

研究助成

歩行の自動性の破綻に関わる神経基盤の同定：

脳の各システムの障害と加齢の影響

服部高明

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学分野

【背景】

ヒト二足歩行は、筋トーンスや姿勢制御といった複雑な運動制御の上に成り立っており、その神経基盤の解明は、未だ不十分である。加齢によって複雑な歩行制御が困難となり、転倒が増加することは周知の事実だが、近年の高齢者における歩行解析の結果、歩幅、歩隔、歩行周期時間などの変動性が増大していることが明らかになっている。これは学習した歩行の自動性が破綻していることを示しており、その破綻の程度が転倒と密接に関わることが議論されている。一方、中枢神経疾患のある患者では転倒の危険性はなお高いが、大脳基底核が障害されるパーキンソン病では、歩行の自動性の破綻が転倒のリスクであることが知られている。

加齢に伴う中枢神経系の変化として、ドパミン神経はほぼ直線的に減少(10年間で6.6%)し、パーキンソン症状出現時には40%、診断時には30%程度にまで減少している。従って、高齢になるほどパーキンソン病の発症率は高まり、仮に120歳まで生きた場合、ほぼ全員がパーキンソン病を発症すると言われている。また、大脳皮質神経細胞も、加齢によって年約1%ずつ減少していき、歩行に関わる運動野、補足運動野を含む前頭葉が最も影響を受ける。このように、加齢性変化は神経変性疾患における障害部位と共通しており、特異的な脳のシステムが障害された患者群と加齢性変化と比較して解析を行うことで、歩行の自動性に関わる神経基盤や加齢による寄与を明らかにすることができる。

パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD) は、主として黒質線条体系のドパミン神経細胞の変性により発症する。PDの歩行障害として、小刻み歩行になったり、すくみ足が出現したり、一歩毎の歩行パターンの変動が大きくなるなど、多彩な障害が知られている。なかでも、歩行の変動性の増加は、歩行の自動性の指標と考えられている。変動性の増加は転倒のリスクとの関連が示されており、臨床的にも重要な指標である。

健常者では歩行は自動的におこなわれるが、PD患者では、代償的に注意機能などの認知機能を用いて歩行を制御する結果、変動性が増加しており、自動性が障害されていることが考えられる。線条体は運動の自動化に関わっているが、PD患者ではどの領域が渉外されることが、歩行の自動性の障害に関わっているかは分かっていない。これまで、PD患者での歩行の自動性の障害を評価した論文はない。

今日、線条体内のドパミン作動性神経の脱落の程度を、神経前終末のドパミントラスポー

ター(dopamine transporter: DAT)に結合する [123I]-FP-CIT を使用した DAT-SPECT 画像を用いて定量化することができる。

本研究では、PD 患者の歩行の自動性と DAT-SPECT による線条体ドパミン神経脱落の関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】

1. 対象者

東京医科歯科大学医学部附属病院の神経内科外来を受診、または入院した未治療の PD 患者の患者を対象として、症例登録を前向きに行った。健常人も対象とした。

2. 歩行解析

被験者は、WALK-MATE®を用いて加速度計、角速度計を内臓した小型センサーを両足首と腰にベルトで固定し、15メートルの距離をなるべく速い速度で歩行する中で歩行計測を行った。さらに、歩行と同時に認知タスク（500からのserial7）を行う二重課題を行った。WALK-MATE®のタブレットを用いて、歩行の代表的な指標であるストライド長、ストライド周期、ストライド速度を計測した。歩行の自動性の指標として、上記のそれぞれの歩行パラメータにおける変動係数を算出した(変動係数(%)=100x 標準偏差 / 平均)、二重課題を行うことに対して発生するコストの評価として、二重課題条件下と単純歩行のときの歩行パラメータの変化量を {100 x (二重課題施行時の指標-単純歩行施行時の指標) / 単純歩行施行時の指標} の絶対値として算出した。

なお、PD 患者ではレボドパ 100mg を静脈内に投与して、投与前後で歩行解析、パーキンソン症状を評価した。

3. 脳画像撮像取得及び画像解析

脳の形態学的評価のために、シーメンス社の 3.0 テスラ MRI (MAGNETOM Spectra)を用いて、3次元 T1 強調画像を撮像した。DAT-SPECT 画像は PD 患者のみに施行し、画像解析ソフトウェア(FreeSurfer、FSL)を用いて DAT-SPECT 画像の空間的標準化を行った。線条体を機能的に分割するために、Oxford-GSK-Imanova Striatal Connectivity Atlas を用いた。この三領域は、線条体が、運動感覚に関わる大脳皮質、遂行機能に関わる大脳皮質、辺縁系に関わる大脳皮質と構造的に結合している領域であり、この 3 領域を関心領域として定量化に使用した。

