

厚生省厚生科学研究費補助金
長寿科学総合研究

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)

平成11年度総括・分担研究報告書
平成9～11年度総合研究報告書

2000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

厚生科学研究費補助金研究報告書（長寿科学研究事業）

研究期間： 平成 9～11 年度

主任研究者	柳澤信夫	信州大学医学部教授（当時）	（平成 9 年度）
	進藤政臣	信州大学保健管理センター教授	（平成 10-11 年度）
分担研究者	加知輝彦	国立療養所中部病院医長	
	橋本隆男	信州大学医学部附属病院講師	
	林 良一	信州大学医療短期大学部教授	
	丸山哲弘	リハビリテーションセンター鹿教湯病院医長	

目 次

	ページ
平成 11 年度総括研究報告書	1
平成 11 年度分担研究報告書（進藤）	8
平成 11 年度分担研究報告書（加知）	11
平成 11 年度分担研究報告書（橋本）	13
平成 11 年度分担研究報告書（林）	17
平成 11 年度分担研究報告書（丸山）	21
平成 9～11 年度総合研究報告書	27

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

加齢に伴う運動機能・認知速度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，および脳幹障害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の活動性変化がみられず，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。淡蒼球破壊術を行ったパーキンソン病患者では，淡蒼球神経細胞の発火頻度と運動障害との間には有意な相関がなかった。また患者では重症者ほど認知速度が遅延することが明らかにされた。正常高齢者では若年者と異なって刺激の反復による体性感覚による誘発磁界の振幅低下がみられなかった。また脳幹障害患者では，背側部の障害では腹側部障害に比較して歩行障害が顕著で，リハビリテーションの効果も少ないことが示された。

[分担研究者]

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，運動機能と認知速度で顕著である。本研究は運動機能と認知速度の加齢変化とその病態を明らかにすることを目的とした。本年度は，正常成人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で，皮質脊髄路機能，動作緩慢（寡動）

の神経機序，認知速度を検討し，脳幹障害患者を対象に歩行阻害要因の検討を行い，また正常者で加齢に伴う体性感覚誘発磁界の慣れ現象を検索した。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：パーキンソニズムは高齢者によくみられる随意運動障害で，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）。淡蒼球破壊術によるパーキンソン病の諸症状の改善と運動開始時の運動野の活動性の関係に着目し，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。

②体性感覚誘発磁界の慣れ現象と加齢： ヒトの「慣れ」現象の加齢による変化を生理学的に検討する。

③パーキンソン病の寡動の機序： パーキンソン病の寡動の機序を明らかにするために、パーキンソン病患者の全身運動の量と速さ、遂行動作内容を解析し、術中の淡蒼球内節単一神経活動と症状との対応について検討した。

④歩行訓練の障害因子： 橋背部の障害による歩行障害と橋底部の障害による歩行障害の特徴を明らかにし、これらの障害による歩行障害に対するリハビリテーション効果の違い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： パーキンソン病の認知速度：パーキンソン病における認知速度遅延を明らかにする目的でSternberg paradigm課題を用いて検討した。情報処理における系列的コード化の障害についてさらに明らかにするために、昨年度のvaried setに加えてfixed setについて検討した。

B. 研究方法

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能： 対象は淡蒼球破壊術を施行したパーキンソン病患者 6 名および正常対照。ヒラメ筋 H 反射を導出し、これに経頭蓋磁気刺激を加え、H 反射への効果を記録。ヒラメ筋 H 反射は膝窩で脛骨神経を電気刺激し導出した。試験 H 反射は最大 M 波の 20 から 25%とした。経頭蓋磁気刺激は、Double cone coil を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、各々の条件下で閾値の 2%の刺激強度とした。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し、随意運動開始時の短潜時促進量の安静時に対する増加を計測した。

②体性感覚誘発磁界の慣れ現象と加齢： 対象は30~40歳の若年成人6名、60~80歳の高齢者4名に対し、正中神経を電気刺激による痛みを与え、脳磁計を用いて、体性感覚誘発磁界 (SEF) として導出した。電気刺激に対する反応を電気刺激は1000回行い、SEFは刺激開始から200回毎に加算平均し、記録した。記録したSEFの各波成分の振幅の変化を検討した。

③パーキンソン病の寡動の機序： 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 7 例 (男性 4 例, 女性 3 例)。年齢は 49 歳から 71 歳 (平均と SD, 59±8), 罹病期間は 3 年から 8 年 (4±2) であった。全例、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一側淡蒼球内節破壊術を行った。手術開始 12 時間以上前から服薬は中止し、麻酔は頭部の局所麻酔のみを用いた。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) を用いて評価した。淡蒼球内節の神経発火頻度と症状との相関は相関係数を用いて検定 (両側検定) した。

