

平成22年4月30日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19730469

研究課題名（和文） パーキンソン病患者の運動機能評価法の確立

研究課題名（英文） The development of a new evaluation systems for motor function of patients with Parkinson's disease

研究代表者

緑川 晶 (Midorikawa Akira)

中央大学・文学部・准教授

研究者番号：90421833

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病患者はメトロノームの速度に合わせてタッピングすることは可能であるが、メトロノームの速度の倍速で手指のタッピングを求めると、メトロノームの速度に引きずられてしまい、倍速を作り出すことができないことが明らかとなった。この結果はパーキンソン病患者が、いわゆる運動表出の障害だけではなく、それを維持するための内的（認知的）なリズム形成機構の障害を伴っていることを示唆するものであり、本手法によって初めてそのことが確認された。

研究成果の概要（英文）：Patients with Parkinson's disease (PD) could maintain tapping speed in the finger tapping paradigm when the target stimuli were presented. However, in case of the speed of the target was incongruent with tapping speed; PD patients could not keep ideal speed. These results imply that PD patient have not only motor disturbances but they also have deficit of internal timing formation mechanism.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	300,000	2,800,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：脳神経疾患，老化，臨床，リズム

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の運動障害はすくみ足や突進現象のように歩行障害として現れることが多い。このような障害に対する治療としては、主として薬物治療が行われているが、薬物治療以外にもいくつかの改善手法が提

案されてきた。一つは横断歩道のような縞模様の上を歩かせる視覚的な手掛かりを用いたもの (Azulay et al., 1999)。もう一つはメトロノーム音を聞かせそれと合わせて聴覚的な手掛かりをもちいたものである (McIntosh et al., 1997)。このような外的な手掛かりにより、すくみ足や突進現象などの

歩行障害が顕著に改善することが報告されてきた。歩行障害に類似した運動障害は単純に卓上で手指を用いてタッピングをすることも確認され、歩行と同様な加速現象が認められ、また同様に外的な手掛かりで改善することが知られている (Nakamura et al., 1978)。外的な手掛かりで運動障害がなぜ改善するのか明らかではないが、外的にリズムを示すことで改善することから、パーキンソン病患者の運動障害の機序として、“リズム形成の障害”という考え方が提唱されている (Freeman et al., 1993)。しかし、リズム形成の障害が運動表出面に限った障害なのか、それともより内的な段階での障害なのか明らかではなかった。

研究代表者はこれまで予備的な検討として、軽度のパーキンソン病患者 1 例と中等度の患者 1 例を対象にタッピング課題と認知課題を実施し、パーキンソン病患者のリズム形成の障害が、運動表出に限られたものではなく、より内的な機能にも障害が認められる可能性を示した (Midorikawa, 2002)。

本研究ではリズム形成障害を捉える課題の精緻化を図り、パーキンソン病患者の病態を把握する手段を開発することを目的とする。

2. 研究の目的

リズム形成の障害を捉える課題の精緻化を図るために、リズム同期課題の刺激の種類 (感覚モダリティ/時間間隔) によって、パーキンソン病患者の手指タッピングがどのような影響を受けるのかを明らかにすることを第 1 の目的とする。次に予備的な検討で確認されたリズム形成の障害が、パーキンソン病患者に一般的に認められるものなのか、そしてそれらがどのような性質なのか明らかにすることを第 2 の目的とする。

3. 研究の方法

(1)対象：パーキンソン病患者 (以下 PD 群) は某大学病院神経内科を受診する患者に同意を得て参加を募り合計 11 名が対象となった。健常高齢者 (以下 NC 群) は近隣のシルバー人材センターに依頼し、条件に合致する人を紹介してもらい、14 名が対象となった (Table 1)。

表 1: 研究参加者一覧

	M/F	Age (SD)
PD (n=11)	4/7	68.1 (7.8)
NC (n=14)	11/3	66.9 (4.0)

