

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19448

研究課題名(和文)筋強剛の定量的評価手法の確立と新規診断マーカーとしての応用

研究課題名(英文) Application as a new diagnose marker and establishment of quantitative assessment tool of muscle rigidity

研究代表者

西川 裕一(Nishikawa, Yuichi)

金沢大学・フロンティア工学系・助教

研究者番号：90644980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、パーキンソン病患者に生じる運動神経系の活動変化に着目し、主症状の一つである「筋強剛」を定量的に評価する手法を確立することを目的に行った。本研究では、発症初期から発症後期まで幅広いパーキンソン病患者を対象に運動神経の活動解析を行った結果、症状の進行と共に健常者が示す運動神経の活動とは異なるパターンを呈することを確認した。また、内服薬の投与により運動神経の過剰な活動が是正されること、類似疾患であるパーキンソン症候群とは異なる運動神経の活動パターンを呈していることを客観的に捉えることができた。これらの成果は、治療効果や疾患の鑑別に応用できることを示唆している。

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い疾患であり、高齢化に伴い罹患率も高まっている。パーキンソン病の主症状である筋強剛は、関節が動かしづらくなる症状のことであり、内服薬やリハビリテーションを行う上で、症状がどのように変化したのかを正確に捉える必要があるが、これまでの手法では客観的に症状の変化を捉えることができなかった。本研究成果により、筋強剛の変化を数値として捉えることができ、病期の進行や、内服薬の効果、他の類似疾患との鑑別に有用であるという成果は、パーキンソン病の治療効果判定および疾患の鑑別における新たな評価手法として、非常に意義が高いものであるといえる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish a method for quantitatively evaluating "muscle rigidity," one of the main symptoms of Parkinson's disease, by focusing on the changes in motor nerve system activity that occur in patients with the disease. In this study, motor nerve activity was analyzed in a wide range of Parkinson's disease patients from early stage to late stage, and it was confirmed that as symptoms progressed, motor nerve activity showed a different pattern from that shown in normal subjects. In addition, we were able to objectively capture the fact that the excessive activity of the motor nerves was corrected by the administration of oral medication and that the patients exhibited a different pattern of motor nerve activity from that of Parkinson's syndrome, a similar disease. These results suggest that the results can be applied to treatment efficacy and disease differentiation.

研究分野：運動生理学

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(Parkinson's disease, PD)の罹患率は、10万人に100~150人であり、60歳以上では、100人に約1人と言われ人口の増加に伴い罹患率が増加していることが指摘されている[1]。パーキンソン病の主症状の一つである「筋強剛」は、日常生活を制限する非常に重要な因子であり、その症状緩和を目的に薬物療法やリハビリテーションが行われる。しかしながら、治療効果は患者の主観的な訴えや、評価者が四肢を動かす際その他動抵抗感以外に評価する術がないのが現状である。また、PD患者ではプラセボ効果が他疾患に比して高く、治療効果に関するより客観的な指標が求められている。申請者は、これまでに高密度表面筋電図法を用いて、PD患者の On-medication 時と Off-medication 時の筋活動を比較した結果、Off 時と比較して On 時は筋活動の活性化が生じていることを視覚的かつ定性的に示した[2]。本知見を発展させ、PD患者の「筋強剛」の変化を定量的に示すことができれば、PD患者の経時的な症状変化や有効な薬剤の判定をする上で、重要な評価指標になり得ると考えた。さらに、PD患者と同様の筋強剛を示すパーキンソン症候群では、運動神経の活動動態が異なることをこれまでの研究成果(若手研究B)にて確認している。本知見は、臨床上判断が困難な症例を鑑別できることを示唆している。運動神経の活動動態を詳細に解析し、PD患者に特異的な変化を明らかにすることができれば、PDを診断する新たな診断マーカーになり得る。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PD患者における筋強剛の定量的な評価手法を確立し、PD患者の疾患特異的な運動神経の活動動態を明らかにし、新たな診断マーカーとして確立することである。