④歩行訓練の障害因子： 歩行中の床反力および下肢筋筋電図パターンの時間・距離因子の分析を行った。さらに、橋背部または橋底部に病変を有する患者のリハビリテーションによる歩行障害の予後について検討した。対象患者は、脳幹梗塞または出血により歩行障害をきたした患者 6 名 (平均±標準偏差: 64±10.2

歳)と年齢を一致させた健常者12名とした。患者6名の内訳は、2名は橋背部の梗塞、2名は橋底部の出血、2名は橋背部と橋底部の多発梗塞だった。

⑤パーキンソン病の認知速度：パーキンソン病の認知速度：対象は痴呆を示さないパーキンソン病群18例(早期群9例, 進行期群例)と年齢, 教育年数を統制した正常対照群18例で, Sternberg paradigm課題を数字系列を同時に呈示するfixed setと数字系列を経時的に呈示するvaried set, の2つの条件で施行した。

C. 研究結果

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：正常者においては促通の増加は $36.4 \pm 13.4\%$ (mean \pm sd) であった ($p < 0.05$)。パーキンソン病患者では, 術前は $-7.6 \pm 7.6\%$ (ns) であったが, 術後は 26.8 ± 16.1 と術前よりも有意に増加していた ($p < 0.01$)。淡蒼球破壊術後全例で術前に比して運動開始時の促通量が増加し, 正常者とほぼ同程度になった。これらの症例ではいずれも術後寡動, freezing, 振戦のいずれもが改善した。

②体性感覚誘発磁界の慣れ現象と加齢：若年者では刺激回数が増加するとともに, 振幅の低下 (habituation) をみたが, 高齢者では全波形成分とも若年者に比べ振幅低下の程度が小さい傾向があった。

③パーキンソン病の寡動の機序：UPDRS 運動スコア総点と発火頻度は相関直線 $y = 0.5642x - 11.539$, $r = 0.6778$, $p > 0.05$, 寡動スコアと発火頻度は $y = 0.0487x - 1.8968$, $r = 0.4313$, $p > 0.20$, 歩行障害と発火頻度は $y = 0.0216x - 0.1318$, $r = 0.2265$, $p > 0.50$ でありすべ

て有意な相関は認めなかった。

④歩行訓練の障害因子：橋背部の梗塞により失調を呈した患者の歩行分析では, 脊髄小脳変性症と同様に体重心の移動は滑らかさを欠き不規則で各歩行毎に異なっていた。床反力の垂直成分 F_z は多峰性を示した。筋活動は大腿筋群・下腿筋群とも持続的で健常者で認められる phasic な筋活動は明らかではなかった。橋腹側の出血により歩行障害を呈した患者の患側の歩行および下肢筋筋電図パターンは, 片麻痺患者のそれに類似し, 床反力軌跡は左右非対称で患側の単脚支持期が短縮し筋活動は大腿筋群・下腿筋群とも低下し周期的な活動パターンは認められなかった。橋背部に病変を有する患者では橋腹部に病変を有する患者に比べ歩行障害は高度でリハビリテーションの効果が少ない傾向にあった。

⑤パーキンソン病の認知速度：パーキンソン病の認知速度：Sternberg paradigm 課題の記憶セットサイズと反応時間の関係について, fixed setでは3群間に有意差はみられなかつたが, varied setでは進行期パーキンソン病群は桁数が6桁, 7桁において有意に反応時間の延長を認めた。記憶セットサイズと反応時間の関係より一次回帰式が得られ, その傾きはfixed setで3群間に有意差を認めなかつたが, varied setでは3群間で有意であり, 進行期パーキンソン病群で有意に高値であった。

D. 考察

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：大脳皮質運動野の刺激による脊髄運動細胞に対する効果は, 正常者とパーキンソン病患者とでは大きな差があり, 淡蒼球

破壊術によってこれらが正常化したことは、基底核からの異常な出力が、運動開始時に必要な運動皮質から脊髄運動細胞への興奮性出力を低下させていると考えられる。

②体性感覚誘発磁界の慣れ現象と加齢：加齢によって感覚刺激による大脳の慣れ現象（Habituation）はほとんどみられず、若年者とは異なった脳内処理が行われていると考えられる。これは高齢者の適応力の低下を反映している可能性が大きい。

③パーキンソン病の寡動の機序：淡蒼球破壊術の効果から、淡蒼球の神経細胞の活動がパーキンソン病の運動障害に大きく関与していることは明らかである。しかし淡蒼球神経細胞の発火頻度と臨床的な運動障害との間には有意な相関が見られず、これらパーキンソン病運動症状は淡蒼球内節の神経細胞発火頻度以外の要因が関与することが示唆された。

