

平成21年3月25日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18500401

研究課題名（和文）パーキンソン病の認知リハビリテーションの開発

研究課題名（英文）Development of the Cognitive Rehabilitation for Parkinson's Disease

研究代表者

赤松 智子（AKAMATSU TOMOKO）

佛光大学・保健医療技術学部・教授

研究者番号：80283662

研究成果の概要：

携帯型パーソナルコンピューターを利用して視覚、聴覚、混合刺激条件下における選択反応課題を施行し、パーキンソン病患者の認知情報処理機能の特性を検討した。パーキンソン病患者は、視覚刺激の影響を受けやすく、習慣的な行動を覆す要求に対しては誤り行動をおこし易い傾向があることが判明した。リハビリテーションプログラムを作成する際には、視覚刺激を利用し、習慣性であり、意思行為に逆行しない状況下で学習できる配慮が必要である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,100,000	0	2,100,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	420,000	3,920,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション科学、作業療法学、認知リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; 以下PD) は、日本では難病と呼ばれる特定疾患に指定されており、厚生労働省では「難病対策要綱」を作成し、1. 調査研究の推進、2. 医療施設の整備、3. 医療費の自己負担の軽減、4. 地域における保健医療福祉の充実・連携、5. QOLの向上を目指した福祉施設の推進を挙げているが、具体策については

模索中の段階であり戦略的な対策が必要である。PDに対する治療は、薬物療法が中心である。また、慢性進行性の疾患であることから、病気の進行とともに医療費や介護などの経済的および人的な負担は避けられない。つまり、早期の段階から医学的根拠に基づいたリハビリテーションが必要である。また、特定疾患の中でも、神経疾患では我が国において、PD患者の申請数は多く、上位を占め

ており、国の経済的な負担も考慮すると極めて緊急性が高い。PD治療のガイドラインは既に報告されているが、リハビリテーションについては運動療法が中心に述べられており、その内容は詳細には触れられていない。

PDは、大脳基底核内部の黒質-線条体系ドパミン神経の変性から始まり、基底核-前頭葉ループにおいて障害を来し、運動機能障害以外に精神機能や認知機能においても何らかの障害が生じる疾患である。よって、PDのリハビリテーションは、運動障害のみならず、精神、認知機能の問題も含めたプログラム作りが必要である。また、遺伝性のPDには20代発症の若年性PDもいることから、個別の症状に応じたプログラムを立案することが要求される。つまり、病態と個人の状態を考慮したリハビリテーションアルゴリズムの開発は、非常に重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PDの認知情報処理過程について神経科学的に検証するとともに、PDの精神、認知機能の特性を取り入れた認知リハビリテーションプログラムを立案した後に、PD患者に対して施行し、その効果について検討し、PDのリハビリテーションアルゴリズムの開発に役立てることである。

3. 研究の方法

(1)対象

PDと診断され、抗PD薬を1年以上服用しているPD患者30名(男性14名、女性16名、40~74歳;平均年齢 60.4 ± 9.8 歳)で、平均教育年数は、 13.5 ± 3.2 年であった。臨床症状は、Hohen and Yahrの分類ではStage III(平均 2.3 ± 0.5)以下であり、発症後の経過年数は 9.2 ± 6.6 年であった。PD患者は、抗PD薬を服用し、薬効ピーク時に検査を試行した。Unified Parkinson Disease Rating Scale(以下;UPDRS) on時の平均スコアは 29.2 ± 12.2 、off時の平均スコアは 36.8 ± 12.9 であった。

健常対照者(healthy controls、以下;HC)は、20名(男性6名、女性14名、40~68歳;平均年齢 58.6 ± 7.2 歳)で、平均教育年数は 12.7 ± 2.3 年であった。明らかな認知機能障害や過去に脳血管性障害など中枢神経疾患既往のある者は除外した。

