

厚生省厚生科学研究費補助金
長寿科学総合研究

平成10年度研究報告書

加齢に伴う運動機能・認知機能の変化についての研究

(H10-長寿-036)

1999年 3月

主任研究者 進藤 政臣
(信州大学保健管理センター)

分担研究者 加知 輝彦
林 良一
橋本 隆男
丸山 哲弘

加齢に伴う運動機能・認知機能の変化についての研究.

主任研究者 進藤政臣（信州大学保健管理センター教授）

正常成人および大脳基底核における加齢現象のモデルと考えることができるパーキンソン病患者を対象に検索を行った。パーキンソン病患者では運動に際しての皮質脊髄路の機能障害がある。運動障害は淡蒼球破壊術によって明らかに改善し、その効果は両側性であった。また患者では認知速度が遅延することが明らかにされた。正常高齢者では音の認知に関して、音が一時聴覚野で処理されてから記憶されるまでの時間が延長することが明らかにされた。また小脳失調患者における起立歩行障害は伸張反射活動の亢進があり、パーキンソン病とは異なることが示された。

〔研究組織〕

- 進藤政臣（信州大学保健管理センター教授）
- 加知輝彦（国立療養所中部病院医長）
- 林 良一（信州大学医療短期大学部教授）
- 橋本隆男（信州大学医学部講師）
- 丸山哲弘（鹿教湯病院医長）

A. 研究目的

加齢に伴う神経系における機能変化は、運動機能と認知機能で顕著である。本研究は運動機能と認知機能の加齢変化の病態を明らかにすることを目的とした。本年度は、正常者および基底核の老化モデルと考えられるパーキンソン病患者を対象に、皮質脊髄路機能、淡蒼球破壊術の効果、認知速度を検討し、また正常者で加齢に伴う聴覚処理過程を検索した。具体的な研究課題と目的は以下の通りである。

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：寡動は随意運動の緩慢さであり、基底核の機能障害による皮質の過剰抑制による可能性がある。運動開始時

における皮質運動野の興奮性の変化を、大脳磁気刺激とヒラメ筋H反射を用いて検討した。

②脳磁図を用いた認知機能：Mismatch field (MMF)は記憶痕跡と新たな異なる入力との自動的弁別の課程を反映する。聴覚刺激による脳内処理過程の加齢変化を検討した。

③随意運動と歩行状態の変化：姿勢反射障害の著しい脊髄小脳変性症患者の歩行障害の特徴を明らかにする目的で、重症度と、立位姿勢におけるヒラメ筋H反射と歩行時の床反力・下肢筋筋活動の関係を明らかにし、歩行訓練の阻害因子を検討した。

④パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球破壊術の効果：パーキンソン病の運動障害の責任病巣は大脳基底核にある。基底核の一部である淡蒼球破壊術によって運動障害がどのように変化するかを明らかにし、大脳基底核の運動における機能を明らかにすることを目的とした。

⑤パーキンソン病の認知速度：皮質下痴呆の詳細は不明である。認知機能における皮質下の機能

を解明する目的で、パーキンソン病患者の認知速度を検討した。

B. 研究方法

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：対象はパーキンソン病患者12人と正常対照。ヒラメ筋H反射を用いて皮質刺激の効果を検討した。H反射の大きさは最大M波の20～25%にそろえた。大脳磁気刺激はMEP閾値の-2%の強度とした。抑制・促進は、大脳刺激効果のtime courseで検討した。

②脳磁図を用いた認知機能：対象は正常成人8名（年齢 28.8 ± 6.2 歳）と正常高齢者9名（ 69.4 ± 4.9 歳）。聴覚刺激は純音を用いたodd ball課題とし、課題は計数またはボタン押し反応とした。記録はBti社製74チャンネル脳磁図計を用い、センサーは両側頭部にあてて側臥位で記録した。

③随意運動と歩行状態の変化：対象は脊髄小脳変性症患者9名と正常対照健常者12名。平衡機能を評価するため、被験者に床反力計上で自然な立位姿勢をとらせ、足関節を軸にして身体を前屈させた。床反力、下腿三頭筋の筋電図とヒラメ筋H反射を記録した。歩行は最も楽な速度で歩いたときの床反力軌跡、各関節角度と下肢筋筋電図を記録した。歩行周期の各相における筋活動パターンを求めた。

④パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球破壊術の効果：薬物療法の効果が不十分なパーキンソン病患者8例（年齢29～71歳、罹病期間2～18年）を対象に淡蒼球破壊術を施行し、運動障害に対する効果を検討した。手術では微小電極による単一神経活動記録とCTを併用して目的部位を決定した。運動障害の評価はUPDRS (then United Parkinson's Disease Rating Scale)とビデオ記録を用いて行い、術前と術後1ヶ月で比較した。

⑤パーキンソン病の認知速度：痴呆のないパーキンソン病患者18例（ 68.3 ± 8.4 歳）、年齢・教育年数を一致させた正常対照18例に対して、Sternberg paradigm課題を用いて認知速度を検討した。CRT画面上に2～7桁の数値を毎秒1数字の速さで提示し、テスト刺激として提示された数字が記憶セッ

トにあるかどうか素速く反応キーを押させることで検査した。各桁について100試行を行わせた。MMSE, WCST, 単純反応時間も合わせて検査した。

C. 研究結果

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：正常者では安静時に刺激間隔が-2～0msの単潜時で抑制が見られ、随意運動ではさらに短い潜時で促進が出現し抑制は消失した。患者の多くでは安静時の抑制がなく、運動開始時にも促進はなかった。運動時に逆に抑制が見られた例もあった。一部運動時の促進がみられた例でも正常者より少なかった。淡蒼球破壊術を施行した2例では、運動障害の改善と共に安静時の抑制が出現し、運動時の促進も出現した。

②脳磁図を用いた認知機能：刺激の純音として1000Hzと2000Hzの組合せを用いると、N100m, MMFの頂点潜時は若年者と高齢者間で有意差はなかったが、N100m-MMF頂点間潜時は高齢者で有意に遅延していた。弁別反応時間は有意差はなかった。なお刺激が1000Hzと1100Hzの組合せでは、いずれの指標も有意差はなかった。

③随意運動と歩行状態の変化：患者では身体の前傾に伴う足圧中心は正常者よりも有意に少なかった。一方H反射の背景筋活動に対する変化分は有意に増大していた。歩行では、患者では健常者に比較して、歩隔は広く、歩幅は狭くなり、歩行速度は遅く、両足支持時間が延長していた。これらは臨床的重症度と相関した。また歩行時の足関節角度の変化は有意に減少し、角度変化に対する下肢の筋電図量が増大していた。

④パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球破壊術の効果：手術によるUPDRSの変化は、知能・行動・気分について82%、ADLについて44%、運動全体では54%減少した。手術と同側でもほぼ同程度に改善が見られた。臨床徴候別スコアでは、随意動作は上肢で36～52%、下肢で61%、歩行40%、寡動32%、筋固縮で50～68%減少し、上肢の動作、下肢の反復拳上が改善、すくみ・疲