3. 研究の方法

本研究では、PD患者の疾患特異的な運動神経の異常を検出するために①発症初期(軽症例)のPD患者を対象とした解析、②軽症例~重症例を対象とした解析、③内服薬投与前後での解析、④PD患者とパーキンソン症候群を対象とした解析の4つのテーマを遂行した。

1. テーマ①：発症初期(軽症例)のPD患者を対象とした解析

筋活動分布の解析では、PD患者($n=16$, 69.9 ± 7.6 歳、 155.9 ± 9.4 cm、 54.1 ± 8.9 kg)と同年代の高齢者($n=14$, 68.6 ± 3.6 歳、 153.3 ± 3.6 cm、 54.9 ± 6.5 kg)を、運動神経の詳細な活動解析の研究ではPD患者($n=11$, 69.2 ± 6.2 歳、 152.9 ± 4.0 cm、 51.2 ± 7.2 kg)と同年代の高齢者($n=9$, 66.8 ± 3.5 歳、 151.8 ± 3.3 cm、 51.9 ± 4.9 kg)を対象とした。PD患者の包含基準は、Hoehn & Yahr(HY)分類3以下、整形外科疾患や他の神経内科疾患を罹患していないものとした。全ての対象者は、等尺性筋力測定器(BIODEX system4)を用いて膝関節伸展筋力の最大随意筋力(Maximum Voluntary Contraction, MVC)を測定し、その後、70%MVCまで徐々に筋力を発揮する漸増的筋発揮課題(ramp up rate = 10%MVC/sec)および30%MVCを20秒間維持する課題を行わせ、その際の外側広筋の筋活動を解析対象とした。筋電図の測定は、64個の表面電極は二次元平面上に配列した専用のシートを用いて、AD変換器(Quattrocento, OT Bioelettronica, Italy)を通して筋電図信号をPCに取り込んだ(サンプリング周波数: 2048Hz、バンドパスフィルタ: 10-500Hz)。筋電図信号からRoot mean square(RMS)を算出し、RMSの変動係数(Coefficient of variation, CV)およびentropyを算出した[3,4]。また、得られた筋電図信号から個々の運動神経の活動へと分離するためにConvolution Kernel Compensation technique(CKC法)を用いた[5]。CKC法によって得られた運動神経の活動のタイミング(pulse train)の間隔からInterspike intervalを算出し、1秒間あたりの活動頻度である発火頻度を算出した。

2. テーマ②：軽症例~重症例を対象とした解析

PD患者($n=17$, 75.9 ± 5.7 歳、 155.2 ± 13.8 cm、 57.0 ± 10.5 kg)を対象とした。包含基準は、HY分類2-4とし、整形外科疾患や他の神経内科疾患を罹患していないものとした。全ての対象者は、ピンチセンサー(TKK1269m、竹井機器工業株式会社、新潟、日本)を用いて、ピンチ力のMVCを測定し、その後30%MVCを20秒間保持する運動課題を課し、その際の第一背側骨間筋の筋活動を解析に用いた。筋電図の測定は、64個の表面電極は二次元平面上に配列した専用のシートを用いて、AD変換器(Quattrocento, OT Bioelettronica)を通して筋電図信号をPCに取り込んだ(サンプリング周波数: 2048Hz、バンドパスフィルタ: 10-500Hz)。また、得られた筋電図信号から個々の運動神経の活動へと分離するためにCKC法を用いた[5]。CKC法によって得られた運動神経の活動のタイミング(pulse train)の間隔からInterspike intervalを算出し、1秒間あたりの活動頻度である発火頻度を算出した。

3. テーマ③：内服薬投与前後での解析

PD患者($n=15$, 66.4 ± 5.0 歳、 146.3 ± 6.4 cm、 46.4 ± 5.2 kg)を対象とした。包含基準は、HY分類2-3とし、整形外科疾患や他の神経内科疾患を罹患していないものとした。全ての対

