

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：84425

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700551

研究課題名(和文) ダイナミックシステム同定法を用いた筋トーン異常の解析と病態モデル構築

研究課題名(英文) A novel methods for systematic analysis of muscle tone abnormality

研究代表者

遠藤 卓行 (ENDO, TAKUYUKI)

独立行政法人国立病院機構刀根山病院(臨床研究部)・その他部局等・研究員

研究者番号：40573225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：脳神経疾患では筋肉の異常な緊張(筋トーン異常)がみられるが、我々はこの異常を、高い精度で系統的に評価できるシステムの開発に成功した。これまでに、パーキンソン病の筋トーン異常(筋強剛)は、ばね係数(弾性係数)とバイアス差(屈曲伸展時のトルクの差)という二つの要素から成り立っており、ばね係数は関節角度60度を境に二つの特性に分かれること、バイアス差は速度依存的に変化することを明らかにした。また同じシステムを用いて脳卒中の筋トーン異常(痙縮)に特徴的な折りたたみナイフ現象をとらえることにも成功した。筋トーン異常の病態を解明することで脳神経疾患の病態制御・治療の道が開かれることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Rigidity in Parkinson's disease is a typical abnormality of muscle tone and spasticity is another abnormality of muscle tone, which is caused by strokes. We have proposed a novel measurement method based on examination techniques used by physicians, which is expected to reveal components characterizing the spasticity and rigidity and to enable systematic analysis of the disease status of patients.

We have revealed that rigidity has two characteristic values, the elastic coefficient (elasticity) and difference in bias (difference in torque measurements for extension and flexion). In our study, elastic coefficient shows variable properties depending on the elbow joint angle and difference in bias increased in a velocity-dependent manner. We also have successfully analyzed the components of spasticity perceived by physicians using the same system. We will continue further investigation for understanding the pathogenesis of these abnormalities of muscle tone.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体情報・計測 脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

神経学的所見の大半は医師の経験に基づく主観的判断によって得られる。運動障害をきたす脳神経疾患では種々の筋トーン異常（痙縮や筋強剛など）がみられるが、一般医師は筋トーンの異常をどのように感じて表現しているのだろうか？

神経内科領域における代表的な教科書や総説によると、抵抗の強さが一定で速度に依存しないのが筋強剛、抵抗の強さが変化し速度に依存するのが痙縮とされている [Young, 1994; Handbook of Clinical Neurology vol. 83, 2007]。しかし、後で述べるように、痙縮や筋強剛には多様性があり、上述の教科書的な記述とは必ずしも一致しないことが我々の研究で解明されつつある。筋トーン異常を解析する試みはこれまでも報告されているが [Prochazka, Mov Disord, 1997; Lee, JNNP, 2002]、臨床評価スコアとの相関が悪いなど十分な結果は得られておらず、この分野における世界的な研究は進んでいない。しかし、近年センシング技術の発展により神経学的所見を科学的情報として取得し、コンピュータで網羅的に解析する要件が整った。

我々はこれまでに、医師が診察において実際に感じている筋トーン異常を、高い精度をもって系統的に評価することができるシステムの開発に成功した [Endo et al., Mov Disord, 2009]。

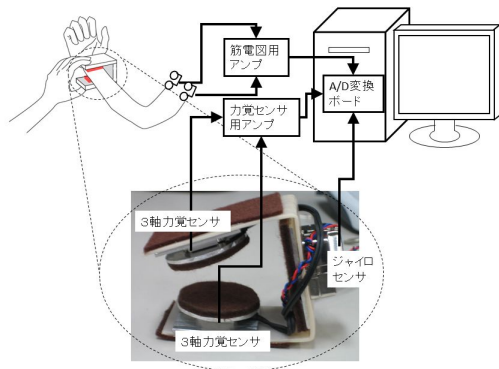


図1：筋トーン計測システムの概要

本装置は図1に示すように、小型3軸力覚センサ、ジャイロセンサ、表面電極から成る。力覚センサ2個は、柔軟なパッドを通して手関節部を挟むように装着され、肘関節の屈曲伸張運動を行う際のz軸方向の力を測定し、肘関節トルクを算出する。また、2個の力覚センサの間に取り付けられたジャイロセンサの信号より肘関節角度を算出する。表面電極は上腕二頭筋及び三頭筋筋腹の位置に貼付し、筋電活動を記録する。得られたデータから、筋強剛を構成する要素として、ばね係数（伸展時、屈曲時）バイアス差の和、上腕二頭筋および上腕三頭筋表面筋電図からの指標(EMG Index)の計5つを抽出した。こ

