

博士論文

上肢反復運動の新規評価法開発：

パーキンソン病での検討と補足運動野神経修飾の影響の検討

佐藤 和也

- 論文のタイトル：上肢反復運動の新規評価法開発：パーキンソン病での検討と補足運動野神経修飾の影響の検討

所属：東京大学大学院博士課程医学系研究科脳神経医学専攻

指導教員名：戸田 達史

申請者名：佐藤 和也

要旨

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の運動症状の治療効果判定には MDS-UPDRS などの半定量的スコアが用いられるが、詳細な症状の変化を比較するには適さない可能性がある。非薬物治療の一つとして反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) が注目されており、有効性を示す報告が多いが、報告により効果にばらつきがある。本研究では rTMS で改善がみられる PD の動作緩慢を定量的に評価する手法の確立を目指し、上肢反復運動を測定・解析した。また、PD の rTMS 治療の標的の一つである補足運動野について、より安定して高い効果が得られる rTMS の手法である単相性 4 連発磁気刺激法を用いて健常者を対象に刺激を行い、一次運動野の興奮性と上肢反復運動に与える影響を検討した。

目次

序文	5
第1章：パーキンソン病における指タッピング，前腕回内回外運動の客観的評価の検討...17	
1-1. 背景	17
1-2. 対象と方法	24
1-3. 結果	42
1-4. 考察	81
第2章：单相性4連発磁気刺激法を用いたヒト補足運動野刺激による運動皮質可塑性誘導に 関する検討	94
2-1. 背景	94
2-2. 対象と方法	102
2-3. 結果	110
2-4. 考察	118
第3章：磁気刺激の治療応用の可能性に関する検討	127
3-1. 背景	127
3-2. 対象と方法	129

3-3. 結果	132
3-4. 考察	138
最終章：全体の考察.....	140
結語	142
謝辞	143
引用文献.....	144

序文

パーキンソン病について

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である[1]。α-シヌクレインからなる Lewy 小体が、黒質線条体系を始めとする中枢神経や末梢自律神経に蓄積し、運動症状や精神症状、自律神経症状などの非運動症状をきたす。本邦での有病率は 100~180 人/10 万人であり[2]、欧米での有病率と概ね同等と考えられる。家族内発症のある遺伝性 PD は 5~10%程度とされており[3]、その一部はメンデル遺伝性の単一遺伝子異常が原因で現在 20 以上の遺伝子が同定されているが[4]、残る多くの PD が孤発性である。孤発性 PD の発症は遺伝因子と環境因子の関与が示唆されており、近年のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) では 40 以上のリスク遺伝子を指摘した報告もあるが[5]、個々のリスク遺伝子と病態との関連の多くはまだ分かっていない。このように孤発性 PD も含めて PD の病因は多様であり、同一の疾患であってもヘテロな集団を見ていると考えられる。

パーキンソン病の症状

PD の症状は運動症状と非運動症状に分かれる。運動症状は無動 (akinesia) または

運動緩慢 (bradykinesia), 振戦 (tremor), 筋強剛 (rigidity) の3大症状に加え, 姿勢保持障害, 前傾姿勢などの姿勢異常, すくみ現象などがみられる[6][7]. Movement Disorder Society (MDS) の臨床診断基準[8]において“Parkinsonism is defined as bradykinesia, in combination with either rest tremor, rigidity, or both”と記載されているように運動緩慢はPD症状の中核であると考えられている. さらに同診断基準で運動緩慢は“slowness of movement AND decrement in amplitude or speed (or progressive hesitations/halts) as movements are continued”と定義され, 動作の遅さとともに振幅あるいは速度が経時的に減衰すると考えられている. 症状には左右差が見られることが多く, 優位側は経過を通じて変わらないことが多い[9]. 非運動症状には, 自律神経障害 (起立性低血圧や便秘に現れるような消化管運動障害, 排尿障害, 発汗障害など), 嗅覚障害, 疼痛, 気分障害, 認知機能障害, 幻覚などの精神症状, 睡眠障害 (過眠等の覚醒障害や, レム睡眠行動障害等の夜間睡眠時の障害) など, 様々なものが見られる[10]. 進行とともにすくみ現象や姿勢異常・姿勢保持障害といった体幹症状, 非運動症状も出現・増悪し, 日常生活動作 (activities of daily living, ADL) を低下させていく[11].

パーキンソン病の病態生理

PDの病態機序はまだ正確に解明されていないが, 古典的な大脳皮質基底核ループモデル (図1) によって運動症状の多くが説明できるとされる. PDでは, まず黒質緻

密部からのドパミン放出低下が生じる。すると、直接路からの抑制性投射の減弱と間接路からの興奮性投射の増強によって、淡蒼球内節／黒質網様部からの GABA 作動性の抑制性出力の増強、運動性視床核の活動性低下を来し、運動関連領域の活動性低下が起こる[12][13][14]。これが無動や動作緩慢と関連すると一般に考えられている。

図 1 における大脳皮質の代表は一次運動野（primary motor area, M1）であるが、補足運動野（supplementary motor area, SMA）もまた高次運動野として関連し[14][15]、実際に fMRI などの機能画像による検討では PD 患者において M1 や SMA の活動性低下が報告されている[16][17]。一方で M1 には活動性亢進を報告したものもあるが[18]、これらの皮質の活動性変化は黒質緻密部からのドパミン放出低下による線条体機能の変化の結果であり、皮質間連絡の障害およびその代償性変化[17]、あるいは大脳皮質基底核ループ回路での機能結合障害による変化といった、ネットワークの異常を反映していると考えられている。

PD の非薬物療法の一つに、視床下核(subthalamic nucleus, STN)や淡蒼球内節に電極を挿入して電氣的に神経核を刺激する脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, DBS) [19][20]があるが、安静時 fMRI による検討では、STN に対する DBS (STN-DBS) が PD の皮質や大脳基底核間の結合性の異常（運動性視床核と運動皮質の結合性低下、線条体と淡蒼球外節の結合性増加等（図 1 参照））を、健常者に見られる正常な状態に向けて改善させることが報告されている[21]。また、同じく STN-DBS の影響を系列学習中に PET (positron emission tomography) により評価した検討[22]では、DBS に

よって学習効率の改善と共に, SMA や背側運動前野, 眼窩前頭皮質などの大脳皮質, 小脳等の複数領域で活動性が変化したと報告されている. このように大脳皮質基底核回路を局所的に刺激する DBS による治療が PD の症状を改善させ, さらに他の脳領域の活動性にも影響を与えることから, 大脳皮質基底核ループの局所の機能変化はネットワークを介して回路全体に影響することが示唆され, PD の症状はこのネットワークの障害に由来し, その正常化が症状改善につながるものと考えられる.

そこで, 大脳皮質基底核回路の構成要素であり, PD ではその活動性が変化している M1 や SMA などの大脳皮質を治療的に修飾することでネットワークの機能異常を改善させるという治療戦略が考案され, M1 や SMA は後述する経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation, TMS) での治療ターゲットとされている. 前述したように機能画像研究では, 母指対立運動等の運動課題中に PD の SMA は活動性が低いことが報告されており [16][17], 随意運動の準備・開始や系列学習に関連する [23][24][25] という SMA の機能的な側面からも, その活動性低下は PD の症状に関与すると考えられており重要である.

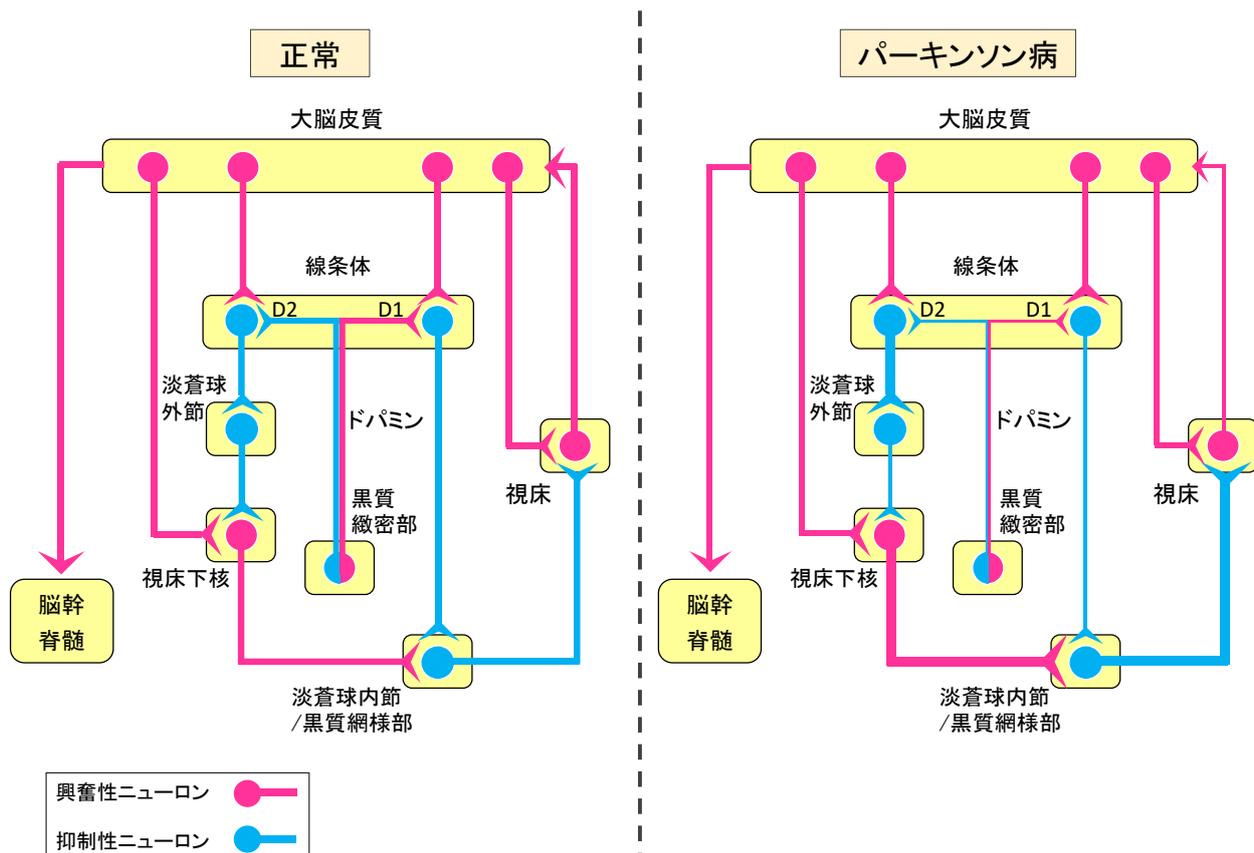


図 1 古典的大脳皮質基底核ループにおけるパーキンソン病の病態生理モデル

参考文献[12][13][14]をもとに記載.

赤は興奮性ニューロンによる投射を, 青は抑制性ニューロンによる投射を示し, 線の太さは PD における連絡障害とその影響を反映する.

線条体でのドパミン D1 受容体刺激により直接路, ドパミン D2 受容体刺激により間接路がそれぞれ調節を受けてバランスをとり, 大脳皮質機能に影響を与えている.

D1:ドパミン D1 受容体, D2:ドパミン D2 受容体

パーキンソン病の治療

PD の治療方法には薬物療法とデバイス補助療法（device aided therapy, DAT）がある。現在 PD の根本治療はまだなく[26]、前述の運動症状、非運動症状に対しての対症療法が中心である。治療の中心となるのは薬物療法であるが、特に進行期においては主に非薬物療法から成る DAT への期待も大きい。

薬物療法は、レボドパ（L-ドパ）、ドパミンアゴニストのなどのドパミン作動薬を中心に、中枢でのドパミン分解を阻害するモノアミンオキシダーゼ-B（monoamine oxidase-B, MAO-B）阻害薬、末梢での L-ドパ代謝を阻害するカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（catechol-O-methyltransferase, COMT）阻害薬、アデノシン A2A 受容体拮抗薬、抗てんかん薬であるゾニサミド、抗コリン薬など、様々な薬剤が使用される[1]。L-ドパは早期・進行期の運動症状に対して現状で最も強力な効果を示し治療において中心的な役割を担うが、L-ドパの使用期間が長期化することで、ジスキネジアやウェアリングオフ、オン／オフなどの運動合併症が生じるリスクは高くなるとされる[11][27]。ドパミンアゴニストではこのような運動合併症が生じるリスクは下がるが、眠気や衝動制御障害、浮腫など特有の副作用が問題となる症例もある[28]。このように薬物療法は高い有効性・安全性が示されているが、単独では副作用発現などの問題があるため、DAT も重要である。

DAT について現在臨床的に用いられている代表的なものには DBS と Levodopa-carbidopa intestinal gel（LCIG）療法がある。DBS は視床下核や淡蒼球内節（図 1）に

電極を挿入して電氣的に神経核を刺激する治療法で、長期の有効性・安全性が示されている[29][30]。例えば DBS 施行から 3 年間の観察では、PD の運動症状が評価スケールで約 30 %改善し、L-ドパ必要量も減少したと報告されている[31]。しかし DBS は認知機能障害のある患者や 70 歳以上の患者は基本的には適応とせず[1]、また手術に対する抵抗感を持つ患者もいる。LCIG 療法は、空腸に胃瘻チューブ先端を置き体外式ポンプで持続的に L-ドパを注入することにより L-ドパの血中濃度を安定的に有効域に保つことが可能な治療法である[32][33]。近年その有効性が確認され高齢者でも使用可能ではあるものの、注入処置・システムに関連した合併症頻度が高いことが問題である[34]。さらに、新規の DAT として、開頭せず非侵襲的に脳神経細胞を刺激することができる経頭蓋磁気刺激法 (TMS) についても臨床的有用性についての期待が高まっている。

TMS の詳細は第 2 章で後述するが、一定の頻度で TMS を反復する反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive TMS, rTMS) では刺激した神経細胞の興奮性を上昇・低下させることができ、かつその効果は刺激終了後も持続する (後効果) とされる[35][36]。病態生理で述べたように PD では大脳皮質の興奮性が変化しており、大脳皮質基底核ループのような神経ネットワークの障害に由来すると考えられている。そのため大脳皮質の興奮性修飾が治療的に作用すると考えられ、治療応用を目指す研究が行われてきた[37][38][39][40][41]。本邦における SMA を刺激ターゲットとした臨床試験でも複数回の rTMS により、治療効果が 3 ヶ月に及び持続したことが報告されている[42][43][44]。

しかしこれらの3つの臨床試験のうち、直近の第3相臨床試験ではプラセボに該当する Sham 刺激群でも症状が改善し、有意差のある改善とならなかった[44]。これには大きく2つの原因が挙げられ、1つは症状改善の評価方法の問題、もう1つは rTMS の刺激方法の問題であり、それぞれが今後の検討課題であると考えられる。

運動症状の評価とその問題点

PD における治療研究および治療法開発においては、中核症状である運動症状が主に評価される。確立された評価手法であった the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [45]が2008年に改訂され、近年では MDS-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [46]がよく用いられる。UPDRS・MDS-UPDRS ともに、パート III が運動症状の評価に該当する。MDS-UPDRS では、旧来の UPDRS における評点方法のあいまいさ回避や軽症部分のレーティング比重の強化などの改善がなされた[47][48]。その結果、MDS 専門家パネルでの一致率は Kendall の一致係数 W が 0.72~0.99 と再現性が高いことが示されている[47]。

MDS-UPDRS では旧来の UPDRS の問題点が改良されているとは言え、依然として半定量的なスコア化である。前述のように専門家内での一致率は高かったが、実地診療では評価者間でばらつきがみられる可能性がある。MDS ではトレーニングビデオを公開するなどして標準化に努めている[47]が、限界があると思われる。さらに、そもそも PD の運動症状は多彩であり、(MDS-) UPDRS による包括的かつ半定量的

な評価があらゆる治療法の効果判定に最善の手法とは言えない。例えば動作緩慢の代表的な診察法である指タッピングは(MDS-)UPDRS では、運動の遅さ (bradykinesia)、小ささ (hypokinesia)、振幅や速度の減衰 (シーケンス効果、疲労とも表現される)、といった複数の要素[49]を総合的に判断して5段階評価で判定される (図2)。L-ドパは指タッピングにおける運動の大きさよりもその速度を改善させやすい傾向にあるという報告や[50]、L-ドパや MAO-B 阻害剤は運動の大きさや速度、その不規則さを改善させたが減衰は改善が見られなかったとする報告[49][51][52][53]もあるが、MDS-UPDRS のような5段階評価では十分な検討が難しいと思われる。

3.4 指タッピング	
評価者への指示： 左右の手を別々にテストします。評価者は運動の手本を実際にして示しますが、患者がテストされている間には行わないで下さい。人差し指を親指にタップする動作をできるだけすばやく、大きく10回するように指示します。タッピングの速度、振幅、すくみや中断、振幅の減衰などについて、左右別々に評価して下さい。	
0：正常	異常なし。
1：ごく軽度	次のうちいずれか： a) タッピング運動の中断ないしためらいを1,2回生じ、規則的リズムが乱れる。 b) わずかに速度が遅い。 c) 10回のタップの最後のほうで振幅が減衰する。
2：軽度	次のうちいずれか： a) タッピング中に3～5回の中断がある。 b) 軽度に速度が遅い。 c) 10回のタップの中ほどで振幅が減衰する。
3：中等度	次のうちいずれか： a) タッピング中に5回をこえる中断、あるいは少なくとも1回以上のもう少し長い運動停止(すくみ)が認められる。 b) 中等度に速度が遅い。 c) 最初のタップの直後から振幅が減衰する。
4：重度	運動の遂行が、スピードの遅さ、中断、振幅の減衰などのため、不可能あるいは非常に難しい。

図 2 日本語版 MDS-UPDRS パートⅢ内の指タッピングの評価項目

MDS のホームページ(<https://www.movementdisorders.org>)掲載の MDS-UPDRS[46]の日本語訳より引用。

10 回の反復運動を確認し、左右の手で各々0～4 の 5 段階のスコアリングを行う。

各要素は下記のように記載されている。

- ・運動の遅さ(bradykinesia)：タッピングの速度
- ・運動の小ささ(hypokinesia)：タッピングの振幅
- ・振幅や速度の減衰(シーケンス効果)：振幅の減衰
- ・リズム：すくみ(少し長い運動の停止), 中断, ためらい

rTMS 治療における運動症状定量化の問題点

前述のように、rTMS の臨床試験において検討すべき課題の 1 つに症状改善度の評価方法が挙げられる。rTMS の臨床試験でもこれまで (MDS-) UPDRS が標準的に用いられてきたが[42][43][44], 半定量的であること, 実地における評価者間信頼性といった問題点が挙げられ, 症状の変化をより正確かつ詳細に評価可能とすることが必要と考えられる。したがって, rTMS など新規治療法 (特に脳刺激法) の開発においては, 標的とする症状を定めたうえでより詳細に評価することも重要である。PD の臨床症状の背景にある病態機序は前述の通り多彩であり, 多数の異なるネットワークの障害が関与している。そのため単一の治療が PD のあらゆる側面に有効とは考えにくい。実際, 薬物の全身投与であっても症状により治療に対する反応性が異なるとの報告がある[50]。特に rTMS 治療においては, 特定の大脳皮質を局所的に刺激し一部の神経ネットワーク活動を選択的に変化させることで, 個別の症状の改善につながる可能性がある。例えば我々の検討によれば, SMA に対する rTMS 治療では様々な運動症状のうち動作緩慢が良い標的であった[54]。したがって, (MDS-) UPDRS のような全体を評価するスケールに加えて, 特定の症状をより客観的かつ特異的に評価できる手法の開発が薬物療法・非薬物療法いずれにおいても重要である。

本研究の構成

以上から本研究では rTMS を用いた新規治療法の開発を目指すにあたり適切な評価手法の開発と、rTMS の刺激方法の検討を行った。まず、適切な症状評価を可能とするため第 1 章において運動症状の 1 つである動作緩慢 (bradykinesia) について、モーションキャプチャーシステムを用いた上肢反復運動の客観的な新規測定系を確立した。その特徴を先行研究と比較しつつ再評価し、適切な評価方法を検討した。第 2 章では、PD の病態において重要である補足運動野に対して、従来の臨床試験で用いられた刺激方法よりも新しい刺激方法を用いて rTMS を行い、まず健常者においてその生理学的な影響を検討した。第 3 章では、SMA に対する rTMS が、動作緩慢の評価で観察する上肢反復運動に与える影響をまず健常者において検討することとした。

第1章：パーキンソン病における指タッピング，前腕回内回外運動の客観的評価の検討

1-1. 背景

パーキンソン病（Parkinson's disease, PD）の臨床症状を定量的に評価することは、日常臨床において個々の患者の症状の推移を他覚的に経過観察してだけでなく、薬物療法，理学療法，手術療法など各種の治療効果の判定をする上で必須である。このような定量的評価ツールには質問紙による患者・介護者の主観的な評価や，診察項目等から客観的に評価するものがある。PD の評価には重症度分類として Hoehn & Yahr 重症度分類（H&Y 分類）[55]（図3），臨床症状評価ツールとして，International Parkinson and Movement Disorder Society（MDS, <https://www.movementdisorders.org/>, 2020年11月9日アクセス)による MDS-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale（MDS-UPDRS）[46]などがあり，日常臨床から治験を含めた研究まで幅広く使用されている。MDS-UPDRS は各国語に翻訳され，日本語版も翻訳・検証がなされている[56].

Hoehn and Yahr 重症度分類	
0	症状なし。
1	一側性症状のみ。
2	両側性症状があるが、平衡障害なし。
3	軽～中等度の症状。平衡障害があるが身体的には介助不要、pull テストからの復帰には介助が必要。
4	重度の運動障害。立っていたり、歩いたり、介助なしでなんとかできる。
5	介助なしでは車椅子あるいは寝たきり。

図 3 Hoehn and Yahr 重症度分類 [55]

図中の記載は MDS のホームページ(<https://www.movementdisorders.org>)掲載の日本語版 MDS-UPDRS 内に記載されている「Hoehn and Yahr 重症度」部分より引用。

H & Y 分類は主に症状の左右への広がり、立位・姿勢反射障害・歩行といった体幹・下肢機能の影響から重症度を分類している。大まかな病期の評価には向くが、特定の薬剤が有効であったか等の評価には適さない。MDS-UPDRS は、パートIからパートIVの4つのパートに分けられている。パートIは非運動症状に関する問診・質問（認知、精神症状や便秘、立ちくらみ等13項目）、パートIIは日常生活で経験する運動症状に関する質問（会話、食事、整容、移動等13項目）、パートIIIが評価者による他覚的な運動症状の調査（18項目）、パートIVはジスキネジアやオフ症状といった運

動合併症に関する問診（6項目）、である。MDS-UPDRS は運動症状・非運動症状を含む包括的な症状評価スケールであり、65 の評価項目いずれも 0, 1, 2, 3, 4 の 5 段階で評価を行う。MDS による改定前の 1987 年発表の UPDRS の頃から、パート III の運動症状評価項目は運動症状の治療効果判定の指標として、治験を含めた様々な論文でアウトカムの一つとして使用されている[42][43]。

半定量化スケールの課題

MDS-UPDRS のパート III での動作緩慢の評価は、指タッピング (finger tapping, FT), 手の運動 (開閉) (hand opening-closing, O-C), 手の回内回外運動 (pronation-supination, P-S), つま先のタッピング, 下肢の俊敏性 (下肢挙上), の 5 つの四肢の反復運動から行われる。それぞれの運動について「できるだけすばやく、大きく 10 回するように」といった教示を行い、その運動の速度、振幅、すくみや中断、振幅の減衰に注目して 0 点から 4 点の範囲で評点をしている。評点に際しての基準は旧 UPDRS よりも明確に示されてはいるが (序章・図 2, p14), 運動の大きさや速度など複数の要素を総合的に判断して 5 段階の点数に落とし込むことになる。

このような評価尺度には大きく二つの問題点がある。一つは評価者間信頼性である。評価者間で判断がばらつくことは日常臨床上でも経験される。PD 専門家間では MDS-UPDRS による評価の再現性が高いとされる一方[47], 実地においては必ずしも PD 専門家でなくとも評価を行う場面があり、再現性の問題がある。もう一つは症状

を 5 段階でしか評価できない点である。このため 5 段階評価では検出できない改善（または増悪）が複数項目でみられてもパート III の総合得点に与える影響が小さく、実際に起こっている運動症状の変化を過小評価してしまうリスクがある。特に、治験等で治療効果を詳細に評価したい場合に問題となり得る。

運動症状の客観的評価方法の現状と課題

このような問題点から、これまでも PD の運動症状を客観的に定量化する試みは数多くなされてきた（表 1）[49][50][51][52][53][57][58][59][60]。多くは（MDS-）UPDRS パート III での動作緩慢の評価の一つである FT について定量化を試みている。いずれも PD の診断基準として長らく用いられてきた the Queen Square Brain Bank criteria for the diagnosis of Parkinson's disease[61]における動作緩慢の定義に記載されている“slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive action”，すなわち動作開始の遅延と反復運動における速度と振幅の減衰を再現することを目的としている。例えば健常者と PD，進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）で FT を比較した Ling らの報告[52]では、PD では振幅の減衰があり、速度も減衰する傾向にあること、各タップの平均速度が遅く速度がばらつくことが示されている。専門家でも時に鑑別に難渋する PSP と PD の比較で有意差が見られていることも注目に値する。さらに、L-ドパ製剤内服によりいくつかの測定パラメータが改善していた。総じて健常者と比較し PD では振幅や速度が低

下しているとする定性的な報告は多い。一方、反復運動における振幅や速度の経時的な減衰（シーケンス効果）については、上述の Queen Square Brain Bank criteria[61]に加え、MDS による臨床的 PD 診断基準[8]では“Bradykinesia is defined as slowness of movement AND decrement in amplitude or speed (or progressive hesitations/halts) as movements are continued”というように振幅・速度の減衰が明確に記載され、MDS-UPDRS の FT や O-C, P-S いずれにおいてもレーティングにおける注意事項に明確に記載されているが、FT の定量化を行った先行研究内では評価方法がいくつかに分かれるものの、結果は再現性が乏しい（表 1）。

動作緩慢を詳細に検討した先行研究は FT を評価項目とするものが多く、O-C や P-S を客観的に測定した報告は少ない。FT は診療上もよく行われ簡便であることに加え、個別の指の動きを測定するという点で異常が検出されやすい可能性が示唆されている[52][62][63]。一方、O-C や P-S は、概ね FT 同様の傾向という程度の評価として FT での考察にまとめられている[51][57]。これまでに P-S の測定が行われた例として、Heldman らは FT と P-S, O-C について臨床評価（modified bradykinesia rating scale, MBRS）とモーションセンサーによる測定（振幅，速度，リズム）を行い、それらの評価が概ね一致するという評価をしている[57]。しかし、FT 以外の評価項目を用いた動作緩慢の検討は少なく、検討の余地がある。

第 1 章では、3D モーションキャプチャーシステムを使用して指のタッピング(FT)と回内回外運動（P-S）という二つの反復運動を計測し標準的な臨床評価スケールと

比較検討した。この二つの上肢反復運動を採用した理由は、PD では上肢の運動症状の存在が診断上も重要であること、反復運動が MDS-UPDRS パート III の多くを占めることによる。MDS による臨床的 PD 診断基準[8]では絶対的除外基準に“4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y”とあるように、PD では下肢発症であってもその症状が3年を超えて下肢に限局することはなく、上肢の運動症状出現が特徴であり、その評価は重要と考えた。また、MDS-UPDRS パート III は全 18 種類の項目からなり、左右や頸部に分けて評価する項目まで分けると 33 項目に関して評点する。このうち反復運動は左右含め 5 種 10 項目とパート III の約 3 分の 1 を占める。さらに、MDS-UPDRS では反復運動の全体像を 5 段階評価するが、運動そのものは振幅・速度・減衰・リズムなど多数の要素からなる。各要素の評価が詳細な臨床評価に必要であると考え今回検討の対象とした。また、FT は手指の巧緻運動の一種と考えられ、O-C も同様の手の運動であるのに対して、P-S は前腕を中心としたより粗大な運動であるため運動の特徴が異なる可能性が考えられるが、先行研究でも P-S の特徴は十分に検討がなされておらず今回 FT と共に評価を行った。

より具体的には、下記 3 点を本研究の目的とした：① FT で先行研究において示されている振幅や速度の低下が再現性をもってみられるのかを確認すること、② P-S の特徴が少数の既報告にあるように FT と同様なのか比較すること、③先行研究においてその傾向はあるが結果の再現性が比較的乏しい振幅や速度の減衰(シーケンス効果)が、実際に FT および P-S において認められるのか確認すること。

著者	結果記載	比較対象	振幅			速度			インターバル			その他	
			平均	CV	経時的減衰	平均	CV	経時的減衰	平均	CV (リズム)	経時的延長		
PD-off と HC	Espay [50]		↓			↓						振幅>速度で障害	
	Ling [52]		↑		↑	↓		↑		↑			
	Teo [59]	PD-off - HC	↓		↑	↓		↑		↑			
	Bologna [53]		↓		↑	↓		↑		↑			
	Bologna [49]	PD-off (初期) - HC	↓		↑	↓		↑		↑			
	Bologna [49]	PD-off (進行期) - HC	↓		↑	↓		↑		↑			
PD-on と PD-off	Espay [50][51]		↑	↓	↑	↑		↑		↑		レドパでの改善は速度>振幅	
	Ling [52]				↑		↑		↓		↑		
	Teo [59]	PD-on - PD-off	↑		↑	↑		↑		↓			
	Bologna [53]		↑		↑		↑		↑		↑		
PD-on と HC	Teo [59]	PD-on - HC	↓		↑	↑		↑		↑		↑	振幅はHC程度には改善せず.
	Růžička [60]				↑		↓		↑		↑		

表 1 PD で指タッピング(FT)の特徴を検討した先行研究の概要

括弧は有意差がなかったが、その傾向があると著者らが主張しているもの。

灰色の空白は未評価、または評価されたが結果・考察に記載のないもの。

赤の項目は動作緩慢として比較対象よりも悪い（または悪化した）状態を、青の項目は良い（または改善がある）状態を示す。

白の項目（横矢印）は差がない（または変化がない）ことを示す。

CV; coefficient of variation (変動係数) = 標準偏差 / 平均値 (個々のばらつきを示す), HC; healthy control, PD; Parkinson's disease

1-2. 対象と方法

1-2-1. 対象

PD 患者 27 名（女性 12 名，平均年齢 \pm 標準偏差：69.1 \pm 8.1 歳），満 60 歳以上の健常成人（healthy control, HC）25 名（女性 13 名，平均年齢 \pm 標準偏差：67.5 \pm 4.7 歳）を対象とした。

PD 患者は PD の診断として当院脳神経内科外来通院中の患者のうち，薬剤の on 時（内服 1 時間後を目安とした）と off 時（最終内服から 12 時間以上経過を目安とした）の 2 条件の測定のため 2 度の来院が可能であり，さらに薬剤 off 時の状態でも来院可能な ADL の患者を主な対象として募集した。

HC は人材募集会社（株式会社 SOUKEN）での掲示によって，脳卒中を含む神経疾患の既往および両上肢の外傷のない満 60 歳以上 80 歳未満を対象に募集した。また，実験参加時に問診で神経疾患や外傷を含めて上肢の運動に支障をきたしうる既往のないことを改めて確認した。

全参加者の実験参加に関して，ヘルシンキ宣言に基づく倫理基準に則り，十分な説明の上で書面により同意を得た。実験プロトコルは東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（審査番号：2019309NI）

1-2-2. PD の診断および実験時の評価

PD の診断は MDS の 2015 年臨床診断基準[8](図 4)に基づいて clinically established, clinically probable のいずれに該当するかを確認した。PD に関する臨床情報として以下の項目を電子カルテおよび実験時の問診・診察から収集した；年齢，性別，経過年数，症状優位側，利き手（エジンバラ利き手テスト[64]で評価），MDS-UPDRS に基づいた病型分類（Tremor dominant, TD および postural instability/gait difficulty, PIGD）[65]，使用しているパーキンソン病治療薬の L-ドパ換算用量（levodopa equivalent daily dose, LEDD）（[1]記載の変換倍率より換算して算出），頭部 MRI，MIBG 心筋シンチグラフィ，ドパミントランスポーターシンチグラフィの検査有無および結果。運動症状の評価として，H&Y 重症度分類，MDS-UPDRS のうち運動症状に関する質問のパートII，他覚的に運動症状を評価するパートIII，運動合併症を評価するパートIVの 3 パートに関して評価を行い，認知機能のスクリーニングとして MMSE-J（mini mental state examination-Japanese）を行った。MDS-UPDRS パートIIIの評価は測定のために来所した際に行い，最終内服時間からの時間経過とともに測定毎に記録を行った。また，HC についても同様に利き手の評価，MMSE-J と測定時の MDS-UPDRS パートIIIの評価を行った。

臨床的に確実なパーキンソン病 (clinically established Parkinson's disease)

パーキンソニズム*が存在しさらに、

- 1) 絶対的除外基準に抵触しない。
- 2) 少なくとも2つの支持的基準に合致する。
- 3) 相対的除外基準に抵触しない。

臨床的にほぼ確実なパーキンソン病 (clinically probable Parkinson's disease)

パーキンソニズム*が存在しさらに、

- 1) 絶対的除外基準に抵触しない。
- 2) 相対的除外基準と同数以上の支持的基準が見られる。

ただし、2つを超える相対的除外基準がみられてはならない。

絶対的除外基準、相対的除外基準の記載は省略。

*パーキンソニズムの定義：

運動緩慢が見られることが必須であり、

加えて静止時振戦か筋強剛のどちらか1つまたは両方がみられるもの。

図 4 MDS による PD 診断基準(2015)[8]

図中の日本語記載はパーキンソン病診療ガイドライン 2018 に記載の日本語訳[1]より引用。

1-2-3. 3D モーションキャプチャーを用いた上肢反復動作の測定

上肢の反復動作として指タッピング (finger tapping, FT), 手の回内回外運動 (pronation-supination, P-S) を記録した. 参加者は椅子に座り, 無理のない姿勢でテーブル上に両手を置く姿勢をとった. FT ではテーブル上に手の尺側を置いた状態で母指と示指をタップする動作を, P-S では肘関節を 90°程度に屈曲しテーブル上に肘をついた姿勢で前腕の回内と回外を滑らかに繰り返す動作を行うこととした. FT では参加者のやりやすさに応じて, 手を浮かせることを許可した. これらの動作を, 電子音による測定開始の合図後に可能な限り早くかつ大きく動かし, 反復し続けるように指示した. (MDS-) UPDRS での評価は 10 回の反復運動に対してなされるが, 多くの先行研究では 15 秒間の測定を行い解析・評価をしている [49][50][51][52][53][57][58] [60]. これらの先行研究の結果と比較可能とすること, また, 10 回の反復運動では十分に評価できない特徴がないかを検討するため, 今回の測定時間は先行研究にならない 15 秒間とした.

赤外線による光学式 3D モーションキャプチャーシステム (Oqus300®; Qualisys, Sweden) (図 5A) と直径 12 mm の反射マーカを用いてこれらの運動を記録した. 反射マーカは, FT 記録時には両手の母指と示指の爪部中央, 第 2 中手指節関節の撓側側面にそれぞれ設置し, P-S 記録時には尺骨頭, その反対側の橈骨遠位で尺骨マーカと同じ高さの部位, 上腕骨内側上顆・外側上顆にそれぞれ設置した (図 5B). 3 台のモーションキャプチャーカメラと専用のソフトウェア (Qualisys Track Manager;

Qualisys, Sweden) を用いて, サンプルングレート 500 Hz で各動作 1 回につき 15 秒間の記録を行い, その後解析用のコンピュータを用いてオフラインで解析を行った.

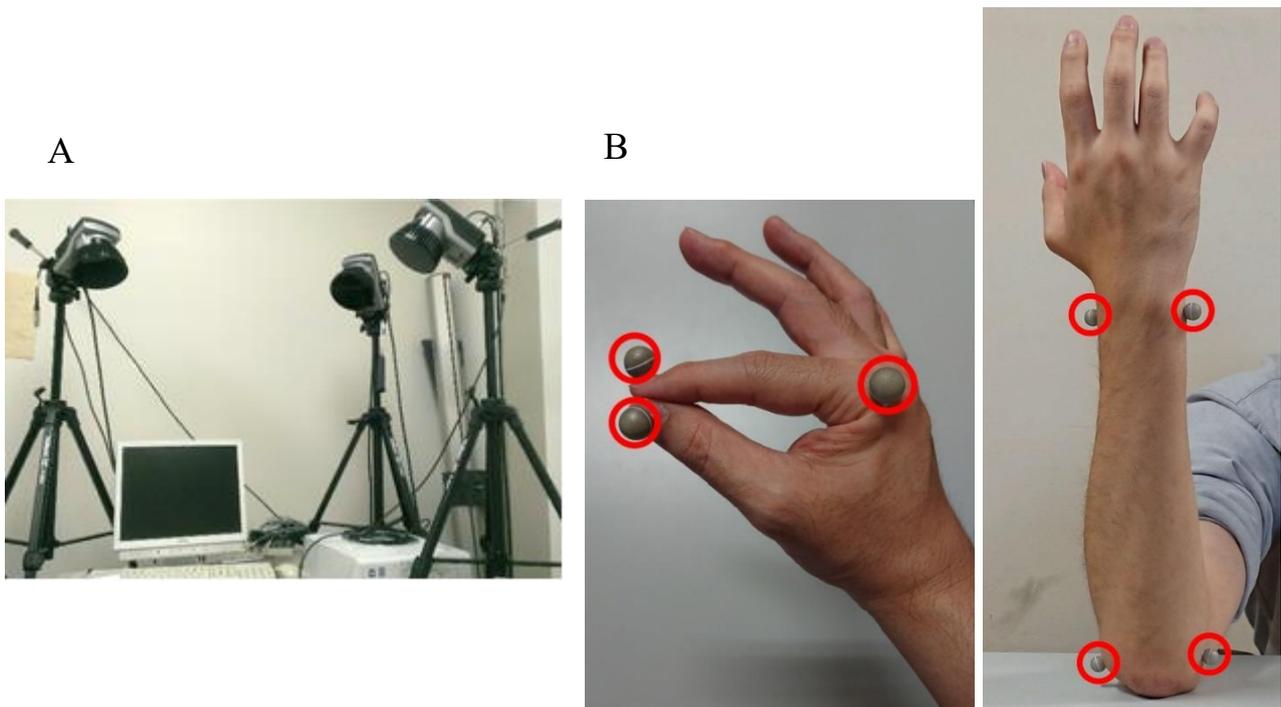


図 5 3D モーションキャプチャーシステムと FT, P-S 測定時の反射マーカ装着部位

(A) 今回使用した 3D モーションキャプチャーシステム.