④歩行訓練の障害因子：同じ脳幹障害であっても障害部位によって歩行障害の程度やリハビリテーションの効果が異なることが明らかにされ、機能訓練の計画作成時には病変部位の情報が重要であると考えられる。また今回の検査法は、歩行障害を定性的および定量的に検索することが可能であり、歩行障害の評価法として有用である。

⑤パーキンソン病の認知速度：Varied setの6桁、7桁における記憶セットの系列唾置曲線のパターンで患者群で初頭効旺の消失を認めたことから、短期記憶容量の上限か、それ以上では能動的な再認照合が障害される可能性が推察された。Fixed setでは記憶バッファである視覚性短期記憶の意味合いの強いため、

短期記憶スパン範囲内であれば情報処理速度には影響しなかったと考えられた。

E. 結論

①パーキンソン病の皮質脊髄路機能：パーキンソン病における随意運動障害、特に随意運動の開始の遅延には、運動皮質から脊髄前回細胞への興奮性出力が低下している。

②体性感覚誘発磁界の慣れ現象と加齢：高齢者では、体性感覚誘発磁界のhabituationが生じにくく、適応力の低下を示唆した。

③パーキンソン病の寡動の機序：パーキンソン病運動症状は淡蒼球内節発火頻度以外の要因が関与する。

④歩行訓練の障害因子：橋背部の病変では橋腹部の病変に比べて、歩行障害は高度でリハビリテーションの効果が少ない。

⑤パーキンソン病の認知速度：パーキンソン病の重症度が強まるとともに記憶速度が遅延する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizuno K, Kato N, Makino M, Suzuki T, Shindo M: Continuous inhibition of excessive polyol pathway flux in peripheral nerves by aldose reductase inhibitor fidarestat leads to improvement of diabetic neuropathy. J Diabet Comp 13:141-150, 1999

2) 進藤政臣：パーキンソン病とパーキンソン症候群－鑑別診断を中心に－岡谷市医師会報 23: 13-20, 1999

3) 進藤政臣：Riluzole（リルゾール）. 日本病院薬剤師会雑誌 35: 1319-1324, 1999

- 4) Nakamura A, Ohara S, Maruyama K, Takei Y, Shindo M, Yanagisawa: Systemic sarcoidosis: a case with a focal hydrocephalus and elevated lysozyme and angiotensin-converting enzyme in the cerebrospinal fluid. *J Neurol* 246: 320-322, 1999
- 5) 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: 281-283, 1999
- 6) 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, pp. 57-61, 1999
- 7) Yanagisawa N, Shindo M, Morita H: Spinal mechanisms of spasticity. Comi, Lucking, Kimura, Rossi (ed) *Clinical Neurophysiology: From Receptors to Perception*. Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo, pp. 190-194, 1999
- 8) 堀部賢太郎, 中村昭範, 山田孝子, 加知輝彦, 祖父江元: 良性家族性ミオクローヌスてんかんの体性感覚誘発磁界. *臨床脳波* 1999; 41: 256-258
- 9) 阿部祐士, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫, 祖父江元: マンガン長期曝露後に発症したパーキンソニズムー鑑別診断における¹⁸F-FDOPA-PETの有用性についてー. *臨床神経学* 1999; 39: 693-699
- 10) Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Scand J Rehab Med* 1999; 31: 1-6
- 11) Hashimoto T, Izawa, Yokoyama H, et al. A new video/computer method to measure the amount of overall movement in experimental animals (two-dimensional object-difference method). *J Neurosci Meth* 91: 115-122, 1999
- 12) Vitek JL, Chokkan V, Zhang J-Y, et al. Neural activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 46: 22-35, 1999.
- 13) 橋本隆男: パーキンソン病における症状の発現機序. *カレントセラピー* 17: 37-42, 1999.
- 14) 橋本隆男: 定位脳手術. 1) Pallidotomy を中心に. *Prog Med* 19: 105-109, 1999.
- 15) 橋本隆男: パーキンソン病治療の進歩ー薬物治療から外科治療までー. *内科専門医会誌* 11: 176-177, 1999.
- 16) 橋本隆男, 柳沢信夫: パーキンソン病および関連疾患. *神経治療* 16: 471-474, 1999.
- 17) Baba T., Hayashi R., Ohno S.: Ultrastructural changes of erythrocyte membrane skeletons in chorea-acanthocytosis and Mcleod syndrome revealed by the quick-freezing and deep-etching method. *Acta Haematol* 101: 25-31, 1999
- 18) Hayashi R.: Motor unit discharge pattenen in soleus muscles associated with rapid body sway. *Electromyogr clin Neurophysiol* 39:207-211; 1999.
- 19) Ohara S., Tuyuzaki J., Hayashi R.:

Mexiletine in the treatment of blepharospasm: experience with the first three patients. *Mov Disord* 14:173-175; 1999.

