

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：32309

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01465

研究課題名（和文）神経変性疾患の高次脳機能障害と運動障害への相乗効果を目指したリハビリプログラムの構築

研究課題名（英文）Construction of a rehabilitation program aiming at synergistic effects on the higher brain dysfunction and the movement disorders of neurodegenerative diseases

研究代表者

宗宮 真 (Sohmiya, Makoto)

群馬パース大学・リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：20302474

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病の前頭葉機能と運動障害に対するリハビリテーション効果との関連を、Frontal assessment battery(FAB)、三次元動作解析装置、動的重心動揺計により検討した。リハビリテーション後、FAB高値群では、重心の総移動距離、第7頸椎(C7)マーカーの総移動距離、最大移動距離、前後方への最大速度の有意な減少を認めた。FABスコアはC7マーカーの最大移動距離の減少と有意な相関を示した。多重ロジスティック回帰分析による検討で、FABスコアはC7マーカーの最大移動距離と前方への最大速度の減少の予測因子だった。また、歩行と姿勢反射の改善との有意な相関がFAB高値群で認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経変性疾患の治療において、リハビリテーションは重要な位置を占めている。この中で、パーキンソン病は主なリハビリテーションの対象疾患であるが、リハビリテーション効果は症例ごとに異なる。効果が見られやすい症例の特徴を把握し、早期にリハビリテーション介入することは疾患の予後にとって重要である。この研究では、動作解析と前頭葉機能評価を組み合わせることで、高次脳機能障害の中の前頭葉機能障害と運動障害に対するリハビリテーション効果との関連を調べ、リハビリテーションプログラムを構築するにあたって有用な評価について報告した。

研究成果の概要（英文）：The relationship between frontal lobe function and the rehabilitation effect on movement disorders in Parkinson's disease was investigated using a Frontal assessment battery (FAB), a three-dimensional motion analysis system and an inclination and horizontal stimulation system. After rehabilitation, total displacement of the center of gravity (COG), total anterior-posterior (AP) displacement of the spinous process of the 7th cervical vertebra (C7) marker, maximum AP displacement of the C7 marker, maximum anterior speed of the C7 marker, and maximum posterior speed of the C7 marker. FAB score was significantly correlated with change in maximum AP displacement of the C7 marker. Multivariate logistic regression analysis showed FAB score was the only predictor of improvement in total AP displacement and maximum AP displacement of the C7 marker. In addition, a significant correlation between the improvement of gait disturbance and postural instability was observed in the high FAB group.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 脳神経疾患 医療・福祉

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患のうち、パーキンソン病や脊髄小脳変性症では、歩行や日常生活動作の維持、転倒予防などを目的として、運動障害に対するリハビリテーションが行われている。特に最も患者数の多い神経変性疾患のひとつであるパーキンソン病において、我々の研究を含めリハビリテーション効果に関する報告 (Wada N, Sohmiya M, et al. Immediate positive effects of physical therapy on gait disturbance in patients with Parkinson disease. *Phys Ther Rehabil.* 2014) がある。

一方、動作解析の手法として、三次元動作解析装置が用いられている。これは計測カメラにより得られた体表マーカー映像を3次元座標に変換するシステムであり、歩行や日常生活動作の軽微な変化について、介入の前で再現性のある鋭敏な検出を行うことができる。このシステムでは、歩行に関するパラメーター (歩調・歩行速度・重複歩距離・歩幅距離・単脚支持時間・両脚支持時間・歩隔、動作時の膝関節・股関節・足関節・肩関節などの各関節の関節可動域、体幹の前傾角度) や外乱に対する動揺の変化を観察するための体表マーカー (前頭部、頭頂部、肩峰、第7頸椎棘突起、第1仙椎、肘関節、大転子、膝関節、足関節外踝など) の上下方向 (Z軸) 及び左右方向 (X軸) の移動距離、速度、加速度が計測可能である。この解析手法により、我々はパーキンソン病 (Sohmiya M, Wada N, et al.: Immediate effects of physical therapy on gait disturbance and frontal assessment battery in Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*, 2013)、脊髄小脳変性症 (和田直樹、宗宮真 他、第45回日本リハビリテーション医学会、2008)、人工膝関節置換術施行後 (Chang QZ, Sohmiya M, et al.: Alternation of trunk movement after arthroplasty in patients with osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sci*, 2011) の症例で計測を行い、報告してきた。

