

パーキンソン病の姿勢反射障害に対する
運動療法および効果的な教示に関する研究

県立広島大学大学院
総合学術研究科
生命システム科学専攻

博士論文

令和6年3月
(2024年)

谷内 涼馬

目次

目次	1
博士学位論文の構成	4
第1章 緒言	5
1.1 パーキンソン病の疫学と運動症状	6
1.2 パーキンソン病における転倒の特徴	7
1.3 姿勢反射障害の病態生理・生体力学的特徴	11
1.4 姿勢反射障害に対する運動療法の効果	18
1.5 研究の目的	20
第2章 パーキンソン病における Pull test の尺度特性	
－妥当性・信頼性の検討－	21
2.1 はじめに	22
2.2 実験I：Pull test の基準関連妥当性の検討	26
2.2.1 方法	26
2.2.1.1 対象	26
2.2.1.2 評価尺度	26
2.2.1.3 統計解析	29
2.2.2 結果	30
2.3 実験II：Pull test の信頼性の検討	32
2.3.1 方法	32

2.3.1.1 対象	32
2.3.1.2 評価手順	32
2.3.1.3 データ処理	34
2.3.1.4 統計解析	37
2.3.2 結果	40
2.3.2.1 Pull force の特徴	41
2.3.2.2 Pull force の検者内・検者間信頼性	44
2.3.2.3 Pull test スコアの検者内・検者間信頼性	45
2.4 考察	46
2.5 結論	48
第3章 足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法プログラムの予備研究	
－安全性・実現可能性・反応性の検討－	49
3.1 はじめに	50
3.2 方法	51
3.2.1 対象	51
3.2.2 介入手順	52
3.2.3 評価指標	53
3.2.4 統計解析	54
3.3 結果	55
3.4 考察	56

3.5 結論	57
第4章 パーキンソン病の retropulsion に対する足関節運動の教示に 焦点を当てた運動療法の有効性 – ランダム化比較試験 –	58
4.1 はじめに	59
4.2 方法	60
4.2.1 試験デザイン	60
4.2.2 対象	60
4.2.3 介入手順	61
4.2.4 評価指標	61
4.2.5 統計解析	62
4.3 結果	64
4.4 考察	69
4.5 結論	71
第5章 総括	72
謝辞	76
参考文献	78

博士学位論文の構成

【主参考論文】

1. **Taniuchi R**, Kanai S, Hara A, Monden K, Nagatani H, Torii T, Harada T. Extraction of the pull force from inertial sensors during the pull test for Parkinson's disease: A reliability study. *Journal of movement disorders* 2023; in press.
<https://doi.org/10.14802/jmd.23185>
2. **Taniuchi R**, Harada T, Nagatani H, Makino T, Watanabe C, Kanai S. The power of instruction on retropulsion: A pilot randomized controlled trial of therapeutic exercise focused on ankle joint movement in Parkinson's disease. *Clinical parkinsonism & related disorders* 2022; 7: 100151.
<https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100151>

【副参考論文】

1. **谷内涼馬**, 原天音, 森岡真一, 松川佳代, 植西靖士, 長谷宏明, 牧野恭子, 原田俊英. 高齢パーキンソン病患者の短期集中入院リハビリテーションにおける転倒リスク判別モデルの検討. *日本老年医学会雑誌* 2022; 59: 339-346.
<https://doi.org/10.3143/geriatrics.59.339>

第 1 章

緒言

1.1 パーキンソン病の疫学と運動症状

パーキンソン病（Parkinson's disease：以下、PD）は主に運動緩慢，振戦，筋強剛，姿勢反射障害の4大運動症状を特徴とする進行性の神経変性疾患である¹⁾。アルツハイマー病に次いで頻度が高く，本邦での有病率は100～180人／10万人程度であると推定されている²⁾。PDは加齢が発症リスクに関わる疾患であり，発生率と有病率は高齢化とともに増加している³⁾。実際これまでの疫学調査の結果からも，2040年までにPDの患者数は世界中で1200万人を超えると予測され⁴⁾（図1），リハビリテーションの対象疾患として今後増え続けていくことが必至である。

Figure. Estimated and Projected Number of Individuals With Parkinson Disease, 1990-2040

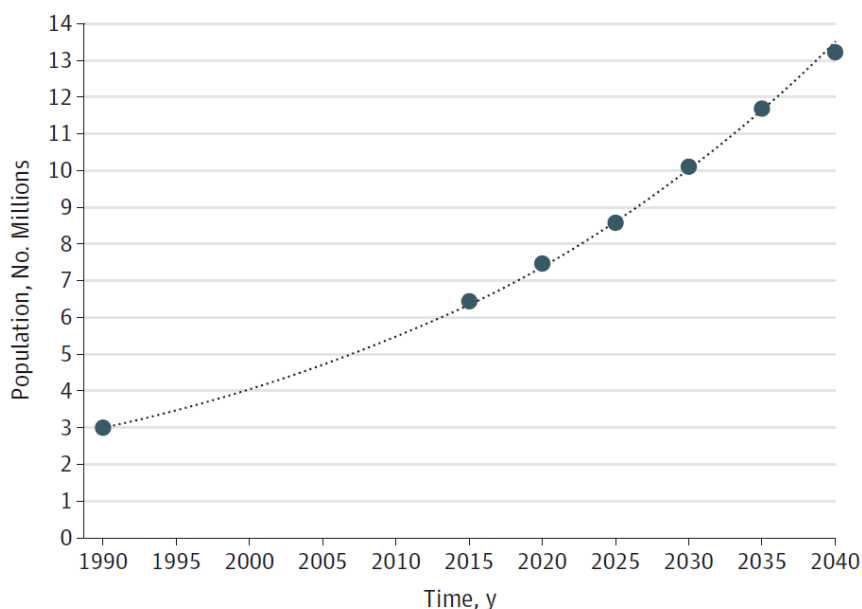


図1 PD患者数の推計（文献4より引用）

1.2 パーキンソン病における転倒の特徴

PD は転倒が非常に多い疾患としても知られており、健常高齢者と比較した転倒の相対リスクは 6.1 (95%信頼区間：2.5–15.1)⁵⁾~9.0 (95%信頼区間：2.0–41.7)⁶⁾であったと報告されている。オーストラリアで行われた 20 年間の大規模疫学調査では、87%の PD 患者が疾患に起因する転倒を経験していた⁷⁾。また、歩行可能な PD 患者の約 70%は 1 年間に少なくとも 1 度の転倒を経験しており、転倒者の約 50%で転倒が再発するという報告もある⁶⁾ (図 2)。

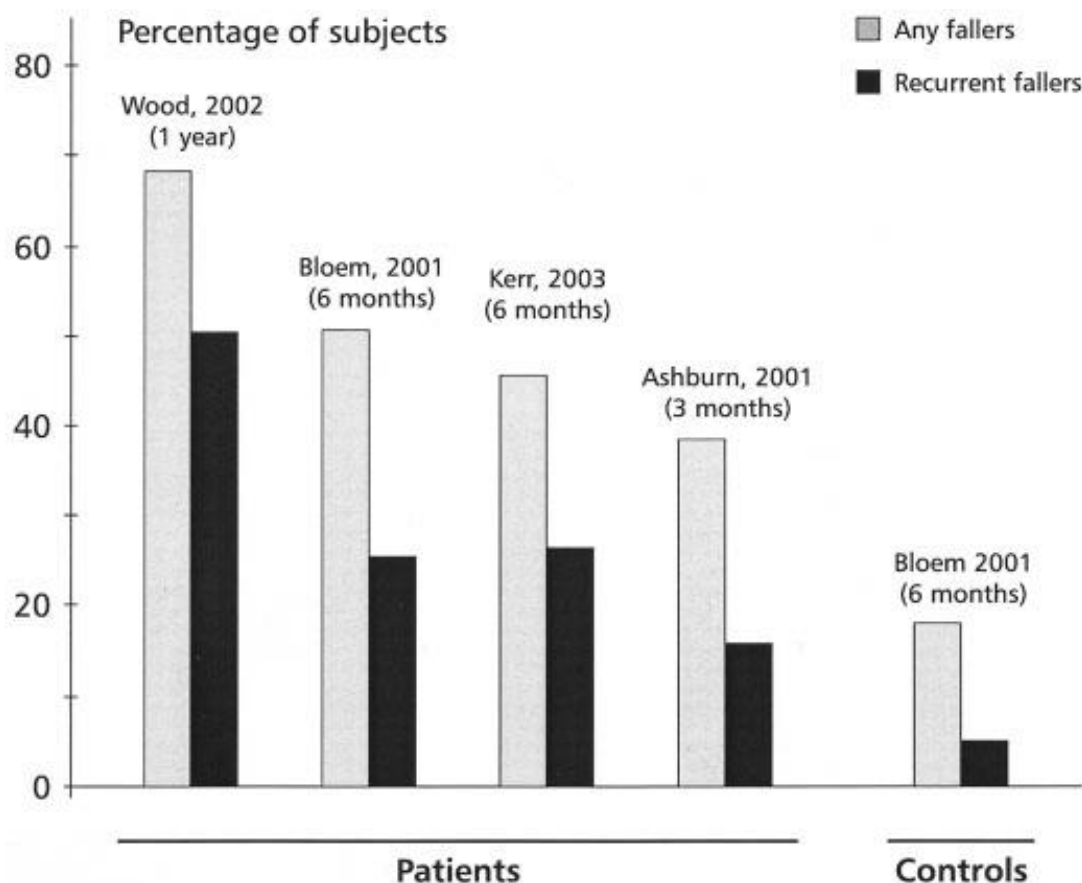


図 2 PD の転倒率 (文献 6 より引用)

一般的に高齢者の骨折の 90%は転倒に起因し、特に大腿骨近位部骨折の受傷は日常生活に重大な影響を与えるが、PD では転倒に起因する大腿骨、前腕、椎骨の骨折率が高い⁸⁾。PD における骨折率増加の要因については、脂肪の減少など体組成が影響することが報告されている⁸⁾。一方、Bloem ら⁹⁾による PD の骨折メカニズムの報告では、外乱刺激に対する異常な上肢の内転運動が影響していることが示唆されている。つまり、PD では健常高齢者と比較し、姿勢反射障害により有効な保護伸展反応が発現しないため、大腿骨近位部骨折の受傷リスクが高くなると考えられている (図 3)。また、Temlett ら¹⁰⁾による PD 患者の入院背景に関する調査では、85%の患者が合併症による入院であり、最も多い理由は転倒に伴う骨折 (12.6%) であったことが報告されている (図 4)。このように、PD における転倒は入院リスクの増加にも関連し、疾患の進行に伴い発生する転倒は PD 患者と介護者を悩ませる重要な要因に発展する⁶⁾。

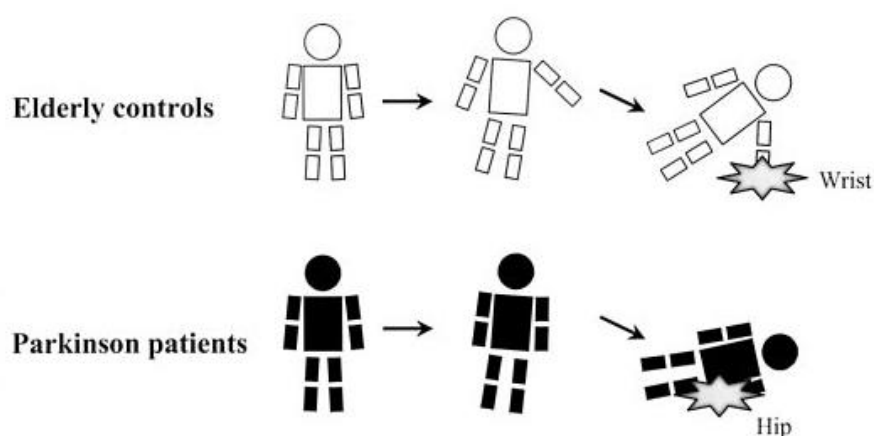


図 3 高齢者および PD の骨折メカニズム (文献 9 より引用・改変)

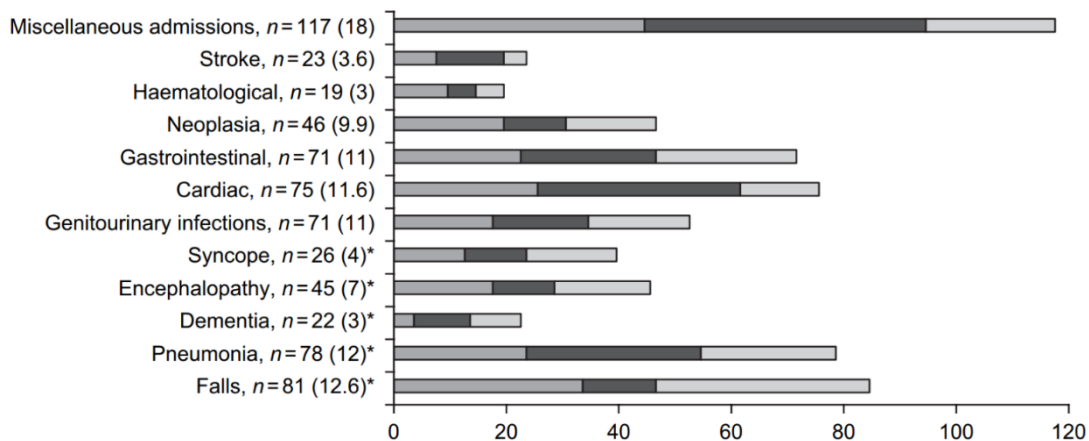


図4 PD患者の入院背景（文献10より引用）

PDの転倒には方向特異性があり、転倒する方向によって背景となる臨床的特徴が異なることも報告されている¹¹⁾。前方への転倒は歩行中・方向転換時に多く、すくみ足に起因するが、後方・側方への転倒は起立・着座時に多く、姿勢反射障害に起因する（図5）。また、いずれの方向においても活動性の高い時期での転倒が多い。特に姿勢反射障害に起因する転倒は寝たきりや死亡率を増加させる原因となり、PD患者の生活の質に重大な悪影響を及ぼす¹²⁻¹⁵⁾。PDでは発症年齢に関わらず、疾患後期の経過は転倒と認知症がマイルストーンとなり、日常的に転倒が発生する状態から平均で4.1年後に死亡する¹⁶⁾（図6）。したがって、PDの姿勢反射障害と関連する転倒リスクに対し、適切な評価¹⁷⁾および治療介入を行うことは重要であると考えられる。

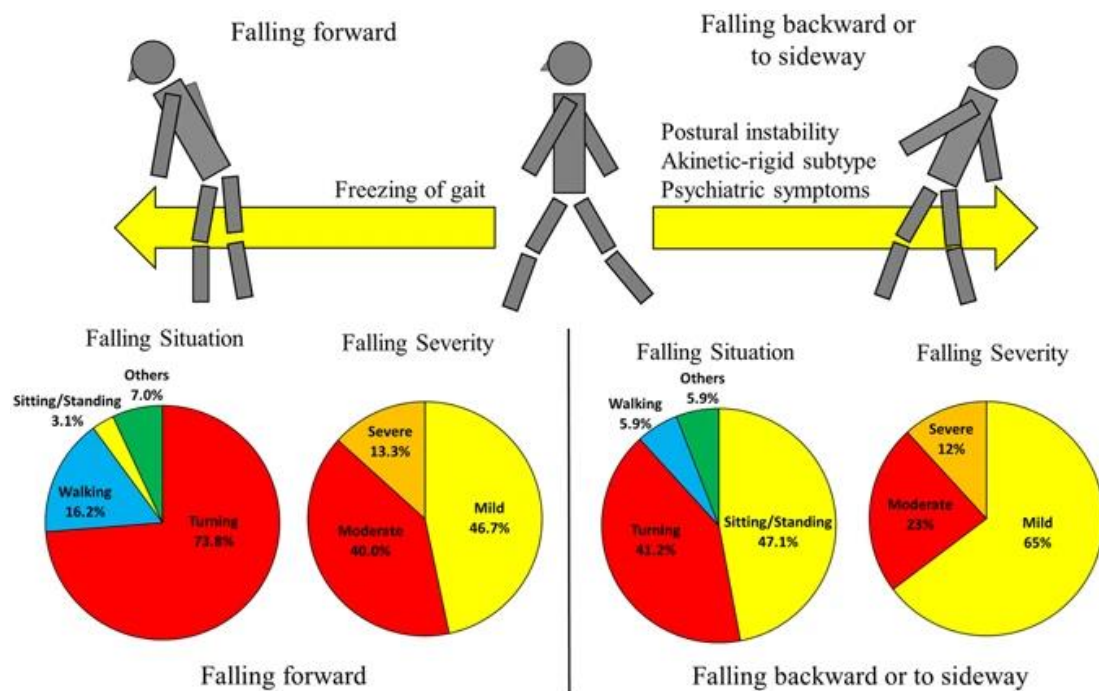


図5 PDの転倒方向と臨床的特徴（文献11より引用）

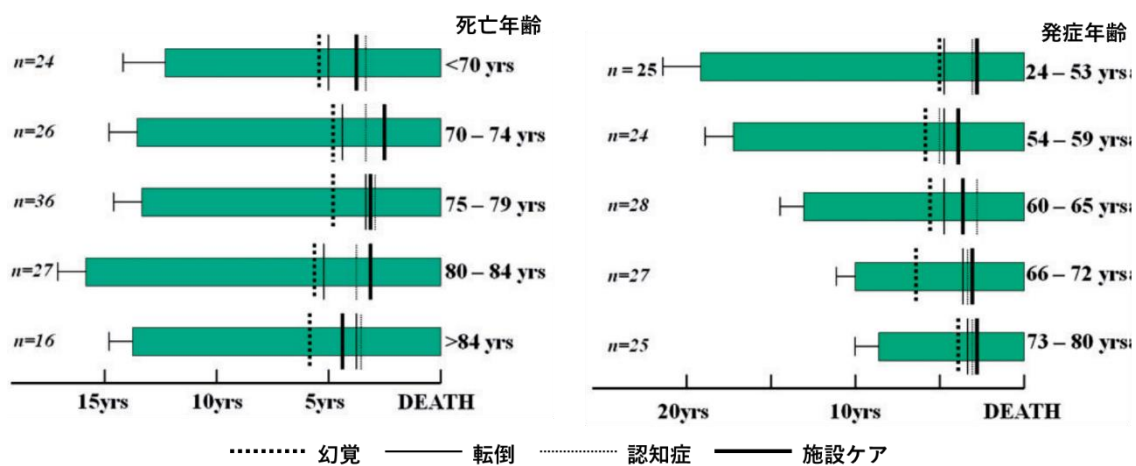


図6 PDにおける疾患後期の経過と転倒の関係（文献16より引用・改変）

1.3 姿勢反射障害の病態生理・生体力学的特徴

PDにおける姿勢反射障害は、表1に示すHoehn and Yahr重症度分類（以下、H-Y stage）III度を定義するための重要な臨床的指標であり¹⁸⁾、多様な病態生理学的プロセスに起因する広範な症状である¹⁹⁾。疾患の進行に伴って出現し、患者は安定した姿勢を保つことが困難となり、立位の患者に外力を加えると押された方向へ容易に転倒する（図7）。特に後方へ容易に転倒してしまう突進現象はretropulsionと呼ばれ、非ドーパミン作動性経路が病態生理に強く関与していることが報告されており、薬物療法抵抗性の運動症状として治療に難渋しやすい^{20,21)}。姿勢反射障害の病態生理学的プロセスはまだ完全に解明されていないが、中脳に位置する脚橋被蓋核の変性に起因する、コリン作動性ニューロンの減少が関与することが示唆されている^{20,22)}。