象者は、等尺性筋力測定器(BIODEX system4)を用いて膝関節伸展筋力の MVC を測定し、その後、30%MVC を 20 秒間維持する課題を行わせ、その際の外側広筋の筋活動を解析対象とした。筋電図の測定は、64 個の表面電極は二次元平面上に配列した専用のシートを用いて、AD 変換器(Quattrocento)を通して筋電図信号を PC に取り込んだ(サンプリング周波数: 2048Hz、バンドパスフィルタ: 10-500Hz)。得られた筋電図信号から個々の運動神経の活動へと分離するために CKC 法を用いた[5]。CKC 法によって得られた運動神経の活動のタイミング(pulse train)の間隔から Interspike interval を算出し、1 秒間あたりの活動頻度である発火頻度を算出した。

4. テーマ④: PD 患者とパーキンソン症候群を対象とした解析

PD 患者(n = 20, 68.2 ± 12.4 歳、155.9 ± 6.0 cm、58.8 ± 8.8kg)、進行性核上性麻痺患者(n = 19, 70.7 ± 8.2 歳、158.2 ± 12.2 cm、55.9 ± 10.5kg)、大脳皮質基底核変性症患者(n = 19, 69.5 ± 11.0 歳、154.6 ± 7.2 cm、54.5 ± 7.1kg)を対象とした。包含基準は、日常生活が自立しており、認知症および整形外科的な疾患を罹患していないものとした。全ての対象者は、等尺性筋力測定器(BIODEX system4)を用いて膝関節伸展筋力の MVC を測定し、その後、70%MVC まで徐々に筋力を発揮する漸増的筋発揮課題(ramp up rate = 10%MVC/sec)を行わせ、その際の外側広筋の筋活動を解析対象とした。筋電図の測定は、64 個の表面電極は二次元平面上に配列した専用のシートを用いて、AD 変換器(Quattrocento)を通して筋電図信号を PC に取り込んだ(サンプリング周波数: 2048Hz、バンドパスフィルタ: 10-500Hz)。得られた筋電図信号から個々の運動神経の活動へと分離するために CKC 法を用いた[5]。CKC 法によって得られた運動神経の活動のタイミング(pulse train)の間隔から Interspike interval を算出し、1 秒間あたりの活動頻度である発火頻度を算出した。

4. 研究成果

1. テーマ①: 発症初期(軽症例)の PD 患者を対象とした解析

漸増的な筋出力発揮中の筋活動分布を解析した結果、PD 患者の影響が強い側に関して、影響が弱い側や健常者の左右と比較して有意に RMS の値が高いことが視覚的かつ定量的に明らかとなった。また、筋活動分布の CV や entropy についても健常者や影響が弱い側と比較して異なる傾向を示すことが明らかになり、軽症例においても運動神経の活動に非対称性があることが示された(図 1)[6]。また、運動神経の詳細な活動解析を行ったところ、影響が強い側において活動頻度が有意に高値を示し、症状が重度な患者ほど活動頻度が高値を示すという正の相関関係が確認できた(図 2)[7]。これらの結果より、軽症例においても、運動神経活動の非対称性を検出でき、発症初期の運動神経系の活動異常を客観的に捉えることができることが明らかとなった。