(B) 左: FT 測定時の反射マーカ装着位置. 右: P-S 測定時の反射マーカ装着位置.

1-2-4. 実験デザイン

測定では FT, P-S の順に記録を行った。FT の測定では、可能な限り速くかつ大きく動かす方法で両手各 3 回測定した。これらの測定終了後、母指示指間の距離が最大となるように注意しつつゆっくりとタッピング動作を行い、最大振幅の記録を 15 秒間行った。これらの FT 測定終了後 P-S の測定を行った。P-S の測定も FT 同様に可能な限り速くかつ大きく動かすことを指示し、両上肢各 3 回測定し、その後に最大振幅（回内回外の可動域）の確認のため、最大限の回内と回外をゆっくりと 15 秒間反復させた。

測定は FT, P-S いずれも 1 回 15 秒間として両上肢交互に行い、疲労を回避するために同側における測定のインターバルは 1 分間以上空けた。測定時にマーカーが体の陰に隠れる等で記録の脱落が大きい場合には、測定を追加した。

1-2-5. 測定データの処理・各種測定値の算出

上記の方法により測定した 3 次元位置座標の時系列データは、専用のソフトウェア（Qualisys Track Manager ; Qualisys, Sweden）で各反射マーカーにラベリングをした後に csv 形式に変換して出力し、数値解析ソフトウェア（MATLAB R2019a ; MathWorks, USA）を用いて以降の解析を行った。

解析にあたり、15 秒間の記録内でマーカーの記録が部分的に脱落した箇所に関しては 3 次元座標データに対して線形内挿により補間した。特に運動の変曲点（振幅の

両側のピーク) の記録が欠損しているものは解析から除外した。

FT ではマーカーの 3 次元座標の時系列データから、母指と示指のマーカー距離、距離の変化量から速度、速度の変化量から加速度をそれぞれ算出した。マーカー距離、速度、加速度はいずれも 10 次の 1 次元メディアンフィルターを用いて平滑化した。15 秒間の 1 測定において、個々のタッピング動作における距離の最小値 (母指と示指の距離が最も接近した点) を求め、その平均値を母指と示指がタッチした時のマーカー距離としてベースライン距離と定義した。マーカー距離の生データからベースライン距離を引いた値を指タッピング動作での母指と示指の距離、つまりタッピングの振幅とした。振幅に関しては母指・示指長の個人差を考慮し、キャリブレーションで測定した最大のタッピング振幅で除して標準化を行った (標準化振幅; 以下単に振幅と表記) (0 = 母指と示指が触れている, 1 = 最大の振幅)。

P-S では内側上顆 (medial epicondyle) から外側上顆 (lateral epicondyle) のマーカーへ向けての ML ベクトルと、尺骨頭 (ulnar head) から橈骨遠位 (distal radius) のマーカーへ向けての UR ベクトルのなす角度を回内角度として定義した (図 6)。つまり、回内角度は前腕の最大回内位で最大値をとり、前腕の最大回外位で最小値をとる。このように定義することで、P-S における回内の振幅を正の値で、FT における振幅と同様に定義できる。回内角度の変化量から角速度を、角速度の変化量から角加速度をそれぞれ算出した。回内角度、角速度、各加速度はいずれも 10 次の 1 次元メディアンフィルターを用いて平滑化した。

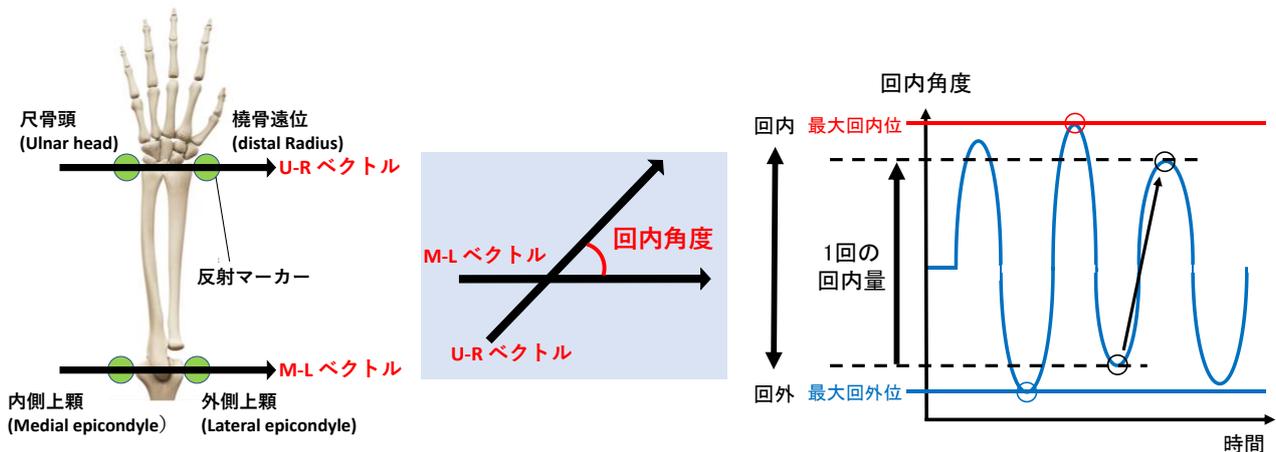


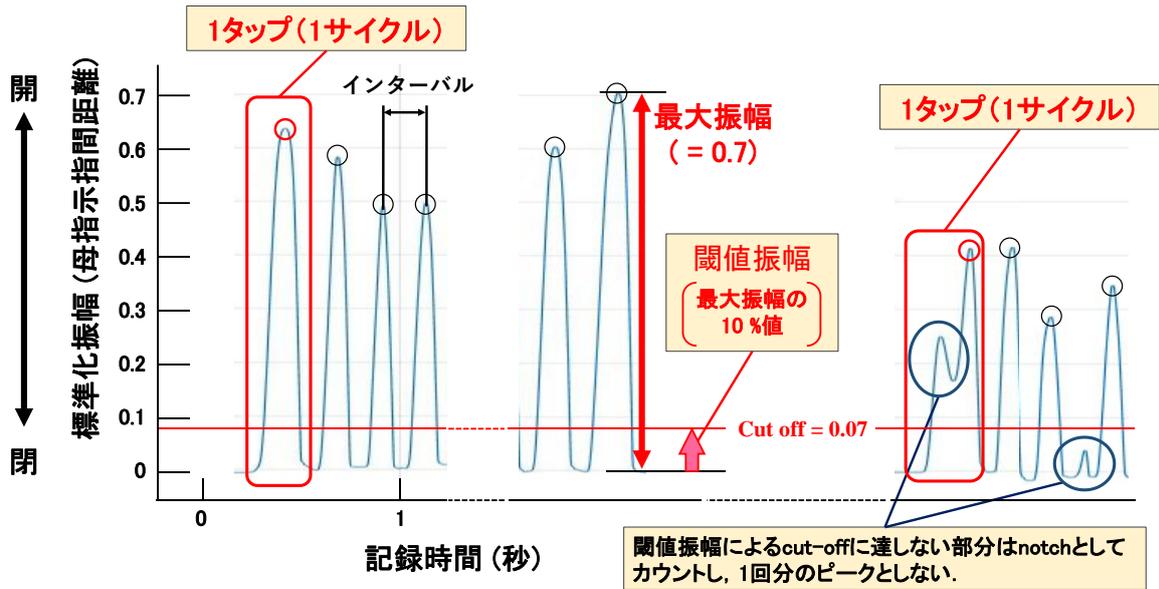
図 6 P-S での回内角度の定義

図に示すように肘部の M-L ベクトルと前腕遠位の U-R ベクトルのなす角を回内角度と定義した。1 回の回内回外運動で、回外位から回内位までの回内角度の変化量を回内量 (FT での振幅に相当) とした。

FT では 15 秒の測定における最大振幅の 10% にあたる振幅を cut-off の基準 (閾値振幅) と定め、振幅が 10% 未満のものは 1 タップにカウントしないこととした。事前の動画視察による検討から、最大振幅の 10% 未満まで母指示指間距離が接近した場合には母指と示指がタッチしたとみなせることが確認できたため今回は 10% を cut-off とした。母指示指間距離が最大値の 10% 以上離れた場所で折り返しがある場合、すくみやリズムの乱れによるものと考え、次に母指と示指の距離が最大値の 10% 未満となるまでを 1 回のサイクル (1 タップ) とみなすこととした。一部の振幅が小さい例 (最大振幅が 0.3 以下の例など) では、cut-off 10% では実際にはタップの動きとみなせない動作もカウントされるため、適宜動画で確認を行いつつ、10

～20%の範囲で個別に調整を行った。1サイクル毎のインターバルは、各サイクルの振幅ピーク値間の時間（秒）とした（図7）。

P-Sでは、まず回内、回外の変曲点を検出した。それをもとに、初回の回内（または回外）運動が外れ値で非常に小さい場合を除外するため、個々の回内方向・回外方向の回旋角度（回内角度、回外角度）のうちそれぞれの最大値で平均をとり、その平均値の25%を回旋とみなす閾値角度として定め、閾値以上の振幅の回旋運動の時点から判定を開始した。以降、回内、回外運動の回旋角度が閾値角度未満の場合はその次のピークで再度角度を計算し、閾値以上の振幅となる部分で1回の回内または回外とみなした。以降それを反復した（図8）。

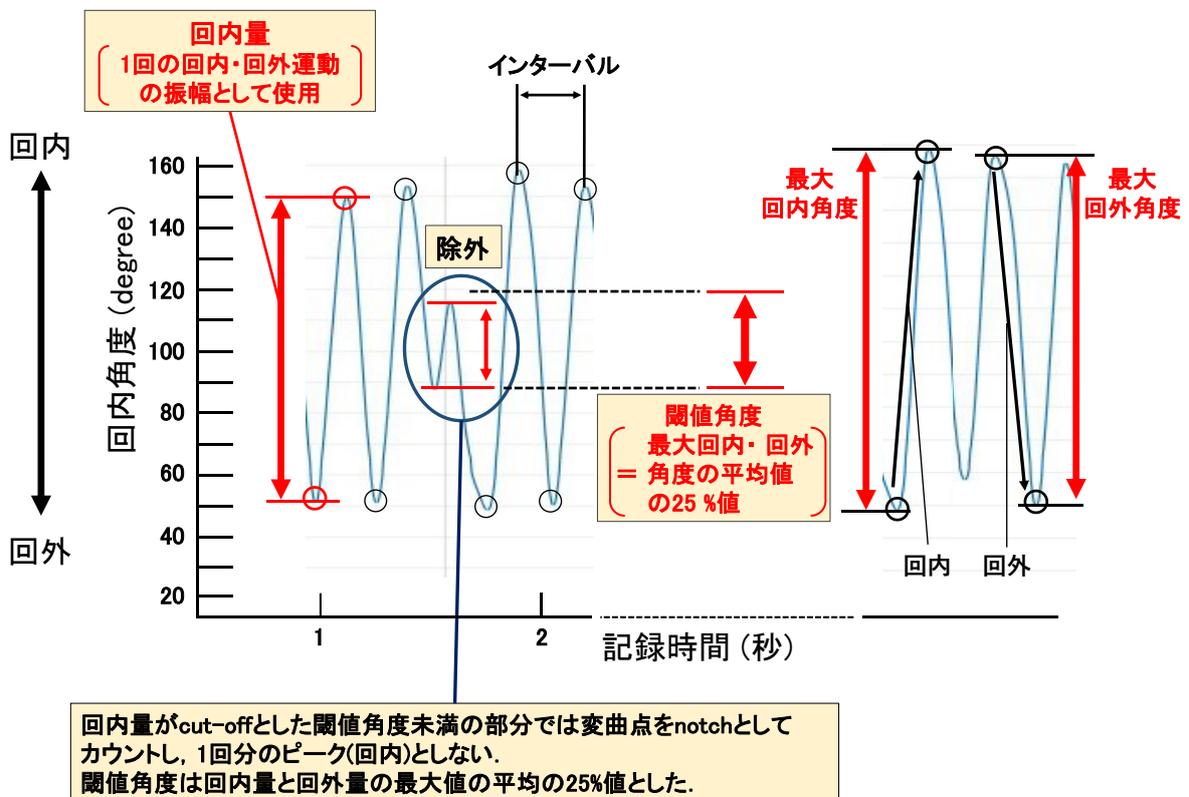


○: 除外されずに残ったピーク距離

図 7 FT での計測方法, 閾値の設定の模式図

キャリブレーション測定時の最大振幅に対する比を標準化振幅として表示した。

図の例では振幅 0~0.07 の範囲で母指・示指が触れているとみなし, 振幅 0.07 以上で離れているとみなす。



○: 除外されずに残った変曲点

図 8 P-S での計測方法, 閾値の設定の模式図

先行研究では例えば FT に対して、以下のような項目を評価していた [49][51][52][53][57][60][66]：平均頻度，運動の回数，1 回の運動の所要時間（インターバル），リズム（運動のインターバル平均値，標準偏差から算出した変動係数（coefficient of variation, CV)), 平均振幅，最大・最小振幅，振幅の減衰（振幅の比率や，回帰直線の傾き），平均速度（open 時または close 時のピーク速度），最大速度，速度の二乗平均平方根（root mean square, RMS），速度の減衰，加速度 RMS 等．これらの先行研究を参考に，測定データからまず各サイクルでの運動の振幅，速度 RMS，インターバルを測定し（図 9），今回はこれらを中心として，更に次に挙げる項目を運動の特徴量として算出した．

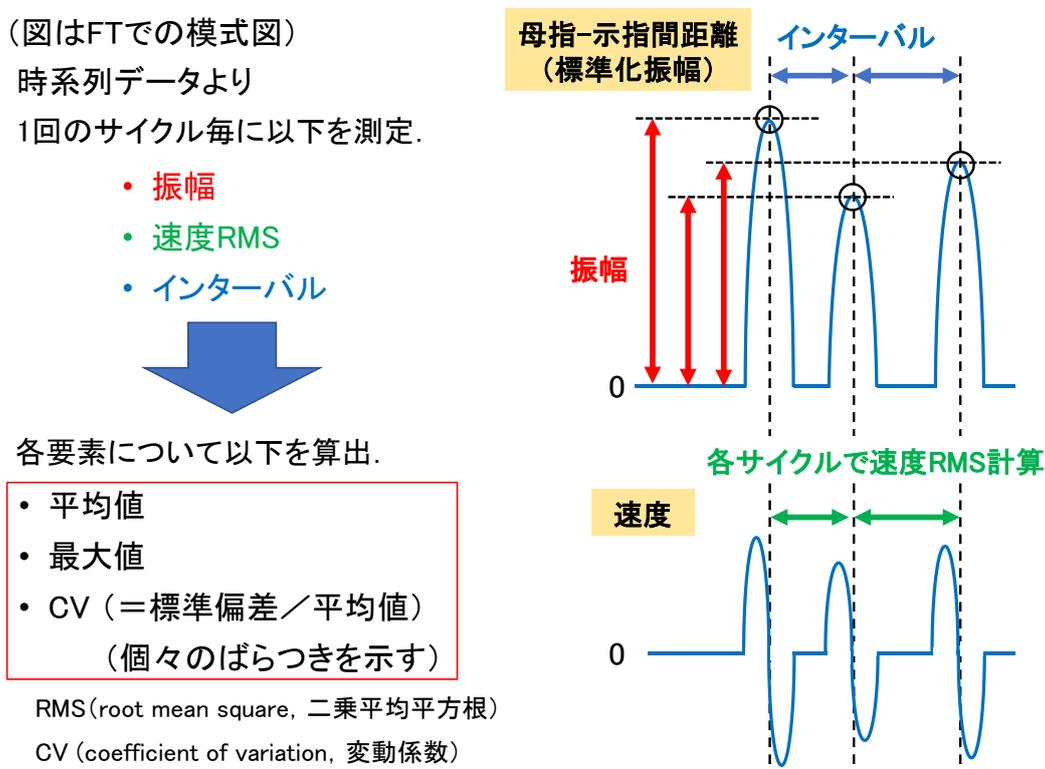


図 9 時系列データからの各要素の算出．

FT で例示．母指示指間距離（振幅）と速度の時系列データから，1 サイクル(1 タップ)の運動毎に振幅，速度，インターバルを測定し，その後各要素の平均値，最大値，CV を算出した．

FT で今回算出した特徴量を表 2 に示す。まず、15 秒間での運動（サイクル、タップ）の回数、波形の notch 状の乱れの数の算定（1 回の運動とカウントされない程度の僅かな変化を目視でカウント）、15 秒間全体での速度 RMS、加速度 RMS の算出をした。さらに 1 サイクル毎に以下の項目を測定・算出した：次のサイクルまでのインターバル（秒）、インターバルから算出した頻度（Hz）、標準化した振幅、速度 RMS（m/s）、母指と示指の open 時・close 時の各ピーク速度（m/s）。15 秒間での各サイクルのデータから更に以下を求めた：平均頻度（Hz）、インターバルの平均値・最大値（秒）、運動のリズム（インターバルの CV）（%）、振幅の平均値・最大値とそのばらつき（CV）（%）、速度 RMS の平均値・最大値（m/s）とばらつき（CV）（%）、open 時・close 時ピーク速度の平均値・最大値（m/s）とばらつき（CV）（%）。

さらに、各サイクルでの振幅、速度 RMS、インターバルに関しては以下の 3 種類の方法で減衰（延長）を評価した（図 10）。1 つ目はいくつかの先行研究[60][67]で用いられた方法で、①最初 5 サイクル中の最大値から 15 秒間での最小値への減衰率の評価する方法：減衰率① = $1 - (\text{最小値} / \text{最初 5 サイクル中の最大値})$ 。しかし、減衰率①は外れ値で小さい振幅が 1 つあるだけで極端な値を示す可能性があるため、振幅の減衰の表現としては適切でないと考えて次の 2 つの方法も加えた。2 つ目は“fatigue”と先行研究[51]で表現された手法である。②振幅・速度各々で前半と後半 5 秒間の平均値を算出して比較する方法：減衰率② = $1 - (\text{後半 5 秒間の平均値}) / (\text{前半 5 秒間の平均値})$ 。3 つ目もいくつかの先行研究[49][52][53]で用いられた方法であ

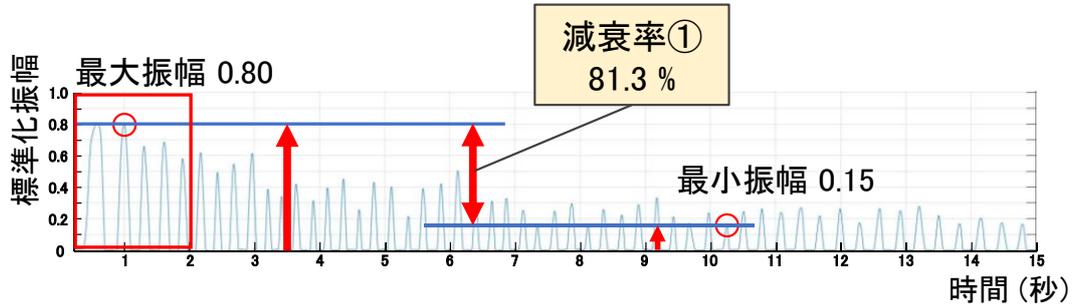
り、③ x 軸にサイクル数を取って各測定値をプロットしたものの回帰直線の傾きで
みる方法：減衰率③ = 回帰直線の傾き (1 サイクル毎の減衰量)。

P-S では、FT での振幅を回内量 (degree)，速度を角速度 (rad/s)，加速度を角加速
度 (rad/s²) とした。角速度は回内時と回外時でそれぞれピーク値を確認し、前述の FT
と同様の計算を行った (表 3) (1-3.結果以降、本文中では運動の要素として述べる際
には、振幅、速度、加速度として FT と同一の表現で記載)。

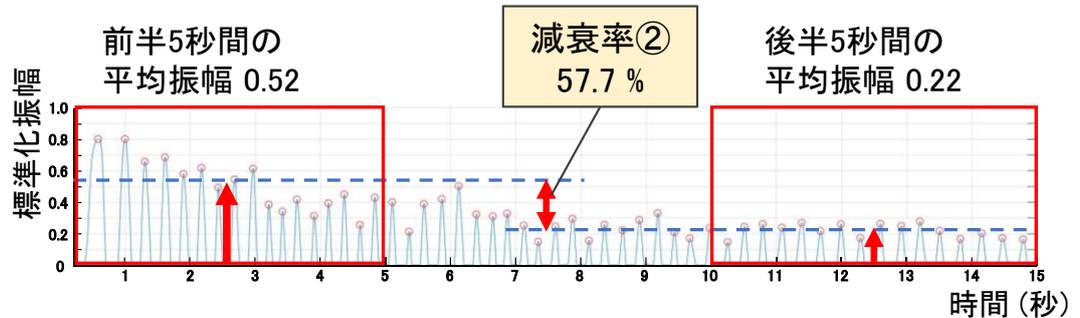
また、すくみや運動の停止を評価するために今回以下の計算を行い、求めた値を停
止率と定義した。測定開始時の電子音の合図後最初の 1 秒間は参加者により運動開始
にばらつきがあるため除外した。1 秒経過した時点から測定終了までの 14 秒間にお
いて、0.25 秒毎にそこから 0.5 秒間の区間を切り出し、計 55 区間において区間内の
速度 RMS (角速度 RMS) を算出した。今回は速度 RMS < 0.1 (m/s) (角速度 RMS <
1 (rad/s))、または区間平均 RMS < 55 区間の RMS 平均値の 50%、をそれぞれ停止ま
たはすくみにより速度が極端に低下した区間と判定することとし、停止率 = (上記
に該当する区間数 / 55) × 100 (%) として算出した。

FT, P-S それぞれについて、3 回の測定のうちマーカの欠損が大きいものを除外
し、欠損がない場合には習熟によるパフォーマンス改善の可能性をできる限り排除す
るため、最初の 2 測定の各項目を平均して左右それぞれの上肢について結果とした。

減衰率①：開始直後(5回のうち)の最大振幅と全体での最小振幅の比較
 減衰率① = 1 - (最小値 / 最初5サイクル中の最大値)



減衰率②：前半・後半5秒間での平均値の比較
 減衰率② = 1 - (後半5秒間の平均値) / (前半5秒間の平均値)



減衰率③：1サイクル毎の減衰率 (= 回帰直線の傾き)

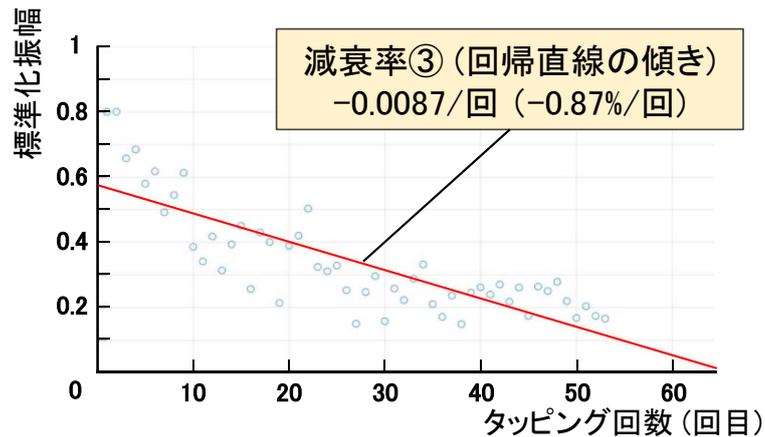


図 10 実際の FT の測定波形における振幅の各減衰量算出の例

FT で振幅の減衰が大きかった PD 患者 (Pt 16 on 時) の実際の振幅波形と、3 種類の減衰率の概要を图示した。

FT の評価項目 (特徴量)	
回数や間隔, リズムに関する項目	
回数 (回/15s)	15 秒間でのタッピング回数.
notch 数	1 回のタップとカウントされなかった notch の回数.
平均頻度 (Hz)	各インターバルから 1 サイクル毎の頻度 (周波数)を算出し平均.
インターバル平均値 (s)	
インターバル最大値 (s)	
リズム (%)	インターバルの CV (= インターバルの標準偏差 / 平均値).
インターバル延長率① (%)	開始直後の最小インターバルと全体での最大インターバルの比較.
インターバル延長率② (%)	前半・後半 5 秒間でのインターバルの平均の比較.
インターバル延長率③ (ms/回)	サイクル毎のインターバルの延長量.
停止率(%)	すくみや運動の停止の指標. 1 秒後からの 14 秒間を 0.25 秒間隔で 0.5 秒毎の区間に分け, 全 55 区間中で速度 RMS が基準以下の区間の割合を算出.
振幅に関する項目	
平均値 (標準化振幅)	
最大値 (標準化振幅)	
ばらつき (%)	振幅の CV (= 振幅の標準偏差 / 平均値).
減衰率① (%)	開始直後の振幅最大値と全体の最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での平均振幅の比較.
減衰率③ (標準化振幅/回)	1 サイクル毎の振幅の減衰量.
速度に関する項目	
全体の速度 RMS (m/s)	15 秒間全体での速度の RMS.
1 サイクル毎の速度 RMS について	1 サイクル毎の速度 RMS (1 サイクル速度 RMS)に関して下記を算出.
平均値 (m/s)	
最大値 (m/s)	
ばらつき (%)	1 サイクル速度 RMS の CV (= 1 サイクル速度 RMS の標準偏差 / 平均値)
減衰率① (%)	開始直後の 1 サイクル速度 RMS 最大値と全体の最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での速度 RMS の平均の比較.
減衰率③ (m/s / 回)	1 サイクル毎の速度 RMS の減衰量.
open 時・close 時のピーク速度について	各サイクルでの open 時・close 時のピーク速度に関して下記を算出.
平均値 (m/s)	
最大値 (m/s)	
ばらつき (%)	open 時・close 時のピーク速度の CV (=ピーク速度の標準偏差 / 平均値)
減衰率① (%)	開始直後のピーク速度最大値と最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での平均ピーク速度の比較.
減衰率③ (m/s/回)	1 回のタップ毎のピーク速度の減衰量
加速度に関する項目	
全体の加速度 RMS (m/s ²)	15 秒間全体での加速度の RMS.
各項目での減衰率(延長率)の算出	
減衰率①(インターバルは延長率①)	減衰率① = (1 - (最小値 / 最初の 5 サイクル中の最大値)) × 100 延長率① = ((最大値 / 最初の 5 サイクル中の最小値) - 1) × 100
減衰率②(延長率②)	減衰率② = (1 - (後半 5 秒間の平均値) / (前半 5 秒間の平均値)) × 100 延長率② = ((後半 5 秒間の平均値) / (前半 5 秒間の平均値) - 1) × 100
減衰率③(延長率③)	x 軸に回数, y 軸に振幅や速度, インターバルを取る回帰直線の傾き.

表 2 FT で算出した特徴量

P-S の評価項目 (特徴量)

回数や間隔, リズムに関する項目

回数 (回/15s)	15 秒間でのタッピング回数.
notch 数	1 回のタップとカウントされなかった notch の回数.
平均頻度 (Hz)	各インターバルから 1 サイクル毎の頻度 (周波数)を算出し, 全体で平均.
インターバル平均値 (s)	
インターバル最大値 (s)	
リズム (%)	インターバルの CV (= インターバルの標準偏差 / 平均値).
インターバル延長率① (%)	開始直後の最小インターバルと全体での最大インターバルの比較.
インターバル延長率② (%)	前半・後半 5 秒間でのインターバルの平均の比較.
インターバル延長率③ (ms/回)	サイクル毎のインターバルの延長量.
停止率 (%)	すくみや運動の停止の指標. 1 秒後からの 14 秒間を 0.25 秒間隔で 0.5 秒毎の区間に分け, 全 55 区間中で角速度 RMS が基準以下の区間の割合を算出.

回内量 (振幅) に関する項目

平均値 (degree)	
最大値 (degree)	
ばらつき (%)	回内量の CV (= 回内量の標準偏差 / 平均値).
減衰率① (%)	開始直後の回内量最大値と全体の最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での平均回内量の比較.
減衰率③ (degree/回)	1 サイクル毎の回内量の減衰量

角速度に関する項目

全体の角速度 RMS (m/s)	15 秒間全体での角速度の RMS.
1 サイクル毎の角速度 RMS について	1 サイクル毎の角速度 RMS (1 サイクル角速度 RMS)に関して下記を算出.
平均値 (rad/s)	
最大値 (rad/s)	
ばらつき (%)	1 サイクル角速度 RMS の CV (= 1 サイクル角速度 RMS の標準偏差 / 平均値).
減衰率① (%)	開始直後の 1 サイクル角速度 RMS 最大値と全体の最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での角速度 RMS の平均の比較.
減衰率③ (rad/s / 回)	1 サイクル毎の角速度 RMS の減衰量.
回内時・回外時のピーク速度について	各サイクルでの open 時・close 時のピーク速度に関して下記を算出.
平均値 (rad/s)	
最大値 (rad/s)	
ばらつき (%)	回内時・回外時のピーク角速度の CV (=ピーク角速度の標準偏差 / 平均値).
減衰率① (%)	開始直後のピーク角速度最大値と最小値の比較.
減衰率② (%)	前半・後半 5 秒間での平均ピーク角速度の比較.
減衰率③ (rad/s/回)	1 回のタップ毎のピーク角速度の減衰量

角加速度に関する項目

全体の角加速度 RMS (rad/s ²)	15 秒間全体での角加速度の RMS.
-----------------------------------	---------------------

各項目での減衰率(延長率)の算出: 計算方法は FT と同様

表 3 P-S で算出した特徴量

1-2-6. 統計学的解析

・ 左右の上肢の比較

まず事前の検討として HC の利き手側と非利き手側の間， PD-off・PD-on では症状優位側と非優位側の間での差を比較した．各測定項目について，対応のある t 検定を用いて比較を行い，有意水準は $p < 0.05$ とした．

・ 測定項目の群間の比較

事前に行った左右の上肢の比較をもとに， HC では利き手側， PD では症状優位側の結果を用いて以下の解析を行った．まず， FT， P-S で参加者毎に算出した各測定項目に関して one-way analysis of variance (ANOVA) (被験者間因子：HC， PD-off， PD-on) を用いて 3 群の比較を行った．等分散性の検定を行い，等分散性がない項目に関しては Welch 法での比較を行った．有意差があった項目に関しては，等分散の過程が成り立つ項目は Tukey 法で，成り立たない項目は Games-Howell 法で post hoc 解析を行った．PD の on と off の間には post hoc 解析で有意差がなかったため (結果 1-3-2)，以下の解析を追加した．PD については同一患者での繰り返し測定であるため，PD 全体 (n=27)， on 時の H&Y 分類 2 (n=22) のそれぞれにおいて， on， off 間で改めて対応のある t 検定を施行し比較した．

・相関分析

評価を行った運動の特徴量は、相互に相関する項目が含まれていると考えられることから相関係数を算出して検討を行った。相関分析は健常者、PD いずれも両側の手の記録を含めて解析を行った。Shapiro-Wilk 検定でまずそれぞれの項目が正規分布をするか確認した。検定で正規分布とされた項目間では Pearson の相関係数 r を算出した。相関を評価する項目のうちどちらか一方でも正規分布でないと判断された場合には、Spearman の順位相関係数 ρ を算出した。各項目間での相関係数を相関行列表としてまとめた。

また、今回比較を行った HC の利き手側と PD (off および on) の症状優位側については、MDS-UPDRS パート III の合計点、FT・P-S のサブスコアと各運動の測定評価項目の相関も評価した。さらに、背景情報のうち PD の進行・重症度と関連すると考えられる項目 (経過年数、H&Y 分類、MDS-UPDRS パート III 合計点、抗パーキンソン病薬の LEDD) と各測定項目との相関も同様の方法で評価した。この際、進行・重症度を反映した結果を見るため、動作緩慢等の特徴がより明確であった PD-off の症状優位側の結果のみについて評価を行った ($n=27$)。

・主成分分析

今回の測定から抽出した特徴項目数が多いため、個別の項目の比較では全体像を把握しにくいと考えられたことから主成分分析を行った。FT, P-S のそれぞれについて、

主成分分析には今回算出したすべての運動特徴量を用いた。HC は症状が最大限改善した理想例と考えられるとのアイデアから、今回は HC のデータも含めて解析を行い、HC, PD それぞれ両上肢の解析結果を全て含め、計 158 肢のデータを用いて主成分分析を行った。得られた主成分得点について、前述の測定項目の群間比較と同様の方法で、one-way ANOVA による 3 群比較と post hoc 解析、PD の on, off 間での対応のある t 検定での 2 群比較を行った。

各統計学的解析は統計解析ソフトウェア (SPSS version 25 for Windows, IBM, USA) を用いて解析した。

1-3. 結果

1-3-1. 研究参加者の背景

実験参加者の背景情報を表 4 に示す。健常者と PD 群で、年齢、性別には統計学的な差を認めなかった。MMSE-J は PD 群で僅かに低い傾向にあった。PD において on 時と off 時で H&Y 分類には有意な変化はなかったが、MDS-UPDRS パート III の合計点には有意な改善を認めた。また、FT, P-S の MDS-UPDRS サブスコアも症状優位側、症状非優位側の両側上肢において有意な改善を認めた。

表 5 に参加した 27 名の PD 患者の個別の臨床情報を記載した。MDS 診断基準において、19 名が clinically established PD, 7 名が clinically probable PD に該当し、1 名 (Pt.

12) は確認できた臨床情報の範囲ではこの診断基準を満たさなかった。Pt. 12 に関しては発症後 3 年と経過が短く、L-ドパ使用量も治療効果なしと判定するにはまだ少量であり（通常 600mg 以上の用量で効果がない場合に反応なしと判断[8]）、MDS による診断基準上の絶対的除外基準、相対的除外基準には該当項目がなかったため、今回の解析では PD 群に加えて解析を行った。H&Y 分類では on 時の状態で H&Y2 が 22 名、H&Y3 が 5 名と比較的軽症例が中心となり、病型分類は TD 7 名、PIGD 19 名、基準[65]ではいずれにも該当しない中間例が 1 例（Pt. 8）であった。

頭部 MRI は 2 名（Pt. 6, 18）を除く 25 名で施行されており、施行時点では二次性パーキンソニズムを来す疾患を積極的に示唆する所見はなく、年齢相応の軽度の虚血性変化等の非特異的な所見を示すにとどまった。ドパミントランスポーターシンチグラフィは施行されていない 1 例を除き、全例で症状優位側と対側の線条体に優位なドパミントランスポーター結合能低下を認めた。MIBG 心筋シンチは 18 例で施行され 13 例で集積低下を認めた。経過が 1~3 年と比較的短い 4 例（Pt. 2, 7, 11, 13）では有意な集積低下を認めなかった。

利き手は両利きの 1 名を除き全例右利きであり、症状優位側は右が 13 例、左が 14 例とほぼ左右均等であった。

	HC	PD		P	
		On	Off		
N	25	27			
性別	13F	12F		0.586	a
年齢(歳)	67.5 (4.7)	69.1 (8.1)		0.399	b
MMSE-J(点)	29.4 (0.86)	28.3 (2.64)		<u>0.048</u>	b
罹病期間		7.2 (5.3)			
LEDD (mg)		524.4 (208.4)			
H & Y 重症度分類		2.2 (0.4)	2.3 (0.6)	0.134	d
最終内服後時間(時間)		2.6 (0.7)	15.8 (5.7)	< <u>0.001</u>	d
MDS-UPDRS partⅢ 合計点(点)	3.2 (2.3)	21.5 (10.3)	31.4 (12.9)	< <u>0.001</u>	c
				< <u>0.001</u>	d
partⅢ 個別項目					
FT (利き手)(点)	0.4 (0.5)				
FT (症状優位側)(点)		1.4 (0.7)	1.9 (1.0)	<u>0.004</u>	d
FT (症状非優位側)(点)		0.9 (0.8)	1.6 (0.9)	< <u>0.001</u>	d
P-S (非利き手)(点)	0.4 (0.6)				
P-S (症状優位側)(点)		1.5 (1.0)	2.1 (1.0)	<u>0.002</u>	d
P-S (症状非優位側)(点)		1.1 (1.1)	1.5 (0.9)	<u>0.009</u>	d

表 4 参加者の背景情報

平均(標準偏差)で記載した。 P: P 値。

a: カイニ乗検定, b: t 検定, c: one-way ANOVA (HC, PD-on, PD-off の 3 群で比較)。

d: 対応のある t 検定。

F: female, HC: healthy control, PD: Parkinson's disease, LEDD: levodopa equivalent daily dose,

H & Y: Hoehn and Yahr, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified

Parkinson's Disease Rating Scale, FT: finger tapping, P-S: pronation-supination.