表1 Hoehn and Yahr 重症度分類（文献18より引用・改変）

I	一側性パーキンソニズム
II	両側性パーキンソニズム
III	軽度～中等度パーキンソニズム 姿勢反射障害あり、日常生活には介助不要
IV	重度パーキンソニズム 歩行は介助なしで何とか可能
V	介助なしではベッドまたは車椅子生活



図7 PDの姿勢反射障害（写真は本人の承諾を得て掲載）

Horak ら²³⁾は生体力学的分析による姿勢反射障害の方向特異性について検討し、PD患者が後方への外乱刺激に対して最も脆弱であったことを報告している。PD患者は後方への外乱刺激に対する膝関節屈曲の姿勢反応が減少し、身体重心（center of gravity：以下、COG）が過剰に変位する²³⁾。一方、PD患者の転倒方向に関する調査では、46%が前方に転倒しており、後方への転倒は約20%であったと報告されている⁹⁾。しかし、PDでは疾患早期に足圧中心（center of pressure：以下、COP）が後方に変位するため、後方転倒に対する相対的な防護として体幹前傾・前屈姿勢を呈しやすい²⁴⁾。したがって、PDでみられる特徴的な前傾・前屈姿勢によって前方への転倒リスクは増加することが推測されるが^{6,24)}、根本的には後方への姿勢反応を改善させる治療介入が必要と考えられる。

後方への外乱刺激に対して姿勢の安定性を維持するためには、姿勢反射である3つの運動学的プロセスが重要となる。

(1) 立ち直り反射：

外乱刺激に対して拮抗筋活動による抵抗を生成し、支持基底面を変更せずに身体の動きを減速させるプロセス。

(2) 背屈反応：

立ち直り反射の閾値を超えた際に生じ、急速な足関節背屈による COP の後方移動によって COG と釣り合いを保つプロセス。

(3) ステッピング反応：

支持基底面を変更し、外乱刺激による COG 変位と釣り合いを保つプロセス。

PD では独特の前かがみ姿勢により支持基底面内で生成できる体幹屈曲トルクが制限され、立ち直り反射が有効に機能しない^{19,23)}。さらに、retropulsion でみられる背屈反応およびステッピング反応に関する研究では、病期によって異なる生体力学的特徴が示されている^{19,20,25-28)}。疾患早期である H-Y stage II の PD 患者においても姿勢反射障害の初期徴候が既にみられ、健常高齢者と比較しステッピングを行う下肢に一貫性がなく、COP の後方変位が大きい²⁵⁾。また、外乱刺激に対する後方ステッピング反応の開始時に、過剰な背屈反応がみられることも特徴である²⁵⁾。そのため、PD 患者は retropulsion の際にステッピング反応が踵接地となりやすい (図 8)。バランス障害が進行した H-Y stage III の PD 患者では、ステッピング反応に支持基底面の変更が伴わず、ステップ数のみが増加する非効率的な姿勢反射となる²⁶⁾。効率的なステッピング反応の発現には、ステッピングの開始前に COP が立脚肢側へ移動する先行随伴性姿勢調節 (anticipatory

postural adjustments : 以下, APA) が重要となる。しかし, 進行期の PD 患者は補足運動野の障害により APA が十分に機能しないため, ステッピング反応による支持基底面の変更が困難となる要因であることが示唆されている²⁷⁾。さらに姿勢反射の非効率性を支持する生体力学的指標として, ステッピング開始の遅延^{20,25-27)}, ステップ長の短縮^{19,27)}, バランス回復に寄与しない過剰なステップ数^{20,26-28)}などが先行研究で明らかにされている。特に過剰な背屈反応とステッピング反応の短縮は, 臨床的にみられる踵接地の成因となり, 運動学的に踏み返し (push off) の床反力生成に不利となる²⁵⁾。

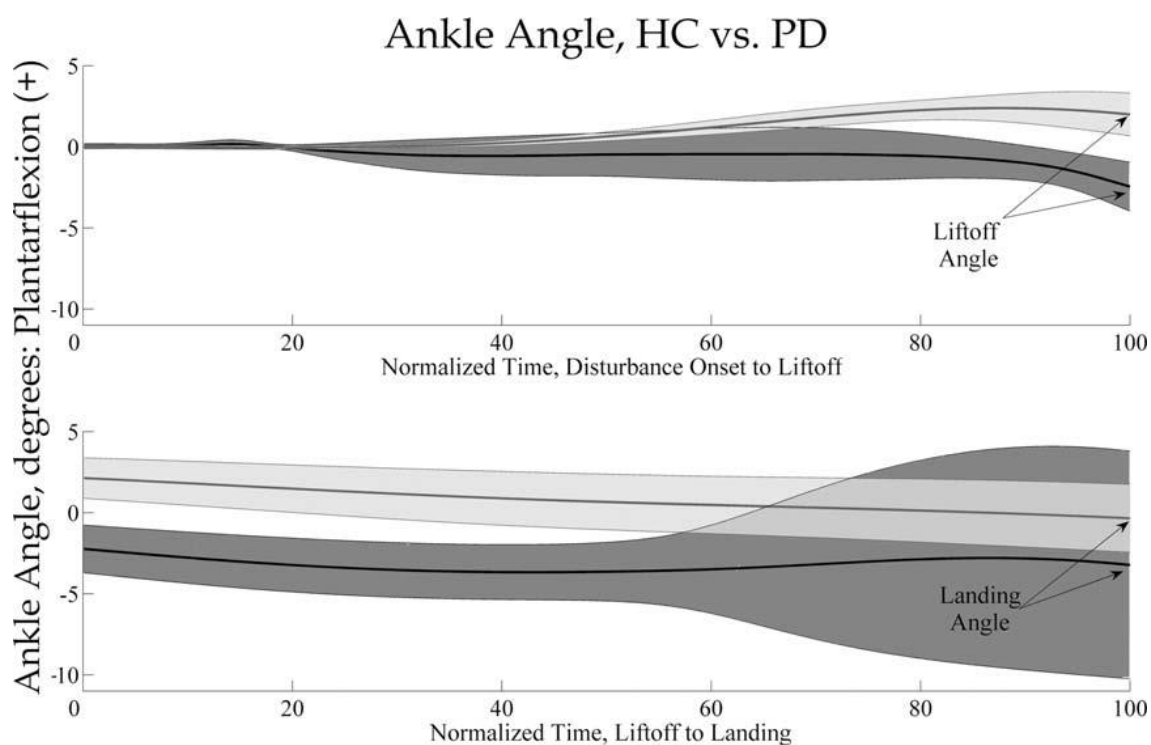


図8 PDにおけるステッピング反応時の足関節角度 (文献25より引用)

* グレー : 健常高齢者 * ダークグレー : PD 患者

このように、PD の姿勢反射障害には特異な生体力学的特徴が示されており、これらの病態生理学的プロセスにはコリン作動性ニューロンの減少^{20,22)}に起因する関節の共同収縮増加が関与すると考えられる。健常者の姿勢制御では前庭脊髄路が抗重力筋（伸筋）の収縮を維持し、網様体脊髄路が屈筋との共同収縮を調整するが、PD ではコリン作動性ニューロンの減少による前庭脊髄路の機能低下により、伸筋活動低下（前傾・前屈姿勢）が誘発される²⁹⁾（図9）。そのため屈筋運動ニューロンの興奮性が増大しやすく、全身性の過剰な関節共同収縮が生じる³⁰⁻³²⁾。特に、PD 患者では立位時の外乱に対応するため前脛骨筋の過剰な背景筋活動がみられやすく（図10）、足関節の共同収縮増加は姿勢反射障害の病態運動学的メカニズムに関与する³³⁾。つまり、PD ではCOGの後方変位（体幹の後方傾斜）に対してステップングが短く、足関節の共同収縮による底屈モーメントへの自動的な切り替えが障害されるため、臨床的にステップング反応が踵接地になると考えられる。

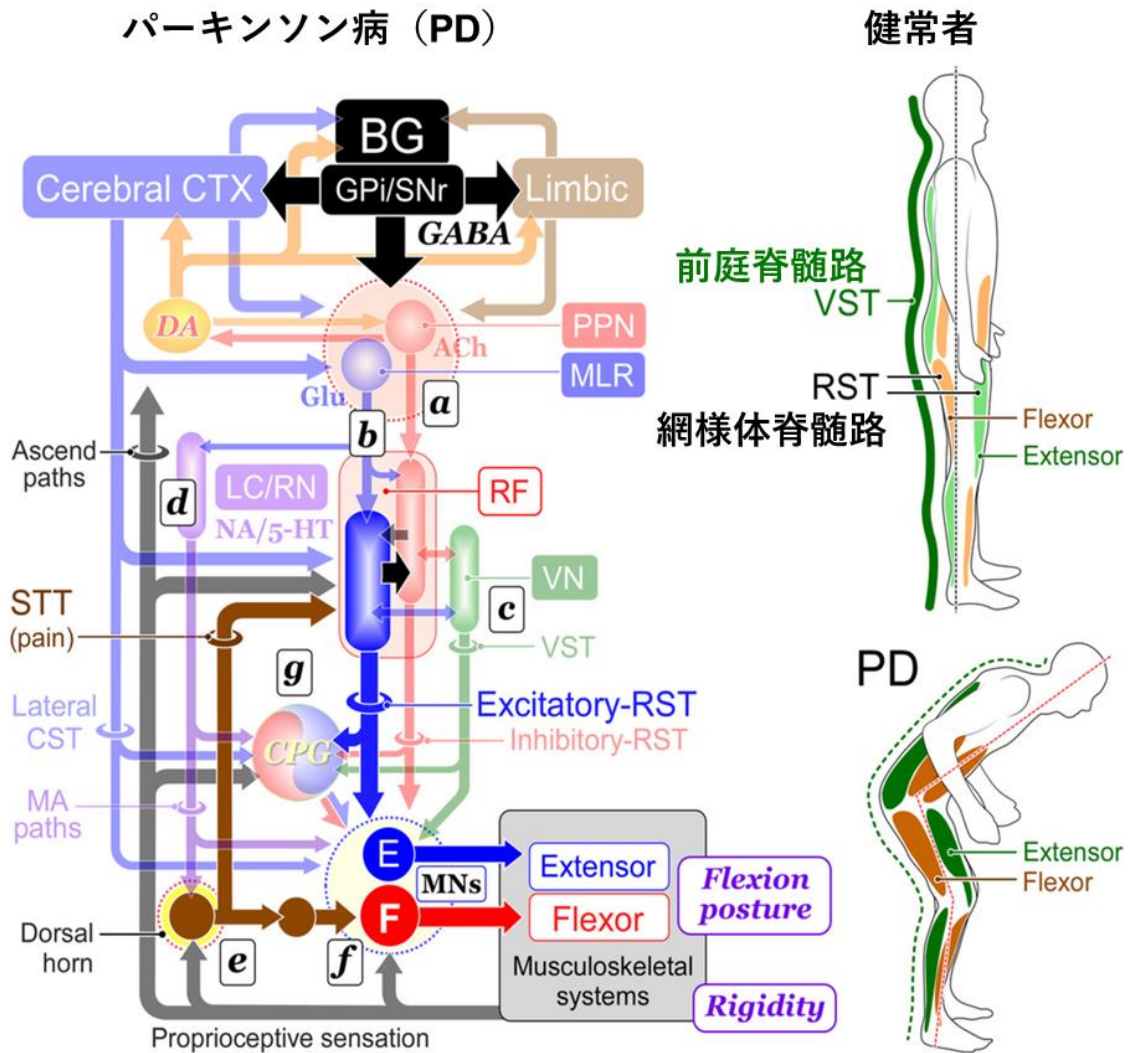


図9 PDの姿勢制御における病態生理 (文献29より引用・改変)

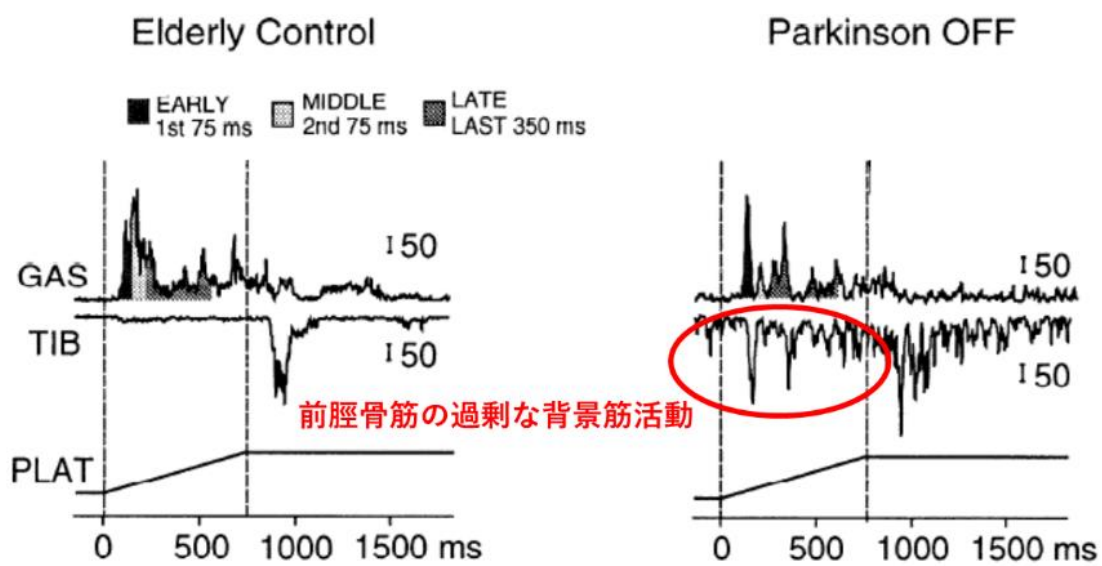


図 10 PD でみられる前脛骨筋の過剰な背景筋活動 (文献 33 より引用・改変)

1.4 姿勢反射障害に対する運動療法の効果

運動療法を含めたりハビリテーションは、薬物療法や手術療法に加えて行うことで、PDにおける運動症状の改善が期待できる治療法である³⁴⁻³⁶。運動療法の主な目的は、歩行・身体機能、姿勢、バランスの改善であり³⁷、柔軟体操、反復練習、歩行練習、バランス練習、筋力増強運動などが挙げられる³⁸。PD患者に対する運動療法の効果については、ランダム化比較試験により歩行速度の改善、筋力の改善、バランス機能の改善などが示されている³⁹⁻⁴¹。さらに、早期から集中的に運動療法を行うことで2年後のL-Dopa投与量の抑制など、運動症状の進行を抑制する効果も認められた⁴⁰。少数ではあるが、運動によりPD患者の脳由来神経栄養因子が有意に上昇することも報告され、動物実験においても神経保護作用の可能性が指摘されている^{42,43}。このように、運動療法のエビデンスは蓄積されつつあり、retropulsionのように薬物療法抵抗性の症状に対しては有用な治療介入となり得る。