労感が軽減した。歩行は上肢の振りが回復し、歩幅が増大、起きあがり動作も円滑になった。

⑤パーキンソン病の認知速度：Sternberg paradigmでは患者では桁数は6桁，7桁において反応時間が有意に延長していた。全般的知的能力を反映するMMSEや記憶スパンは正常と差がなかった。前頭葉機能検査であるWCSTでは有意に低下していた。保続エラーは有意に高値を示し、単純反応時間は有意に延長していた。記憶セットと反応時間との関係を単回帰分析すると、患者では反応時間がより長かった。

D. 考察

①パーキンソン病の皮質脊髓路機能：大脳磁気刺激のH反射に与える効果は運動野皮質から脊髓運動細胞への下行性出力を反映する。正常者でみられた運動時の促通は合目的であり、円滑な運動遂行に役立つ。患者での異常は皮質からの興奮性入力明らかに減弱していることを示す。淡蒼球破壊術で運動機能の改善と伴って皮質から脊髓への出力が正常化したことは、患者では基底核によって視床-皮質回路の活動が抑制されていたと考えられる。

②脳磁図を用いた認知機能：高齢者でN100m-MMF頂点間潜時が延長していたことから、音入力から認知・行動に到る一連の課程で、音が一時聴覚野で処理されてから記憶されるまでの時間が加齢によって最も影響されやすいことが示唆された。

③随意運動と歩行状態の変化：正常者では下肢筋筋電図と体重心とは強い相関がある。脊髓小脳変性症患者では身体の前傾が不十分で、伸張反射亢進による下腿筋筋活動の増大によると考えられた。H反射は単シナプス性の伸張反射であることから、この増大はシナプス前抑制の減少によると推論できる。歩行中の筋活動パターンもこれによって説明が可能であり、昨年報告したパーキンソン病患者とは逆の所見である。

④パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球破壊術の効果：淡蒼球内節後外側部の手術によっ

て、寡動とともに筋固縮も改善し、寡動の一部は固縮による可能性がある。一方歩行時の上肢の振りやすくみ現象が明らかに改善したことは、寡動には固縮によらない原発性の機序があることを強く示唆する。手術による症候の改善から、運動障害の要因として淡蒼球内節・黒質模様体から視床への過剰抑制があったと考えられる。

⑤パーキンソン病の認知速度：基底核障害によって運動機能のみならず、認知機能についても処理速度の低下が明らかになった。臨床的な思考緩徐に相当するものと考えられる。用いた課題は複雑な認知操作を必要としないものであり、記憶セットが大きくなるに従って反応時間が延長したことは、処理資源容量の限界によって障害されると考察される。記憶セットと反応時間の関係から患者では照合速度すなわち認知速度の低下があることが明らかにされた。

E. 結論

①パーキンソン病の皮質脊髓路機能：パーキンソン病では運動に際して運動皮質の活動性に異常がある。基底核から視床に対する過剰抑制によると考えられる。

②脳磁図を用いた認知機能：高齢者では音が一時聴覚野で処理されてから記憶されるまでの時間が加齢によって延長する。

③随意運動と歩行状態の変化：脊髓小脳変性症患者における立位・歩行障害は、シナプス前抑制の減少によって姿勢変化や歩行周期に一致した筋活動の制御が障害されていることによる。

④パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球破壊術の効果：手術により運動障害は著明に改善した。症候の機序は基底核からの過剰抑制が考えられる。

⑤パーキンソン病の認知速度：パーキンソン病患者では認知速度の低下がある。これは記憶容量としての処理資源の限界によると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 進藤政臣：痙性対麻痺と弛緩性対麻痺.

Clinical Neuroscience 16: 308-310, 1998

2) Naito A, Shindo M, Miyasaka T, Sun Y-J, Momoi H: Inhibitory projections from pronator teres to biceps brachii motoneurons in human. *Exp Brain Res* 1998 (in press)

3) Kato N, Makino M, Mizuno K, Suzuki T, Shindo M: Serial changes of sensory nerve conduction velocity and minimal F-wave latency in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 244: 169-172, 1998

4) 進藤政臣：Meige syndrome. 診断と治療 増刊号（症候群事典）86(suppl): 104, 1998

5) 進藤政臣：グルタミン酸拮抗薬. 脳と神経 50(7): 597-605, 1998

6) 宮坂卓治, 孫 英傑, 千島 亮, 内藤 輝, 森田 洋, 進藤政臣：ヒト腕橈骨筋から円回内筋への抑制性神経投射について：PSTH法を用いた解析. 信学技報 : 7-11, 1998

7) 松本隆一, 中川真一, 中山 淳, 橋本隆男, 進藤政臣：Cytomegalovirus の日和見感染により acute lumbosacral polyradiculopathy を呈した AIDS の1例. 臨床神経 35: 653-657, 1998

8) 進藤政臣：パーキンソン病：振戦の目立つ患者. 今日の治療 7(3): 281-283, 1999

9) Nobuo Yanagisawa, Masaomi Shindo, Hiroshi Morita: Spinal mechanisms of spasticity. Comi, Lucking, Kimura, Rossi (ed) *Clinical Neurophysiology: From Receptors to Perception*. Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo (in press)

10) 進藤政臣：しびれ. 矢崎義雄, 和田 攻, 大久保昭行, 永田直一 (編) 新内科治療ガイド. 文光堂, 東京 (印刷中)

11) 進藤政臣：筋緊張異常の診方. 平山恵三 (編) 臨床神経内科学. 南山堂, 東京 (印刷中)

12) Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A: Videofluorographic study of swallowing in

Parkinson's disease. *Dysphagia* 1998; 13: 95-100

13) Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G: Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with mini-mental state examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. *J Neurol Sci* 1998; 156: 83-88

14) Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R: Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *NeuroImage* 1998; 7:377-386

15) Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kachi T, Kato T, Ito K, Igata A, Kakigi R: Detailed somatosensory maps of the human brain in response to tactile stimulation. In: *Current progress in functional brain mapping: Science and applications* (Yuasa. T. et al Eds.), pp 129-130, 1998

16) Nakamura A, Abe Y, Horibe K, Yamada T, Kato T, Ito K, Kachi T, Yanagisawa N: Evoked magnetic responses following the visual presentation of faces; a comparison between responses to familiar and unfamiliar faces. *EEGJ suppl*, in press.

17) 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 加知輝彦：脳機能の総合画像評価におけるMEGの役割. 新医療, in press.

18) Hayashi R: Afferent feedback in the triphasic EMG pattern of leg muscles associated with rapid body sway. *Exp Brain Res* 119: 171-178, 1998

19) Hayashi R., Tokutake T., Hanyu N: Power spectral analysis of auditory brainstem responses and MRI findings in patients with spinocerebellar degeneration. *Electromyogr clin Neurophysiol* 38: 387-391, 1998

20) 林 良一：パーキンソン病と小脳失調症の歩行制御. 臨床脳波 40: 78-83, 1998.

21) Ohara S., Hayashi R., Hata S., et. al.: Leukoencephalopathy induced by chemotherapy with tegafur, a 5-fluorouracil derivative. *Acta Neuropathol* 96: 527-531, 1998.

