

バイオフィードバック治療を目的としたパーキンソン病患者の振戦周波数解析

松本義伸*・権平幸代**・榊原将司**・新藤邦元**・田村正人***・福本一朗**

Analysis of Parkinsonian Tremor for Biofeedback therapy.

Yoshinobu MATSUMOTO, Yukiyo GONDAIRA, Masashi SAKAKIBARA,
Kuniharu SHINDO, Masato TAMURA, Ichiro FUKUMOTO

The 3 major symptoms of Parkinsonian disease are tremor, akinesia and rigidity. These symptoms are caused by depletion of dopamine in the substantia nigra striatum system. The L-dopa and acetylcholine have been adopted to the standard treatment for Parkinsonian disease. But the applications of these drugs tend to yield undesirable side effects. We propose the biofeedback system for the treatment of tremor. As the biofeedback parameters, we investigated tremor frequency, dopamine level and the Yahr grade. We have found the clear relationship between tremor frequency and dopamine level. Tremor was measured by a accelerometer fixed on the bony part of patients thumb. After the measurement, blood was collected for dopamine analysis. Dopamine was separated with centrifugation, filtration and reverse phase HPLC. The absorbance was monitored at a wavelength of 283nm. As a result, we found a negative relationship between physiological tremor frequency and dopamine level. The correlation coefficient was 0.944. This result suggests that the dopamine level in parkinsonian patients can be estimated by measuring the physiological tremor frequency.

Key words: Parkinson disease, Tremor frequency, Dopamine level, Yahr grade

1. 緒 言

「振戦麻痺」の症状で知られているパーキンソン病は、James Parkinsonにより1817年に初めて報告された。この疾患は通常60歳代にもっとも多く現れ、症状が70歳代までに現れないことはあまりない。神経疾患の中では有病率の高い疾患であり、男女ほぼ同数に発症し、現在日本では人口10万人あたり40～50人の患者がいると推定されている。¹⁾

パーキンソン病の主な症状は、静止時にみられる四肢の不随意的な震え（振戦）、関節の硬直（固縮）、自発動作の障害（無動）が知られている。特に初発症状では手の振戦が多く見られ、初期症状の約70%を占めているといわれている。

これら全ての症状は、動作の制御の神経学的な欠陥

を示しており、関係している基本的な部位は脳の黒質とこの核から線条体への投射経路（Fig. 1）である。この黒質—線条体系のドーパミン産性細胞が重度に障害され、神経伝達物質であるドーパミンとアセチルコリンのバランスが崩れる事によってパーキンソン病が発症すると考えられている^{2) 3)}。

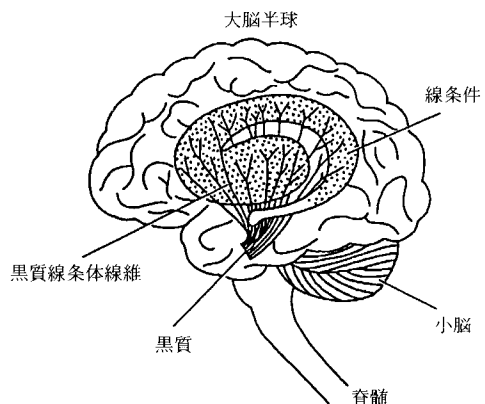


Fig. 1 The substantia nigra striatum system.¹⁾

原稿受付：平成8年6月14日

*長岡技術科学大学ラジオアイソトープセンター

**長岡技術科学大学生物系

***長岡西病院神経内科

現在、パーキンソン病の治療は対症のみでありドーパミンとアセチルコリンのバランスを正常に維持するためにドーパミン前駆体であるL-ドーパの投与が多く用いられている。しかしながら、疾患の進行が進むにつれ症状の改善のためにより多くのL-ドーパが必要になり、さらにL-ドーパの服用はon-off現象や妄想など重篤な副作用を引き起こすため、完全な治療法とはいえない。

一方、振戦にみられるような不随意の生理現象を随意的に制御する方法として、バイオフィードバックがある。バイオフィードバックとは、被験者の生理情報を計測機器を用いて検出し、これを被験者に呈示することによりその生理情報の制御を被験者自身が学習するというものである。1969年にNeal.E.Millerら⁴⁾によってラットの心拍フィードバック制御が報告されて以来、脳波、心電図、筋電図などを計測機器に用いた研究がなされている。