近年、PDの姿勢反射障害に対する運動療法の効果に関する3報のメタ分析では、非監視型介入よりも監視型介入で効果が高いことが報告されており、バランス機能の構成要素を運動療法に組み込むことが推奨されている⁴⁴⁻⁴⁶。また、ランダム化比較試験においても姿勢反射障害に関連するバランス機能に対し、運動療法が有益であることが実証されている^{47,48}。しかし、これらの研究で運動療法として用いられている手段は、トレッドミル歩行、太極拳、ダンスなどが多く、姿勢反射障害の生体力学的特徴^{19,20,25-28})に焦点が当てられていない。また、姿勢

反射障害の評価指標も複合的なバランス機能評価スケールである Berg Balance Scale⁴⁹⁾, Timed Up & Go (TUG)⁵⁰⁾, Functional Reach Test⁵¹⁾などが用いられている。そのため、後方への姿勢反応に対する影響が不明確であり、筋力など交絡因子の改善による副次的効果を完全には除外できないと考えられる。一方で、Jöbges ら⁵²⁾は *retropulsion* に特化した後方反復ステップ練習により、ステッピング開始時間の短縮とステップ長の向上を認めたことを報告している。この研究では、理学療法士が PD 患者を後方へ繰り返し引っ張り、後方へ転倒しないためのステッピングを繰り返す練習を介入手段としている。20 分間の練習を 1 日 2 回、週末を除く 10 日間実施し、効果は 2 ヶ月後のフォローアップまで持続していた (図 11)。以上より、姿勢反射障害に対する運動療法の効果は依然として不明確であるが、反復ステップ練習は *retropulsion* の生体力学的特徴に対して直接的な改善効果を示しており、病態生理に基づいた新たな運動療法に応用できる可能性がある。

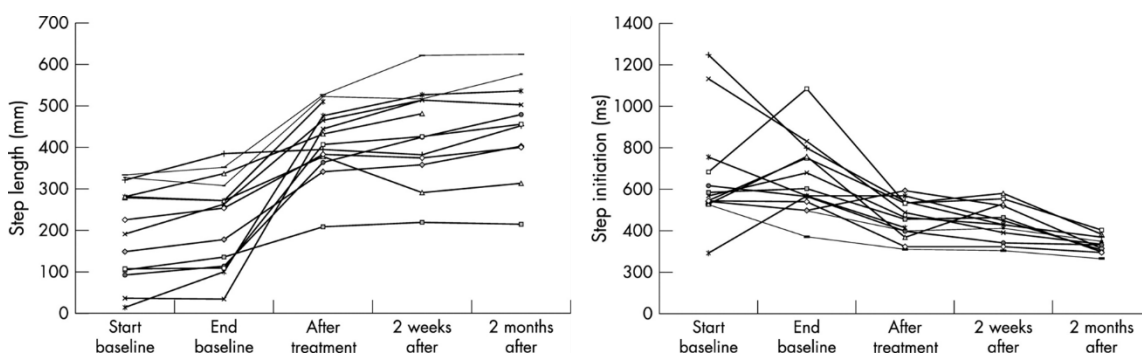


図 11 反復ステップ練習の効果 (文献 52 より引用・改変)

1.5 研究の目的

PD では後方への転倒に起因する日常生活・生命予後への悪影響が明らかであり、姿勢反射障害に対する適切な治療介入手段の構築が必要である。特に *retropulsion* の重要な生体力学的特徴の一つである、過剰な足関節の背屈反応によるステッピング反応の踵接地に対しては、これまで焦点が当てられていない。そこで本研究では、PD における APA の機能不全を代償するとされる目標指向型運動制御^{43,53)}に着目し、足関節運動の教示を介入手段として組み合わせた新しい運動療法プログラムを考案した。具体的にはステッピングを爪先接地に促す教示を用い、Jöbges ら⁵²⁾の後方反復ステップ練習に組み合わせることにより有効な運動療法になるという仮説を立てた。

本研究の目的は、既存の運動療法に教示を加えることの有効性を明らかにすることであり、生体力学的特徴に基づいた新しい治療介入の実践的研究により検証した。

第2章

パーキンソン病における Pull test の尺度特性 －妥当性・信頼性の検討－



Taniuchi R, Kanai S, Hara A, Monden K, Nagatani H, Torii T, Harada T. Extraction of the pull force from inertial sensors during the pull test for Parkinson's disease: A reliability study. *Journal of movement disorders* 2023; in press.

2.1 はじめに

Pull test は PD の姿勢反射障害を簡便に評価する指標として国際的に汎用されており、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会によって 2008 年に改訂された Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III のガイドラインにより評価手順は標準化されている⁵⁴⁾。この検査では、検者が PD 患者の両肩を素早くかつ力強く引くことで COG を十分に後方へ移動させ、少なくとも 1 歩のステップング反応を誘発させることで評価を行う。スコアは 0~4 の 5 段階であり、数字が大きいほど姿勢反射障害が重度であると評価される (表 2)。Pull test は臨床において簡便に実施できる一方で、検者が PD 患者の両肩を引く強さ (pull force) の変動が、検査の信頼性に影響を与える可能性が懸念されている⁵⁵⁻⁵⁷⁾。

表 2 Pull test のスコアと解釈 (文献 54 より引用・改変)

0: 正常:	問題なし。1, 2 歩で姿勢を戻せる。
1: ごく軽度:	3~5 歩後ろにステップするが、患者は助けなしに姿勢を戻せる。
2: 軽度:	5 歩を超えて後ろにステップするが、患者は助けなしに姿勢を戻せる。
3: 中等度:	安全に立ってられるが、姿勢反射が欠如している。もし評価者が支えなければ倒れる。
4: 重度:	非常に不安定で、自然あるいは肩を軽く引いただけでバランスを崩す。

評価指標の尺度特性を標準化する基準として、COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) チェックリストが作成されている⁵⁸⁾。COSMIN は健康関連尺度の選択に関する合意に基づく指針であり、尺度特性は主に妥当性と信頼性に分けられる。妥当性は尺度が評価したい事象を意図した通りに測定できている程度であり、構成概念妥当性（尺度が測定しようとする概念や特性を反映する程度）と基準関連妥当性（他の基準との関係）が含まれる。信頼性は再検査信頼性および系統誤差（真の値からの構造的・系統的乖離）により構成される。

Pull test の構成概念妥当性については、後方への外乱刺激に対する姿勢反応の定量的な指標や、転倒リスクと相関することが報告されている^{23,59)}。Horak ら²³⁾の生体力学的分析では、Pull test スコアと後方への外乱刺激に対する安定性限界や、COG の後方変位量との相関が報告されている（図 12）。また、Munhoz ら⁵⁹⁾は Pull test スコアと転倒リスクとの有意な相関関係を報告し（図 13）、Pull test 1 点以上のスコアは転倒者を判別する感度が 98.2% と高いことが示されている。しかしながら Pull test の基準関連妥当性に関する報告は見受けられず、疾患の重症度や他の評価指標との関連について検討する必要がある。

Pull test の信頼性については、検者間の信頼性係数が 0.57–0.93 と報告によって大きく異なり⁵⁵⁾、検者内・検者間信頼性ともに中等度であるとされている⁶⁰⁾。Pull test における肩の引っ張り方は主観的であるため、検者の 80% 以上にガイドラインとの相違がみられたとの報告もあり⁵⁷⁾、実施前に適切なトレーニングを

行うことが推奨されている⁵⁶⁾。このような背景から、PDの姿勢反射障害を定量的に評価する方法を確立するために、Pull testを模倣した生体力学的研究が多く報告されている。これらの先行研究では機械的に生成された再現可能な外乱刺激を用いており、床面の移動刺激^{20,23,61,62)}や、ハーネス・ケーブル・重りなどを利用した牽引刺激^{19,26,63,64)}など、実験環境下でpull forceを定量化している。Pull testにおいて少なくとも1歩のステップング反応を誘発させる(安定性限界を超える)ための最小pull forceは、健常者で 98.1 ± 48.9 N、H-Y stage I～IIのPD患者で 70.5 ± 39.8 N、H-Y stage IIIのPD患者で 37.7 ± 18.9 Nと報告されており⁶⁴⁾、PD患者はより弱い力でステップング反応を誘発できる可能性がある。しかし、Kimmellら⁶³⁾の報告では最小pull forceに健常者との差は示されず、pull forceの変動がPull testスコアの信頼性に与える影響については明らかにされていない。加えて、実際のPull testでは検者が徒手的にPD患者の両肩を引くにもかかわらず、検者の手から臨床的に生成されたpull forceの定量化は検討されていない。経験の浅い検者はPD患者を力強く引っ張れない傾向があり⁵⁶⁾、検者が意図的に様々な強さで両肩を引くことはPull testスコアに偏り(系統誤差)をもたらす可能性がある。そのため慣性センサを用いた新しい方法を考案し、臨床的なpull forceの定量化を試みた。

本章の目的は、PD患者におけるPull testの基準関連妥当性(実験I)および再検査信頼性・系統誤差(実験II)の検討を行い、姿勢反射障害の評価指標としての尺度特性を明らかにすることである。

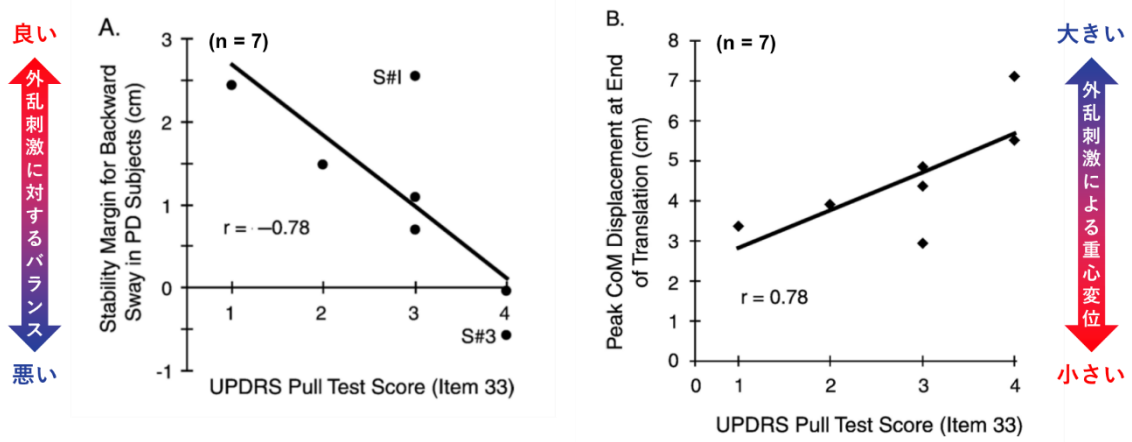


図 12 Pull test スコアと姿勢反応指標との関係 (文献 23 より引用・改変)

A. 後方への外乱刺激に対する安定性限界, B. 身体重心の後方変位量

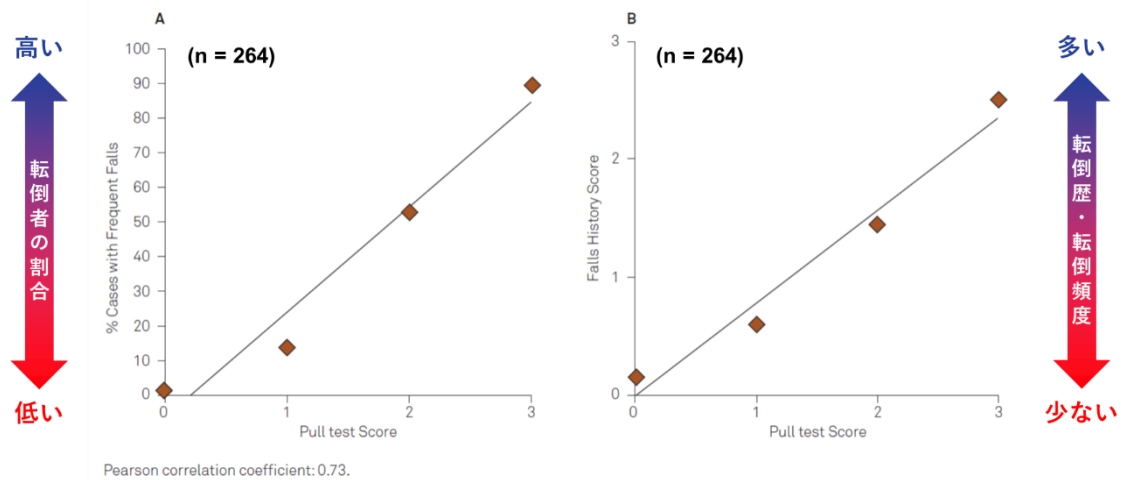


図 13 Pull test スコアと転倒リスクとの関係 (文献 59 より引用・改変)

A. 転倒者の割合, B. 転倒歴・転倒頻度

2.2 実験 I : Pull test の基準関連妥当性の検討

2.2.1 方法

2.2.1.1 対象

2021年4月～2022年3月の間に独立行政法人国立病院機構広島西医療センターでリハビリテーション入院を実施したPD患者のうち、研究参加への同意が可能な認知機能として Mini-Mental State Examination score (MMSE) 24点以上を満たした35名を対象とした。表3に対象の特性を示す。

倫理配慮として、独立行政法人国立病院機構広島西医療センター倫理委員会の承認を得て実施した (No.2020-020)。対象者には、研究の目的・方法・個人情報取り扱いについて明記した書面で説明し、同意の署名を得た。

2.2.1.2 評価尺度

基本情報として年齢、性別、罹病期間、表4に示す修正 Hoehn and Yahr 重症度分類 (以下、Modified H-Y stage)⁶⁵⁾、過去3ヶ月以内の転倒歴、L-ドパ換算用量 (L-dopa equivalence dose : 以下、LED)、をカルテより抽出した。また、日常生活動作能力の指標には Barthel Index を、認知機能の指標には MMSE をそれぞれ用いた。入院後3日以内に全ての評価尺度の測定が同一日に行われ、十分に抗PD薬が効いている“オン”の状態であることに留意した。なお、全ての評価尺度の測定は、検者が必ず対象者の安全と転倒に十分配慮できる環境下で実施した。

(1) Pull test

国際パーキンソン病・運動障害疾患学会のガイドラインに従い、測定は1名の神経筋障害認定理学療法士が実施した。また、測定時にビデオ撮影を行い、脳神経内科医が事後にスコアリングを行った。

(2) PDの重症度

MDS-UPDRSはPDの疾患特異的評価指標であり、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会によって2008年に改訂された国際基準のスケールである⁵⁴⁾。本研究では運動症状の評価としてpart III(0~132点)を用い、スコアが高いほどPDの運動症状が重度であることを示す。

(3) 歩行・バランス機能

一般的な高齢者の歩行・バランス機能評価である10m歩行テスト、TUG⁵⁰⁾、TUGに計算課題を付加したTUG-cognitive^{17,66)}を最大努力でそれぞれ2回施行し、ストップウォッチで測定した最速値を採用した。それぞれの測定は、対象者の担当理学療法士によって実行された。

10m歩行テストの測定には、助走路と減速路を各2m設けた計14mの直線路を使用した。対象者への指示は「できる限り速くこの直線路を歩いてください。決して走らないでください。」とした。10m歩行テストの最速値はm/secに変換し、小数点以下2桁の最大歩行速度として表記した。

TUGは、座面高45cmの背もたれおよび肘掛け付椅子から起立し、3m先のカラーコーンまで歩行、方向転換後、元の椅子に着座するまでの所要時間を計測し

た。TUG は計測に先立ち、対象者に対して検査課題を口頭および実演にて説明した。対象者への指示は「できる限り速く歩いて、3m 先のコーンを回ってきて下さい。回る方向はどちらでもかまいません。戻ってきたらすぐに椅子に腰掛けて下さい。決して走らないでください。」とした。

TUG-cognitive は PD 患者において高い転倒リスク判別精度（感度 76.5%，特異度 73.7%）が報告されており⁶⁶⁾、本邦の臨床においてもその有用性が確認されている¹⁷⁾。TUG に付加する認知課題は Vance ら⁶⁶⁾による方法を参考に 3 ずつ引き算を行う計算課題とした。測定は 2 回の TUG 測定後とし、TUG と同様に最大努力で 2 回施行後、最速値を採用した。対象者には TUG の遂行と同時に暗算を声に出しながら行うように説明し、計算課題に対する学習効果が生じる可能性を考慮し練習は行わなかった。対象者への指示は「先ほどと同じように、できる限り速く歩いて、3m 先のコーンを回ってきて下さい。あなたが歩き始めたら私が数字を伝えます。その数字から 3 ずつ引き算を行い、答えを声に出してください。歩くことも計算することも、どちらもできるだけ止めないでください。」とし、どちらか一方を優先させないことを説明した。計算の開始点は桁数、一の位の数による難易度のばらつきを考慮し、1 回目の施行は全例 100 から、2 回目の施行は 50・70・90 からランダムに選択した。TUG-cognitive の施行中に計算を間違えても訂正は行わず、明らかに足が止まり課題の継続が不可能、または計算課題に従事していない場合は測定を中止し、1 分間の休憩後に再び実施した。