22) Ohara S, Tuyuzaki J, Hayashi R: Mexiletine in

the treatment of blepharospasm: experience with the first three patients. *Mov Disord* 14: 173-175, 1998.

23) Hayashi R, Hanyu N, Tamaru F: Cognitive impairment in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 4: 81-85, 1998.

24) Kohbata S, Tamura T, Hayashi R: Accumulation of acid-fast lipochrome bodies in glial cells of the midbrain nigral lesion in Parkinson's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 5: 888-893, 1998.

25) Vitek JL, Bakay AE, Hashimoto T, et al: Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 1998; 88: 1027-1043.

26) 橋本隆男, 進藤政臣: 振戦・無動・筋固縮. *医学のあゆみ* 186: 51-54, 1998

27) 橋本隆男, 柳澤信夫: パーキンソン病および関連疾患. *神経治療* 15: 359-362, 1998.

28) 丸山哲弘: Parkinson病の臨床病態: 特異的認知障害と全般的痴呆. *医学の歩み* 186: 64-68, 1998

29) 丸山哲弘: パーキンソン病の認知機能障害とその神経基盤—薬物療法と認知リハビリテーションの発展に向けて—. *認知リハビリテーション* 3: 2-16, 1998

30) 丸山哲弘: パーキンソン病の記憶障害. *Progress in Medicine* 18: 1488-1498, 1998

31) 丸山哲弘: 皮質下痴呆の記憶障害. 記憶とその障害の最前線. *脳と神経科学シリーズ8*, pp 160-173, Medical View, 東京, 1998

2. 学会発表

1) Yamada Y, Nakamura A, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N: The influence of aging on mismatch field and reaction time in auditory oddball tasks. 11th International Conference on Biomagnetism, September 1998, Sendai

2) Nakamura A, Yamada Y, Kato T, Ito K, Nagano A, Abe Y, Kachi T, Hatano K, Yanagisawa N: Activated areas responsive to auditory oddball tasks—

A combined study using PET and MEG - 11th International Conference on Biomagnetism, September 1998, Sendai

3) Yamada T, Nakamura A, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N: The influence of aging on auditory evoked magnetic field in an attention task.

The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki

4) Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Yanagisawa N, Kakigi R: Somatosensory Homunculus as Drawn by MEG. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki

5) Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N, Kakigi R: Modification of Ipsilateral Somatosensory Evoked Magnetic Fields by Hand Posturing. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki

6) 山田孝子, 中村昭範, 阿部祐士, 加知輝彦, 伊藤健吾, 加藤隆司, 武田明夫, 柳澤信夫: Mismatch field(MMF)と弁別反応時間の加齢変化. 第39回日本神経学会総会. 1998年10月5日, 京都

7) 中村昭範, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 視覚性形態認知の脳磁図による検討. 第39回日本神経学会総会. 1998年10月5日, 京都

8) 山田孝子, 加知輝彦, 武田明夫, 柳澤信夫, 安藤一也: 高齢パーキンソン病患者における生活の質—日常生活と心理的要因について—. 第40回日本老年医学会学術集会. 1998年6月, 福岡

9) 中村昭範, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾, 阿部祐士, 加知輝彦, 籾野健太郎: 音の弁別と認知—MEG, PETによる検討—. 機能的脳画像研究の現在. 1998年6月, 東京

10) 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 大脳皮質基底核変性症のMEG, EEG, PETによる解析. 第28回日本脳波筋電図学会学術大会. 1998年11月, 神戸

11) 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 加知輝彦, 柳澤信夫: 顔の視覚刺激に対する誘発脳磁図 - familiarな顔, unfamiliarな顔の比較. 第28回日本脳波筋電図学会学術大会. 1998年11月, 神戸

12) 杉本亨, 稲尾意秀, 文堂正彦, 吉田純, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 堀部賢太郎, 山田孝子, 加知輝彦, 柳澤信夫: 体性感覚誘発磁界各波形成分の"慣れ"と"注意"による影響の検討. 第28回日本脳波筋電図学会学術大会. 1998年11月, 神戸

13) 中村昭範, 山田孝子, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦, 中村克樹, 佐藤暢哉: 顔の認知及びその加齢変化. 生理学研究所研究会「脳磁場計測によるヒト脳機能の解析」. 1998年12月, 岡崎

14) 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 永野敦子, 山田孝子, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 加知輝彦: Multi modalityの中のMEG - PET, fMRIとの共存、自己主張-. 生理学研究所研究会「脳磁場計測によるヒト脳機能の解析」. 1998年12月, 岡崎

15) 身体の迅速運動に伴う下肢筋電図パターン -足部の神経ブロック前後での比較検討- 林良一. 第38回日本神経学会総会.

16) Hashimoto T, Vitek JL, DeLong MR: Responses of pallidal and thalamic neurons to electrical stimulation of the subthalamic nucleus in experimental parkinsonism. 6th Triennial Meeting of International Basal Ganglia Society, U.S.A., 1998.

17) 丸山哲弘, 片井 聡: パーキンソン病におけるセット機能の検討～セット変換機能か, それともセット保持機能の障害か?～第35回日本リハビリテーション医学会総会, 1998

18) 丸山哲弘, 片井 聡, 進藤政臣, 池田修一, 柳澤信夫: パーキンソン病におけるセット機能の検討～セット変換機能か, それともセット保持機能の障害か?～第22回日本神経心理学会総会, 1998

19) 丸山哲弘, 片井 聡, 進藤政臣, 池田修一: パーキンソン病における短期記憶障害の検討～

Sternberg paradigmからの検討～. 第22回日本失語症学会総会, 1999

G. 知的所有権の取得状況
該当せず.

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究)
分担研究報告書

パーキンソン病における皮質脊髄路機能に関する検討

分担研究者 進藤政臣 信州大学健康管理センター所長教授

研究要旨 目的:高齢者でよくみられるパーキンソンニズムにおける随意運動障害について皮質脊髄路機能に着目して検討した。対象:パーキンソン病患者7名および正常対照。方法:閾値下の大脳磁気刺激を条件刺激として、ヒラメ筋のH反射に対する効果を、安静時・足関節等張性伸展中・収縮開始時に記録した。条件刺激はMagstim 200を用い、double cone coilを最もヒラメ筋 MEP の閾値の低い部位に置き、刺激強度は各条件での MEP 閾値の-2%とした。結果:正常者では安静時には短潜時の抑制がみられ、随意運動中にはさらに短潜時の促進が出現し、抑制は消失した。パーキンソン病患者の多くでは、安静時に抑制がみられなかった。また、随意運動開始時に促進の増加が認められず、逆に抑制が出現する症例もあった。この異常な抑制は淡蒼球破壊術後、正常な促進に変化した。結論:パーキンソンニズムでは随意運動開始時に運動野に異常な抑制性入力が生じている可能性がある。

A 研究目的

高齢者においてパーキンソンニズムはよく見られる徴候のひとつである。正常加齢ではみられないものの、多発性脳梗塞、パーキンソン病などの疾患で多く見られる。筋固縮、寡動を主徴とし、特に高齢者の歩行機能を考える上で重要な徴候である。