男女の割合および、年齢、教育歴では、PD群とHC群間に統計学的に有意な差は認められなかった。対象者は全て、右利きの者を対象とした。

(2)神経心理学評価

神経心理学検査としては、Mini-mental State Examination(以下;MMSE)、Wechsler

Adult Intelligence Scale-Revised(以下;WAIS-R)を実施した。遂行機能測定には、言語性として語義流暢性(Semantic Word Fluency、以下;SWF)のカテゴリーに動物を用い、音韻流暢性(Phonemic Word Fluency、以下;PWF)には語頭音「か」を用いた。動作性では、Trail Making Test(以下;TMT)のPart AとPart Bを実施した。遂行機能に影響を与える因子として抑うつの影響があり、PDの場合、抑うつ傾向を示すことが多いことから、15-Geriatric Depression Scale(以下;GDS15)を実施した。

PD群とHC群のMMSE総合得点は、ともに29点であった。WAIS-R総合点は110点以上であり両群間には統計学的に有意な差は見られなかった。PD群の知的機能はHC群と同様であり保たれていた。SWFとPWFの個数では、両群ともに10個以上であり両群間に統計学的に有意な差は見られなかった。TMTのPart AとPart Bの所要時間では、PD群の方が所要時間の延長が有意に見られ、注意遂行機能の低下が認められた。GDS15では、PD群の得点が有意に高値を示し、HC群より抑うつ気分が強い傾向にあった。

(3)選択反応課題

携帯型パーソナルコンピューターを用いて後出しじゃんけん課題を行った。感覚cueを利用した4種の課題を準備した。内容は、視覚刺激による提示、聴覚刺激による提示、混合刺激(目標の刺激は視覚で提示し、妨害刺激として聴覚が混入する。目標の刺激は聴覚で提示し、妨害刺激として視覚が混入する。)である(図1)。



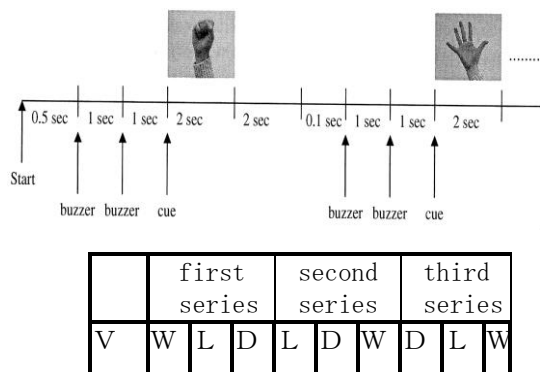
図1 選択反応課題

これに対して、心理的影響を調べる目的で、3種の選択反応条件として、「あいこ」では提示された内容と同じものを選択する。「勝ち」では提示された内容に勝つよう選択する。「負け」では、提示された内容に対して負けるよう選択することを指示した。

3つのボタンで構成された入力スイッチのそれぞれを、左から「グー」、「チョキ」、「パー」とし、事前に練習用プログラム版を体験し課題に慣れた後に検査を行うよう配慮し

た。実際の場面では、可能な限り早くボタンを押すよう指示した。

課題施行の手順は、視覚のみ、あるいは聴覚のみの単一刺激を提示して行った後に、混合刺激による課題を実施した。選択反応では、一定の傾向になることを防ぐため、取り組む条件は、各人で異なる順番に施行して貰った。例えば、Aさんの場合は、「あいこ、勝ち、負け」の順とするが、Bさんに対しては「負け、あいこ、勝ち」の要領で不規則に感覚刺激を与えた。結果はパーソナルコンピューターに記録した。予め、施行する条件として「勝ち」、「負け」、「あいこ」を伝えた後に、各条件（シリーズ）下において6回連続して体験してもらい、3セット施行した。図2に、視覚刺激提示の場合を示す。



