

令和 2 年 4 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17908

研究課題名(和文)パーキンソン病の疾患特異的な筋活動に着目した新規評価ツールの確立とその臨床応用

研究課題名(英文)Clinical application and establishment of new assessment tool of abnormal muscle activity in Parkinson's disease

研究代表者

西川 裕一(Nishikawa, Yuichi)

広島大学・病院(医)・理学療法士

研究者番号：90644980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病患者は、中脳黒質の変性によりドーパミンニューロンが減少し、異常な筋緊張が生じることで運動機能障害を呈する。骨格筋の収縮を調整する運動単位の活動を評価したところ、パーキンソン病患者は軽症例であっても健康者とは異なる活動様式を呈することが明らかとなった。また、パーキンソン病に対して内服薬を投与することで、異常な活動様式が是正されることを明らかにした。さらに、パーキンソン病と類似の症状を示すパーキンニズム患者と比較したところ、運動単位の活動動態が明らかに異なることを示した。パーキンソン病とパーキンニズムは、診断に苦慮する症例も少なくなく、鑑別に有用な手法になり得ることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病は、神経変性疾患の中でも有病率が高く、65歳以上では100人に1人という罹患率を示す疾患である。症状を自覚するときには、既に8割程度まで神経変性が生じていることも指摘されており、早期発見、早期治療開始が重要であると言われているが、発症初期には他覚的に判断が難しい症例が多く、類似疾患も多いことから適切に診断ができない症例も少なくない。本研究結果は、日常生活が自立している軽症例においても異常を検知することができ、また類似疾患との鑑別も可能になるという点で、早期発見ならびに正確な診断において非常に意義が高いと言える。

研究成果の概要(英文)：Parkinson's disease patients occur movement disorder in order to abnormal muscle tone caused by degeneration of midbrain substantia nigra pars compacta. In this study assessed motor unit behavior, it was clarified that patients with Parkinson's disease, even in mild cases, exhibit a different activity pattern from healthy people. Moreover, it was clarified that the abnormal activity pattern was corrected by the oral administration of a drug for Parkinson's disease. Furthermore, it was shown that the activity dynamics of motor units were distinctly different when compared with Parkinsonism patients who showed symptoms similar to Parkinson's disease. It was suggested that Parkinson's disease and Parkinsonism may be useful methods for differentiating because there are many cases in which diagnosis is difficult.

研究分野：人間医工学

キーワード：パーキンソン病 運動単位 筋電図

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、日本における有病率が10万人あたり180.3人と罹患率が高い神経変性疾患の一つであり、進行とともに介護量が増加する疾患としても認知されている。パーキンソン病患者の一般的な症状として筋力低下と易疲労性が知られているが、パーキンソン病患者のそれらの症状に関してどのような因子が影響しているのかについては明らかになっていない。動物研究の結果から、パーキンソン病は運動単位数および運動単位の発火頻度が明らかに低下していることが報告されている[1]。この結果は、中枢における神経細胞の変性が病態であるパーキンソン病において「末梢の効果器である運動単位」にも変性が生じていることを示唆している。しかしながら、運動単位を同定する筋内筋電図法は侵襲的な手法であり、診断に必須な評価手法ではないことから、倫理的にパーキンソン病患者に対して適応することは困難である。近年、60~120個程度の複数の表面電極を使用する多チャンネル表面筋電図法という手法を用いて、非侵襲的に運動単位の動態を評価する試みが報告されている[2]。しかしながら、パーキンソン病患者をはじめとする神経変性疾患に対して本手法を適応した報告はみられていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、多チャンネル表面筋電図法を用いて、パーキンソン病患者の疾患特異的な運動単位の活動動態を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

パーキンソン病患者の疾患特異的な運動単位の活動動態を明らかにし、多チャンネル表面筋電図による運動単位の評価手法を臨床応用するために3つのテーマに分けて研究を行った；パーキンソン病と健常高齢者における運動単位の活動動態の比較、パーキンソン病患者におけるOn時とOff時の運動単位の活動動態の比較、パーキンソン病患者とパーキンソン症候群患者における運動単位の活動動態の比較。