2.2.1.3 統計解析

Pull test スコアと各評価尺度との Spearman の順位相関係数を算出し、Pull test の基準関連妥当性を検討した。統計解析には IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp.) を使用し、有意水準は 5%未満とした。

表 3 実験 I における対象特性 ($n = 35$)

年齢 (歳)	72.1 ± 7.8
性別 (男性/女性, 名)	19/16
罹病期間 (年)	6.1 ± 3.0
Modified H-Y stage (2/2.5/3/4, 名)	13/4/11/7
過去 3 ヶ月以内の転倒歴, 名 (%)	14 (40.0%)
LED (mg/day)	374.3 ± 167.8
Barthel Index (点)	85.4 ± 12.0
MMSE (点)	27.1 ± 2.1
Pull test (0/1/2/3, 名)	15/3/3/14
MDS-UPDRS part III (点)	34.3 ± 12.2
最大歩行速度 (m/sec)	1.14 ± 0.40
TUG (sec)	14.4 ± 8.9
TUG-cognitive (sec)	18.9 ± 11.9

表 4 修正 Hoehn and Yahr 重症度分類 (文献 65 より引用・改変)

1	一側性パーキンソニズム
1.5	一側性パーキンソニズムおよび体幹障害
2	両側性パーキンソニズムだが姿勢反射障害なし
2.5	軽度両側性パーキンソニズム 姿勢反射障害はあるが自力で立ち直り可能
3	軽度～中等度両側性パーキンソニズム 姿勢反射障害あり，日常生活には介助不要
4	重度パーキンソニズム 姿勢反射障害あり，介助なしで歩行可能
5	介助ありでも歩行困難 介助なしでは車いすまたはベッド上寝たきり

2.2.2 結果

図 14 に相関分析の結果を示す。Pull test スコアは最大歩行速度 ($r_s = -0.75, P < 0.001$)，TUG ($r_s = 0.74, P < 0.001$)，TUG-cognitive ($r_s = 0.53, P < 0.001$) と有意な強い相関を認めた。また，MDS-UPDRS part III ($r_s = 0.51, P = 0.002$)，Barthel Index ($r_s = -0.51, P = 0.002$) とは有意な中等度の相関を認めた。MMSE とは有意な相関を認めなかった。

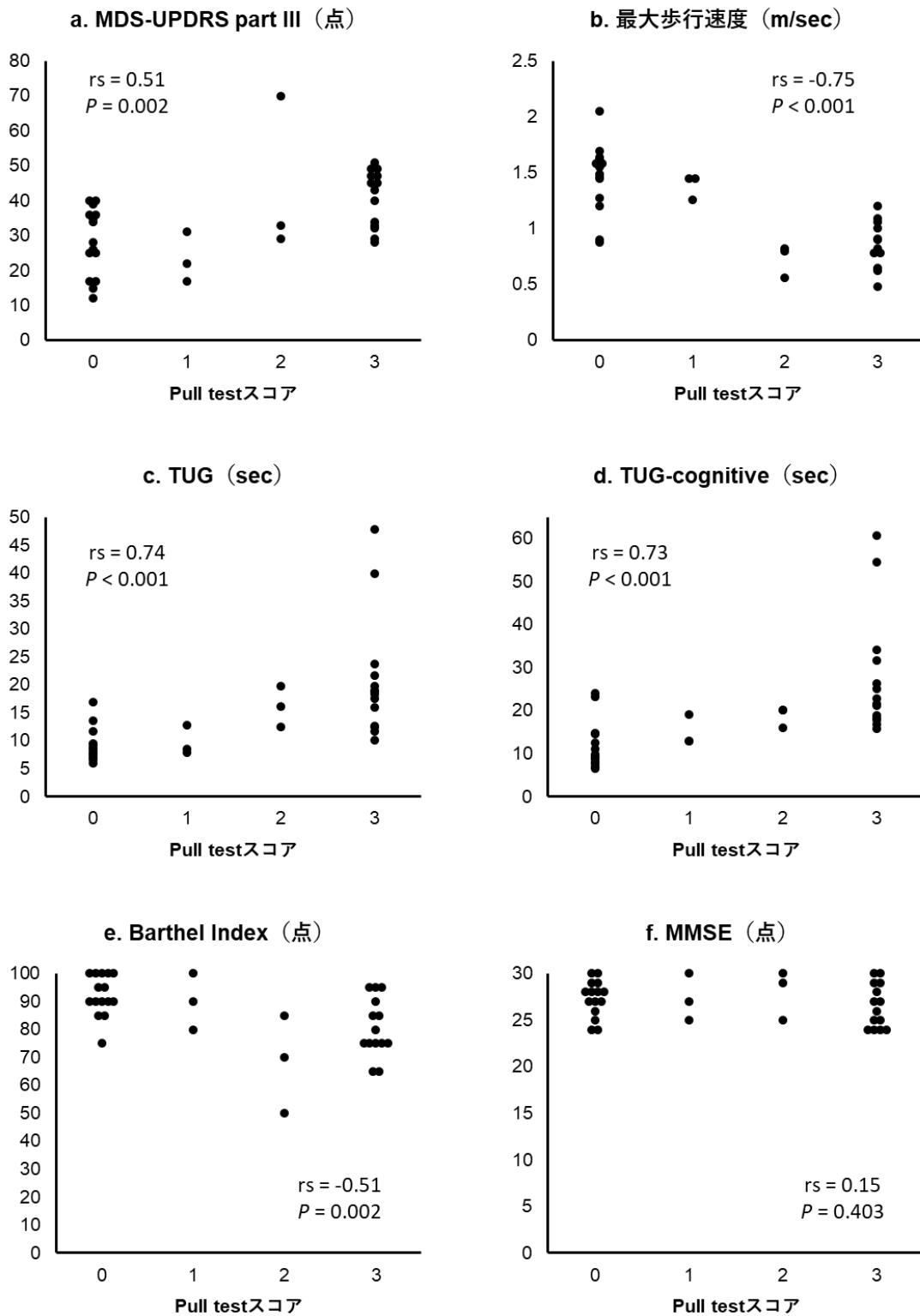


図 14 Pull test スコアと各評価尺度との関係

2.3 実験Ⅱ：Pull test の信頼性の検討

2.3.1 方法

2.3.1.1 対象

2022 年 12 月～2023 年 6 月の間に独立行政法人国立病院機構広島西医療センターでリハビリテーションを実施した入院または外来 PD 患者を対象とした。選択基準は、(1) Modified H-Y stage 2～4 であること、(2) 歩行補助具の有無にかかわらず歩行が自立していることとした。なお、(1) 重度の抗 PD 薬関連合併症を有する患者、(2) 認知症 (MMSE score < 24) の患者、(3) 検査の安全な実施を妨げるコントロールされていない慢性の合併症を有する患者は除外した。再検査信頼性を検討するために必要なサンプルサイズは、COSMIN チェックリストに基づき 30 名とした^{67,68)}。

倫理配慮として、独立行政法人国立病院機構広島西医療センター倫理委員会の承認を得て実施した (No. 2022-018)。対象者には、研究の目的・方法・個人情報取り扱いについて明記した書面で説明し、同意の署名を得た。

2.3.1.2 評価手順

Pull test の評価は 2 名の検者で実施し、それぞれ検者 A (臨床経験 10 年、神経筋障害認定理学療法士)、検者 B (臨床経験 3 年、理学療法士) とした。評価手順は MDS-UPDRS part III のガイドライン⁵⁴⁾に従い実施され、検者は転倒を避

けるために足を 1, 2 歩後ろに出してもよいことを患者に説明し、最初の引き (pull) は実演とした。本研究の対象者は歩行補助具の有無にかかわらず歩行が自立している PD 患者であるため、Pull test 4 点 (重度) には該当しなかった。

Pull test における検者の pull force は、2 つの慣性センサ (MicroStone, MVP-RF8-HC) を使用して定量化された。各センサは加速度センサと角速度センサを内蔵した小型デバイスであり、計測時のサンプリング周波数は 200Hz に設定した。慣性センサ①は Velcro™ ベルトを使用して検者の右第 2~5 指背側に装着し (図 15-A)、慣性センサ②も同様に患者の腰部 (第 3 腰椎レベル) に仮想 COG⁶⁹⁾ として装着された (図 15-B)。計測された 3 次元の時空間信号、すなわち側方成分 (X 軸, mediolateral : ML), 垂直成分 (Y 軸, vertical : V), および前後成分 (Z 軸, anteroposterior : AP) の加速度信号・変位量はデジタル変換され、Bluetooth 通信を用いてノートパソコンに転送された。

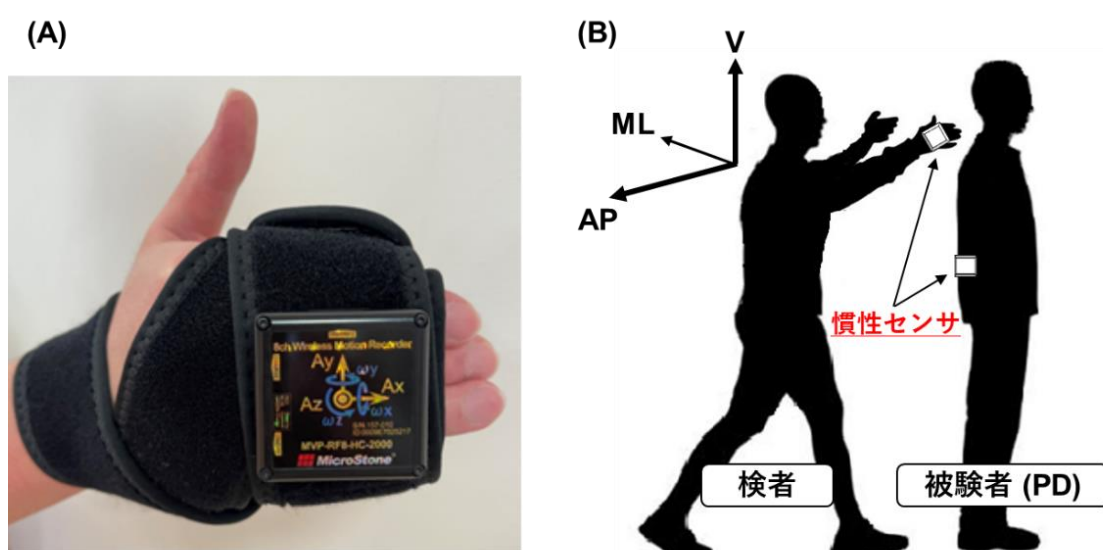


図 15 (A) 慣性センサの装着部位, (B) 実験 II のセットアップ

Pull test の実施前に基本情報として年齢、性別、身長、体重、body mass index (BMI)、罹病期間、Modified H-Y stage、過去 3 ヶ月以内の転倒歴、LED を聴取またはカルテより抽出した。また、認知機能の指標には MMSE を、PD の運動症状の指標には MDS-UPDRS part III をそれぞれ用いた。Pull test の評価は同一患者に対して 2 名の検者がそれぞれ 1 回ずつ実施し、初回評価を Test①とした。再評価は 2 日以上の間隔を空けて Test①と同一条件で実施し、これを Test②とした。検者の評価順序は各 Test セッションでランダムとし、Pull test の施行間には数分間の休息期間を設けた。薬物療法による身体機能の変動を最小限に抑えるため、全ての Pull test 評価は十分に抗 PD 薬が効いている“オン”の状態で行われた。また、研究期間中に抗 PD 薬の投薬調整は行われなかった。再評価までの平均期間は 6.1 日であった。

2.3.1.3 データ処理

Pull test 評価時に得られた加速度データは Microsoft Excel を用いて解析を行った。本研究における pull force は、加速度データから抽出された 3 軸の合成加速度 (m/s^2) として定義した。また、純粋な生体力学的事象の抽出を優先するために、重力加速度に対しての補正を行った。Pull test における“Pull”動作を同定するために、まず加速度データの前後成分におけるピーク値を算出した。図 16 に検者の右手に装着した慣性センサ①から得られた加速度波形の典型例を示す。ベースラインに続く前後加速度成分の鋭い正のピークが、検者が徒手的に PD 患者

の両肩を引くという臨床的な“Pull”を表す。加速度信号におけるアーチファクトの影響を軽減するために、pull force はピーク値ではなく平均値に基づいて算出された。従って同定された前後成分におけるピーク値を中心に、前後 10ms の計 20ms における 3 軸の平均加速度を用い、以下の式により合成加速度 (Pull force) を算出した。

$$\text{Pull force [m/s}^2] = \sqrt{(\overline{Ax})^2 + (\overline{Ay} - g)^2 + \overline{Az}^2},$$

Ax : X 軸の平均加速度

Ay : Y 軸の平均加速度

g : 重力加速度

Az : Z 軸の平均加速度



図 16 慣性センサ①から得られた加速度波形の典型例

ベースラインに続く緑の波形の鋭い正のピークが“Pull”を示す

Ax (白, ML), Ay (赤, V), Az (緑, AP)

さらに Pull test の性能を示す指標として、2つの慣性センサから得られた変数から時空間的パラメータを抽出した (図 17)。空間的パラメータとして、患者の腰部に仮想 COG として装着された慣性センサ②から得られた変位量から COG 最大後方変位量²³⁾ (以下, COG-P [mm]) を算出した。COG-P は、検者の Pull 動作から患者が助けなしに姿勢を戻せるまでの COG 変位量として定義される。また、pull force のピーク値から COG-P までを Weight Shift Time (WST [ms]) と定義し、時間的パラメータとして算出した。WST は姿勢反射障害が臨床的に出現していない早期 PD 患者においても延長していることが報告されており、姿勢反射障害のバイオマーカーとして有用であることが示唆されている²⁶⁾。これらの時空間的パラメータの抽出は、検者が支えなければ転倒する Pull test 3 点の患者では不可能であるため除外された。

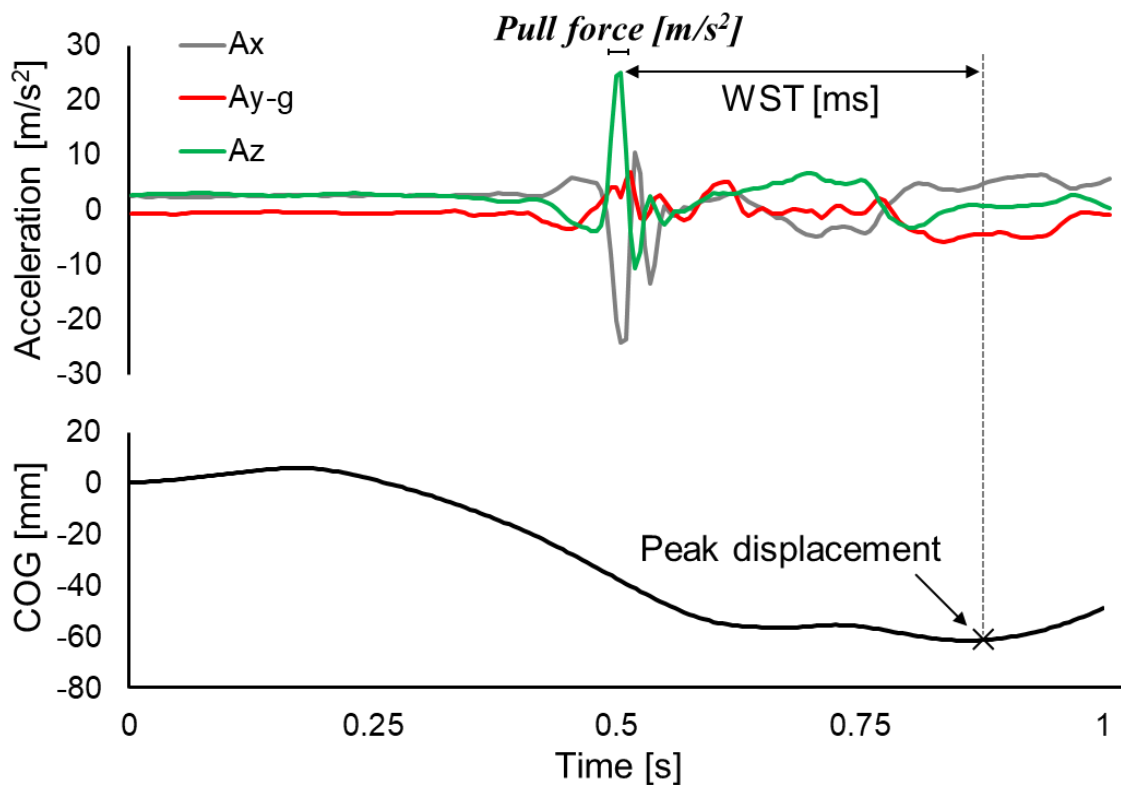


図 17 Pull force および時空間的パラメータ抽出の概略図

2.3.1.4 統計解析

抽出された pull force と、Pull test スコアおよび他の臨床データとの関係性を調べるために、各変数の正規性および尺度特性に応じて一元配置分散分析または Kruskal-Wallis 検定を用いて各 Pull test スコアにおける pull force の差異を比較した。また Spearman の順位相関係数を用いて、抽出された Pull test のパラメータと臨床データとの関係性を検討した。