V, simple visual cues、W, win、L, loss、D, draw

図2 視覚刺激提示状況

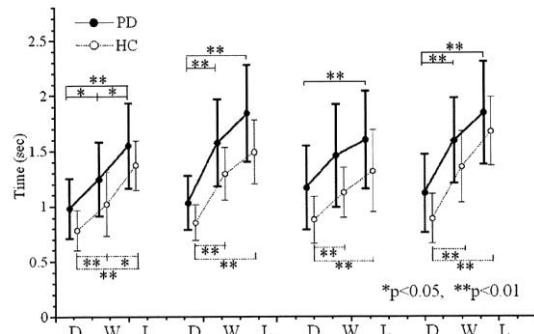
(4) 解析方法

解析方法は、刺激提示から回答までの反応時間とその結果について記録された内容から、個々の反応時間と誤数率を算出した。PD群は、動作緩慢や無動といった運動機能の影響が反応時間を遅延させることから、「勝ち」、「負け」の反応時間から、それぞれ「あいこ」に要した反応時間を差し引いた「修正反応時間」「勝ち-あいこ」時間、「負け-あいこ」時間を算出した後に、PD群とHC群の2群を比較した。誤数率は、それぞれの結果を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 4種の感覚刺激と平均反応時間

4種の感覚刺激に対する「あいこ」、「勝ち」、「負け」におけるPD群、HC群の平均反応時間では、両群ともに、「あいこ」、「勝ち」、「負け」の順に反応時間が遅延する傾向が見られた(図3)。

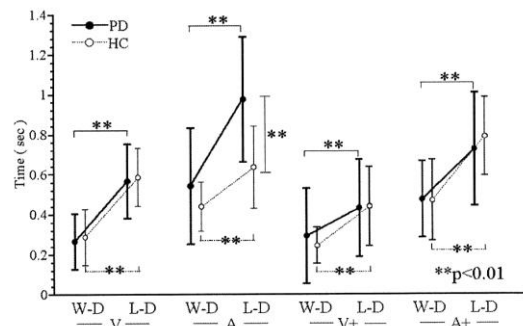


V, simple visual cues、A, simple auditory cues、V+, visual cues with auditory distracters、A+, auditory cues with visual distracters、W, win、L, loss、D, draw

図3 4種の感覚刺激におけるPD群とHC群の平均反応時間

(2) 4種の感覚刺激と平均修正反応時間

4種の感覚刺激に対する「勝ち」、「負け」の反応時間から、「あいこ」に要した反応時間を差し引いた、PD群とHC群の平均修正反応時間の結果では、両群ともに、勝ち状況より負け状況の反応において有意に遅延する傾向が見られた。2群を比較すると、聴覚刺激条件においてのみ、PD群の方がHC群より反応時間の遅延が認められた(図4)。



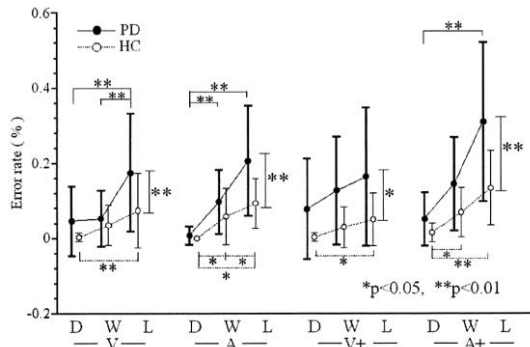
V, simple visual cues、A, simple auditory cues、V+, visual cues with auditory distracters、A+, auditory cues with visual distracters、W-D, presumed time lag in mental processing for win、L-D, presumed time lag in mental processing for loss

図4 4種の感覚刺激におけるPD群とHC群の平均修正反応時間

(3) 4種の感覚刺激と平均誤数率

4種の感覚刺激に対する「あいこ」、「勝ち」、「負け」におけるPD群、HC群の平均誤数率では、「あいこ」、「勝ち」、「負け」の順に

誤数率が増加する傾向が両群において見られた。しかしながら、PD群の混合刺激条件の視覚提示に対し妨害刺激に聴覚刺激が入る条件においては統計学的に有意な差は認められなかった。また、全ての刺激条件下の負け反応においては、PD群の方がHC群に比べ有意に誤数率が増加している傾向が見られた(図5)。



V, simple visual cues, A, simple auditory cues, V+, visual cues with auditory distracters, A+, auditory cues with visual distracters, W, win, L, loss, D, draw

