

## 原 著

## パーキンソン病患者における手指対立運動課題 をもちいた機能的MRIによる運動関連領野の機能検討

三隅俊吾

山口大学医学部高次統御系・神経内科学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

**Key words :** 機能的MRI, パーキンソン病, 補足運動野, 外的リズム, 内的リズム

### 和文抄録

パーキンソン病患者7名, 正常7名に対し右手指対立運動を課題とした機能的MRIを用い, 外的リズム・内的リズムの脳機能への影響を検討した。パーキンソン病群・正常群とも一次感覚運動野・補足運動野・両側小脳半球の賦活を認めた。パーキンソン病群では正常群に比較し一次感覚運動野・補足運動野・小脳半球の機能低下を認めた。パーキンソン病群の補足運動野は外的リズムに比較し内的リズムにより活動が改善する傾向にあった。パーキンソン病患者では外的リズムによる運動誘発と同様, 学習された内的リズムが補足運動野機能改善に有用な可能性がある。

### はじめに

パーキンソン病は黒質の神経細胞脱落によりドーパミン系ニューロンの機能障害をきたし, 種々の運動障害をきたす錐体外路疾患である。振戦・寡動・筋強剛・姿勢反射障害が主症状で, 症状出現に大脳基底核群ネットワークの機能異常が関与している<sup>1)</sup>。脳機能画像検査の発展に伴い大脳基底核群のみならず, 大脳皮質機能異常が示唆され, 補足運動野の機能低下の報告が見られる<sup>2-5)</sup>。

パーキンソン病患者の寡動が外的リズムを運動の

引き金合図とすることにより, 改善することは矛盾性運動としてよく知られているがその機序は不明である。さらに外的リズムのみならず学習後の内的リズムにより寡動が回復するとの報告があるが<sup>6)</sup>, これらのリズムの役割の差異についても詳細は不明である。

一方, 機能的MRIは脳神経活動に伴った血流の変化をMRI信号の変化としてとらえ, 脳の活動が間接的に観察できるモダリティーである。大脳などの中枢神経系の働きや感情などの心の働きを非侵襲的に繰り返し観察でき, MRIに特有の高い空間的, 時間的分解能と非侵襲性によって, 大脳生理学, 認知科学, 神経心理学などの幅広い分野で利用されるようになってきている。

今回我々は手指対立運動課題を用いた機能的MRIをパーキンソン病患者群・正常者群にて行い, 外的リズム・内的リズムがパーキンソン病患者の補足運動野など運動関連領野の機能に与える影響について検討したので報告する。

### 対 象

パーキンソン病患者7名(男2名, 女5名, 年齢52~73歳)(表1), 正常7名(男7名, 年齢27~39歳)(表2)。パーキンソン病は, いずれも, 寡動・筋強剛・振戦・姿勢反射障害の4徴候のうち3徴候以上を認め, 明らかにL-DOPAが有効な症例として, 頭部MRIにて極端な脳萎縮・白質病変を呈す症例は

平成17年1月31日受理

症例	年齢 歳	性	重症度 Yahr	経過 年	L-DOPA量 mg
1	52	女	IV	18	levodopa/carbidopa 500
2	54	女	III	2	levodopa/carbidopa 150
3	58	女	III	3	levodopa/carbidopa 300
4	69	女	III	17	levodopa/carbidopa 400
5	72	女	III	7	levodopa/carbidopa 300
6	67	男	III	12	levodopa/benserazide 500
7	73	男	II	8	levodopa/benserazide 300

表1 パーキンソン病患者プロフィール

症例	年齢	性
1	27	男
2	30	男
3	31	男
4	31	男
5	37	男
6	37	男
7	39	男

表2 正常者プロフィール

除外した。症例の重症度はYahr stage II～IV度であった。倫理的問題、物理的問題からやむを得ずパーキンソン病患者群に比し正常群は有意に若年となった。

## 方 法

課題には右手指対立運動を用いた。0.5ヘルツのメトロノーム様の音に同調し右第1指を第2指から第5指まで順に対立させる外的リズム課題と、約0.5ヘルツの自己ペーシングで順番に自発運動で右手指対立課題を行う内的リズム課題を用いた。各被験者の課題達成度は対立運動の回数を験者が目視でカウントし確認した。Block paradigmを用い、安静・課題の繰り返しを合計4回施行した。安静・課題はそれぞれ40秒間だが、初回の安静のみ70秒間とし、全課題は合計で350秒とした。(図1)