4. 統計解析

線条体の 3 つの関心領域の DAT uptake 値と各歩行指標の相関関係をスピアマンの順位相関係数を用いて評価した。False Discovery Rate によって多重比較補正を行った。統計画像解析は、画像解析ソフトの AFNI の 3dttest++を用いて線条体内のみににおいて DAT uptake 値と各歩行指標が有意に相関している領域を同定した。統計画像解析における有意基準は、AFNI のプログラム 3dClustSim に基づいて、 $P < 0.0005$ かつクラスターサイズが 5 ボクセル以上の領域とした。

【結果】

研究への導入基準、除外基準に基づいて、21 名の未治療 PD 患者と、年齢と性別をマッチングさせた 12 名の健常者を研究対象とした (TABLE 1、参照文献 1 より引用)。PD 患者群

では、健常者群と比較して、有意にストライド長が短縮、ストライド周期は延長、歩行速度が減少、ストライド長 CV 値の上昇していた。二重課題では、ストライド長とストライド速度におけるコストが、PD 患者群で健常者群より有意に高値であった (TABLE 2、参考文献 1 より引用)。PD 患者へのレボドパの投与により、ストライド長とストライド速度、およびそれぞれの変動係数は有意に改善した。

TABLE 1. Characteristics of the participants and DAT uptake values

Characteristic	PD, n = 21	HC, n = 12	P Value
Age, y, mean (SD)	71.6 (5.6)	70.1 (7.4)	0.520
Sex, % male	52.4	50.0	0.895
MoCA-J, mean (SD)	24.4 (3.2)	25.7 (2.5)	0.267
Disease duration, y, mean (SD)	2.2 (1.9)	—	—
Hoehn and Yahr stage, mean (SD)	1.4 (0.7)	—	—
Lateralization, R/L	8/13	—	—
MDS-UPDRS part III total score, mean (SD)	25.9 (13.1)	—	—
Average uptake value of DAT-SPECT, mean (SD)			
Sensorimotor region of the striatum R	0.84 (0.47)	—	—
Sensorimotor region of the striatum L	0.76 (0.36)	—	—
Executive region of the striatum R	1.50 (0.47)	—	—
Executive region of the striatum L	1.50 (0.47)	—	—
Limbic region of the striatum R	1.39 (0.35)	—	—
Limbic region of the striatum L	1.34 (0.37)	—	—

DAT, dopamine transporter; PD, Parkinson's disease; HC, healthy control; SD, standard deviation; MoCA-J, Montreal Cognitive Assessment-Japan; R, right; L, left; MDS-UPDRS part III, the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; SPECT, single-photon emission computed tomography.

TABLE 2. Gait variables in HCs and patients with PD

Gait variable	PD, n = 21	HC, n = 12	P Value
Stride length			
Mean bilateral stride lengths, m	1.31 (0.21)	1.55 (0.15)	0.004
Mean bilateral CV of stride length, %	2.76 (0.72)	1.60 (0.25)	0.006
Mean bilateral stride lengths (dual task), m	1.08 (0.27)	1.44 (0.22)	<0.001
Dual-task cost of stride length, %	17.9 (12.0)	7.5 (9.6)	0.020
Stride duration			
Mean bilateral stride durations, ms	878 (75)	820 (73)	0.048
Mean bilateral CV of stride duration, %	2.47 (1.05)	2.18 (0.53)	0.392
Mean bilateral stride durations (dual task), ms	1050 (145)	906 (103)	0.007
Dual-task cost of stride duration, %	18.9 (12.7)	11.1 (11.2)	0.100
Stride velocity			
Mean bilateral stride velocities, m/s	1.52 (0.31)	1.91 (0.27)	0.001
Mean bilateral CV of stride velocity, %	3.41 (1.13)	2.82 (0.52)	0.112
Mean bilateral stride velocities (dual task), m/s	1.07 (0.37)	1.61 (0.28)	<0.001
Dual-task cost of stride velocity, %	29.5 (15.8)	15.9 (12.8)	0.020

Data are mean (standard deviation). P values <0.05 are shown in bold italics. PD, Parkinson's disease; HC, healthy control; CV, coefficient of variation.