年齢	性	MDS 診断基準	Subtype	Dyskinesia	H & Y				MDS-UPDRS part III				MIBG 心筋シンチ		DAT SPECT		MMSE-J (点)	
					経過 (年)		利き手		症状 優位側		LEDD (ng)	score		集積低下	施行時 経過(年)	集積低下		施行時 経過(年)
					On	Off	On	Off	On	Off	On	Off	On	Off	On	Off		On
Pt.1	73	M	clinically established	-	4	3	3	Rt	Lt	300	40	41	+	1	+	1	29	
Pt.2	67	M	clinically probable	-	5	2	2	Rt	Rt	300	16	17	-	0	+	4	26	
Pt.3	69	F	clinically established	-	6	2	2	Rt	Lt	400	11	14	NA		+	3	29	
Pt.4	70	F	clinically established	-	17	3	3	Rt	Rt	825	22	29	+	12	+	13	30	
Pt.5	80	M	clinically established	-	9	2	2	Rt	Lt	580	17	25	+	5	+	5	28	
Pt.6	71	F	clinically probable	-	3	2	2	Rt	Lt	300	14	25	NA		+	2	26	
Pt.7	59	F	clinically probable	-	4	3	3	Rt	Lt	475	17	28	-	1	+	1	30	
Pt.8	57	M	clinically probable	-	1	2	2	Rt	Rt	300	18	20	NA		+	7	30	
Pt.9	78	F	clinically probable	-	9	2	2	Rt	Lt	730	13	17	+	4	+	4	27	
Pt.10	74	F	clinically established	-	5	2	2	Rt	Lt	610	14	18	+	1	+	1	28	
Pt.11	54	M	clinically established	-	3	2	2	Rt	Rt	540	10	14	-	3	+	3	30	
Pt.12	83	M	基準を満たさず	-	3	2	3	Rt	Rt	250	44	46	NA		+	1	30	
Pt.13	67	M	clinically established	-	5	3	3	Rt	Rt	300	30	33	-	3	+	3	29	
Pt.14	63	F	clinically established	-	12	2	2	Rt	Lt	465	27	45	+	11	+	11	29	
Pt.15	58	F	clinically established	-	10	2	2	Rt	Lt	550	9	31	NA		+	9	30	
Pt.16	78	M	clinically probable	-	6	2	2	Rt	Lt	350	18	25	NA		+	30	30	
Pt.17	80	F	clinically established	-	7	2	3	Rt	Lt	350	44	54	+	2	+	1	23	
Pt.18	73	M	clinically established	-	8	2	2	Rt	Rt	600	26	37	+	7	+	6	18	
Pt.19	71	M	clinically established	-	12	2	2	両利き	Lt	785	16	28	+	7	+	7	28	
Pt.20	64	M	clinically established	-	8	2	4	Rt	Rt	700	21	59	+	1	+	1	30	
Pt.21	66	M	clinically established	+	12	2	2	Rt	Rt	980	16	35	NA		+	11	30	
Pt.22	74	F	clinically established	-	2	3	2	Rt	Rt	450	19	25	+	1	+	1	28	
Pt.23	83	F	clinically established	+	4	2	2	Rt	Rt	720	20	27	NA		+	2	29	
Pt.24	68	M	clinically established	+	5	2	2	Rt	Rt	720	37	40	+	3	+	3	30	
Pt.25	61	M	clinically probable	-	6	2	2	Rt	Lt	525	34	40	NA		+	4	30	
Pt.26	61	M	clinically established	+	26	2	4	Rt	Rt	960	16	57	-	25	+	24	28	
Pt.27	63	F	clinically established	-	2	2	2	Rt	Lt	350	11	19	+	1	+	1	28	

表 5 各患者の臨床情報

M: male, F: female, TD: tremor dominant, PIGD: postural instability/gait difficulty, H & Y: Hoehn and Yahr, LEDD: levodopa equivalent daily dose, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NA: not available, DAT SPECT: Dopamine transporter SPECT, MMSE-J: mini mental state examination-Japanese.

1-3-2. 各測定項目の比較

HC 25 名, PD 27 名で予定した測定を完遂し, PD では全参加者が off 時と on 時の評価を受けた.

変曲点部分でのマーカー脱落等によって除外した測定の割合は FT では 4.0 % (計 473 測定中 19 測定を除外), P-S では 6.5 % (計 479 測定中 31 測定を除外) であった. 解析に用いた測定 (3 回中, 除外分を除いた最初の 2 回) のうち, 一つでもマーカー記録の欠損があり線形内挿による補間が必要であった測定の割合は FT 17.4 % (316 測定中 55 測定), P-S 28.4 % (316 測定中 90 測定) であった. これら補間を行った測定について, 単一マーカーレベルで最も欠損率 (15 秒中の欠損の割合) の高かったものは, FT $1.9 \pm 2.8 \%$ (0.284 ± 0.420 秒: 平均 \pm 標準偏差), P-S $8.6 \pm 15.2 \%$ (1.29 ± 2.28 秒) であった. P-S では内側上顎部分が姿勢によってカメラの死角に入り欠損することがあり, 除外される場合や部分的に補間が必要となる場合が多い傾向にあった. しかし, 肘を机に固定しているためマーカーそのものの移動が乏しく補間により問題なく解析を行うことが出来た.

1) 左右の上肢の比較

HC の利き手側と非利き手側を比較した場合に, 有意差のある項目として FT では利き手側でインターバルが短く回数が多い一方, 振幅が小さく速度が遅かった. P-S も同様に利き手でインターバルが短く回数が多く, 振幅は小さかったが平均速度に有

意差はなかった。FTとP-Sいずれも回数と振幅には逆相関の関係があると考えられ、一概にどちらの運動パフォーマンスが高いと断定できない結果であった。そのため、以降の解析でのPDとの比較においてHCは利き手側の結果を用いることとした。

PD-offの症状優位側と非優位側上肢の比較では、FT、P-Sいずれも振幅、速度に関する項目（平均値等）が症状優位側で有意に小さく、症状優位側として矛盾しない結果だった。PD-onではFT・P-Sいずれも症状優位側と非優位側で平均振幅・平均速度の差がみられず、一部の項目に差がみられるのみであった（FT；平均インターバルが症状優位側で長い、P-S；振幅最大値が症状優位側で小さい、速度の減衰が症状優位側で大きい）。PDのoff時に症状優位側の障害が強く、on時にそれらの左右差がないことから、onとoffの比較には症状優位側が適していると考えられ、以下の解析においてPDでは症状優位側の結果を用いて解析した。

2) 3 群の比較 (HC との比較)

図 11, 12 は HC と PD の off および on での FT, P-S それぞれの代表的な測定時の波形である。まず図 11 の FT では、PD-off は HC と比較して振幅と速度がいずれも低下しており、また各タップ間での振幅と速度のばらつき（不規則さ）も HC と比べて大きかった。振幅と速度の減衰は、いずれも観察上 HC に軽度の減衰が見られたのに対して、PD-off では明らかでなかった。PD-on では、HC には及ばないが off 時と比較して振幅と速度の改善が見られた。一方で on 時も振幅と速度のばらつきは大きく、明らかな改善はなかった。PD-on も off 時と同様に振幅と速度の減衰は明確でなかった。

次に図 12 の P-S では、FT と同様に HC と比較して PD-off で振幅と速度の低下がみられた。PD-off での振幅と速度のばらつきは観察上目立たなかった。振幅や速度の減衰は、HC では振幅の減衰が明らかでなく速度の減衰が見られたのに対して、PD-off は振幅に軽度の減衰がみられ、速度の減衰は明確でなかった。PD-on は off 時と比較して振幅と速度が増加し、いずれも HC と同程度まで改善が見られた。また、off 時と同様に on 時の振幅と速度のばらつきは目立たなかった。PD-on では振幅と速度はいずれも減衰を認め、PD-off よりも減衰が明らかだった。

FT波形例

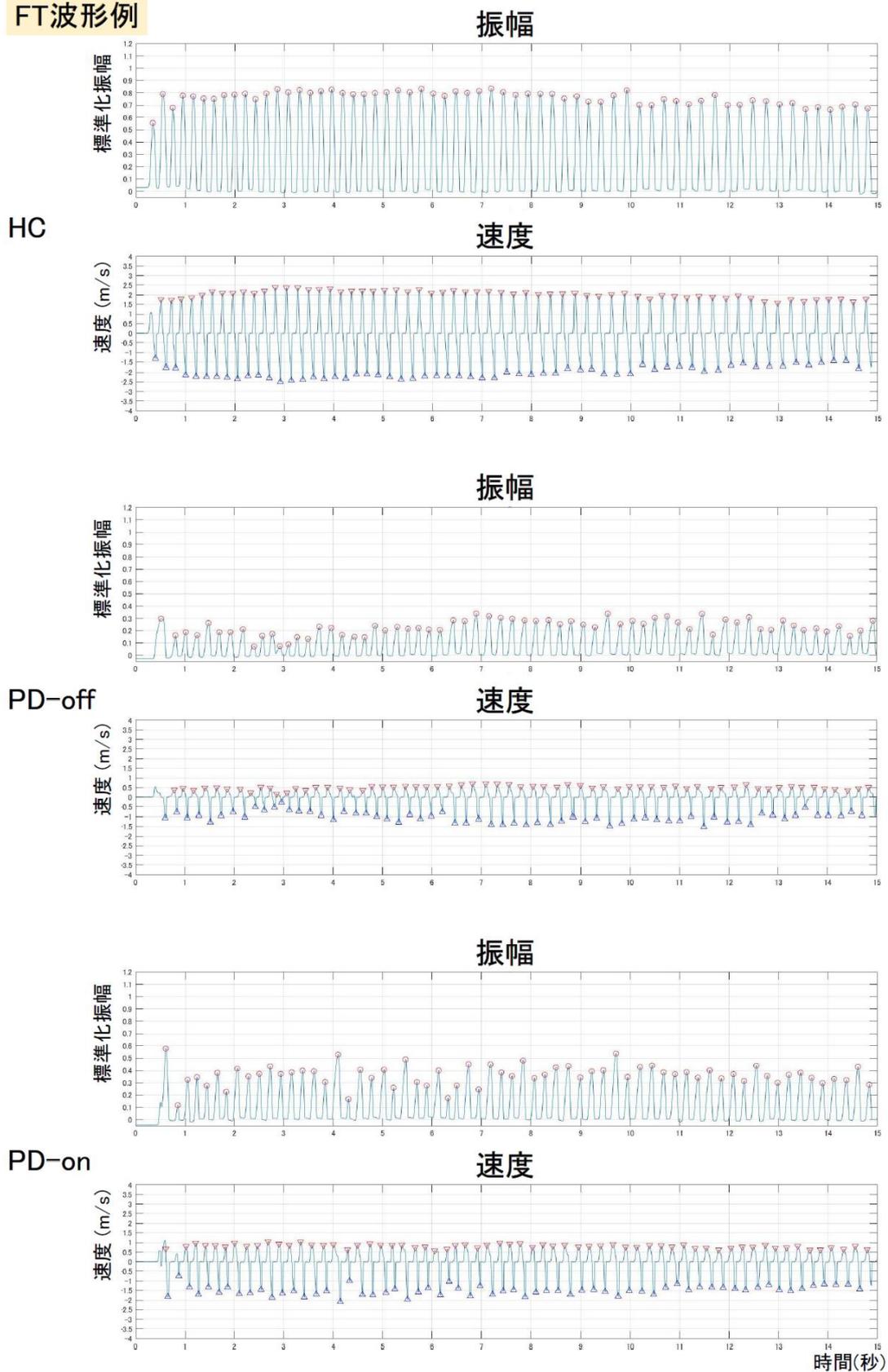


図 11 FT の代表波形(振幅, 速度)

PD は同一参加者の off 時と on 時を示す. 上段が振幅, 下段が速度の波形を示す.

P-S波形例

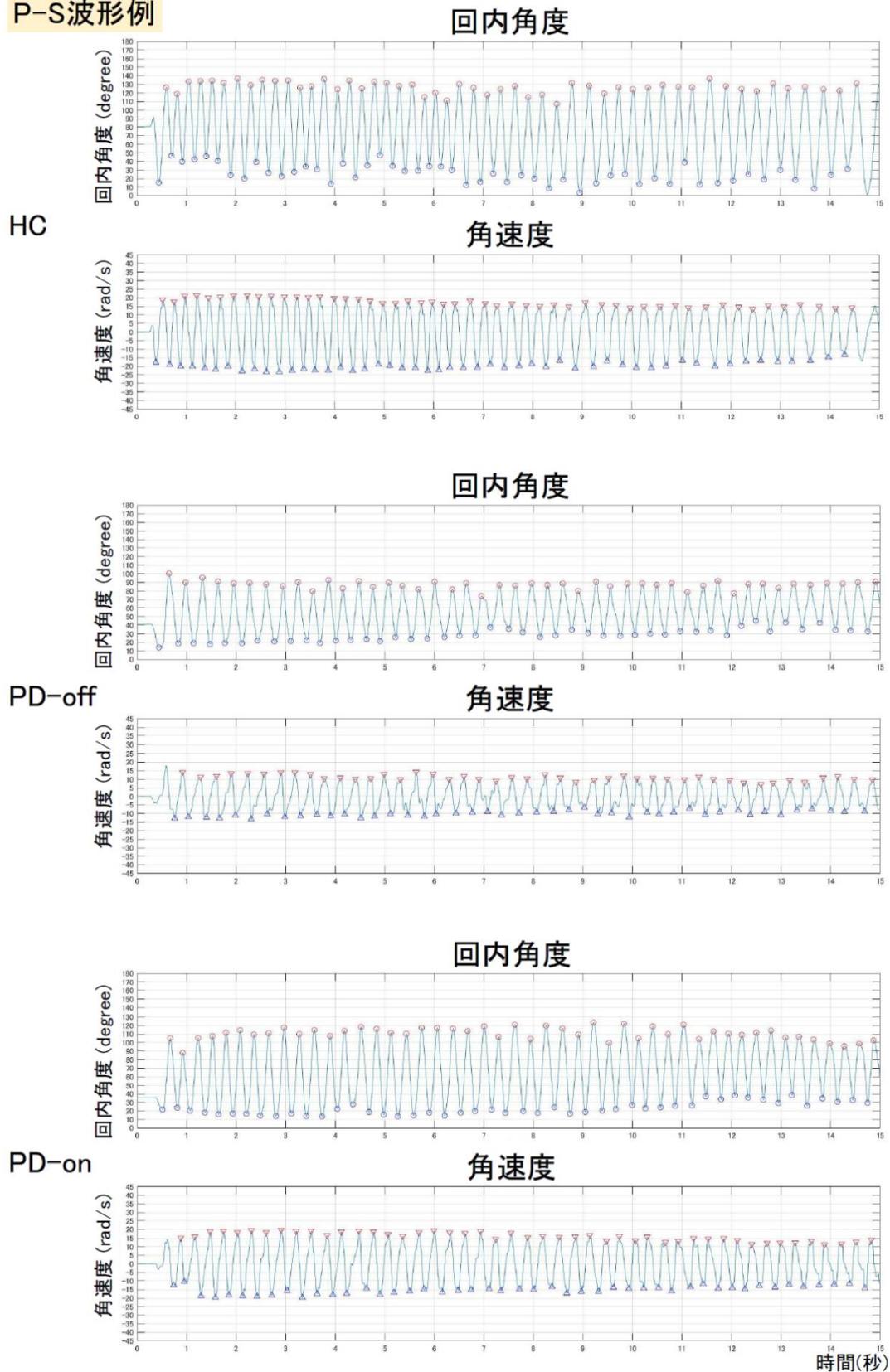


図 12 P-S の代表波形(回内角度, 角速度)

PD は図 11 と同一参加者. 上段が回内角度, 下段が角速度の波形を示す.

FT, P-S の各測定項目について、振幅、速度、インターバルに関する主な項目（平均値、CV、延長率③）を HC, PD-off, on の 3 群に分けてグラフに示したものを図 13, 14 に、同様に各要素の減衰率（シーケンス効果）の結果を評価方法毎に 3 群で比較したグラフを図 15, 16 に示す。表 6, 7 には FT, P-S に関して、HC の利き手側と PD の症状優位側での各測定項目（運動特徴量）の HC, PD-off, PD-on の 3 群の平均値と、one-way ANOVA での比較結果を示す。One-way ANOVA による 3 群の比較(HC, PD-off, PD-on) では、FT, P-S いずれも運動の振幅、速度、インターバルに関して、平均値、最大値、CV（ばらつき）において統計学的に有意な主効果を認めた。その他、notch 数や、加速度 RMS にも有意な主効果を認めた。主効果を認めた項目は、Tukey 法による post hoc 解析で HC と PD (on および off, または off・on のいずれか) の間に有意差を認めた。

FT の post hoc 解析では、PD-off は HC と比較して振幅と速度が小さく、インターバルは増加していた。PD-on も HC との比較で振幅と速度に有意な低下があった。PD は off 時、on 時いずれも振幅・速度・インターバル全ての CV が高く、HC と比較して運動が不規則であった（図 13）。シーケンス効果に関しては、HC と比較して、PD では off 時、on 時に速度の減衰率①でのみ有意な減衰の増加を認めた（図 15）。

P-S の post hoc 解析では、PD-off の振幅、速度はいずれも HC より小さかった。PD-on では速度が HC より小さかったが、振幅は HC と差がなかった。PD の off 時、on 時いずれも HC より振幅・速度・インターバルの CV が高く、FT 同様に不規則な運

動だった (図 14)。シーケンス効果は、速度に関して PD では off 時, on 時いずれも減衰率①と②で, HC よりも大きな速度の減衰を認めた。また, インターバルについて PD-off では HC より延長率①が延長していた (図 16)。

FT について, HC と比較して PD-off の振幅, 速度が小さいという結果は既報告と合致しており, P-S についても同様の結果だった。振幅や速度の減衰は評価法により異なる結果であった。

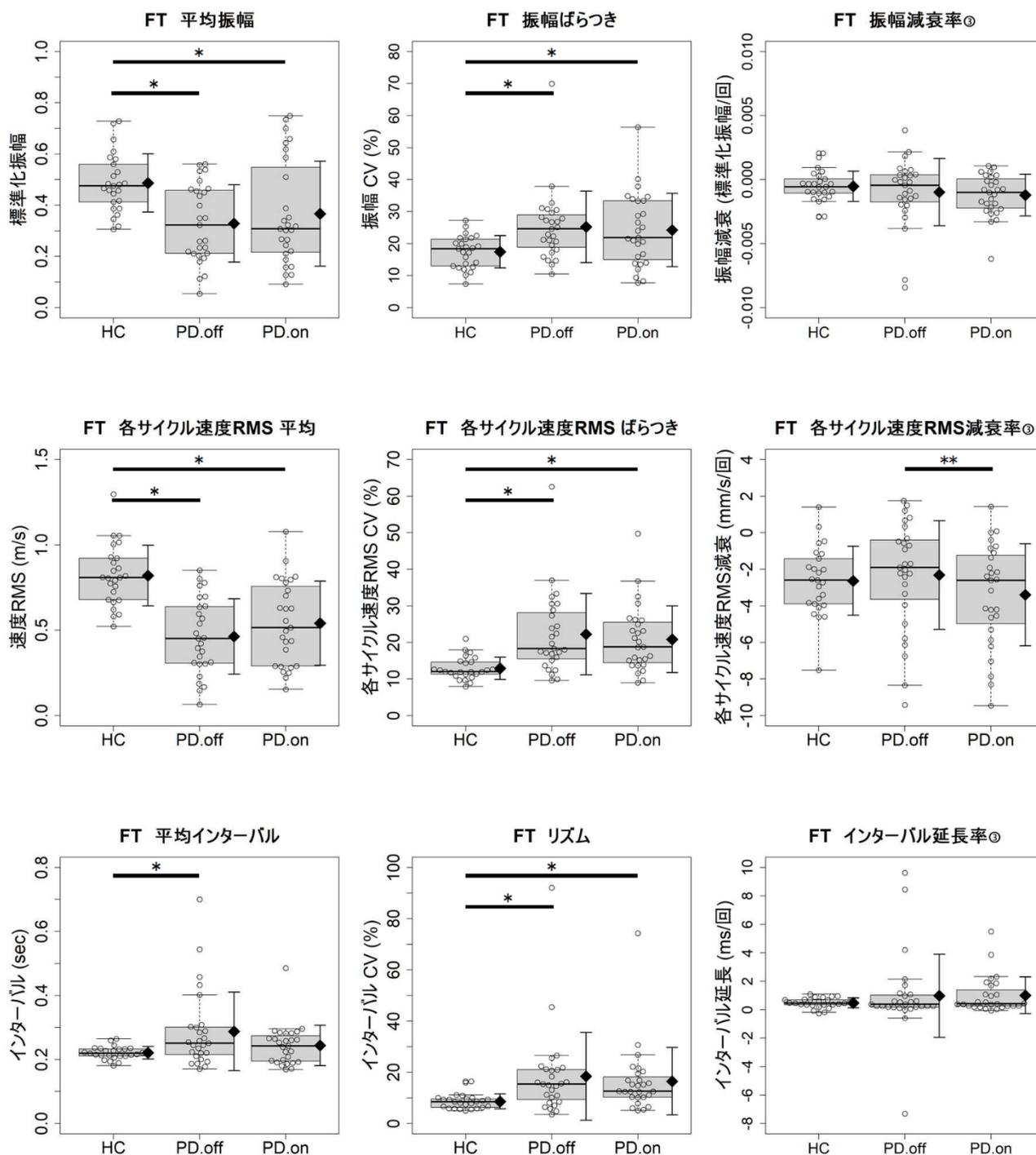


図 13 FT の各測定項目の結果

HC, PD-off, PD-on の 3 群を別個に示す.

白円は各参加者の値を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値).

黒いひし型は各群の平均値, エラーバーは標準偏差を示す (表 6 記載の値).

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値.

箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点. 箱内の仕切り; 中央値.

* : 3 群の one-way ANOVA での post hoc 解析において $p < 0.05$

** : PD on-off 間での対応のある t 検定において $p < 0.05$

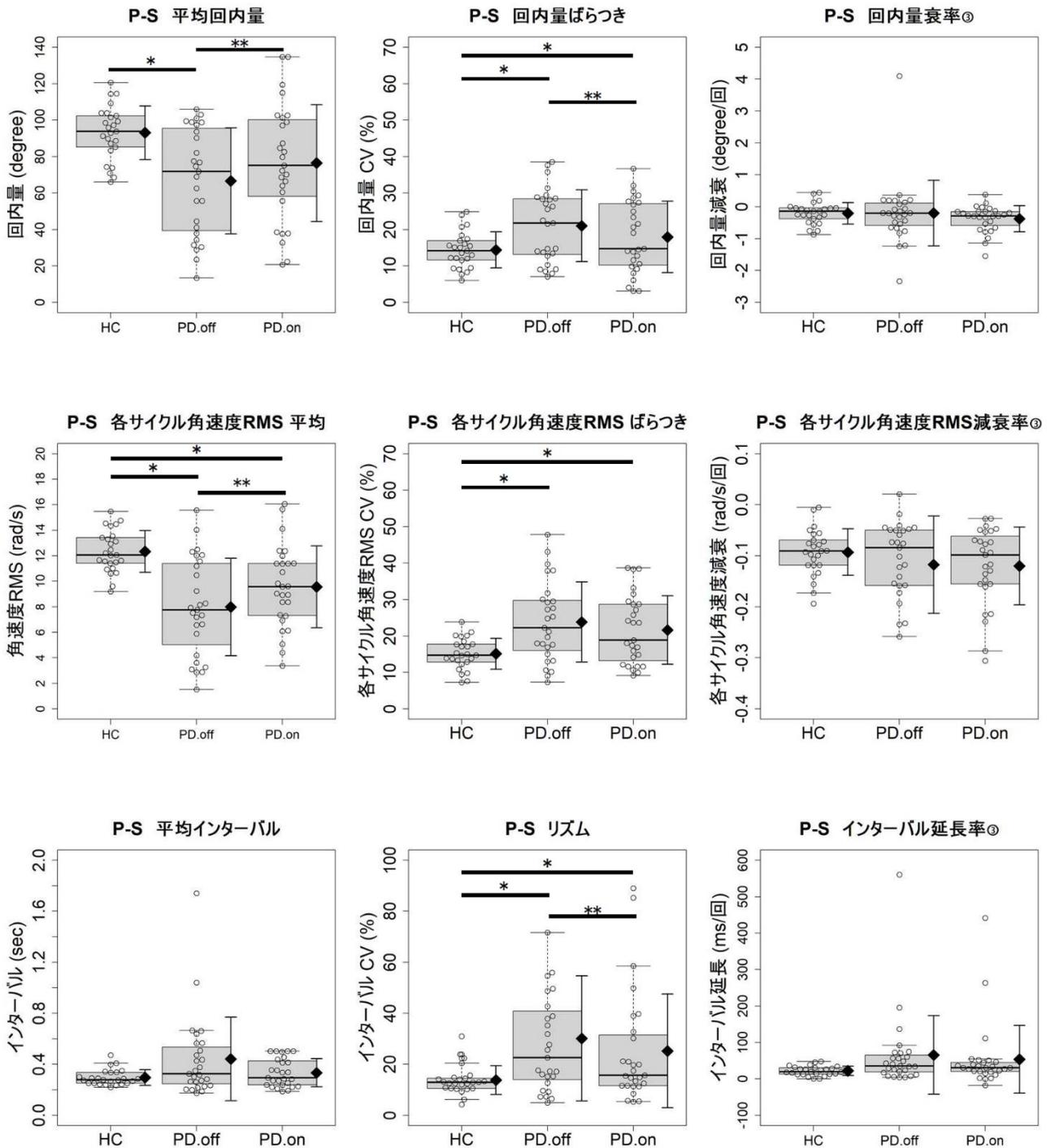


図 14 P-S の各測定項目の結果

HC, PD-off, PD-on の 3 群を別個に示す。

白円は各参加者の値を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値)。

黒いひし型は各群の平均値, エラーバーは標準偏差を示す (表 7 記載の値)。

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値。

箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点。 箱内の仕切り; 中央値。

* : 3 群の one-way ANOVA での post hoc 解析において $p < 0.05$

** : PD on-off 間での対応のある t 検定において $p < 0.05$

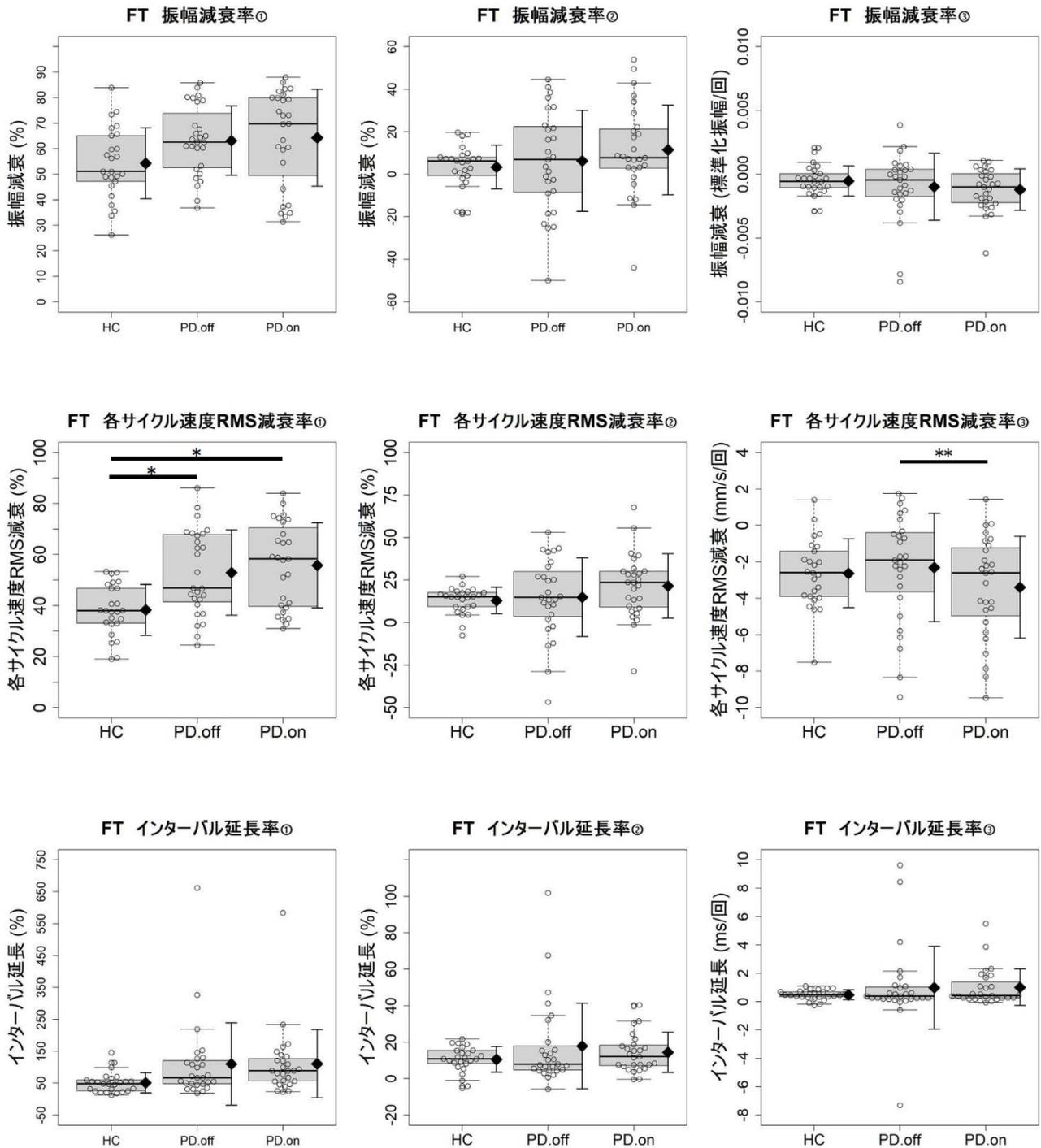


図 15 FTの振幅、速度、インターバルの各減衰率(シーケンス効果)の結果比較

HC, PD-off, PD-on の 3 群を別個に示す.

白円は各参加者の値を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値).

黒いひし型は各群の平均値, エラーバーは標準偏差を示す (表 6 記載の値).

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値.

箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点. 箱内の仕切り; 中央値.

* : 3 群の one-way ANOVA での post hoc 解析において $p < 0.05$

** : PD on-off 間での対応のある t 検定において $p < 0.05$

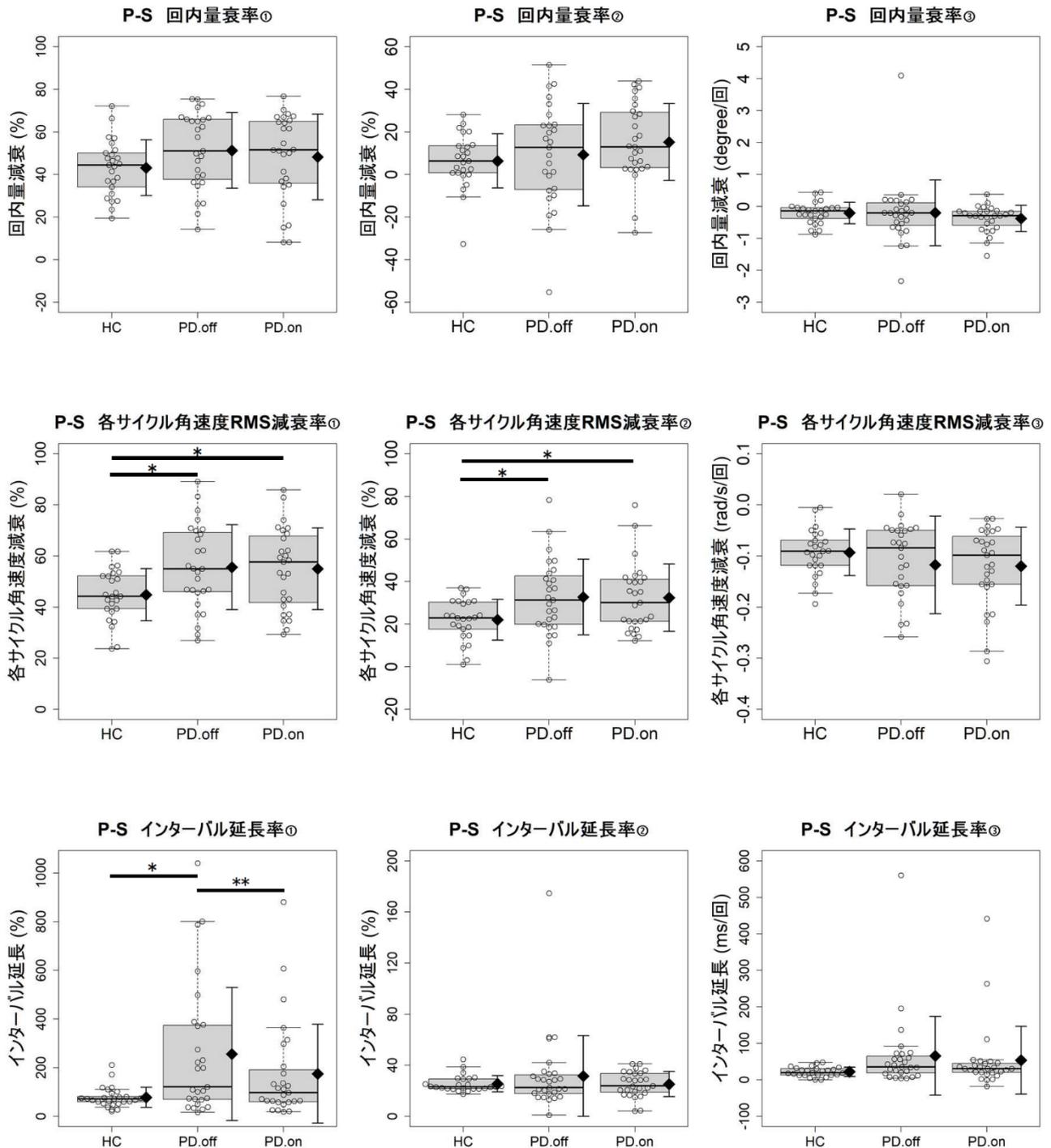


図 16 P-S の振幅, 速度, インターバルの各減衰率(シーケンス効果)の結果比較

HC, PD-off, PD-on の 3 群を別個に示す.

白円は各参加者の値を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値).

黒いひし型は各群の平均値, エラーバーは標準偏差を示す (表 7 記載の値).

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値.

箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点. 箱内の仕切り; 中央値.

* : 3 群の one-way ANOVA での post hoc 解析において $p < 0.05$

** : PD on-off 間での対応のある t 検定において $p < 0.05$

FT	HC		PD-off		PD-on		One-way ANOVA		
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	df	F	P
回数やインターバル, リズムに関する項目									
回数 (回/15s)	66.9	5.9	56.8	17.3	62.5	13.5	2, 43.2	4.70	<u>0.014</u> b
notch 数	0	0.1	2.3	3.7	1.7	3.8	2, 34.8	7.31	<u>0.002</u> b
平均頻度 (Hz)	4.6	0.4	4.1	1.1	4.4	0.9	2, 43.7	2.61	0.085
インターバル平均値 (s)	0.221	0.020	0.288	0.123	0.244	0.063	2, 38.8	5.20	<u>0.010</u> b
インターバル最大値 (s)	0.283	0.063	0.472	0.310	0.408	0.181	2, 39.9	9.59	<u><0.001</u> a
リズム (%)	8.6	2.9	18.5	17.1	16.5	13.2	2, 37.4	8.41	<u>0.001</u> a
インターバル延長率① (%)	51.3	31.6	110.1	128.9	110.8	107.2	2, 76	4.28	<u>0.017</u>
インターバル延長率② (%)	10.5	7.1	17.9	23.5	14.4	11.0	2, 45.6	2.04	0.142
インターバル延長率③ (ms/回)	0.48	0.35	0.98	2.93	1.01	1.29	2, 37.7	2.39	0.105
停止率 (%)	0.1	0.5	6.5	18.3	3.2	9.9	2, 34.8	2.87	0.070
振幅に関する項目									
振幅平均値 (標準化振幅)	0.487	0.114	0.329	0.151	0.367	0.205	2, 49.1	10.00	<u><0.001</u> a
振幅最大値 (標準化振幅)	0.724	0.126	0.498	0.180	0.548	0.216	2, 49.1	16.01	<u><0.001</u> a
振幅ばらつき (%)	17.4	5.1	25.3	11.2	24.3	11.5	2, 45.0	7.88	<u>0.001</u> a
振幅の減衰① (%)	54.3	13.9	63.2	13.6	64.3	19.0	2, 49.9	3.48	<u>0.039</u>
振幅の減衰② (%)	3.4	10.3	6.3	23.8	11.5	21.1	2, 45.4	1.59	0.215
振幅の減衰③ (標準化振幅/回)	-0.0005	0.0012	-0.0010	0.0026	-0.0012	0.0016	2, 48.0	10.56	0.222
速度に関する項目									
全体の速度 SRM (m/s)	0.82	0.17	0.46	0.22	0.54	0.24	2, 76	19.78	<u><0.001</u> a
1 サイクル毎の RMS 速度									
速度 RMS 平均値 (m/s)	0.82	0.18	0.46	0.22	0.54	0.25	2, 76	19.12	<u><0.001</u> a
速度 RMS 最大値 (m/s)	1.05	0.20	0.64	0.26	0.74	0.28	2, 76	18.62	<u><0.001</u> a
速度 RMS ばらつき (%)	12.9	3.0	22.3	11.1	20.9	9.1	2, 40.5	16.21	<u><0.001</u> a
速度 RMS の減衰① (%)	38.3	10.0	52.9	16.8	55.8	16.7	2, 48.5	14.05	<u><0.001</u> a
速度 RMS の減衰② (%)	13.0	7.8	14.9	23.2	21.5	19.0	2, 42.7	2.28	0.115
速度 RMS の減衰③ (m/s /回)	-0.0026	0.0019	-0.0023	0.0030	-0.0034	0.0028	2, 76	1.22	0.300
展開時(open), 接近時(close) のピーク速度									
open 速度平均値 (m/s)	1.28	0.31	0.75	0.37	0.88	0.41	2, 76	14.59	<u><0.001</u> a
close 速度平均値 (m/s)	1.59	0.40	0.94	0.41	1.09	0.49	2, 76	15.42	<u><0.001</u> a
open 速度最大値 (m/s)	1.73	0.41	1.09	0.46	1.27	0.51	2, 76	12.83	<u><0.001</u> a
close 速度最大値 (m/s)	2.30	0.50	1.45	0.57	1.64	0.61	2, 76	15.82	<u><0.001</u> a
open 速度ばらつき (%)	15.3	4.1	24.5	10.0	23.5	8.9	2, 44.8	15.84	<u><0.001</u> a
close 速度ばらつき (%)	17.4	4.1	26.4	10.9	25.2	8.8	2, 44.1	14.38	<u><0.001</u> a
open 速度の減衰① (%)	44.6	12.5	58.7	14.6	61.2	15.6	2, 76	10.07	<u><0.001</u> a
close 速度の減衰① (%)	50.6	13.0	64.2	14.5	65.6	15.3	2, 76	8.49	<u>0.001</u> a
open 速度の減衰② (%)	13.5	9.6	13.3	25.0	21.0	18.0	2, 45.3	1.81	0.176
close 速度の減衰② (%)	16.1	10.7	15.0	19.9	20.5	18.2	2, 47.8	0.71	0.497
open 速度の減衰③ (m/s/回)	-0.0043	0.0039	-0.0039	0.0057	-0.0056	0.0050	2, 76	0.91	0.406
close 速度の減衰③ (m/s/回)	-0.0064	0.0053	-0.0046	0.0056	-0.0069	0.0060	2, 76	1.18	0.313
加速度に関する項目									
全体の加速度 RMS (m/s ²)	26.7	6.0	15.6	7.5	18.4	7.8	2, 76	16.79	<u><0.001</u> a

表 6 FT の各運動特徴量の one-way ANOVA の結果

a, b は post hoc 解析での有意差があった項目を示す.

a: HC と PD-on および HC と PD-off 間に有意差, b: HC と PD-off 間に有意差.

Post hoc 解析において PD on-off 間で有意差を認めた項目はなかった.

df: degree of freedom (自由度) (グループ間, グループ内), F: F 値 (統計量), P: P 値.