撮像はシーメンス社製1.5テスラMR装置Visionを用い、シークエンスはsingle shot echo planar image, FOVは256 mm, マトリックスサイズは64×64, 繰り返し時間は3500msec, フリップ角は90度, エコー時間は55.24msecとした。撮像はAC-

## Block paradigm



図1 運動課題はBlock paradigmを用い、安静・課題の繰り返しを合計4回施行。安静・課題はそれぞれ40秒間だが、初回の安静のみ70秒間とし、合計で350秒の課題とした。

正常群							
	1	2	3	4	5	6	7
外的リズム	84	83	83	83	80	82	83
内的リズム	82	66	94	67	83	73	72
パーキンソン病群							
症例	1	2	3	4	5	6	7
外的リズム	82	79	84	80	83	83	79
内的リズム	65	91	72	76	81	101	86

単位：回数

表3 手指対立課題達成度

PC lineに平行に、厚さ4 mm, ギャップなしで、1スキャンあたり30スライス撮像し、全脳を計測範囲とした。撮像枚数は合計104スキャンだが、最初の8スキャンは解析には用いず、96スキャンを使用した。得られた画像は症例ごとに、Statistical Parametric Mapping 99 (SPM99)にてrealign, normalization, smoothing処理を行なった後、対象群ごとにF検定を用いたグループ解析を行い、 $p$ 値<0.0001を有意とする賦活が認められる脳局所を画像化した脳賦活画像を作成した。その後SPM99のcluster機能を使用して、運動関連領域である一次感覚運動野・補足運動野・小脳半球について、賦活領域のピクセル数を求め比較した。

## 結 果

### 課題達成度

手指対立課題達成度はパーキンソン病・正常者とも外的リズム・内的リズム条件ともにそれぞれの群間で対応のあるt検定を用いて比較したが有意差は認めず、パーキンソン病患者群・正常群での課題達成は同等と考えられた。(表3)

脳賦活部位

課題によって賦活された領域をマッピングした脳賦活画像を図2, 3, 4, 5に示す。有意な賦活が得られた部位 (p値<0.0001) が黒く示され、色がより黒いほど有意な賦活を示す。課題に対する運動関連領域の賦活ピクセル数は表4のごとくである。このピクセル数はSPM99のcluster機能を使用して得られるそのグループの代表値である。まず、正常群で外的リズム課題 (図2) と内的リズム課題 (図3) を比較すると、外的リズム課題で、一次感覚運動野、補足運動野、小脳半球などの運動関連領域で賦活ピクセル数が増加していた。パーキンソン病群

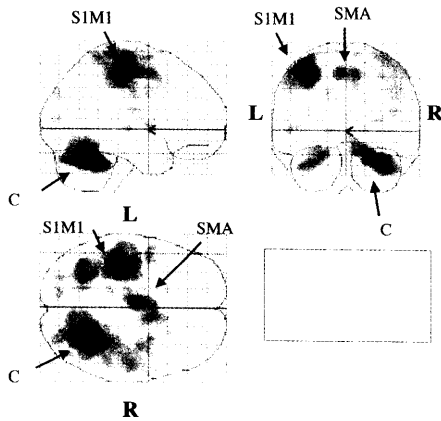


図2 正常群 外的リズム課題  
SIM1：一次感覚運動野  
SMA：補足運動野  
C：小脳半球  
両側一次感覚運動野、補足運動野、小脳半球に脳賦活を認める。

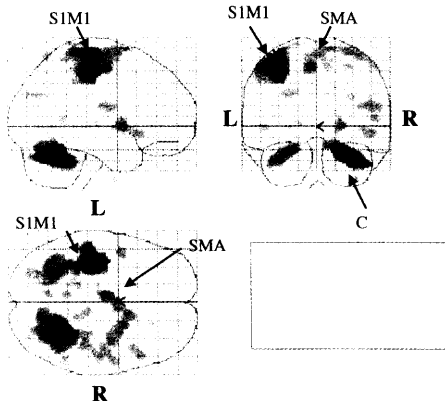


図3 正常群 内的リズム課題  
SIM1：一次感覚運動野  
SMA：補足運動野  
C：小脳半球  
両側一次感覚運動野、補足運動野、小脳半球に脳賦活を認める。