神経変性疾患は運動障害だけでなく、高次脳機能障害が認められる。特に、パーキンソン病では、注意障害、認知処理能力低下、視空間認知能力低下、前頭葉機能・遂行機能障害が知られている。我々は、このうち前頭葉機能障害に着目し、Mini-mental state examination (MMSE) が正常範囲にあるパーキンソン病患者に Frontal assessment battery (FAB) を施行し、同じ重症度の群内にある症例でも FAB が 9-18 (満点 18) と幅広く分布することを見出した。これに加え、FAB 低値群では歩行に対するリハビリテーション効果が認められないが、FAB 高値群では、統計上歩行パラメーターの改善が認められることを報告した (Sohmiya M, et al. *Geriatr Gerontol Int*, 2013)。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、リハビリテーションの効果と疾病に起因する高次脳機能障害との関連を三次元動作解析装置や動的重心動揺計検査などの計測機器、前頭葉機能評価などを用いて明らかにするとともに、有効なリハビリテーションプログラムについて検討することである。

### 3. 研究の方法

(1) 外来通院中のパーキンソン病患者を対象とし、書面にて本研究への同意を得た。すべての対象者に対し、脳神経内科専門医による問診および神経学的診察を行い、年齢・性別・身長・体重・罹病期間・臨床症状・診断基準への合致・Yahr 分類による重症度・Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、抗パーキンソン病薬の内服状況などについてデータを収集した。On-off 現象を示す患者は対象から除外した。前頭葉機能評価のために FAB を、認知機能全般の評価のために、Mini-mental state examination (MMSE) を施行した。

(2) リハビリテーション開始前の評価として、動的重心動揺計を用いた外乱刺激による重心動揺のデータを収集するとともに、歩行および外乱刺激時の体幹マーカーの移動について三次元動作解析装置を用いて評価を行った。理学療法 (ストレッチ : 主に体幹や下肢をターゲットにした訓練、筋力強化訓練 : 主に股関節・膝関節をターゲットにした低強度の等運動性訓練、バランス訓練 : 柔らかいマット上での立位保持、四つ這いで一方の上肢を挙上と同時に反対側の下肢を挙上、ボールを用いたレクリエーション : 座位や立位で異なる大きさや重さのボールを投げたり受けたりする、外的聴覚的キューを用いた歩行訓練 : 音楽やメトロノームに合わせての歩行) を約 30 分行った後、即時効果を評価するため、再度、動的重心動揺計と三次元動作解析装置を用いてリハビリテーション開始前と同じ評価を行った。

(3) 三次元動作解析装置から得られる評価項目は次のとおりである。歩行に関するパラメーター (歩調・歩行速度・重複歩距離・歩幅距離・単脚支持時間・両脚支持時間・歩隔、動作時の膝関節・股関節・足関節・肩関節などの各関節の関節可動域、体幹の前傾角度)、外乱刺激による体幹の動揺については、体幹マーカーの1つである第7頸椎棘突起のマーカーを指標とし、前後

方向の総移動距離、前後方向の最大移動距離、前方への最大速度、後方への最大速度について計測した。動的重心動揺計検査を用いて、重心総移動距離について計測した。

(4) 統計学的検討は、FAB 高値群 $\geq 13$ 群と FAB $< 13$ 群に分けて、前頭葉機能障害の違いによるリハビリテーション効果の差について検討を行った。理学療法前後の比較には、Wilcoxon 順位和検定、歩行障害のパラメーターと外乱刺激による体幹動揺のパラメーターとの相関を含めて、測定結果間の相関については、Spearman 相関係数、対応のない2群間の比較については、Mann-Whitney U 検定を用いた。リハビリテーションの即時効果を予測する因子を検討するために、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた。予測因子として、年齢、罹病期間、Hoehn-Yahr 分類、LED(levodopa equivalent dose)、UPDRS の4つのパート、MMSE スコア、FAB スコアを含めた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 結果

① 収集した臨床情報について、FAB 高値群と FAB 低値群を比較すると、FAB スコアを除いて、有意な差を認めなかった。FAB のサブスコアを検討すると、FAB 低値群では、「抑制コントロール」、「環境に対する被影響性」において有意な低下が認められた(表1)。

