

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：21102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01510

研究課題名(和文)パーキンソン病の姿勢反射障害の定量評価方法開発とそれによる全身振動療法の効果判定

研究課題名(英文) Development of device for quantitative measurement of disequilibrium and evaluation of anti-parkinsonism effect of whole body vibration in Parkinson's disease

研究代表者

神成 一哉 (Kannari, Kazuya)

青森県立保健大学・健康科学部・教授

研究者番号：20241466

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)：パーキンソン病の主要症状である姿勢反射障害(転びやすさ)を定量的に評価する方法を開発した。

立位姿勢の健康青年、健康高齢者、およびパーキンソン病患者に後方外乱負荷(立っている体を急に後ろに引く)時にステッピングが生じる最小負荷重量を測定して姿勢反射障害の程度を数値化するとともに、後方外乱負荷時に生じる下肢や体幹の筋肉の活動様式を筋電図で解析した。パーキンソン病患者と健康高齢者において最小ステッピング重量の有意差はなかった。健康青年と健康高齢者での後方外乱負荷時の筋電図解析では、健康高齢者では前脛骨筋の活動が最も早い例が多かったが、健康高齢者の活動様式は多様で一定のパターンが認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病の主要症状の中で姿勢反射障害は転倒、骨折の原因となるため、定量的に評価して、その程度に応じて対策を検討することは非常に重要である。本研究は比較的簡便な方法で姿勢反射障害の定量化が可能であることを明らかにできたことで、通常の診療においてパーキンソン病患者の転倒のしやすさを判断し、それに合わせた対策をとることが可能となり、パーキンソン病患者のより安全な生活に貢献できる。また姿勢応答時の筋活動の様式が加齢や病気に伴い変化し、いくつかのパターンがあることが判明した。その変化のパターンに応じた転倒防止対策を考えることで、より適切な転倒防止対策をとることができるようになる。

研究成果の概要(英文)：Although postural instability is one of the major symptoms in Parkinson's disease (PD), there is no quantitative method for the measurement of this symptom. We developed a new apparatus for the measurement of postural instability, in which subjects were pulled backward with heavy bob while standing. Using this apparatus, we quantified the level of postural instability in healthy young adults, healthy aged adults, and patients with PD by measuring the minimal weight for backward stepping. There was no significant difference in the minimal weight for stepping between healthy aged adults and PD patients. Electromyographical analysis during backward perturbation revealed that the starting time of muscle activity was the fastest in the anterior tibialis muscle in most of healthy young adults, whereas typical temporal patterns in the muscle activity were not found in healthy aged adults.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 姿勢反射障害 定量的検査 全身振動療法

## 1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病の最も一般的な治療手段は薬物療法である。しかし病期の進行に伴い、しだいに薬物療法のみでは症状のコントロールが困難な状態になることが多いため、パーキンソン症状を改善させる新たな方法の開発が求められている。そのひとつとして近年全身振動刺激療法が試みられ、一定の改善効果が示されている。一方でパーキンソン症状に対する振動療法の効果は従来の理学療法による効果と同等あるいはプラセボ効果と同等とする報告もある。我々は従来の全身振動負荷の効果が不十分である理由として、振動周波数の設定に問題があるのではないかと考えた。

(2) 全身振動療法のルーツは 100 年以上前のシャルコーの発見にさかのぼる。シャルコーは馬車に揺られた患者のパーキンソン症状軽快を観察していることから、その際の振動周波数は数 Hz 以下の比較的遅めの周波数であったと思われる。それに対し近年のパーキンソン病患者への全身振動負荷は 6 - 25 Hz と比較的早い振動周波数を与えている。一般に早い周波数の振動刺激は筋紡錘を刺激して緊張性振動反射を引き起こし、筋活動に直接的影響を与える。一方で数 Hz 以下の遅い刺激では主に前庭系が刺激される。したがってシャルコーの場合と同じような遅い周波数の刺激を与えると早い周波数の刺激とは別の機序でパーキンソン症状を改善させる効果を有すると考えられる。