テーマ：パーキンソン病患者(66.8±6.8歳、25名)および健常高齢者(67.3±5.8歳、25名)を対象とした。パーキンソン病患者は日常生活が自立している患者のみを対象とした。対象者はBiodexを用いて等尺性膝関節最大伸展筋力の測定を行い、その後最大筋力(Maximal voluntary contraction; MVC)の80%まで漸増的に筋出力を発揮させる課題(ramp up rate = 10%MVC/sec)を行わせた。運動課題中の外側広筋の筋活動を64個の電極が二次元平面上に配列された専用のシートを用いて測定を行った。シートの貼付位置は、大転子最突出部と膝蓋骨上縁外側端を結ぶ線の中点に電極の中央が位置するように貼付した。単極表面筋電図信号は、18bit A/D変換器(EMG2+, OT Bioelettronica社製)を通して、サンプリング周波数2048Hz、バンドパスフィルター10-500Hzとしてデータを取り込んだ。筋電図信号の解析はMATLABにおいてバンドパスフィルターによって平滑化された後、計59個の双極誘導筋電図信号を算出した。漸増的な筋収縮課題では、10%MVCから80%MVCまで、10%MVC毎の各時点における前後0.25秒間(計0.5秒間)の筋電図信号を分析に用いた。分析対象となった筋電図信号から振幅値の大小を評価する指標であるroot mean square (RMS)の値を算出した。得られたRMSをカラースケールに変換し、RMS mapを作成した。運動単位の活動動態の解析は、筋活動の空間的かつ時間的な活動分布パターンの評価に用いられているmodified entropy、RMSの変動係数(CV of RMS)、相関係数の3つの指標を用いた。Modified entropyとCV of RMSは筋活動の空間的な変化を、相関係数は時間的な変化の検出に用いた。運動単位の発火動態の解析はDecomposition methodを用いた[2]。Decomposition methodを用いることで、多チャンネル表面筋電図から得た電気信号を1つ1つの運動単位の活動に分離し、運動単位の発火頻度および発火閾値を算出した。

テーマ：パーキンソン病患者10名(64.7±6.1歳)を対象とした。対象者はBiodexを用いて等尺性膝関節最大伸展筋力の測定を行い、その後最大筋力の10%を120秒間保持させる筋収縮課題を行わせ、筋収縮中の外側広筋から筋電図信号を得た。多チャンネル表面筋電図信号の解析はテーマと同様の方法を用いて行った。

テーマ：パーキンソン病患者10名(64.7±6.1歳)、大脳皮質基底核変性症患者7名(66.5±6.8歳)、進行性核上性麻痺患者8名(68.4±5.9歳)を対象とした。対象者はBiodexを用いて等尺性膝関節最大伸展筋力の測定を行い、その後最大筋力の10%を120秒間保持させる筋収縮課題を行わせ、筋収縮中の外側広筋から筋電図信号を得た。多チャンネル表面筋電図信号の解析は、テーマと同様の方法を用いて行った。

### 4. 研究成果

テーマ：パーキンソン病患者、健常者ともに、筋出力の増加に伴い、RMSの変化量が増加していくことが示されたが、パーキンソン病患者はその変化量が有意に低値を示した( $p < 0.0001$ 、図1)。また、パーキンソン病患者は、Modified entropyと相関係数が有意に高値を示し、CV of RMSが有意に低値を示した( $p < 0.0001$ )。これら3つの変数の結果より、パーキンソン病患者は健常者と比較して筋活動分布パターンの変化が乏しいことが示された。また