表 1. パーキンソン病患者の臨床像と FAB スコア

	全例 (12 例)	FAB 高値群 (6 例)	FAB 低値群 (6 例)	p 値
男性 / 女性	5 / 7	2 / 4	3 / 3	n.s.*
年齢 (歳)	70.1 $\pm$ 5.5	69.0 $\pm$ 6.8	71.2 $\pm$ 3.3	n.s.**
身長 (cm)	156.3 $\pm$ 8.5	157.5 $\pm$ 9.8	155.2 $\pm$ 6.9	n.s.**
体重 (kg)	52.7 $\pm$ 9.2	53.7 $\pm$ 11.6	51.7 $\pm$ 5.8	n.s.**
罹病期間 (年)	10.5 $\pm$ 6.8	7.5 $\pm$ 3.3	13.5 $\pm$ 8.1	n.s.**
Yahr 分類 (Hoehn-Yahr 3/4)	10 / 2	6 / 0	4 / 2	n.s.*
抗パーキンソン病薬 (mg/day)				
LED	610.8 $\pm$ 210.8	624.8 $\pm$ 197.1	597.9 $\pm$ 223.7	n.s.**
L-dopa / decarboxylase inhibitor	366.7 $\pm$ 119.6 (12 例)	358.3 $\pm$ 148.4 (6 例)	375.0 $\pm$ 80.4 (6 例)	n.s.**
Pergolide mesilate	0.63 $\pm$ 0.01 (5 例)	0.75 $\pm$ 0.02 (2 例)	0.54 $\pm$ 0.01 (3 例)	n.s.**
Cabergoline	2.3 $\pm$ 1.0(7 例)	2.7 $\pm$ 0.9 (3 例)	2.2 $\pm$ 1.3 (4 例)	n.s.**
Bromocriptine mesilate	2.0 $\pm$ 0.0 (1 例)	2.0 $\pm$ 0.0 (1 例)	0.0 $\pm$ 0.0 (0 例)	n.s.**
Amantadine hydrochloride	131.3 $\pm$ 34.8 (8 例)	150.0 $\pm$ 0.0 (4 例)	112.5 $\pm$ 41.5 (4 cases)	n.s.**
Deprenyl	4.4 $\pm$ 2.1 (8 例)	5.0 $\pm$ 2.5 (4 例)	3.8 $\pm$ 1.3 (4 例)	n.s.**
Trihexyphenidyl hydrochloride	4.0 $\pm$ 2.0 (2 例)	6.0 $\pm$ 0.0 (1 例)	2.0 $\pm$ 0.0 (1 例)	n.s.**
UPDRS				
パート 1	1.5 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 1.3	n.s.**
パート 2	11.7 $\pm$ 6.9	9.0 $\pm$ 3.9	14.3 $\pm$ 8.2	n.s.**
パート 3	21.6 $\pm$ 9.6	21.3 $\pm$ 10.4	21.8 $\pm$ 8.6	n.s.**
パート 4	2.4 $\pm$ 2.3	1.8 $\pm$ 1.3	3.0 $\pm$ 2.8	n.s.**
総 MMSE スコア	28.5 $\pm$ 1.8	28.8 $\pm$ 1.9	28.2 $\pm$ 1.7	n.s.**
FAB スコア				
類似性 (概念化)	1.6 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 1.3	n.s.**
語の流暢性 (柔軟性)	2.2 $\pm$ 0.8	2.2 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.9	n.s.**
運動系列 (運動プログラミング)	2.8 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 0.0	2.5 $\pm$ 0.8	n.s.**
葛藤指示 (干渉刺激に対する感受性)	2.8 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.0	2.5 $\pm$ 0.5	n.s.**
GO/NO-GO (抑制コントロール)	1.5 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.9	< 0.01**
把握行動 (環境に対する被影響性)	2.5 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.4	< 0.05**
合計スコア	13.3 $\pm$ 2.2	15.0 $\pm$ 1.4	11.5 $\pm$ 1.4	< 0.005**

FAB: Frontal Assessment Battery, LED: levodopa equivalent dose, UPDRS: Unified Parkinson's disease Rating Scale, MMSE: Mini-Mental State Examination, 平均  $\pm$  標準偏差, n.s. = 有意差なし, 統計: \* Chi-square test, \*\* Mann-Whitney U-test,

② 動的重心動揺計検査により得られた重心総移動距離については、FAB 高値群で、リハビリテーション後に減少した。一方、FAB 低値群では、有意な変化を認めなかった。第7頸椎棘突起 (C7) のマーカーを指標とした前後方向の総移動距離、最大移動距離、前方・後方への最大速度は、FAB 高値群では、リハビリテーション後に減少した。これに対して、FAB 低値群では、有意な変化を認めなかった(表2)。