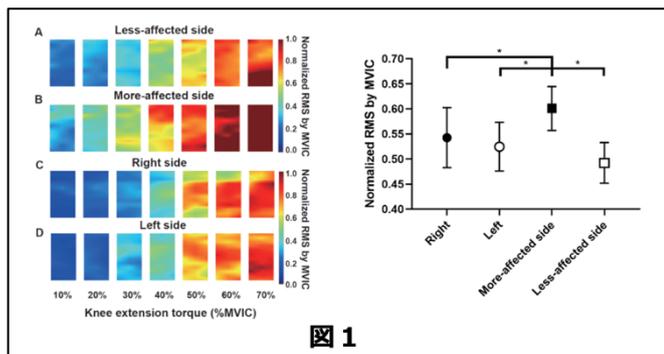


図 1

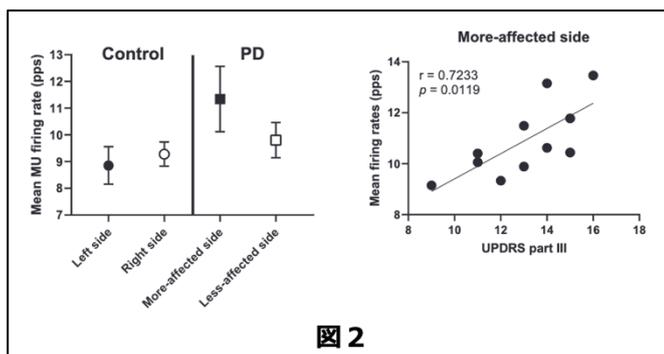


図 2

2. テーマ②: 軽症例～重症例を対象とした解析

軽症例～重症例を対象に解析を行った結果、軽症例の影響が弱い側では発火閾値と運動神経の発火頻度が負の相関を示すのに対して、症状が強くなるにつれて正反対の正の相関を示すことが明らかになった(図 3)。通常、運動神経はサイズの原理に従って活動することが知られており、サイズの小さな運動神経と比較してサイズの大きな運動神経は、少ない活動頻度で大きな張力を発揮することができることから、発火頻度と発火閾値は負の相関関係を示すことが知られている[8]。従って、図 3 の結果は、PD 患者は症状の進行と共にサイズの原理から逸脱した運動神経の活動を呈することが明らかになった。

3. テーマ③: 内服薬投与前後での解析

内服薬投与前後での運動神経の活動解析を行った結果、内服薬を投与することで運動神経の過剰な活動や、活動頻度の変動係数を有意に抑制できていることを定量的に評価する

ことができた(図4)。本知見は、内服薬の効果を定量的に判断できる評価手法として応用可能であることを示唆しており、今後は異なる内服薬の効果判定などへの応用を検討している。

4. テーマ④: PD患者とパーキンソン症候群を対象とした解析

PD患者とパーキンソン症候群を対象とした運動神経の活動解析を行った結果、PD患者は運動神経の活動に非対称性があるのに対して、進行性核上性麻痺などのパーキンソン症候群患者では、両側共にサイズの原理から逸脱した異常な運動神経の活動パターンを示すことが明らかになった(図5)。本研究では、日常生活が自立している軽症例のみを対象としていることから、発症初期におけるPD患者とパーキンソン症候群患者を鑑別する評価ツールとしての有用性が確認できた。