こでは関節角度 トルク特性プロットにおける回帰直線の傾きを「ばね係数」と定義し、また 30°、60°、90°におけるトルク平均値の差を「バイアス差」と定義した。(図2参照)

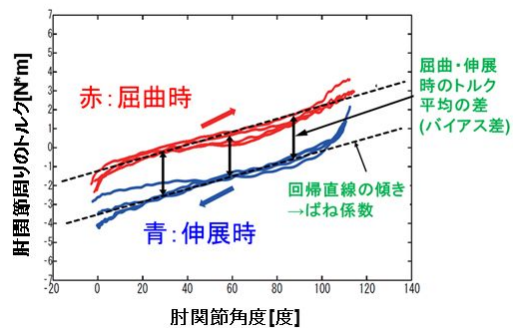


図2：パーキンソン病患者の筋トーン計測結果と特徴量の抽出

臨床的な評価スケールであるUPDRS筋強剛スコアと、得られた5つの特徴量とを比較したところ、動的伸展時のばね係数、動的屈曲時のばね係数、バイアス差の和、EMG Indexはすべて、UPDRS筋強剛スコアと良い相関を示した。

2. 研究の目的

本研究は、筋トーン異常についての従来の教科書的な記述を系統的・かつ明確に定義し直すことを目的とする。

具体的には、これまでに我々が開発した手法を用いて、以下の二つの課題を達成する。

(1) **パーキンソン病筋強剛の特性解析と病態モデル構築** 筋強剛は抵抗が一定で変化せず、速度依存性がないとされてきたが、申請者らの最近の解析では、ばね係数の特性が関節角度によって変化し、またバイアス差には速度依存性があることも示唆されている。これら角度 トルク特性についてのより詳細な解析をすすめ、病態モデルを構築する。

(2) **痙縮の構成要素解析と病態モデル構築**

脳卒中や脊髄小脳変性症、多発性硬化症など痙縮をきたす疾患について本システムを用いて痙縮の構成要素を解析し、病態モデルを構築する。

3. 研究の方法

(1) **筋強剛の関節角度 トルク特性に関する解析**

角度依存性の検討

申請者らのこれまでの解析から、健常者の角度 トルク特性グラフにおいて、肘関節角度60度付近を境に近位部と遠位部に分けると、それぞれの特性は大きく異なることが示唆された。パーキンソン病患者の筋強剛でも同様の解析をすすめ、病態モデル構築につなげる。

トルクの周波数解析

本システムで得られたトルクのデータについて単位時間当たりの変化率を計算し、平滑

化したものをトルク微分と定義すると、振戦のあるパーキンソン病患者、振戦のないパーキンソン病患者で異なる波形が得られた。パーキンソン病患者に特徴的な歯車様筋強剛は、筋強剛に振戦がのったものと考えられており、この特性を、周波数解析プログラムを用いて抽出する。

速度依存性の検討

筋強剛の構成要素のうち、バイアス差については数例のパーキンソン病患者の計測において、屈曲伸展運動の角速度を上げると、バイアス差も増加する速度依存性が認められた。今後さらに検討を加え、このような特性を示す病態モデル構築につなげる。

(2)筋強剛の病態モデル構築

上記(1)の結果をもとに筋強剛の病態モデルを構築する。

(3)痙縮のある患者の筋トーン計測

脳卒中の専門医療機関で痙縮のある脳卒中患者の筋トーン計測を行い、データを蓄積する。

(4)痙縮の関節角度 トルク特性に関する解析

上記(3)で蓄積したデータをもとに痙縮の関節角度 トルク特性について、筋強剛と同様に構成要素の抽出を行う。特に折り畳みナイフ現象など、痙縮に特徴的な要素について新規の特性抽出を試みる。

(5)痙縮の病態モデル構築

上記(4)の結果をもとに、痙縮の病態モデルを構築する。

4. 研究成果

(1)筋強剛の関節角度 トルク特性に関する解析

角度依存性の検討

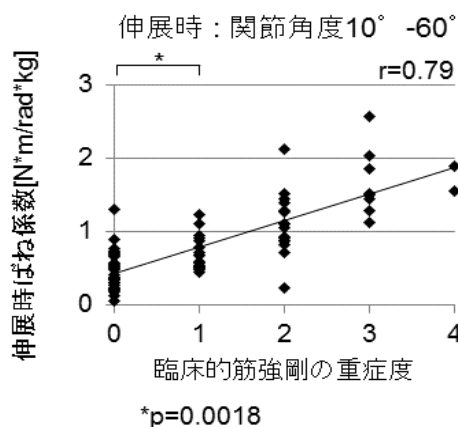


図3：伸展位遠位ばね係数と筋強剛重症度との相関

健常者20名の肘関節筋トーンを計測し、水平に対して約60度の角度を境界として

特性が異なることを明らかにした。次に、24名のパーキンソン病患者の筋トーン計測を行い、10-60度(遠位)、60-110度(近位)の二つの角度範囲で屈曲・伸展位それぞれのばね係数(弾性要素)を計算した。結果として筋強剛は肘関節伸展位の遠位ばね係数で最も臨床的な評価スコアと相関が良いことが分かった(図3参照)。