P-S	HC		PD-off		PD-on		One-way ANOVA		
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	df	F	P
回数やインターバル, リズムに関する項目									
回数 (回/15s)	50.4	8.8	43.6	19.5	47.7	15.2	2, 46.7	1.44	0.247
notch 数	0.5	1.2	5.8	8.5	4.3	7.0	2, 36.6	8.38	<u>0.001</u> a
平均頻度 (Hz)	3.6	0.6	3.3	1.5	3.6	1.2	2, 45.5	0.26	0.774
インターバル平均値 (s)	0.296	0.061	0.442	0.327	0.334	0.110	2, 43.4	3.39	<u>0.043</u>
インターバル最大値 (s)	0.410	0.098	0.842	0.544	0.616	0.379	2, 38.1	11.22	<u><0.001</u> a
リズム (%)	13.8	5.6	30.1	24.5	25.3	22.3	2, 38.6	8.34	<u>0.001</u> a
インターバル延長率① (%)	78.3	41.6	256.2	273.4	174.9	203.0	2, 37.0	8.10	<u>0.001</u> b
インターバル延長率② (%)	25.5	6.2	31.5	31.6	25.2	9.9	2, 44.6	0.50	0.613
インターバル延長率③ (ms/回)	22.10	13.01	65.69	107.73	53.85	92.63	2, 76	1.88	0.160
停止率 (%)	0	0	8.8	12.7	4.7	10.5	2, 76	5.43	<u>0.006</u> b
振幅に関する項目									
回内量平均値 (degree)	93.1	14.7	66.7	29.1	76.5	32.0	2, 46.0	9.95	<u><0.001</u> b
回内量最大値 (degree)	117.7	12.0	89.3	30.2	97.7	28.4	2, 43.9	13.58	<u><0.001</u> a
回内量ばらつき (%)	14.4	4.9	21.0	9.8	17.9	9.8	2, 46.5	5.25	<u>0.009</u> b
回内量の減衰① (%)	43.2	13.1	51.3	17.8	48.3	20.1	2, 49.7	1.85	0.168
回内量の減衰② (%)	6.4	12.8	9.3	24.0	15.2	18.1	2, 48.7	2.08	0.136
回内量の減衰③ (degree/回)	-0.21	0.33	-0.20	1.03	-0.38	0.41	2, 76	0.60	0.553
速度に関する項目									
全体の角速度 RMS (rad/s)	12.2	1.6	7.7	3.8	9.3	3.2	2, 45.4	20.92	<u><0.001</u> a
1 サイクル毎の角速度 MRS									
角速度 RMS 平均値 (rad/s)	12.3	1.6	8.0	3.8	9.6	3.2	2, 45.6	18.86	<u><0.001</u> a
角速度 RMS 最大値 (rad/s)	15.9	2.1	11.1	4.5	13.0	3.5	2, 47.0	15.41	<u><0.001</u> a
角速度 RMS ばらつき (%)	15.1	4.3	23.9	11.0	21.6	9.4	2, 44.2	10.79	<u><0.001</u> a
角速度 RMS の減衰① (%)	44.8	10.2	55.6	16.6	55.0	16.0	2, 49.0	5.94	<u>0.005</u> a
角速度 RMS の減衰② (%)	22.1	9.6	32.7	17.8	32.4	15.8	2, 48.1	6.08	<u>0.004</u> a
角速度 RMS の減衰③ (rad/s/回)	-0.09	0.05	-0.12	0.10	-0.12	0.08	2, 47.3	1.56	0.220
回内, 回外時のピーク角速度									
回内角速度平均値 (rad/s)	17.3	2.7	12.1	5.2	14.2	4.8	2, 47.4	11.74	<u><0.001</u> a
回外角速度平均値 (rad/s)	18.0	2.3	11.9	5.2	14.3	5.2	2, 45.0	17.93	<u><0.001</u> a
回内角速度最大値 (rad/s)	22.7	3.1	17.0	6.4	19.5	5.3	2, 47.2	9.64	<u><0.001</u> a
回外角速度最大値 (rad/s)	24.3	3.6	16.9	6.4	19.9	5.7	2, 48.4	15.14	<u><0.001</u> a
回内角速度ばらつき (%)	15.7	4.2	23.6	9.4	21.2	8.0	2, 46.0	10.61	<u><0.001</u> a
回外角速度ばらつき (%)	17.5	5.3	23.9	8.9	22.3	8.5	2, 48.7	6.29	<u>0.004</u> a
回内角速度の減衰① (%)	46.4	9.0	56.1	15.7	55.1	14.6	2, 76	3.97	<u>0.023</u> b
回外角速度の減衰① (%)	50.2	11.3	56.7	13.7	57.9	13.0	2, 76	2.73	0.072
回内角速度の減衰② (%)	20.7	8.4	27.8	16.7	29.3	13.4	2, 47.9	4.67	<u>0.014</u> c
回外角速度の減衰② (%)	19.4	12.7	29.5	16.1	31.5	13.9	2, 76	5.26	<u>0.007</u> a
回内角速度の減衰③ (rad/s/回)	-0.12	0.06	-0.17	0.15	-0.16	0.10	2, 46.0	1.81	0.175
回外角速度の減衰③ (rad/s/回)	-0.12	0.08	-0.16	0.15	-0.18	0.12	2, 76	1.40	0.254
加速度に関する項目									
全体の角加速度 RMS (rad/s ²)	292.9	59.0	192.9	109.5	229.1	94.4	2, 48.2	10.25	<u><0.001</u> a

表 7 P-S の各運動特徴量の one-way ANOVA の結果

a, b, c は post hoc 解析での有意差があった項目を示す.

a: HC と PD-on および HC と PD-off 間に有意差,

b: HC と PD-off 間に有意差, c: HC と PD-on 間に有意差.

Post hoc 解析において PD on-off 間で有意差を認めた項目はなかった.

df: degree of freedom (自由度) (グループ間, グループ内), F: F 値 (統計量), P: P 値.

3) PD-on と PD-off での比較 (内服による症状変化の比較)

On と off は同一 PD 患者での繰り返し測定であり, PD の on, off 間で改めて対応のある t 検定を用いて比較した. PD 患者全体と, 割合の高い on 時 H&Y2 の患者について解析を行い, 有意確率 $p < 0.05$ で変化が有意であった項目のみを表 8, 9 に示す.

FT では, PD 全体, H&Y2 のいずれにおいても MDS-UPDRS パート III の合計点と症状優位側の FT サブスコアは有意に改善していた. 一方, 個々の特徴量の変化に関しては, H&Y2 内では有意差のある項目はなく, PD 全体において off から on にかけての有意な変化がみられた特徴量も以下の 2 項目のみであった (表 8):

- 速度 RMS の減衰率③ (減衰の増加)
- open 時ピーク速度の減衰率③ (減衰の増加)

P-S でも症状優位側の MDS-UPDRS III サブスコアは PD 全体, H&Y2 いずれにおいても改善を認めた. P-S の on-off 2 群比較では全 36 項目中 16 項目で有意差があり, 振幅, 速度, インターバルに関連する項目が改善した (表 9). 要約すると off から on にかけて以下の変化が有意だった:

- 回数 (増加)
- インターバルの CV (低下, リズムの改善)
- インターバル延長率① (減少)
- 停止率 (減少)

- 平均振幅（増加）
- 振幅の CV（低下，振幅のばらつき減少）
- 速度（増加）
- 15 秒全体での加速度 RMS（増加）

H&Y2 での P-S の on-off 2 群比較では，有意差のあった項目数は 10 項目と減少したが，PD 全体で比較した場合と同様に有意な改善を認めた（表 9）. P-S は FT と比較して，MDS-UPDRS のサブスコアの改善は同程度である一方，on-off 間での変化が微量の変化に表れやすかった.

FT	PD-off		PD-on		P
	平均	SD	平均	SD	
PD 全患者 (N = 27)					
MDS-UPDRS partⅢ	31.4	12.9	21.5	10.3	<0.001
FT sub score (症状優位側)	1.9	1.0	1.4	0.7	<u>0.004</u>
速度に関する項目					
1 サイクル毎の RMS 速度					
速度 RMS の減衰③ (m/s/回)	-0.0023	0.0030	-0.0035	0.0028	<u>0.029</u>
展開時(open), 接近時(close) のピーク速度					
open 速度の減衰③ (m/s/回)	-0.0039	0.0057	-0.0056	0.0050	<u>0.045</u>
PD H&Y2 (N = 22)					
MDS-UPDRS partⅢ	31.5	14.1	20.5	10.5	<0.001
FT sub score (症状優位側)	1.9	1.1	1.4	0.8	<u>0.018</u>

表 8 FT の各運動特徴量の PD on-off 間での対応のある t 検定の結果

P: 対応のある t 検定における P 値.

t 検定の結果, 統計学的に有意差を認めた項目のみを示した.

P-S	PD-off		PD-on		P
	平均	SD	平均	SD	
PD 全患者 (N = 27)					
MDS-UPDRS part III	31.4	12.9	21.5	10.3	<0.001
P-S sub score (症状優位側)	2.1	1.0	1.5	1.0	0.002
<u>回数やインターバル, リズムに関する項目</u>					
回数 (回/15s)	43.6	19.5	47.7	15.2	0.040
インターバル最大値 (s)	0.842	0.544	0.616	0.379	0.007
リズム (%)	30.1	24.5	25.3	22.3	0.026
インターバル延長率① (%)	256.2	273.4	174.9	203.0	0.019
停止率 (%)	8.8	12.7	4.7	10.5	0.002
<u>振幅に関する項目</u>					
回内量平均値 (degree)	66.7	29.1	76.5	32.0	0.018
回内量ばらつき (%)	21.0	9.8	17.9	9.8	0.030
<u>速度に関する項目</u>					
全体の角速度 RMS (rad/s)	7.7	3.8	9.3	3.2	0.012
1 サイクル毎の角速度 MRS					
角速度 RMS 平均値 (rad/s)	8.0	3.8	9.6	3.2	0.016
角速度 RMS 最大値 (rad/s)	11.1	4.5	13.0	3.5	0.019
回内, 回外時のピーク角速度					
回内角速度平均値 (rad/s)	12.1	5.2	14.2	4.8	0.022
回外角速度平均値 (rad/s)	11.9	5.2	14.3	5.2	0.023
回内角速度最大値 (rad/s)	17.0	6.4	19.5	5.3	0.020
回外角速度最大値 (rad/s)	16.9	6.4	19.9	5.7	0.021
回内角速度ばらつき (%)	23.6	9.4	21.2	8.0	0.030
<u>加速度に関する項目</u>					
全体の角加速度 RMS (rad/s ²)	192.9	109.5	229.1	94.4	0.014
PD H&Y2 (N = 22)					
MDS-UPDRS part III	31.5	14.1	20.5	10.5	<0.001
P-S sub score (症状優位側)	2.2	1.0	1.5	0.9	0.001
<u>回数やインターバル, リズムに関する項目</u>					
インターバル最大値 (s)	0.877	0.553	0.654	0.405	0.018
インターバル延長率①	263.1	267.6	200.7	216.5	0.020
停止率 (%)	10.4	13.5	5.8	11.4	0.003
<u>振幅に関する項目</u>					
回内量平均値 (degree)	63.4	30.2	72.2	30.3	0.032
<u>速度に関する項目</u>					
全体の角速度 RMS (rad/s)	7.5	3.9	9.0	3.4	0.028
1 サイクル毎の角速度 MRS					
角速度 RMS 平均値 (rad/s)	7.8	4.0	9.3	3.4	0.036
角速度 RMS 最大値 (rad/s)	11.1	4.8	12.9	3.9	0.045
回内, 回外時のピーク角速度					
回内角速度平均値 (rad/s)	11.7	5.4	13.6	5.0	0.045
回内角速度最大値 (rad/s)	16.7	6.9	19.3	5.8	0.037
<u>加速度に関する項目</u>					
全体の角加速度 RMS (rad/s ²)	190.9	112.2	228.6	98.9	0.031

表 9 P-S の各運動特徴量の PD on-off 間での対応のある t 検定の結果

P: 対応のある t 検定における P 値.

t 検定の結果統計学的に有意差を認めた項目のみを示した.

1-3-3. 各項目の相関分析

・測定した評価項目間の相関

Shapiro-Wilk 検定から正規分布の仮説が棄却されなかったのは以下であった。

FT：全体の速度 RMS，1 サイクル毎の速度 RMS の平均値・最大値・減衰率③，

open 時ピーク速度の平均値・最大値，close 時ピーク速度の平均値・最大値・減衰

率①，全体の加速度 RMS。

PS：回数，回内時のピーク角速度の減衰率①，全体の角加速度 RMS。

FT, P-S それぞれの相関行列表を相関係数の大きさに応じてヒートマップ表示した結果を図 17, 18 に示す。

FT では以下に分けたグループ内では非常に高い相関を示した（相関係数の大きさが 0.8 以上）。

- ① 回数，平均頻度，平均インターバル
- ② 平均振幅，最大振幅
- ③ 全体の速度 RMS，1 サイクル毎の速度 RMS の平均値・最大値，open 時・close 時の各ピーク速度の平均値・最大値，全体の加速度 RMS
- ④ 上記以外の 1 サイクル毎の速度 RMS，open 時・close 時ピーク速度のそれぞれ対応する項目間（ばらつき（CV）間，減衰率①～③間）
- ⑤ 各項目（インターバル，振幅，速度）におけるばらつき（CV）と減衰率①

P-S も FT と同様に以下に分けたグループ内では非常に高い相関を示した（相関係数の大きさが 0.8 以上. 一部 0.8 未満組み合わせは相関係数を個別に記載.）.

- ① 回数, 平均頻度, 平均インターバル
- ② 平均回内量, 最大回内量
- ③ 全体の角速度 RMS, 1 サイクル毎の角速度 RMS の平均値・最大値, 回内時・回外時ピーク角速度の平均値・最大値
- ④ 上記以外の 1 サイクル毎の角速度 RMS, 回内時・回外時ピーク角速度のそれぞれ対応する項目間（ばらつき（CV）間, 減衰率①～③間）

（回内角速度減衰率②と回外角速度減衰率②（ $r = 0.77$ ）, 回内角速度減衰率③と回外角速度減衰率③（ $r = 0.79$ ））
- ⑤ 各項目（インターバル, 回内量, 角速度）におけるばらつき（CV）と減衰率①

いくつかの項目はその計算上同様のものを評価しており, また速度については各サイクルの RMS と各速度ピーク値など, 厳密には異なるが類似した傾向にあるものを複数算出している. 減衰率①は運動開始時と 15 秒間の最小値との比較であり外れ値の影響を強く受けるため, CV との相関が高い. これらのように, 相関解析の結果でも非常に相関が強く, 意義が類似したものを要約すると図 19 のように項目を減らすことができる.

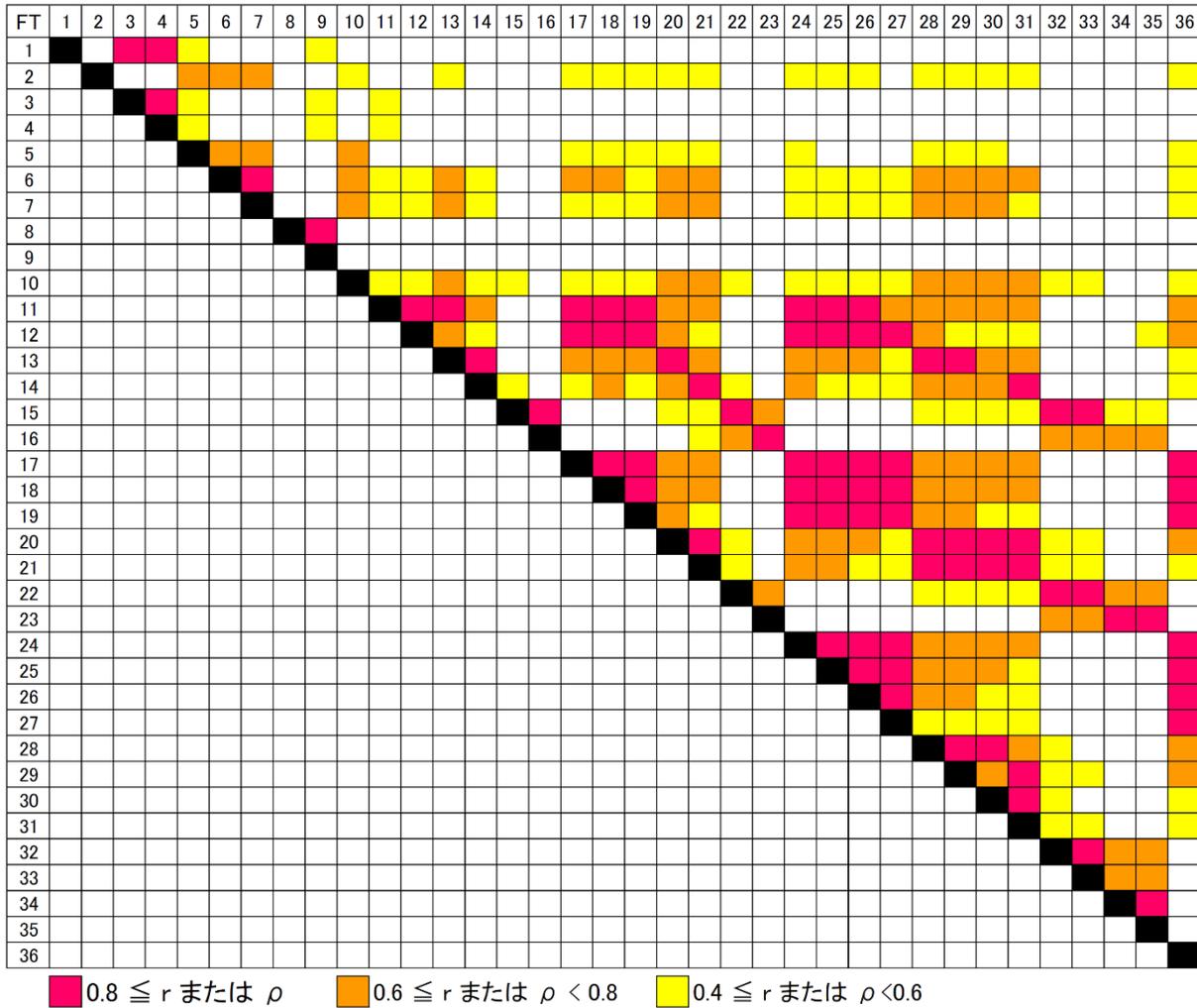


図 17 FT の各運動特徴量の相関行列表

正規分布する項目同士は Pearson の相関係数 r を, 正規分布しない項目との比較では Spearman の順位相関係数 ρ を算出した. 結果はヒートマップで提示した.

各項目は通し番号で記載.

- | | | |
|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1: 回数 | 13: 振幅 CV | 25: close 時速度平均 |
| 2: notch 数 | 14: 振幅減衰率① | 26: open 時速度最大 |
| 3: 平均頻度 | 15: 振幅減衰率② | 27: close 時速度最大 |
| 4: 平均インターバル | 16: 振幅減衰率③ | 28: open 時速度 CV |
| 5: 最大インターバル | 17: 全体速度 RMS | 29: close 時速度 CV |
| 6: リズム(インターバル CV) | 18: 速度 RMS 平均 | 30: open 時速度減衰率① |
| 7: インターバル延長率① | 19: 速度 RMS 最大 | 31: close 時速度減衰率① |
| 8: インターバル延長率② | 20: 速度 RMS CV | 32: open 時速度減衰率② |
| 9: インターバル延長率③ | 21: 速度 RMS 減衰率① | 33: close 時速度減衰率② |
| 10: 停止率 | 22: 速度 RMS 減衰率② | 34: open 時速度減衰率③ |
| 11: 平均振幅 | 23: 速度 RMS 減衰率③ | 35: close 時速度減衰率③ |
| 12: 最大振幅 | 24: open 時速度平均 | 36: 全体加速度 RMS |

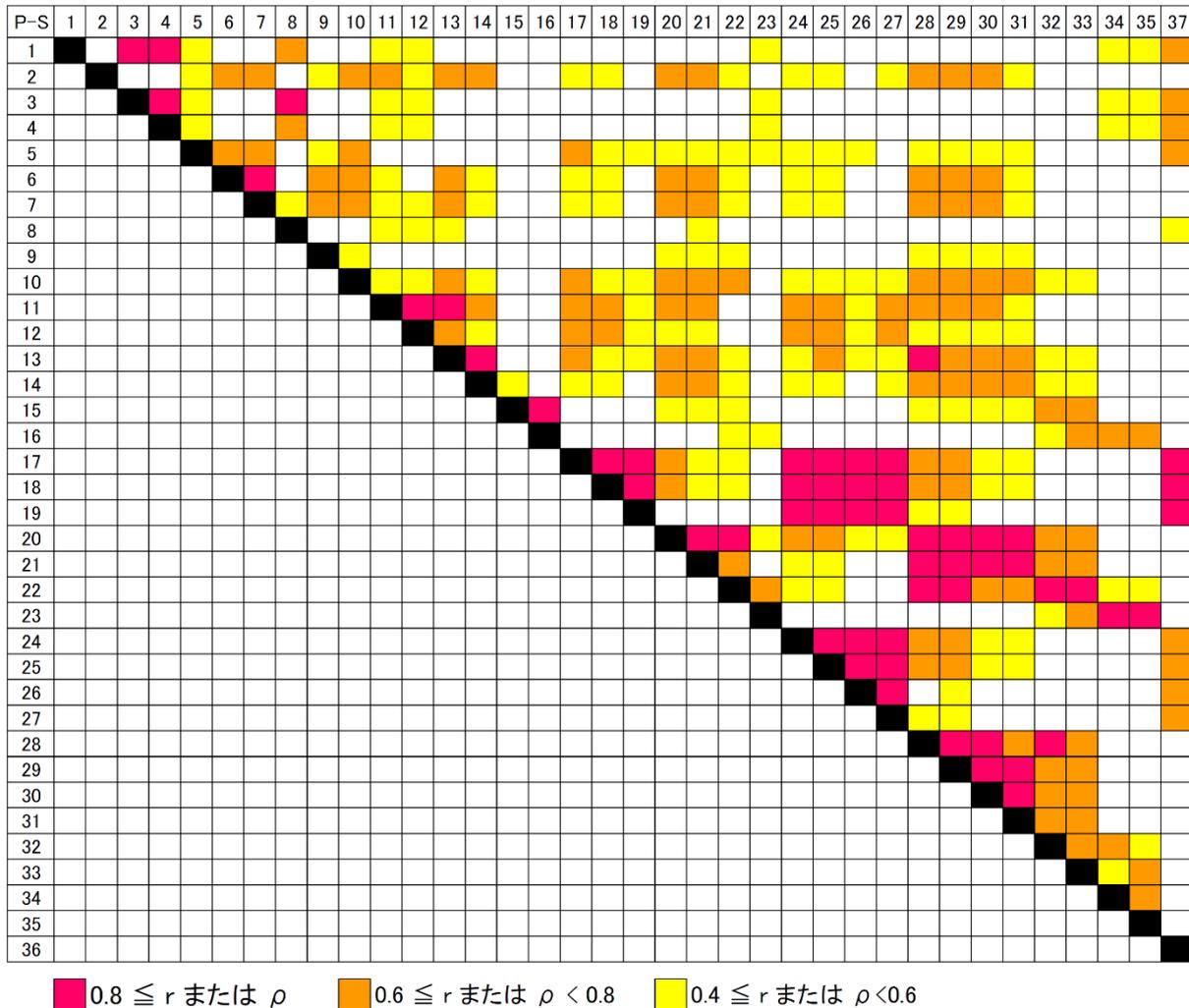


図 18 P-S の各運動特徴量の相関行列表

正規分布する項目同士は Pearson の相関係数 r を, 正規分布しない項目との比較では Spearman の順位相関係数 ρ を算出した. 結果はヒートマップで提示した.

各項目は通し番号で記載.

- | | | |
|-------------------|------------------|----------------|
| 1: 回数 | 13: 回内量 CV | 25: 回外時角速度平均 |
| 2: notch 数 | 14: 回内量減衰率① | 26: 回内時角速度最大 |
| 3: 平均頻度 | 15: 回内量減衰率② | 27: 回外時角速度最大 |
| 4: 平均インターバル | 16: 回内量減衰率③ | 28: 回内時角速度 CV |
| 5: 最大インターバル | 17: 全体角速度 RMS | 29: 回外時角速度 CV |
| 6: リズム(インターバル CV) | 18: 角速度 RMS 平均 | 30: 回内時角速度減衰率① |
| 7: インターバル延長率① | 19: 角速度 RMS 最大 | 31: 回外時角速度減衰率① |
| 8: インターバル延長率② | 20: 角速度 RMS CV | 32: 回内時角速度減衰率② |
| 9: インターバル延長率③ | 21: 角速度 RMS 減衰率① | 33: 回外時角速度減衰率② |
| 10: 停止率 | 22: 角速度 RMS 減衰率② | 34: 回内時角速度減衰率③ |
| 11: 平均回内量 | 23: 角速度 RMS 減衰率③ | 35: 回内時角速度減衰率③ |
| 12: 最大回内量 | 24: 回内時角速度平均 | 36: 全体角加速度 RMS |

FT	
初期項目	絞り込み後
回数	
notch 数	notch 数
平均頻度	
インターバル平均値	インターバル平均値
インターバル最大値	インターバル最大値
リズム	リズム
インターバル延長率①	
インターバル延長率②	インターバル延長率②
インターバル延長率③	インターバル延長率③
停止率	停止率
振幅平均値	振幅平均値
振幅最大値	
振幅ばらつき	振幅ばらつき
振幅の減衰①	
振幅の減衰②	振幅の減衰②
振幅の減衰③	振幅の減衰③
全体の速度 SRM	
1 サイクル毎の RMS 速度	1 サイクル毎の RMS 速度
速度 RMS 平均値	速度 RMS 平均値
速度 RMS 最大値	
速度 RMS ばらつき	速度 RMS ばらつき
速度 RMS の減衰①	
速度 RMS の減衰②	速度 RMS の減衰②
速度 RMS の減衰③	速度 RMS の減衰③
展開時(open), 接近時(close) のピーク速度	
open 速度平均値	
close 速度平均値	
open 速度最大値	
close 速度最大値	
open 速度ばらつき	
close 速度ばらつき	
open 速度の減衰①	
close 速度の減衰①	
open 速度の減衰②	
open 速度の減衰②	
open 速度の減衰③	
close 速度の減衰③	
全体の加速度 RMS	

P-S	
初期項目	選択後項目
回数	
notch 数	notch 数
平均頻度	
インターバル平均値	インターバル平均値
インターバル最大値	インターバル最大値
リズム	リズム
インターバル延長率①	
インターバル延長率②	インターバル延長率②
インターバル延長率③	インターバル延長率③
停止率	停止率
回内量平均値	回内量平均値
回内量最大値	
回内量ばらつき	回内量ばらつき
回内量の減衰①	
回内量の減衰②	回内量の減衰②
回内量の減衰③	回内量の減衰③
全体の角速度 RMS	
1 サイクル毎の角速度 MRS	1 サイクル毎の角速度 MRS
角速度 RMS 平均値	角速度 RMS 平均値
角速度 RMS 最大値	
角速度 RMS ばらつき	角速度 RMS ばらつき
角速度 RMS の減衰①	
角速度 RMS の減衰②	角速度 RMS の減衰②
角速度 RMS の減衰③	角速度 RMS の減衰③
回内, 回外時のピーク角速度	
回内角速度平均値	
回外角速度平均値	
回内角速度最大値	
回外角速度最大値	
回内角速度ばらつき	
回外角速度ばらつき	
回内角速度の減衰①	
回外角速度の減衰①	
回内角速度の減衰②	
回外角速度の減衰②	
回内角速度の減衰③	
回外角速度の減衰③	
全体の角加速度 RMS	

図 19 FT, P-S での運動特徴量の要約

・ MDS-UPDRS スコアと測定した評価項目の相関

HC 利き手側と PD (off および on) 症状優位側で行った, FT, P-S の各評価項目と MDS-UPDRS パート III の合計点, FT, P-S のサブスコアについて相関分析では, パート III 合計点, FT, P-S のサブスコアいずれも速度との相関が高かった.

パート III 合計点は, FT では速度 RMS 平均値 ($\rho = -0.659$), P-S では角速度 RMS 平均値 ($\rho = -0.624$) との相関が強かった. この他 FT の評価項目では平均振幅 ($\rho = -0.498$), 振幅 CV ($\rho = 0.444$), リズム ($\rho = 0.426$), 停止率 ($\rho = 0.402$) などで相関がみられた. P-S では主に平均回内量 ($\rho = -0.497$), 全体の加速度 RMS ($\rho = -0.487$), 停止率 ($\rho = 0.506$) と相関があった.

FT のサブスコアは, FT の速度との相関が最も強く (速度 RMS 平均値: $\rho = -0.654$), 他に平均振幅 ($\rho = -0.576$), 振幅 CV ($\rho = 0.517$), 速度 CV ($\rho = 0.584$), 全体の加速度 RMS ($\rho = -0.567$), 停止率 ($\rho = 0.454$) と相関を認めた.

P-S のサブスコアも同様に P-S の速度との相関が最も強く (角速度 RMS 平均値: $\rho = -0.761$), 他に回内量 CV ($\rho = 0.429$), 角速度 CV ($\rho = 0.550$), 角速度減衰率② ($\rho = 0.508$), 全体の加速度 RMS ($\rho = -0.703$), 最大インターバル ($\rho = 0.673$), リズム ($\rho = 0.455$), 停止率 ($\rho = 0.673$), notch 数 ($\rho = 0.454$) と相関があった.

パート III 合計点は FT サブスコア ($\rho = 0.782$), P-S サブスコア ($\rho = 0.772$) と強い相関を認め, FT と P-S のサブスコア間にも相関があった ($\rho = 0.538$). FT サブスコアと P-S の測定項目, P-S サブスコアと FT の測定項目にも相関は見られたが, 同

一運動のサブスコア - 測定項目間の相関と比べて相関は弱かった。

・ PD の進行度・重症度と測定した評価項目の相関

また、PD-off の症状優位側で、PD の進行度・重症度と関連すると考えられる項目と各測定項目の相関も評価した。FT では H&Y 分類と速度 RMS 平均値 ($\rho = -0.604$)、MDS-UPDRS パート III 合計点と速度 RMS 平均値 ($\rho = -0.595$) で相関があった。経過年数は振幅 CV ($\rho = 0.448$) のみ相関があり、LEDD と評価項目には有意な相関がなかった。P-S では特に MDS-UPDRS パート III 合計点と速度 RMS 平均値に強い相関があった ($\rho = -0.706$) が、H&Y 分類は最大角速度と弱い相関を示すにとどまった ($\rho = -0.458$)。経過年数はインターバルの延長率③ ($\rho = -0.461$) と、LEDD は回内量減衰率③ ($\rho = -0.412$)、インターバル延長率① ($\rho = -0.400$) と弱い逆相関があった。FT・P-S いずれも H&Y 分類やパート III 合計点といった症状の程度を示す指標は速度に関連する項目との相関が強く、経過年数や LEDD は特定の指標との強い相関がみられなかった。

1-3-4. FT, P-S における動作解析の要約

相関解析の結果も踏まえて、本研究での結果を含めた既報告の要約を表 10 に示し、要約した運動の特徴をもとに今回の結果をまとめる。

まず今回の結果、HC と比較した PD-off の FT の特徴は下記であった。

- 振幅：小さい，ばらつきが大きい
- 速度：遅い，ばらつきが大きい
- インターバル：長い（回数が少ない），ばらつきが大（リズムが不整）
- 経時的な変化：振幅・速度の減衰，インターバル延長は HC と有意差なし

内服による on-off の変化が有意だったのは下記のみだった。

- 経時的な変化：on 時に運動の速度の減衰が大きい

（速度 RMS 減衰率③が大きい）

次に P-S について，HC と比較した PD-off の特徴は下記であった。

- 振幅：小さい，ばらつきが大きい
- 速度：遅い，ばらつきが大きい
- インターバル：ばらつきが大（リズムが不整）
- 経時的な変化：速度の減衰が大きい（角速度 RMS 減衰率②が大きい）

off 時と比較して on 時には下記の項目で変化を認めた。

- 振幅：増加，ばらつきの改善
- 速度：増加
- インターバル：ばらつきの改善（リズムがより整に）
- 経時的な変化：振幅，速度，インターバルいずれも変化なし。

	著者	結果記載	比較対象	運動	振幅			速度			インターバル		
					平均	CV	経時的減衰	平均	CV	経時的減衰	平均	CV (リズム)	経時的延長
PD-off と HC	Espay [50]	PD-off	HC	FT	↓			↓					
	Ling [52]				→		↑	↓	↑	(↑)	(↑)		→
	Teo [59]				↓		↓				↑		→
	Bologna [53]				↓		↑	↓		→	→	→	
	Bologna [49]				↓		↑	↓		→	→	→	
	Bologna [49]				↓		→	↓		→	→	↑	
	本研究	PD-off	HC	FT	↓	↑	→	↓	↑	→	↑	↑	→
			P-S	↓	↑	→	↓	↑	↑	→	↑	→	
PD-on と PD-off	Espay [50][51]	PD-on	PD-off	FT	↑	↓	→	↑		→			
	Ling [52]						→	↑	↓	→	↓		→
	Teo [59]				↑		↑				↓		→
	Bologna [53]				↑		→	↑		→	→	→	
	本研究	PD-on	PD-off	FT	→	→	→	→	→	↑	→	→	→
			P-S	↑	↓	→	↑	→	→	→	↓	→	
PD-on と HC	Teo [59]	PD-on	HC	FT	↓		→				→		→
	Růžička [60]						↑	↓		→			
	本研究	PD-on	HC	FT	↓	↑	→	↓	↑	→	→	↑	→
			P-S	→	↑	→	↓	↑	↑	→	↑	→	

表 10 本研究の結果と既報告の結果要約

括弧は有意差がなかったが、その傾向があると著者らが主張しているもの。

灰色の空白は未評価、または評価されたが結果・考察に記載のないもの。

赤の項目は動作緩慢として比較対象よりも悪い（または悪化した）状態を、青の項目は良い（または改善がある）状態を示す。

白の項目（横矢印）は差がない（または変化がない）ことを示す。

本研究の結果は赤枠で囲って区別し、FT、P-Sの結果をそれぞれ示した。

1-3-5. FT, P-S の各項目を用いた主成分分析

項目間に高い相関を認める要素が含まれたことから、特徴量要約のために主成分分析を行った。Kaiser-Meyer-Olkin の標本妥当性指標は FT で 0.840, P-S で 0.821, Bartlett の球面性検定での有意確率はいずれも 0.001 未満であり、主成分分析を行うのに妥当性があると判断した。FT, P-S で全ての測定項目を用いて行った主成分分析の結果を図 20 に示す。図 20 では、各主成分において主成分負荷量の大きい項目を枠線で囲んで示している。以下に各主成分の解釈を含めて結果を述べる。

FT, P-S における主成分分析の結果、いずれも第 1 主成分は主に運動の振幅・速度の大きさと全般的な不規則さを示し、寄与率が約 44 % と半分近い分散を表現した。

FT では、第 4 主成分までの累積寄与率が 83.2 % であり、ここまでで約 8 割の分散が表現されている。下記に各主成分の概要をまとめる (図 20)。

- 第 1 主成分 (寄与率 44.4 %) : 運動の小ささ・遅さと不規則さを示す。
速度とそのばらつき, 振幅とそのばらつき, 運動のリズムの影響の大きい主成分。速度・振幅の大きさと逆相関, 各項目のばらつき (CV) と相関。
- 第 2 主成分 (寄与率 20.0 %) : 速度・振幅の減衰の大きさを示す。
速度および振幅の減衰率②, 減衰率③の影響の大きい主成分。速度・振幅の減衰の大きさと相関。
- 第 3 主成分 (寄与率 12.0 %) : 反復運動の回数の多さを示す。
回数, 頻度, 平均インターバル, インターバルの延長率の影響が大きい主成

分. 回数の多さと相関, インターバルの延長と逆相関.

- 第4主成分 (寄与率 6.7%) : インターバルのばらつきの程度.

インターバル延長率②の要素が大きい. インターバル延長率①とリズムの寄与率も高い一方で延長率③の寄与率は低く, ばらつきの意味合いが強い.

第4,5主成分は, それ以前の主成分に同程度の主成分負荷量で組み込まれている要素の影響が大きく, それぞれの寄与率も小さかった.

P-S では, 第4主成分までの累積寄与率が 85.8%であった. 下記に各主成分の概要をまとめる (図 20).

- 第1主成分 (寄与率 44.4%) : 運動の小ささ・遅さと不規則さを示す.

角速度・回内量と, そのばらつき (CV) および減衰率①・②, 運動のリズム (インターバルの CV), 停止率の影響が大きい主成分. 角速度・回内量の大きさと逆相関, 各項目のばらつき (CV) と相関.

- 第2主成分 (寄与率 20.0%) : P-S の最大速度を示す.

角速度の最大値と角加速度 RMS の影響が大きい主成分. これらと正の相関を示す.

- 第3主成分 (寄与率 16.4%) : 反復回数の多さを示す.