図5 4種の感覚刺激におけるPD群とHC群の平均誤数率

(4)妨害刺激の有無と平均修正反応時間

妨害刺激の有無による影響を比較した平均修正反応時間では、「勝ち-あいこ」修正反応時間では、2群はともに影響は見られなかったが、「負け-あいこ」では、HC群の聴覚刺激時と聴覚提示に妨害として視覚刺激が入った状況において反応時間が有意に遅延していた。その他の条件では、2群はともに反応時間の短縮が認められた(表1)。

表1 妨害刺激の有無による影響を比較したPD群とHC群の平均修正反応時間

	cue	HC(n = 20)	PD(n = 30)
W-D	V	0.29 ± 0.14	0.27 ± 0.14
	V+	0.24 ± 0.09	0.29 ± 0.24
	A	0.44 ± 0.12	0.54 ± 0.29
	A+	0.47 ± 0.20	0.48 ± 0.19
L-D	V	0.59 ± 0.15**	0.57 ± 0.19**
	V+	0.44 ± 0.20	0.43 ± 0.24
	A	0.64 ± 0.21*	0.98 ± 0.31**
	A+	0.79 ± 0.20	0.72 ± 0.28

V, simple visual cues, A, simple auditory cues, V+, visual cues with auditory distracters, A+, auditory cues with visual distracters, W-D, presumed time lag in mental processing for win, L-D, presumed time lag in mental processing for loss

(5)妨害刺激の有無と誤数率

妨害刺激の有無による影響を比較した誤数率では、両群ともに、「あいこ」と「負け」の際に、聴覚刺激のみと聴覚提示に妨害として視覚刺激が入った状況において誤数率の増加が見られた。さらに、PD群は「勝ち」の際にも、視覚刺激のみと視覚提示に妨害として聴覚刺激が入った場合、聴覚刺激のみと聴覚提示に妨害として視覚刺激が入った状況において、誤数率の増加が見られた(表2)。

表2 妨害刺激の有無による影響を比較したPD群とHC群の平均誤数率

	cue	HC (n = 20)	PD (n = 30)
Draw	V	0.003 ± 0.01	0.050 ± 0.09
	V+	0.003 ± 0.01	0.080 ± 0.13
	A	0*	0.007 ± 0.02**
	A+	0.010 ± 0.03	0.050 ± 0.07
Win	V	0.04 ± 0.05	0.05 ± 0.07**
	V+	0.03 ± 0.05	0.13 ± 0.14
	A	0.06 ± 0.08	0.10 ± 0.09*
	A+	0.07 ± 0.07	0.14 ± 0.13
Loss	V	0.07 ± 0.10	0.18 ± 0.16
	V+	0.05 ± 0.07	0.16 ± 0.18
	A	0.09 ± 0.07*	0.21 ± 0.15**
	A+	0.13 ± 0.10	0.31 ± 0.21

V, simple visual cues, A, simple auditory cues, V+, visual cues with auditory distracters, A+, auditory cues with visual distracters, W, win, L, loss, D, draw

(6) PD患者の精神、認知機能

PD患者は、WAIS-R や MMSE、WF の成績はHC群と同様であり知的機能は保持されていたが、TMT に含まれる遂行機能は低下しており、抑うつ気分は高値を示していた。Culbertson WC(2004)や Woodward TS(2002)らは、PD患者のTMT成績の不良や遂行機能が低下していることについて報告している。さらに、Uekermann J(2003)らは、早期の段階のPD患者において、知的機能は問題ないが、WFや作動記憶の成績不良と遂行機能の低下、および抑うつ気分の高値を指摘している。彼らの指摘は、本研究の結果と同様の傾向を示している。つまり、PD患者は病初期より遂行機能の問題と、精神機能では抑うつ傾向が見られることが予想された。

(7)課題取り組みにおける特徴

反応時間と誤数率では、「あいこ」、「勝ち」、「負け」の順に増加する傾向にあり、PD群は「負け」において誤数率が有意に増加していた。じゃんけんは、本来「勝つ」ことを目的として行われるが、習慣的な行動と逆の