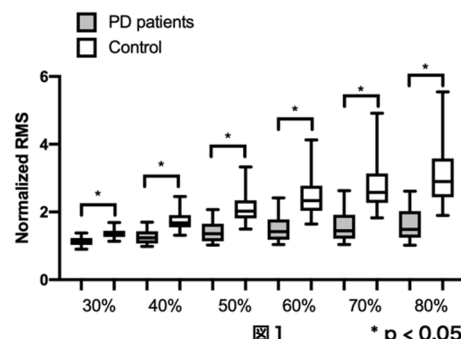


図1 \*  $p < 0.05$

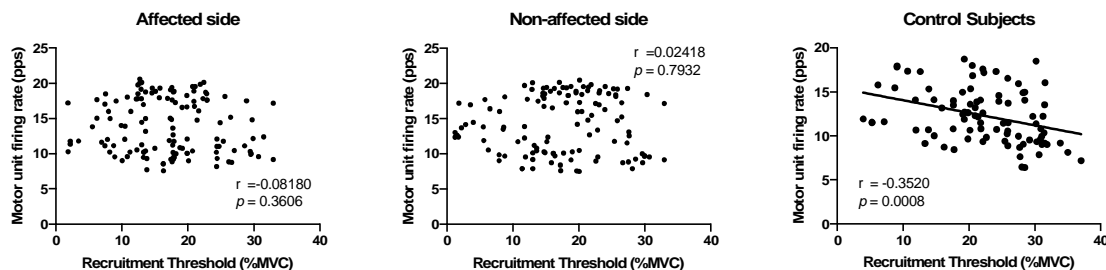


図2

運動単位の発火頻度、発火閾値について解析を行ったところ、パーキンソン病患者は発火頻度および発火頻度の変動係数が有意に高値を示した( $13.8 \pm 2.5$  vs.  $9.63 \pm 2.2$  pps,  $p = 0.0237$  および  $26.8 \pm 2.8$  vs.  $19.8 \pm 2.6$ ,  $p = 0.0006$ )。さらに、健常者は発火閾値と平均発火頻度が負の相関を示した( $r = -0.3520$ ,  $p = 0.0008$ )のに対して、パーキンソン病患者は影響側のみならず、非影響側においても相関関係を認めなかった(影響側:  $r = -0.08180$ ,  $p = 0.3606$ 、非影響側:  $r = 0.02418$ ,  $p = 0.7932$ 、図2)。これらの結果は、症状が軽度であっても中枢神経の変性による筋緊張異常が既に生じていることを示唆しており、末梢の効果器である筋肉の活動から中枢神経系の異常を検出することができる可能性が示された。

テーマ : On 時と比較して Off 時は有意に RMS の変化量が低値を示した( $p = 0.005$ 、図3)。Modified entropy、CV of RMS および相関係数の変化量においても Off 時は有意に低値を示し、筋収縮中の筋活動パターンの変化がほとんどみられないことが明らかになった。運動単位の発火頻度および発火閾値について解析を行ったところ、Off 時と比較して On 時は有意な運動単位発火頻度の変動係数が低下を認めた( $p = 0.0022$ )。発火頻度と発火閾値の関係については、Off 時は相関を認めなかったが( $r = -0.08180$ ,  $p = 0.3606$ )、On 時は有意な負の相関を認め( $r = -0.3520$ ,  $p = 0.008$ )、テーマ で健常高齢者が示した結果と類似した結果を得た。これらの結果は、内服薬により筋緊張異常が是正されることを示しており、本解析手法は、内服薬の効果判定を定量的に評価する新たなツールになり得ることが明らかになった。