(3) この発想に基づいて我々は科研費の挑戦的萌芽研究(課題番号 24650323、前庭系刺激によるパーキンソン病の姿勢反射障害改善効果、H24~H26)を獲得し、1 Hz 以下の遅い周波数で全身を振動させることのできる自動ロッキングチェアを作成してパーキンソン病患者に適用し、固縮を中心としたパーキンソン症状の改善がみられることを明らかにした(神成一哉, 他, 青森県立保健大学雑誌 15: 21-25, 2014)。特記すべき事項として、一部の患者では前屈姿勢の著明な改善が認められた。すなわち自動ロッキングチェアによる全身振動刺激は姿勢異常や転倒などのパーキンソン症状に対してこれまでの治療法では実現できなかった改善効果を得られると期待できる。

(4) 姿勢反射障害は転倒やそれによる骨折などから寝たきり状態につながりやすく、振戦や固縮以上にパーキンソン病患者の ADL を低下させる重要な要因となるが、姿勢反射障害の定量的測定方法は存在せず、その病態生理もいまだ十分に解明されていない。固縮と姿勢反射障害は、中枢からの運動制御の異常を反映した、他動的な動きに対する当該筋の過剰な反応と考えられる。具体的には、伸張反射は正常と変わらないものの、パーキンソン病では過剰な長潜時反射反応が認められる。パーキンソン病の上部でみられる長潜時反射の異常が下部においても生じていると考えれば、下部の長潜時反射の異常を電気生理学的に測定することで姿勢反射障害を定量的に評価できる可能性がある。姿勢反射障害の定量装置での計測と自動ロッキングチェアによる前庭刺激を組み合わせれば、パーキンソン病における前庭系の役割の病態生理学的理解が深まると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究課題の申請時における研究目的として以下の3点を挙げた。

(1) 長潜時反射の原理を応用した姿勢反射の定量的測定装置を開発して姿勢反射障害を客観的な評価を可能とする。

(2) 我々が挑戦的萌芽研究において作成した自動ロッキングチェアに対して振動刺激方法の改良を行い、最大の効果を得られる振動刺激方法を確立して、多数例のパーキンソン病患者に長期間の振動刺激を与え、パーキンソン症状改善効果を確認することで、遅い周波数の全身振動療法をパーキンソン病治療の新たな手段のひとつとして確立させる。

(3) 振動刺激による姿勢反射障害に対する影響を定量的に測定し、姿勢反射障害と前庭機能との関係を解析することでパーキンソン病の姿勢反射障害の病態生理を確認解明する。

## 3. 研究の方法

(1) パーキンソン病の姿勢反射障害を評価する標準的方法であるブルテストを模して、立位の被検者を後方から重錘を用いて急速に牽引する装置を作成した(図1, 2)。重錘を乗せるためのカゴをつなげた紐を用意し、この紐を後面に取り付けたベストを立位姿勢の被検者に着用させ、カゴを滑車を介して後方に吊し、カゴが床から 30 cm の高さの状態而立位平衡状態を保たせた。カゴの裏と胸骨部に加速度計を貼付し、それぞれ外乱負荷開始時間と体動開始時間を測定した。下肢および体幹の筋に電極を付けてワイヤレス筋電センサにてそれぞれの筋の表面筋電図を記録した。立位を保持している被検者に対し、後方のカゴに重錘を乗せることで急速な後方外乱負荷を与え、その際に生じる立位保持時およびステップング反応時の体動と筋活動の変化を観察した。以後の研究は基本的にこの装置を用いて行い、実験ごとに被検者(健康青年, 健康高齢者, パーキンソン病患者), 被検筋の種類(下肢筋のみ, 状態筋の追加), 課題(予告の有無,

