限界があると考えられる。診断の待ち時間に5分程度の歩行訓練もかねた臨床現場での歩行計測を行い、適切な情報の縮約を行うことは、医師の診断の補助になることが考えられる。

今回の重症度間の判別では、HY2以下とHY2.5以上の間とHY2.5とHY3-3.5の間の差について注目した。しかし、パーキンソン病患者では早期発見が難しく、健常高齢者とHY1-2の間の差を見つけることは今後の課題である。一つの可能性として、歩幅の大きさの変動などの空間的な変動の大きさにも注目していくことが考えられる。HY1-1.5では片側から震戦などの症状が現れることから、歩行においても左右における非対称性に注目して分析することで健常者との差を見つけることができる可能性があると考えられる。

また、リハビリテーションの効果を見るうえで、小型で装着が容易な歩行計測・評価手法の普及を目指すことが課題である。日常生活での活動状態を計測するために、ウェアラブルセンサ技術とスマートデバイスによるセンサ装着者への日々の健康状態のフィードバックシステムを実現し、健康維持・増進のための目標設定や自己評価のための方針となることが期待されている。本研究のような歩行分析から重症度を判別する技術は、適切に縮約された情報を抽出し、患者自身の病状把握と医師の診断に利用する補助的情報提供へ応用することができる可能性を持つと考えられる。

5. おわりに

本研究の目的は歩行周期の変動の大きさと長時間相関の指標を組み合わせることによって、パーキンソン病患者の歩行の重症度を判別することであった。本研究では、まず歩行周期における変動性に注目し、歩行周期変動の大きさと時系列特性がどのようにパーキンソン病の重症度と関わっているかを、自由な速度における所定のコースの歩行分析をすることで調査した。結果として、HY2.5以上では変動係数(CV)が2%以

上になることが多く、HY2.5とHY3の間ではHY3でDFAスケーリング指数が低下する傾向が見られた。

また、CVとDFAスケーリング指数を組み合わせで分析すると、HY2.5とHY3以上の間で差が見られる傾向があった。重症度が高くなると変動が大きくなり、長時間相関が弱まる傾向は先行研究でも確認されていた^[4,6]。本研究では新たに臨床応用可能な装置によって計測し、今まで明らかでなかった重症度間の差にも注目すると、歩行周期のCVとDFAを組み合わせで判別分析を用いることがパーキンソン病の重症度を詳しく調査するのに有効である可能性を示した。このような歩行計測評価手法が臨床現場や日常生活で行われ、薬物治療やリハビリテーションの効果の評価が普及していくことが期待される。

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古山宣洋連携准教授ならびに中村清彦教授、新田克己教授、山村雅幸教授に深く感謝の意を表します。

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。分析方法や実験条件につきまして、アドバイスをいただきました日産厚生会玉川病院の和田義明先生、千葉哲也様をはじめとする関係者の皆様にも深く感謝の意を申し上げます。

研究を計画しまとめるにあたって、示唆に富んだ奥深いコメントをいただきました小川健一郎助教、緒方大樹研究員、小林洋平研究員、武藤ゆみ子氏に深く感謝申し上げます。

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、2年間の修士課程をともに過ごした小野永輔氏、西惇宏氏、肥後直樹氏、多くの実験に協力していただきました磯崎保徳氏、野村寿敬氏、伊藤将氏に深く感謝いたします。三宅研究室の皆さまには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続けてくれた両親と妹に心より御礼申し上げます。

参考文献

- [1] D.A. Bennett, L.A. Beckett, A.M. Murray, K.M. Shannon, C.G. Goetz, D.M. Pilgrim, and D.A.