パーキンソンニズムにおける随意運動障害は、いわゆる錐体外路症状である。しかし、寡動は随意運動の緩慢さとして表れ、また、近年の研究結果からパーキンソン病における基底核の機能障害は視床-皮質投射に対する過剰な抑制と考えられている(DeLong 1990)。

これをふまえて、運動皮質の活動性の低下がパーキンソン病における寡動などの本疾病の病態である可能性が示唆される。このような観点からパーキンソン病患者における運動皮質の活動性に関する検討が行われている。その主たるものは随意運動中に運動野を刺激した際に生じる silent period を用いた検討や運動野を2連発刺激した皮質内抑制の検討である。この方法による検討ではパーキンソン病では運動野における正常な皮質内抑制系路の異常が示唆されている(Ridding et al. 1995, Beraldelli et al. 1996, Young et al. 1997)。

しかし、本疾患の主症状である寡動の病態を理解する上では、運動の開始の拙劣さが重要である。従って、本疾病では、運動の開始に際して、運動野の興奮性が十分に高まることが障害されていると考える方が病態を考える上で妥当であり、運動開始時の運動野の活動性を検討することは非常に重要であ

る。

そこで本研究では、パーキンソン病患者において随意運動の開始に際して運動野の興奮性がどのように変化しているかについて、経頭蓋磁気刺激のヒラメ筋 H 反射への効果を観察することにより検討した。

B 研究方法

パーキンソン病患者 12 名および正常対照について以下の実験を行った。

本研究ではヒラメ筋に単シナプス性脊髄反射である H 反射を導出し、これに数 ms 先行する経頭蓋磁気刺激を加え、その H 反射への効果を記録した。この方法により、運動野から皮質脊髄路を下行し、脊髄前角細胞へ投射する系の興奮性及び抑制性出力量を定量することが出来る。

本研究は信州大学医学部倫理委員会に承諾され、個々の被検者からインフォームドコンセントを得た後に行われた。

被検者は安楽椅子に坐り、記録電極はヒラメ筋、前脛骨筋の筋腹に置き、表面電極で筋活動を記録した。

ヒラメ筋 H 反射を導出するために膝窩で脛骨神経を持続 1ms の矩形波で電気刺激した。条件刺激を加えない試験 H 反射の大きさは、どの記録条件においても最大 M 波の 20 から 25%とした。

条件刺激である経頭蓋磁気刺激は、Magstim200® (UK)を用いて行った。Double cone coilを使用し、ヒラメ筋に誘発される活動電位(MEP)

を得るために最も閾値の低くなる部位に固定した。実際の記録に際しては、各々の条件下で MEP を導出し、その閾値の-2%の刺激強度で刺激した。

記録は試験刺激に対して条件刺激を-6~20ms 先行させ、条件刺激の試験 H 反射への効果を記録する、いわゆる Time course を記録した。記録は 1) 安静時、2) 足関節等張性伸展中(最大収縮の 20%)、3) 収縮開始時の 3 条件下で行った。

C 研究結果

正常者においては、安静時に条件試験刺激間隔 (CTI) が-2 から 0ms の短潜時の抑制がみられ、随意運動中には CTI が-3.5 から-2ms とさらに短潜時の促通が出現し、抑制は消失した。

それに対して、パーキンソン病患者の多くでは、安静時には正常者で観察された抑制がみられなかった。また、随意運動開始時に促通の増加が認められず、逆に正常対照で安静時に記録された抑制が出現する症例もあった。促通が随意収縮開始時に記録された例でも促通量は正常対照よりも少なかった。

さらに淡蒼球破壊術を施行した 2 症例では、筋固縮・寡動の改善と共に安静時の抑制と運動開始時のさらに短潜時の促通が出現した。

D 考察

本研究で記録したヒラメ筋 H 反射の条件刺激による変化は、運動野を磁気刺激することにより生じた、脊髄前角細胞への下行性出力を反映している。従って、正常者では安静時にはヒラメ筋の活動を抑制する成分が皮質脊髄路を下行してしており、随意収縮(特にその開始時)にはさらに短潜時の促通成分が下行していると考えられる。これらの成分に関しては Nielsen らの検討によると、随意運動中の促通は、皮質脊髄路を下行する運動野由来の単シナプス性に脊髄前角細胞に入力する促通であり、安静時の抑制はヒラメ筋に抑制性出力を持つ、Ia 介在ニューロン(相反性抑制を生じる)への促通と考えられる (Nielsen et al. 1995)。

この正常者でみられた促通はきわめて合目的的であり、随意運動の円滑な遂行に役立っていると考えるのは妥当である。随意収縮中に記録される silent period より、直接的に運動の開始時に運動野の活動を記録するという面からも方法的に優れている。

今回、我々はパーキンソン病患者においてこの方法を導入し検討を行った。その結果、パーキンソン病では正常者で観察された安静時の短潜時の抑制と、随意運動時(特に随意運動の開始時)のさら

に短潜時の促通がみられないか、正常者よりも減少していることが示された。

このうち、随意運動開始時の促通の欠除は、特に注目すべき結果である。この結果は、随意運動を開始しようとした際に、正常であれば短潜時の興奮性出力が前角細胞に EPSP として生じるのに対して (Morita et al. in press, Nielsen et al. in press)、パーキンソン病ではこの促通が著しく減弱していることを意味している。しかし、この記録は随意運動の開始をトリガーに記録しており、実際には運動は開始している。

この点はこの研究結果を解釈する上で重要な点である。考えられる機序としては、運動野は随意運動の開始に際して、正しく興奮性の出力を主働筋に対して出しているが、1) その量が正常に比して減少している、若しくは、非特異的に抑制性出力が運動野に生じ、相対的に正常な興奮性出力が減少している、2) 足関節底屈という運動時には本来は抑制されるべき拮抗筋に対しても興奮性出力を生じ、そのために(正常者で安静時に観察された)下行性相反性抑制が運動の開始時にヒラメ筋に対して生じている、という 2 つの要素の関与が考えられる。

運動開始時の促通量の減少は前者で説明可能であるが、正常では運動開始時にはみられない抑制の出現は後者によらなければ説明できない。

本研究においては、ヒラメ筋の随意運動開始時に拮抗筋である前脛骨筋に、筋放電はみられなかった。しかし、筋放電が生じない程度の中枢性の促通が拮抗筋に生じ、足関節底屈筋と背屈筋の協収縮 (Co-contraction) と同様の中枢性制御機構 (Nielsen J. 1998) が、少なくとも一部のパーキンソン病の症例では生じている可能性がある。Co-contraction は姿勢保持などに際して重要な運動機構であるが、単に足関節を底屈する運動を行う際には、円滑な運動の発現を阻害してしまう。従って、パーキンソン病では単一の筋のみを分離して収縮する事が出来ずに、非特異的に拮抗筋である前脛骨筋にも促通性の下行性出力が生じ、それに伴って前脛骨筋 Ia 介在細胞由来の抑制がヒラメ筋に生じている可能性は否定できないし、本疾患の随意運動障害の特徴である可能性もある。