表 2. 理学療法前後の姿勢安定性パラメーターの変化

	FAB 高値群 (6 例)	p 値	FAB 低値群 (6 例)	p 値
重心総移動距離(cm)	58.4 $\pm$ 83.7	< 0.05	5.0 $\pm$ 28.5	n.s.
第7頸椎マーカーの総移動距離(cm)	158.5 $\pm$ 299.3	< 0.05	4.2 $\pm$ 98.0	n.s.
第7頸椎マーカーの最大移動距離(cm)	17.2 $\pm$ 19.0	< 0.005	-4.0 $\pm$ 24.8	n.s.
第7頸椎マーカーの前方への最大速度 (cm/s)	23.8 $\pm$ 40.1	< 0.05	-6.8 $\pm$ 37.2	n.s.
第7頸椎マーカーの後方への最大速度(cm/s)	32.5 $\pm$ 42.1	< 0.01	17.5 $\pm$ 44.7	n.s.

FAB: Frontal Assessment Battery, Mean  $\pm$  SD, n.s. = 有意差なし, 統計: Wilcoxon matched pairs signed rank Test

③ FABスコアと第7頸椎マーカークの前後方向への最大移動距離のリハビリテーション前後の差(変化量)との相関を検討したところ、有意な相関が認められた(表3、図)。また、FABスコアと第7頸椎マーカークの前方への最大速度のリハビリテーション前後の差(変化量)との相関を検討したところ、有意な相関が認められた(表3)。

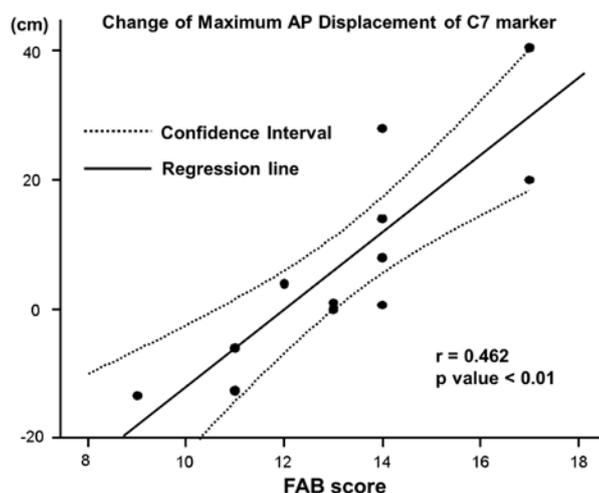
表3. 理学療法前後の姿勢安定性パラメーターの変化とFABスコアの相関

	相関係数	p 値
重心総移動距離(cm)	0.094	n.s.
第7頸椎マーカークの総移動距離(cm)	0.305	n.s.
第7頸椎マーカークの最大移動距離(cm)	0.462	< 0.01
第7頸椎マーカークの前方への最大速度(cm/s)	0.390	< 0.05
第7頸椎マーカークの後方への最大速度(cm/s)	0.268	n.s.

FAB: Frontal Assessment Battery, Mean ± SD, n.s. = 有意差なし, 統計: Spearman's rank order correlation coefficient

図 FABスコアと第7頸椎マーカークの最大移動距離の理学療法前後での変化量の相関

統計: Spearman's rank order correlation coefficient  
Confidence Interval: 信頼区間, Regression line: 回帰直線, r: 相関係数



④ 多変量ロジスティック回帰分析を用いたリハビリテーションの即時効果の予測では、FABスコアのみが第7頸椎マーカークの前後方向への総移動距離および最大移動距離の減少の予測因子だった。また、第7頸椎マーカークの前方への最大速度の減少の予測因子でもあった。MMSEスコアは第7頸椎マーカークの前方・後方への最大速度の減少、UPDRSパート3(姿勢・姿勢安定性の評価を含む)は重心総移動距離の減少、LEDは第7頸椎マーカークの前方への最大速度の減少の予測因子だった(表4)。

表4. 姿勢不安定性に対する理学療法効果を予測するステップワイズロジスティックモデル

	FAB スコア		MMSE スコア		UPDRS part 3 スコア		LED	
	p value	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)
重心総移動距離	n.s.		n.s.		0.026	1.046 (0.903-1.212)	n.s.	
第7頸椎マーカークの総移動距離	0.045	1.268 (0.708-2.270)	n.s.		n.s.		n.s.	
第7頸椎マーカークの最大移動距離	0.0002	5.713 (0.801-40.758)	n.s.		n.s.		n.s.	
第7頸椎マーカークの前方への最大速度	0.044	1.445 (0.525-3.978)	0.010	2.077 (0.806-5.353)	n.s.		0.043	1.005 (0.996-1.015)
第7頸椎マーカークの後方への最大速度	n.s.		0.017	1.385 (0.699-2.742)	n.s.		n.s.	