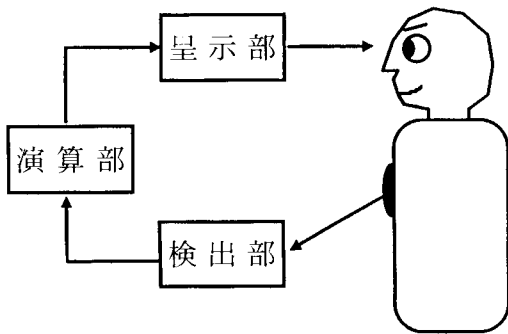


Fig. 2 Block diagram of the basic biofeedback treatment system.⁵⁾

バイオフィードバック機器はFig. 2のように被験者の生体情報を計測する検出部、計測された信号を増幅し、呈示信号に変換する演算部と解析結果を被験者にフィードバックする呈示部とに大きく分けられる。現在では生体計測機器開発の進展に伴い、より複雑な生体情報を計測できるようになり、計測波形を呈示するだけの第一世代バイオフィードバック機器から演算部にデータ解析機構を含む第二世代バイオフィードバック機器へと発展してきた。

さらに今後、東邦大学の西村⁵⁾によって提唱された第三世代バイオフィードバック機器の開発が望まれている。第三世代バイオフィードバック機器とは、Fig. 3にみられるようにその演算部に被験者のモデルを持ち、被験者の刻一刻の生理状態によって呈示信号を変化させていく機器をいう。

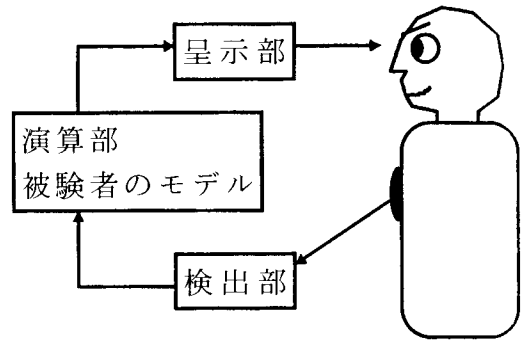


Fig. 3 Block diagram of the third generation biofeedback equipment.⁵⁾

我々はこれまでに、この第三世代バイオフィードバック機器の開発のための被験者モデルを構築する目的で、パーキンソン病患者の計測を行ってきた⁶⁾。

本報告では、パーキンソン病の主症状である振戦に着目し、この周波数とパーキンソン病の重症度及び血中ドーパミン濃度との関係について述べる。

2. パーキンソン病の重症度と振戦周波数

2-1. 被験者

被験者は長岡西病院神経内科にてパーキンソン病と診断された14名の患者とした。男性2名、女性12名、平均年齢74±10歳であった。あらかじめ被験者に対して、振戦の計測を行うことを説明し、同意を得たうえで計測を行った。

2-2. 振戦計測

被験者の振戦波形はFig. 4の計測システムを用いて計測した。

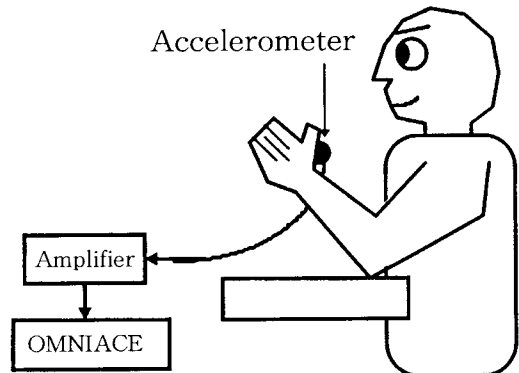


Fig. 4 Measurement of tremor acceleration.

被験者には椅子に座った姿勢で両腕を台の上に出すよう指示した。被験者の両手親指付け根に加速度計（アック製AK-6784）を装着し、前腕を水平から上方45度に保つよう指示した。測定時間は40秒、測定中は被験者にこの姿勢を保つよう指示した。加速度計からの振戦加速度信号はストレインゲージアンプにて増幅し、デジタルオシロレコーダー（NEC三栄製OMNIACE）にてA/D変換し、メモリに記録した。

さらに、記録された加速度データを計算機(Macintosh IICI)に転送し、Fig. 5にみられるような振戦波形を得た。

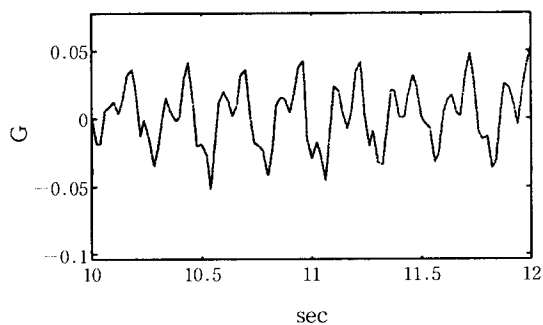


Fig. 5 Waveform of parkinsonian tremor.