本研究では 2 名の患者において、淡蒼球破壊術前後で記録を行った。その結果、いずれの症例においても術前に観察された病的な状態がみられなくなり、安静時の抑制と、運動開始時の促通が出現した。これは手術により皮質への病的入力改善し、運動野の活動性が正常化していることを示している。

E 結 論

パーキンソン病においては、運動野の活動性が正常とは異なった状態におかれている可能性がある。この異常は、随意運動の円滑な遂行を妨げている。また、この異常は淡蒼球破壊術により改善することから、視床-皮質投射に対する過剰な抑制の結果であることが示唆される。

Mismatch field と弁別反応時間についての加齢変化 —脳磁図による検討—

加知輝彦

(国立中部病院 神経内科医長)

脳磁図を用い、健常若年成人、高齢者を対象に聴覚オドボール課題を行って、mismatch field(MMF)と弁別反応時間との関連について加齢変化を検討した。N100m、MMF の頂点潜時、弁別反応時間は両者間で有意差はなかったが、N100m-MMF の頂点間潜時は有意差が認められた。これらから音入力からボタン押しまでの脳内処理過程～運動出力の過程で、一次聴覚野到達から音の自動弁別までの時間が加齢により最も影響していることが示唆された。

キーワード: 脳磁図、加齢、mismatch field、聴覚オドボール課題、弁別反応時間

A. 研究目的

Mismatch negativity(MMN)は事象関連電位のひとつで、脳磁図で同様に誘発された波形は Mismatch field(MMF) と呼ばれる。MMNは、感覚記憶に貯蔵された記憶痕跡と新たな異なる入力との自動的弁別の過程の反映と考えられている。比較的簡単な課題で安定した波形が得られるため、高齢者の認知機能の検討に有用で、臨床応用が広がりつつある。

これまでわれわれは、健常成人において MMF は一次聴覚野近傍に推定されること、オドボール課題で低頻度刺激と高頻度刺激の周波数差が大きいほど MMF の頂点潜時は短縮し、振幅が増大すること、さらに、弁別反応時間もこれに伴って短縮することを報告した。本研究では、聴覚刺激に対する脳内処理過程の加齢変化について検討する。

B. 研究方式

対象は成人 8 名(男性 5 名、女性 3 名。平均年齢±SD; 28.8±6.2 歳)、高齢者 9 名(男性 4 名、女性 5 名。平均年齢±SD; 69.4±4.9 歳)

で、全例、神経学的に異常なく、聴力正常、右利きであった。検査の前にその内容、安全性について被験者に説明し、文書で承諾を得た。対象者に純音(tone burst)による聴覚オドボール課題として、セッション1では高頻度刺激として 1000Hz(出現頻度 80%)、低頻度刺激として 2000Hz(同 20%)を用い、セッション2ではそれぞれ 1000Hz(同 80%)、1100Hz(同 20%)の刺激を行った。聴覚刺激は random に右耳に提示し、課題は低頻度刺激に対し計数(mental counting)またはボタン押し反応を行わせた。刺激音は立ち上がり、立ち下がりそれぞれ 10ms、持続時間 100ms、平均音圧 90dB SPL で、刺激の提示間隔は 700 ± 100ms とした。記録の収集は昨年度と同様に Bti 社製 74 チャンネルデュアルヘッド脳磁図を用い、センサーをそれぞれ両側側頭部にあてて側臥位で記録した。サンプリング周波数を 520.8Hz、エポック長をトリガー前 100ms から後 500ms とし、総エポック数 600 回(高頻度刺激 480 回、低頻度刺激 120 回)を平均加算した。電源位置は single ECD(等価電流双極子)

model を用いて計算し、得られた ECD の座標をそれぞれの被験者の頭部 MRI に重ね合わせて発生源の局在推定を行った。

C. 結果

両セッションで、高頻度刺激、低頻度刺激とも刺激の約 80~100ms を頂点潜時とする誘発磁界成分 N100m が両側性に記録され、さらに低頻度刺激では N100m から 30~100ms 遅れて N200m が記録された。N200m 成分の影響を除くため N100m の測定は高頻度刺激での波形を用いた。N100m の頂点潜時は刺激対側(左側)の方が同側よりも約 10ms 短い傾向がみられ、N200m も刺激対側の方が安定して出現していたため、以下の測定結果は刺激対側の波形を用いた。

1. セッション1

N100m の頂点潜時は、成人、高齢者でそれぞれ $90.0 \pm 14.1\text{ms}$ 、 $81.7 \pm 6.8\text{ms}$ であり、両者間で有意差はなかった。低頻度刺激(N100m, N200m を含む波形)から高頻度刺激(N100m を含む波形)を差分して得られた MMF の頂点潜時は成人、高齢者でそれぞれ $142.4 \pm 13.7\text{ms}$ 、 $160.1 \pm 20.2\text{ms}$ であり、有意差はみられなかった。高齢者の N100m の ECD は非常に高い信頼性で推定され、ECD を MRI 上に重ね合わせると両側シルビウス裂下面の側頭葉の極めて限局した部分に推定された。MMF の ECD も高い信頼性で推定され、側頭葉の N100m の ECD のごく近傍に推定された。これは昨年度本報告書の成人での結果と同様であった。N100m-MMF 頂点間潜時は成人、高齢者でそれぞれ $56.0 \pm 6.7\text{ms}$ 、 $79.5 \pm 19.9\text{ms}$ であり、高齢者で有意に遅延していた ($p < 0.05$)。弁別反応時間は成人、高齢者ではそれぞれ $291.9 \pm 42.3\text{ms}$ 、 $301.2 \pm 18.5\text{ms}$ であり、有意差は認められなかった。

2. セッション2

N100m の頂点潜時は、成人、高齢者でそれぞれ $94.5 \pm 14.4\text{ms}$ 、 $82.3 \pm 9.8\text{ms}$ 、MMF の頂点潜時は $178.4 \pm 24.1\text{ms}$ 、 $183.4 \pm 30.2\text{ms}$ であった。N100m、MMF の頂点潜時とも成人、高齢者の間で有意な差はなかった。N100m-MMF の頂点間潜時は成人、高齢者でそれぞれ $79.9 \pm 23.3\text{ms}$ 、 $101.2 \pm 25.3\text{ms}$ と有意差はなかったが、高齢者でセッション1と同様に約 21ms 延長していた。弁別反応時間は成人、高齢者でそれぞれ $339.8 \pm 52.4\text{ms}$ 、 $373.3 \pm 19.0\text{ms}$ と有意差はなかった。

D. 考察

セッション1において、N100m から MMF までの頂点間潜時が、成人と高齢者の間で有意差がみられた。このことから、音入力から認知、行動に至る一連の過程の中で、音が一次聴覚野で処理されてから、感覚記憶が自動的に記憶されるまでの時間が加齢により最も影響されやすいことが示唆された。

MMF-N100m の頂点間潜時は両者で有意差がみられたにもかかわらず、弁別反応時間は、約 10ms の差はあったが、有意差はみられなかった。今回のオドボール課題で 1000Hz と 2000Hz の弁別が容易であり、課題が比較的簡単であったことがその要因のひとつであったかもしれない。今後課題の設定の際に考慮する必要があると考えられた。一方、N100m の頂点潜時は両者で有意差はなかったが、高齢者の方がむしろ低値を示した。N100m の測定は高頻度刺激の波形を用いたが、高頻度刺激でも N200m の存在の影響は皆無ではないと思われる。その修飾を受けている可能性もある。