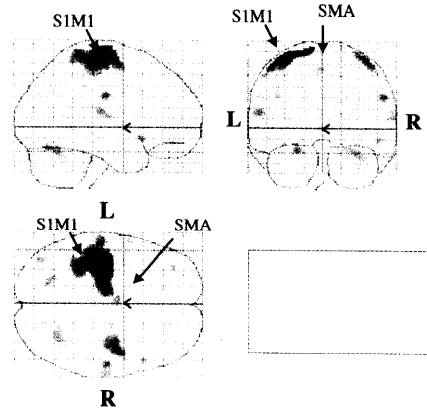


図4 パーキンソン病群 外的リズム課題  
SIM1：一次感覚運動野  
SMA：補足運動野  
C：小脳半球  
両側一次感覚運動野、補足運動野、小脳半球に脳賦活を認めるが、正常群に比較して、賦活範囲が少ない。

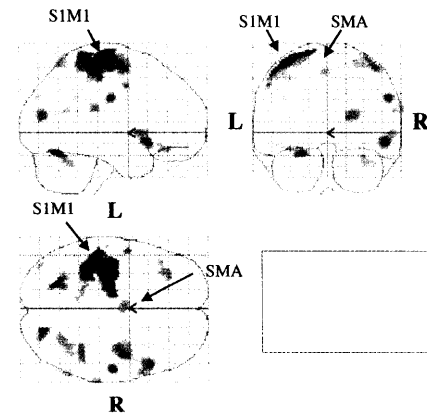


図5 パーキンソン病群 内的リズム課題  
SIM1：一次感覚運動野  
SMA：補足運動野  
C：小脳半球  
両側一次感覚運動野、補足運動野、小脳半球に脳賦活を認めるが、正常群に比較して、賦活範囲が少ない。

	ピクセル数			
	正常群		パーキンソン群	
賦活領域	外的リズム	内的リズム	外的リズム	内的リズム
左一次感覚運動野	2197	1527	742	620
右一次感覚運動野	654	92	145	110
補足運動野	775	226	15	37
左小脳半球	811	584	33	36
右小脳半球	2259	1447	24	63

表4 正常群とパーキンソン病群の運動関連野のピクセル数

では外的リズム課題(図4)・内的リズム課題(図5)にかかわらず正常被験者に比較し、すべての賦活領域で賦活ピクセル数が減少していた。特に補足運動野・小脳半球の賦活ピクセル数は著しく減少していた。パーキンソン病群の外的・内的リズム間の比較では、内的リズム課題で、正常者と同じく一次感覚運動野の賦活ピクセル数の減少を認めたが、補足運動野、小脳半球では正常者とは逆に賦活ピクセル数の軽度の増加を認めた(表4)。

## 考 察

今回の検討では寡動・無動といった運動障害を伴うパーキンソン病を対象とするため、比較的容易な随意運動として手指対立運動を選択した。右手指対立運動にともない左右の一次感覚運動野・補足運動野・両側小脳半球などの運動関連野が賦活され、従来の手指随意運動をもちいた機能画像での報告<sup>7)</sup>と同様の脳賦活を認めた。

一次感覚運動野の賦活ピクセル数は正常群に比較し、パーキンソン病群で外的リズム・内的リズム課題ともに減少していた。一次感覚運動野の賦活は随意運動の運動量と運動野を修飾する皮質間・基底核からの興奮性入力線維の活動により規定されているが、パーキンソン病患者では正常群に比較し、随意運動に伴う一次感覚運動野の活動が変化しないとす報告<sup>3, 4)</sup>と、亢進する<sup>5)</sup>との報告があり、さらに最近のPET研究では一次運動野での血流低下を示し、一次運動野での機能低下を示唆する<sup>8)</sup>報告もある。運動課題の達成はパーキンソン病群・正常群で差はなく、我々の実験系でもパーキンソン病に伴った一次運動野皮質活動の低下が明らかとなったと考えられた。

被験者は外的・内的な約0.5ヘルツの特定のリズムにあわせて随意運動を行なっている。リズムの関与した運動には小脳が重要な機能を果たしており、正常群では外的リズム・内的リズムにかかわらず両側小脳半球の賦活が見られた。パーキンソン病群では正常群に比較し小脳半球の賦活ピクセル数は著明に低下していた。パーキンソン病の安静時脳血流の検討では小脳の血流低下の報告はなく、また病理学的にも小脳の異常は認められないとされている。しかし、神経解剖学的には小脳は運動関連領野・大脳