トルクの周波数解析

パーキンソン病筋強剛の定性的な分類として cogwheel rigidity と lead-pipe rigidity があるが、これらの特性を明らかにするために肘関節トルク時間変化のパワースペクトル解析を行った。具体的には高齢健常者10名、PD患者10名に対して計測実験を施行し、関節角度に対する単位時間のトルク変化について、高速フーリエ変換(FFT)を用いてパワースペクトル解析を行った。その結果、高齢健常者では目立った周波数特性を示すピークはなく、lead-pipe rigidity を認める患者では約4-6Hzと約10-12Hzに再現性のある二峰性のピークを認めた。一方、cogwheel rigidity を認める患者では10Hz以下の帯域に多数のピークを再現性なく認める傾向がみられた。

速度依存性の検討

パーキンソン病患者20名の一側上肢の肘関節に対して、2秒間かけて受動的に肘関節を屈曲または伸展位される場合(角速度約60度/s)と、1秒間かけて屈曲または伸展位される場合(角速度約120度/s)の計2回計測実験を施行し、関節角度およびトルクを、筋トーン計測装置を用いて計測した。得られたデータの屈曲・伸展位からそれぞれの弾性係数(ばね係数)を算出し、また屈曲・伸展位におけるトルクの平均値の差をとり(バイアス差)、筋強剛の定量的指標とした。結果として、屈曲時ばね係数と伸展位ばね係数では、角速度変化による差は認めなかった。一方、バイアス差については角速度60度/sと120度/sで有意な差を認め、速度依存性があると考えられた(図4参照)。

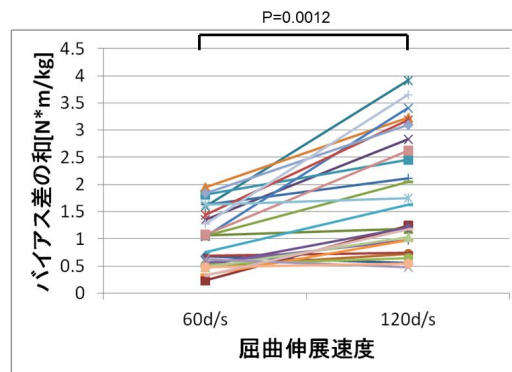


図4：筋強剛の特徴量である「バイアス差の和」の速度依存性

(2)筋強剛の病態モデル構築

上記(1)の成果により、筋強剛の特性が従来の教科書的な記述と大きく異なることが示された。これらをもとに最終年度より数理モデル構築をすすめている。

(3)痙縮のある患者の筋トーン計測

多根脳神経リハビリテーション病院で上肢に痙縮のある脳卒中患者の13例の筋トーン計測を行った。

(4)痙縮の関節角度 トルク特性に関する解析

上記(3)で蓄積したデータをもとに痙縮の関節角度トルク特性について、筋強剛と同様に構成要素の抽出を行った。特に折り畳みナイフ現象の定量化については、新たな手法を確立し、現在特許申請準備中である。(図5参照)

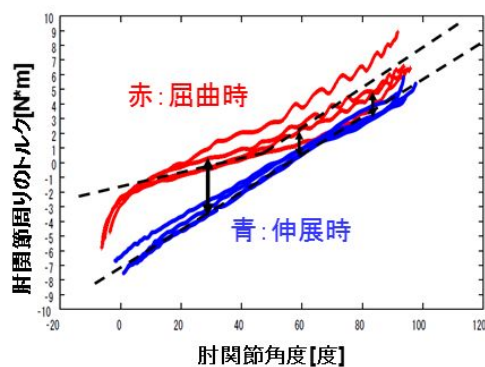


図5：痙縮のある脳卒中患者の筋トーン計測結果の一例

(5)痙縮の病態モデル構築

上記(4)の結果をもとに、筋強剛との違いを含めた数理モデルの構築をすすめている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4件)