FAB: Frontal Assessment Battery, MMSE: Mini-Mental State Examination, UPDRS: Unified PD Rating Scale, LED: levodopa equivalent dose, OR: オッズ比, CI: 95% 信頼区間, n.s. = 有意差なし

⑤ 歩行障害のパラメーターと外乱刺激による体幹動揺のパラメーターとの相関について検討したところ、全例および FAB 14 未満の群での検討では、重心総移動距離の減少と歩行速度や重複歩距離の増加との間に相関が認められなかった。これに対して、FAB 14 以上の群では、両者の間に相関が認められた。

⑥ そのほか、動的重心動揺計による検討で、全例および FAB 14 未満の群では、単位面積軌跡長や外周面積の減少が認められなかった。これに対して、FAB 14 以上の群では、リハビリテーション後に減少が認められた。また、歩行に関して個々の症例を検討したところ、歩行速度や重複歩距離（歩幅距離）の増加が認められた症例は、FAB 14 以上の症例であり、12 以下では認められなかった。

## (2) 考察

パーキンソン病患者の歩行障害および姿勢反射障害は進行とともに顕在化し、リハビリテーション効果が認め難くなる。経過とともに非運動症状である前頭葉機能障害が出現し、これが軽度の時期はリハビリテーション効果が認められるが、進行すると大脳基底核-前頭葉回路の障害が顕在化し、歩行障害 (Sohmiya M, et al. Geriatr Gerontol Int, 2013) や姿勢反射障害に対するリハビリテーション効果が得られにくくなると考えられた。

通常診察や重症度などの評価スケールでは、効果の予測は困難であるが、今回の検討から、前頭葉機能評価がパーキンソン病の運動障害に対するリハビリテーション効果を予測する因子となり、有効な症例を見出すための評価ツールとなり得ると考えられた。

リハビリテーションを導入するにあたって、開始前や経過中に FAB を含めた前頭葉機能障害の評価を実施することにより、効果の予測を行い、歩行障害や姿勢反射障害に対する効果を個別に判断することができ、リハビリテーションプログラムの立案に役立つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoko Suzuki, Shingo Kawakami, Minako Yamada, Makoto Sohmiya, Ken Shibuya, Nobuya Maeda	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical effects of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion for severe bacterial meningitis: A series of 10 cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 823-832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ccr3.2756	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 -

1. 著者名 Makoto Sohmiya, Naoki Wada, Koichi Okamoto, Kenji Shirakura	4. 巻 5
2. 論文標題 Immediate effects of physical therapy on postural instability and frontal lobe dysfunction, as indicated by Frontal Assessment Battery score, in Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Therapy and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7243/2055-2386-5-10	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宗宮 真
2. 発表標題 脳卒中の基礎知識 - 病態・症状・画像診断・治療について -
3. 学会等名 社会福祉法人ほたか会介護研修センター研修会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宗宮 真
2. 発表標題 医療的ケア研修 脳卒中の基礎知識
3. 学会等名 社会福祉法人ほたか会介護研修センター研修会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗宮真
2. 発表標題 脳画像を診るときの着眼点～高次脳機能障害との関連～
3. 学会等名 2019年度榛名荘病院リハビリテーション研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宗宮真
2. 発表標題 高齢者の摂食嚥下障害
3. 学会等名 第46回ほたかりハビリテーション懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大竹 弘哲, 宗宮 真, 田澤 昌之
2. 発表標題 ICU 入院例に対する干渉波電流型低周波治療器を用いた嚥下訓練
3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 和田直樹、竹島慎一、川手信行、笠井史人、仲保徹、田中聡一、早乙女貴子、宗宮真、大竹弘哲、宮口琢磨、白田滋、先崎章、野崎園子、山口晴保、花山耕三、江藤文夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 320 (141 - 169)
3. 書名 神経疾患のリハビリテーション	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------