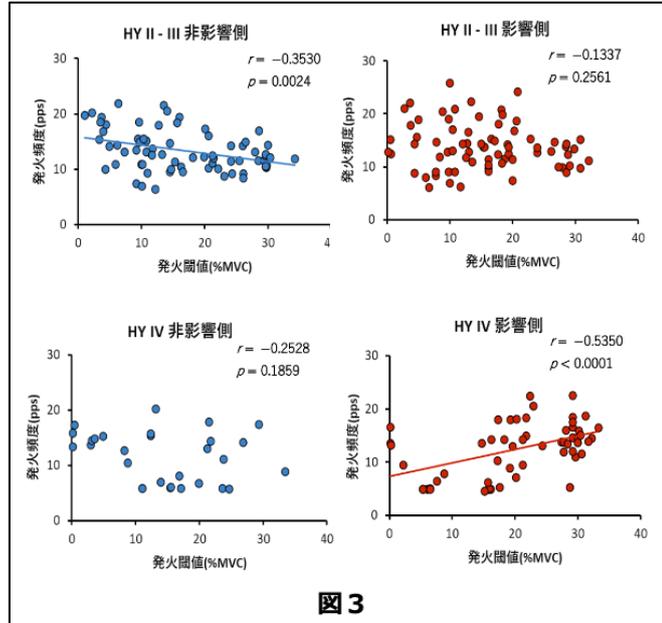


図3

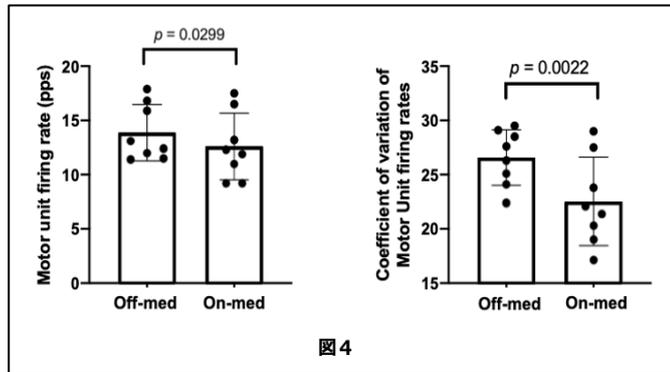


図4

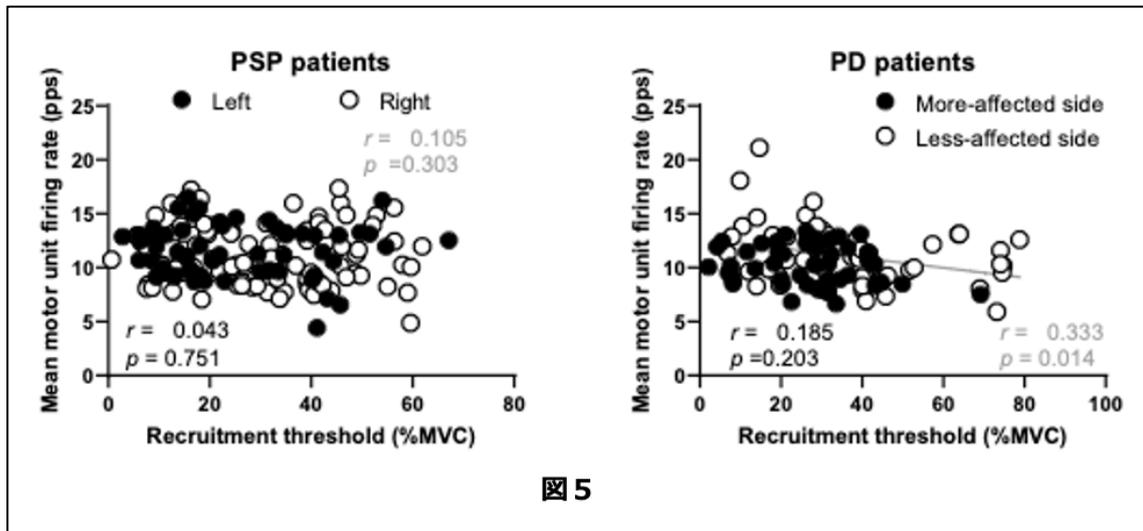


図5

引用文献

1. パーキンソン病. In: 難病情報センター [Internet]. [cited 31 May 2022]. Available: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/169>
2. Nishikawa Y, Watanabe K, Takahashi T, Kimura H, Maruyama H. The effect of medication on vastus lateralis muscle activation patterns in Parkinson's disease patients. *J Electromyogr Kinesiol.* 2018;42: 66–73.
3. Nishikawa Y, Watanabe K, Takahashi T, Hosomi N, Orita N, Mikami Y, et al. Sex differences in variances of multi-channel surface electromyography distribution of the vastus lateralis muscle during isometric knee extension in young adults. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117: 583–589.
4. Nishikawa Y, Watanabe K, Takahashi T, Orita N, Kimura H, Matsumoto M, et al. Spatial electromyography distribution pattern of the vastus lateralis muscle during ramp up contractions in Parkinson's disease patients. *J Electromyogr Kinesiol.* 2017;37: 125–131.
5. Holobar A, Minetto MA, Farina D. Accurate identification of motor unit discharge patterns from high-density surface EMG and validation with a novel signal-based performance metric. *J Neural Eng.* 2014;11: 016008.
6. Nishikawa Y, Watanabe K, Takahashi T, Maeda N, Maruyama H, Tanaka S, et al. Laterality of the activation of the vastus lateralis muscle in females with Parkinson's disease during the medication state compared with healthy controls. *J Integr Neurosci.* 2022;21: 40.
7. Nishikawa Y, Watanabe K, Holobar A, Maeda N, Maruyama H, Tanaka S. Identification of the laterality of motor unit behavior in female patients with parkinson's disease using high-density surface electromyography. *Eur J Neurosci.* 2021;53: 1938–1949.
8. De Luca CJ, Hostage EC. Relationship between firing rate and recruitment threshold of motoneurons in voluntary isometric contractions. *J Neurophysiol.* 2010;104: 1034–1046.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishikawa Y, Watanabe K, Holobar A, Maeda N, Maruyama H, Tanaka S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Identification of the laterality of motor unit behavior in female patients with Parkinson's disease using high-density surface electromyography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1938-1949
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.15099	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 該当する