線条体内の 3 つの関心領域内の DAT uptake の平均値と各歩行指標との相関関係を評価した結果を TABLE 3 (参考文献 1 より引用) にまとめた。その中で、ストライド長の変動係数は、線条体内の遂行機能領域の平均の DAT uptake 値と有意に負の相関をしていた。その散布図を Fig 1 (参考文献 1 より引用) に示す。

TABLE 3. Spearman's correlation analysis examining relationship between gait variables and dopamine transporter uptake in Parkinson's disease

Gait variable	R or L	Sensorimotor		Executive		Limbic	
		r	P value*	r	P value*	r	P value*
Stride length							
Mean bilateral stride lengths	R	-0.235	0.559	-0.131	0.815	-0.288	0.457
	L	-0.230	0.559	0.138	0.815	-0.079	0.903
Mean bilateral CV of stride length	R	-0.450	0.186	-0.625	0.036	-0.601	0.048
	L	-0.560	0.071	-0.649	0.036	-0.448	0.186
Stride duration							
Mean bilateral stride durations	R	-0.224	0.559	-0.308	0.417	0.031	0.903
	L	-0.026	0.903	-0.373	0.245	-0.110	0.841
Mean bilateral CV of stride duration	R	-0.375	0.245	-0.251	0.559	0.073	0.903
	L	-0.058	0.903	-0.110	0.841	-0.052	0.903
Stride velocity							
Mean bilateral stride velocities	R	0.053	0.903	0.213	0.574	-0.026	0.903
	L	-0.029	0.903	0.439	0.186	0.200	0.598
Mean bilateral CV of stride velocity	R	-0.390	0.245	-0.505	0.119	-0.383	0.245
	L	-0.238	0.559	-0.511	0.119	-0.377	0.245

R, right; L, left; sensorimotor, the sensorimotor region of the striatum; executive, the executive region of the striatum; limbic, the limbic region of the striatum; CV, coefficient of variation.

*False Discovery Rate-adjusted P value. False Discovery Rate-adjusted P values <0.05 are shown in bold italics.

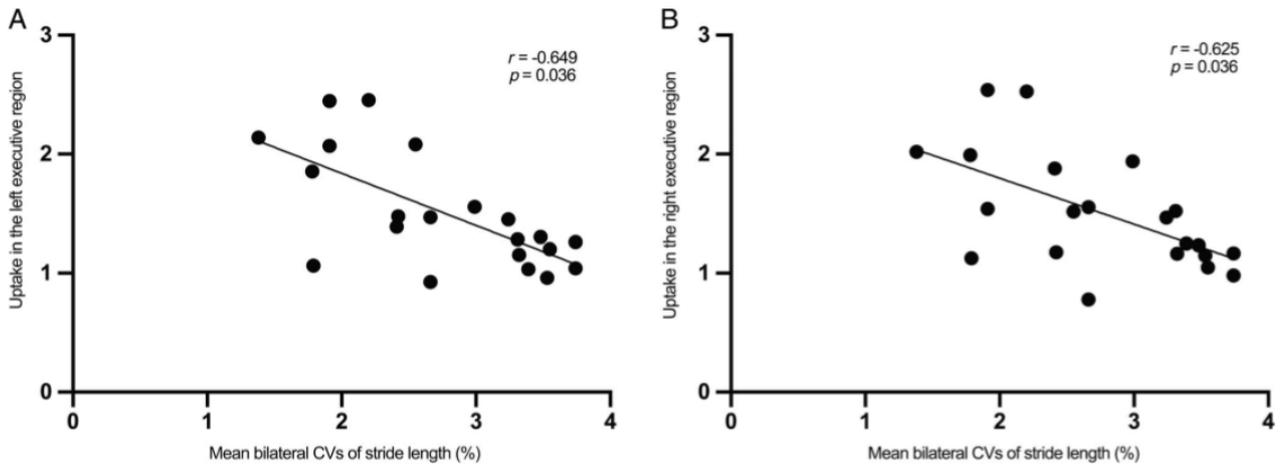


FIG. 1. Correlation between the mean bilateral CV of stride length and dopamine transporter uptake in the left (A) and right (B) executive regions of the striatum. CV, coefficient of variation.