(2)装置：実験装置は、a) 刺激提示装置、b) 入力装置、c) 反応変換装置、d) 記録装置より

構成される。刺激提示装置と反応変換装置はそれぞれ電子メトロノーム (BOSE 社製 DB-12) によって代用した。刺激は聴覚提示と視覚提示の 2 種類を使用した。聴覚提示は電子メトロノームに内蔵するクリック音をアンプ付きスピーカから提示し、視覚提示は電子メトロノームに付属する LED を用いて提示した。刺激提示装置からの信号は、同時にモノラルの Audio 出力端子を経て記録装置で記録された。タッピングの入力装置は、50mm×100mm×40mm (width/length/height) のプラスチックケースに、直径 30mm のゲーム機器用の汎用の押しボタンスイッチを陥入することで作成した。入力装置は反応変換装置に繋がっており、ボタンが押されることによって、反応変換装置となっている別な電子メトロノームの端子と短絡し、入力装置のボタンが押されることによって、電子メトロノームのクリック音が生じる機構になっている。この反応変換装置からもモノラルの Audio 出力がなされ、記録装置で記録された。記録装置は、M-AUDIO 社製 MICRO TRACK II よりなり、ステレオ入力端子を用いて、刺激提示装置からの入力と反応変換装置からの入力をそれぞれのチャンネルから入力し、2 チャンネル (ステレオ) で記録した。MICRO TRACK II 上では 44100Hz でサンプリングし、音声ファイル形式でフラッシュメモリーに記録し、後にオフラインで解析を行った。入力装置は、利き手の人差し指を用いてボタンを打鍵させることで研究参加者のタッピングを記録した。記録装置に記録された音声ファイルは、MATLAB

(Mathworks 社製) で作成したタッピング間隔を検出するアルゴリズムを用いて、個々のタッピング間隔 (inter-tapping-interval: ITI) を算出した (図 1)。

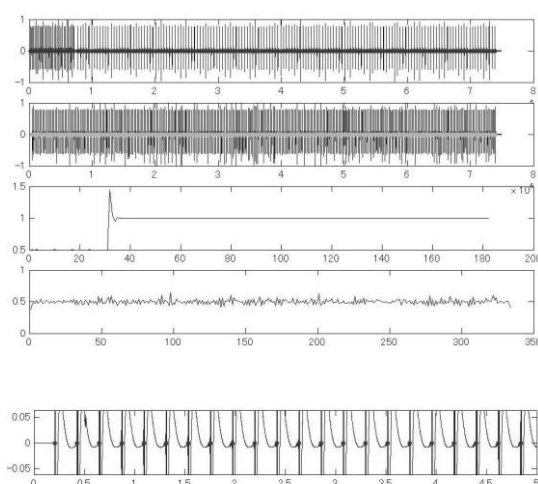


図 1: 解析の例

上段: 1 行目はメトロノームから生成された源波形 (音声波形), 2 行目は打鍵によって生成された源波形, 3 行目と 4 行目

は各々のタッピング間隔を縦軸に取り時系列上に表現したものである。

下段：上段の 1 行目を拡大表示したものである。このようにタッピングの立ち上がりを検出するアルゴリズムになっている。

(3) 手続き：それぞれの研究参加者に対して以下の課題を実施した。

- ① 自発的タッピング課題：「自分にとって心地よいテンポで叩いてください」という教示のもとに叩かせた。ただしリズムの変化やテンポの変化を伴わず、できるだけ等速で叩くことを求めた。
- ② 同期課題：同期課題は、2 種類の刺激（視覚×聴覚）と速度（slow/fast）で実施した。視覚条件は、メトロノームに付属する赤色 LED の点滅に同期するようにタッピングを求め、聴覚条件はメトロノームから生成される電子音に同期するようにタッピングを求めた。Slow 条件は M. M. =80 (ITI=750msec) の速度で、fast 条件は M. M. =120 (ITI=500msec) の速度でメトロノームから提示されるクリック音に同期するようにタッピングを求めた。
- ③ 分割課題：メトロノームからは聴覚的に M. M. =60 (ITI=1000msec) が提示した状態で研究参加者には ITI=500msec で聴覚刺激に同期するようにタッピングを求めた。同期課題では、外的な基準に反応することでタッピングが可能であるが、分割課題では、内的な基準を生成する必要がある。本研究では、この分割課題の成績によって、内的なリズム形成能力の有無を測ることとする。

(4) 分析方法：研究協力者が叩き始めてから 40 回までを分析の対象とした。タッピングとタッピングの間隔を ITI として 40 回の平均値を平均 ITI、その標準偏差を ITI の変動の指標として用いた。

4. 研究成果

(1) 得られた知見：

- ① 自発的タッピング課題：NC 群が心地よいと感じた速さは $880 \pm 70\text{msec}$ で、範囲も $400 \sim 2000\text{msec}$ と多様であった。しかし ITI は 500msec の偶数倍 (1000msec , 2000msec) に収束する傾向があった (図 2 上段)。PD 群は安定したタッピングを示す患者がある一方で、タッピング間隔に部分的な遅延を認める患者がいることが明らかとなった (図 2 下段)。NC 群の極端に遅い 2 名を除き、両者を比較した結果、