回数, 頻度, 平均インターバルと角加速度減衰率③, インターバル延長率②の影響が大きい主成分. 運動回数の多さと相関し, 角速度の減衰やインター

バルの延長と逆相関する。

- 第4主成分（寄与率7.4%）：振幅の減衰の少なさを示す。

回内量の減衰率②，③の影響が大きい主成分。回内量の減衰と負の相関を示す。

FT, P-S それぞれに関して、各主成分得点を HC（利き手側）、PD-off, PD-on（症状優位側）の群間で比較した結果を表 11, 12 に示し、各参加者の主成分得点を 3 群に分けてプロットした結果を図 21-1, 22-1 に示す。FT, P-S いずれも第 1 主成分得点で PD-off, PD-on の得点が HC よりも高く、HC と比較して PD-off および on では運動が小さく、遅く、不規則であることを示した。

まず FT では、第 1 主成分得点の差以外に、PD-off は第 3 主成分得点が HC よりも低く、運動回数の少なさを示した（図 21-1）。また、PD の on-off 間で第 2, 第 3 主成分得点に差を認めた。第 2 主成分得点は off, on いずれもばらつきが大きい一方、第 3 主成分得点では on 時に低得点（回数が少ない）方向へのばらつきが減少し、運動回数等の要素が改善したことを反映したと考えられた。

次に、P-S では off 時と比較して on 時に第 1 主成分得点が低く、振幅・速度・運動の不規則さの改善を反映している（図 22-1）。また、P-S では第 2, 第 4 主成分得点にも on-off 間に差が示された。第 2 主成分得点では on 時に低得点（最大速度が遅い）方向へのばらつきが減少し、最大速度の遅い参加者が減少したことを示した。第 4 主

成分得点は on 時に低得点（振幅の減衰が大きい）方向へ全体がやや推移する結果だった。

FT は第 1・第 3 主成分得点で、P-S は第 1・第 2 主成分得点で、各参加者の得点をプロットした散布図を図 21-2, 22-2 に示す（HC の利き手側、PD の症状優位側の結果のみプロットした）。FT, P-S それぞれ 3 群の分布は重複もあるが、観察上 3 群は比較的分離される傾向にあった。

FT	主成分				
	第 1	第 2	第 3	第 4	第 5
全体速度 RMS	-0.912	0.297	0.100	0.234	0.062
速度 RMS CV	0.911	0.145	0.122	0.213	-0.012
速度 RMS 平均	-0.910	0.302	0.088	0.240	0.057
open 時速度 CV	0.895	0.137	0.095	0.147	0.141
close 時速度 CV	0.893	0.122	0.148	0.170	0.061
open 時速度平均	-0.891	0.315	0.036	0.246	0.036
close 時速度平均	-0.879	0.288	0.024	0.243	0.134
速度 RMS 減衰率①	0.854	0.215	0.242	0.026	0.240
速度 RMS 最大	-0.848	0.378	0.197	0.259	0.130
全体加速度 RMS	-0.846	0.239	0.285	0.278	0.140
振幅 CV	0.844	-0.098	0.239	0.270	0.136
振幅平均	-0.818	0.417	-0.289	0.089	0.014
open 時速度最大	-0.815	0.385	0.134	0.274	0.161
open 時速度減衰率①	0.799	0.189	0.257	-0.036	0.363
close 時速度最大	-0.798	0.363	0.149	0.255	0.220
close 時速度減衰率①	0.774	0.167	0.330	-0.054	0.289
振幅最大	-0.765	0.469	-0.168	0.105	0.130
リズム	0.738	0.144	-0.170	0.571	-0.019
振幅減衰率①	0.735	0.014	0.388	0.004	0.363
インターバル延長率①	0.708	0.083	-0.082	0.602	-0.046
停止率	0.644	0.161	-0.175	0.563	-0.321
最大インターバル	0.638	0.245	-0.596	0.330	-0.007
速度 RMS 減衰率③	-0.064	-0.938	-0.053	0.157	-0.008
open 時速度減衰率③	0.020	-0.882	-0.027	0.148	-0.084
close 時速度減衰率③	0.087	-0.878	-0.027	0.188	0.078
open 時速度減衰率②	0.358	0.788	0.244	-0.169	-0.125
close 時速度減衰率②	0.332	0.782	0.239	-0.120	-0.301
速度 RMS 減衰率②	0.472	0.771	0.226	-0.100	-0.196
振幅減衰率③	-0.311	-0.732	-0.089	0.293	0.004
振幅減衰率②	0.456	0.693	0.323	-0.124	-0.200
平均頻度	-0.004	-0.326	0.872	0.166	-0.016
回数	-0.138	-0.342	0.872	0.040	0.009
平均インターバル	0.249	0.257	-0.856	-0.155	0.116
インターバル延長率③	0.190	0.190	-0.570	-0.202	0.289
インターバル延長率②	0.433	0.245	-0.333	0.513	-0.139
notch 数	0.428	0.129	-0.400	-0.074	0.456
寄与率 (%)	44.4	20.0	12.0	6.7	3.4
累積寄与率 (%)	44.4	64.4	76.5	83.2	86.6

P-S	主成分			
	第 1	第 2	第 3	第 4
角速度 RMS CV	0.935	0.215	-0.029	-0.040
回内時角速度 CV	0.915	0.180	0.002	-0.125
回外時角速度 CV	0.900	0.172	-0.042	-0.163
角速度 RMS 減衰率①	0.868	0.324	0.105	-0.070
回内量 CV	0.839	-0.027	0.370	-0.007
回内時角速度減衰率①	0.828	0.305	0.117	-0.145
全体角速度 RMS	-0.819	0.551	0.100	0.044
回外時角速度減衰率①	0.812	0.258	0.038	-0.166
角速度 RMS 減衰率②	0.809	0.470	-0.198	-0.075
回外時角速度平均	-0.792	0.538	-0.110	0.118
角速度 RMS 平均	-0.789	0.590	0.093	0.093
リズム	0.774	0.282	0.128	0.482
回内時角速度平均	-0.764	0.558	-0.001	0.154
平均回内量	-0.754	0.226	-0.578	0.092
インターバル延長率①	0.737	0.233	0.119	0.578
notch 数	0.737	0.053	0.166	0.420
回内時角速度減衰率②	0.725	0.492	-0.170	-0.186
停止率	0.720	0.266	-0.082	0.455
最大インターバル	0.709	0.003	-0.398	0.477
回内量減衰率①	0.706	0.047	0.379	-0.176
回外時角速度減衰率②	0.701	0.477	-0.216	-0.241
最大回内量	-0.689	0.300	-0.557	0.069
インターバル延長率③	0.514	0.439	-0.024	0.509
角速度 RMS 最大	-0.621	0.756	0.118	0.040
回内時角速度最大	-0.606	0.723	0.031	0.086
回外時角速度最大	-0.651	0.684	-0.092	0.033
全体角加速度 RMS	-0.515	0.637	0.491	0.062
回数	-0.063	0.283	0.873	-0.229
平均頻度	0.144	0.341	0.869	-0.073
平均インターバル	0.190	-0.417	-0.788	0.184
回外時角速度減衰率③	-0.238	-0.465	0.747	0.189
回内時角速度減衰率③	-0.320	-0.448	0.746	0.088
角速度 RMS 減衰率③	-0.343	-0.531	0.706	0.005
インターバル延長率②	-0.117	-0.495	-0.654	-0.101
回内量減衰率③	-0.177	-0.256	0.364	0.630
回内量減衰率②	0.368	0.387	0.013	-0.611
寄与率 (%)	44.4	17.6	16.4	7.4
累積寄与率 (%)	44.4	62.0	78.4	85.8

図 20 FT, P-S の全特徴量を用いた主成分分析の結果

固有値 1 以上の主成分について表記した。

項目毎に各主成分における主成分負荷量を示し、各主成分において主成分負荷量の大きい項目を枠線で囲った。

FT	HC		PD-off		PD-on		One-way ANOVA			対応ある t 検定 (On-Off)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	df	F	P	P	
第1主成分	-0.73	1.05	0.53	1.09	0.35	0.99	2, 46.0	22.29	<0.001	a	0.321
第2主成分	0.00	0.77	-0.30	1.31	0.08	1.21	2, 76	0.87	0.425		0.043
第3主成分	-0.07	0.92	-0.44	1.09	0.09	0.98	2, 44.75	3.57	0.037	b	0.026
第4主成分	0.25	0.49	0.03	1.82	-0.07	0.97	2, 43.43	1.22	0.304		0.692

表 11 FT の各主成分得点の 3 群比較, PD on-off 間での 2 群比較の結果

a, b は one-way ANOVA の post hoc 解析で有意差のある項目を示す.

a: HC と PD-on および HC と PD-off 間に有意差, b: HC と PD-off 間に有意差.

df: degree of freedom (自由度) (グループ間, グループ内), F: F 値 (統計量), P: P 値.

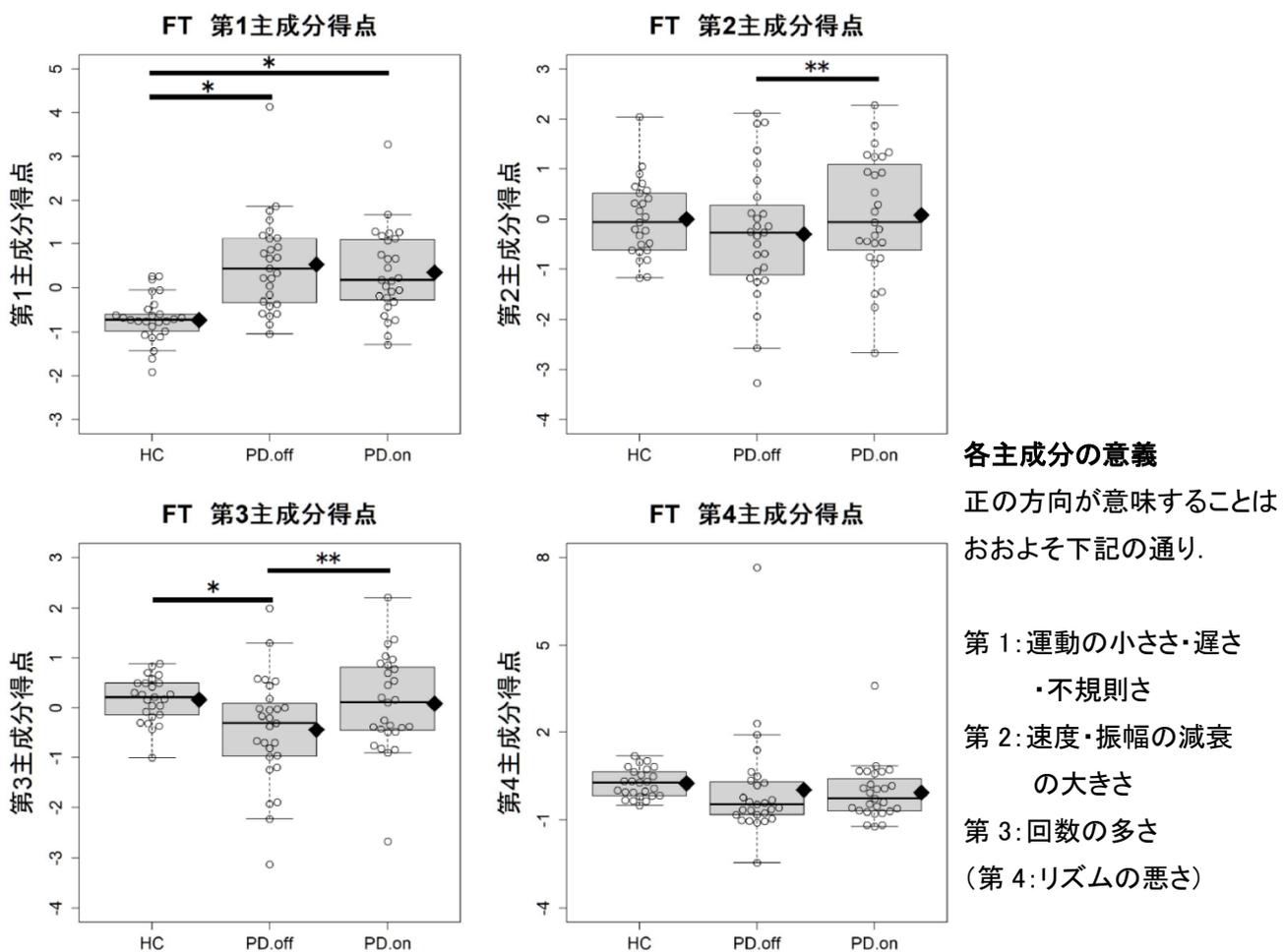


図 21-1 各参加者の FT の主成分得点

白円は各参加者の主成分得点を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値).

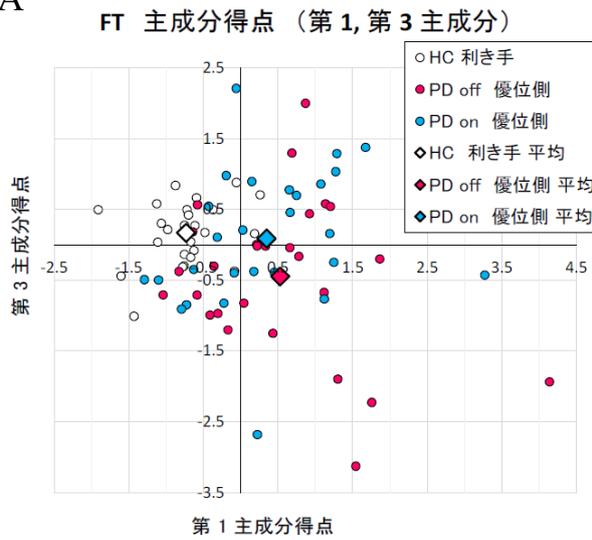
黒いひし型は各群の平均値を示す.

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値.

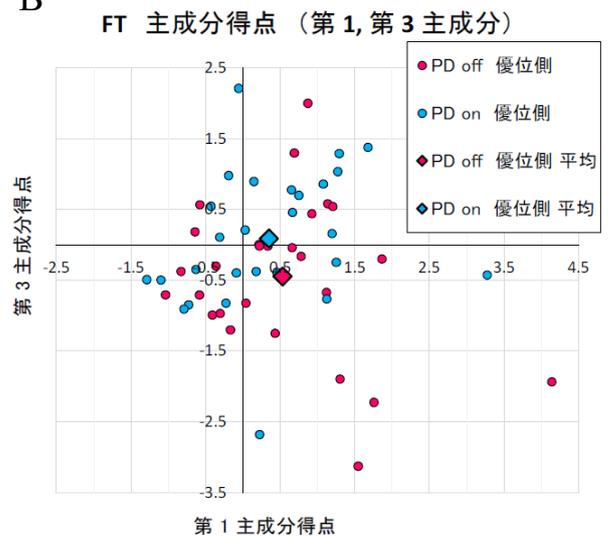
箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点. 箱内の仕切り; 中央値.

* : one-way ANOVA の post hoc 解析で $p < 0.05$, ** : PD on-off 間の対応のある t 検定で $p < 0.05$

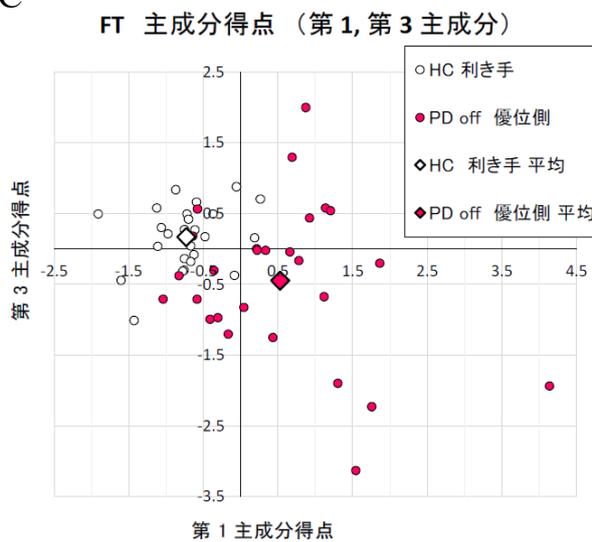
A



B



C



D

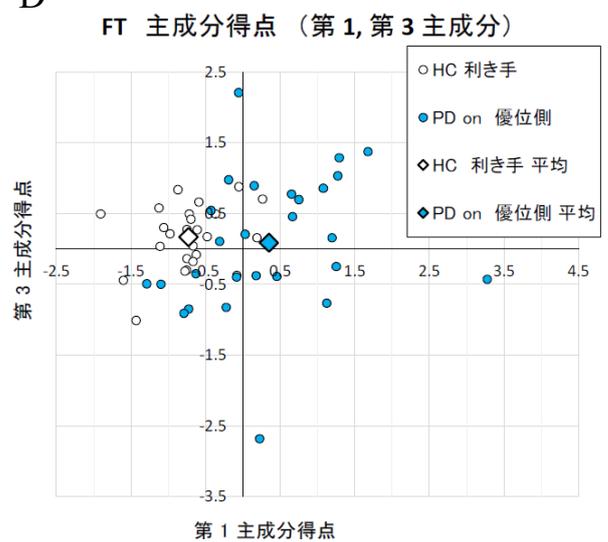


図 21-2 FT の第 1, 第 3 主成分得点の散布図

x 軸に第 1 主成分得点, y 軸に第 3 主成分得点をとった散布図を示す.

HC は利き手側, PD は症状優位側の値をプロットした.

(A) HC, PD-off, PD-on の 3 群の分布

(B) PD-off, PD-on の 2 群の比較

(C) HC, PD-off の 2 群の比較

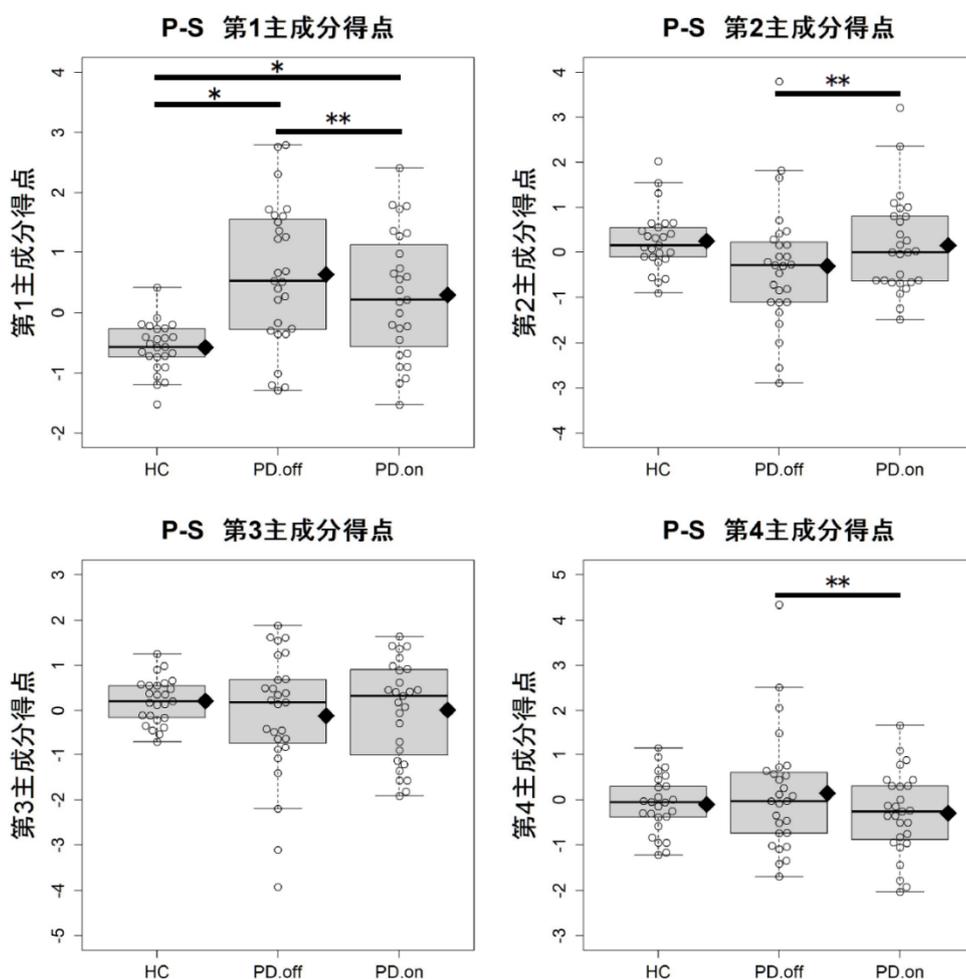
(D) HC, PD-on の 2 群の比較

P-S	HC		PD-off		PD-on		One-way ANOVA			対応ある t 検定 (On-Off)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	df	F	P	P	
第1主成分	-0.57	0.41	0.63	1.18	0.29	1.05	2, 42.70	17.65	<0.001	a	0.021
第2主成分	0.25	0.68	-0.31	1.36	0.16	1.07	2, 76	2.03	0.139		0.047
第3主成分	0.21	0.50	-0.12	1.41	0.01	1.11	2, 43.77	0.88	0.422		0.476
第4主成分	-0.10	0.64	0.15	1.32	-0.30	0.92	2, 76	1.33	0.271		0.022

表 12 P-S の各主成分得点の 3 群比較, PD on-off 間での 2 群比較の結果

a: one-way ANOVA の post hoc 解析で HC と PD-on および HC と PD-off 間に有意差あり.

df: degree of freedom (自由度) (グループ間, グループ内), F: F 値 (統計量), P: P 値.



各主成分の意義

正の方向が意味することは
おおよそ下記の通り.

- 第 1: 運動の小ささ・遅さ
・不規則さ
- 第 2: 最大速度の大きさ
- 第 3: 回数の多さ
- 第 4: 振幅の減衰の
少なさ

図 22-1 P-S の主成分得点

白円は各参加者の主成分得点を示す (HC は利き手側, PD は症状優位側の値).

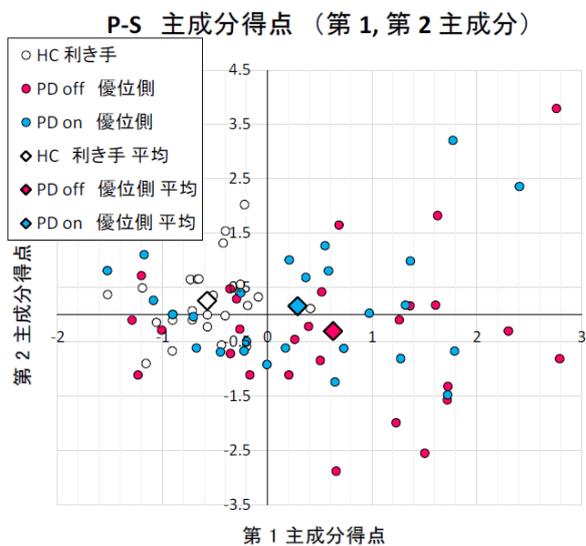
黒いひし型は各群の平均値を示す.

箱ひげ図: ひげの上端・下端; 外れ値を除外した最大値・最小値.

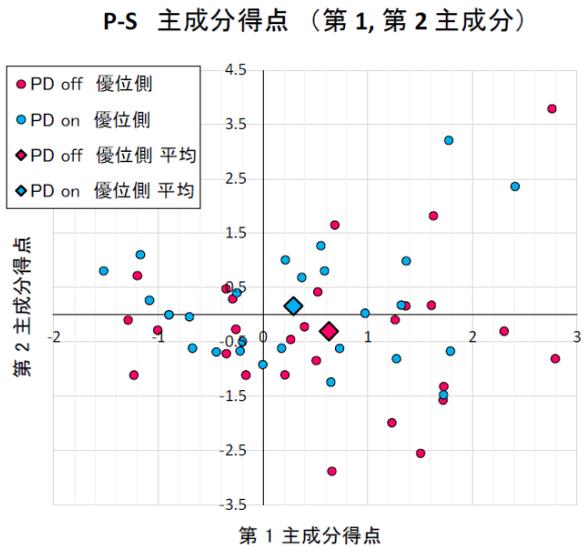
箱の上端・下端; 第 3 四分位点・第 1 四分位点. 箱内の仕切り; 中央値.

* : one-way ANOVA の post hoc 解析で $p < 0.05$, ** : PD on-off 間の対応のある t 検定で $p < 0.05$

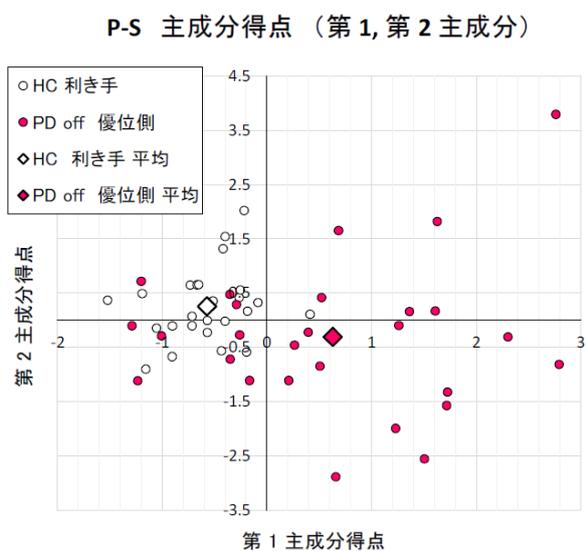
A



B



C



D

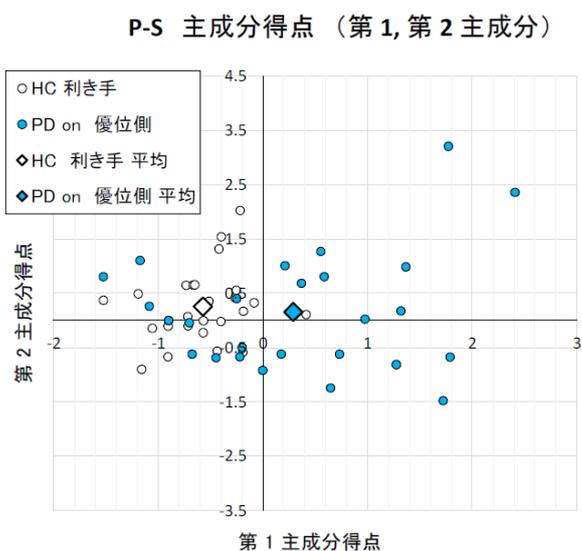


図 22-2 P-S の第 1, 第 2 主成分得点の散布図

x 軸に第 1 主成分得点, y 軸に第 2 主成分得点をとった散布図を示す.

HC は利き手側, PD は症状優位側の値をプロットした.

(A) HC, PD-off, PD-on の 3 群の分布

(B) PD-off, PD-on の 2 群の比較

(C) HC, PD-off の 2 群の比較

(D) HC, PD-on の 2 群の比較

1-4. 考察

今回はPDの動作緩慢の評価で行われる反復運動の特徴が既報告と同様に再現されるかを確認し、その上で上肢の動作緩慢に適した評価方法の検討を行った。本研究から以下のことが言える。

- ①PD-offのFTでは、HCと比較して振幅が小さく、速度は遅く、既報告と合致する結果だった。さらに、振幅、速度、インターバル、いずれも不規則さを認めた。
- ②P-Sでは、PD-offはHCと比較して振幅、速度の低下があり、振幅、速度、インターバルのいずれも不規則さを示し、FTと類似した結果だった。
- ③PDのFTではoff時、on時のいずれにおいても、振幅の減衰、速度の減衰、インターバルの延長といったシーケンス効果にHCと有意な差はなかった。一方、P-SではPDでの速度の減衰がHCよりも大きかったが、off-on間では差がなかった。
- ④PDのoff時とon時の比較において、FTでは有意な変化がPD-onで速度の減衰が増加したのみであったのに対し、P-SではPD-onで振幅と速度の改善、リズムの改善があり、P-Sではonとoffの差がより明確であった。
- ⑤MDS-UPDRSパートIIIの合計点でPDの進行度・重症度を評価としたとき、FT・P-Sの運動速度が相関を示した。
- ⑥個々の特徴量は相互に関連しうるため単独の評価では不十分で、これらを総合した評価方法が必要であると考えられた。

以下これらについて考察を交えて述べる。

1-4-1. 研究参加者の背景について

まず参加者の背景について確認する。今回の参加者では、HC と PD 間で年齢、性別には統計学的な有意差がなく、それらの影響を除いた比較ができたと考えられる。MMSE-J は平均で 1.1 点の差があり PD 群で有意に低かったが、一部 PD 患者は認知症を伴う PD (PD with dementia, PDD) であったと考えられ、その影響が大きかったものと考えた (表 5, Pt .17: 23 点, Pt. 18: 18 点)。したがって、少なくとも残りの多くの参加者においては、FT, P-S での「可能な限り速くかつ大きく」という指示は健常者と同程度に理解されていたものと考えられる。

診断は Pt. 12 を除き MDS の診断基準[8]を満たしていた。従って、PD 以外のパーキンソニズムを来す変性疾患が混入した可能性は低いと考えられ、PD の反復運動を評価することができたと考えられる。

1-4-2. PD の FT・P-S での振幅・速度低下は FT を用いた既報告に合致していた

今回の我々の研究では、HC と PD-off の比較では先行研究で報告されている動作緩慢の特徴を FT の各項目において認め、これまでに具体的な特徴の報告の乏しい P-S も FT と類似した動作緩慢の特徴を示すことを確認した。最近のモーションキャプチャーを用いた検討の中で、同年代の健常者と比較して PD-off の特徴を複数の項目にわたりよく比較しているのは Ling ら[52]や Bologna ら[49][53]の報告である。結果 1-3-4. の表 10 (p71) に示したように、これらを含む既報告での PD の FT の特徴をま

とめると下記のようなになる。まず、HC と PD-off との比較では、①振幅が小さい [49][50][53][59]、②速度が遅い[49][50][52][53]、③インターバルが長い（回数・頻度が少ない） [52][59]、といった項目が挙げられる。今回は FT, P-S いずれも PD-off は HC との比較で①の振幅低下、②の速度低下を示した。FT は③のインターバル延長も合致したが P-S ではインターバルには差がなく、2つの運動で違いを認めた。

また本研究では、既報告で比較的検討の少ない各要素の CV [49][52][53]についても検討した。FT, P-S 双方において、HC と比較して PD-off 時、on 時いずれも、インターバル、振幅、速度の全ての CV が高く、PD での反復運動の不規則さが明瞭に示される結果だった。このように肉眼的な観察では正確な評価が困難な特徴が他にもある可能性があり、加速度変化等の客観的な計測から始めて評価可能なパラメータの抽出と検討が今後の課題と考えられた。

P-S でも FT 同様の振幅と速度低下、さらに運動の不規則さを示すことができ、装着式センサーを用いて P-S を評価した既報告[51][57]と同様に、モーションキャプチャーを用いた今回の手法でも P-S を評価することができた。

1-4-3. HC と比較し PD の FT では減衰などのシーケンス効果が目立たなかったが、

P-S では速度が減衰しやすい傾向にあった

本研究では PD の off 時、on 時いずれにおいても、FT での振幅の減衰、速度の減衰に HC との差はなかった。FT では一部の評価法（減衰率③）においてのみ、PD で off

時と比較して on 時に速度の減衰の増加を認めた。

P-S では一部の評価法 (減衰率②) において, PD の off および on の両状態で HC よりも速度の減衰が大きかった (減衰率② = $1 - (\text{後半 5 秒間の平均値}) / (\text{前半 5 秒間の平均値})$) として測定: 方法 1-2-5. 図 10 (p37) 参照). P-S では off から on にかけて有意な速度の改善があったが, 速度の減衰の程度は on, off 間で差がなかった。

「可能な限り速くかつ大きく」という条件での P-S においては, PD では速度の減衰が起こりやすく, 速度そのものとは異なり内服による改善が得られないことから, 背景にある病態機序が異なる可能性も推察される。

振幅・速度の減衰は Queen Square Brain Bank criteria[61]及び MDS の臨床的 PD 診断基準[8]でも強調され, MDS-UPDRS のレーティングにおいても評価注意事項に記載される一方, 既報告では, 表 10 (p71) に示したように PD-off と HC の比較において, FT での振幅や速度の減衰は再現性が乏しく [49][51][52][53][59][60], 今回の検討でも振幅・速度の減衰は認められなかった。その一つの理由として今回は検討しなかったものの, 臨床場面ではおおむね 10 回程度の反復動作を患者に行わせる一方, 既報告を含め今回の検討でも比較的長い反復運動 (今回は 15 秒間) を行わせたことから, 方法論の違いが影響した可能性がある。今後, 10 回の運動でも減衰や振幅・速度を改めて解析し, 評価の時間軸による差異を検討する必要がある。二つ目の理由として, 既報告では検討のすくない運動のばらつき (CV) が影響している可能性がある。今回シーケンス効果に差があったのは, FT の on-off 間で速度の減衰と, P-S での HC-

PD (on または off) 間での速度の減衰のみであったが、いずれも減衰率②と③の2つの評価法のうちどちらか一方のみでしか有意な差がなかった。実際には PD で各種 CV が高いことに示されるように、振幅や速度が不規則にばらつくため理想的な減衰を示しにくく、それがこのような再現性の差の一因となっているのではないかと考えた。一方で、主成分分析では振幅・速度の減衰が第2主成分、PS では第4主成分になっており、PD の反復運動において主要な構成要素になっていることも示した。以上から PD における動作緩慢では、振幅・速度の減衰が直接的なパラメータでは明らかではないものの、一つの特徴として捉えるべきと考えた。

一方、インターバルの経時的な延長は FT でのいずれの既報告においても報告がなく、今回の FT、P-S の検討でも同様であった。インターバルの延長には床効果があり、15秒間の運動においては一定以上には漸増しにくいものと考えられた。

1-4-4. P-S は FT に比べて PD-on と PD-off の差を際立たせる傾向にあった

今回、P-S では on-off 間で有意な変化を認め、変化が生じやすい可能性があることを新たに指摘した。一方 FT では、先行研究と比べて PD の on-off 間での変化が有意でないという結果であった。

P-S での PD-on と off の比較で改善を認めたのは下記であった：①振幅の増大、②速度の増加、③振幅のばらつきの改善、④リズム (インターバルのばらつき) の改善。

①と②は PD における動作緩慢 (bradykinesia) の改善を、③と④は運動の不規則さの

改善を反映し、これらが内服により改善することを示している。

P-S は FT と類似した動作緩慢の特徴を示したが、FT と比較して運動そのものが大きく、変化を生じやすいことが on-off の差を明らかにしたと考えた。P-S は「速くかつ大きく反復する」動作において、可動域内の運動量が大きい。今回の P-S 測定方法における最大回外位から最大回内位までの前腕の可動域は全参加者の平均で約 138° であり、HC の平均振幅 (93.1°) は可動域の 67.5 % の範囲に相当した。一方、FT では HC の平均振幅 (0.49) は可動域の 49 % であり、P-S のほうが可動域を大きく使った運動であった。また、振幅と速度には相関があることから (P-S における平均回内量と角速度 RMS 平均値の相関: $\rho = 0.642$)、速度の変化も同様にとらえやすかったものと考えられた。さらに、P-S では 1 回の運動あたりのインターバルが FT よりも長く、そのため PD では各インターバルがばらつきやすくリズムが不整となりやすいと考えられる。

また、測定結果のプロット (図 13, 14) (p53, 54) を見ると、PD では off から on にかけて FT の平均振幅や平均速度は個人間の分布のばらつきが大きくなるのに対して、P-S ではそのばらつきがむしろ小さくなる傾向にあり、回内量や角速度の変化を統計学的にとらえやすかった可能性がある。

UPDRS での評価等から、FT は P-S や手の開閉と比べても障害されやすいとする報告があるが[62][63]、今回の結果を症状優位側で比較すると、FT と P-S 間で MDS-UPDRS パート III の得点は on 時 (対応のある t 検定: $p = 0.460$)、off 時 (対応のある

t検定： $p=0.394$) ともに有意な差はなく，平均点では P-S のほうが僅かに高く前述の報告とは異なる結果だった．すなわち，本研究の結果からは P-S は FT と同程度以上に障害される可能性があり，運動自体が大きいいため FT よりも PD の治療による変化を観察しやすい可能性があることが示唆された．

1-4-5. MDS-UPDRS パート III の得点は運動速度と相関を示した．

PD の進行度・重症度の指標として，経過年数，H&Y 分類，MDS-UPDRS パート III 合計点，抗パーキンソン病薬の LEDD を挙げ，各測定項目との相関を評価したところ，パート III 合計点と FT・P-S の速度に相関係数 0.6～0.7 程度と比較的強い相関があった．PD の進行・重症化による変化が運動速度の低下に最も表れやすい可能性があるが，序文で述べたように MDS-UPDRS を用いた評価にも限界があり，今回の結果から単純に運動速度が PD の進行度・重症度を規定すると結論付けることは難しいと考えられた．また，PD では罹病期間と運動症状の程度や，on-off での症状変化の程度にも個人差がある．今回の検討では罹病期間や使用薬剤量（LEDD）にパート III のような速度との相関はなく，特定の項目との強い相関はなかった．

何を PD の進行度と定義するかも一つの重要な問題である．また，今回は PD の経過における一時点での評価であり，長期的な経過により各運動の特徴がどのように変化するかを見られていないこと，また様々な交絡因子があることも問題点と考えられ，進行度に応じた定量化は今後検討すべき課題である．今後，年単位でのパート III 得点

または MDS-UPDRS パート I～IV 全体の変化（年間増悪率等）、ドパミンスペクトとの相関等も検討課題と考えられる。

1-4-6. 主成分分析による特徴量の集約が有効であった

今回評価した項目は同一の運動から算出した項目であり、項目間の相関も強かったことから主成分分析により特徴量を集約した。その結果、特徴の変化がより明瞭に理解しやすくなった。

PD では病期やサブタイプによっても FT の運動の特徴が変化する可能性があり [49][65][68]、単独の項目での比較には限界があるものと考えられた。主成分分析は多くの量的な変数のもつ変動をより少ない合成変数に要約して表現する手法で、次元の圧縮とも表現される。分散の大きさを情報量と考えて、分散が最大となる軸で主成分を決定していくため、解析したデータにおいて差が大きい項目は寄与率が高い主成分に含まれる。

主成分分析の結果、FT、P-S いずれも全体の約 44% のばらつきを表現するのは、運動の大きさ、速度といった動作緩慢と関連した項目と、運動の不規則さ（CV）の項目からなる第 1 主成分であった。主成分得点のプロット（図 21-1, 22-1）（p77, 79）では FT、P-S いずれも第 1 主成分得点で HC と PD が比較的良好に分離されたが、PD の on-off 間では分布の重複が大きく、分離がしにくかった。一方で、FT では寄与率が 12% であった第 3 主成分は回数が多くなる方向へ作用する項目の要約を示し、そ

の得点分布において PD の on と off 間で差を認めた。P-S では寄与率 17.6% で主に最大速度を反映する第 2 主成分得点で PD の on と off に差があった。群間の比較で差を認めた主成分得点での散布図をみると、図 23 に示すように各群間で分布の重複は見られるが、PD-off から PD-on, HC へと動作緩慢の少ない方向 (FT では第 1 主成分が小さく第 3 主成分が大きい方向, P-S では第 1 主成分が小さく第 2 主成分が大きい方向) に、分布のばらつきが収束しつつ連続に分布するのが確認できる。

速度・振幅の減衰 (FT の第 2 主成分, P-S の第 4 主成分) はいずれも MDS-UPDRS の評価基準に含まれているが、MDS-UPDRS での 10 回の反復ではその変化が反映されにくい。また、10 回の運動では反復回数が多さ (FT および P-S の第 3 主成分) を評価することはできない。今回、15 秒間と比較的長い時間の運動を行うことでこれらの要素の特徴が表れた可能性があり、長い時間の記録を行う意義があるものと考えた。実際、10 回の運動では特徴を評価するには不十分であると同様の見解を述べている先行研究もある[49]。このように要素を要約することで、運動の特徴変化をとらえやすくなるものと考えられ、要素の要約や各主成分に応じた評価項目の検討につながると考えられる。

また、FT と P-S において第 1, 3 主成分は同じ意味付けができる主成分であったが、第 2, 4 主成分はそれぞれで異なる解釈ができる主成分であり、寄与率も合計で約 20% 前後あることから、これら 2 つの運動は完全に同一の傾向を示すわけではなく、類似しつつも異なる性質を有するものと改めて推察される。

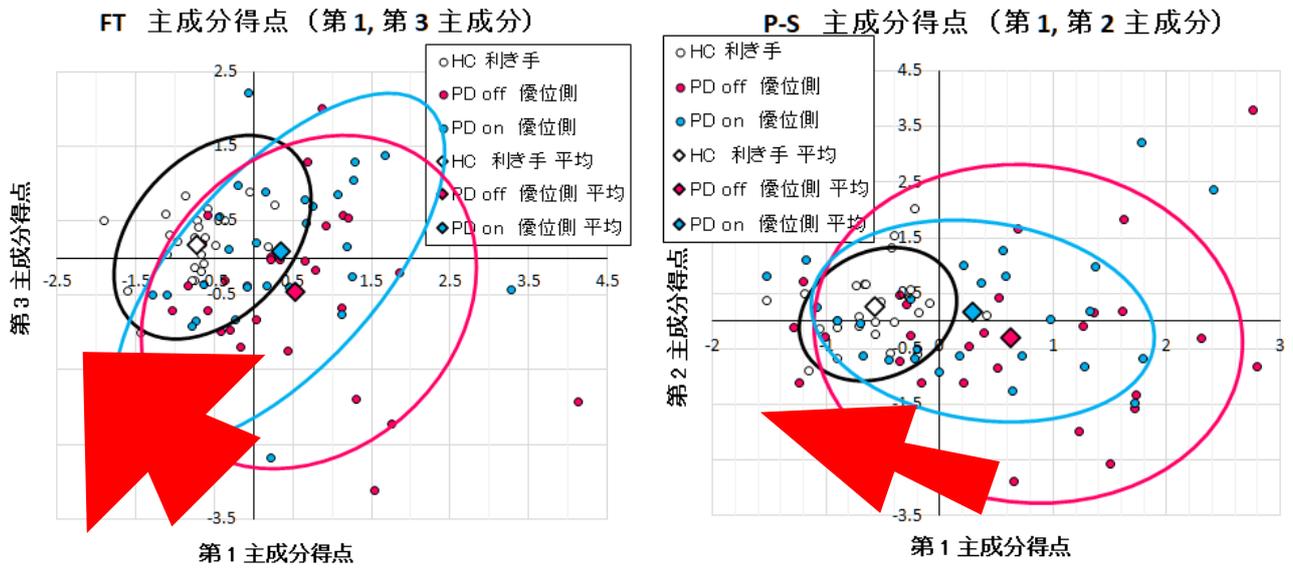


図 23 FT の第 1, 第 3 主成分の主成分得点, P-S の第 1, 第 2 主成分得点の散布図

PD-off, PD-on の平均値の値は比較的近いが, それぞれの分布も含めてみると, PD-off から PD-on, HC へ向けて, ばらつきが減少して連続的に分布する傾向にあるのが確認できる.