画像統計解析では、ストライド長の変動係数が、線条体内の前内側領域の DAT uptake 値と有意に負の相関をした (Fig 2、参照文献 1 より引用)。この領域は、関心領域として定義した遂行機能領域内に位置している。

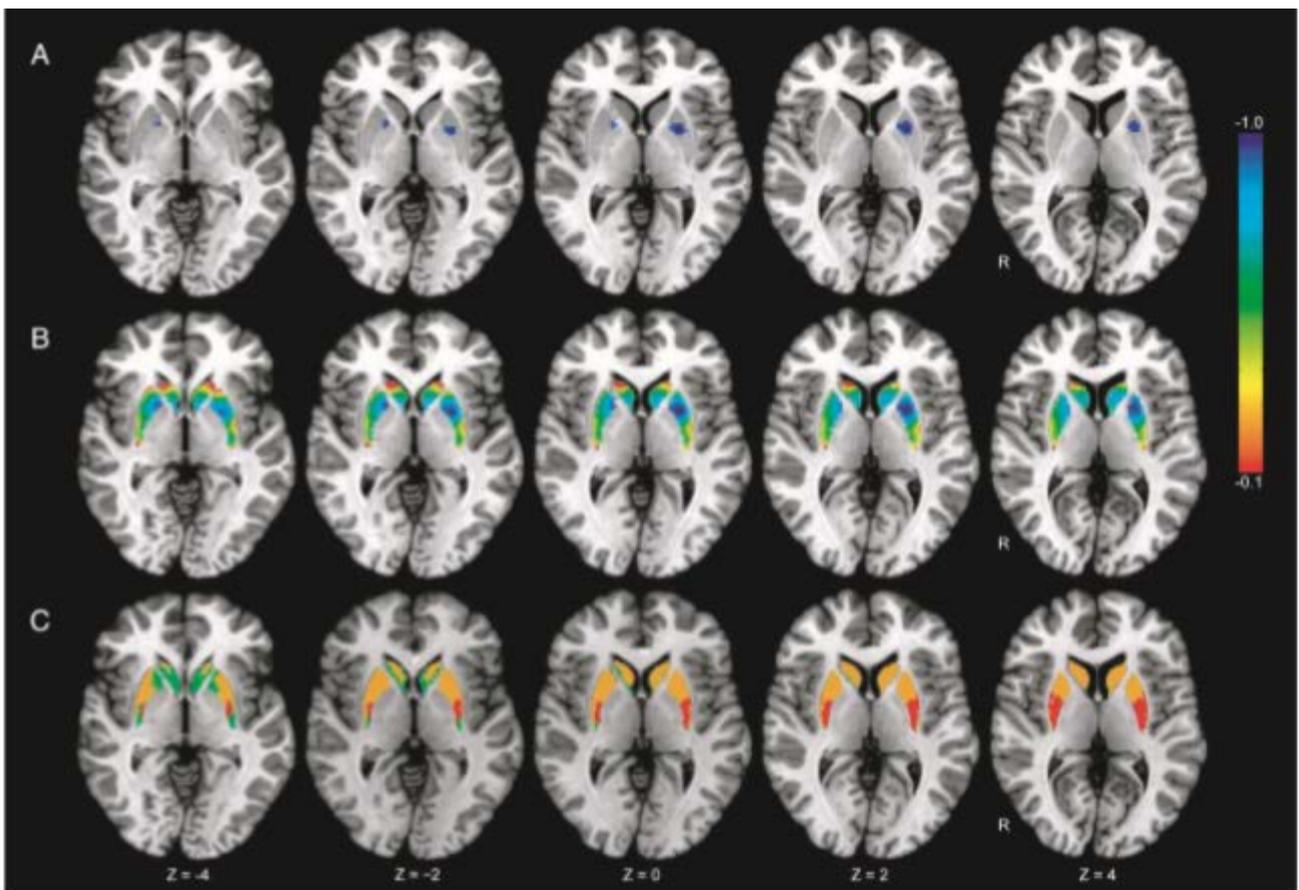


FIG. 2. Voxel-based correlation analysis between dopamine transporter uptake and the mean bilateral coefficient of variation of stride length. The results were overlaid onto a Montreal Neurological Institute standard brain (MNI_caez_N27). (A) Areas that significantly correlated with the mean bilateral coefficient of variation of stride length, thresholded by $P < 0.0005$ ($r < -0.692$) and voxel size > 5 , are shown. (B) Correlation coefficient map is shown without thresholding. (C) Three regions of the striatum according to the Oxford-GlaxoSmithKline (GSK)-Imanova Striatal Connectivity Atlas. Red, orange, and green colors represent the sensorimotor, executive, and limbic regions of the striatum, respectively. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