ITI では統計的な有意差は認められなかったが ($p = 0.39$)、標準偏差を用いた ITI の時間変動において、有意に NC 群に比較して PD 群の変動が大きいことが明らかとなった ($p < 0.01$)。

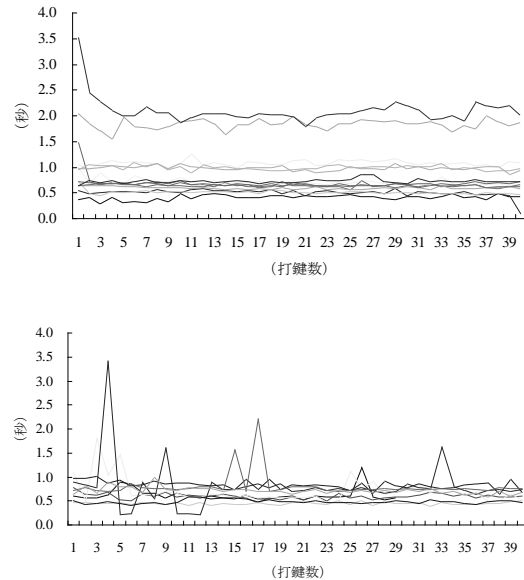


図 2：自発的タッピングの結果
上段：NC 群，下段：PD 群

- ②-1 同期課題 (ITI)：繰り返しのある 3 要因の分散分析の結果、速度と刺激では NC 群と PD 群のあいだで有意な差は認められず、速度と刺激の交互作用においても有意傾向を認めたのみである ($p < 0.08$) (図 3)。

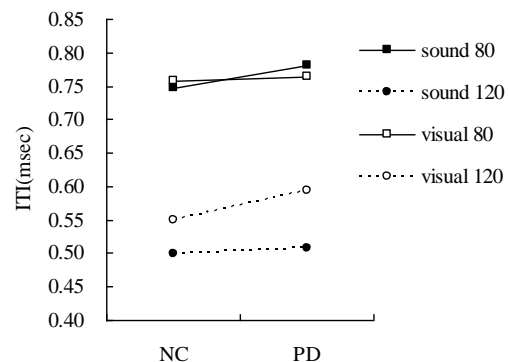


図 3：ITI の群ごとの結果

- ②-2 同期課題 (ITI の変動)：繰り返しのある 3 要因の分散分析の結果、速度と刺激では NC 群と PD 群のあいだで有意な差は認められず、速度と刺激の交互作用において有意差を認めた ($p < 0.01$) (図 4)。

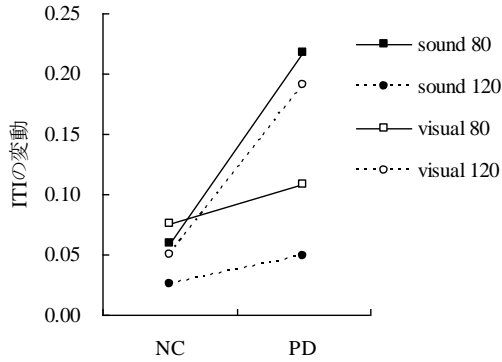


図 4: ITI の変動の群ごとの結果

③ 分割課題: 分割課題は PD 群では 6 名のみ実施した。検定の結果 ITI, ITI の変動ともに NC 群と PD 群とのあいだで有意な差は認められなかった ($p=0.19, p=0.19$)。しかし個人毎の全てのタッピングの結果をプールし、その分布を比較すると有意に PD 群が ITI の遅延が認められることが明らかであった ($p < 0.001$)。図 5 に示すように NC 群は ITI の中央値が 514msec と、理想値である 500msec に近似しているが、PD 群の中央値は 631msec で、近似値から大きく逸脱していた。しかし NC 群の中にも 500msec から大きく遅れる一群が存在することが確認された。