1-4-7. 本研究の限界

今回の実験において限界として、以下の点が挙げられる。

① 軽症者が中心で、症状に対する LEDD がまだ十分量と言えない症例も一部含まれていた点。PD 患者は主に外来通院中で、大半が自力で通院可能な ADL の患者からリクルートした結果、on 時の H&Y 分類 2 と比較的軽症例中心だった。また、一部患者ではまだ LEDD が十分でない可能性があり内服での十分な改善が得られていなかった可能性がある。しかし、今回は on-off 間で MDS-UPDRS パート III の合計点だけでなく、症状優位側・非優位側の両側の上肢で FT, P-S のサブスコアがいずれも有意に改善しており、症状には比較可能な変化はあったものと考えた。

② MDS-UPDRS の評価に関する点。評価は著者のみが行っており、著者個人の評価傾向が反映されていた可能性がある点、on と off の盲検化がなされない状態で評価しており、多少のバイアスが入り得る点が挙げられる。今回の検討では、MDS-UPDRS の合計点、FT・P-S の各サブスコアは特にそれぞれの運動の速度との相関が高く、診察・観察による評価には速度の影響が大きかったが、複数の評価者によるスコアリングと客観的な測定と比較が課題と考えられる。

③ On, off での測定タイミング（内服後の時間経過）が厳密にはコントロールできていない点。先行研究では on は内服 1 時間後、off は L-ドパ内服から 12 時間以上間隔をあけた翌朝以降としているものが多い[50][52][53][59]。今回は on 時の内服後経過時間が平均（±標準偏差）2.6（±0.7）時間と先行研究と比べて長く、on 時のピー

クを過ぎたため off との有意差が出にくくなった可能性も考えられた。Off については、徐放製剤のドパミンアゴニストや MAO-B 阻害剤などの半減期が長い薬剤を使用していた症例も含まれたことから、完全な off とならずに on 時との差が生じにくかった可能性はある。ただし、off 時は最終内服から平均 15.8 (±5.7) 時間経過しており、前述の先行研究での off の基準を満たす例は多かった。

④PD の動作緩慢の評価を上肢に局限した点。今回は先行研究と比較可能とすること、微細な手指の運動と粗大な前腕の運動の 2 つを対比することを目的に、上肢の反復運動のみを評価した。下肢症状で発症した PD では上肢よりも下肢の症状が強いことがある。FT で on-off の差がない場合でも下肢の運動には有意な変化がみられる可能性がある。将来的には下肢の反復運動も同様に評価可能とする必要がある。

1-4-8. 本研究のまとめと今後の課題・展望

本研究では、PD の動作緩慢の評価として FT と P-S を行い、モーションキャプチャーを用いて測定した客観的な測定指標により検討した。P-S での結果は先行研究において FT と詳細に比較した報告が少なく、新たな知見であった。FT、P-S いずれも HC と比較することで PD-off では多くの項目で動作緩慢を定量的に証明できた。FT では PD-on, off 間の変化を個々の項目では捉えがたく、複数の要素を集約した評価が必要であると考えられた。一方 P-S は FT と比較して同様の動作緩慢の特徴を示すが、FT よりも on-off での変化が単独の各項目にも出やすく、上肢の反復運動での動作緩慢の評価に適している可能性が示唆された。また今回は、主成分分析により要素を少

数に要約することで、特徴の変化がより明瞭に理解しやすくなった。より運動症状の強い例や軽い例を含めて PD 全体での on, off の変化を評価することで、症状変化の方向性がさらに正確に理解できるものと考えられる。

今回は上肢の反復運動に着目して評価を行ったが、今後下肢の反復運動についても同様の評価法を確立し、全身での評価を可能とする必要性もあると考える。また、今回の検討では、測定データから PD の重症度・進行度を定量的に判定すること、on-off 間での変化を 1 つまたはより少数の指標にまとめて定量的に比較可能とすることはまだ行えていない。今後、下肢症状についても測定手法を確立すること、各測定項目の持つ特徴情報を可能な限り失わずにこれらを統合した評価尺度を開発し、症状変化をより正確に評価可能とすること、進行度との対応を検討することが課題である。

第2章:単相性4連発磁気刺激法を用いたヒト補足運動野刺激による運動皮質可塑性

誘導に関する検討

2-1. 背景

経頭蓋磁気刺激について

経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation, TMS) は非侵襲的に頭蓋内の神経細胞を刺激することが出来る手法で, 反復 TMS (repetitive TMS, rTMS) はパーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の運動症状の非薬物療法としても注目されている. TMS は 1985 年に Barker らによって報告された手法[69]で, コイルに高圧電流を流すことで電磁誘導の法則による誘導電流を脳内に発生させ, 皮下組織や頭蓋骨による減衰なく神経細胞を刺激することが可能である. 現在, TMS は脳の生理的機能や各種神経精神疾患の病態の解明など, 臨床検査や研究に広く用いられている. 一定の頻度で TMS を反復する rTMS は刺激した神経細胞の興奮性を上昇・低下させることができ, かつその効果は刺激終了後も持続するとされる (後効果). この後効果の機序は不明な点も多いが, 脳にシナプス可塑性で見られる長期増強 (long-term potentiation, LTP), 長期抑制 (long-term depression, LTD) に類似した可塑性をもたらすことが示唆されている[35][36].

rTMS は刺激方法によって conventional rTMS と patterned rTMS に分類される[36].

Conventional rTMS は一定の頻度で TMS を反復する手法であり，一次運動野（primary motor area, M1）に対して行った場合に，1 Hz 以下の低頻度刺激 rTMS（low frequency rTMS, LF-rTMS）では LTD 様の効果が誘導されて MEP（motor evoked potential）が減少し[70]，5-25 Hz 程度の高頻度刺激 rTMS（high frequency rTMS, HF-rTMS）では LTP 様の効果が誘導されて MEP が増大する[71][72][73][74]．Patterned rTMS は 2-4 発のバースト刺激がある一定間隔で繰り返されるもので，シータバースト刺激（theta burst stimulation, TBS）[75]，PPS（paired pulse stimulation）[76]，単相性 4 連発磁気刺激法（quadripulse stimulation, QPS）[77][78]などがあり，刺激間隔やパターンの違いにより LTP 様, LTD 様の効果を M1 に対して誘導することが示されている．Patterned rTMS の中でも比較的新しい手法である QPS は，conventional rTMS やその他の patterned rTMS と比較してより安定した効果を有する可能性が示されている[79][80][81][82]．QPS は単相性 TMS 4 発のバースト刺激を 5 秒間隔（0.2 Hz）で反復する刺激方法で，360 回のバースト刺激（単相性 TMS 1440 発）を 30 分かけて行う（図 24）．M1 に対して QPS を行う場合，4 発のバースト内の刺激間隔(inter-stimulus interval, ISI)が 1.5-10 ms と短い場合には MEP 振幅は増大して LTP 様効果を，ISI 30-100 ms と長い場合には MEP 振幅が減少して LTD 様効果を示す．ISI が 5 ms の QPS5 で最も MEP 振幅が大きくなり，ISI が 50 ms の QPS50 で最も MEP が小さくなり，それぞれ強い効果が得られる．その効果は最大 75 分以上にわたり持続することが示されている[77]．

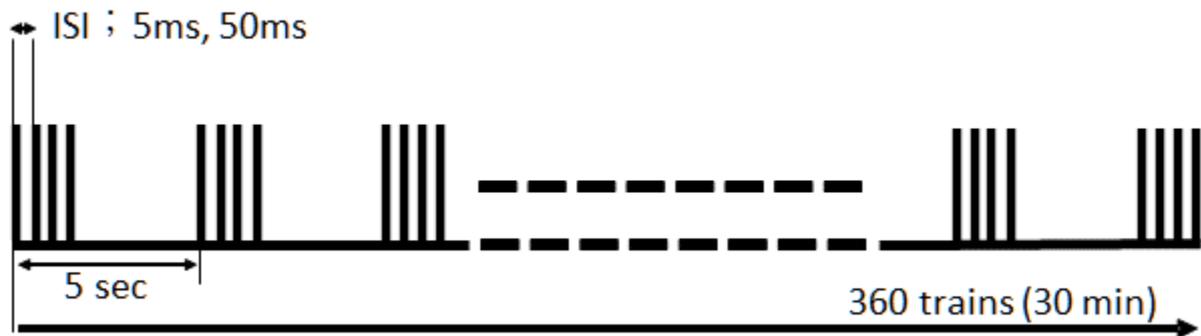


図 24 QPS における刺激の概略

パーキンソン病治療としての rTMS とその刺激部位について

序章で述べたように PD では M1 や補足運動野 (supplementary motor area, SMA) などの運動関連皮質における機能変化が報告されている[16][17][18]. 最近の研究では, TMS を用いて評価した PD の M1 の神経生理学的な異常と指タッピング (finger tapping, FT) の関連を報告しており, M1 刺激を行った際に刺激強度に対して得られる MEP の振幅をプロットした input-output curve (I/O curve) (興奮性の指標) の傾きが PD の off 時に急峻であり (同じ強度の TMS に対して得られる MEP が大きくなる), これが FT の速度低下と相関することを指摘し[53], 機能画像上の変化のみでなく M1 の神経生理学的な変化と実際の動作緩慢の症状の関連を示している. このように興奮性が変化した大脳皮質において, その興奮性を rTMS で修飾することが治療的に作用すると考えられ, これまでに複数の研究がなされてきた.

PD に対する rTMS 治療は 1994 年に 5 Hz の高頻度刺激を用いた rTMS が PD 患者の運動症状に対して有効である可能性が示唆されたのを皮切りに[71], PD の運動症

状評価スケールである UPDRS パート III などを用いた複数の研究がなされるようになった。2005 年のメタ解析では PD の運動症状に rTMS が有効であること[83]、2009 年のメタ解析では高頻度 rTMS で中等度の効果があるが低頻度 rTMS は効果が明らかでないことが報告された。これまでに rTMS のターゲットを M1 としたものが多く報告され[37][39][40][41]、現在は両側 M1 をターゲットとした rTMS が運動症状に対して比較的高いエビデンスとされている[41]。一方で他の皮質領域の刺激に関しては個々の検討や規模が 10～20 名程度と小さい状況にあり、M1 以外に最適な刺激部位がないかという問いにはまだ明確な答えがない。PD に対する rTMS のターゲットとして、M1 と SMA、背外側前頭前皮質（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）を比較検討した報告では、M1 と SMA への rTMS が PD の運動症状に対して有効であったとしている[84]。

本邦では PD に対する rTMS の臨床試験において、SMA をその刺激のターゲットとしてきた[42][43][44]。SMA は大脳皮質基底核ループモデルの構成要素であり、序文でも述べたように fMRI 等の機能画像を用いた研究では母指対立運動等の運動課題中に PD の SMA は活動性が低いことが報告され[16][17]、随意運動の準備・開始に関連する[23][24][25] という SMA の機能からも、その活動性低下は PD の症状に関与すると考えられている。したがって、rTMS による SMA の興奮性修飾は大脳皮質基底核ループのネットワークの異常に対して治療的に作用する可能性がある。それに加えて SMA が PD の rTMS 治療におけるターゲットとして期待されてきた理由は主に 2

つある。1つは SMA が M1 と比較して面積が狭く、TMS の刺激領域として適していると考えられるためである。ヒトやサル的大脑では M1 ほど厳密ではないながら SMA にも同様の体部位再現が存在することが示されている[85][86][87]。TMS により強く刺激できる脳領域は比較的限局した領域であるため、狭い領域である SMA を強力に刺激することで全身に影響を与えられる可能性がある。M1 は広範囲にわたって体部位再現を示すため TMS ではその一部しか刺激できず、全身への作用は達成困難である。そのため SMA は TMS 治療の非常に良いターゲットであると考えられる。2つ目は、SMA-M1 の機能的結合の度合いが運動パフォーマンスの規定因子とされることである。SMA と M1 には密な相互連絡があることが知られている[88][89]。2つの TMS コイルを用いて、M1 に対するテスト刺激の前に SMA に条件刺激を加えた検討（SMA 条件刺激 + M1 テスト刺激を連発）では、特定の刺激間隔において SMA への条件刺激がテスト刺激による M1 の興奮性を促通することが示されている（SMA-M1 促通）[90]。同じく2つの TMS コイルを用いた最近の研究では、前述の SMA-M1 促通とパーデューベグボードでみた両手の協調運動のパフォーマンスには正の相関があること、高齢者では若年者と比較してそれら両者が低下していることが示されており、白質の加齢性変化が SMA-M1 促通の減弱を引き起こしていると考えられている[91]。よって、rTMS により低下した SMA-M1 の機能的結合を修飾することで運動パフォーマンスが改善するのではないかと考えられる。

本邦では PD の SMA をターゲットとした rTMS の臨床試験を3度行っており、海

外での小規模（10人前後）の SMA-rTMS の報告[92][93]と比べ、いずれも約 100 人前後を対象とした大規模のものであった[42][43][44]。1 つ目の試験[42]では 5 Hz の HF-rTMS とプラセボに該当する Sham 刺激を比較し、5 Hz HF-rTMS 群で運動症状（UPDRS パート III 得点）の改善を認め、サブ解析では動作緩慢、筋強剛において改善が見られたことが示された[94]。2 つ目の試験[43]では、1 Hz の LF-rTMS、10 Hz の HF-rTMS、Sham 刺激の 3 条件で刺激頻度の影響の検討がなされ、10 Hz HF-rTMS では有意な効果がなかったが、1 Hz LF-rTMS では症状の有意な改善を認め、刺激後も 3 か月間及び効果が持続したことが示された[43]。本邦での刺激部位の検討[84]に加えて海外での報告も続き、近年のメタアナリシスでは M1 や SMA に対する rTMS が運動症状を改善させることが示唆されている[37][38][39]。しかし、第 3 相臨床試験として実施された 3 つ目の試験においては SMA に対する 5 Hz の HF-rTMS と Sham 刺激の間に有意な差を認めなかった[44]。

治療法としての rTMS の刺激法について

3 つの国内臨床試験で用いられた conventional rTMS は効果のばらつきが大きいことが指摘されており[73]、国内第 3 相臨床試験において決定的な治療効果を示すことができなかつた一因と考えられる。近年の健常者での検討では rTMS の可塑性誘導に対する反応には個人間で大きなばらつきが存在することが指摘されてきている[73][79][95][96]、これらのばらつきを規定する因子として、被験者の年齢、注意の状

態, 遺伝子多型の影響, rTMS 施行前・施行中の活動, rTMS の施行時間帯などが挙げられている[97]. このばらつきを克服することが rTMS 治療成功のポイントと言える. Conventional rTMS と比べて強い効果がより短時間で誘導できるとして報告された patterned TMS の 1 つに TBS があるが, 近年のいくつかの報告において QPS は TBS との比較でも個人差が少なくさらに安定した効果が誘導されることが示されてきている (表 13). したがって, 治療応用に際して QPS は有望な刺激方法である可能性がある. しかし, これまで SMA に対して QPS を行い MEP の振幅変化等の生理学的な変化を健常者で直接確認した報告や, PD に対する治療効果を検討した報告はない. そこで第 2 章では, まず健常者の SMA に対して QPS を行い, M1 に対する QPS と同様に可塑性が誘導されるかを検討した.

著者	内容
Hamada ら [79]	2013 56名の健常者でTBSを検討。 期待される反応を示す responder は促通性の iTBS 52%, 抑制性の cTBS 42%。 反対方向へ反応する opposite-responder は iTBS 48%, cTBS 58%。 TBS への反応は個人間で非常に大きくばらつくことが確認された。
Nakamura ら [80]	2016 35名の健常者でQPS5とQPS50に対する反応性のばらつきを検討。 期待される反応を示す responder の割合は QPS5 が 80%, QPS50 が 63%。 反対方向へ反応を示す opposite-responder は QPS5 で 3%, QPS50 で 0%。 Responder の割合が高く, non-responder, opposite-responder が少なかった。
Kadowaki ら [98]	2016 rTMSによる効果は随意運動による影響を受けること(効果の消失, 増強, 反対方向への反応)が知られている。 健常者 13名において, QPS 後の随意運動と QPS 効果の関係を検討。 QPS 直後の随意運動は QPS の効果を消失させたが, QPS から 20 分後の随意運動では QPS の効果は最終的に維持されることを示した(QPS5, QPS50 いずれも)。
Simeoni ら [99]	2016 20名の健常者でQPSへの反応性を検討。 Responder は QPS5 で 60%, QPS50 で 40%, opposite-responder は QPS5 が 5%, QPS50 が 25%。
Tiksnadi ら [82]	2020 30名の健常者でTBSとQPSで反応性を直接比較して検討。 促通性(iTBSとQPS5), 抑制性(cTBSとQPS50)のプロトコルで比較。 30分経過後の時点で比較した場合に, responder は iTBS 37%に対し QPS5 が 67%, cTBS 40%に対し QPS50 が 70%。 Opposite-responder は iTBS 17%に対し QPS5 が 3%, cTBS 10%に対し QPS50 が 0%。 また, MEP 変化量(効果の強さ)も QPS が勝っていた。 QPS が TBS よりも効果・安定性ともに優れると結論。

表 13 TBS, QPS への反応性の個人差に関する報告

cTBS: continuous TBS, iTBS: intermittent TBS, TBS: theta burst stimulation, QPS: quadripulse stimulation.

2-2. 対象と方法

2-2-1. 対象

満 18 歳以上の右利き健常者 17 名（女性 4 名，平均年齢 ± 標準偏差：25.1 ± 6.2 歳）を対象とした。精神神経疾患の既往や TMS の禁忌項目[100] がないことにより健常者とした。参加者は掲示等により募集を行い，ヘルシンキ宣言に基づく倫理基準に則り，十分な説明の上で書面により同意を得た。実験プロトコルは東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（審査番号：11936-(2)）。

2-2-2. 筋電図の記録

実験中，参加者にはリクライニング椅子に座り安静を保つように指示をした。右手の第一背側骨間筋（first dorsal interosseous muscle, FDI）に設置した Ag/AgCl 電極から表面筋電図の記録を行った。Belly-tendon 法に基づいて関電極は筋腹に，不関電極は示指中手指節関節に設置し，得られた生信号はハイパスフィルタを 16 Hz（時定数 0.01），ローパスフィルタを 3,000 Hz とした増幅器（BA2008；ミユキ技研，Japan）を通して 10,000 Hz でサンプリングし，記録・解析を行った（Multi Stim Tracer；Medical Try System, Japan）。SMA の位置決定にあたって，右前脛骨筋（tibialis anterior muscle, TA）にも belly-tendon 法に基づいて同様に表面筋電図を設置して MEP の測定を行った。

2-2-3. Transcranial magnetic stimulation (TMS)

4 台の磁気刺激装置 (Magstim 200²; Magstim, UK) を特注の連結モジュール (Magstim, UK) に接続し, 各円の直径が 7 cm の 8 の字コイルを連結モジュールに接続して単相性の TMS を行った. これにより, 各刺激装置からの刺激は連結モジュールを経て 1 つのコイルから出力された. 8 の字コイルは, 頭部の前後方向の正中線に対して, 約 45° の角度で後外側から前内側 (posterior-to-anterior, PA) に誘導電流が流れる向きで, コイル面が頭皮に対して垂直に接するように保持した (図 25).

右 FDI から MEP を記録する際の TMS では, PA 向きの誘導電流を用いて閾値直上程度の刺激強度で, 右 FDI から最大振幅の MEP が安定して得られる部位 (左 M1 hand area の hot spot) を刺激した. 刺激部位は実験中に再現性をもって正確に刺激できるよう, 頭皮上にフェルトペンでマーキングをした. 安静時運動閾値 (resting motor threshold, RMT) は, FDI を完全に安静とした状態で 10 回中 5 回以上の割合で 50 μ V 以上の MEP が導出される最小の刺激強度とした [101]. 活動時運動閾値 (active motor threshold, AMT) は最大収縮の約 10% で FDI を収縮させた状態で, 10 回中 5 回以上の割合で 200 μ V 以上の MEP が導出される最小の刺激強度とした. 筋の収縮, 安静はオシロスコープを用いて参加者に筋収縮の程度を可視化して提示してコントロールを行った.

SMA の部位は先行研究にならい TA の hot spot の 3 cm 前方 (M1 foot area の hot

spot) とした[42][43][102][103][104]. TA の hot spot は右左向きの誘導電流の方向で左 M1 を刺激し, 閾値直上程度の刺激強度で右 TA から最大振幅の MEP が安定して得られる部位とし, マーキングを行った (図 25).

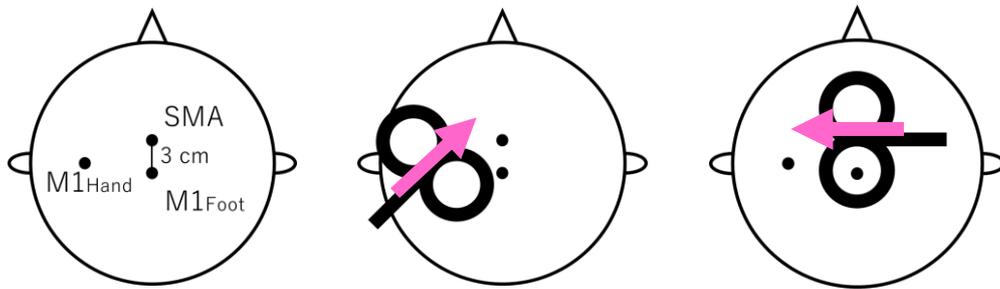


図 25 TMS の刺激部位

対象者を上方から見た模式図を示す. 赤矢印は誘導電流の方向を示す.

左図 : それぞれの刺激部位の位置関係. $M1_{Hand}$ は右 FDI, $M1_{Foot}$ は右 TA において最大振幅の MEP を記録するための hot spot. SMA は $M1_{Foot}$ から 3cm 前方.

中央図: $M1_{Hand}$ を刺激する際のコイル位置と誘導電流の方向.

右図 : 左 SMA を刺激する際のコイル位置と誘導電流の方向.

右 TA で最大振幅 MEP を記録するため左 $M1_{Foot}$ を刺激する場合には, SMA と同様に右左方向の誘導電流を用いて, $M1_{Foot}$ を刺激する.

2-2-4. 補足運動野に対する QPS

QPS では单相性 TMS 4 発のバースト刺激を 5 秒間隔 (0.2 Hz) で 30 分間, つまり 360 バースト (1440 発) 反復した. 刺激条件は, 4 発のバースト刺激の ISI を 5 ms とした QPS5, 50 ms とした QPS50, および Sham 刺激の 3 種類を用いた. QPS での刺激強度は FDI の AMT (AMT-FDI) の 90% の強度 (90%AMT-FDI) とし, 前述の方法で定めた SMA を右左向きの誘導電流を用いて刺激した.

Sham 刺激では、刺激装置に接続していない 8 の字コイルを被験者の SMA 上に置き、連結モジュールに接続した別の 8 の字コイルを被験者の頭部から 40~50 cm 程度離れた部位に設置して、QPS と同一強度で磁場の発生音を鳴らした。Sham の QPS は QPS5 または QPS50 からランダムで選択した。

QPS を施行している間、被験者には FDI を安静な状態に保つように指示し、オシロスコープで筋電図を見つつ安静を確認した。

2-2-5. MEP による運動皮質興奮性の測定

SMA に対する QPS (SMA-QPS) が運動皮質興奮性に与える影響を判定するため、MEP 振幅の変化を指標として評価した。QPS 施行前の時点で平均して約 1 mV (0.8~1.2 mV) の MEP が得られる刺激強度を SI_{1mV} (stimulus intensity of 1 mV) とし、この刺激強度を用いて 5.5~6.5 秒の間隔で 30 回刺激をして得られた MEP の頂点間振幅の平均値を記録した。QPS 前の時点で決定した SI_{1mV} を用いて、QPS 後の運動皮質興奮性の評価を行った。

また、大脳皮質内の抑制性機構・促通性機構の指標としてそれぞれ短潜時皮質内抑制 (short interval intracortical inhibition, SICI), 皮質内促通 (intracortical facilitation, ICF) の評価[105]も行った。SICI, ICF の測定では条件刺激 (conditioning stimulus, CS) を AMT-FDI の 80% の強度とし、テスト刺激 (test stimulus, TS) の強度はベースラインで決定した SI_{1mV} とした。CS と TS の ISI は、SICI では 2 ms (SICI2), 3 ms (SICI3)

とし、ICF では 10 ms (ICF10), 15 ms (ICF15) とした。5 条件 (ISI 4 種 + TS 単発のみ) について各 12 回, 計 60 回の刺激をランダムな順序で, 5.5~6.5 秒間の間隔で行い MEP を記録した。各条件の 12 個の MEP 平均値について, 条件刺激ありと TS 単独で比をとり SICI, ICF の程度を判定した。

2-2-6. 実験デザイン

(i) QPS 前後での MEP 振幅, SICI・ICF の経時変化の評価

最初に TA の hot spot を同定して QPS を行う SMA の位置を決定した。その後, FDI の hot spot を同定し, RMT, AMT を決定した。次に, SI_{1mV} を決定の上でベースラインの MEP 振幅 (30 回の MEP 振幅の平均, M1 興奮性) の測定, SICI・ICF の評価を行った。これらのベースラインの評価の後, 30 分間かけて QPS を施行し, QPS 終了直後より MEP, SICI・ICF の順で QPS 後の評価を開始した。QPS 直後の 0 分時点 (T0) から, 10 分毎に 30 分後 (T30) まで, 4 回の評価を行った (T0, T10, T20, T30) (図 26)。QPS の 3 条件の施行順は参加者毎にランダムとし, 1 週間以上の間隔をおいて 3 条件の評価を行った。

(ii) SICI・ICF に対する TS 強度の影響の検討

今回, QPS 後に SICI・ICF を評価する際には TS 刺激強度を QPS 後の M1 興奮性に対する SI_{1mV} に調整せず, QPS 前の SI_{1mV} をそのまま用いた。実際に SMA-QPS によって M1 興奮性が変化した場合には QPS 前後で SI_{1mV} の強度は異なるはずであり, こ

のとき QPS 前後で SICI・ICF を正確に比較することは難しくなる。そのため、SICI・ICF に対して TS 強度の違いが与える影響の検討を行った。この検討は、QPS 前のベースラインの MEP, SICI・ICF の評価後、QPS 施行前の時点において各 QPS 条件で毎回行った (図 26) (各参加者は 3 回評価を受けた)。この評価では、SICI・ICF の CS は 80%AMT-FDI, TS は 110%, 130%, 150% RMT-FDI の 3 条件とし、ISI は 2, 3, 10, 15 ms とした。各 TS 強度について TS 単独での MEP の測定も行った (ISI 4 条件および TS 単独のそれぞれについて TS 3 条件で計 15 条件を評価)。条件毎に 12 回の刺激を行い計 180 回の刺激を 5.5~6.5 秒の間隔で行った。TS 強度毎に、SICI・ICF の効果を確認して比較した。

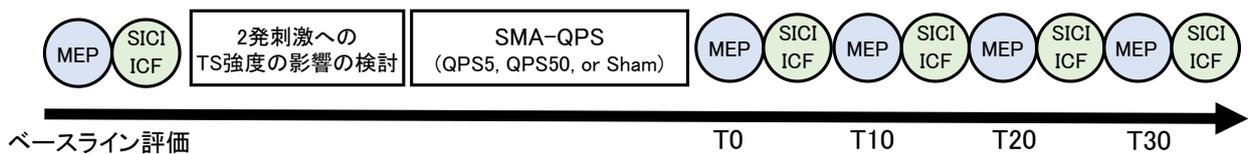


図 26 1 回の実験における測定項目, SMA-QPS の時系列

まず, M1 hand area, SMA の部位と, 各刺激強度 (AMT-FDI, RMT-FDI, SI_{1mV}) を決定する。これらの決定後は図示した順に実験を行った。

2-2-7. 統計学的解析

まず、ベースラインでの測定項目 (RMT, AMT-FDI, AMT-TA, SI_{1mV}) に関して、one-way rmANOVA を用いて 3 条件間 (QPS5, QPS50, Sham) での比較を行った。

SMA-QPS の効果の検討にあたって、QPS 後の MEP は各時点における MEP 振幅の平均値とベースラインでの測定値の平均値で比をとり、標準化 MEP 振幅 (normalized MEP amplitude) とした。SICI, ICF は 2 発刺激 (CS+TS) の平均値と TS 単発の平均値で比を取り、CS による TS の MEP 振幅の変化量とした。QPS 後の標準化 MEP 振幅, SICI, ICF の値は、1 が不変、1 より大きい場合に興奮性の変化、1 より小さい場合に抑制性の変化とその程度を示す。

SMA-QPS による MEP 振幅の変化は、two-way rmANOVA (被験者内因子; QPS 条件 (QPS5, QPS50, Sham), 時点 (ベースライン, T0, T10, T20, T30)) を用いた。QPS 後の全時点の標準化 MEP 振幅の平均 (grand averages of normalized MEP) については one-way rmANOVA (被験者内因子: QPS 条件) で比較を行った。また、QPS 条件毎に MEP 振幅の変化を検討するため、MEP 振幅絶対値 (mV) を用いて、one-way rmANOVA (条件内因子: 時点) で検討を行った。結果でも述べるが、QPS50 に関しては one-way rmANOVA で $p = 0.052$ と有意差がつかないものの強い傾向がみられたため、ベースラインと各時点における MEP 振幅について、Dunnett の検定を用いた多重比較法を追加した。各 QPS 条件における SICI, ICF の経時変化に関しては、three-way rmANOVA (被験者内因子: QPS 条件, 時点, ISI (2 ms, 3 ms, 10 ms, 15 ms))

で検討した。ベースライン測定後、QPS 前に行った二発刺激（SICI, ICF）に対するテスト刺激強度の検討は、各参加者が各 QPS 条件での実験毎に受けたため、1 人あたり 3 回ずつ評価を受けた。そのため各参加者について、3 回の平均値を算出した上で、two-way rmANOVA（被験者内因子：TS 強度（110 %RMT, 130 %RMT, 150 %RMT）、ISI（2 ms, 3 ms, 10 ms, 15 ms））を用いて検討を行った。

rmANOVA を用いた解析において、Mauchly の球形検定で球面性の仮定が成り立たない場合は Greenhouse-Geisser の自由度の修正を行った。ANOVA で有意差を認めた場合には Bonferroni 法を用いた post hoc 解析を行った。いずれも有意水準は $p < 0.05$ とした。

各データは統計解析ソフトウェア（SPSS version 25 for Windows, IBM, USA）を用いて解析した。

2-3. 結果

いずれの実験参加者においても、TMSによる有害事象を認めなかった。

ベースラインにおける基礎測定値に関しては、各 QPS 条件間で統計学的な有意差は認めなかった (表 14)。

N = 17	RMT (%MSO)	AMT (%MSO)	AMT-TA (%MSO)	SI _{1mV} (%MSO)	Baseline MEP size (mV)
QPS5	46.5 ± 6.9	33.8 ± 4.5	54.4 ± 11.0	59.4 ± 12.3	1.05 ± 0.13
QPS50	46.4 ± 7.0	34.2 ± 4.3	53.6 ± 11.2	57.1 ± 11.3	1.01 ± 0.15
Sham	46.8 ± 8.2	33.2 ± 4.6	52.8 ± 10.0	58.5 ± 13.8	0.96 ± 0.14

表 14 各 QPS 条件でのベースラインにおける測定項目の値

値は平均値 ± 標準偏差 で記載。

One-way rmANOVA での検討において、QPS 条件間で有意差は認めなかった。

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold, SI_{1mV}: stimulation intensity set to evoke an approximately 1mV peak-to-peak amplitude, MEP: motor evoked potential, MSO: maximum stimulator output.

2-3-1. SMA-QPS による MEP, SICI, ICF の経時変化

図 27A は各 QPS 条件での標準化 MEP 振幅の経時変化を示している。QPS 後の MEP 変化は、それぞれ QPS5 では一貫して増加し、QPS50 では一貫して減少しており、Sham 刺激では一定の傾向になかった。図 28A, B には QPS 後の全時点における MEP 振幅平均値を標準化した MEP 振幅 (grand average MEP) を示し、全参加者の平均と、個々の参加者の結果をそれぞれ示した。

Two-way rmANOVA では、QPS 条件に有意な主効果を認めた ($F_{(2,32)} = 5.27, p = 0.011$) が、時点の主効果は有意ではなく ($F_{(4,64)} = 1.00, p = 0.413$)、QPS 条件と時点に有意な交互作用も認めなかった ($F_{(4.0,63.2)} = 1.20, p = 0.322$)。Post hoc 解析では、QPS5 と QPS50 間に有意差を認めたが (Bonferroni corrected, $p = 0.019$)、Sham 刺激との間では QPS5, QPS50 いずれも有意差がみられなかった (QPS5 : Bonferroni corrected, $p = 0.648$, QPS50 : Bonferroni corrected, $p = 0.214$)。

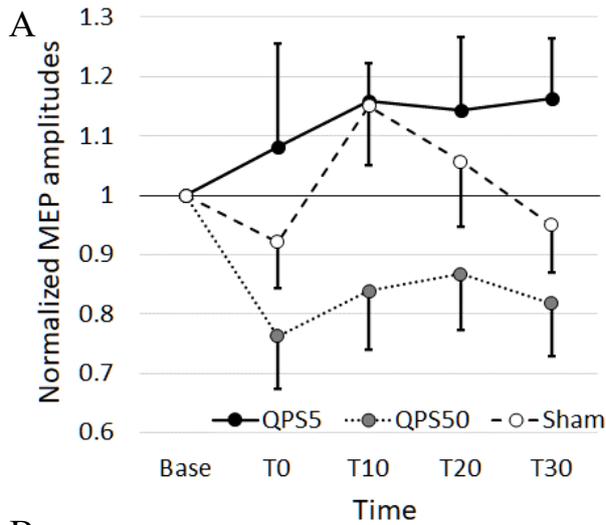


図 27 各 QPS 条件における MEP 振幅の経時変化

(A) 各条件での標準化 MEP 平均値の推移. エラーバーは標準誤差を示す.
 (B) 各条件における参加者毎の標準化 MEP と平均値の推移.