【考察】

本研究は、線条体の前内側部のドパミン神経脱落が、PD 患者の歩行の自動性の障害と関係することを初めて証明した。歩行解析の結果、未治療の PD 患者において、歩行の自動性を示唆するストライド長の変動係数が増大し、二重課題のコストも健常人よりも高いことを確認した。関心領域を用いた相関解析では、ストライド長の変動係数の増大は、線条体内の遂行機能領域のドパミン神経脱落の程度との相関していた。このことより、線条体内の遂行機能領域のドパミン神経脱落が PD 患者の歩行の自動性の障害に関わることが示された。

Wu らは、訓練によって手指運動の自動化を起こさせて、それに伴っておきる脳内の賦活領域を報告した（参照文献 2）。健常人では、手指運動の学習を開始した初期の段階では線条体の遂行機能領域に当たる被殻前方部が賦活するが、運動が自動化された段階では運動感覚領域に当たる被殻後部が賦活された。一方で、PD 患者では趣旨運動が自動化された段階で、線条体内の遂行機能領域である被殻の前内側部が健常人よりも賦活されることが報告されている。この領域は、本研究で歩行自動化の障害と関連が示された線条体前内側部と位置が近接していた。

本研究と Wu らの報告を踏まえて、我々は下記のように考察する。健常人では、被殻の前部は運動学習の初期に必要な領域であるが、学習が進んで自動されるようになると被殻の後部がその中心的な役割を担うようになる。しかしながら、PD 患者では、被殻後部からドパミン神経脱落が起きることが知られており、被殻後部すなわち運動感覚領域が十分に機能できないことが考えられる。そこで、PD 患者では運動が自動化される際に、線条体の遂行機能領域が機能が必要になるのではないかと考える。つまり、病初期から障害される運動感覚領域の機能障害を補うために、解剖学的に近接し、比較的にドパミン投射が残されている線条体の遂行機能領域が機能的に代償をするのではないかと考える。その結果として、遂行機能領域のドパミン投射の低度がストライド長の変動係数に相関したと考える。しかし、遂行機能領域の PD 患者への患者の歩行の自動性を保っているが、そのドパミン神経脱落がさらに進行してくると、歩行の自動性も破綻し、ストライド長の変動係数が増加すると考察した。

他方で、ストライド長の変動係数以外の歩行指標は DAT uptake 値と相関していなかった。この結果は、先行報告でも DAT uptake 値はストライド長などの代表的な歩行指標とは相関しないとされており、一致している。その理由としては、歩行には、ドパミンのみならず、アセチルコリンなどの他の神経伝達物質や大脳のネットワークによる代償過程なども入るために、単純には DAT uptake 値とは相関していないことを考える。

本研究の限界としては、ドパミン以外の神経伝達物質を評価していないこと、大脳ネットワークの関与などを同時に評価していないことが挙げられる。これらを包括的に評価した研究の将来的に必要である。

【結論】

本研究より、未治療 PD 患者において、線条体の遂行機能領域のドパミン神経脱落の程度が、歩行の自動性の障害の指標である歩行の変動性と相関することを示した。健常人では、被殻後部に当たる被殻の運動感覚領域が歩行の自動性に重要な役割を果たしていると考え

られる。しかし、同部位は、PD の病初期から障害される場所であり、PD 患者では、解剖学的に近接する遂行機能領域が、機能的に運動感覚領域を代償して、歩行の自動性を保っていると考察する。線条体の遂行機能領域のドパミン神経脱落が進行すると、代償機構も破綻し、歩行の自動性が障害されることが示唆された。

【参照文献】

1. Hirata K, Hattori T, Kina S, Chen Q, Ohara M, Yokota T. Striatal Dopamine Denervation Impairs Gait Automaticity in Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*. 2020. doi: 10.1002/mds.28024. Online ahead of print.
2. Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 82:226–234. 2015