- Evans, "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people," *New England Journal of Medicine*, vol.334, no.2, pp.71–76, 1996.
- [2] M.M. Hoehn and M.D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression, and mortality.," *Neurology*, vol.17, no.5, pp.427–442, Nov. 1967.
- [3] C. Hass, P. Malczak, J. Nocera, E. Stegemöller, A. Shukala, I. Malaty, C. Jacobson, M. Okun, and N. McFarland, "Quantitative normative gait data in a large cohort of ambulatory persons with parkinson's disease," *PloS one*, vol.7, no.8, p.e42337, 2012.
- [4] O. Henmi, Y. Shiba, T. Saito, H. Tsuruta, A. Takeuchi, M. Shirataka, S. Obuchi, M. Kojima, and N. Ikeda, "Spectral Analysis of Gait Variability of Stride Interval Time Series : Comparison of Young , Elderly and Parkinson's Disease Patients," *Journal of Physical Therapy and Science*, vol.21, pp.105–111, 2009
- [5] Y. Wu and S. Krishnan, "Statistical Analysis of Gait Rhythm in Patients With Parkinson's Disease," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol.18, no.2, pp.150–158, 2010.
- [6] J.M. Hausdorff, M.E. Cudkowicz, R. Firtion, J.Y. Wei, and A.L. Goldberger, "Gait Variability and Basal Ganglia Disorders : Stride-to-Stride Variations of Gait Cycle Timing in Parkinson's Disease and Huntington's Disease," *Movement Disorders*, vol.13, no.3, pp.428–437, 1998.
- [7] J.M. Hausdorff, "Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking.," *Human movement science*, vol.26, no.4, pp.555–89, Aug. 2007.
- [8] C.G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G.T. Stebbins, C. Counsell, N. Giladi, R.G. Holloway, C.G. Moore, G.K. Wenning, M.D. Yahr, and L. Seidl, "Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale : Status and Recommendations," *Society*, vol.19, no.9, pp.1020–1028, 2004
- [9] I. Araki and S. Kuno, "Assessment of voiding dysfunction in parkinson's disease by the international prostate symptom score," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol.68, pp.429–433, 2000.
- [10] C.K. Peng, "Mosaic organization of DNA nucleotides," *Physical Review E*, vol.49, no.2, pp.1685–1689, 1994.
- [11] 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*, vol.22, no.1, pp.525–544, 2006.
- [12] C.K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, and A.L. Goldberger, "Quantification of scaling exponent and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series," *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, vol.5, no.1, pp.82–87, 1995.
- [13] 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 of Applied Physiology*, vol.80, no.5, pp.1448–1457, 1996.
- [14] J.M. Hausdorff, S.L. Mitchell, R. Firtion, C.K. Peng, M.E. Cudkowicz, J.Y. Wei, and A.L. Goldberger, "Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease," *Journal of Applied Physiology*, vol.82, no.2, pp.262–269, 1997.
- [15] J.M. Hausdorff, "Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling.," *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, vol.19, no.026113, pp.1–14, 2009.
- [16] 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*, vol.383, no.2, pp.455–465, Sept. 2007.
- [17] R. Duda, P. Hart, and D. Stork, *Pattern classification*, Wiley-Interscience, New York, 2001.
- [18] A. Karatzoglou, D. Meyer, and K. Hornik, "Support vector machines in r," *Biological Cybernetics*, vol.15, no.9, pp.147–159, 2006.
- [19] K. Jordan, J.H. Challis, and K.M. Newell, "Walking speed influences on gait cycle variability.," *Gait & posture*, vol.26, no.1, pp.128–34, June 2007.
- [20] M.D. Chang, S. Shaikh, and T. Chau, "Effect of treadmill walking on the stride interval dynamics of human gait.," *Gait & posture*, vol.30, no.4, pp.431–5, Nov. 2009.
- [21] 西辰徳, 和田義明, 三宅美博, "腰軌道の運動学的分析に基づく片麻痺歩行評価システム," *計測自動制御学会論文集*, vol.47, no.1, pp.8–16, 2011.
- [22] 小林哲平, 三宅美博, 和田義明, 松原正明, "加速度センサを用いた運動学的歩行分析システム—股関節疾患の術後リハビリにおける walk-mate 有効性評価への適用," *計測自動制御学会論文集*, vol.42, no.5, pp.567–576, 2006.
- [23] S.A. Gard and D.S. Childress, "What determines the vertical displacement of the body during normal walking?," *Journal of Prosthetics and Orthotics*, vol.13, no.3, pp.64–67, 2001.