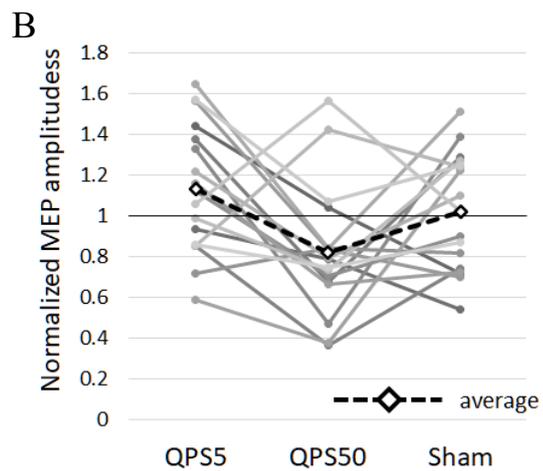
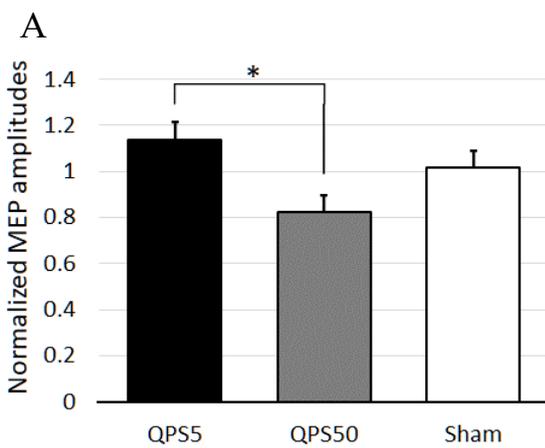
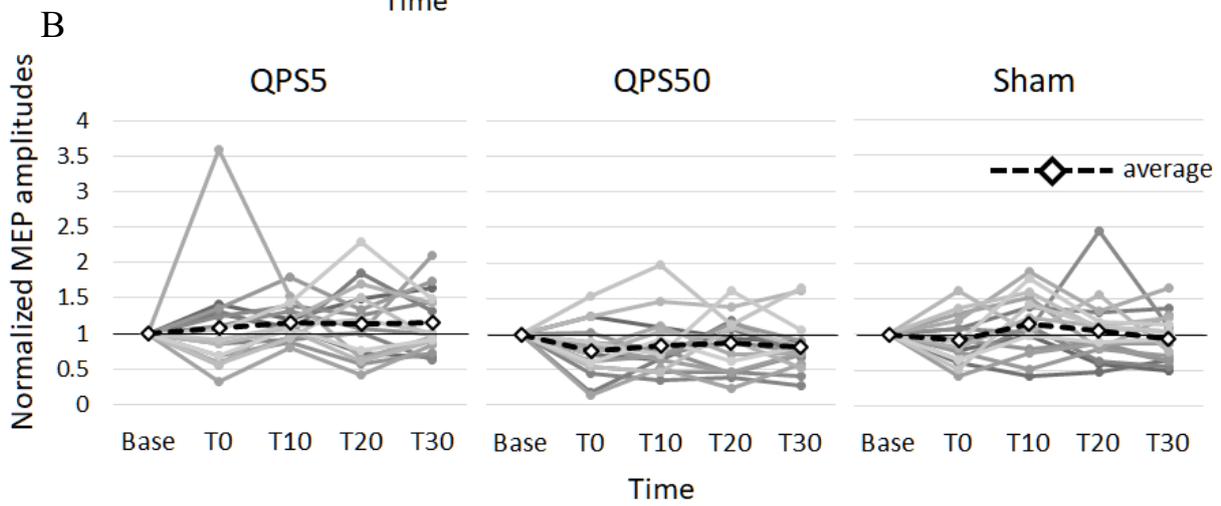


図 28 各 QPS 条件の grand average MEP の比較

(A) 各条件での grand average MEP 平均値の比較. エラーバーは標準誤差を示す.

(* , $p = 0.019$)

(B) 各条件における参加者毎の grand average MEP.

MEP 振幅の絶対値に対して各 QPS 条件について個別に行った one-way rmANOVA の結果と、加えて行った Dunnett の検定での多重比較法の結果を表 15 に示す。One-way rmANOVA ではいずれの QPS 条件でも統計学的に有意な主効果を認めなかったが、QPS50 では比較的強い傾向を認め ($F_{(4,64)}=2.49$, $p=0.052$), Dunnett の検定によりベースラインと各時点での比較を行ったところ、QPS50 は T0 において有意な変化を認めた ($p=0.014$).

N=17	One-way rmANOVA				ベースラインとの比較における P 値 (Dunnett の検定)			
	df	error	F	P	T0	T10	T20	T30
QPS5	4	64	0.43	0.789	0.954	0.663	0.750	0.656
QPS50	4	64	2.49	0.052	<u>0.014</u>	0.151	0.393	0.102
Sham	4	64	1.68	0.165	0.801	0.446	0.941	0.922

表 15 各 QPS 条件における one-way rmANOVA, Dunnett の検定の結果

下線は $p < 0.05$ で有意差のあった項目.

df: degree of freedom (自由度), F: F 値 (統計量), P: P 値.

図 29 に SMA-QPS による SICI, ICF の経時変化を示す. Three-way rmANOVA では, ISI のみに著明な主効果を認め, QPS 条件, 時点, 各交互作用については有意な効果を認めなかった (表 16). Bonferroni 法による post hoc 解析では ISI 2 ms と 10 ms ($p < 0.001$) または 15 ms ($p < 0.001$), ISI 3 ms と 10 ms ($p < 0.001$) または 15 ms ($p < 0.001$) において明らかな有意差を認めた (SICI と ICF 間に有意差を認めた). ISI 2 ms と 3 ms 間, ISI 10 ms と 15 ms 間, つまり SICI 間, ICF 間には統計学的な有意差は認めなかった.

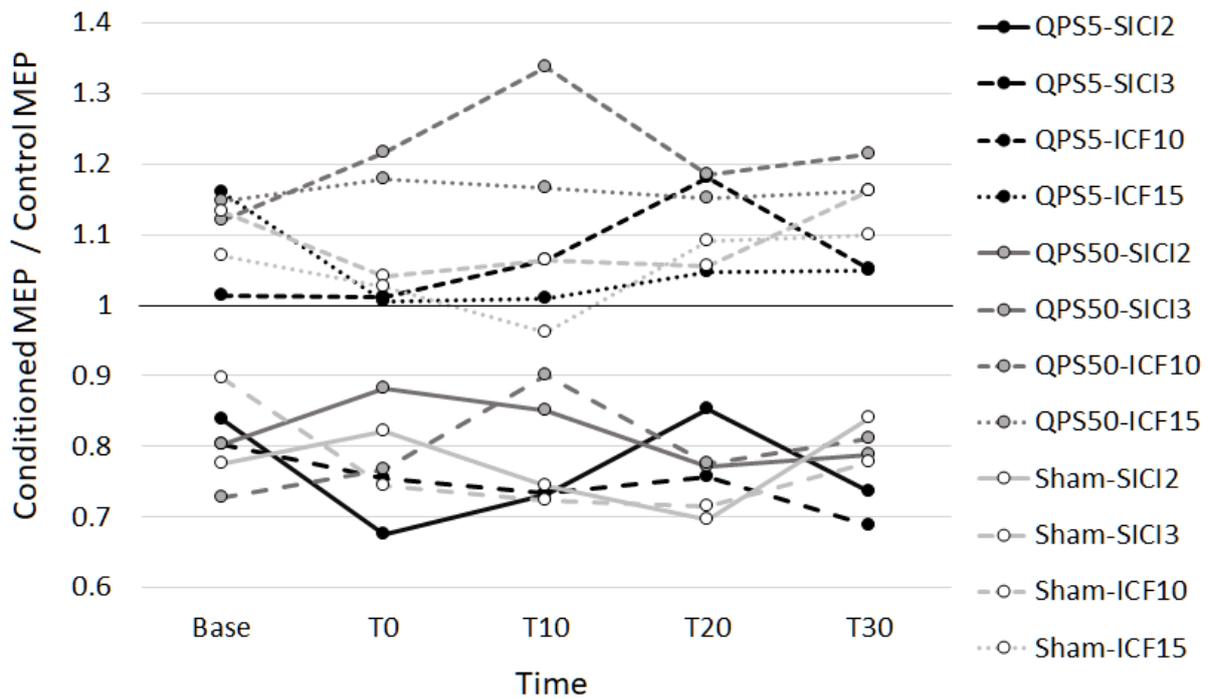


図 29 各 QPS 条件における 2 発刺激の効果の経時変化

N=17	df	Error	F	P
QPS	2	32	2.32	0.114
ISI	1.6	25.2	35.43	<u><0.001</u>
Time	4	64	0.13	0.971
QPS × ISI	2.5	39.5	1.10	0.351
QPS × TIME	5.0	80.0	1.05	0.394
ISI × TIME	5.4	86.8	0.72	0.624
QPS × ISI × TIME	24	384	1.09	0.350

表 16 QPS 条件と 2 発刺激の ISI, 時点の three-way rmANOVA の結果

下線は $p < 0.05$ で有意差のあった項目.

df: degree of freedom (自由度), F: F 値 (統計量), P: P 値.

2-3-2. TS 強度が SICI, ICF に与える影響の検討

ベースラインでの MEP, SICI, ICF 測定後, SMA-QPS 前に行った, SICI, ICF において TS 強度が MEP 振幅に与える影響の検討結果を図 30 に示す. SICI においては TS 強度の増大に伴い, SICI による抑制効果の減弱傾向があり, ICF においては TS 強度の増大による影響がない結果であった. Two-way rmANOVA では, ISI に有意な主効果を認め ($F_{(1.9, 30.1)} = 19.79, p < 0.001$), TS 強度と ISI の間に有意な交互作用を認めた ($F_{(3.0, 48.5)} = 2.85, p = 0.046$) が, TS 強度には有意な主効果を認めなかった ($F_{(2, 32)} = 1.89, p = 0.168$).

各 ISI における one-way rmANOVA (条件内因子: TS 強度) の結果を表 17 に示す. ICF では ICF10 (ISI 10 ms), ICF15 (ISI 15 ms) いずれも TS 強度による影響を認めなかった. SICI2 (ISI 2 ms), SICI3 (ISI 3 ms) では TS 強度に有意な主効果を認め, Bonferroni 法による post hoc 解析ではそれぞれの ISI で TS 強度 110 %RMT と 130 %RMT, 110 %RMT と 150 %RMT 間で有意差を認めた. 確認した TS 強度の範囲では, SICI では TS 強度が強くなるにつれて抑制効果が減弱する一方, ICF においては TS 強度の増大が促通効果に与える影響はなかった.

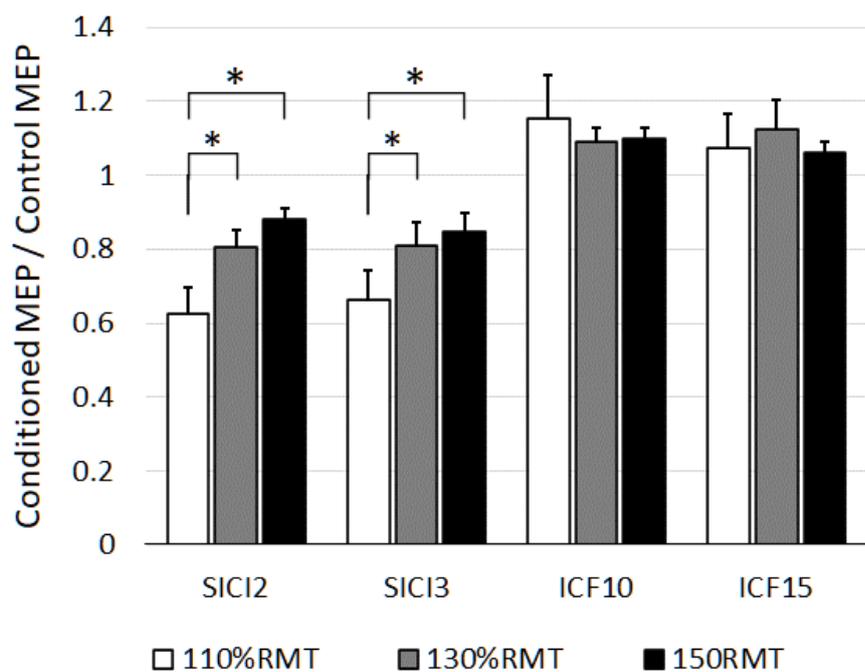


図 30 2 発刺激において刺激強度が MEP 振幅に与える影響の検討結果

ISI	One-way rmANOVA				Bonferroni 法による P 値		
	df	Error	F	P	110 %RMT- 130 %RMT	110 %RMT- 150 %RMT	130 %RMT- 150 %RMT
2 ms	2	32	12.49	<u><0.001</u>	<u>0.005</u>	<u><0.001</u>	0.481
3 ms	2	32	7.39	<u>0.002</u>	<u>0.021</u>	<u>0.003</u>	1.000
10 ms	2	32	0.28	0.758	1.000	0.826	1.000
15 ms	2	32	0.24	0.786	1.000	0.988	1.000

表 17 One-way rmANOVA による各 ISI での TS 強度間の MEP 振幅の比較結果

下線は $p < 0.05$ で有意差のあった項目.

df: degree of freedom (自由度), F: F 値 (統計量), P: P 値.

2-4. 考察

今回の実験における主な知見は、SMA に対する QPS は、M1 の hand area において双方向性にその興奮性を変化させたことである。

2-4-1. SMA-QPS による M1 興奮性の変化について

SMA に対する QPS は、M1 に対する QPS[77]や、M1 に対する conventional rTMS[36][70][94]と同様に、その刺激間隔(ISI)に応じてM1の可塑性を、促通(QPS5)、抑制(QPS50)と異なる方向へ誘導した。今回の結果は先行研究と類似の結果と考えられる。先行研究ではSMAに対する5 Hzのconventional rTMSがM1の興奮性に促通性の変化をもたらしてMEP振幅を増加させた一方で、M1への2発刺激によるSICI、ICFには変化を起こさなかった[102]。

今回の実験において、SICIとICFはSMA-QPSにより変化しなかった。これもまたSMAに対するconventional rTMS[102]や、SMA-M1の連合性対刺激法(paired associative stimulation, PAS)での結果[90]と同様であった。SICIはM1において γ -アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)系の介在神経(主にGABA_A受容体の関与)によって抑制性の作用を示し[106][107]、ICFはグルタミン酸作動性の介在神経によってM1興奮性に促通効果をもたらす[108][109]。したがって今回の結果は、SMA-QPS後にM1興奮性に対して促通・抑制性に起こる変化は、ICFやSICIのようなM1における皮質内促通、皮質内抑制と異なる機序を介して起こっていることを示唆する。背側

運動前野 (dorsal premotor cortex, PMd) [110]や対側 M1[111]などの M1 へ投射する遠隔領域に対する rTMS も M1 の興奮性を変化させるが, SICI, ICF は変化しないことが示されている. これらのことより, 遠隔領域に対する rTMS による M1 の興奮性変化は, 皮質間投射の活性化の結果として投射先の皮質興奮性が増加するのではなく, おそらく刺激部位の皮質 (例えば SMA など) を修飾することにより二次的にこれらの領域と M1 との間の投射を修飾しているのではないかと考察される. 刺激部位の遠隔皮質の修飾によって, M1 との間における持続性の投射量 (いわゆる tonic activity) の変化を二次的に引き起こしているのではないかという考察もなされている [102]. この考察は, 比較的弱い強度での SMA 刺激であっても M1 の興奮性が変化したという今回の結果とも矛盾はしない.

今回, QPS5 と QPS50 の間では MEP 振幅に有意な差を認めたが, それぞれ Sham との間には有意差を示すにはいたらなかった. この原因としては QPS の刺激条件が影響した可能性, 参加者数が少なかった可能性が考えられた.

2-4-2. SMA-rTMS における刺激強度, QPS の ISI について

QPS5, QPS50 間で有意差を認めたが, Sham 刺激との間で有意差が生じなかった. この原因として, 刺激強度, ISI などの QPS の刺激条件が影響した可能性が挙げられる.

・ SMA-QPS の刺激強度

今回の実験で用いた QPS の刺激強度は 90 %AMT-FDI であったが、M1 興奮性の大きな変化をもたらすことを目的とした SMA の刺激には弱かった可能性が考えられる。これまでの先行研究では、M1 に対する rTMS において MEP の振幅変化は刺激強度に依存する傾向にあることが示されている。例えば、80-90 %RMT, 90 %AMT といった比較的弱い強度の rTMS では効果がなかったとする報告がある[74]。先に述べた SMA に対する conventional rTMS と M1 の興奮性の関係を評価した報告でも、110 %AMT-FDI の SMA-rTMS では MEP 振幅を増大させたが、100 %AMT-FDI では MEP に変化は生じなかった[102]。同様に、SMA と M1 それぞれに対して TMS を行った PAS の検討においても、SMA 刺激に 140 %AMT-FDI を用いた場合には SMA-M1 の刺激間隔に応じて MEP が双方向性に变化したのに対して、90 %AMT-FDI で SMA を刺激した場合には MEP 振幅に有意な変化を生じなかった[112]。これらの結果は、rTMS を用いた SMA の修飾後の MEP 変化が SMA の刺激強度に影響を受けていることを示唆する。

様々な研究における SMA-rTMS の刺激強度を確認すると、例えば PD の治療法として SMA に対する conventional rTMS を検討した臨床試験では、SMA の刺激強度を TA の AMT の 110 %の強度 (110 %AMT-TA) とした rTMS を行い、PD の運動症状の改善効果が示されている[42][43]。また、M1 に 30 分間の QPS を行う前に SMA に対して 10 分間のプライミング QPS をかけて効果を検討した研究[113]では、SMA に対

するプライミング QPS の強度を 90 %AMT-TA（同報告内の測定値では約 130 %AMT-FDI に相当し、今回のベースラインに当てはめると約 140 %AMT-FDI に相当する）に設定してプライミング効果を認めている。これらはいずれも、M1 に対するオリジナル QPS[77]や今回の SMA-QPS で用いた 90 %AMT-FDI と比較して強い刺激強度であった。M1 の hand area が脳表に存在するのに対して foot area は正中の表面～内側面にあり、MEP を誘導するための刺激にはより強い強度を要するのと同様に、SMA は大脳縦裂の内側面で foot area の吻側に位置するため、やはり比較的強い刺激強度が求められる可能性がある。

一方で、SMA への rTMS が MEP 振幅を変化させなくとも、刺激された SMA 自体の可塑性が誘導されている可能性がある。SMA-QPS により、SMA の機能的な変化を検討した報告がいくつかある。ある研究では、提示される矢印の方向に応じて左右のボタンを押して反応する反応抑制課題において SMA-QPS（QPS5）の効果を検討している[114]。SMA が関与するとされる masked-priming paradigm と呼ばれる課題に関して、刺激強度 110 %AMT-FDI で 250 回反復する QPS 変法による QPS5 で SMA を刺激した場合に、masked-priming paradigm の結果が変化し SMA-QPS による SMA 機能の修飾効果を認めたが、MEP 振幅は Sham 刺激との間に有意な変化がなかった。系列学習における SMA や前補足運動野（presupplementary motor area, pre-SMA）の検討に QPS を用いた研究では、今回の我々の実験と同様に SMA-QPS に 90 %AMT-FDI を用いて系列学習の結果に変化をもたらしており、90 %AMT-FDI の刺激強度でも SMA 機

能を修飾していることが示唆される[115].

また、今回の結果で SMA-QPS 実刺激 (QPS5, QPS50) と Sham 刺激の間では有意な MEP 振幅の変化を生じなかった点は前述の先行研究[114]と同様であったが, QPS5 と QPS50 との間での MEP 振幅には有意な差を認めており, SMA-QPS では SMA の機能的な修飾のみでなく, M1 に双方向性の興奮性変化を生じさせるものと考えられる. これまでに SMA-QPS に QPS5 (M1-QPS5 は M1 興奮性を促通) と QPS50 (M1-QPS50 は M1 興奮性を抑制) を用いて M1 の興奮性変化を検討した報告はなく, SMA 刺激に比較的弱い強度である 90 %AMT-FDI の刺激を用いた SMA-QPS が M1 興奮性にも影響を与えた結果は重要であると考えられる.

・ SMA-QPS の ISI

今回は SMA の刺激に QPS5 (ISI 5 ms) と QPS50 (ISI 50 ms) を用いた. これまで SMA に対して QPS を行うにあたり至適な ISI を検討した報告はない. 今回 ISI 5 ms と 50 ms を用いた根拠は 2 つある. 1 つは M1 に対する QPS では複数の ISI の検討により, ISI 5 ms が最も強い促通効果を, ISI 50 ms が最も強い抑制効果を示すことが先行研究で示されていることである[77]. もう 1 つは, 前述したように M1-QPS 前の SMA へのプライミング刺激[113]や, 系列学習・反応抑制課題[114][115]の機能研究では, SMA の刺激に QPS5, 50 を用いて結果に有意な変化をもたらしており, 一定の影響を及ぼすことが確認されていることである.

M1 での結果を SMA に外挿することはできないが、これらの理由から今回は SMA の刺激に QPS5 と QPS50 を選択した。SMA の刺激において他の ISI の効果がより高い可能性は否定できず、SMA-QPS に最適な ISI の検討は今後の検討課題の 1 つと考えられる。

2-4-3. rTMS による治療法としての SMA-QPS について

SMA に対する rTMS が M1 を修飾するということが、SMA-QPS もまた M1 興奮性を修飾したということは、PD のような神経変性疾患等の治療に QPS を応用することを検討するにあたって重要である。PD 患者においては、M1 の活動性低下[16][17][116]、活動性亢進[18][117][118]の双方が報告されており、加えて SMA などの他の領域にも活動性の低下が報告されている[16][116][119]。このような知見から、変化した M1 や SMA の活動性を rTMS により修飾することが治療的に作用するのではないかということが考察され、これまでに多くの研究が行われてきた。実際に、いくつかのメタアナリシスにおいて、PD の運動症状に対して rTMS が有効であることが示唆されている[37][39]。前述のとおり conventional rTMS, TBS, PAS といった多くの rTMS プロトコルには、予測・期待される変化を示さない non-responder や逆の変化を示す opposite-responder が存在し、個人間での反応性にばらつきがあるといった課題がある[79][120]。これは、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 遺伝子多型による rTMS への反応性の差[121]や、conventional rTMS 等で用いる二相性の刺激パルスによってさまざまな

細胞集団が刺激されてしまう影響(誘導電流の方向によって刺激されやすい細胞集団が異なり, QPS で用いるような単相性 TMS パルスのほうが, 二相性 TMS パルスと比較して rTMS 後に強い効果をもたらすことが示されている[122])などが原因として考えられている. QPS では, 個人間での反応のばらつきが小さく conventional rTMS や TBS と比較して non-responder が少なく[82][123], 刺激後 90 分まで MEP 変化がみられ効果の持続が従来法よりも長い[77], といった特徴がある. そのため, QPS の治療応用はこれまでの刺激法以上に効果を示すのではないかと期待される.

2-4-4. 抑制性・興奮性指標 (SICI・ICF) に対するテスト刺激強度の影響

SICI, ICF に対する TS 強度の影響の検討において, ISI が短い SICI では TS が弱い程 MEP 振幅は小さく SICI の効果が大きいという結果であった. 一方, ISI が長い ICF においてはいずれの TS 強度でも MEP 振幅の変化に差は認められなかった. この結果は, 非常に弱い TS 強度においては SICI の抑制効果が減少するかむしろ促進方向に作用するというこれまでの報告と一見矛盾するよう見える[124][125][126]. これらの既報告では, $SI_{0.2mV}$ (弱い刺激強度), SI_{1mV} , SI_{4mV} を SICI の TS に設定している. 今回我々が用いた TS の最低強度である 110 %RMT では, TS 単独刺激の値を確認すると約 0.5 mV の MEP が導出されており, $SI_{0.5mV}$ ということになるため, 既報告で SICI を生じなかった $SI_{0.2mV}$ よりも強い刺激強度であった. TS と SICI の関連を詳細に検討した Garry らの研究では, SICI の効果は TS が 110 % - 120 %RMT 程度で最

大となり、そこから TS 強度を強めていくと SICI の効果が漸減していた[127]. 加えて、TS が 100 %RMT では SICI の効果は有意とならず、SICI と TS 強度には U 字型の関係があると示されている。したがって、今回用いた TS 強度における TS と SICI の関係は既報告と矛盾しない結果であったと考えられる。また、前述の Garry らの SICI と TS 強度の検討[127]において、TS に 110 %RMT を用いた SICI と 120-140 %RMT を用いた SICI との間には、その抑制効果に有意差は認められなかった、今回は 110 %RMT-FDI で 130 %RMT-FDI よりもより強く抑制がかかっていた。これに関して正確な理由は今回の実験の範囲からは述べられないが、条件刺激 (CS) 強度の差は一つの原因と考えられる。Garry らが 70 % RMT での CS を用いたのに対して今回我々が用いた強度は 80 % AMT であった。これらの点を明確にするためには、CS、TS の強度に関して系統的な評価が必要である。

また、ICF についても今回用いた TS は $SI_{0.5mV}$ から $SI_{2.2mV}$ の範囲に該当し、この範囲内において ICF の効果に差を認めなかった。これも TS を $SI_{1.1mV}$ から $SI_{3.3mV}$ の範囲内で検討した場合に ICF の効果に差がないとする既報告に矛盾しない結果であった[102].

2-4-5. 本研究の限界

本研究はいくつかの限界を有する。1 つ目は参加者数が 17 名と比較的少数であることが挙げられる。2 つ目には SMA-QPS に対する non-responder を事前に確認・除外

できていないため、仮に non-responder が含まれる場合全体の効果が歪められている可能性を除外しきれないことである。3つ目は SMA-QPS の ISI は M1 での検討結果をもとに決定しており、他の ISI を検討できていないことである。4つ目は本実験の参加者は1名の中国人を除き、全員が日本人であり、人種的・遺伝的な影響の除外が出来ていないことである。

2-4-6. 結論

本研究の結果から、SMA に対する QPS が M1 の hand area において双方向性の興奮性変化を誘導すること、QPS は 90%AMT-FDI の強度においても M1 の興奮性に影響を与えることが初めて示された。QPS による SMA 刺激が M1 興奮性を変化させることは、SMA-QPS がパーキンソン病を始めとした精神神経疾患において治療法として検討しうることを示唆する。

第3章：磁気刺激の治療応用の可能性に関する検討

3-1. 背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) に対する反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 治療の利点の一つは重大な副作用が少なく非侵襲的に行えることであり[36][43], 薬物の副作用が問題となる場合や脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, DBS) 等の手術療法を希望しない症例においても, 更なる治療の選択肢となりうると考えられる. PD の rTMS 治療において, 運動症状の改善は主に UPDRS, MDS-UPDRS のパート III を用いて行われている[37][38][39]. rTMS に良く反応するのは動作緩慢や筋固縮などの症状であるが[54], その評価も 5 段階評価のスケールを用いてなされており, 動作緩慢を評価する反復運動そのものを客観的に測定し rTMS の治療効果判定を行った試みはこれまでに報告がない.

第1章において, 複数の報告がある指タッピング (finger tapping, FT) と同様に, 報告の少ない前腕の回内回外運動 (pronation-supination, P-S) でも同様に特徴量を抽出して評価が可能であること, FT と P-S では PD の on 時と off 時での変化の様子がやや異なること, 振幅と速度の減衰 (シーケンス効果, 疲労とも表現される) や運動の回数よりも振幅と速度に関する変化が大きいことを確認した. 第2章では, 健常成人の補足運動野 (supplementary motor area, SMA) に対する QPS (単相性4連発磁気刺激法, quadripulse stimulation) が同じく古典的大脳皮質基底核ループの重要な構成

要素である一次運動野（primary motor area, M1）にも興奮性変化を及ぼすことを確認した。今後、実際に PD に対して SMA-QPS を行った場合に症状の改善が得られるかを確認するにあたり、第 3 章では SMA に対して QPS を行うことで、前述の FT, P-S に変化が生じるかをまず少数の健常成人を対象に検討することとした。

健常者で SMA に対する rTMS（SMA-rTMS）が上肢反復運動に与える影響を検討した先行研究は少ない。SMA-rTMS の影響を第 2～5 指の系列動作で評価した報告では、系列動作中に対側 SMA を高頻度 rTMS で刺激した場合に複雑な順序の運動ではエラーが増加したが、一定のリズムで母指をタッピングする単純な運動は rTMS による変化がなかった[128]。このように、運動（または課題）の種類によって SMA-rTMS による影響は異なる可能性がある。また、健常者の M1 に対する rTMS と FT の関係についてはいくつかの報告があり、M1 を 1Hz で低頻度刺激した場合には刺激と同側上肢でパフォーマンスが向上した（振幅が変わらず頻度が増加）とする報告[129]、1Hz で刺激した M1 と対側上肢のタッピングで運動が悪化した（インターバルが増加して遅くなる）とする報告[130]などがある。前者では刺激側 M1 からの脳梁を介した対側 M1 への抑制性投射が低頻度刺激により抑制されるためと考察され、後者では興奮性を低下させる低頻度刺激によって運動生成に重要な M1 が阻害されてパフォーマンスが低下したと考察されている。

これらの先行研究から、HC では FT や P-S といった単純な反復運動は SMA-QPS で変化しない可能性、パフォーマンスが変化する可能性、いずれも起こり得ると考えら

れる。特に M1-rTMS と FT に関する報告からは、第 2 章で刺激と同側の M1 興奮性を低下させた SMA-QPS50 は対側上肢の FT・P-S のパフォーマンスを低下させ、刺激と同側の上肢ではパフォーマンスを上昇させて、QPS5 はその逆の作用をもたらすのではないかと推測される。

3-2. 対象と方法

3-2-1. 対象

健常成人 6 名（女性 1 名，平均年齢 \pm 標準偏差：35.3 \pm 9.0）を対象とした。精神神経疾患の既往や TMS の禁忌項目[100] がないことにより健常者とし，更に両上肢の反復運動に支障をきたしうる外傷がない者を対象とした。参加者は検者の知人から募集を行った。全参加者について，ヘルシンキ宣言に基づく倫理基準に則り十分な確認の上で書面により同意を得た。実験プロトコルは東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（審査番号：11936-(2)）。

3-2-2. 実験デザイン

・ 刺激条件

第 2 章での SMA-QPS では QPS5 と QPS50 間で有意な差が見られたが，ベースラインとの比較で明確な有意差が見られる部分があったのは QPS50 であったため，M1-

QPS50, SMA-QPS50, SMA-Sham 刺激の 3 群比較を 4 日以上の間隔をあけて行った。

TMS に関する手法は第 2 章記載の方法に準じた。まず SMA の刺激部位を決定した。M1 をターゲットとするセッションでは SMA の同定は省略した。その後、右 FDI をターゲットとして左 M1 の hot spot を同定し、FDI の RMT, AMT, SI_{1mV} を決定した。その後、刺激強度を 90%AMT-FDI とした QPS50 を行った。QPS50 の刺激プロトコルも第 2 章と同一のものを用いた。参加者は全例右利きであり、SMA をターゲットとする場合は右左向きの誘導電流を用いて特に左 SMA をターゲットとした。M1 をターゲットとする場合は左 M1 をターゲットとし、hot spot を後外側から前内側 (posterior-to-anterior, PA) 方向に刺激するようにコイルを保持した。QPS 中、参加者はリクライニング椅子に座り安静を保つように指示をうけた。右 FDI に設置した Ag/AgCl 電極からの表面筋電図をオシロスコープで可視化して参加者に提示し、30 分間の QPS50 中は安静を保つようコントロールした。

・効果判定

QPS50 終了後から 10 分の間隔をあけ、第 1 章と同様の方法で FT と P-S の評価を行った。モーションキャプチャーを用いた FT, P-S の記録は、右手から開始して左右交互に FT を各 2 回、FT の最大振幅確認を各 1 回、P-S を各 2 回、P-S の最大振幅確認を各 1 回行った。記録上マーカーの記録の脱落がある場合には追加で測定を加えてから次に移った。記録したモーションキャプチャーデータは 1-2-5. と同様の方法で

処理して FT, P-S の運動特徴量を抽出した。

3-2-3. 統計学的解析

QPS に使用した項目 (RMT, AMT-FDI, AMT-TA, S_{IImV}) について one-way rmANOVA を用いて 3 条件間 (SMA-QPS50, M1-QPS50, SMA-Sham) での比較を行った。第 1 章に準じた方法で計測した FT, P-S での各項目に関しては, two-way rmANOVA (被験者内因子: 利き手 (利き手, 非利き手), QPS 部位 (SMA, M1, Sham)) を用いた。第 1 章での結果を踏まえ, 今回は下記の表の項目に関して比較を行った (表 18)。Two-way rmANOVA で利き手と QPS 部位に交互作用を認めた項目に関しては, QPS 部位毎に利き手の単純主効果に対応のある t 検定で確認し, 利き手・非利き手それぞれで QPS 部位の単純主効果を one-way rmANOVA で確認した。

rmANOVA を用いた解析において, Mauchly の球形検定で球面性の仮定が成り立たない場合は Greenhouse-Geisser の自由度の修正を行った。いずれも有意水準 <0.05 とした。Post hoc 解析には Bonferroni 法を用いることとした。

各データは統計解析ソフトウェア (SPSS version 25 for Windows, IBM, USA) を用いて解析した。

FT	PS
notch 数	notch 数
平均インターバル (s)	平均インターバル (s)
最大インターバル (s)	最大インターバル (s)
リズム (%)	リズム (%)
インターバル延長率② (%)	インターバル延長率② (%)
インターバル延長率③ (ms/回)	インターバル延長率③ (ms/回)
停止率 (%)	停止率 (%)
平均振幅 (標準化振幅)	平均回内量 (degree)
最大振幅 (標準化振幅)	最大回内量 (degree)
振幅ばらつき (%)	回内量ばらつき (%)
振幅減衰率② (%)	回内量減衰率② (%)
振幅減衰率③ (標準化振幅/回)	回内量減衰率③ (degree/回)
速度 RMS 平均 (m/s)	角速度 RMS 平均 (rad/s)
速度 RMS 最大 (m/s)	角速度 RMS 最大 (rad/s)
速度 RMS ばらつき (%)	角速度 RMS ばらつき (%)
速度 RMS 減衰率② (%)	角速度 RMS 減衰率② (%)
速度 RMS 減衰率③ (m/s/回)	角速度 RMS 減衰率③ (rad/s/回)

表 18 統計学的解析において QPS 部位間で比較した項目

3-3. 結果

いずれの参加者においても、TMS による有害事象は認めなかった。ベースラインにおける基礎測定値に関して、RMT-FDI, AMT-FDI, SI_{1mV} には各条件間で統計学的な有意差を認めなかった (表 19)。AMT-TA は M1-QPS50 では SMA の同定を省略したため測定しなかったが、SMA-QPS50 と SMA-Sham の条件間で one-way rmANOVA により有意差を認めた ($F_{(1,11)} = 5.53, p = 0.038$)。

N = 6	RMT (%MSO)	AMT (%MSO)	AMT-TA (%MSO)	SI _{1mV} (%MSO)
SMA-QPS50	48.7 ± 12.8	31.5 ± 4.8	56.8 ± 7.6	61.7 ± 21.7
M1-QPS50	49.2 ± 11.7	30.7 ± 3.9	—	62.0 ± 20.1
(SMA-)Sham	47.3 ± 9.5	31.2 ± 5.2	61.3 ± 10.6	58.2 ± 18.7

表 19 各刺激部位間でのベースラインにおける測定項目の値

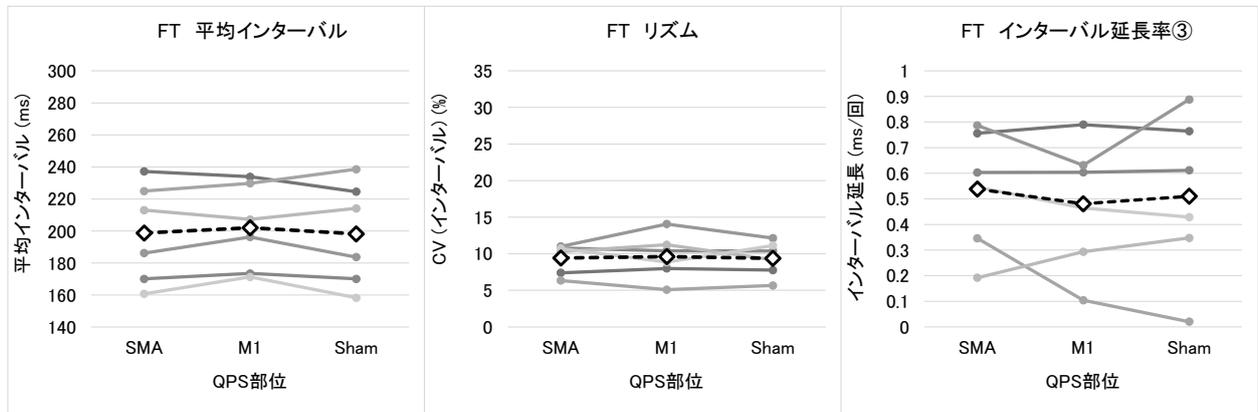
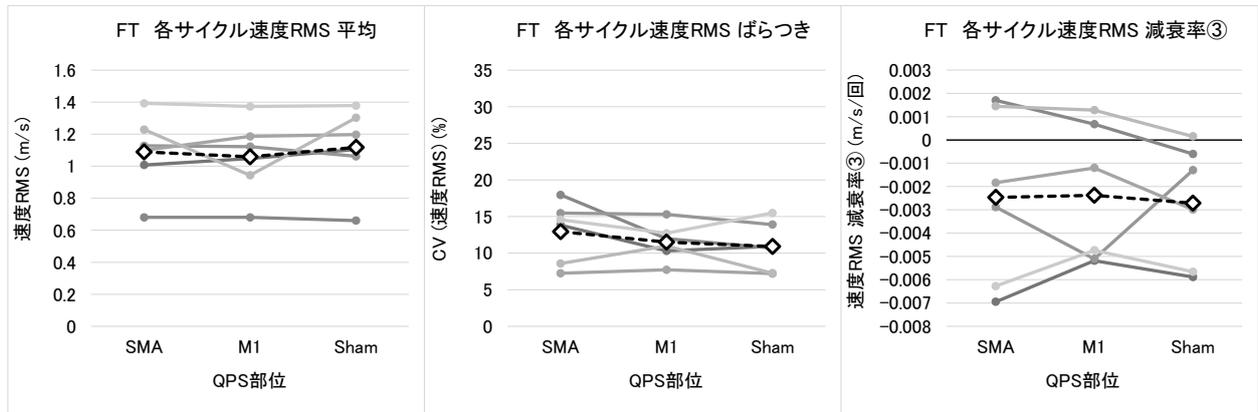
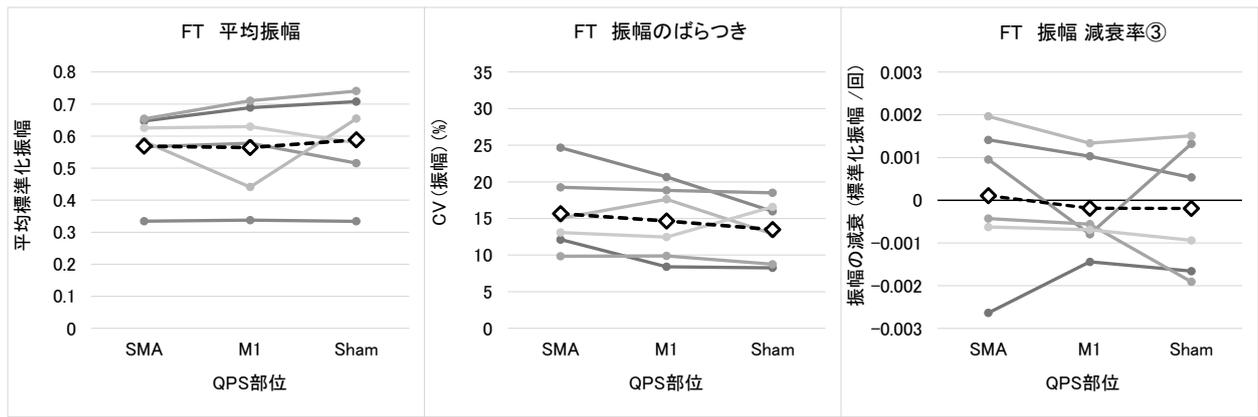
値は平均値 ± 標準偏差 で記載.