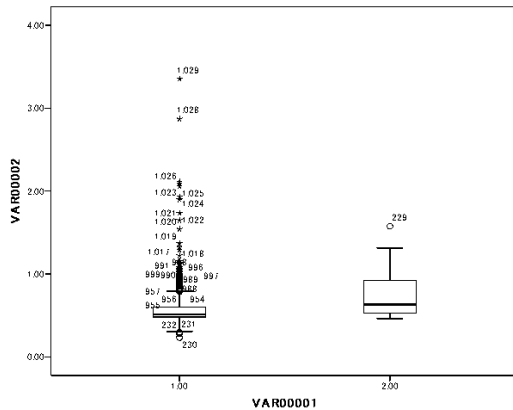


図 5: 分割課題の群ごとの箱ひげ図
左: NC 群, 右: PD 群

(2) 本研究成果の意義と今後の展望: 自発的タッピング課題や各種同期課題における ITI の変動は、PD 患者の運動機能障害の影響も反映していると考えられる。一方、分割課題におけるタッピングはリズムを内的に維持する機構が必要であり、PD 患者において認められた遅延は、この内的な維持機構の障害を反映していると考えられ、PD 患者に一般に認められる障害であることが明らかになった。一方で、健常高齢者のグループの中にも分割課題におけるタッピングの維持が著しく困難

な研究参加者の存在が確認された。個人差の範疇だけではなく、PD の初期を反映している可能性も示唆される。今後はこのような被験者の長期経過を追跡し、老化と疾患の弁別をはかることによって、当該手法がさらに洗練された評価システムになると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Akira Midorikawa, Mitsuru Kawamura: Does the Brain Prefer Geometrical Homogeneity? *Behavioural Neurology* (in press), 2010 (査読あり)
- ② Akira Midorikawa, Katsuki Nakamura, Toshihiko Nagao, Mitsuru Kawamura: Residual Perception of Moving Objects: Dissociation of Moving and Static Objects in a Case of Posterior Cortical Atrophy. *European Neurology*, 59:152-158, 2008 (査読あり)
- ③ Akira Midorikawa, Ryota Hashimoto, Hiroko Noguchi, Osamu Saito, Hiroshi Kunugi, Katsuki Nakamura: Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test. *Psychiatry Research*, 159:281-289, 2008 (査読あり)
- ④ Akira Midorikawa, Toshio Fukutake, Mitsuru Kawamura: Dementia and painting in patients from different cultural backgrounds. *European Neurology*, 60 5:224-229, 2008 (査読あり)
- ⑤ Akira Midorikawa, Mitsuru Kawamura: Recovery of long-term anterograde amnesia, but not retrograde amnesia, after initiation of an anti-epileptic drug in a case of transient epileptic amnesia. *Neurocase*, 13, 2007 (査読あり)

[学会発表] (計 20 件)

- ① Akira Midorikawa, Mitsuru Kawamura: Cognitive Functions of a Patient with Fronto-temporal Dementia (FTD) having Superior Painting Skills is similar to that of Autistic Savant Syndrome. *The International Neuropsychological Society, Finnish Neuropsychological Society, Joint Mid-Year Meeting July 29-August 1, 2009* (Helsinki, Finland)
- ② Akira Midorikawa, Mitsuru Kawamura: A novel disconnection syndrome: Unilateral motor dyssynchronization to periodical visual stimuli. *36th Annual INS Meeting, February 6-9, 2008* (Waikoloa, Hawaii, USA)

- ③ Akira Midorikawa, Mitsuru Kawamura:
Emergence of geometrical ability in a case of
frontotemporal lobar degeneration (FTLD).
*XXX International Neuropsychological
Society Mid-year Meeting, July 2-5, 2008*
(Buenos Aires, Argentina)

〔図書〕 (計 4 件)

- ① 兵藤宗吉, 緑川 晶 (編) : 心の科学—理論から現実社会へ—. ナカニシヤ出版,
(全 191 頁), 2010
- ② 緑川 晶, 河村 満 : 脳損傷による芸術活動の障害と発現 (小泉英明 (編著) : 恋う・癒す・究める 脳科学と芸術). 工作舎,
223-234, 2008
- ③ 小山慎一, 緑川 晶 : 相貌失認と地誌的障害 (鹿島晴雄, 大東祥孝, 種村 純 (編) : よくわかる失語症セラピーと認知リハビリテーション). 永井書店, 374-378, 2008
- ④ 緑川 晶 : 乳児期における発達と障害 (山口真美, 金沢 創 (編) : 知覚・認知の発達心理学入門). 北大路書房, 113-120, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

緑川 晶 (MIDORIKAWA AKIRA)

中央大学・文学部・准教授

研究者番号 : 90421833