抽出された pull force の検者内・検者間信頼性について、相対信頼性および絶対信頼性の2つの観点から検討した。相対信頼性の分析には、interclass correlation

coefficient (ICC) を用いた。分析手順として、まず同一検者における Test①と Test②の $ICC_{1,1}$ を算出し、検者内信頼性の検討を行った。その後、各 Test セッションにおける検者 A と検者 B の $ICC_{2,1}$ を算出し、検者間信頼性の検討を行った。ICC の解釈には Koo らの指標⁷⁰⁾を用い、 <0.5 (信頼性が乏しい)、 $0.5-0.75$ (適度な信頼性)、 $0.76-0.9$ (良好な信頼性)、 >0.9 (優れた信頼性) と判断した。絶対信頼性の分析には、測定の標準誤差 (standard error of measurement : 以下, SEM) の算出および、Bland-Altman 分析を用いた。SEM は以下の式により算出した。

$$SEM = \frac{SD_{diff}}{\sqrt{2}}$$

SD_{diff} : 2 つの測定値の差の標準偏差

Bland-Altman 分析は、一対 2 つの測定値の差を y 軸、2 つの測定値の平均値を x 軸にプロットした散布図に基づき、測定値が内包する系統誤差 (固定誤差・比例誤差) の有無を統計学的に明らかにする方法である⁷¹⁾。固定誤差は、真の値にかかわらず特定方向に生じる誤差であり、2 つの測定値の差の 95%信頼区間が 0 を含まない場合、固定誤差が存在すると判断した。また、比例誤差は真の値に比例して大きくなる誤差であり、2 つの測定値の差と 2 つの測定値の平均値のデータ群について、回帰の有意性が認められた場合に比例誤差が存在すると判断した。

Pull test スコアの検者内・検者間信頼性については順序尺度であるため、重み付け κ 係数 (以下, κ_w) を用いて ICC と同様に検討した。 κ_w の解釈には Kundel らの指標⁷²⁾を用い, 0.61–0.80 (十分な一致), 0.81–1.00 (ほぼ完全な一致) と判断した。また, 結果を他の信頼性研究と比較するための標準化された SEM である %SEM を算出した。%SEM は, SEM を 2 つの測定値のデータ群の平均値で除し, 100 を乗じることで求められる。統計解析には IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp.) を使用し, 有意水準は 5%未満とした。

2.3.2 結果

表 5 に対象の特性を示す。全ての対象者が計 4 回の Pull test を完遂し、研究期間中に転倒などの有害事象は認めなかった。7 名の PD 患者は Pull test 3 点であったため、COG-P および WST の解析からは除外された。

表 5 実験 II における対象特性 ($n = 30$)

年齢 (歳)	72.4 ± 8.5
性別 (男性/女性, 名)	15/15
身長 (cm)	157.3 ± 12.4
体重 (kg)	51.3 ± 11.1
BMI (kg/m^2)	20.7 ± 3.0
罹病期間 (年)	5.7 ± 3.8
Modified H-Y stage (2/2.5/3/4, 名)	13/9/5/3
過去 3 ヶ月以内の転倒歴, 名 (%)	11 (36.7%)
LED (mg/day)	342.5 ± 164.9
MMSE (点)	26.9 ± 1.9
MDS-UPDRS part III (点)	31.2 ± 11.2

2.3.2.1 Pull force の特徴

Pull force および抽出されたパラメータの特徴を図 18 に示す。各 Pull test スコアにおける pull force は、0 点： $18.9 \pm 3.9 \text{ m/s}^2$ ，1 点： $18.1 \pm 4.9 \text{ m/s}^2$ ，2 点： $18.9 \pm 2.9 \text{ m/s}^2$ ，3 点： $16.7 \pm 4.1 \text{ m/s}^2$ であり（図 18-A），有意な群間差は認めなかった（一元配置分散分析， $P = 0.183$ ）。同様に，検者内・検者間における Pull test のパラメータにも統計学的な差は示されなかった（図 18-B,C,D,E）。各検者および Test セッションにおける pull force は，検者 A-Test①： $18.6 \pm 3.5 \text{ m/s}^2$ ，検者 B-Test①： $17.7 \pm 4.5 \text{ m/s}^2$ ，検者 A-Test②： $18.7 \pm 4.3 \text{ m/s}^2$ ，検者 B-Test②： $18.4 \pm 4.4 \text{ m/s}^2$ であった。

抽出された Pull test のパラメータと臨床データとの相関分析の結果を図 19 に示す。Pull force はいずれのデータとも有意な相関を認めなかった。一方，Pull test スコアは COG-P ($r_s = 0.48, P < 0.001$)，WST ($r_s = 0.81, P < 0.001$) と有意な相関を認めた。また，臨床データにおいては年齢，罹病期間，Modified H-Y stage と正の相関を，身長，体重と負の相関を認めた。

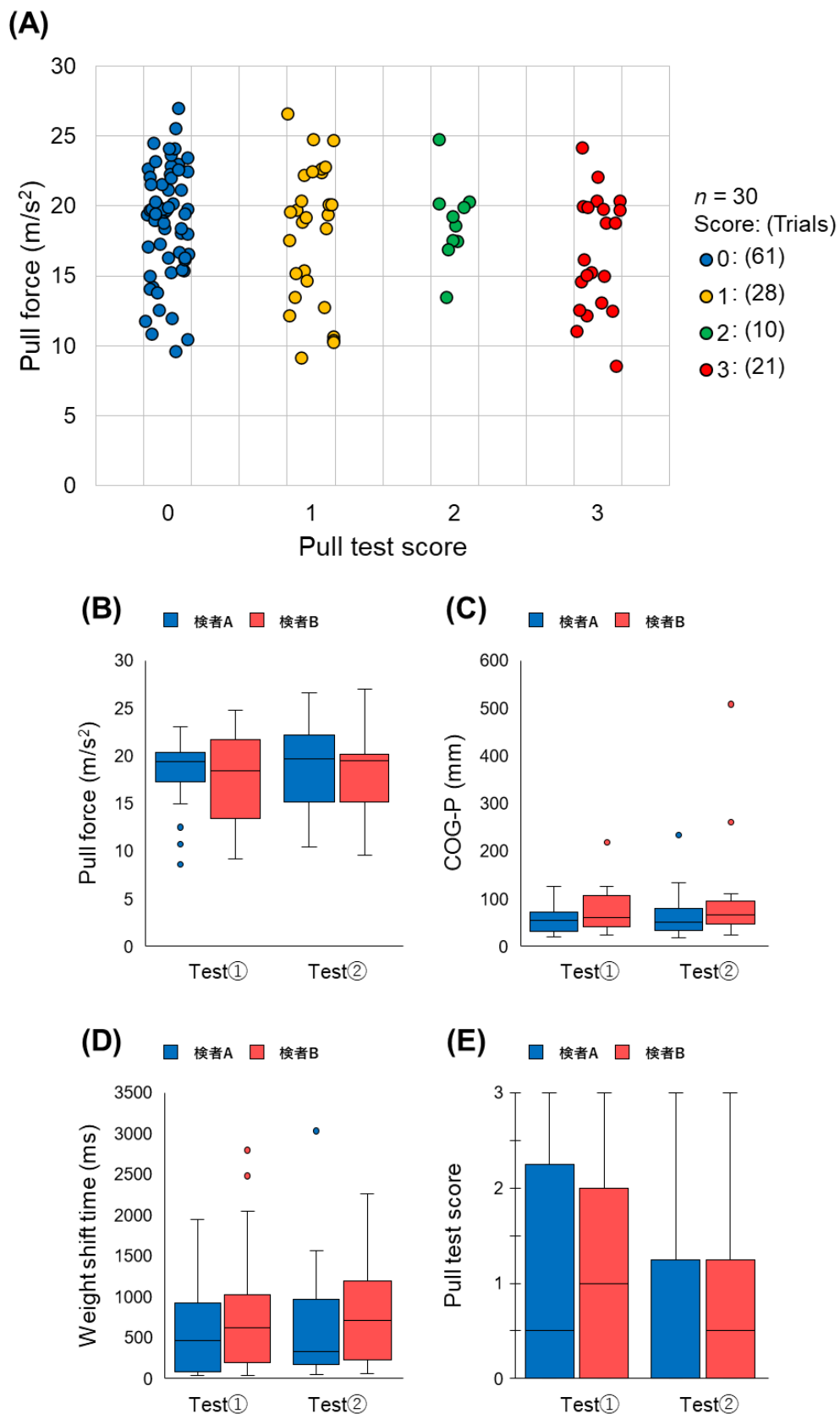


図 18 Pull force および抽出されたパラメータと Pull test スコアの特徴

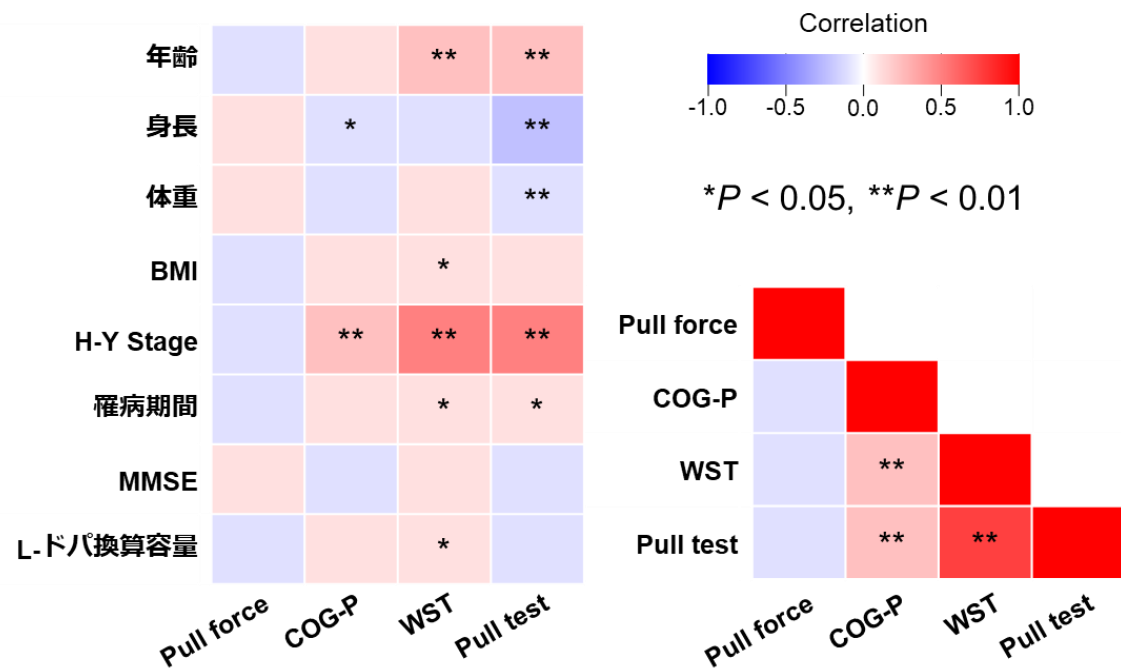


図 19 Pull test のパラメータと臨床データとの相関を可視化したヒートマップ

2.3.2.2 Pull force の検者内・検者間信頼性

表 6 に pull force の ICC および Bland-Altman 分析の結果を示す。検者内信頼性としての $ICC_{1,1}$ は 0.14–0.21 (SEM=4.0–4.2)，検者間信頼性としての $ICC_{2,1}$ は 0.03–0.19 (SEM=3.6–4.3) であり，信頼性はいずれも非常に低かった。また，Bland-Altman 分析では pull force に系統誤差は確認されなかった。

表 6 Pull force の ICC および Bland-Altman 分析

	ICC	SEM	Bland-Altman 分析	
			固定誤差	比例誤差
			Mean difference [95%信頼区間]	<i>r</i>
検者内信頼性, 検者 A	0.14	4.2	-0.1 [-2.4–2.1]	-0.23
検者内信頼性, 検者 B	0.21	4.0	-0.7 [-2.8–1.4]	0.02
検者間信頼性, Test①	0.19	3.6	0.9 [-1.0–2.8]	-0.27
検者間信頼性, Test②	0.03	4.3	0.4 [-1.9–2.6]	-0.02

2.3.2.3 Pull test スコアの検者内・検者間信頼性

表 7 に Pull test スコアの検者内および検者間信頼性分析の結果を示す。検者内の κ_w は 0.76–0.92，検者間の κ_w は 0.79–0.91 であり，いずれも高い一致度を示した。%SEM は，臨床経験の浅い検者（検者 B，%SEM=10.5）および再評価（Test②，%SEM=11.2）で大きくなる傾向が示された。

表 7 Pull test スコアの κ_w

	κ_w [95%信頼区間]	%SEM	<i>P</i>
検者内信頼性, 検者 A	0.92 [0.82–1.02]	5.2	< 0.001
検者内信頼性, 検者 B	0.76 [0.58–0.95]	10.5	< 0.001
検者間信頼性, Test①	0.91 [0.85–0.98]	3.3	< 0.001
検者間信頼性, Test②	0.79 [0.60–0.98]	11.2	< 0.001

2.4 考察

実験 I では Pull test の基準関連妥当性を検討し、疾患の重症度を反映する MDS-UPDRS part III, 日常生活動作能力評価尺度のゴールドスタンダードである Barthel Index, 既存のバランス評価尺度のゴールドスタンダードである最大歩行速度, TUG, TUG-cognitive と相関を認め、基準関連妥当性が確認された。また、実験 II においても Pull test スコアは年齢, 罹病期間, Modified H-Y stage と正の相関を示し、疾患の進行に伴って出現する姿勢反射障害の特性を捉えることができる尺度であることが示唆された。特に既存のバランス評価尺度とは強い相関を示し、最大歩行速度は PD の有益な転倒予測指標(感度 84.0%, 特異度 75.5%)⁷³⁾, TUG は後方への転倒が多いシチュエーション (起立・方向転換・着座)^{11,66)} を含むことから、多様な病態生理学的プロセスに起因する姿勢反射障害を評価する妥当な指標であると考えられる。一方、MMSE とは有意な相関を認めず、Pull test は認知機能とは関連しないことが示唆された。Virmani ら⁷⁴⁾は軽度の認知機能低下は Pull test スコアに関連しないことを報告しており、本研究の結果を支持する。

実験 II では Pull test の再検査信頼性・系統誤差の検討を行い、以下の示唆を得た：①定量化された pull force の信頼性は検者内・検者間ともに低かったが、Pull test スコアの一致度 (信頼性) は検者内・検者間ともに高いことが示された、② Pull force に系統誤差は確認されなかった。Pull test は臨床現場で検者が手動的に PD 患者の両肩を引くにもかかわらず、検者の徒手による外乱刺激を用いた生体

力学的研究は少ない^{74,75)}。検者が PD 患者の両肩を徒手的に引く外乱刺激の懸念事項は、pull force の変動である⁵⁵⁻⁵⁷⁾。実際、本研究においても pull force の ICC は検者間のみならず検者内も非常に低かった。しかしながら、様々な身長、体重、重症度を有する PD 患者間で徒手的に生成される pull force を標準化することは困難である^{56,60)}。ただし、Bland-Altman 分析では pull force に内包する系統誤差は示されず、pull force の変動は偶然誤差によるものであると考えられる。さらに、各 Pull test スコアにおける pull force に有意な差は認められず、pull force はいずれの臨床データとも相関しなかった。以上より、pull force の変動は主に偶然誤差で構成され、PD 患者の体格や重症度によるバイアスは小さいことが示唆された。

Pull test スコアの検者内・検者間の κ_w は 0.76–0.92 であり、Visser ら⁵⁵⁾の報告と一致している。しかし、%SEM は検者 B と Test②で高くなる傾向が示され、Pull test スコアの誤差は検者の技術や試行回数の影響を受ける可能性がある。Daly ら⁷⁵⁾は、経験の浅い検者が Pull test スコアを実際より過大評価する傾向があることを指摘している。また、Tan⁷⁶⁾らは初回の Pull test による反応様式は 2 回目以降の反応とは異なることが多いことを報告しており、転倒予測精度は初回の Pull test で最も高いことも示されている⁵⁵⁾。つまり、再評価の過程で検者の技術差による誤差が大きくなる可能性があると考えられるが、本研究においては検者間の Pull test パラメータに統計学的な差は認めなかった。Kimmell ら⁶³⁾は PD における姿勢反射障害の本質として、支持基底面から COG が逸脱した後の

反応欠落であることを報告している。これらの姿勢反応に影響を与える病態生理学的プロセスには体幹，股関節，足関節の過剰な共同収縮による関節運動の切り替え障害が関与することが推察される^{30-33,77,78}。つまり，Pull test の有用性は“必ず後方へ 1 歩踏み出させる”という方法論であり，本研究の結果からステップング反応を誘発させる pull force はスコアの信頼性に影響しないことが示されたと考える。

2.5 結論

Pull test は PD の重症度や既存のバランス評価尺度と相関し，疾患の進行に伴って出現する姿勢反射障害の特性を十分に捉えることができる妥当な尺度であることが示された。また，定量化された pull force に系統誤差は検出されず，Pull test スコアの再検査信頼性は高いことが示された。以上より，Pull test は pull force の変動にスコアの信頼性が影響されにくいロバスト性を有することが示唆された。臨床現場において Pull test は，その遂行と解釈が比較的単純で特定の機器を必要としない尺度でありながら，姿勢反射障害の評価指標として妥当性・信頼性を有する。