One-way rmANOVA での検討において, AMT-TA のみ有意差を認めた.

AMT-TA のみ SMA-QPS50 と SMA-Sham の 2 群間で比較を行った.

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold, SI_{1mV}: stimulation intensity set to evoke an approximately 1mV peak-to-peak amplitude, MSO: maximum stimulator output

各 QPS 刺激部位における, 利き手側での FT, P-S の測定項目の平均値と参加者毎の値の比較を図 31, 図 32 に示す. 今回の 6 名の健常者での結果においては, Sham と SMA または M1 を比較した場合に, 平均では明らかな変化はなく, 個別の反応も特定の傾向はない結果であった.

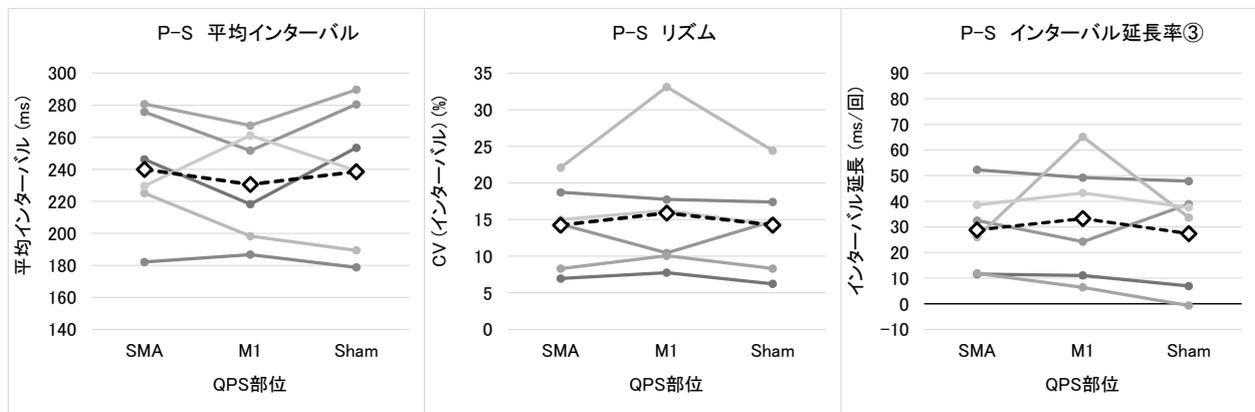
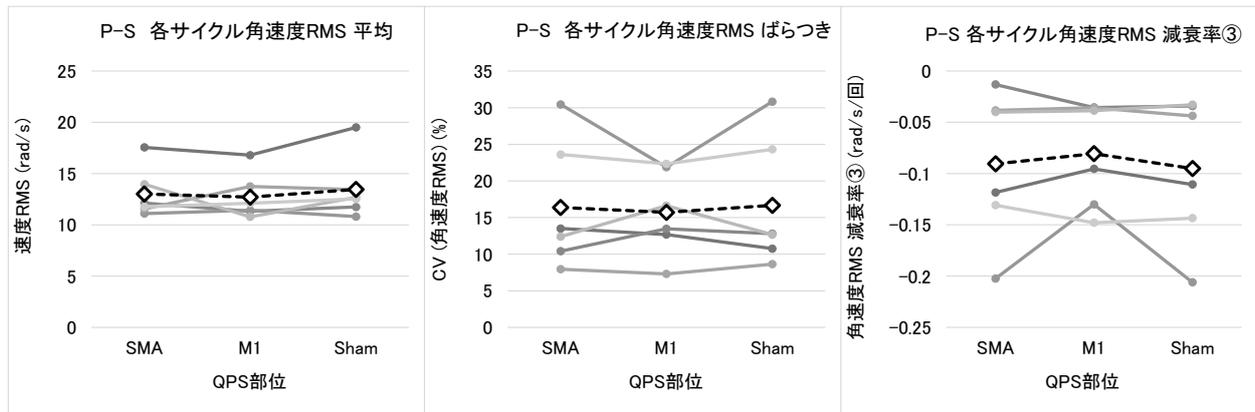
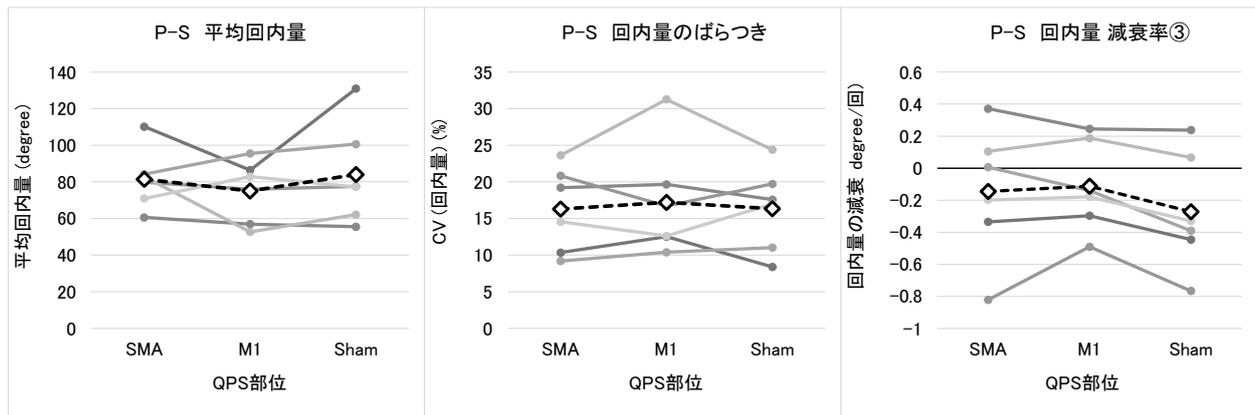


---◇--- mean

図 31 各刺激部位間での FT 測定項目の比較

利き手側での測定結果を提示.

ひし形と破線は全参加者の平均値を示し, 点と実践は各参加者の個別の結果を示している.



---◇--- mean

図 32 各刺激部位間での P-S 測定項目の比較

利き手側での測定結果を提示.

ひし形と破線は全参加者の平均値を示し, 点と実践は各参加者の個別の結果を示している.

FT, P-S それぞれについて、方法に記載した 17 項目を two-way rmANOVA で比較したところ、いずれも QPS 部位に有意な主効果を認めなかった。FT の平均インターバルの項目では、利き手の主効果 ($F_{(2,10)}=21.61, p=0.006$), 利き手と QPS 部位の交互作用 ($F_{(2,10)}=4.52, p=0.040$) を認めた。単純主効果の検定の結果、各 QPS 刺激部位において利き手の単純主効果を認めたが (Sham : $p=0.004$, M1 : $p=0.030$, SMA : $p=0.015$), 利き手に対する QPS の単純主効果は有意でなかった。FT の平均インターバル以外の項目では FT, P-S いずれも利き手と QPS 部位の交互作用は有意ではなかった。FT, P-S での two-way rmANOVA において利き手に有意な主効果を認めた項目を表 20 に示す。FT では利き手でのタッピングにおいてインターバルが短く、疲労による振幅の減少、インターバルの延長が少ない傾向にあった。一方、P-S では利き手側では回内量が少なく、角速度が遅い傾向にあった。

	利き手		非利き手		Two-way rmANOVA		
	mean	SD	mean	SD	df	F	P
FT							
平均インターバル (s)	0.200	0.012	0.211	0.010	1, 5	21.61	0.006
インターバル延長率③ (ms/回)	0.51	0.10	0.72	0.07	1, 5	7.74	0.039
振幅減衰率② (%)	-2.1	4.8	-8.2	5.8	1, 5	11.11	0.021
振幅減衰率③ (標準化振幅/回)	-0.0001	0.0005	0.0006	0.0006	1, 5	17.05	0.009
P-S							
平均回内量 (degree)	80.1	7.6	100.6	9.8	1, 5	32.05	0.002
最大回内量 (degree)	107.2	5.9	124.4	8.9	1, 5	21.6	0.006
回内量ばらつき (CV) (%)	16.6	2.5	13.0	2.2	1, 5	8.19	0.035
各サイクルの角速度 RMS 平均値 (rad/s)	13.1	1.0	14.7	1.0	1, 5	19.45	0.007
各サイクルの角速度 RMS 最大値 (rad/s)	17.1	1.1	18.5	1.3	1, 5	31.92	0.002

表 20 FT, P-S での two-way rmANOVA において利き手の主効果が有意であった項目

df: degree of freedom(自由度)(グループ間, グループ内), F: F 値(統計値), P: P 値.

FT: finger tapping, P-S: pronation-supination, CV: coefficient of variation, RMS: root mean square.

3-4. 考察

3-4-1. 今回の結果の解釈

本研究では、少数の健常成人での検討において利き手、非利き手間で差異のある項目をいくつか認めたが、SMA-QPS50によってFT、P-Sの各測定項目に有意な変化は認めなかった。

今回QPSがこれらの運動に与える影響を確認できなかった原因として下記の要因・限界が考えられる。1つは参加者数が解析の時点で6名と非常に少ないことで、この影響が大きかったものと考えられる。また、M1やSMAに対するQPSのresponder、non-responder[80][82]の確認を事前に行っていないため、参加者数が少ないことと相まって有意差のある結果とならなかった可能性が考えられる。2つ目は参加者が全員健常者であり、FT、P-Sのパフォーマンスが既に高く天井効果がある可能性である。第1章において、PDと同年代の健常者でも振幅、速度、インターバルといった多くの項目がPD-onよりもよいことを示したが、仮にさらにパフォーマンスを向上させる方向にQPSが作用する場合には健常者において天井効果で変化が生じない可能性は考えられる。軽度～中等度の障害のあるPDでは、QPSがこれらの運動に対して影響を与える場合には、改善・増悪のいずれにも変化する余地があり、効果を判断しやすい可能性がある。3つ目はQPS後の測定タイミングの問題が考えられる。rTMSによる修飾の効果は随意運動の影響を受けることが知られている（rTMSの種類や刺激間隔により与える影響は異なる）[98]。QPSにおいてこの随意運動の影響を検討した報告

では、QPS 終了直後に 1 Hz のリズムで手の開閉運動を繰り返した場合には QPS5・QPS50 の効果による MEP 変化が消失するのに対して、QPS 終了の 20 分後に反復運動をするとその後徐々に MEP 変化が減少するも、それは一時的で 1 時間後の時点では QPS による MEP 変化が保たれたことが示されている[98]。今回は QPS 終了後 10 分の時点で反復運動を開始しているため、前述の時間の中間に位置する。そのため、反復運動の繰り返し測定により QPS 効果が消失または減弱したため効果を確認しにくくなった、という可能性も考えうる。上記を踏まえ、実際にこれらの FT, P-S が障害されて動作緩慢のある PD 患者において、上肢運動記録タイミングの見直しの上でより参加者数を増やして、QPS が上肢の反復運動、動作緩慢に対して作用するかを評価していくことが望ましいと考えられた。

3-4-2. 結語

少数の健常者を対象に SMA, M1 に QPS50 を行い、上肢反復運動に与える効果を検討した。今回は QPS による上肢運動の変化は明らかでなかったが、参加者数が少数であったこと、健常者による天井効果の可能性があることなどいくつかの限界もあった。今後、PD 患者で更に多数例での検討が必要であると考えられる。

最終章：全体の考察

本研究では、第1章においてPDの上肢反復運動から動作緩慢を客観的に評価する手法の確立を行った。これまでによく検討されてきたFTと類似の特徴が前腕の回内回外運動(P-S)にもみられるが、P-Sがより動作緩慢における症状変化を反映しやすい可能性があることを明らかとした。また、複数の要素が同時に変化するため、それらを要約・統合して全体像を失わずに評価することが重要であると考えられた。第2章では健常者のSMAに対するQPSが、同側M1の興奮性をその刺激法に応じて促進性・抑制性の双方向に変化させることを示し、SMA-QPSがSMAの機能のみでなく直接刺激されていないM1の興奮性を変化させられることを明らかにした。第3章ではPDに対するSMA-QPSの前段階として、健常者に対するSMA-QPSが上肢反復運動のパフォーマンスに与える効果を検討した。今回の研究ではその影響を確認することができなかったが、前述の3-4-1.における考察の通り参加人数の問題など複数の限界による影響を強く受けた結果と考えられ、SMA-QPSを用いたrTMS治療の検討は今後も引き続き行う必要があると考える。

序文や第2章において述べてきたように、PDで見られるM1やSMAといった大脳皮質の活動性の異常は、それぞれの皮質領域の局所的な異常ではなく大脳皮質基底核回路等のネットワークレベルの障害を反映している可能性が考えられ、ネットワークの正常化が症状改善につながるものと推察される。rTMSにより刺激部位の大脳皮

質活動性を修飾することで関連領域のネットワーク障害を改善させ、治療的に作用することを期待してこれまでに治療研究が行われてきた。本邦での PD に対する rTMS 臨床試験はその刺激ターゲットを SMA としてきており[42][43][44]、本研究でも QPS による刺激部位として SMA を選択した。SMA が PD の rTMS 治療における刺激ターゲットとして期待されてきた理由は第 2 章の背景に述べた通り、①SMA は PD の病態と密接に関係する大脳皮質であり、②面積が狭いことから TMS 刺激による効果を全身に与えられる可能性があること、③SMA と M1 の機能的な結合が運動パフォーマンスと関連すること、である。

今後の展望として、実際に動作緩慢の症状を有する PD 患者において SMA-QPS が運動症状を改善させうるのかを検証し、治療適応についての検討を進めてたいと考えている。

結語

本研究での実験により、パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の動作緩慢の評価として、指タッピング (finger tapping, FT) 以外に上腕の回内回外運動 (pronation-supination, P-S) の客観的計測が有用である可能性を新規に報告し、補足運動野に対する单相性 4 連発磁気刺激法 (quadripulse stimulation, QPS) が一次運動野 (primary motor cortex, M1) の興奮性を修飾可能であることを示した。PD における機能障害は脳基底核、大脳皮質の局所の障害単独ではなく、各領域の機能的結合の障害を介して症状を来しているものと推察される。そのため、比較的狭い領域である補足運動野 (supplementary motor area, SMA) を反復経頭蓋磁気刺激により修飾することで、遠隔領域である M1 の興奮性を変化させたという結果は、SMA-QPS がそれらのネットワークの機能的結合を修飾可能である可能性を示唆する。少数の健常者に対して行った SMA-QPS では FT, P-S のパフォーマンスに有意な変化を認めなかったが、参加者が少ない影響、参加者が健常でかつ若年であり、パフォーマンスが高いことによる天井効果等の影響が大きかったものと考えられる。実際に PD 患者に対して SMA-QPS を施行し、今回行った客観的な FT, P-S の計測により動作緩慢等の運動症状に改善がみられるかを今後検討してゆく必要があると考えられた。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学教室の戸田達史先生、濱田雅先生、小玉聡先生、内科学専攻臨床病態検査医学教室の代田悠一郎先生、福島県立医科大学ヒト神経生理学講座の宇川義一先生に深謝いたします。

引用文献

- [1] 日本神経学会、「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会(編),“パーキンソン病診療ガイドライン2018,” 2018.
- [2] M. Yamawaki, M. Kusumi, H. Kowa, and K. Nakashima, “Changes in prevalence and incidence of Parkinson’s disease in Japan during a quarter of a century,” *Neuroepidemiology*, vol. 32, no. 4, pp. 263–269, 2009.
- [3] S. Lesage and A. Brice, “Parkinson’s disease: From monogenic forms to genetic susceptibility factors,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 18, no. R1, pp. 48–59, 2009.
- [4] H. Deng, P. Wang, and J. Jankovic, “The genetics of Parkinson disease,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 42, no. September 2017, pp. 72–85, 2018.
- [5] D. Chang *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 49, no. 10, pp. 1511–1516, 2018.
- [6] A. J. Hughes *et al.*, “A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson’s Disease Mini-Mental State examination⁶ and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition criteria. Dementia was defined as a Mini-Mental State examination score of less than 20,” 2015.
- [7] J. Jankovic, “Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, 2008.
- [8] R. B. Postuma *et al.*, “MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease,” *Mov.*

- Disord.*, vol. 30, no. 12, pp. 1591–1601, 2015.
- [9] R. Djaldetti, I. Ziv, and E. Melamed, “The mystery of motor asymmetry in Parkinson’s disease,” *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 9, pp. 796–802, 2006.
- [10] S. Y. Lim and A. E. Lang, “The nonmotor symptoms of Parkinson’s disease-An overview,” *Mov. Disord.*, vol. 25, no. SUPPL. 1, 2010.
- [11] M. Coelho and J. J. Ferreira, “Late-stage Parkinson disease,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 8, pp. 435–442, 2012.
- [12] G. E. Alexander, M. R. DeLong, and P. L. Strick, “Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. 1, pp. 357–81, 1986.
- [13] G. E. Alexander and M. D. Crutcher, “Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.,” *Trends Neurosci.*, vol. 13, no. 7, pp. 266–71, Jul. 1990.
- [14] M. R. DeLong and T. Wichmann, “Circuits and circuit disorders of the basal ganglia,” *Arch. Neurol.*, vol. 64, no. 1, pp. 20–24, 2007.
- [15] M. R. DeLong, “Primate models of movement disorders of basal ganglia origin,” *Trends Neurosci.*, vol. 13, no. 7, pp. 281–285, 1990.
- [16] C. Buhmann, V. Glauche, H. J. Stürenburg, M. Oechsner, C. Weiller, and C. Büchel, “Pharmacologically modulated fMRI - Cortical responsiveness to levodopa in drug-

- naive hemiparkinsonian patients,” *Brain*, vol. 126, no. 2, pp. 451–461, 2003.
- [17] C. Tessa *et al.*, “Decreased and increased cortical activation coexist in de novo Parkinson’s disease,” *Exp. Neurol.*, vol. 224, no. 1, pp. 299–306, 2010.
- [18] H. Yu, D. Sternad, D. M. Corcos, and D. E. Vaillancourt, “Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson’s disease,” *Neuroimage*, vol. 35, no. 1, pp. 222–33, Mar. 2007.
- [19] G. Deuschl *et al.*, “A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 9, pp. 896–908, 2006.
- [20] J. M. Bronstein *et al.*, “Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues,” *Arch. Neurol.*, vol. 68, no. 2, pp. 165–171, 2011.
- [21] A. Horn *et al.*, “Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson’s disease,” *Brain*, vol. 142, no. 10, pp. 3129–3143, 2019.
- [22] H. Mure *et al.*, “Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: Evidence for treatment-specific network modulation,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 8, pp. 2804–2813, 2012.
- [23] G. Goldberg, “Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses,” *Behav. Brain Sci.*, vol. 8, no. 4, pp. 567–588, 1985.
- [24] J. Tanji, “New concepts of the supplementary motor area,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 6, no. 6, pp. 782–787, 1996.

- [25] P. Nachev, C. Kennard, and M. Husain, “Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. 11, pp. 856–869, 2008.
- [26] D. Athauda and T. Foltynie, “The ongoing pursuit of neuroprotective therapies in Parkinson disease,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no. 1, pp. 25–40, 2015.
- [27] J. G. Nutt, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa,” *Mov. Disord.*, vol. 23, no. SUPPL. 3, pp. 580–584, 2008.
- [28] A. Antonini, E. Tolosa, Y. Mizuno, M. Yamamoto, and W. H. Poewe, “A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson’s disease,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 10, pp. 929–937, 2009.
- [29] S. P. Bratsos, D. Karponis, and S. N. Saleh, “Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials,” *Cureus*, vol. 10, no. 10, 2018.
- [30] K. A. Follett *et al.*, “Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 22, pp. 2077–2091, 2010.
- [31] F. M. Weaver *et al.*, “Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes,” *Neurology*, vol. 79, no. 1, pp. 55–65, 2012.
- [32] A. A. Othman *et al.*, “Jejunal Infusion of Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel Versus Oral Administration of Levodopa–Carbidopa Tablets in Japanese Subjects with Advanced Parkinson’s Disease: Pharmacokinetics and Pilot Efficacy and Safety,” *Clin.*

- Pharmacokinet.*, vol. 54, no. 9, pp. 975–984, 2015.
- [33] D. Nyholm *et al.*, “Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced parkinson’s disease patients,” *AAPS J.*, vol. 15, no. 2, pp. 316–323, 2013.
- [34] K. Wirdefeldt, P. Odin, and D. Nyholm, “Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson’s Disease: A Systematic Review,” *CNS Drugs*, vol. 30, no. 5, pp. 381–404, 2016.
- [35] U. Ziemann *et al.*, “Consensus: Motor cortex plasticity protocols,” *Brain Stimul.*, vol. 1, no. 3, pp. 164–182, 2008.
- [36] S. Rossi *et al.*, “Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 12, pp. 2008–2039, 2009.
- [37] A. Zanjani, K. K. Zakzanis, Z. J. Daskalakis, and R. Chen, “Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson’s disease: A quantitative review of the literature,” *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 6, pp. 750–758, 2015.
- [38] Y. H. Chou, P. T. Hickey, M. Sundman, A. W. Song, and N. K. Chen, “Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in parkinson disease: A systematic review and meta-analysis,” *JAMA Neurol.*, vol. 72, no. 4, pp. 432–440,

- 2015.
- [39] C. L. Chung and M. K. Y. Mak, “Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 4, pp. 475–487, 2016.
- [40] J. P. Lefaucheur *et al.*, “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS),” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 11, pp. 2150–2206, 2014.
- [41] J. P. Lefaucheur *et al.*, “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018),” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 131, no. 2, pp. 474–528, 2020.
- [42] M. Hamada *et al.*, “High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 11, pp. 1524–1531, 2008.
- [43] Y. Shirota, H. Ohtsu, M. Hamada, H. Enomoto, and Y. Ugawa, “Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: A randomized controlled study,” *Neurology*, vol. 80, no. 15, pp. 1400–1405, 2013.
- [44] 濱田雅, “パーキンソン病に対する 磁気刺激治療,” *Jpn J Rehabil Med*, vol. 56, no. 1, pp. 44–47, 2019.
- [45] C. Ramaker, J. Marinus, A. M. Stiggelbout, and B. J. van Hilten, “Systematic

- evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 17, no. 5, pp. 867–876, 2002.
- [46] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results," *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–2170, 2008.
- [47] C. G. Goetz, G. T. Stebbins, T. A. Chmura, S. Fahn, W. Poewe, and C. M. Tanner, "Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS)," *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 9, pp. 1190–1194, 2010.
- [48] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations.," *Mov. Disord.*, vol. 18, no. 7, pp. 738–50, Jul. 2003.
- [49] M. Bologna *et al.*, "Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease," *J. Neurol. Sci.*, vol. 369, pp. 286–291, 2016.
- [50] A. J. Espay, D. E. Beaton, F. Morgante, C. A. Gunraj, A. E. Lang, and R. Chen, "Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: A pilot study," *Mov. Disord.*, vol. 24, no. 7, pp. 1001–1008, 2009.
- [51] A. J. Espay *et al.*, "Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease.," *Mov. Disord.*, vol. 26, no. 14, pp.

- 2504–8, Dec. 2011.
- [52] H. Ling, L. A. Massey, A. J. Lees, P. Brown, and B. L. Day, “Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson’s disease,” *Brain*, vol. 135, no. 4, pp. 1141–1153, 2012.
- [53] M. Bologna *et al.*, “Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson’s disease,” *Brain*, vol. 141, no. 8, pp. 2432–2444, 2018.
- [54] M. Hamada, Y. Ugawa, and S. Tsuji, “High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson’s disease: Subanalysis of double-blind sham-controlled study,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 287, no. 1–2, pp. 143–146, 2009.
- [55] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, “Parkinsonism: onset, progression and mortality.,” *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–42, May 1967.
- [56] K. Kashihara *et al.*, “Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version,” *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 1, no. 3, pp. 200–212, 2014.
- [57] D. A. Heldman *et al.*, “The modified bradykinesia rating scale for Parkinson’s disease: reliability and comparison with kinematic measures.,” *Mov. Disord.*, vol. 26, no. 10, pp. 1859–63, Aug. 2011.
- [58] T. Endo, M. Yokoe, H. Fujimura, and S. Sako, “Novel Methods to Evaluate Symptoms

- in Parkinson's Disease – Rigidity and Finger Tappin,” *Diagnostics Rehabil. Park. Dis.*, 2011.
- [59] W. P. Teo, J. P. Rodrigues, F. L. Mastaglia, and G. W. Thickbroom, “Comparing kinematic changes between a finger-tapping task and unconstrained finger flexion-extension task in patients with Parkinson's disease,” *Exp. Brain Res.*, vol. 227, no. 3, pp. 323–331, 2013.
- [60] E. Růžička, R. Krupička, K. Zárubová, J. Rusz, R. Jech, and Z. Szabó, “Tests of manual dexterity and speed in Parkinson's disease: Not all measure the same,” *Park. Relat. Disord.*, vol. 28, pp. 118–123, 2016.
- [61] W. R. Gibb and A. J. Lees, “The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 51, no. 6, pp. 745–52, Jun. 1988.
- [62] R. Agostino, A. Berardelli, A. Currà, N. Accornero, and M. Manfredi, “Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease,” *Mov. Disord.*, vol. 13, no. 3, pp. 418–421, 1998.
- [63] R. Agostino, A. Currà, M. Giovannelli, N. Modugno, M. Manfredi, and A. Berardelli, “Impairment of individual finger movements in Parkinson's disease,” *Mov. Disord.*, vol. 18, no. 5, pp. 560–565, 2003.
- [64] R. C. Oldfield, “The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh

- inventory,” *Neuropsychologia*, vol. 9, no. 1, pp. 97–113, 1971.
- [65] G. T. Stebbins, C. G. Goetz, D. J. Burn, J. Jankovic, T. K. Khoo, and B. C. Tilley, “How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson’s disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson’s disease rating scale,” *Mov. Disord.*, vol. 28, no. 5, pp. 668–670, 2013.
- [66] J. C. van den Noort *et al.*, “Quantification of Hand Motor Symptoms in Parkinson’s Disease: A Proof-of-Principle Study Using Inertial and Force Sensors,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 45, no. 10, pp. 2423–2436, 2017.
- [67] J. Rusz *et al.*, “Comparative analysis of speech impairment and upper limb motor dysfunction in Parkinson’s disease,” *J. Neural Transm.*, vol. 124, no. 4, pp. 463–470, 2017.
- [68] J. Jankovic *et al.*, “Variable expression of Parkinson’s disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group.,” *Neurology*, vol. 40, no. 10, pp. 1529–34, Oct. 1990.
- [69] A. T. Barker, R. Jalinous, and I. L. Freeston, “Wireless light-weight IEC 61850 based loss of mains protection for smart grid,” *Lancet*, vol. 325, no. 8437, pp. 1106–1107, 1985.
- [70] R. Chen *et al.*, “Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial

- magnetic stimulation,” *Neurology*, vol. 48, no. 5, pp. 1398–1403, 1997.
- [71] A. Pascual-Leone, J. Valls-Solé, J. P. Brasil-Neto, A. Cammarota, J. Grafman, and M. Hallett, “Akinesia in Parkinson’s disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation.,” *Neurology*, vol. 44, no. 5, pp. 892–8, May 1994.
- [72] A. Berardelli *et al.*, “Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man,” *Exp. Brain Res.*, vol. 122, no. 1, pp. 79–84, 1998.
- [73] F. Maeda, J. P. Keenan, J. M. Tormos, H. Topka, and A. Pascual-Leone, “Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability,” *Exp. Brain Res.*, vol. 133, no. 4, pp. 425–430, 2000.
- [74] P. B. Fitzgerald, S. Fountain, and Z. J. Daskalakis, “A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, no. 12, pp. 2584–2596, 2006.
- [75] Y. Z. Huang, M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, and J. C. Rothwell, “Theta burst stimulation of the human motor cortex,” *Neuron*, vol. 45, no. 2, pp. 201–206, 2005.
- [76] G. W. Thickbroom, M. L. Byrnes, D. J. Edwards, and F. L. Mastaglia, “Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: A new technique for modulating synaptic plasticity,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, no.

- 1, pp. 61–66, 2006.
- [77] M. Hamada *et al.*, “Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation,” *J. Physiol.*, vol. 586, no. 16, pp. 3927–3947, 2008.
- [78] M. Hamada and Y. Ugawa, “Quadripulse stimulation - A new patterned rTMS,” *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 28, no. 4, pp. 419–424, 2010.
- [79] M. Hamada, N. Murase, A. Hasan, M. Balaratnam, and J. C. Rothwell, “The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity,” *Cereb. Cortex*, vol. 23, no. 7, pp. 1593–1605, 2013.
- [80] K. Nakamura *et al.*, “Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 6, pp. 859–866, 2016.
- [81] R. Hanajima *et al.*, “The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation,” *Exp. Brain Res.*, vol. 235, no. 7, pp. 2103–2108, 2017.
- [82] A. Tiksnadi, T. Murakami, W. Wiratman, H. Matsumoto, and Y. Ugawa, “Direct Comparison of Efficacy of the Motor Cortical Plasticity Induction and the Interindividual Variability between TBS and QPS,” *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 6, pp. 1824–1833, 2020.
- [83] F. Fregni, D. K. Simon, A. Wu, and A. Pascual-Leone, “Non-invasive brain

- stimulation for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of the literature," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, no. 12, pp. 1614–1623, 2005.
- [84] M. Yokoe *et al.*, "The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 47, pp. 72–78, 2018.
- [85] A. R. Mitz and S. P. Wise, "The somatotopic organization of the supplementary motor area: Intracortical microstimulation mapping," *J. Neurosci.*, vol. 7, no. 4, pp. 1010–1021, 1987.
- [86] M. Matelli, G. Luppino, and G. Rizzolatti, "Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey," *J. Comp. Neurol.*, vol. 311, no. 4, pp. 445–462, 1991.
- [87] I. Fried *et al.*, "Functional organization of human supplementary motor cortex studies by electrical stimulation," *J. Neurosci.*, vol. 11, no. 11, pp. 3656–3666, 1991.
- [88] G. Luppino, M. Matelli, R. Camarda, and G. Rizzolatti, "Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey," *J. Comp. Neurol.*, vol. 338, no. 1, pp. 114–140, 1993.
- [89] R. P. Dum and P. L. Strick, "Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere," *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 6, pp. 1375–1386, 2005.

- [90] N. Arai, M. K. Lu, Y. Ugawa, and U. Ziemann, “Effective connectivity between human supplementary motor area and primary motor cortex: A paired-coil TMS study,” *Exp. Brain Res.*, vol. 220, no. 1, pp. 79–87, 2012.
- [91] P. E. Green, M. C. Ridding, K. D. Hill, J. G. Semmler, P. D. Drummond, and A. M. Vallence, “Supplementary motor area—primary motor cortex facilitation in younger but not older adults,” *Neurobiol. Aging*, vol. 64, pp. 85–91, 2018.
- [92] G. Koch *et al.*, “rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease,” *Neurology*, vol. 65, no. 4, pp. 623–625, 2005.
- [93] L. Brusa *et al.*, “Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson’s disease,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, no. 9, pp. 1917–1921, 2006.
- [94] Y. H. Kim *et al.*, “Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke,” *Stroke*, vol. 37, no. 6, pp. 1471–1476, 2006.
- [95] V. López-Alonso, B. Cheeran, D. Río-Rodríguez, and M. Fernández-Del-Olmo, “Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms,” *Brain Stimul.*, vol. 7, no. 3, pp. 372–380, 2014.
- [96] J. F. M. Müller-Dahlhaus, Y. Orekhov, Y. Liu, and U. Ziemann, “Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired

- associative stimulation,” *Exp. Brain Res.*, vol. 187, no. 3, pp. 467–475, 2008.
- [97] M. C. Ridding and U. Ziemann, “Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects,” *J. Physiol.*, vol. 588, no. 13, pp. 2291–2304, 2010.
- [98] S. Kadowaki, H. Enomoto, T. Murakami, S. Nakatani-Enomoto, S. Kobayashi, and Y. Ugawa, “Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 2, pp. 1568–1573, 2016.
- [99] S. Simeoni *et al.*, “Effects of Quadripulse Stimulation on Human Motor Cortex Excitability: A Replication Study.,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 1, pp. 148–50, 2016.
- [100] S. Rossi *et al.*, “Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines,” *Clin. Neurophysiol.*, no. xxxx, 2020.
- [101] P. M. Rossini *et al.*, “Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 91, no. 2, pp. 79–92, 1994.
- [102] K. Matsunaga, A. Maruyama, T. Fujiwara, R. Nakanishi, S. Tsuji, and J. C. Rothwell, “Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area,” *J. Physiol.*, vol. 562, no. 1, pp. 295–306, 2005.

- [103] Y. Terao *et al.*, “Interhemispheric transmission of visuomotor information for motor implementation,” *Cereb. Cortex*, vol. 15, no. 7, pp. 1025–1036, 2005.
- [104] Y. Terao *et al.*, “Modifying the cortical processing for motor preparation by repetitive transcranial magnetic stimulation,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 9, pp. 1556–1573, 2007.
- [105] M. C. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Fervert A, Wroe S, Asselman P, “Corticocortical inhibition in human motor cortex,” *J. Physiol.*, vol. 471, pp. 501–519, 1993.
- [106] V. Di Lazzaro *et al.*, “Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. 5, pp. 794–799, 2000.
- [107] T. V. Ilić, F. Meintzschel, U. Cleff, D. Ruge, K. R. Kessler, and U. Ziemann, “Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: The dimension of stimulus intensity,” *J. Physiol.*, vol. 545, no. 1, pp. 153–167, 2002.
- [108] U. Ziemann, R. Chen, L. G. Cohen, and M. Hallett, “Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex,” *Neurology*, vol. 51, no. 5, pp. 1320–1324, 1998.
- [109] R. Chen *et al.*, “The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, no. 3, pp. 504–532,

- 2008.
- [110] V. Rizzo *et al.*, “Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS,” *J. Physiol.*, vol. 554, no. 2, pp. 483–495, 2004.
- [111] F. Gilio, V. Rizzo, H. R. Siebner, and J. C. Rothwell, “Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex,” *J. Physiol.*, vol. 551, no. 2, pp. 563–573, 2003.
- [112] N. Arai *et al.*, “State-dependent and timing-dependent bidirectional associative plasticity in the human SMA-M1 network,” *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 43, pp. 15376–15383, 2011.
- [113] M. Hamada *et al.*, “Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area,” *J. Physiol.*, vol. 587, no. 20, pp. 4845–4862, 2009.
- [114] Y. Shirota, R. Hanajima, S. Ohminami, R. Tsutsumi, Y. Ugawa, and Y. Terao, “Supplementary motor area plays a causal role in automatic inhibition of motor responses,” *Brain Stimul.*, vol. 12, no. 4, pp. 1020–1026, 2019.
- [115] T. Shimizu *et al.*, “Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning,” *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 1, pp. 229–238, 2020.
- [116] O. Rascol *et al.*, “Supplementary and Primary Sensory Motor Area Activity in Parkinson’s Disease: Regional Cerebral Blood Flow Changes During Finger

- Movements and Effects of Apomorphine,” *Arch. Neurol.*, vol. 49, no. 2, pp. 144–148, 1992.
- [117] B. Haslinger *et al.*, “Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson’s disease before and after levodopa,” *Brain*, vol. 124, no. 3, pp. 558–570, 2001.
- [118] T. Eckert, T. Peschel, H. J. Heinze, and M. Rotte, “Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements,” *J. Neurol.*, vol. 253, no. 2, pp. 199–207, 2006.
- [119] E. D. Playford, I. H. Jenkins, R. E. Passingham, J. Nutt, R. S. J. Frackowiak, and D. J. Brooks, “Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson’s disease: A positron emission tomography study,” *Ann. Neurol.*, vol. 32, no. 2, pp. 151–161, 1992.
- [120] W. Strube, T. Bunse, B. Malchow, and A. Hasan, “Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation,” *Neural Plast.*, vol. 2015, 2015.
- [121] B. Cheeran *et al.*, “A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS,” *J. Physiol.*, vol. 586, no. 23, pp. 5717–5725, 2008.
- [122] N. Arai *et al.*, “Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 10, pp.

- 2227–2233, 2007.
- [123] K. Nakamura *et al.*, “Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 6, pp. 859–866, 2016.
- [124] T. D. Sanger, R. R. Garg, and R. Chen, “Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex,” *J. Physiol.*, vol. 530, no. 2, pp. 307–317, 2001.
- [125] L. Roshan, G. O. Paradiso, and R. Chen, “Two phases of short-interval intracortical inhibition,” *Exp. Brain Res.*, vol. 151, no. 3, pp. 330–337, 2003.
- [126] Z. J. Daskalakis, G. O. Paradiso, B. K. Christensen, P. B. Fitzgerald, C. Gunraj, and R. Chen, “Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans,” *J. Physiol.*, vol. 557, no. 2, pp. 689–700, 2004.
- [127] M. I. Garry and R. H. S. Thomson, “The effect of test TMS intensity on short-interval intracortical inhibition in different excitability states,” *Exp. Brain Res.*, vol. 193, no. 2, pp. 267–274, 2009.
- [128] C. Gerloff, B. Corwell, R. Chen, M. Hallett, and L. G. Cohen, “Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences,” *Brain*, vol. 120, no. 9, pp. 1587–1602, 1997.
- [129] M. Dafotakis, C. Grefkes, L. Wang, G. R. Fink, and D. A. Nowak, “The effects of 1 Hz rTMS over the hand area of M1 on movement kinematics of the ipsilateral hand,” *J. Neural Transm.*, vol. 115, no. 9, pp. 1269–1274, 2008.

- [130] L. Jäncke, H. Steinmetz, S. Benilow, and U. Ziemann, “Slowing fastest finger movements of the dominant hand with low-frequency rTMS of the hand area of the primary motor cortex,” *Exp. Brain Res.*, vol. 155, no. 2, pp. 196–203, 2004.