基底核群ともに密接な連絡が行なわれており<sup>9)</sup>、パーキンソン病の基底核障害に伴う二次的な小脳機能低下の存在の可能性が考えられる。HanakawaらはSPECTを用いて、パーキンソン病の歩行では、健常者に比較して、前補足運動野と小脳半球傍正中部の活動が低下していること<sup>10)</sup>を示し、パーキンソン病患者での小脳機能異常の可能性を示唆している。また小脳機能はリズムの生成機能の中心であるが<sup>11)</sup>、今回の課題のように、リズムを要求する運動を選んだことによって、初めてパーキンソン病群での小脳機能の低下がより明確になった可能性がある。

本検討では単純な運動課題を外的リズム・内的リズムの2条件で被験者に課したが、外的リズム課題では音による外的刺激に従い課題を行い、一方、内的リズム課題では学習された自己の内的リズムに従い、運動課題を行っていると考えられる。従来の報告では正常者の自発的な運動では前補足運動野が活動し、外部刺激を合図にした運動では補足運動野が活動する<sup>12)</sup>と報告されている。補足運動野と前補足運動野の区別は、解剖学的には前交連でAC-PCラインに直交する線よりも後方が補足運動野、前方が前補足運動野とされる。<sup>13)</sup>今回、運動課題を外的リズム・内的リズムの2条件にて行うことにより、補足運動野と前補足運動野の差異を検出することを試みたが、正常被験者・パーキンソン病患者ともにリズムの種類にかかわらず主に補足運動野が賦活され、前補足運動野は十分に賦活されなかった。今回用いた内的リズム課題はMRI撮像前に運動ペースを学習させて、その記憶に基づいた自己ペースでの運動であったため、完全な制約のないランダムな自発的運動ではなく、外的刺激の影響、学習効果を伴うために、内的リズム課題でも前補足運動野ではなく、補足運動野に脳賦活を認めたと推測された。

正常被験者群では、外的リズム課題の方で補足運動野の賦活ピクセル数が多く、内的リズム課題では賦活ピクセル数が少なかった。また、補足運動野以外の一次感覚運動野、小脳半球などの他の運動関連領野も、同様であった。これは正常者では外的リズム課題には、運動関連領野の活動の協調性が必要となり、賦活ピクセル数が多くなったと考えられた。

パーキンソン病患者群では正常群に比較し、課題の種類にかかわらず補足運動野の賦活ピクセル数が著明に減少しており、パーキンソン病での補足運動

野の機能低下が明らかにされた。また、パーキンソン病群の補足運動野では内的リズム課題の賦活ピクセル数は、外的リズム課題の2倍以上となっていた。パーキンソン病患者では外的刺激に促された運動は自発運動に比較し容易であることは矛盾性運動として臨床的には周知の事実である。パーキンソン病を対象とした過去の検討では自発運動に比較し外的リズムに伴う運動効率がよいことが報告され<sup>14)</sup>、また、パーキンソン病患者では外的リズムにより補足運動野・背外側部前頭前野などを含めた運動関連領域の機能改善があるとされている<sup>15)</sup>。今回は内的リズム課題において補足運動野の賦活ピクセル数が多い傾向であったが、内的リズム課題では被験者は完全な自発的運動ではなく、学習された内的リズムで手指対立運動を行っている。パーキンソン病患者での学習障害には大脳基底核群・皮質回路の機能異常が重要とされる<sup>16)</sup>。また、一定のリズムを聴覚的に学習させたパーキンソン病患者では、聴覚的リズムを提示しなくても継続的な歩行機能の改善があると報告されている<sup>9)</sup>。単なる外的リズムだけでなく学習された内的リズムでも運動機能を改善する可能性が示唆される。今回の検討ではパーキンソン病群では外的リズム課題に比較し内的リズム課題で補足運動野の賦活ピクセル数が増加傾向であり、内的リズム課題でより強い補足運動野の機能改善が示唆された。学習された内的リズムは外的リズムと同様に、パーキンソン病群での補足運動野の機能改善に寄与する可能性が示唆された。さらに、内的リズムを利用したパーキンソン病症状の改善には、補足運動野の機能改善が関与していると考えられた。

最後に、本検討では正常群が有意に若年であった点、統計的処理が行えないSPM99のcluster機能から得られた賦活ピクセル数を両群で比較した点が問題点として上げられる。前者については、年齢に伴って脳賦活の程度が変化する可能性があり今後さらに年齢をマッチさせた検討が必要であろう。後者については現時点での画像処理の限界でありさらなるソフトの改良が待たれる。