第3章

足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法プログラムの
予備研究 –安全性・実現可能性・反応性の検討–

3.1 はじめに

PDでは姿勢反射障害に起因する転倒が生活の質に重大な悪影響を及ぼすことから、特に *retropulsion* に対する適切な治療介入手段の構築が必要である。そこで既存の運動療法として有効性が示された Jöbges ら⁵²⁾の後方反復ステップ練習に着目し、*retropulsion* の生体力学的特徴に対して足関節運動の教示を介入手段として組み合わせた新しい運動療法プログラムを考案した。第2章では、Pull test が姿勢反射障害の評価指標として妥当性および信頼性を有することが示されたが、運動療法プログラムにおける効果判定指標としての反応性を有するかは明らかにされていない。反応性 (*responsiveness*) とは評価指標が経時的パフォーマンスの変化を検出する尺度特性であり⁵⁸⁾、*standardized response mean* (SRM) など⁷⁹⁾で検討される。SRM は1群の介入前後の変化量から算出される効果量の一つであり、変化量の平均値を変化量の標準偏差で除して算出される。

本章の目的は、PD患者に対する足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法プログラムの安全性・実現可能性を確認し、効果判定指標としての Pull test の反応性を予備研究として検討することである。

3.2 方法

3.2.1 対象

独立行政法人国立病院機構広島西医療センターでリハビリテーション入院を実施した PD 患者 14 名を対象とした。表 8 に対象の特性を示す。対象の選択基準は、(1) Modified H-Y stage 2.5~4 であること、(2) 歩行補助具の有無にかかわらず歩行が自立していることとした。なお、(1) 脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : 以下, DBS) の既往がある患者、(2) 認知症 (MMSE score < 24) の患者、(3) 運動療法の安全な実施を妨げるコントロールされていない慢性の合併症を有する患者は除外した。

倫理配慮として、独立行政法人国立病院機構広島西医療センター倫理委員会の承認を得て実施した (No. H30-015)。対象者には、研究の目的・方法・個人情報取り扱いについて明記した書面で説明し、同意の署名を得たうえで治療介入を行った。

表 8 第 3 章における対象特性 ($n = 14$)

年齢 (歳)	71.9 ± 9.3
性別 (男性/女性, 名)	8/6
罹病期間 (年)	7.5 ± 5.7
Modified H-Y stage (2.5/3/4, 名)	3/7/4
LED (mg/day)	360.7 ± 174.5

3.2.2 介入手順

介入プロトコルは Jöbges ら⁵²⁾の先行研究を参考に、ウォームアップを目的とした一般的な理学療法 25 分と、足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法 15 分の計 40 分を 1 日 1 回、週 5 回の頻度で 2 週間とした。また、十分に抗 PD 薬が効いている“オン”の状態では運動療法が実施できるように、介入の時間帯には配慮した。ウォームアップは、有酸素運動、ストレッチング、筋力増強運動など広く推奨されている理学療法^{34,36)}を、個々の患者の能力に応じて実施した。

足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法は、患者の両肩を後方へ引く外乱刺激に対する反復ステップ運動であり、1 名の理学療法士 (physical therapist : 以下、PT) が全ての患者の運動療法を担当した。PT は患者の後ろに立ち、これから両肩を後方へ引くこと、および転倒を避けるために足を 1, 2 歩後ろに出してもよいことを患者に説明した。両肩を引く強さは、個々の患者が必ず後方に 1 歩踏み出さなければならない程度とし、PT が患者の安全と転倒に十分配慮できる範囲で実施した。さらに、目標指向型運動制御^{43,53)}として、両肩を引く前に後方へのステッピングを意識的に爪先接地へ促す教示を反復ステップ練習に組み合わせた。教示は口頭および感覚刺激 (sensory cueing) として加えられ、口頭による教示は「足が爪先から着くように意識してください」とし、感覚刺激は爪先のタッピング^{36,80,81)}とした。反復ステップ練習を行う下肢は、事前に決定された運動症状の非優位側のみとし、患者には決められた側の下肢でステッピングを行うように指示した。優位側の決定には Uitti ら⁸²⁻⁸⁴⁾の方法論を参考にし、MDS-

UPDRS part III の右スコアから左スコアを引いた値の絶対値が 1 以上の場合、高スコア側を優位側と判断した。前述の方法論で判断が不可能な場合、利き手側を運動症状の優位側とした⁸⁵⁾。患者が十分な爪先接地による後方ステップングを行えた場合は、正のフィードバックを与え、両肩を引く強さは漸増した。反対に、後方ステップングの爪先接地が不十分である場合、両肩を引く強さは漸減し、必要に応じてタッピング^{36,80,81)}による感覚刺激を臀部や爪先に与えた。介入の後期には爪先接地を促す教示は漸減し、患者が予期しないタイミングでの後方外乱刺激を適宜加えた。これらの運動療法プログラムには疲労に応じた休息期間を設け、15 分間で可能な限り後方への反復ステップ練習を実施した。

3.2.3 評価指標

運動療法プログラムの介入前後における効果判定指標には Pull test を用い、第 2 章で最も信頼性が高く誤差が小さかった神経筋障害認定理学療法士 1 名による測定とした。評価手順は MDS-UPDRS part III のガイドラインに従い、十分に抗 PD 薬が効いている“オン”の状態で行われた。また、Pull test の測定時にビデオ撮影を行い、脳神経内科医が事後にスコアリングを行った。加えて、抗 PD 薬の影響を評価するため、介入前後の LED をカルテより抽出した。

3.2.4 統計解析

介入前後の Pull test と LED の変化の比較には Wilcoxon signed-rank test を使用した。また、Effect Size (ES), SRM を算出項目として、介入前後における Pull test の反応性を検討した。ES は (介入後の平均値 - 介入前の平均値) / 介入前の標準偏差, SRM は (介入後の平均値 - 介入前の平均値) / 変化量の標準偏差で算出した。ES および SRM の反応性の程度は Husted らの指標⁷⁹⁾により判断し、 $0.2 \leq \text{Small} < 0.5$, $0.5 \leq \text{Moderate} < 0.8$, $0.8 \leq \text{Large}$ とした。統計解析には IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp.) を使用し、有意水準は 5%未満とした。

3.3 結果

全ての患者が10回の運動療法セッションを完遂し、研究期間中に転倒などの有害事象は認めなかった。Pull test スコアは介入前3 [3-3]点 (中央値 [第1四分位数-第3四分位数]), 介入後0 [0-1]点 (中央値 [第1四分位数-第3四分位数]) であり、介入後が有意に低値を示した ($P < 0.001$, 図 20-A)。また、Pull test は運動療法プログラムの介入前後で高い反応性を認めた ($ES = 0.90$, $SRM = 2.91$)。LED については、14 例中 4 例で抗 PD 薬の投薬調整が行われ、3 例は増量、1 例は減量であった。平均 LED の変化は+14.3 mg/day とわずかであったため、有意な増加は認めなかった ($P = 0.713$, 図 20-B)。

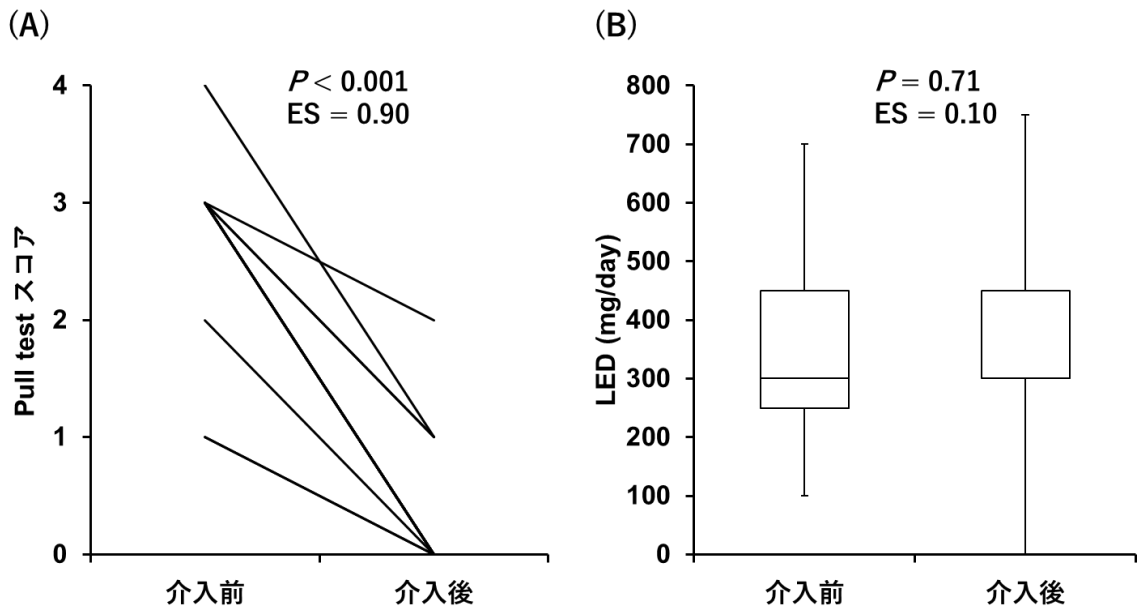


図 20 介入前後における(A) Pull test スコアの変化, (B) LED の変化

3.4 考察

本章では予備研究として、PD 患者に対する足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法プログラムの安全性・実現可能性、および効果判定指標としての Pull test の反応性を検討した。主要な結果として、2 週間の運動療法により有意な Pull test スコアの改善を認めた。スコアの改善には大きな ES を伴い、臨床的に意義のある変化であると考えられる。また、全ての患者が計画された運動療法プログラムを完遂し、研究期間中に転倒などの有害事象が発生しなかったことは、本研究の運動療法が姿勢反射障害を有する PD 患者に対して安全に実行可能であることを示唆している。主要な効果判定指標として用いた Pull test は高い反応性を示し、2 週間の運動療法プログラムにおける姿勢反応の変化を十分に検出することができる指標と考えられる。

研究期間中に 4 例の患者に投薬調整が行われたが、有意な変化ではなかった。姿勢反射障害は薬物療法や手術療法に反応が乏しい症状であり³⁸⁾、いくつかの研究は L-ドパが PD のステッピング反応を改善しないことを報告している^{20,21)}。したがって、これらの結果は運動療法単独の効果を支持するものと考えられるが、投薬の影響は主要な抗 PD 薬である L-ドパのみで検討されている。その他の抗 PD 薬¹⁾には、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B (monoamine oxidase B : 以下, MAOB) 阻害薬, カテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyltransferase : 以下, COMT) 阻害薬, およびアマンタジンが含まれ、次章の臨床試験ではこれらの投薬の影響についても検討が必要である。

本章は前後比較試験による予備研究であるため、運動療法プログラムにおける教示の有効性については言及できない。ただし、介入は近年 PD 患者に対する有効性が示されている集中リハビリテーション^{40,42,86})に準じたプログラムであり、本邦の診療体系においても症状の改善が期待できる実現可能性が示唆された。

3.5 結論

足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法により、PD 患者は有意な Pull test スコアの改善を示した。また、研究期間中に有害事象は認めず、主要な抗 PD 薬の影響が除外された。以上より、運動療法プログラムの安全性・実現可能性が示唆された。さらに、Pull test は高い反応性を有しており、2 週間時点の効果判定指標として有用性が高いことが示唆された。

第4章

パーキンソン病の retropulsion に対する 足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法の有効性 —ランダム化比較試験—



Taniuchi R, Harada T, Nagatani H, Makino T, Watanabe C, Kanai S. The power of instruction on retropulsion: A pilot randomized controlled trial of therapeutic exercise focused on ankle joint movement in Parkinson's disease. *Clinical parkinsonism & related disorders* 2022; 7: 100151.

4.1 はじめに

第3章では、足関節運動の教示に焦点を当てた2週間の運動療法プログラムの予備研究を実施し、安全性・実現可能性が確認された。運動療法に加えた教示は、retropulsionの特徴である過剰な足関節背屈によるステップング反応の踵接地の修正を主たる目的としている。しかし、運動療法プログラムにおける教示の有効性を証明するためには、教示の有無によるランダム化比較試験が必要と考えられる。本章の目的は、妥当性・信頼性・反応性を示したPull testを効果判定指標の一つとし、retropulsionに対する運動療法プログラムにおける教示の有効性を検討することである。

4.2 方法

4.2.1 試験デザイン

試験デザインは対象者を盲検化した単盲検ランダム化比較試験とした。対象患者を爪先接地の教示がある後方反復ステップ練習を行う実験介入群（以下、INSTR）、爪先接地の教示がない後方反復ステップ練習を行う通常介入群（以下、Control）に、コンピュータ上で生成された乱数をもとにした置換ブロック法（2ブロックまたは4ブロック）により1：1の比率で割り付けた。

4.2.2 対象

独立行政法人国立病院機構広島西医療センターでリハビリテーション入院を実施したPD患者を対象とした。対象の適格基準は、(1) Modified H-Y stage 2.5～4であること、(2) 歩行補助具の有無にかかわらず歩行が自立していることとした。なお、(1) DBSの既往がある患者、(2) 認知症（MMSE score < 24）の患者、(3) 運動療法の安全な実施を妨げるコントロールされていない慢性の合併症を有する患者は除外した。

倫理配慮として、独立行政法人国立病院機構広島西医療センター倫理委員会の承認を得て実施した（No. H30-015）。対象者には、研究の目的・方法・個人情報取り扱いについて明記した書面で説明し、同意の署名を得たうえで治療介入を行った（臨床試験登録番号：UMIN000042722）。

4.2.3 介入手順

介入プロトコルは第3章の予備研究と同一であり、ウォームアップを目的とした一般的な理学療法 25 分と、後方反復ステップ練習 15 分の計 40 分を 1 日 1 回、週 5 回の頻度で 2 週間とした。また、対象患者に抗 PD 薬が十分効いている“オン”の状態では運動療法が実施できるように、介入の時間帯に配慮した。

後方反復ステップ練習の手順も第3章と同様であり、1名のPTが全ての対象患者の運動療法を担当した。INSTRには、両肩を引く前に後方へのステップングを意識的に爪先接地へ促す教示を反復ステップ練習に組み合わせた。INSTRでは患者が十分な爪先接地による後方ステップングを行えた場合に正のフィードバックを与え、両肩を引く強さは漸増した。介入の後期には爪先接地を促す教示は漸減し、患者が予期しないタイミングでの後方外乱刺激を適宜加えた。一方、Controlが行う後方反復ステップ練習には爪先接地に関する教示は加えず、先行研究で有効性が示されている Jöbges ら⁵²⁾の方法に準じた。Controlでは爪先接地の有無にかかわらず、自力で後方ステップングを行い平衡状態へ復帰できた場合に正のフィードバックを与え、両肩を引く強さを漸増した。

4.2.4 評価指標

対象患者のベースライン（以下、T0）における基本情報として年齢、性別、罹病期間、Modified H-Y stage、過去 3 ヶ月以内の転倒歴を、投薬情報として LED、ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬、COMT 阻害薬、アマンタジンの服薬状況

を聴取またはカルテより抽出した。また、認知機能の指標には MMSE を用いた。

主要な効果判定指標には Pull test を含む MDS-UPDRS part III を用いた。測定は国際パーキンソン病・運動障害疾患学会のガイドラインに従い 1 週目（以下、T1）および 2 週目（以下、T2）に実施され、Pull test の測定時にはビデオ撮影を行った。MDS-UPDRS part III は Li ら⁸⁷⁾の先行研究を参考に 4 つの運動症状サブスコアに分類した。振戦サブスコアは項目 15～18 の合計（0～40 点）、筋強剛サブスコアは項目 3 の合計（0～20 点）、寡動サブスコアは項目 2, 4～9, 14 の合計（0～52 点）、軸症状サブスコアは項目 1, 10～13 の合計（0～20 点）であり、スコアが高いほど運動症状が重度であることを示す。Pull test のスコアリングは撮影されたビデオを使用し、対象の割り付けと評価時期を盲検化された脳神経内科医が事後に行った。副次的な効果判定指標には TUG, 最大歩行速度, Barthel Index を用いた。なお、全ての評価指標の測定は十分に抗 PD 薬が効いている“オン”の状態で開催され、対象患者の安全と転倒に留意した。

4.2.5 統計解析

INSTR と Control における T0 の各属性の差異については、Mann-Whitney U 検定または χ^2 検定を用いて比較した。Pull test および MDS-UPDRS part III については、T0 のスコアを共変量とした共分散分析により、T1 および T2 における 2 群間の変化量の差を比較した。また、各群の介入効果の分析には Friedman 検定を用い、有意差が認められた場合の事後検定には Wilcoxon の符号順位検定を使

用した。副次的な効果判定指標についても、同様の分析手順により運動療法の有効性を検討した。統計解析には IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp.) を使用し、有意水準は 5%未満とした。

サンプルサイズの推定には G*Power version 3.1.9.6 (<http://www.gpower.hhu.de>) を使用した。予備研究の効果量から $\alpha=0.05$ ，検出力 = 80%，効果量(f)=0.40 として算出し、各群で 26 名，合計 52 名の対象者が必要と推定した。ただし，中間解析時における主要な効果判定指標の効果量は偏 $\eta^2 = 0.40$ (f = 0.82)，検出力 = 93%であった。したがって，統計的目標が十分であるため本研究の解析は 20 名の対象者で行った。