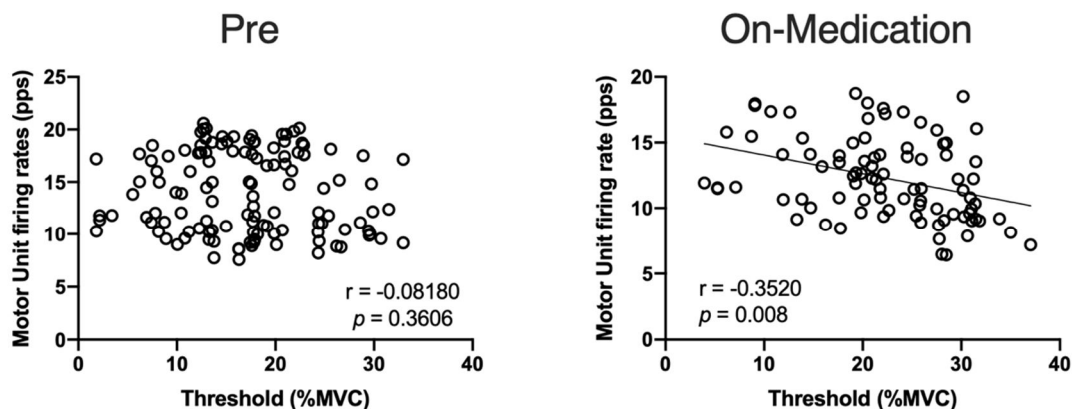


図3

テーマ : パーキンソン病患者は、影響側、非影響側ともに相関関係は認めなかったのに対して(影響側:  $r = 0.1708$ ,  $p = 0.086$ 、非影響側:  $r = -0.1143$ ,  $p = 0.054$ )、大脳皮質基底核変性症患者(右脚:  $r = -0.3087$ ,  $p = 0.0184$ 、左脚:  $r = -0.4416$ ,  $p = 0.0019$ )と進行性核上性麻痺患者(右脚:  $r = -0.6959$ ,  $p = 0.0007$ 、左脚:  $r = -0.5463$ ,  $p = 0.0010$ )は両側ともに有意な負の相関を示した。これらの結果は、類似の筋緊張異常を呈するパーキンソン病とパーキンソン症候群患者の筋活動異常を区別することができる可能性を示唆している。パーキンソン病とパーキンソン症候群は、臨床症状が類似しているため、診断に苦慮する症例も少なくない。本解析手法は、非侵襲的に評価することができるため、患者の負担も少なく、定量的に筋活動異常を検出することができることから、新たな診断ツールとしての応用が出来る可能性が示された。