20) 林 良一：小脳・脳幹障害の歩行。
老年医学 37:849-857, 1999.

2. 学会発表

1) Morita H, Shindo M, Morita S, Hashimoto T, Maruyama T, Tada T, Ikeda S: Short latency cortical modulation onto soleus H-reflex in Parkinson's disease. XIII International Congress on Parkinson's disease July 24-28 Vancouver, Canada. Abstract: Parkinsonism and Related Disorders 5(suppl) S38, 1999

2) Endo H, Kachi T, Nagaya M, Inoue T, Kumagai T, Ushida Y, Shoji Y, Yanagisawa N: Study of elderly patients' care and resources after discharge of comprehensive geriatric unit. 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, 8 June, 1999, Seoul, Republic of Korea

3) Kachi T, Endo H, Nagaya M, Inoue T, Kumagai T, Ushida Y, Shoji Y, Yanagisawa N: Development of the comprehensive geriatric unit in Japan. 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, 8 June, 1999, Seoul, Republic of Korea

4) Abe Y, Kachi T, Arahata Y, Kato T, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G: Alterations of occipital cerebral blood flow in Parkinson's disease. XIII International Congress on Parkinson's

Disease, 27 July, 1999, Vancouver, Canada

5) 新畑豊, 祖父江元, 伊藤健吾, 加藤隆司, 加知輝彦: Alzheimer病とDementia with Lewy bodiesの脳の形態と代謝変化に関する研究. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月20日, 東京

6) 中村昭範, 山田孝子, 加知輝彦: ヒトの顔の認知—MEG, PETによる検討—. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

7) 山田孝子, 中村昭範, 加知輝彦: 顔の認知と加齢変化—MEGによる検討—. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

8) 阿部祐士, 加知輝彦: Machado-Joseph病の局所糖代謝所見. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

9) 堀部賢太郎, 加知輝彦: 体性感覚誘発磁界の habituation と, その加齢による影響. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

10) Hashimoto T: A multi-channel surface EMG study of involuntary muscle contractions. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Prague, 1999.

11) 丸山哲弘, 片井 聡, 橋本隆男, 池田修一, 進藤政臣, 柳澤信夫: パーキンソン病における短期記憶障害の検討, 第40回日本神経学会総会, 東京, 1999

12) 丸山哲弘, 片井 聡, 橋本隆男, 進藤政臣, 池田修一, 柳澤信夫: パーキンソン病における手続き学習の検討～追跡回転盤学習からの検討～, 第23回日本神

経心理学会総会，福岡，1999

13) 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23回日本失語症学会総会，宇都宮，1999

14) 丸山哲弘，片井 聡：日本老年精神医学会，東京，1999

15) 丸山哲弘，片井 聡：パーキンソン病の認知リハビリテーション，第17回日本神経治療学会総会，横浜，1999

16) Tetsuhiro Maruyama, Stoshi Katai: High-speed memory scanning in Parkinson's disease. 2nd International Symposium in Mental dysfunction in Parkinson's disease, In Amsterdam, 1999

G. 知的所有権の取得状況

該当せず。

パーキンソン病における皮質脊髄路機能に関する検討。 特に淡蒼球破壊術の効果について。

主任研究者 進藤 政臣 信州大学保健管理センター教授

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淡蒼球破壊術による皮質脊髄路機能の改善について検討した。対象:淡蒼球破壊術をうけたパーキンソン病患者6名および正常対照。方法: 閾値下の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 corn 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通が出現し、抑制は消失した。術前の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通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全例で正常な促通に変化した。結論: パーキンソニズムでは随意運動開始時に基底核から運動野への異常な抑制性出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。

パーキンソニズムにおける随意運動障害は、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)。

これをふまえた昨年までの本研究で、正常者では随意運動の開始に際して運動皮質から強力な促通性下行成分が記録される野に対して、パーキンソン病患者ではこの成分が著しく低下していることが示された。これは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を強く支持する所見である。

本年度の本研究では淡蒼球破壊術による

パーキンソン病の諸症状の改善と運動開始時の運動野の活動性の関係に着目し、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

淡蒼球破壊術を施行したパーキンソン病患者 6 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 ~ 0ms 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。この潜時での促通の安静時と比較した増加量は全例の平均と標準偏差では $36.4 \pm 13.4\%$ であり、これは有意な増加であった ($p < 0.05$)。

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。全例の平均では促通の増加量は $-7.6 \pm 7.6\%$ と有意な変化は見られなかった。