4.3 結果

対象者の CONSORT フローチャートを図 21 に示す。適格基準を満たした PD 患者 21 名のうち、20 名の患者が 10 回の運動療法セッションを完遂し、研究期間中に転倒などの有害事象は認めなかった。INSTR の PD 患者 1 名については抑うつ症状の悪化により介入が中止された。

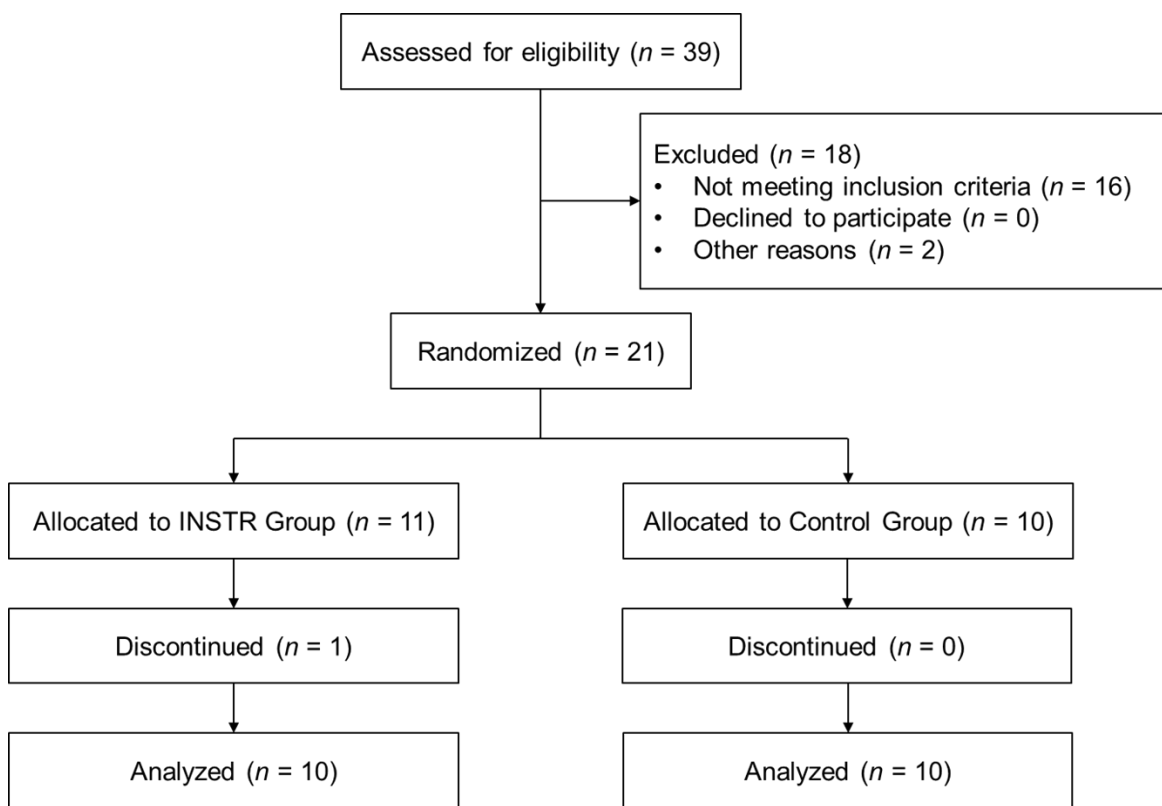


図 21 対象者の CONSORT フローチャート

INSTR, Control はそれぞれ 10 名であり、この 2 群間においては年齢、性別、罹病期間、Modified H-Y stage、過去 3 ヶ月以内の転倒歴、MMSE、服薬状況に有意差はなかった (表 9)。薬物療法については、INSTR の PD 患者 1 名において

L-ドパの投薬調整が行われた。ただし、LEDの増量は+50.0 mg/dayとわずかであったため、投薬の有意な増加は認めなかった（Wilcoxonの符号順位検定、 $P = 0.317$ ）。

表9 第4章におけるベースラインの対象特性 ($n = 20$)

	INSTR ($n = 10$)	Control ($n = 10$)	P
年齢 (歳) ^a	76.2 ± 6.4	73.5 ± 8.2	0.529
性別 (男性/女性, 名) ^b	5/5	5/5	> 0.99
罹病期間 (年) ^a	7.3 ± 2.8	7.4 ± 3.6	0.739
Modified H-Y stage (2.5/3/4, 名) ^b	2/5/3	1/6/3	0.809
過去3ヶ月以内の転倒歴, 名 (%) ^b	5 (50.0)	6 (60.0)	0.653
MMSE (点) ^a	26.6 ± 2.4	27.2 ± 2.3	0.631
LED (mg/day) ^a	380.0 ± 141.8	430.0 ± 133.7	0.315
ドパミンアゴニスト, 名 (%) ^b	8 (80.0)	7 (70.0)	0.606
MAOB阻害薬, 名 (%) ^b	2 (20.0)	2 (20.0)	> 0.99
COMT阻害薬, 名 (%) ^b	3 (30.0)	1 (10.0)	0.264
アマンタジン, 名 (%) ^b	1 (10.0)	0 (00.0)	0.305

^a Mann-Whitney U 検定

^b χ^2 検定

表 10 に主要な効果判定指標の結果を示す。T0 から T2 における MDS-UPDRS part III の変化は、INSTR で -15.3 ± 3.4 、Control で -10.9 ± 3.9 であった。共分散分析では T1 ($F=5.4$, $P=0.033$) および T2 ($F=11.4$, $P=0.004$) における変化量の有意な群間差が示され、INSTR の改善が有意に大きかった (図 22-A)。同様に、盲検化された Pull test スコアの改善は T2 ($F=12.3$, $P=0.003$) において INSTR の改善が有意に大きかった (図 22-B)。サブスコア分析では、姿勢反射障害に関連する軸症状サブスコアの改善のみが INSTR で有意に大きく、その他のサブスコアでは群間差を認めなかった。介入効果については、両群ともに MDS-UPDRS part III の有意な改善を認めた (Friedman 検定, $P < 0.001$)。

表 11 に副次的な効果判定指標の結果を示す。共分散分析では TUG, 最大歩行速度, Barthel Index における変化量には有意な群間差は認めなかった。介入効果では、両群ともに TUG と Barthel Index において有意な改善を認めた。最大歩行速度については、INSTR のみで有意な改善を認めた。

表 10 主要な効果判定指標の結果

	T0	T1	T2	共分散分析	
				$\Delta T0-T1$	$\Delta T0-T2$
				F/P [‡]	F/P [‡]
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
MDS-UPDRS part III [†]					
INSTR	38.4 \pm 11.4	28.8 \pm 8.9**	23.1 \pm 10.3**	5.4/0.033*	11.4/0.004**
Control	39.0 \pm 13.6	32.4 \pm 12.2**	28.1 \pm 11.2**		
振戦サブスコア [†]					
INSTR	2.9 \pm 2.6	1.7 \pm 2.2*	1.5 \pm 1.5*	0.1/0.808	0.5/0.477
Control	2.0 \pm 2.0	1.0 \pm 1.5	0.8 \pm 1.2		
筋強剛サブスコア [†]					
INSTR	8.9 \pm 3.7	7.7 \pm 3.4*	6.9 \pm 3.1*	0.2/0.689	0.2/0.634
Control	8.2 \pm 3.5	7.3 \pm 3.1*	6.7 \pm 3.0*		
寡動サブスコア [†]					
INSTR	18.6 \pm 5.0	14.5 \pm 4.4**	11.5 \pm 5.8**	2.1/0.170	0.8/0.384
Control	19.8 \pm 8.6	16.8 \pm 7.3*	13.6 \pm 7.1**		
軸症状サブスコア [†]					
INSTR	8.0 \pm 2.8	4.9 \pm 2.6**	3.2 \pm 2.2**	5.0/0.040*	16.9/< 0.001***
Control	9.0 \pm 2.5	7.3 \pm 3.3*	7.0 \pm 3.1**		
Pull test [†]					
INSTR	2.7 \pm 0.7	1.0 \pm 1.2*	0.1 \pm 0.3**	1.5/0.231	12.3/0.003**
Control	2.4 \pm 0.8	1.5 \pm 1.4*	1.4 \pm 1.3*		

[†] Wilcoxon の符号順位検定: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, [‡] 共分散分析: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表 11 副次的な効果判定指標の結果

	T0	T1	T2	共分散分析	
				$\Delta T0-T1$	$\Delta T0-T2$
				F/P [‡]	F/P [‡]
TUG (sec) †					
INSTR	17.86 ± 9.23	13.02 ± 6.10**	12.12 ± 5.48**	1.5/0.239	0.1/0.744
Control	18.84 ± 10.9	15.66 ± 7.77	13.10 ± 5.68*		
最大歩行速度 (m/s) †					
INSTR	0.89 ± 0.28	1.10 ± 0.38*	1.22 ± 0.34**	1.0/0.341	1.9/0.188
Control	0.90 ± 0.30	1.04 ± 0.34	1.10 ± 0.43		
Barthel Index†					
INSTR	82.5 ± 10.6	—	92.5 ± 10.6*	—	1.4/0.248
Control	78.0 ± 14.2	—	85.5 ± 12.6*		

† Wilcoxon の符号順位検定: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ‡ 共分散分析: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

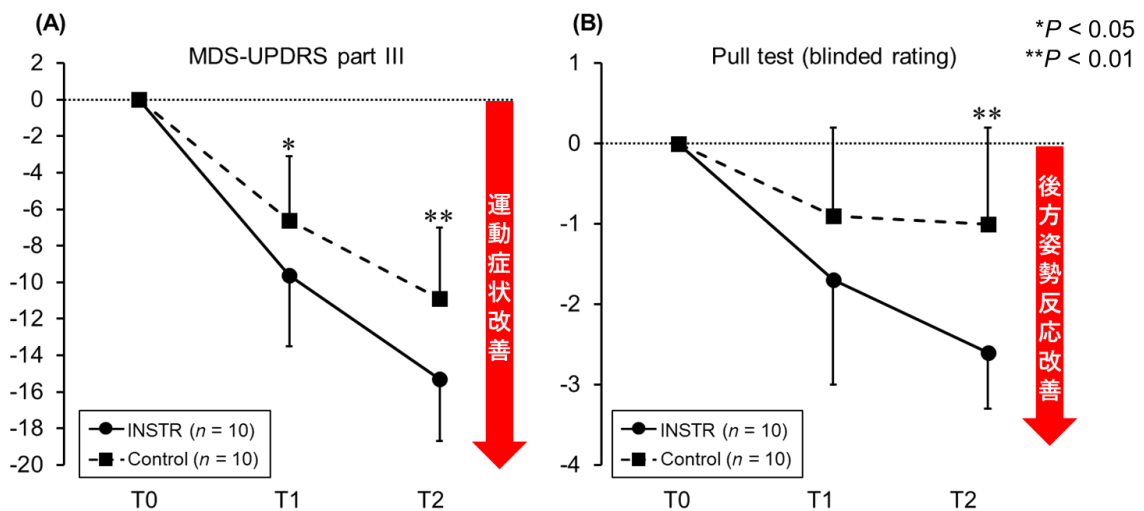


図 22 (A) MDS-UPDRS part III および(B) Pull test スコアの変化量の差の比較

4.4 考察

本章の主要な結果は、MDS-UPDRS part III および Pull test の改善は INSTR で有意に大きいことが示された点である。また、サブスコアは軸症状の改善のみが INSTR で有意に大きく、爪先接地の教示が姿勢反射障害に好影響を与えることが示唆された。介入効果における差異は最大歩行速度でみられ、INSTR のみで有意な改善を認めた。PD 患者における歩行速度の低下は、歩行時の足関節における push off 動作の減少に関連している⁸⁸⁾。INSTR では爪先接地の教示がある後方反復ステップ練習が行われ、Control よりも踏み返し (push off) を多く経験できたことが影響した可能性がある。ただし、共分散分析では有意な群間差は認めなかったことから、本研究では平均への回帰を除外することはできない。

PD の retropulsion で観察される過剰な足関節背屈運動は後方ステップング反応の踵接地を誘発し、push off の床反力生成に不利とされている²⁵⁾。本研究ではステップング反応における踵接地の修正に焦点を当てるため、運動療法に爪先接地の教示を加えた。PD では大脳基底核からの抑制性出力が増加することで、脊髄レベルでの α 運動ニューロンの発火頻度が増加し、本質的に伸張反射が亢進している⁸⁹⁾。また、足関節底・背屈筋の神経制御メカニズムは異なり、大脳皮質と運動ニューロンの接続はヒラメ筋よりも前脛骨筋で強いことが報告されている^{90,91)}。Wu ら⁹²⁾は、PD 患者の運動時に運動前野と小脳の活動が健常者よりも亢進することを報告している。これらの領域の活動亢進は大脳基底核が障害される PD の代償機構と考えられており⁹³⁾、前脛骨筋の過剰な背景筋活動を誘

発する成因と考えられている^{23,33,94})。まとめると、PDでは本質的な伸張反射の亢進により姿勢反射における背屈反応が過剰となりやすく、前脛骨筋の過活動による足関節の過剰な共同収縮状態が惹起されている^{30-33,77,78})。これらはステッピング反応の底屈モーメントへの自動的な切り替えを障害するため、retropulsionの重要な病態生理であると推察される。したがって、運動療法が異常な足関節運動の修正に焦点を当てることは合理的である。

本研究における運動療法では、2つの要因が後方への姿勢反応改善に寄与したと考えられる。第1に、爪先接地の教示は認知的関与を強化し、目標指向型運動制御^{43,53})を促進した可能性がある。PDでは線条体におけるドーパミン作動性障害により運動の自動性が喪失し、後方ステッピング反応の踵接地などの異常な習慣的学習が惹起される^{43,95})。また、進行期のPD患者は補足運動野の機能不全により、ステッピングの開始前にCOPが立脚肢側へ移動するAPAが十分に機能しない^{25-27,96})。教示はsensory cueingとして目標指向型運動制御を促し、APAの機能不全を代償することが示されている^{43,53,80,93,97,98})。PDにおける目標指向型運動制御は脳基底核や補足運動野を介さない運動ループであるため、学習された異常な動きの修正に有効な介入手段となり得ると考えられる。第2に、運動学習理論に基づく反復行動経験は、神経可塑性に影響を与えた可能性がある。PDの動物モデルでは、集中的な身体活動と学習がパーキンソニズムの改善に影響することが示唆されている^{99,100})。しかし、Nieuwboerら⁹⁸)は疾患の進行に伴いPDの運動学習には限界があり、明示的な学習方法と感覚入力の可能性を示唆

している。実際、PD患者のステップング反応は反復活動に学習効果を示さないという報告も多く^{63,77)}、認知的関与を伴わない反復活動のみではPDの神経可塑性促進に不十分であることが示唆される^{53,101)}。本研究で用いた運動療法は、ステップング反応の踵接地の修正に焦点を当てた目標指向型の反復ステップ練習であり、適切な教示を組み合わせることで姿勢反応の改善効果をより大きくできることが示唆された。運動療法の効果機序については、脳由来神経栄養因子の関与、血流の増加、免疫応答の変化、神経発生の増加、および代謝の変化によって媒介される可能性が示唆されている^{42,43)}。

4.5 結論

本章では、運動療法に足関節運動の教示を加えることで、後方への姿勢反応に関連する効果判定指標の改善効果を大きくできることが示された。後方へのステップング反応を意識的に爪先接地へ促す教示は、PDのretropulsionを治療する重要な要素の一つであることが示唆された。教示は非侵襲的であり、PDに対する運動療法に“適切な教示”を組み合わせることは临床上重要である。

第5章

総括

本研究の新規性は、PDの姿勢反射障害に対する運動療法に教示を組み合わせたことの有効性を臨床試験により明らかにした点である。また、慣性センサを用いた新しい方法により、姿勢反射障害の評価指標である Pull test の信頼性に関する理論的根拠を示した。

第1章では、序論としてPDの疫学と転倒の特徴、姿勢反射障害の病態生理・生体力学的特徴、運動療法効果のエビデンスについての概要を述べている。PDでは疾患の進行に伴い、姿勢反射障害に起因する転倒が寝たきりや死亡率を増加させる原因となる。また、PDの姿勢反射障害は薬物療法抵抗性の運動症状として治療に難渋しやすく、効果が実証されている運動療法による適切な治療介入が非常に重要となる。姿勢反射障害のなかでも後方へ容易に転倒する突進現象である retropulsion に着目し、過剰な背屈反応とステッピング反応の踵接地を重要な生体力学的特徴として捉えた。そこで本研究では、生体力学的特徴に基づいた新しい治療介入として、足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法を考案し、ステッピングを爪先接地に促す教示の有効性を検討することを目的とした。