付録

1. 追加実験：腰軌道計測

1.1 目的

脳血管障害やパーキンソン病 (PD) 患者の歩行障害に対して、歩行のリハビリテーション (リハビリ) が行なわれるが、リハビリの効果判定には、臨床の現場で簡便に行う事が可能な歩行評価法が求められる。我々は腰の加速度から算出した腰軌道に基づく歩行計測法の構築行ってきた。本研究では、片麻痺患者の Brunström stage (BS) を腰軌道から分類器の研究^[21]において用いられた指標を用いて、PD 患者に対しても、腰軌道特徴量の変動に注目し健常者との比較を行った。

歩行周期では健常者と軽度パーキンソン病患者が似た傾向を示していた。残された課題として時間的変動だけではなく、空間的変動を分析することで歩行の軌道に関わる情報まで捉えることが重要と考えられる。片麻痺患者においては歩行時の腰軌道の幾何学的特徴を分析することで、片麻痺患者の下肢の麻痺の程度を

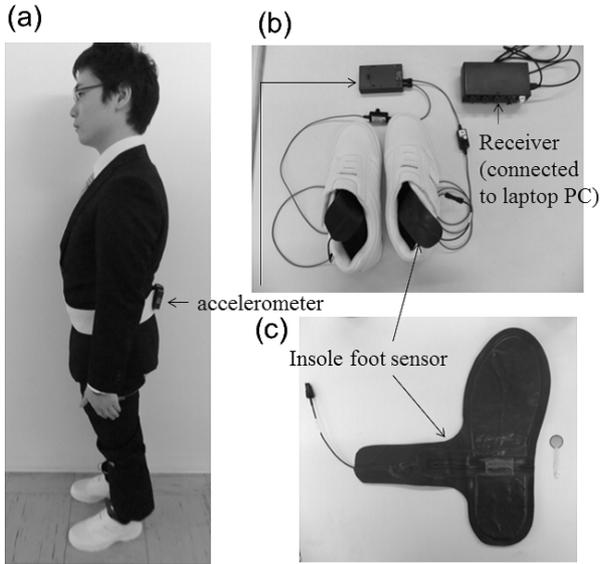


Fig.A.1 Experimental device to measure trunk trajectory. (a) accelerometer on the lower back, and insole foot switches in the shoes. (b) interconnection of devices. (c) insole foot switch.

教師情報として、歩行の状態をパターン分類する試みがなされている。健常若年者とパーキンソン病患者の歩行においては時間変動が問題となるため、歩行周期ごとの幾何学的パターンの時間変動の大きさを評価する。

1.2 方法

対象は、12名のPD患者(Hoehn-Yahrの重症度分類:2-3)と、5名の健常若年者である。方法として、患者は腰椎L3付近に加速度計を装着し約1分間直線の廊下を歩行し、腰軌道を2組ずつ算出した。事前に説明した後に同意を得て、実験を行った。先行研究^[22]の手法を用いて腰の加速度から腰の変位を算出した。

実験装置としては、インソール型フットスイッチと腰背部(腰椎L3の付近)に伸縮性のベルトで加速度計を装着し、歩行を計測した(Fig. A.1)。歩行周期の変動係数(CV)を連続10歩行周期分の区間に分けて算出し、最小となる区間を分析範囲とした。

また、歩行周期を左足接地から右足離地までの両脚支持期、右足離地から右足接地までの単脚支持期、右足接地から左足離地までの両脚支持期、左足離地から右足接地までの遊脚支持期の4区間に分けて分析した(Fig. A.4)。

先行研究^[21]において提案された腰軌道の特徴量を参考に上下方向変位の一つである持ち下げ幅左右非対称性VDsym(Fig. A.3)に注目した。式(A.1)のよう

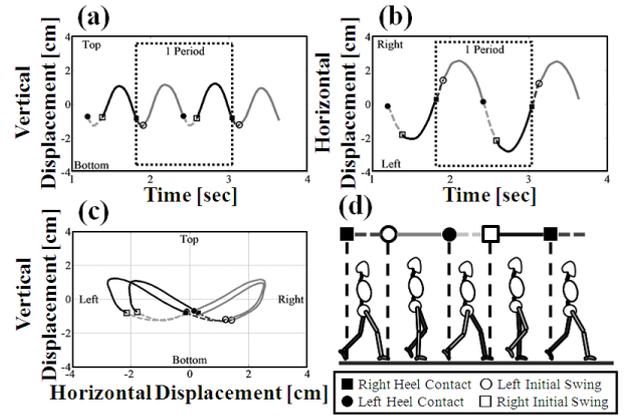


Fig.A.2 Sample of trunk trajectory in healthy gait. (a) Vertical displacement of trunk, (b) Horizontal displacement of trunk, (c) Trunk trajectory in frontal plane, (d) definition of one stride cycle.