1. 著者名 Nishikawa Yuichi, Watanabe Kohei, Takahashi Tetsuya, Maeda Noriaki, Maruyama Hirofumi, Tanaka Shinobu, Hyngstrom Allison	4. 巻 21
2. 論文標題 Laterality of the activation of the vastus lateralis muscle in females with Parkinson's disease during the medication state compared with healthy controls	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Integrative Neuroscience	6. 最初と最後の頁 040 ~ 040
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31083/j.jin2101040	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 該当する

1. 著者名 Nishikawa Yuichi, Watanabe Kohei, Holobar Ale?, Takahashi Tetsuya, Maeda Noriaki, Maruyama Hirofumi, Tanaka Shinobu, Hyngstrom Allison S	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between the Degree of Pre-Synaptic Dopaminergic Pathway Degeneration and Motor Unit Firing Behavior in Parkinson's Disease Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 6615 ~ 6615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s21196615	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 西川裕一
2. 発表標題 筋強剛に対する薬効の定量的評価の試み
3. 学会等名 第5回中四国パーキンソン病薬物治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川裕一
2. 発表標題 多チャンネル表面筋電図を用いた筋活動の可視化と定量化、神経筋電気刺激の臨床応用
3. 学会等名 トヨタ紡織包括連携Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishikawa Y, Takahashi T, Maruyama H, Kimura H
2. 発表標題 Quantitative assessment of abnormal muscle tone in Parkinson's disease patients using multi-channel surface electromyography.
3. 学会等名 International Society of Electromyography and Kinesiology 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川裕一，高橋哲也，丸山博文，Allison Hyngstrom
2. 発表標題 電気生理学的手法を用いたパーキンソン病患における運動症状を定量的に評価する試み
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川裕一、高橋哲也、丸山博文、Allison Hyngstrom
2. 発表標題 パーキンソン病の内服治療による筋活動変化を定量的に評価する試み
3. 学会等名 カテコールアミンと神経疾患研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川裕一
2. 発表標題 高密度表面筋電図法を用いたパーキンソン病患者の疾患特異的な運動単位発火動態の同定
3. 学会等名 計測自動学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川裕一
2. 発表標題 多点表面筋電図法による運動単位の可視化・数値化とその臨床応用
3. 学会等名 第10回TSC Night Webinar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井樹, 坂口寛幸, 内藤尚, 田中志信, 西川裕一
2. 発表標題 多点表面筋電図法によるパーキンソン病患者の第一背側骨間筋における運動単位活動異常の同定
3. 学会等名 日本生体医工学会北陸支部大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学理工研究域フロンティア工学系人間適応制御研究室ホームページ
<http://biomed.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

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 (Watanmabe Kohei)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Marquette University			
スロベニア	University of Maribor			