第2章では、PDの姿勢反射障害を評価する指標として国際的に汎用されている Pull test について、妥当性・信頼性を検討した。Pull test は妥当性として転倒リスクや生体力学的パラメータとの相関が示されているが、被験者の両肩を引く pull force が一定せず、評価の信頼性についてはコンセンサスが得られていない。また、臨床的に検者の手から生成される pull force は定量化されておらず、Pull test スコアとの関連も検討されていない。そのため、慣性センサを用いて pull

force を定量化し, PD 患者における Pull test の検者内・検者間信頼性を検討した。

その結果, pull force の検者内・検者間信頼性はいずれも非常に低かったが, Pull test スコアの一致度は検者内・検者間ともに高く良好な信頼性を認めた。また, 定量化された pull force に系統誤差が内包されていないことが確認された。以上の結果から, Pull test は pull force の変動にスコアが影響されにくいロバストな評価指標であることが示唆された。

第3章では, 先行研究を参考に足関節運動の教示に焦点を当てた運動療法プログラムを考案し, 臨床における安全性・実現可能性, および第2章で妥当性および信頼性が証明された Pull test を効果判定指標とした反応性を検討した。その結果, 2週間の運動療法プログラムにより PD 患者 14 名の Pull test スコアは有意に改善し, 研究期間中に有害事象は認めなかった。また, 主要な効果判定指標として用いた Pull test は高い反応性を示し, 2週間の運動療法プログラムにおける姿勢反応の変化を検出する妥当な指標であることが確認できた。

第4章では, 第3章で実現可能性が確認された運動療法プログラムについてランダム化比較試験を実施し, 運動療法プログラムにおける教示の有効性を証明した。PD 患者 20 名を教示の有無で 2 群に割り付け, 第2～3章で妥当性・信頼性・反応性を示した Pull test を含む MDS-UPDRS part III を主要アウトカムとし, 2 群間の差を比較した。主要な結果として, MDS-UPDRS part III および Pull test の改善は爪先接地のある群の改善が有意に大きいことが示された。またサブスコア分析では, 姿勢反射障害に関連する軸症状サブスコアの改善のみで

群間差を認めた。爪先接地の教示は運動療法における目標指向型運動制御を促し、PD の retropulsion を治療する有効な介入手段となり得ることが示唆された。

本学位論文の知見から、新たに以下の示唆を得ることができた。

(1) Pull test は PD の姿勢反射障害を評価する指標として妥当性・信頼性・反応性を有する。Pull test における“必ず後方へ1歩踏み出させる”という方法論は、支持基底面から身体重心が外れた後の反応欠落という姿勢反射障害の病態生理を反映しているため有用である。

(2) 従来、PD の姿勢反射障害に対する運動療法として反復ステップ運動の有効性が報告されていたが、姿勢反射障害の病態生理・生体力学的特徴に焦点が当てられていなかった。教示は皮質活動による代償戦略として有効に機能し、反復ステップ運動に組み合わせることで Pull test の改善効果をより大きくすることが期待できる。

研究の限界として、一般化可能性が挙げられる。本研究は単一施設の PD 患者を対象として実施されており、結果の一般化には多施設共同研究を含めたさらなる検討が必要である。また、運動療法プログラムが短期的な姿勢反応の改善に有効であることは示されたが、長期的に転倒予防効果を検討していくことが今後の課題である。

謝辭

本研究の遂行および学位論文の作成にあたり、多くの方々にご指導ご鞭撻を賜りました。主査として終始適切にご指導を頂き、研究における“Neues”の重要性を示して下さいました県立広島大学大学院総合学術研究科生命システム科学専攻 金井秀作教授に厚く御礼申し上げます。同様に、研究テーマであるパーキンソン病の権威として私を見守って頂いた県立広島大学保健福祉学部保健福祉学科 原田俊英教授には、修士課程から主査・副査として多大なるご指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

また、ご多忙の中、本学位論文の副査をお引き受け頂き、多くのご助言とご指導を頂きました県立広島大学大学院総合学術研究科生命システム科学専攻 小野武也教授、飯田忠行教授に厚く御礼申し上げます。

そして、本研究を実施するにあたり、データ収集にご協力頂いた独立行政法人 国立病院機構広島西医療センター脳神経内科 鳥居剛副院長、渡邊千種脳神経内科部長、牧野恭子脳神経内科医長、リハビリテーション科スタッフ、および対象者の皆さまに深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386: 896-912.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- 2) Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 263-269. <https://doi.org/10.1159/000201565>
- 3) Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; 397: 2284-2303.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- 4) Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol* 2018; 75: 9-10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- 5) Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 950-958.
<https://doi.org/10.1007/s004150170047>
- 6) Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-884. <https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- 7) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- 8) Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing* 2005; 34: 21-24. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh203>
- 9) Bloem BR, Munneke M, Carpenter MG, Allum JH. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003; 61: 1023-1024. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000082160.30833.50>
- 10) Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006; 36: 524-526. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01123.x>

- 11) Youn J, Okuma Y, Hwang M, Kim D, Cho JW. Falling Direction can Predict the Mechanism of Recurrent Falls in Advanced Parkinson's Disease. *Sci Rep* 2017; 7: 3921. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04302-7>
- 12) Dibble LE, Lange M. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther* 2006; 30: 60-67. <https://doi.org/10.1097/01.npt.0000282569.70920.dc>
- 13) Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1892-1900. <https://doi.org/10.1002/mds.21598>
- 14) Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 116-124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7b688>
- 15) Gazibara T, Kusic-Tepavcevic D, Svetel M, et al. Indoor and outdoor falls in persons with Parkinson's disease after 1 year follow-up study: differences and consequences. *Neurol Sci* 2016; 37: 597-602. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2504-2>
- 16) Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755-1762. <https://doi.org/10.1093/brain/awq059>
- 17) Taniuchi R, Hara A, Morioka S, et al. An examination of the fall risk classification model in short-term intensive inpatient rehabilitation for elderly patients with Parkinson's disease. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2022; 59: 339-346. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.59.339>
- 18) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- 19) Di Giulio I, St George RJ, Kalliolia E, Peters AL, Limousin P, Day BL. Maintaining balance against force perturbations: impaired mechanisms unresponsive to levodopa

in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2016; 116: 493-502.

<https://doi.org/10.1152/jn.00996.2015>

- 20) de Kam D, Nonnekes J, Oude Nijhuis LB, Geurts AC, Bloem BR, Weerdesteyn V. Dopaminergic medication does not improve stepping responses following backward and forward balance perturbations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2014; 261: 2330-2337. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7496-3>
- 21) Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 509-521. <https://doi.org/10.1002/mds.870110506>
- 22) Morris R, Martini DN, Madhyastha T, et al. Overview of the cholinergic contribution to gait, balance and falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 63: 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.017>
- 23) Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 193: 504-521. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.12.008>
- 24) Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG. Are automatic postural responses in patients with Parkinson's disease abnormal due to their stooped posture? *Exp Brain Res* 1999; 124: 481-488. <https://doi.org/10.1007/s002210050644>
- 25) McVey MA, Stylianou AP, Luchies CW, et al. Early biomechanical markers of postural instability in Parkinson's disease. *Gait Posture* 2009; 30: 538-542. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.08.232>
- 26) McVey MA, Amundsen S, Barnds A, et al. The effect of moderate Parkinson's disease on compensatory backwards stepping. *Gait Posture* 2013; 38: 800-805. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.03.028>
- 27) King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Preparation for

- compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 1332-1338. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.013>
- 28) McVey MA, Barnds AN, Lyons KE, Pahwa R, Mahnken JD, Luchies CW. The characterization of a base-width neutral step as the first step for balance recovery in moderate Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2016; 126: 713-722. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1094472>
- 29) Takakusaki K, Takahashi M, Noguchi T, Chiba R. Neurophysiological mechanisms of gait disturbance in advanced Parkinson's disease patients. *Neurol Clin Neurosci* 2023; 11: 201-217. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12683>
- 30) Dimitrova D, Horak FB, Nutt JG. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2004; 91: 489-501. <https://doi.org/10.1152/jn.00094.2003>
- 31) Dimitrova D, Nutt J, Horak FB. Abnormal force patterns for multidirectional postural responses in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2004; 156: 183-195. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1770-4>
- 32) Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1245-1254. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.021147>
- 33) Horak FB, Frank J, Nutt J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2380-2396. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.6.2380>
- 34) Nijkrake MJ, Keus SH, Kalf JG, et al. Allied health care interventions and complementary therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: S488-S494. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70054-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70054-3)
- 35) Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009; 24: 1-14.

<https://doi.org/10.1002/mds.22141>

- 36) Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M; Practice Recommendations Development Group. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22: 451-460. <https://doi.org/10.1002/mds.21244>
- 37) Keus SH, Bloem BR, Verbaan D, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol* 2004; 251: 680-687. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0402-7>
- 38) Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1504-1520. <https://doi.org/10.1002/mds.26363>
- 39) Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013; 70: 183-190. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.646>
- 40) Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29: 123-131. <https://doi.org/10.1177/1545968314542981>
- 41) Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1230-1240. <https://doi.org/10.1002/mds.25380>
- 42) Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, et al. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28: 163-168. <https://doi.org/10.1177/1545968313508474>
- 43) Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 716-726.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)

- 44) Klamroth S, Steib S, Devan S, Pfeifer K. Effects of Exercise Therapy on Postural Instability in Parkinson Disease: A Meta-analysis. *J Neurol Phys Ther* 2016; 40: 3-14. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000117>
- 45) Shen X, Wong-Yu IS, Mak MK. Effects of Exercise on Falls, Balance, and Gait Ability in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 512-527. <https://doi.org/10.1177/1545968315613447>
- 46) Yitayeh A, Teshome A. The effectiveness of physiotherapy treatment on balance dysfunction and postural instability in persons with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2016; 8: 17. <https://doi.org/10.1186/s13102-016-0042-0>
- 47) Canning CG, Sherrington C, Lord SR, et al. Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84: 304-312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001155>
- 48) Smania N, Corato E, Tinazzi M, et al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 826-834. <https://doi.org/10.1177/1545968310376057>
- 49) Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 1992; 83: S7-S11.
- 50) Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- 51) Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol* 1990; 45: M192-M197. <https://doi.org/10.1093/geronj/45.6.m192>
- 52) Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H.

- Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1682-1687. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.016550>
- 53) Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 760-772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
- 54) Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, 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* 2008; 23: 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- 55) Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1669-1674. [https://doi.org/10.1053/s0003-9993\(03\)00348-4](https://doi.org/10.1053/s0003-9993(03)00348-4)
- 56) Nonnekes J, Goselink R, Weerdesteijn V, Bloem BR. The retropulsion test: a good evaluation of postural instability in Parkinson's disease? *J Parkinsons Dis* 2015; 5: 43-47. <https://doi.org/10.3233/JPD-140514>
- 57) Munhoz RP, Li JY, Kurtinecz M, et al. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 125-127. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.125>
- 58) The COSMIN checklist manual. [<https://www.cosmin.nl/>(2023 年 12 月 1 日 閱覽)]
- 59) Munhoz RP, Teive HA. Pull test performance and correlation with falls risk in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 587-591. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140082>
- 60) Bloem BR, Beckley DJ, van Hilten BJ, Roos RA. Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245: 669-673.

<https://doi.org/10.1007/s004150050265>

- 61) Lu C, Louie KH, Stutz AM, MacKinnon CD, Cooper SE. Postural instability in Parkinson's disease assessed with clinical "pull test" and standardized postural perturbations: effect of medication and body weight support. *J Neurol* 2023; 270: 386-393. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11375-6>
- 62) Herbers C, Schroeder J, Lu C, et al. Dopamine replacement therapy normalizes reactive step length to postural perturbations in Parkinson's disease. *Gait Posture* 2023; 101: 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2023.01.022>
- 63) Kimmell K, Pulusu VK, Bharucha KJ, Ross ED. Postural instability in Parkinson Disease: to step or not to step. *J Neurol Sci* 2015; 357: 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.07.020>
- 64) Pérez-Sánchez JR, Grandas F. Early Postural Instability in Parkinson's Disease: A Biomechanical Analysis of the Pull Test. *Parkinsons Dis* 2019; 2019: 6304842. <https://doi.org/10.1155/2019/6304842>
- 65) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19: 1020-1028. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>
- 66) Vance RC, Healy DG, Galvin R, French HP. Dual tasking with the timed "up & go" test improves detection of risk of falls in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2015; 95: 95-102. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130386>
- 67) Mokkink LB, Terwee CB, Gibbons E, et al. Inter-rater agreement and reliability of the COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments) checklist. *BMC Med Res Methodol* 2010; 10: 82. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-82>
- 68) Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties:

- a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res* 2012; 21: 651-657.
<https://doi.org/10.1007/s11136-011-9960-1>
- 69) Moe-Nilssen R. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 2: Gait analysis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1998; 13: 328-335. [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(98\)00090-4](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(98)00090-4)
- 70) Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15: 155-163.
<https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- 71) Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 527-536.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03686.x>
- 72) Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003; 228: 303-308. <https://doi.org/10.1148/radiol.2282011860>
- 73) Nemanich ST, Duncan RP, Dibble LE, et al. Predictors of gait speeds and the relationship of gait speeds to falls in men and women with Parkinson disease. *Parkinsons Dis* 2013; 2013: 141720. <https://doi.org/10.1155/2013/141720>
- 74) Virmani T, Patra M, Glover A, Pillai L. Objective quantification of responses to the clinical pull-test in people with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2023; 103: 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2023.05.005>
- 75) Daly S, Hanson JT, Mavanji V, et al. Using kinematics to re-define the pull test as a quantitative biomarker of the postural response in normal pressure hydrocephalus patients. *Exp Brain Res* 2022; 240: 791-802.
<https://doi.org/10.1007/s00221-021-06292-5>
- 76) Tan JL, Perera T, McGinley JL, Yohanandan SAC, Brown P, Thevathasan W. Neurophysiological analysis of the clinical pull test. *J Neurophysiol* 2018; 120: 2325-2333. <https://doi.org/10.1152/jn.00789.2017>

- 77) Smulders K, Esselink RA, De Swart BJ, Geurts AC, Bloem BR, Weerdesteyn V. Postural inflexibility in PD: does it affect compensatory stepping? *Gait Posture* 2014; 39: 700-706. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.10.003>
- 78) Colebatch JG, Govender S. Responses to anterior and posterior perturbations in Parkinson's disease with early postural instability: role of axial and limb rigidity. *Exp Brain Res* 2019; 237: 1853-1867. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05553-8>
- 79) Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 459-468. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00206-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00206-1)
- 80) Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000; 15: 879-883. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<879::aid-mds1018>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<879::aid-mds1018>3.0.co;2-9)
- 81) Müller V, Mohr B, Rosin R, Pulvermüller F, Müller F, Birbaumer N. Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study. *Mov Disord* 1997; 12: 306-314. <https://doi.org/10.1002/mds.870120308>
- 82) Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology* 2005; 64: 1925-1930. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163993.82388.C8>
- 83) Baba Y, Markopoulou K, Putzke JD, et al. Phenotypic commonalities in familial and sporadic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 579-583. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.579>
- 84) Gómez-Esteban JC, Tijero B, Ciordia R, et al. Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 302-305. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.017>

- 85) van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM. Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 206-210. <https://doi.org/10.1002/mds.24007>
- 86) Kaseda Y, Ikeda J, Sugihara K, Yamawaki T, Kohriyama T, Matsumoto M. Therapeutic effects of intensive inpatient rehabilitation in advanced Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci* 2017; 5: 18-21. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12088>
- 87) Li X, Xing Y, Martin-Bastida A, Piccini P, Auer DP. Patterns of grey matter loss associated with motor subscores in early Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 2017; 17: 498-504. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.009>
- 88) Svehlík M, Zwick EB, Steinwender G, et al. Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1880-1886. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.06.017>
- 89) Berardelli A, Sabra AF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 45-53. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.1.45>
- 90) Yang JF, Gorassini M. Spinal and brain control of human walking: implications for retraining of walking. *Neuroscientist* 2006; 12: 379-389. <https://doi.org/10.1177/1073858406292151>
- 91) Fujio K, Obata H, Kawashima N, Nakazawa K. The Effects of Temporal and Spatial Predictions on Stretch Reflexes of Ankle Flexor and Extensor Muscles While Standing. *PLoS One* 2016; 11: e0158721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158721>
- 92) Wu T, Liu J, Zhang H, Hallett M, Zheng Z, Chan P. Attention to Automatic Movements in Parkinson's Disease: Modified Automatic Mode in the Striatum. *Cereb Cortex* 2015; 25: 3330-3342. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu135>
- 93) Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*

- 2015; 82: 226-234. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.06.014>
- 94) Burleigh A, Horak F, Nutt J, Frank J. Levodopa reduces muscle tone and lower extremity tremor in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 280-285.
<https://doi.org/10.1017/s0317167100039470>
- 95) Visser JE, Bloem BR. Role of the basal ganglia in balance control. *Neural Plast* 2005; 12: 161-174. <https://doi.org/10.1155/NP.2005.161>
- 96) Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 2009; 164: 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.002>
- 97) Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-1160.
<https://doi.org/10.1002/mds.10259>
- 98) Nieuwboer A, Rochester L, Müncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S53-S58. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70781-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70781-3)
- 99) Pothakos K, Kurz MJ, Lau YS. Restorative effect of endurance exercise on behavioral deficits in the chronic mouse model of Parkinson's disease with severe neurodegeneration. *BMC Neurosci* 2009; 10: 6.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-6>
- 100) Smith BA, Goldberg NR, Meshul CK. Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *Brain Res* 2011; 1386: 70-80.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.003>
- 101) Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum*

Neurosci 2013; 7: 887. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>