いずれにせよ音認知から運動出力に至る経過の中で、音の自動弁別機能が加齢の影響を受けやすいことが示されたことは、高齢者の認知機能を探る上で意味深いと考えられた。

E. 結論

脳磁図を用いて聴覚オドボール課題を行い、MMF と弁別反応時間の関連における加齢変化について検討した。音入力からボタン押し反応までの刺激入力～脳内処理～運動出力の過程で、一次聴覚野到達から音の自動弁別までの時間が加齢により最も影響されやすいことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A: Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1998; 13: 95-100
- ②Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G: Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with minimal state examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. *J Neurol Sci* 1998; 156: 83-88
- ③Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R: Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *NeuroImage* 1998; 7:377-386
- ④Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kachi T, Kato T, Ito K, Igata A, Kakigi R: Detailed somatosensory maps of the human brain in response to tactile stimulation. In: *Current progress in functional brain mapping: Science and applications* (Yuasa. T. et al Eds.), pp 129-130, 1998

2. 学会発表

- ①Yamada Y, Nakamura A, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N: The influence of aging on mismatch field and reaction time

in auditory oddball tasks. 11th International Conference on Biomagnetism, September 1998, Sendai

- ②Nakamura A, Yamada Y, Kato T, Ito K, Nagano A, Abe Y, Kachi T, Hatano K, Yanagisawa N: Activated areas responsive to auditory oddball tasks - A combined study using PET and MEG -. 11th International Conference on Biomagnetism, September 1998, Sendai
- ③Yamada T, Nakamura A, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N: The influence of aging on auditory evoked magnetic field in an attention task. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki
- ④Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Yanagisawa N, Kakigi R: Somatosensory Homunculus as Drawn by MEG. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki
- ⑤Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N, Kakigi R: Modification of Ipsilateral Somatosensory Evoked Magnetic Fields by Hand Posturing. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, March 1998, Okazaki
- ⑥山田孝子, 中村昭範, 阿部祐士, 加知輝彦, 伊藤健吾, 加藤隆司, 武田明夫, 柳澤信夫: Mismatch field(MMF)と弁別反応時間の加齢変化. 第 39 回日本神経学会総会. 1998年10月5日, 京都
- ⑦中村昭範, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 視覚性形態認知の脳磁図による検討. 第 39 回日本神経学会総会. 1998年10月5日, 京都
- ⑧山田孝子, 加知輝彦, 武田明夫, 柳澤信夫, 安藤一也: 高齢パーキンソン病患者における

生活の質 一日常生活と心理的要因について一. 第 40 回日本老年医学会学術集会.
1998 年 6 月, 福岡

- ⑨中村昭範, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾,
阿部祐士, 加知輝彦, 篠野健太郎: 音の弁
別と認知—MEG, PET による検討—. 機能
的脳画像研究の現在. 1998 年 6 月, 東京
- ⑩山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 加知輝
彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 大脳皮
質基底核変性症の MEG, EEG, PET による
解析. 第 28 回日本脳波筋電図学会学術大
会. 1998 年 11 月, 神戸
- ⑪中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子,
堀部賢太郎, 阿部祐士, 加知輝彦, 柳澤信
夫: 顔の視覚刺激に対する誘発脳磁図—
familiar な顔, unfamiliar な顔の比較.
第 28 回日本脳波筋電図学会学術大会.
1998 年 11 月, 神戸
- ⑫杉本亨, 稲尾意秀, 文堂正彦, 吉田純, 中村
昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 堀部賢太郎, 山
田孝子, 加知輝彦, 柳澤信夫: 体性感覚誘
発磁界各波形成分の"慣れ"と"注意"による影
響の検討. 第 28 回日本脳波筋電図学会学
術大会. 1998 年 11 月, 神戸
- ⑬中村昭範, 山田孝子, 阿部祐士, 堀部賢太
郎, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦, 中村克
樹, 佐藤暢哉: 顔の認知及びその加齢変化.
生理学研究所研究会「脳磁場計測によるヒト
脳機能の解析」. 1998 年 12 月, 岡崎
- ⑭中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 永野敦子,
山田孝子, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 加知輝
彦: Multi modality の中の MEG - PET,
fMRI との共存、自己主張-. 生理学研究所
研究会「脳磁場計測によるヒト脳機能の解析」.
1998 年 12 月, 岡崎

床反力および下肢筋筋活動パターンからみた 歩行訓練の阻害因子の検討 — 脊髄小脳変性症患者における検討 —

林 良一 (信州大学医療技術短期大学部教授)

脊髄小脳変性症患者(SCD)の歩行障害の特徴を明らかにする目的で、立位姿勢における下腿三頭筋のH反射および歩行時の床反力・下肢筋筋活動パターンを測定した。健常者に比べSCD患者群では立位姿勢および歩行時シナプス前抑制の減少を認めた。SCD患者ではシナプス前抑制の減少により歩行周期に一致した筋活動を生じさせることができないことが歩行障害の大きな要因と考えられた。

キーワード：脊髄小脳変性症，立位姿勢，歩行，H反射，シナプス前抑制，筋電図

A. 研究目的

姿勢反射障害により著しいADLの低下きたす脊髄小脳変性症患者の歩行障害の特徴を明らかにする目的で、姿勢障害の重症度と立位姿勢における下腿三頭筋のH反射および歩行周期の床反力・下肢筋筋活動パターンの関係をあきらかにし、歩行のリハビリテーションの阻害因子となる要因を検討したので報告する。

B. 研究対象および方法

対象は、脊髄小脳変性症(SCD)患者9名(平均±標準偏差：62.4±7.5歳)と年齢を一致させた健常者12名とした。患者9例のうち日常生活における歩行で杖を必要としない患者は4例であり常時杖を必要とする患者が5例であった。前者を中等度の障害、後者を高度障害患者とした。

被検者は、床反力計上で最も自然な立位姿勢(以下正中位)を保持し、この姿勢から足関節を軸として身体を前傾させた。前傾姿勢するさい、股関節を含め体幹の関節を

なるべく変化させないように指示した。床反力の前後方向の偏位は床反力計で計測し、筋活動は右下肢のヒラメ筋および前脛骨筋から表面電極で記録した(50—3000Hz)。各姿勢における下腿筋の筋活動量は、H反射を導出する電気刺激前50msecの間の活動量を全波整流後積分した値を10試行分加算平均し、正中位における筋活動量に対する百分率で表わした。床反力を体重補正し、両足圧中心(CFP)を求め、姿勢変化に伴う床反力の偏位量は各被験者の足長に対する百分率で表わした。

ヒラメ筋H反射は、膝窩部で脛骨神経を経皮的に定電圧刺激(持続時間0.5ms、刺激の強さは直立姿勢保持時のM波の閾値の1.05倍)し誘発した。なおこの刺激強度で誘発されたH反射は、立位姿勢および前傾姿勢で誘発されたH反射の最大値より小さかった。最大前傾姿勢では個々のH反射誘発試行でM波の振幅を確認し、直立姿勢で得られたM波の振幅の平均値±2SD以内となるM波が得られたときのH反射のみを計測した。歩行