## 結 語

パーキンソン病患者7名、正常7名に対し右手指対立運動を課題とした機能的MRIを用い、外的リズム・内的リズムの脳機能への影響を検討した。パーキンソン病群・正常群とも左右一次感覚運動野・補足運動野・両側小脳半球の賦活を認めた。パーキンソン病群では正常群に比較し一次運動野・補足運動野・小脳半球の機能低下を認めた。パーキンソン病群の補足運動野は外的リズムに比較し内的リズムにより活動が改善する傾向にあった。パーキンソン病患者では外的リズムによる運動誘発と同様に、学習された内的リズムが補足運動野機能改善に有用な可能性がある。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、機能的MRI撮像に関し多大なるご協力・ご助言をいただいた放射線部部長松永尚文教授、山内秀一氏、並びに本論文作成にあたり援助いただいた小笠原淳一先生、多田由紀子先生、根来清先生、森松光紀教授に深く感謝致します。また課題提示ソフトウェア作成に尽力いただいた工学部機械科の諸氏に敬意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) 横地正之. パーキンソン病. 別冊日本臨床 神経症候群Ⅱ 日本臨床社, 大阪, 1999, 5-14.
- 2) 本田学. 脳機能イメージングでみるパーキンソン病の思考と運動. 脳の科学 2001; 23: 1093-1098.
- 3) 多田由紀子. パーキンソン病による運動連合皮質の活動. 臨床神経 1998; 8: 729-735.
- 4) Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 156-164.
- 5) Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical

- motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease ; A functional MRI Study. *Brain* 2000 ; **123** : 394-403.
- 6) 林維菊, 林明人, 伊藤直子, 大越教夫, 渡邊雅彦, 庄司進一. パーキンソン病の歩行障害に対する音リズム刺激の効果の検討. *運動障害* 1998 ; **8** : 1-6.
  - 7) Grafton ST, Hari R, Salenius S. The Human Motor System. In : Toga AW, Mazziotta JC, eds. *Brain Mapping*. Academic Press, London, 2000, p. 331-363.
  - 8) Buhmann C, Glauche V, Sturenburg H, J. Oechsner M, Weiller C, Buchel C. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003 ; **126** : 451-461.
  - 9) 虫明元. 基底核, 小脳と大脳皮質の機能連関. *神経進歩* 1995 ; **39** : 277-289.
  - 10) Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, Shibasaki H. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. *Brain* 1999 ; **122** : 1271-1282.
  - 11) 坂井克之. 小脳によるタイミングとリズムの制御. *神経進歩* 2000 ; **44** : 785-791.
  - 12) Tanji J. New concepts of the supplementary motor area. *Curr Opin Neurobiol* 1996 ; **6** : 782-787.
  - 13) 川島隆太. 大脳皮質運動関連領野. 西野仁雄, 柳原大編, *運動の神経科学*, NAP, 東京, 2000, 61-66.
  - 14) Cunnington R, Ianssek R, Bradshaw JL, Phillips JG. Movement related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995 ; **118** : 935-950.
  - 15) Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999 ; **45** : 329-336.
  - 16) 丸山哲弘. 基底核疾患と運動学習障害. *脳の科学* 2000 ; **22** : 1103-1112.

# A Functional MRI Study of Motor-related Areas during Performed Finger Tapping in Parkinson's Disease

Shungo MISUMI

*Department of Neurology and Clinical Neuroscience,  
Yamaguchi University School of Medicine,  
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

## SUMMARY

The purpose of this study was to examine the activation of motor associated cortex by functional magnetic resonance imaging (fMRI) in patients with Parkinson's disease (PD) and control subjects during performed finger tapping both in external and internal cue condition. In 7 patients with PD and 7 control subjects, the significant cerebral activations were observed in the primary sensorimotor area, the supplementary motor area (SMA), and the cerebellar hemisphere in both PD and control subjects. In PD subjects, the SMA, the primary sensorimotor area and the cerebellar hemisphere were less activated than in control subjects. In PD subjects, our study demonstrated that the SMA was more activated in internal than in external cue condition. This result may show the SMA function in PD patients is improved not only by external cue condition but also by internal cue. Internal cue may be more useful for improvement of cortical dysfunction in PD.