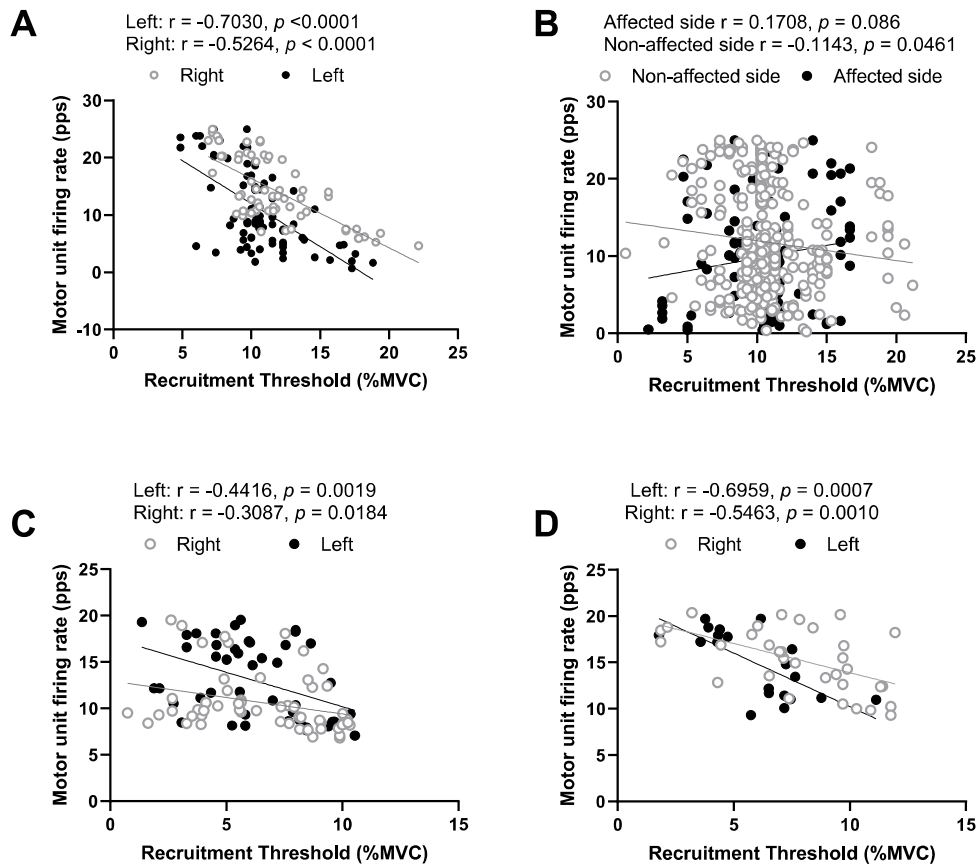


図4 健常者(A)、パーキンソン病(B)、進行性核上性麻痺(C)、  
大脳皮質基底核変性症(D)の運動単位発火動態

< 引用文献 >

1. Barghi E, Gladden M: Motor unit number estimation in normal and parkinsonism model of medial gastrocnemius muscle in rats. *Int J Mol Cell Med* 2013, 2(2):72-9.
2. Negro F, Muceli S, Castronovo AM, Holobar A, Farina D: Multi-channel intramuscular and surface EMG decomposition by convolutive blind source separation. *J Neural Eng* 2016, 13(2):026027.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Nishikawa Yuichi, Watanabe Kohei, Takahashi Tetsuya, Kimura Hiroaki, Maruyama Hirofumi	4. 巻 42
2. 論文標題 The effect of medication on vastus lateralis muscle activation patterns in Parkinson's disease patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Electromyography and Kinesiology	6. 最初と最後の頁 66~73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.jelekin.2018.06.014	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 西川 裕一	4. 巻 29(3)
2. 論文標題 多チャンネル表面筋電図法を用いた神経変性疾患の評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Training Science for Exercise and Sport	6. 最初と最後の頁 229-235
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 Nishikawa Y, Watanabe K, Takahashi T, Orita N, Kimura H, Matsumoto M, Maruyama H	4. 巻 37
2. 論文標題 Spatial electromyography distribution pattern of the vastus lateralis muscle during ramp up contractions in Parkinson's disease patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of electromyography and kinesiology	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jelekin.2017.10.003	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 西川裕一、渡邊航平、上野弘貴、高橋哲也、細見直永、永野義人、折田直哉、高尾恒嗣、道上可奈、三上幸夫、丸山博文、木村浩彰、松本昌泰	4. 巻 32
2. 論文標題 パーキンソン病患者における等尺性筋収縮時の空間的な筋活動分布パターンの特徴	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 理学療法科学	6. 最初と最後の頁 329-333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1589/rika.32.329	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Nishikawa Yuichi, Michiue Kana, Kimura Hiroaki, Hyngstrom Allison
2. 発表標題 Disease-specific motor unit behavior in Parkinson's Disease patients identified by high-density surface electromyography
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishikawa Y, Takahashi T, Kimura H, Maruyama H.
2. 発表標題 Spatial electromyography potential distribution pattern of vastus lateralis muscle during ramp up muscle contractions in Parkinson's disease patients
3. 学会等名 Oxford Parkinson's Disease Centre Research Day (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西川裕一、三上幸夫、折田直哉、村田顕也、上條義一郎
2. 発表標題 神経難病における筋活動特異性を評価する新たな試み-多チャンネル表面筋電図法による運動単位動員動態の解析-
3. 学会等名 平成29年度障害者スポーツ医科学研究拠点シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	渡邊 航平  (Watanabe Kohei)	中京大学・国際教養学部・教授  (33908)	