は、被験者に長さが2メートルの床反力計を2個連結した装置の上を最も楽な速度で歩いたときの床反力軌跡、各関節角度と下肢筋活動記録した。一歩行周期歩行サイクルは、支持足の踵が床に付いたときから単脚支持期までを第I相、単脚支持期を第II相、後期両脚支持期を第III相、遊脚期を第IV相とした。表面筋電図は両側のadductor magnus(AM), gluteus medius(GM), vastus lateralis(VL), biceps femoris (BF), tibialis anterior(TA), gastrocnemius(GC)から記録した。膝関節および足関節角度はゴニオメータを用いて記録した。

C. 研究結果

健常者およびSCD患者が直立姿勢（正中位）から最大前傾位まで姿勢を変化させたときの足長に対する両足圧中心（CFP）の変化分（ Δ CFP）は、SCD群では健常者に比べ有意に減少していた（ $P < 0.01$ ）。H反射は背景筋活動の大きさにより変化することから、背景筋活動の変化分に対するH反射の変化分（ Δ H-reflex/ Δ EMG）を求めた。SCD群では 0.4 ± 0.4 、健常者では 0.17 ± 0.2 でSCD群は健常者に比較しH反射の変化分は有意に増大していた（ $P < 0.05$ ）。歩行の時間因子および距離因子分析では、SCD

患者群では健常者に比較し、1) 歩隔は広くなり、2) 歩幅は狭くなり、3) 歩行速度は遅くなり、4) 両足支持時間が延長していた。これらの変化の割合は臨床症状が重症になるに従って大きくなった（表1）。歩行にともなう足関節角度は、中等度障害群（ 20 ± 4.5 度）、高度障害群（ 19 ± 5.6 度）と健常者群（ 33 ± 7.0 度）に比べ有意に減少していた（ $P < 0.01$ ）。足関節角度変化に対する下肢筋の筋活動の変化分（ Δ EMG/ Δ angle）では、GCが伸張される第I-II相では中等度障害群および高度障害群とも健常者群に比べ有意に増大していた（ $P < 0.01$ ）。TAが伸張される第III相では中等度障害群および高度障害群とも健常者群に比べ有意に増大していた（ $P < 0.01$ ）。

D. 考察

立位姿勢を保持している場合、健常者では体重心位と下肢筋の活動量との間に強い相関が認められ、同姿勢は主に下腿三頭筋の収縮によって生じる足関節回りのモーメントによって保持される（1）。したがって、前傾の程度は下腿三頭筋の持続的な筋活動量に依存すると考えられる。今回、直立姿勢から前傾姿勢をとらせた場合、SCD群では前傾の割合は健常者に比べて減少し、H反射の変化分は増大していたことからSCD群

表1 歩行パラメーター

	歩隔 (cm)	歩幅 (cm)	速度 (cm/sec)	両脚支持期 (sec)	単脚支持期 (sec)
健常者 (n=12)	19±2	40±10	63±16	0.2±0.04	0.4±0.06
中等度障害患者 (n=4)	20±3	37±16	61±6.0	0.3±0.1	0.4±0.1
高度障害患者 (N=5)	22±7*	17±6*	28±20.1*	0.5±0.3*	0.3±0.06*

*: $P < 0.01$

における前傾の減少は、主として伸長反射の亢進によって下腿三頭筋の筋活動が増大することによると考えられた。

立位姿勢保持時および歩行時のH反射の大きさはシナプス前抑制によって変化することが報告されていることから(2-5), SCD群におけるH反射の利得の増大は、シナプス前抑制による抑制が減少したことによると考えられる。歩行の第I-II相は下腿三頭筋が、第III相は前脛骨筋が伸張される相である。歩行時に筋が持続的に伸張されているとき関節角度変化に対する筋活動の変化分は伸張反射の利得を反映すると仮定すると、第I-II相におけるGCの活動の増大および第III相におけるTAの活動の増大はSCDでは立位姿勢で認められたH反射の増大に相応するものと考えられる。立位姿勢保持時と同様に歩行中の筋活動の大きさはシナプス前抑制の抑制の強さに依存し、SCD群では歩行の第I-II相でこの抑制の増大により下腿三頭筋の筋活動が増大していると考えられた。われわれは、SCD患者同様に姿勢反射障害によって著しいADLの低下をきたすパーキンソン病患者(PD)を対象に同様の実験をおこない、PDでは1) 健常者に比べ立位姿勢および歩行時シナプス前抑制の増大を認め、このシナプス前抑制の増大がPD患者の歩行障害の大きな要因になっていることを報告した(6)。以上の結果より立位姿勢保持中および歩行中の床反力パターンおよび筋活動パターンの時間因子および距離因子を分析することによって各疾患に伴う姿勢および歩行障害の特徴をあきらかにすることができると考えられた。

E. 結論

SCD患者群における立位姿勢保持障害および歩行障害は、シナプス前抑制の減少により姿勢変化および歩行周期に一致した筋

活動の制御が困難なことによることが示唆された。

F. 引用文献

- 1) Hayashi R, Miyake A, Jijiwa H, Watanabe S. Postural readjustment to body sway induced by vibration in man. *Exp Brain Res* 43: 217-225, 1981.
- 2) Capaday C, Stein RB: Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J Neurosci* 6: 1308-1313, 1986.
- 3) Capaday C, Stein RB. Difference in the amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. *J Physiol (Lond.)* 392: 513-522, 1987.
- 4) Faist M, Dietz V, Pierrot-Deseilligny E. Modulation, probably presynaptic in origin, of monosynaptic Ia excitation during human gait. *Exp Brain Res* 109: 441-449, 1996.
- 5) Hayashi R, Tako K, Tokuda T, Yanagisawa N. Comparison of amplitude of human soleus H-reflex during sitting and standing. *Neurosci Res* 13: 227-233, 1992.
- 6) 林良一. 床反力および下肢筋筋活動パターンからみた歩行訓練の阻害因子の検討-パーキンソン病患者における検討-. 長寿科学総合研究報告 Vol.3: 121-124, 1998.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Afferent feedback in the triphasic EMG pattern of leg muscles associated with rapid body sway. Hayashi R. Exp. Brain Res.119:171-178, 1998.
- 2) Power spectral analysis of auditory brainstem responses and MRI findings in patients with spinocerebellar degeneration. Hayashi R., Tokutake T., Hanyu N. Electromyogr clin Neurophysiol 38:387-391; 1998.
- 3) パーキンソン病と小脳失調症の歩行制御. 林 良一. 臨床脳波 40:78-83, 1998.
- 4) Leukoencephalopathy induced by chemotherapy with tegafur, a 5-fluorouracil derivative. Ohara S., Hayashi R., Hata S., et. al. Acta Neuropathol 96:527-531; 1998.
- 5) Mexiletine in the treatment of blepharospasm: experience with the first three patients. Ohara S., Tuyuzaki J., Hayashi R. Mov Disord 14:173-175; 1998.
- 6) Cognitive impairment in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. Hayashi R., Hanyu N., Tamaru F. Parkinsonism Relat Disord 4:81-85; 1998.
- 7) Accumulation of acid-fast lipochrome bodies in glial cells of the midbrain nigral lesion in

Parkinson's disease.