に定義する。

$$VDsym_i = \frac{VD_{Li} - VD_{Ri}}{VD_{Li} + VD_{Ri}} \quad (A.1)$$

VDsymは、値が0に近いほど健常者の歩行パターンに近いことを示す。

パーキンソン病では歩幅の変動が大きくなることが示唆されており^[3]、歩幅は健常歩行では腰の上下方向変位の大きさとの間に単調増加の関係があることが報告されている^[23]。以上より、分析区間内(10歩分)のVDsymの変動係数VDsymCVについて分析を行うことで歩幅の変動についての情報を得られると考えられる。分析区間内でのVDsymの標準偏差をVDsymSD、平均値をVDsymMeanとすると、式(A.2)で定義される。

$$VDsymCV = \frac{VDsymSD}{VDsymMean} \times 100[\%] \quad (A.2)$$

さらにPD患者群と健常者群を比較した。

1.3 結果

Fig. A.4は(a)健常者、(b)HY3の例、(c)HY1.5の例、(d)HY3の例である。健常者とPD患者の腰軌道の特徴の差として、重症度が軽い場合では、歩幅が少し小さいことから上下振幅が小さくなる。また、左右方向の揺れが小さい、重症度が高くなると、歩幅を大きくするように普段から心がけている方を除いては上下振幅が小さくなる傾向がある。左右方向については大きくなる傾向があった。

Table A.2にPD患者、table A.1に健常若年者の属性とともに持ち下げ幅左右非対称性の変動係数を示す。表中のgoingは行きの時の歩行、backは帰りの時の歩行についての分析結果である。行きと帰りの間で

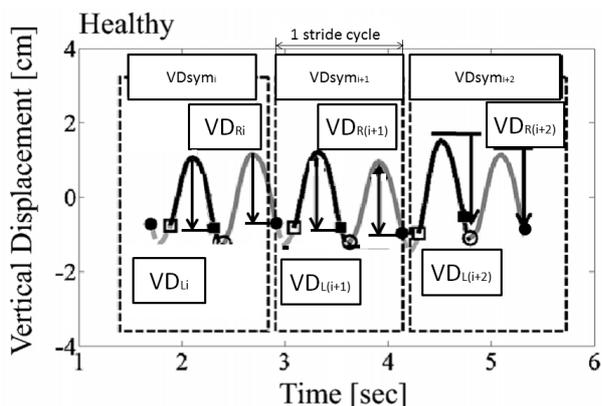


Fig.A.3 Definition of vertical down symmetry of trunk trajectory. We extracted vertical displacement data whose range was 10 stride cycles. The range was determined by minimizing the CV of stride time.

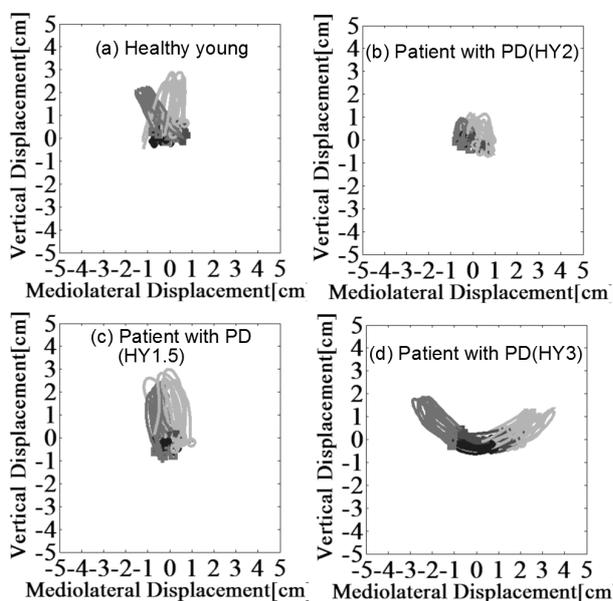


Fig.A.4 Samples of trunk trajectory of Healthy and PD. (a) Trunk trajectory of healthy young person, (b) Trunk trajectory of patient with PD(HY2), (c) Trunk trajectory of patient with PD(HY1.5), (d) Trunk trajectory of patient with PD(HY3).