二重課題の有無)などをその都度変えて結果を解析した。

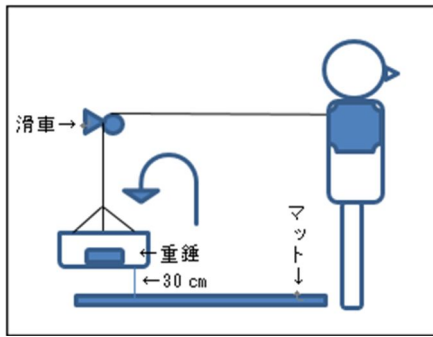


図1 後方外乱負荷装置の概要

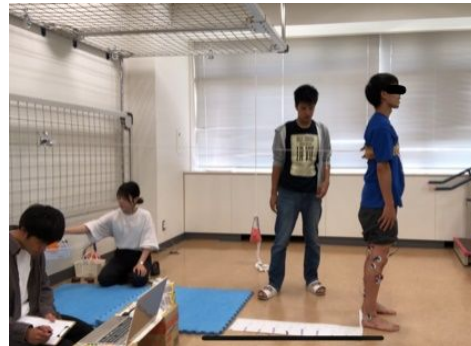


図2 実験の実際

(2) 負荷重量を少しずつ増やして、かろうじて後方ステップが生じる負荷重量(最小ステップ重量)を測定し、外乱に対する平衡機能の定量化が可能かどうかを判定した。

(3) 健常高齢者とパーキンソン病患者に後方重量負荷試験を行い、この方法によってパーキンソン病の姿勢反射障害を定量化できるかどうかを調べた。

(4) 計算課題を与えた場合(二重課題試験)と、課題がない場合の負荷重量に違いが生じるかどうかを調べた。

#### 4. 研究成果

(1) 健常青年における研究。対象：健常青年13人(21.7±0.6歳)。測定：最小ステップ重量の計測と下腿筋の筋電図計測。結果：最小ステップ重量は1.86±0.16kgであった。各種身体計測との比較で優位な相関を示す項目はなかった。また、この後数回の健常青年を対象とした同様の検討にても最小ステップ重量は1.8kg前後で一定していた。結論：最小ステップ重量を測定することで後方外乱負荷に対する姿勢保持能力の程度を定量化が可能であることが分かった。(2016年10月、第10回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンスで発表)

(2) パーキンソン病患者に対する研究。対象：後方外乱負荷時の最小ステップ重量の足底と、下腿筋の筋電図活動の観察。パーキンソン病患者8名と健常高齢者6名。方法：結果：健常高齢者とパーキンソン病患者の最小ステップ重量はほぼ同じで、また患者のパーキンソン症状の重症度やプルテストとの相関も見られなかった。考察：患者の重症度が比較的軽度であったために差が出なかった可能性がある。(2018年10月、International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disordersで発表)