パーキンソン病患者では、Fig. 5にみられるような典型的な振戦波形が得られる。さらにこの振戦波形データを解析プログラム (MATLAB) にて高速フーリエ変換し、周波数スペクトル (Fig. 6) を得た。

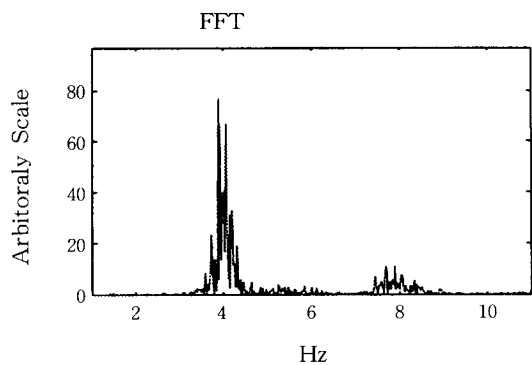


Fig. 6 FFT spectrogram of parkinsonian tremor.

Fig. 6にみられるようにパーキンソン病患者においては約4ヘルツ近辺に病的振戦由来の周波数ピークが認められる。さらに8ヘルツ近辺には生理的振戦由来

のものと思われる周波数ピークが認められている。この生理的振戦周波数ピークは、1958年に菅野ら⁷⁾によって報告された体表面の微細振動をいい、健康人において8~12ヘルツであることが報告されている。このような生理的振戦周波数帯域にみられる震えは、健康人に限らずFig. 6のようにパーキンソン病患者にもみられ、また、高齢者に多く現れる本態性振戦においてもピークが認められた⁸⁾。本態性振戦患者の振戦波形の一例をFig. 7に、その周波数解析スペクトルをFig. 8にそれぞれ示す。

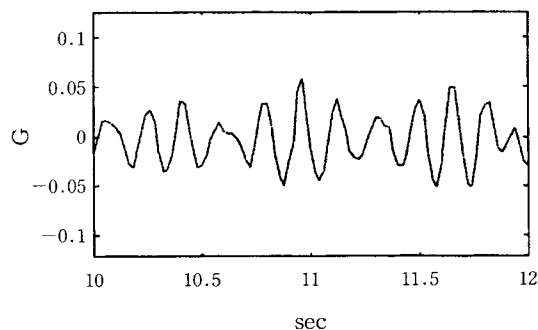


Fig. 7 Waveform of essential tremor.

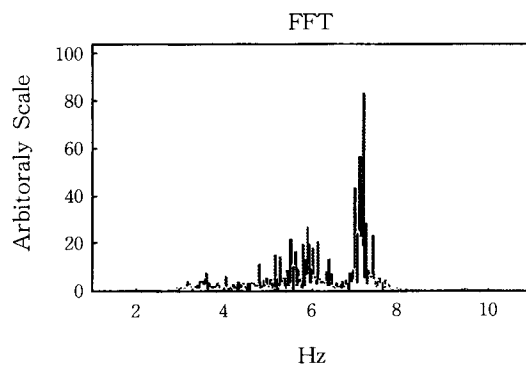


Fig. 8 FFT spectrogram of essential tremor.

我々はパーキンソン病振戦の周波数解析をする際に、この3~6ヘルツの病的振戦周波数帯域のメインピークと6~9ヘルツの生理的振戦周波数帯域のメインピークを抽出し、それぞれ病的振戦周波数、生理的振戦周波数として以下の項目との関係を調べた。

2-3. パーキンソン病の重症度評価

パーキンソン病の重症度は通常Hoehn&Yahrによつ

て報告されたヤールの重症度分類によって評価されている⁹⁾。ヤールの重症度とはパーキンソン病患者の症状によってTable. 1のようにI～Vのステージに分類されたものであり、ステージが高くなるほど重症であることをあらわしている。

