

学 位 論 文 題 名

Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease

(パーキンソン病患者における聴覚的合図による

手の運動学習に関する研究)

学位論文内容の要旨

パーキンソン病は中枢神経変性疾患であり、進行性である。固縮、動作緩慢、無動、姿勢反射障害を呈し、歩行障害がみられる。歩幅の狭小化、突進歩行やすくみ足がみられ転倒の危険性が大きくなる。パーキンソン病における治療は薬物治療および外科的治療があるが、リハビリテーション訓練も大いに活用すべき治療手段の一つである。特に、パーキンソン病で廃用症候群に陥りやすく、リハビリテーション訓練行うことで歩行障害の改善がみられることは多く経験される。歩行障害の中でもすくみ足は薬物治療だけではコントロールが難しい症状の一つであり、パーキンソン病患者の QOL を著しく低下させるものである。治療が難渋するすくみ足に対する対策では、視覚的な合図や聴覚的な合図にあわせて歩行することですくみ足が改善することが多く経験されている。

本研究では、聴覚的合図であるリズム音にあわせた運動訓練の有無による手の運動学習効果をパーキンソン病患者と健常者において検討した。

対象は 12 名のパーキンソン病患者で平均年齢 65.1 ± 7.5 歳、男性 8 名、女性 4 名と 9 名の健常者で平均年齢 64.3 ± 8.5 歳、男性 8 名、女性 1 名である。パーキンソン病患者において認知障害はなく、Hoehn&Yahr 重症度分類 stage II と III を対象とした。すくみ足の有無については、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) の日常生活動作のパートの歩行時のすくみの項目において 1 点以上かどうかによって評価を行った。すくみ足がみられるパーキンソン病患者グループをタイプ I (7 名、男性 6 名、女性 1 名) として、すくみ足がないパーキンソン病患者グループをタイプ II (5 名、男性 2 名、女性 3 名) および健常者グループの 3 グループで検討した。

被験者は安静座位にさせて右肘屈曲で右前腕をひずみ計の板に沿わせて、母指をひずみ計に固定した。経頭蓋磁気刺激 (TMS) を行い母指の動き (屈曲方向) をひずみ計にて測定し、ひずみ計での母指の動きとは逆向きに 15 分間継続して自分のペースで運動 (伸展方向) を行わせ、運動終了後 15 分間は安静とした。この間、5 分間ごとに TMS により誘発された母指の動きをひずみ計で測定した。さらに 15 分間の安静の後、聴覚的合図としての 1 Hz のメトロノームの音にあわせて、母指の運動を 15 分間行い、その後 15 分間安静にさせた。この間、5 分間ごとに TMS により誘発された母指の動きをひずみ計で測定した。各々の運動パターンにおいて 5 分間ごとに測定したひずみ計で得られた波形の振幅を測定した。

結果について説明する。自己ペースでの運動において、運動 5 分後より TMS に誘発された母指の動きはその母指の運動の方向と同じ方向に変化したが、運動終了後はすみやかにもとに戻った。このパターンを示したものは、健常者 9 名中の 5 名とパーキンソン病 12 名中 9 名 (この中ですくみ足を呈するのは 5 名) であった。健常者 3 名とすくみ

足を呈するパーキンソン病患者1名は、運動の方向には変化はないが、ひずみ計の振幅が軽度低下したパターンであった。すくみ足のみられるパーキンソン病1名においては、運動終了後5分後においても、運動による母指の方向の変化を維持していた。健常者1名とすくみ足のないパーキンソン病1名では、母指運動の15分後に母指運動の方向が変化し、これらに関しては統計学的検討からは除外した。

運動学習における感覚的合図の効果については、3つのグループにおいて自己ペースでの運動よりもメトロノームによるリズムでの訓練後の方が、ひずみ計で得られた波形の振幅が高い結果が得られた。自己ペースでの運動の15分後においてひずみ計の振幅の差は健常者に比べすくみ足を呈するパーキンソン病において明らかであった。一方、聴覚的合図による運動後におけるひずみ計の振幅はすくみ足を呈するパーキンソン病において増加していたが、健常者と比較では有意差はみられなかった。また、健常者とすくみ足を呈さないパーキンソン病では自己ペースの運動に対するメトロノームのペースに対するひずみ計の振幅の増加のパターンは類似していた。すくみ足を呈するパーキンソン病では3グループの中ではこの振幅増加は最も大きかった。

Muellbacherらは単一の訓練により第一次運動野における可塑性を引き起こすと報告しているが、今回の結果はこの報告を支持するものである。今回の研究においても観察されているが、Karinらが報告しているように、脳の再構築は局所的な抑制を解除しシナプスを介した効果を含む皮質内の機能的な機構が関与していると考えられる。

障害を受けた脳機能を回復させるためにいくつかの技術がリハビリテーションとして用いられている。神経筋電気刺激、感覚性刺激、ロボットを用いた訓練、アンフェタミンのような薬剤などにより可塑性を強化させる。神経の可塑性は運動スキルの獲得と関与している。今回の研究ではパーキンソン病に対して外発性刺激を用いてその遂行能力の改善を示した。