それに対して淡蒼球破壊術後には術前の随意運動開始時の促通量が $101.9 \pm 8.2\%$ of control であったものが $134.0 \pm 34.1\%$ of control に増加した。安静時と比較した促通の増加量は術後は $26.8 \pm 16.1\%$ と術前よりも有意に増加していた ($p < 0.01$)。

D. 考察

昨年度の研究において、パーキンソン病患者における皮質脊髄路機能の異常について特に足関節底屈運動に着目して検討した。その結果、パーキンソン病では随意的運動開始時に十分な合目的な促通

性下行性出力が運動野からヒラメ筋運動神経細胞に生じていない可能性が示唆された。この結果はパーキンソニズムにおける随意運動障害、特に随意運動の開始の遅延に運動皮質から脊髓前回細胞への興奮性出力が低下していることを示唆していた。今回、淡蒼球破壊術前後でこの実験を行い、その影響を検討した。

その結果、淡蒼球破壊術後全例で術前に比して運動開始時の促通量が増加し、正常者とほぼ同程度になった。これらの症例ではいずれも術後寡動、freezing、振戦のいずれもが改善しており、基底核からの異常な出力が、運動開始時に必要な運動皮質から脊髓前回細胞への興奮性出力を低下させていると考えられた。

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おり、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と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mizuno K, Kato N, Makino M, Suzuki T, Shindo M: Continuous inhibition of excessive polyol pathway flux in peripheral nerves by aldose reductase inhibitor fidarestat leads to improvement of diabetic neuropathy. *J Diabet Comp* 13:141-150, 1999

進藤政臣：パーキンソン病とパーキンソン症候群 -鑑別診断を中心に- 岡谷市医師会報 23: 13-20, 1999

進藤政臣：Riluzole (リルゾール) . 日本病院薬剤師会雑誌 35: 1319-1324, 1999

Nakamura A, Ohara S, Maruyama K, Takei Y, Shindo M, Yanagisawa: Systemic sarcoidosis: a case with a focal hydrocephalus and elevated lysozyme and angiotensin-converting enzyme in the cerebrospinal fluid. *J Neurol* 246: 320-322, 1999

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: 281-283, 1999

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, pp. 57-61, 1999

Yanagisawa N, Shindo M, Morita H: Spinal mechanisms of spasticity. Comi, Lucking, Kimura, Rossi (ed) *Clinical Neurophysiology: From Receptors to Perception*. Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo, pp. 190-194, 1999

2. 学会発表

Morita H, Shindo M, Morita S, Hashimoto T, Maruyama T, Tada T, Ikeda S: Short latency cortical modulation onto soleus H-reflex in Parkinson's disease. XIII International Congress on Parkinson's disease July 24-28 Vancouver, Canada. Abstract: Parkinsonism and Related Disorders 5(suppl) S38, 1999

G. 知的所有権の取得状況

該当せず。

体性感覚誘発磁界のhabituationと加齢による影響

分担研究者 加知 輝彦 国立療養所中部病院神経内科医長

若年成人6名，高齢者4名の体性感覚誘発磁界（SEF）のhabituationを検討した。若年者ではSEFのどの成分においても振幅の低下を認め，habituationが明らかであったが，高齢者では振幅低下の程度は弱く，高齢者ではhabituationがおきにくいと考えられた。

A. 研究目的

一般に高齢者では周囲からの刺激に対する適応が悪い，すなわち「慣れ」に乏しいと言われている。一方，ヒトに痛み刺激を一定の感覚で加え続けると，徐々に刺激に対する「慣れ」（habituation）が生じることが知られている。本研究は被検者に電気による痛み刺激を与え，それに対する慣れ現象を検討することを目的とする。

B. 研究方法

対象は30～40歳の若年成人6名，60～80歳の高齢者4名である。

対象者の右手根部で運動閾値よりやや高い強度で正中神経を電気刺激した。電気刺激は持続時間1msの矩形波を用い，不規則に約2Hzの頻度で行った。刺激に対する反応をBTi社製74チャンネル脳磁計を用いて，体性感覚誘発磁界（SEF）として導出した。電気刺激に対する反応を電気刺激は1000回行い，SEFは刺激開始から

200回毎に加算平均し，記録した。記録したSEFの各波成分の振幅の変化を検討した。

本研究は研究者所属施設の倫理委員会の承認後，各被検者に検査内容を十分説明し，同意を得た。

C, D. 研究結果，考察

SEF波形は潜時200ms以内に5つの波形成分，1M（16～19ms），2M（23～25ms），3M（32～44ms），4M（60～80ms），5M（90～150ms）を認め，1M～4Mは一次体性感覚野に，5Mは一次体性感覚野または二次体性感覚野に電源が推定された。