Table. 1 The Yahr grade.⁹⁾

Hoehn & Yahrの重症度分類	生活機能障害度 (厚生省異常運動疾病調査研究班)
Stage I: 症状は一側性で、機能的障害はないか、あっても軽微。	I度: 日常生活、通院にほとんど介助を要さない。
Stage II: 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、職業には多少の障害はあるが行いうる。	II度: 日常生活、通院に介助を要する。
Stage III: 姿勢保持障害がみられる。活動はある程度制限されるが、職業によっては仕事が可能である。機能的障害は軽ないし中等度だが、一人での生活が可能である。	III度: 日常生活に全面的な介助を要し、歩行、起立不能。
Stage IV: 重篤な機能的障害を呈し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えられずに立つこと、歩くことはどうか可能である。	
Stage V: 立つことも不可能で、介助なしではベッドまたは車椅子につきっきりの生活を強いられる。	

[注] 厚生省特定疾患対策の治療対象疾患として認定されるのは、Hoehn & YahrのIII度、生活機能障害度II度以上である。

ヤールの重症度はこの分類表に基づき評価した。14名の被験者の内訳はステージII 1名、III 4名、IV 3名、V 6名であった。

2-4. 結果と考察

パーキンソン病患者のヤールの重症度と病的振戦周波数との関係をFig. 9に示した。

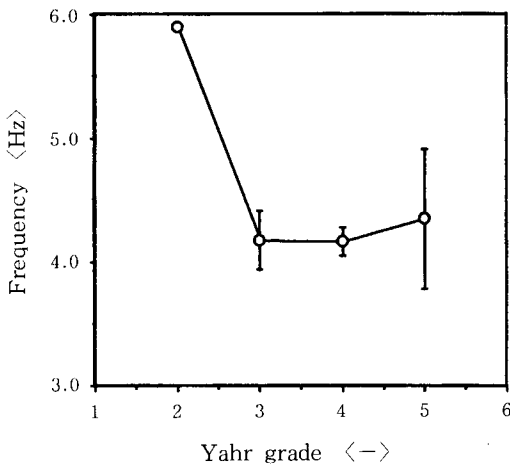


Fig. 9 Relationship between the Yahr grade and parkinsonian tremor frequency.

パーキンソン病患者においてヤールの重症度と病的振戦周波数との関係を調べたところ、今回計測した14名の被験者では相関が得られなかった。この事は、パーキンソン病患者に見られる病的振戦周波数値がその重症度によらず一定して4 Hz 近辺にあるということを示している。またパーキンソン病は、黒質一線条体系のドーパミン産性細胞の失活によって発症するとされているが、その主症状は振戦だけではない。Fig. 9にみられるステージIIの被験者は病的振戦を示さなかったパーキンソン病患者であり、そのピーク周波数値が6 Hz 付近に見られている。

また、パーキンソン病の病的振戦はその重症度が低い場合一側性であり、左右両側に振戦がみられることは少ない。今回の計測では、測定結果の意図的な抽出を避けるために左右の病的振戦周波数を各々1データとして用いているために、Fig. 9にみられる各ステージの病的振戦周波数のばらつきが大きくなっている。

そこで次に、このような左右のばらつきがなく、かつ常時計測可能な生理的振戦周波数についてヤールの重症度との関係を調べた (Fig. 10)。

$$y = 4.990 + 0.560x \quad R = 0.920$$

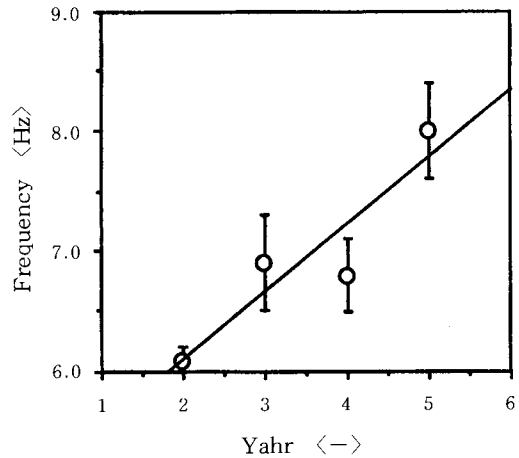


Fig. 10 Relationship between the Yahr grade and physiological tremor frequency.