行動を要求された場合には、PD群は習慣的な行動を抑制することに困難さを示していた。日本人にとっての「じゃんけん」は、子供の頃より遊びの1つとして馴染みがある。そのため、「負け」反応条件においては「勝ち」反応を抑制することができず、誤反応の増加が見られた。また、提示された刺激と同様のものを選択する「あいこ」では反応時間は最も短く、誤数率が少ない傾向を示していた。これらの結果から本課題は刺激反応適合性(Proctor;2006)の要素を含んでおり、適合する反応ではない場合には反応時間の遅延と誤りが増えたと予想される。Cooper JA(1994)は、選択反応課題をPD患者に実施した際に選択反応を複雑にするほど反応時間は延長し、PD患者ではその程度が健常者より著しい傾向を示したことについて報告している。我々の結果と彼らの報告内容は一致しており、本課題ではPD患者の「負け」に対する誤数率が増えたと考えられる。

(8)妨害刺激の影響

妨害刺激の影響は、「負け-あいこ」反応でのHC群の視覚妨害刺激を除き、両群ともに修正反応時間は有意に短縮していた。本課題では、目的刺激と同時に妨害刺激を提示していたが、この影響は、むしろ選択的注意を促す効果となり、外的 cue を与えていた可能性が考えられる。Worden MS(2000)や Sawamoto N(2002)らは、PD患者は認知的遅延や注意の方向性や選択に障害が見られるが、予めプライミングされた注意機能は障害されないと指摘している。彼らの報告と我々の結果は一致する。

また、「あいこ」、「負け」反応の視覚妨害刺激に対して、両群ともに有意に誤数率が増加し、PD群は「勝ち」反応においても妨害刺激の影響を受けていた。この結果は、PD群が混合の刺激の中でも視覚 distracter の影響を受けやすい傾向にあることを意味している。Suteerattananon M(2004)は、視覚と聴覚の混合刺激より視覚刺激のみの方が歩行状態を効果的に改善したと報告しており、我々の結果においても単一の視覚刺激での成績が最も良好であり、Suteerattananon Mらの指摘と同様にPD患者は視覚刺激の正負の影響を受けやすい特徴があると考えられる。

(9) PD のリハビリテーションプログラム作成時の考慮点

これまでに得られた知見から、PD のリハビリテーションプログラムを立案する際には、以下の点を考慮する必要がある。

- ①感覚 cue では、視覚刺激の正の影響を受けやすい。
- ②感覚妨害刺激、特に視覚的妨害刺激の影響

(視覚刺激による負の影響)を受けやすい。
③習慣的な行動を覆すよう要求される(刺激反応不適合性状況)条件下では、誤り行動をおこし易い状況になるため、習慣的な条件下で指示すること。

(10)今後の展望

本研究で得られたPD患者の特性を利用したリハビリテーションの介入から、その有効性を検証すること。また、PDの経過により症状は異なるため、さらにデータ収集を行い、経過や重症度に応じて段階的な関わりを考案すること。脳機能賦活試験を利用して本研究で得られた現象を脳画像において捉え、PD のリハビリテーションの有効性について科学的根拠を立証していくことである。

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 1 件)

①Akamatsu T, Fukuyama H, Kawamata T, The effects of visual, auditory, and mixed cues on choice reaction in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 269: 118-125, 2008 査読有

[学会発表] (計 1 件)

①Akamatsu T, Fukuyama H, Kawamata T, Sensory cues affect decision-making in Parkinson's disease. World Federation of Occupational Therapy 2006 Congress, 2006, 7. 23-28, Sydney, Australia. 査読有

6. 研究組織

(1)研究代表者

赤松 智子 (AKAMATSU TOMOKO)
佛光大学・保健医療技術学部・教授
研究者番号：80283662

(2)研究分担者

(3)連携研究者

福山 秀直 (FUKUYAMA HIDENAO)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号：90181297

川又 敏男 (KAWAMATA TOSHIO)
神戸大学・医学部・教授
研究者番号：70214690