Kohbata S., Tamura T.

Hayashi R. Clin Diagn Lab Immunol 5:888-893;1998.

2. 学会発表

- 1) 身体の迅速運動に伴う下肢筋筋電図パターン -足部の神経ブロック前後での比較検討- 林良一. 第38回日本神経学会総会.

パーキンソン病の運動障害に対する淡蒼球内節破壊術の効果に関する研究

分担研究者 橋本 隆男 信州大学医学部附属病院講師

パーキンソン病の運動症状特に寡動に対する淡蒼球内節破壊術の効果を検討した。対象はパーキンソン病 8 例で、淡蒼球内節後外側部をターゲットとして破壊術を施行した。術前と術後 1 ヶ月の UPDRS スコアと随意運動障害を比較し、手術と対側上下肢のみならず同側上下肢の運動機能も有意に改善した。随意運動の範囲と速さが改善し、反復動作時のすくみ現象や歩行時の腕の振りも改善した。全身性の寡動と歩行障害も有意に改善した。寡動の改善は筋固縮の軽減にともなう二次性的変化に加えて、筋固縮と関係しない原発性の寡動も改善したと考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病では黒質ドパミン細胞の変性脱落に伴って寡動、筋固縮、振戦、平行機能障害などの症状が現れる。1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) をサルに投与すると黒質緻密部のドパミン細胞が選択的に変性脱落する。そして、寡動、筋固縮、静止振戦などのヒトのパーキンソン病と同じ症状が現れる。このモデルを用いた研究によりパーキンソン病での脳内活動異常が明らかにされてきている。基底核では単一神経活動記録による検索で、淡蒼球外節の活動低下、視床下核と淡蒼球内節の活動亢進が認められた¹⁾²⁾³⁾。パーキンソン病患者と動物モデルでの糖代謝率の変化の結果と合わせて⁴⁾、パーキンソン病モデルでは線条体から淡蒼球外節への抑制が亢進し、視床下核が脱抑制されて淡蒼球内節の活動が亢進していることが明らかとな

った。基底核外の変化では、視床では糖代謝が亢進し⁵⁾、補足運動野と外側運動前野では低下していた⁶⁾。これは、視床運動核では淡蒼球内節からの抑制が増加し、それにより視床—前頭葉皮質投射の活動が低下していることを示す⁷⁾。補足運動野は内部トリガによる運動の準備、あるいは運動のプログラムに関与すると考えられており、パーキンソン病におけるその障害は運動開始の遅延や筋出力低下をもたらす。補足運動野だけでなく、基底核が間接的に投射する前頭葉領域の活動低下が運動野の興奮低下を通じて全体的な寡動、無動を形成する可能性がある。

淡蒼球内節破壊術はこれらの機能異常を是正する。淡蒼球内節破壊術の前後でパーキンソン病患者の運動障害を比較して、同手術が寡動に及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

症例は薬物治療で症状の改善が不十分なパーキンソン病患者 8 例（男性 6 例、女性 2 例）。年齢は 29 歳から 71 歳（平均と SD、 54 ± 13 ）、罹病期間は 2 年から 18 年（ 7 ± 5 ）であった。

微小針電極による単一神経活動記録に基づく生理学的ガイディングと CT を併用した手術システムを用いてパーキンソン病患者の淡蒼球内節破壊術を行った。微小針電極は、エルジロイ線を研磨しガラスコートした先端をステンレスチューブに固定したものを製作して用いた（電極抵抗約 $0.5M\Omega$ ($1000Hz$)）。生理学的ガイディングには、単一神経活動記録と記録電極による微小電気刺激を用いてターゲット（淡蒼球内節）周辺のマッピングを行った。さらに正確さを高めるために、凝固巣作成前に CT で位置の最終確認を行う操作を加えた。凝固領域は淡蒼球内節の後外側部であり、内外側方向は正中からおよそ $18-23mm$ 、前後方向は淡蒼球内節最後部からおよそ $2-8mm$ 、背腹側方向は、淡蒼球内節の最腹側から最背側（およそ $0-8mm$ ）だった。凝固は直径約 $3mm$ 、軸長約 $4mm$ の楕円球形の凝固巣を電極刺入線に沿って 4 から 8 個重ねて作り、実際の凝固体積は上記立方体領域の 30-50% と推測される。

症状の重症度は抗パーキンソン病薬服薬中の wearing-off の期間に the United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いて評価し、術前と術後 1 ヶ月を比較した。同時にビデオ記録も行った。有意差の検定は paired *t*-test を用いた。

C. 研究結果

知能・行動・気分に関するスコア総得点は 82% 減少（術前 2.2 ± 2.9 （平均 $\pm 1SD$ ）から術後 0.4 ± 0.7 、 $p < 0.05$ ）、日常生活動作に関するスコア総得点は 44% 減少（術前 16.8 ± 13.7 から術後 9.4 ± 8.2 、 $p < 0.01$ ）、運動試験スコア総得点は 54% 減少した（術前 38.6 ± 12.3 から術後 17.8 ± 10.7 、 $p < 0.001$ ）。運動試験では手術と対側上下肢と同側上下肢の効果を比較し、上肢随意動作スコアは対側で 52% 減少し（術前 5.6 ± 3.8 から術後 2.7 ± 2.6 、 $p < 0.001$ ）、同側でも 36% 減少した（術前 4.1 ± 1.5 から術後 2.6 ± 2.6 、 $p < 0.005$ ）。下肢随意動作スコアは対側で 61% 減少し（術前 1.8 ± 0.8 から術後 0.7 ± 0.6 、 $p < 0.005$ ）、同側でも 63% 減少した（術前 1.5 ± 0.6 から術後 0.6 ± 0.4 、 $p < 0.002$ ）。歩行スコアは 40% 減少した（術前 1.7 ± 0.9 から術後 1.0 ± 0.9 、 $p < 0.05$ ）。全身性の動作緩慢スコアは 32% 減少した（術前 2.4 ± 2.3 から術後 1.6 ± 3.1 、 $p < 0.05$ ）。筋固縮スコアは対側上下肢で 68% 減少した（術前 3.6 ± 2.2 から術後 1.1 ± 0.8 、 $p < 0.001$ ）、同側上下肢でも 50% 減少した（術前 2.6 ± 2.0 から術後 1.3 ± 0.6 、 $p < 0.02$ ）。

運動症状の手術前後の変化を質的に詳しく検討すると、指打ち合わせ動作、手の開閉ともに指の開きが大きくなり反復動作が早くなった。前腕の回内・回外変換運動では回旋の範囲が大きくなり早くなった。下肢の反復拳上動作も範囲が大きくなり早くなった。上下肢とも、反復動作ですくみ減少や疲労減少が軽減した。歩行は歩幅が増大し腕の振りが回復した。臥位からの起き上がり動作では、体幹の動作が向上し上下肢の補助動作が円滑に行えることにより、遂行が容易になった。