ヤールの重症度と生理的振戦周波数値との相関を調べたところ相関係数0.920と高い正の相関がみられた。

この生理的振戦周波数は、生体の微細振動に由来するものであり、この微細振動は常時行われている。パーキンソン病によって運動能力に障害を受けた被験者では、この微細振動にも何らかの影響を受けていると考えられる。今回の計測で、ヤールの重症度と生理的振

戦周波数との間に正の相関がみられたことから、パーキンソン病患者の生理的振戦周波数を計測することによってその重症度を客観的に評価することが可能となる事を示している。

Fig.10より、パーキンソン病患者の振戦波形を計測し周波数解析結果から生理的振戦周波数ピークを抽出することで、ヤールの重症度に相当するパーキンソン病の重症度評価に適用できる可能性が示された。

パーキンソン病は脳黒質-線条体系のドーパミン産性細胞が障害をうける事により発症すると考えられており、パーキンソン病の治療にはドーパミンの前駆体であるL-ドーパの投与が効果的である。このことからヤールの重症度に見られるパーキンソン病の重症度は患者の脳内ドーパミン濃度との間に何らかの関係が存在するものと思われる。そこで次に、パーキンソン病患者を対象に血中ドーパミン濃度を計測し、ヤールの重症度と高い相関が確認された生理的振戦周波数値との関係を調べることにした。

3. 血中ドーパミン濃度と生理的振戦周波数

3-1. 被験者

被験者は長岡西病院神経内科にてパーキンソン病と診断された患者6名(男性3名,女性3名)とした。平均年齢は78±6歳であった。ヤールの重症度は分類表に基づき、ステージⅢ 3名,Ⅳ 2名,Ⅴ 1名と分類した。また、計測日における6名の被験者を症状で分類するとその内訳は振戦5名,無動1名であった。

計測に際し、被験者には予め振戦の計測を行うことと、採血により血中ドーパミン濃度の計測を行うことを説明し、同意を得た。

3-2. 振戦計測

被験者の振戦計測は以下のように行った。被験者両肘を台の上に置き、前腕を水平から上方45度に保つように指示した。被験者両手親指付け根に加速度計(NEC三菱製9E07-A2-10H)を装着し、振戦加速度を計測した。加速度計からの信号はデジタルオシロコーダー(NEC三菱製OMNIACE)にてA/D変換した後メモリに記録した。

記録された信号を解析プログラムにて周波数解析し、生理的振戦周波数帯域の周波数ピーク値を抽出した。

3-3. 血中ドーパミン濃度の定量

被験者の血中ドーパミン濃度はFig.11のフローチャートに従い計測を行った。

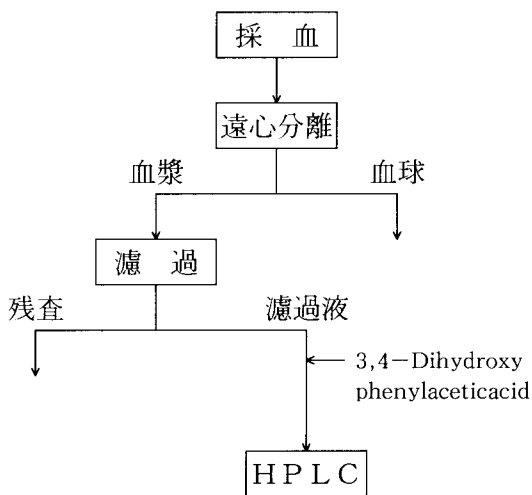


Fig.11 Quantitative analysis of dopamine.

被験者に対して振戦の計測を行った後、長岡西病院の医師の手によって採血を行った。得られた血液サンプルは凝固を防ぐため直ちに遠心分離(毎分12000回転,2分,4℃)し、血球部分を取り除いた。血漿をメンブランフィルター(0.45μm)にて濾過して浮遊物を取り除き、濾過液をガラス試験管に移した。濾過液500μlをガラス試験管にとり、内部標準試料として0.01mol/lの3,4-Dihydroxyphenylacetic Acidを加え、十分混和した後、前処理カラム(TSK-PrecolumnBSA-ODS 4.6x35mm)及び分析用逆相カラム(TSK-Gel ODS-80Ts 4.6x75mm)を装着した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて283nmの吸光度を測定した。

HPLC測定結果の一例をFig.12に示す。

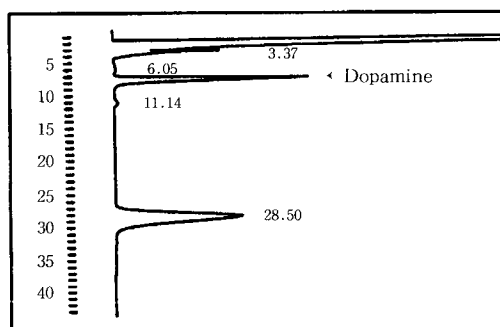


Fig.12 Result of HPLC analysis.