若年者では刺激回数が増加するとともに，3Mを除く全ての波形成分で振幅の低下（habituation）をみ，その傾向は4M以降の成分で著明であった。

これに対し，高齢者では全波形成分とも若年者に比べ振幅低下の程度が小さい傾向があった。

E. 結論

高齢者では、体性感覚誘発磁界の habituationが生じにくく、適応力の低下を示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

堀部賢太郎, 中村昭範, 山田孝子, 加知輝彦, 祖父江元: 良性家族性ミオクロームスτέんかんの体性感覚誘発磁界. 臨床脳波 1999; 41: 256-258

阿部祐士, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫, 祖父江元: マンガン長期曝露

後に発症したパーキンソニズム—鑑別診断における¹⁸F-FDOPA-PETの有用性について—. 臨床神経学 1999; 39: 693-699

Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. Scand J Rehab Med 1999; 31: 1-6

2. 学会発表

Endo H, Kachi T, Nagaya M, Inoue T, Kumagai T, Ushida Y, Shoji Y, Yanagisawa N: Study of elderly patients' care and resources after discharge of comprehensive geriatric unit. 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, 8 June, 1999, Seoul, Republic of Korea

Kachi T, Endo H, Nagaya M, Inoue T, Kumagai T, Ushida Y, Shoji Y, Yanagisawa N: Development of the comprehensive geriatric unit in Japan. 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, 8 June, 1999, Seoul, Republic of Korea

Abe Y, Kachi T, Arahata Y, Kato T, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G: Alterations of occipital cerebral blood flow in Parkinson's disease. XIII International Congress on Parkinson's Disease, 27 July, 1999, Vancouver, Canada

新畑豊, 祖父江元, 伊藤健吾, 加藤隆司, 加知輝彦: Alzheimer病とDementia with Lewy bodiesの脳の形態と代謝変化に関する研究. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月20日, 東京

中村昭範, 山田孝子, 加知輝彦: ヒトの顔の認知—MEG, PETによる検討—. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

山田孝子, 中村昭範, 加知輝彦: 顔の認知と加齢変化—MEGによる検討—. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

阿部祐士, 加知輝彦: Machado-Joseph病の局所糖代謝所見. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

堀部賢太郎, 加知輝彦: 体性感覚誘発磁界のhabituationと、その加齢による影響. 第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

G. 知的所有権の取得状況

該当せず。

パーキンソン病患者の寡動の機序に関する研究

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神経機序を検討した。対象はパーキンソン病7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。術前のパーキンソン症状と術中に記録した淡蒼球内節神経発火頻度との相関を調べた。結果は、発火頻度とUPDRS運動スコア総点、寡動スコア、歩行障害スコアとの間に有意な相関は認めなかった。これらのパーキンソン症状の発現機序は淡蒼球内節神経発火頻度以外の要因がある。

A. 研究目的

パーキンソン病では、基底核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あり、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。⁴⁾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る。⁵⁾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、それにより視床一前頭葉皮質投射の活動が低下していることを示す。⁷⁾淡蒼球内節破壊術はこれらの機能異常を是正する。パーキンソン病の寡動の機序を明らかにするために、パーキンソン病患者の全身運動の量と速さ、遂行動作内容を解析し、術中の淡蒼球内節単一神経活動と症状との対応につ

いて検討し、寡動における淡蒼球内節の役割を明らかにする。

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7例（男性4例、女性3例）。年齢は49歳から71歳（平均とSD、59±8）、罹病期間は3年から8年（4±2）であった。全例、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一側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0.5MΩ（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%と推測された。手術開始12時間以上前から服薬は中止し、麻酔は頭部の局所麻酔のみを用いた。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)を用いて評価した。淡蒼球内節の神経発火頻度と症状との相関は相関係数を用いて検定（両側検定）した。

C. 研究結果

UPDRS 運動スコア総点（最高 108）は 18 から 51（平均と SD, 35.3 ± 10.8 ）、全身性の寡動スコア（最高 4）は 0 から 4 (2.1 ± 1.5)、歩行障害（最高 4）は 0.5 から 4 (1.9 ± 1.2) であった。術中記録を行った淡蒼球内節神経数は 3 から 9 (5.7 ± 2.3) で個々の患者の平均発火頻度は 62.1 から 91.6c/s ($79.1 \pm 10.9c/s$) だった。淡蒼球内節神経発火頻度と症状との相関を図に示す。UPDRS 運動スコア総点と発火頻度は相関直線 $y = 0.5642x - 11.539$, $r = 0.6778$, $p > 0.05$ 、寡動スコアと発火頻度は $y = 0.0487x - 1.8968$, $r = 0.4313$, $p > 0.20$ 、歩行障害と発火頻度は $y = 0.0216x - 0.1318$, $r = 0.2265$, $p > 0.50$ でありすべて有意な相関は認めなかった。