Parkinsonian rigidity shows variable properties depending on the elbow joint angle. Endo T, Hamasaki T, Okuno R, Yokoe M, Fujimura H, Akazawa K, Sakoda S. *Parkinsons Dis.* 2013;2013:258374. doi: 10.1155/2013/258374. Epub 2013 Jan 27. (査読有り)

L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease. Fukada K, Endo T, Yokoe M, Hamasaki T, Hazama T, Sakoda S. *Med Hypotheses.* 2013 Feb;80(2):209-12. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.031. Epub 2012 Dec 21. (査読有り)

A Classification of Postural Sway

Patterns During Upright Stance in Healthy Adults and Patients with Parkinson's Disease T. Yamamoto, Y. Suzuki, K. Nomura, T. Nomura, T. Tanahashi, K. Fukada, T. Endo, S. Sakoda, *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*, Vol.15 No.8 pp.997-1010, 2011. (査読有り) <http://www.fujipress.jp/finder/xslt.php?mode=present&inputfile=JACII001500080007.xml>

Noisy Interlimb Coordination Can Be a Main Cause of Freezing of Gait in Patients with Little to No Parkinsonism. Takao Tanahashi, Tomohisa Yamamoto, Takuyuki Endo, Harutoshi Fujimura, Masaru Yokoe, Hideki Mochizuki, Taishin Nomura, Saburo Sakoda. *PLoS One.* 2013 Dec 31;8(12):e84423 DOI: 10.1371(査読有り)

〔学会発表〕(計 7件)

Investigation of velocity-dependent component in Parkinsonian rigidity. Takuyuki Endo, Ryuhei Okuno, Harutoshi Fujimura, Kenzo Akazawa and Saburo Sakoda 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; June 16-20 2013 Sydney, Australia

Parkinsonian Rigidity in Elbow Joint is Most Pronounced in Distal Phase of Extension T. Endo, T. Hamasaki, R. Okuno, M. Yokoe, H. Fujimura, K. Akazawa, S. Sakoda. XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Shanghai, China from December 11-14, 2011

第54回日本神経学会学術大会ポスター発表(2013年5月30日、東京)「パーキンソン病筋強剛の速度依存性についての検討」遠藤卓行、奥野竜平、赤澤堅造、森千晃、藤村晴俊、佐古田三郎

第66回 国立病院総合医学会 ポスター発表(2012年11月16日、神戸)「肘関節トルク時間変化のパワースペクトル解析を用いたパーキンソン病筋強剛の病態分類」遠藤卓行、小川貴寛、奥野竜平、赤澤堅造、藤村晴俊、佐古田三郎

第53回日本神経学会学術大会 ポスター発表(2012年5月24日、東京)「肘関節トルク時間変化のパワースペクトル解析を用いたパーキンソン病筋強剛の分類」遠藤卓行、小川貴寛、奥野竜平、赤澤堅造、森千晃、藤村晴俊、佐古田三郎

第19回 カテコールアミンと神経疾患研究会 講演(2012年5月12日、東京)

「パーキンソン病筋強剛の病態分類～肘関節トルクの周波数解析による検討」遠藤卓行、小川 貴寛、奥野竜平、赤澤堅造、藤村晴俊、佐古田三郎
第 52 回日本神経学会学術大会ポスター発表(2011年5月18日、名古屋)「パーキンソン病筋強剛における肘関節回内・回外位による差異の検討」遠藤 卓行、奥野竜平、赤澤堅造、森千晃、藤村晴俊、佐古田三郎

〔図書〕(計 1件)

“ Novel Methods to Evaluate Symptoms in Parkinson's Disease - Rigidity and Finger Tapping ” Takuyuki Endo, Masaru Yokoe, Harutoshi Fujimura and Saburo Sakoda Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease. Chapter 9 p.191-206 Edited by Juliana Dushanova, ISBN 978-953-307-791-8, InTech, December 07, 2011 (査読有り)
DOI: 10.5772/17967

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

Excellent Hospital File 02 国立病院機構刀根山病院 Medi.magazine No.21 2014 p.28-34 協和発酵キリン(記事中に本研究の紹介)

6. 研究組織

(1)研究代表者

遠藤 卓行 (ENDO Takuyuki)
国立病院機構刀根山病院・臨床研究部・研究員(兼任)
研究者番号: 40573225

(2)研究協力者

中根 和明 (NAKANE Kazuaki)
大阪大学・大学院医学系研究科・招聘准教授
研究者番号: 11298804

(3)研究協力者

佐古田 三郎 (SAKODA Saburo)
国立病院機構刀根山病院・病院長
研究者番号: 00178625

(4)研究協力者

濱崎 俊光 (HAMASAKI Toshimitsu)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 40379243