HPLC測定開始後10minでドーパミン由来のピークが現れ、30minで3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid由来のピークが確認された。これら2つのピークの面積比から分析サンプル中のドーパミン濃度を算出した。

3-4. 結果と考察

生理的振戦周波数と血中ドーパミン濃度との関係をFig.13に示した。

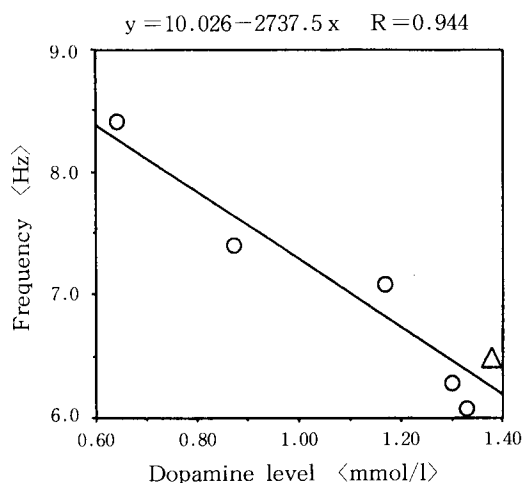


Fig.13 Relationship between dopamine level and physiological tremor frequency of parkinsonian.
(○ Tremor patient, △ akinesia patient)

パーキンソン病の生理的振戦周波数と血中ドーパミン濃度との間には相関係数0.944の負の相関が認められた。さらに、振戦を主症状としない被験者においても近似直線からはずれないことから生理的振戦周波数値は病的振戦の有無に関わらずパーキンソン病患者の内部状態を反映しているのではないかと考えられる。

4. 結論

第三世代バイオフィードバック機器によるパーキンソン病治療のための患者モデルを構築する目的で、パーキンソン病患者の振戦周波数に着目しヤールの重症度及び血中ドーパミン濃度との相関を調べた。今回計測した被験者群において以下の結論が得られた。

パーキンソン病患者14名を対象とした振戦計測結果より、ヤールの重症度と生理的振戦周波数との間に正の相関が見られた。(r=0.920)

パーキンソン病患者6名を対象とした振戦計測結果より、血中ドーパミン濃度と生理的振戦周波数との間に負の相関が見られた。(r=0.944)

以上のことから、パーキンソン病患者の生理的振戦周波数を解析することにより、その重症度及び血中ドーパミン濃度を推定することが可能になるものと考えられる。加速度計による振戦周波数の計測は、採血を伴う血中ドーパミン計測に比べ被験者に対する負担も少なく、また計測結果が直ちに取り出せることから考えて有用な測定法であり、今後の第三世代バイオフィードバック機器開発に応用できるものと考えられる。

5. 謝辞

振戦計測にあたり、被験者になっていただいた長岡西病院の患者及び計測に協力していただいた長岡西病院神経内科のスタッフの方々に深く感謝いたします。

6. 参考文献

- 1) 宮崎和子, 看護観察のキーポイントシリーズ [内科Ⅲ], pp128-137, 1992
- 2) C.U.M. Smith, Elements of Molecular Neurobiology, pp415-418, オーム社, 1994
- 3) 新藤邦元, 榎原将司, 松本義伸, 田村正人, 福本一朗, 主要振戦周波数を用いたパーキンソン病振戦治療薬効果の評価の試み, JJME, 34(Suppl), p161, 1996
- 4) Neal.E.Miller, Learning of Visceral and Glandular Responses, Science, 163, pp434-445, 1969
- 5) 西村千秋, バイオフィードバックへの工学的アプローチ, バイオフィードバック研究, 19, pp3-9, 1992
- 6) 松本義伸・吉田宏史・福本一朗, 生体シミュレーション原理を用いたバイオフィードバック・モデリングの試み, バイオフィードバック研究, 21, p95, 1994
- 7) 菅野久信, 稲永和豊, こまかいふるえの発生機序, 脳と神経, 10(11), pp769-780, 1958
- 8) 松本義伸, 吉田宏史, 田村正人, 福本一朗, バイオフィードバックを用いたパーキンソン振戦制御の基礎研究, JJME, 33(Suppl), p100, 1995
- 9) 金沢一郎, LSプラクティスシリーズ14 パーキンソン病, pp24-25, 1994