D. 考察

パーキンソン病症状と淡蒼球内節の活
GPI 発火頻度 (Hz)

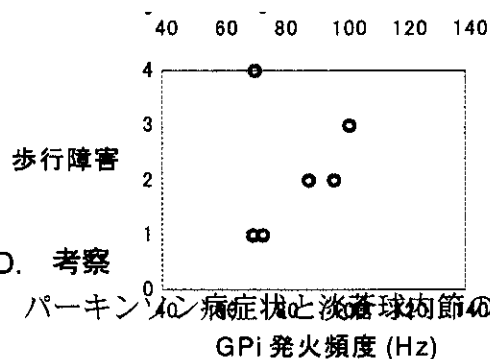


図 パーキンソン症状と淡蒼球内節神経発火頻度との関係

動との相関に関しては、Kazumata ら⁸⁾は脳の局所代謝、淡蒼球内節の発火頻度とパーキンソン症状の重症度、一側淡蒼球破壊術の手術効果との相関を調べた。その結果、レンズ核の代謝量は術前の重症度と手術効果と正の相関を示した。一方、淡蒼球内節神経発火頻度とこれらとは相関がみられなかった。代謝の結果は、視床下核から淡蒼球内節への側通が亢進していることによると考えられるが、内節の発火頻度が症状と相関がなかった理由は不明である。

今回の結果も、淡蒼球内節の神経発火頻度は UPDRS 運動スコア総点、寡動スコア、歩行障害スコアと相関はなかった。少なくともこれらの運動症状は淡蒼球内節発火頻度以外の要因によっても影響されることを示唆している。これまで、サルのパーキンソン病モデルにおいて、特徴的に認められるのは、淡蒼球内節の発火頻度の変化よりもバースト発火あるいはオシレーションなどの発火パターンの異常である。²⁹⁾ 基底核内の異常パターンの発火が正常な運動の遂行に関わるニューロン活動を妨害してパーキンソン症状を生じる可能性がある。

E. 結論

パーキンソン病 7 例に対し淡蒼球内節破壊術を施行した。術前のパーキンソン症状と淡蒼球内節神経発火頻度の相関を

調べた。UPDRS 運動スコア総点、寡動、歩行障害と発火頻度とは相関を認めなかった。これらの症状の発現には淡蒼球内節神経発火頻度以外の要素が関与すると考えられた。

参考文献

- 1) Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249: 1436-1438, 1990.
- 2) Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al: The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72: 507-520, 1994.
- 3) Fillion M, Tremblay L: Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547: 142-151, 1991.
- 4) Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, et al: Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurosci* 32: 213-226, 1989.
- 5) Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al: The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 783-801, 1994.
- 6) Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32: 151-161, 1992.
- 7) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.

Trend Neurosci 13: 281-285, 1990.

8) Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, et al. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. *Neurology* 49: 1083-1090, 1997.

9) Nini A, Feingold A, Sloviter H, et al. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 74: 1800-1805, 1995.

F. 研究発表

1. 論文発表

① Hashimoto T, Izawa, Yokoyama H, et al. A new video/computer method to measure the amount of overall movement in experimental animals (two-dimensional object-difference method). *J Neurosci Meth* 91: 115-122, 1999

② Vitek JL, Chokkan V, Zhang J-Y, et al. Neural activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 46: 22-35, 1999.

③ 橋本隆男: パーキンソン病における症状の発現機序. *カレントセラピー* 17: 37-42, 1999.

④ 橋本隆男: 定位脳手術.1)Pallidotomyを中心に. *Prog Med* 19: 105-109, 1999.

⑤ 橋本隆男: パーキンソン病治療の進歩—薬物治療から外科治療まで—. *内科専門医会誌* 11: 176-177, 1999.

⑥ 橋本隆男, 柳沢信夫: パーキンソン病および関連疾患. *神経治療* 16: 471-474, 1999.

2. 学会発表

① Hashimoto T: A multi-channel surface

EMG study of involuntary muscle contractions. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Prague, 1999.