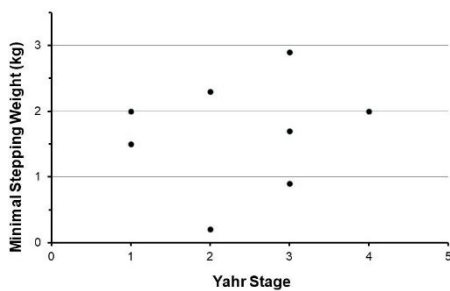


図3 ヤールの重症度ステージと最小ステップ重量の関係

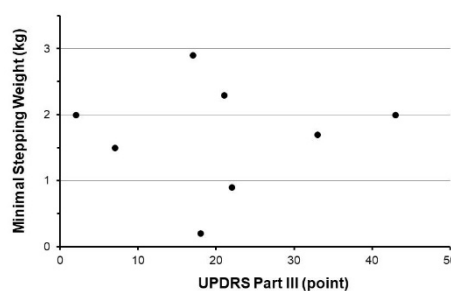


図4 パーキンソン症状(UPDRS Part 3)と最小ステップ重量の関係

(3) 健常青年における後方外乱負荷時の体幹と下肢の筋活動パターン。対象と方法：健常青年11人に後方外乱負荷を与え、体幹筋および下肢筋の筋活動様式を観察した。結果：外乱負荷後の筋活動開始順序に規則性はみられなかったものの、前脛骨筋が最も早く活動開始した場合が全体の67%で最多であった。前脛骨筋活動開始時間は体動開始時間よりも有意に早かった(p<0.01)。また、体動開始時間と前脛骨筋活動開始時間には有意な負の相関がみられた(p<0.01)。結論：ステップ反応時には体動開始を指標として筋活動が生じているのではなく、また姿勢保持のために足関節戦略と予測的姿勢制御が混在していた可能性がある。(2019年7月、第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンスで発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kazuya Kannari, Masumi Satomura, Junpei Tsuji, Nozomi Yamaya	4. 巻 25
2. 論文標題 Quantitative assessment of postural instability by measuring minimal weight load for stepping reaction in pull test.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 424-424
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 相馬明果、成田健人、西山ひかり	4. 巻 17
2. 論文標題 立位姿勢の体幹に後方外乱負荷を与えた際の 体幹・下肢の筋活動パターン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 公立大学法人青森県立保健大学健康科学部理学療法学科 平成30年度 卒業論文集	6. 最初と最後の頁 19-24
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 Kazuya Kannari, Hitoshi Kato, Natsumi Chiba, Kazuya Mizuguchi	4. 巻 24
2. 論文標題 Development of an apparatus for the quantitative assessment of pull test in Parkinson's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 556-556
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 里村菜摘, 辻 純平, 山谷愛望	4. 巻 16
2. 論文標題 後方への外乱刺激に対する姿勢応答	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 公立大学法人青森県立保健大学健康科学部理学療法学科 平成29年度 卒業論文集	6. 最初と最後の頁 19-24
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 Morita H, Kannari K	4. 巻 28
2. 論文標題 Reliability and validity assessment of an apathy scale for home-care patients with Parkinson's disease: a structural equation modeling analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Phys Ther Sci	6. 最初と最後の頁 1724-1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.28.1724	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 加藤 仁, 千葉 なつ美, 水口 和也	4. 巻 15
2. 論文標題 外乱負荷時の立位バランス能力定量化の試み～ステッピング反応の有無における姿勢応答の変化～	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 公立大学法人青森県立保健大学健康科学部理学療法学科 卒業研究論文集	6. 最初と最後の頁 23-28
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 大見 昂, 小向愛介, 滝沢有加	4. 巻 18
2. 論文標題 立位上体に対する後方外乱負荷時の 下肢・体幹の筋活動様式	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 公立大学法人青森県立保健大学健康科学部理学療法学科 卒業研究論文集	6. 最初と最後の頁 19-24
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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 K. Kannari, S. Koseki, C. Narita, S. Sugo
2. 発表標題 The difference in posture reaction against backward perturbation between patients with Parkinson's disease and healthy controls.
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関紗矢佳, 神成一哉, 里村茉純, 山谷愛望
2. 発表標題 パーキンソン病患者と健常高齢者における後方外乱負荷に対する姿勢戦略の違い
3. 学会等名 第12回パーキンソン病運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Kannari, Hitoshi Kato, Natsumi Chiba, Kazuya Mizuguchi
2. 発表標題 Development of an apparatus for the quantitative assessment of pull test in Parkinson's disease.
3. 学会等名 3rd Congress of the European Academy of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神成一哉, 加藤 仁, 千葉なつ美, 水口和也
2. 発表標題 プルテスト定量装置の開発と健常者の反応
3. 学会等名 第11回パーキンソン病運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神成一哉, 尾崎 勇, 葛西祥規, 荒澤 隼, 高橋悠太, 黒沢忠輝
2. 発表標題 姿勢反射障害定量化の試み
3. 学会等名 第10回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस (MDSJ)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 神成一哉, 相馬明果, 成田健人, 西山ひかり
2. 発表標題 ブルテストを模して立位姿勢健常者に後方外乱負荷時の体幹・下肢の筋活動パターン
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019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
研究分担者	黒沢 忠輝 (Kurosawa Tadateru)  (40259792)	八戸工業高等専門学校・その他部局等・講師  (51101)	
研究分担者	岩月 宏泰 (Iwatsuki Hiroyasu)  (50184891)	青森県立保健大学・健康科学部・教授  (21102)	
研究分担者	尾崎 勇 (Ozaki Isamu)  (90241463)	青森県立保健大学・健康科学部・教授  (21102)	