パーキンソン病では随意運動制御に関与した基底核から補足運動野の経路の障害があり、今回の結果は外発性感覚入力が小脳から運動前野を介して第一次運動野に至る経路が代償的に随意運動制御として働いていることを示唆している。

運動野においていったん変化が生じると訓練を中止後もその効果は持続する。このことは運動記憶が運動野に蓄えられる可能性があることを推測させるものである。

本研究はパーキンソン病に対する効果的な訓練を示唆するものであり、廃用性筋力低下などに対する訓練のように末梢レベルでの効果だけでなく、外発性刺激を用いることで中枢レベルにおける効果を強化させるような訓練を追加することで、パーキンソン病の症状のさらなる改善に役立つものと考えている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐々木 秀 直

副 査 教 授 岩 崎 喜 信

副 査 教 授 生 駒 一 憲

学 位 論 文 題 名

Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease

(パーキンソン病患者における聴覚的合図による
手の運動学習に関する研究)

中枢神経変性疾患であるパーキンソン病は進行性疾患で、前方への突進現象やすくみ足などの歩行障害を呈し、転倒の危険性は高い。薬物治療だけでなくリハビリテーション訓練もあわせて行うことで、運動機能の改善を図ることができる。聴覚的合図であるリズム音にあわせた運動訓練によりすくみ足が改善されることは临床上よく経験されることであるが、経時的に脳の可塑性を観察した研究は少ない。本研究では、パーキンソン病の運動学習に関して基礎的見解を検討している。

対象は12名のパーキンソン病患者で平均年齢 65.1 ± 7.5 歳、男性8名、女性4名と9名の健常者で平均年齢 64.3 ± 8.5 歳、男性8名、女性1名である。パーキンソン病患者ではすくみ足のある7名（男性6名、女性1名）と、すくみ足がない5名（男性2名、女性3名）に分け、3群での評価を行った。

経頭蓋磁気刺激（TMS）を行い母指の動き（屈曲方向）をひずみ計にて測定した。TMSで誘発された母指の運動とは逆方向（伸展方向）に自分のペースで15分間の運動を行わせ、運動終了後15分間は安静とした。この間、5分間ごとにTMSにより誘発された母指の動きをひずみ計で測定した。さらに聴覚的合図の1Hzメトロノーム音にあわせ、同様に母指の運動を15分間行い、その後15分間安静にした。この間、5分間ごとにTMSにより誘発された母指の動きをひずみ計で測定した。これらの5分間ごとにTMSにより誘発されたひずみ計の波形の振幅を測定した。

結果は、3群とも自己ペースでの訓練およびメトロノーム音にあわせた訓練の両方ともTMSにより誘発されたひずみ計の振幅は増大し、特にメトロノーム音にあわせた訓練の方の振幅が増大していた。パーキンソン病患者では健常者に比較してひずみ計で得られた振幅は低下していた。訓練15分間後では、すくみ足のあるパーキンソン病患者において自己ペースによる訓練では健常者群に比較して有意にひずみ計での振幅は低下していたが、メトロノー

ム音にあわせた訓練では健常者群との差は認めなかった。

訓練による母指の運動方向の変化は、第一次運動野における可塑性を反映したと考えられ、脳の再構築はシナプスを介し皮質内の機能的機構が関与していると推測された。中枢神経の可塑性は運動スキルの獲得と関与しているが、パーキンソン病では自己ペースでの運動よりも聴覚的合図を用いた運動の方が遂行能力の改善を認めた。

パーキンソン病では随意運動制御に関与した基底核から補足運動野の経路の障害があり、今回の結果は外発性感覚入力が小脳から運動前野を介して第一次運動野に至る経路が代償的に随意運動制御として働いたことを示唆している。運動野での可塑性が生じると訓練中止後もその効果は持続する。このことは運動記憶が運動野に蓄えられる可能性があることを推測させるものである。

本研究はパーキンソン病に対する効果的な訓練を示唆するものであり、聴覚的合図である外発性刺激を用いることで中枢神経における可塑性を高めることができ、パーキンソン病の障害を克服できる可能性を示すことができた。

質疑応答では、副査岩崎喜信教授より、経頭蓋磁気刺激の刺激部位について、外発性随意運動に関与した経路に関する感覚入力後の小脳から運動前野への経路について、訓練による脳の可塑性の効果を継続させるための臨床場面での方法について、副査生駒一憲教授より、歩行訓練の効果持続期間と手指運動による訓練効果の持続の差について、主査佐々木秀直教授より聴覚的合図の適切なリズムについて、質問があった。いずれの質問に対しても、自己の研究内容と文献的考察および自らの臨床経験・過去の研究発表などを引用し、現在の段階で解明されている事項に基づき適切な回答を行った。

この論文は、パーキンソン病において聴覚的合図を用いた訓練は脳の可塑性を増強させ、重度のパーキンソン病患者においても訓練効果が期待できることを証明し、今後の臨床応用への期待および中枢神経変性疾患に対するリハビリテーションの意義を高めたと考える。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。