G. 知的所有権の取得状況

なし

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 —脳幹梗塞・出血患者における検討—

分担研究者 林 良一 信州大学医療技術短期大学部教授

脳幹の病変部位と歩行障害の関係を明らかにする目的で、橋背部の梗塞により歩行障害をきたした患者と橋底部の出血により歩行障害をきたした患者の歩行分析を行い比較検討した。橋背部病変では失調症パターンを、橋腹部病変では失調に加えて片麻痺と類似の歩行様式を認めた。前者は後者に比べ歩行障害は高度でリハビリテーションの効果が少なかった。

A. 研究目的

脳幹障害では、病巣部位によって失調性歩行、片麻痺歩行をきたす。本稿では、橋背部 (tegmentum pontis) の障害による歩行障害と橋底部 (pars basilaris pontis) の障害による歩行障害の特徴を明らかにする目的で、歩行中の床反力および下肢筋筋電図パターンの時間・距離因子の分析を行った。さらに、橋背部または橋底部に病変を有する患者のリハビリテーションによる歩行障害の予後について検討したので報告する。

B. 研究対象および方法

対象は、脳幹梗塞または出血により歩行障害をきたした患者6名（平均±標準偏差：64±10.2歳）と年齢を一致させた健常者12名とした。病変部位はMRIで、患者2名は橋背部の梗塞、2名は橋底部の

出血、2名は橋背部と橋底部の多発梗塞であることを確認した。患者および健常者全員に検査項目の説明をし、インフォームドコンセントを得てから検査を行った。

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筋活動を記録した。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

臨床所見では、橋背部に病変を認めた患者では橋底部に病変を認めた患者に比べ歩行障害は高度であり、橋背部と橋底部に病変を認めた患者では橋背部のみの患者より歩行障害は高度であった。橋背部の梗塞により失調を呈した患者の歩行分析では、脊髄小脳変性症と同様に体重心移動を示す床反力軌跡では、滑らかさを欠き不規則で各歩行毎に異なる軌跡を示し、床反力の垂直成分Fzでは多峰性を認めた。橋底部に病変を有する患者の床反力軌跡は左右非対称で患側の単脚支持期が短縮していた。歩行の時間因子および距離因子分析では、橋背部に病変を有する患者では健常者に比較し以下の歩行のパラメーターに有意差を認めた。1) 歩隔は広くなり(健常者:18.8±1.7cm;橋背部:24.8±2.2cm;橋背部および橋底部:26.7±2.4cm), 2) 歩幅は狭くなり(健常者:39.5±9.7cm;橋背部:21.7±3.0cm;橋背部および橋底部:12.8±1.4cm), 3) 歩行速度は遅くなり(健常者:61.1±16.3cm/sec; 橋背部:25.4±11.6cm/sec;橋背部および橋底部: 11.2±15.5cm/sec), 4) 両足支持時間が延長していた(健常者:0.19±0.04sec;橋背部:0.43±0.13sec;橋背部および橋底部: 0.53±0.22sec)。橋底部のみに病変を有する患者では橋背部に病変を有する患者程の変化を認めず、歩隔(19.5±1.8cm), 歩幅(33.6±1.5cm), 歩行速度(51.5±5.2cm/sec), 両足支持時間(0.29±0.1sec)であった。

歩行にともなう関節角度では、健常者と比較して、股関節の角度変化には各患者群とも有意差を認めなかった。膝関節角度では、(健常者:58.6±7.8度;橋背部:28.8±2.5度;橋底部:41.5±5度;橋背部

および橋底部: 27.6±3.4度)と橋背部病変を有する患者群で低下していた。同様に、足関節では、(健常者:32.8±7度;橋背部:17.4±2.6度;橋底部:25.4±5度;橋背部および橋底部: 14.6±3.6度)と橋背部病変を有する患者群で減少の割合が大きかった。

歩行時の下肢筋筋活動は、橋背部梗塞により失調を呈した患者では、大腿筋群、下腿筋群とも持続的で健常者で認められるphasicな筋活動は認められなかった。橋底部の出血により歩行障害を呈した患者では、健側の筋活動にはほぼ健常者と同様な筋電図パターンが認められたが、患側の筋活動は大腿筋群、下腿筋群とも低下し周期的な活動パターンは認められなかった。

患者6名全員発症時には自立歩行は出来なかった。入院中および自宅で継続的にリハビリテーションを行わせ、1.5年後に再検査を行った。橋背部に病変を有する患者では高度の歩行障害を認めたが、橋腹部に病変を有する患者では歩行障害は中等度にまで改善し杖なしでも平地歩行ができた。

D. 考察

橋背部(tegmentum pontis)または橋底部(pars basilaris pontis)の一方または両方に病変をもつ患者ではともに不安定で不規則な歩行を示し、これはPalliyathらの"cerebellar ataxic gait"の定義にあてはまる(1)。今回の床反力、関節角度計、および下肢筋筋電図を用いた歩行解析により橋背部と橋底部の病変では以下のような相違点が明らかになった。橋背部病変では失調性歩行にtruncal ataxiaを伴い、橋腹部病変ではlimb ataxiaを伴った。