有意な差は見られなかった。

Fig. A.5 に持ち下げ幅左右非対称性の変動係数の郡内平均値の比較を示す。PD 患者 ($74.5 \pm 22.9\%$) と健常者群 ($54.1 \pm 16.5\%$) では、持ち下げ幅左右非対称性の CV に差があった ($t=2.7, p=0.013$)。

1.4 考察

空間変動を表す腰軌道の上下方向変動の一つである持ち下げ幅の左右非対称性とパーキンソン病の重症度

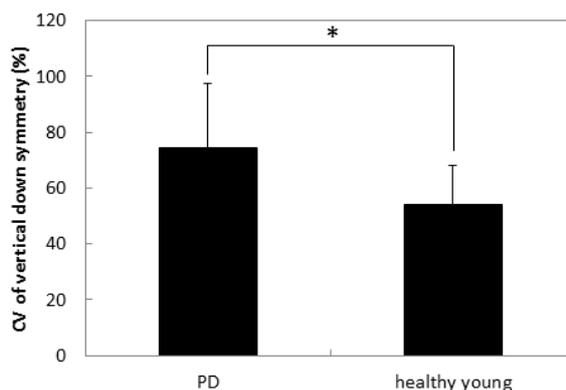


Fig.A.5 Comparison of CV of vertical down symmetry (VDSymCV). VDSymCV of PD patients were higher than that of healthy young people (* : $p < 0.05$).

Table A.1 Results of trunk trajectory characteristics of healthy people (M: Male, F: Female, CV: coefficient of variation, VDSym: vertical down displacement symmetry, going: first measurement, back: second measurement)

No.	age (yr)	sex	CV of VDSym (%) going	back
1	24	M	45.3	53.0
2	22	M	72.9	40.5
3	23	M	83.2	45.3
4	23	M	44.8	62.2
5	23	M	47.2	46.6
mean	24.0	-	58.7	49.5
SD	0.7	-	18.1	8.4

Table A.2 Results of trunk trajectory characteristics of PD patients (M: Male, F: Female, duration PD: duration disease, HY: Hoehn and Yahr stage, CV: coefficient of variation, VDSym: vertical down displacement symmetry, going: first measurement, back: second measurement)

No.	age (yr)	sex	duration PD (yr)	HY	CV of VDSym (%) going	back
1	82	M	2.0	3.0	92.0	83.4
2	78	F	7.0	2.5	64.8	70.7
3	68	M	4.0	2.0	27.2	37.0
4	63	M	8.0	2.0	101.8	60.8
5	73	M	0.8	3.0	63.1	72.8
6	78	M	0.2	3.0	80.3	94.2
7	61	M	0.5	2.5	92.4	103.6
mean	71.9	-	4.9	2.6	74.5	74.6
SD	8.1	-	3.31	0.44	25.4	22.1

との関係を分析した。先行研究^[21]において腰軌道提案された指標は歩行時の腰の変位の幾何学的な平均軌道の特徴であった。PD 患者の歩行では、健常者と比較しても軽度 PD 患者では形状としては大きな差異は見られない。そのため、軌道の 10 歩行周期連続で計測したときにどの程度変化が見られるかということに注

目して分析を行った。健常者に比べて、パーキンソン病患者は持ち下げ幅左右非対称性の平均値が大きい傾向が見られ、その変動係数をみると健常者より大きくなっていた。持ち下げ幅は、立脚中期のフットフラットにおいて腰の位置が最高点に達し、どれだけ前に推進することができるかで決まる。その結果、健常若年者では腰の上下方向変位の左右対称性は低く変動係数が比較的低いが、PD 患者になると、より非対称になりやすくばらつきが大きくなることが示唆された。

正常歩行と揺動に基づく倒立振子モデルから腰の上下方向変位は歩幅が大きいほど大きい^[23]。パーキンソン病患者では歩幅が減少し、歩幅のばらつきが増大することが報告されている^[3]。このことが、歩幅が小さくばらつくことで腰の上下方向変位 VD_{sym} の変動係数 CV が増大したと考えられる。また、パーキンソン病進行性の疾患であり、片側から症状が見られ始め、徐々に症状が重くなると同時に両側に症状が見られるようになる^[2]。このことから、重症度間の差を今後は検証していくことが考えられる。

腰軌道に基づく歩行計測システムによる重症度評価への応用の有効性を確認した。片麻痺患者のリハビリテーション改善評価と PD 患者の歩行障害の分析に有用なツールであることが示唆された。