T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	歩行リズムゆらぎに基づくパーキンソン病の評価プラットフォーム構築
Title(English)	Construction of Rhythm-Fluctuation-Based Evaluation Platform of Parkinson's Disease
著者(和文)	太田 玲央
Author(English)	Leo Ota
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10100号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:三宅 美博,中村 清彦,新田 克己,山村 雅幸,小野 功
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10100号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

博　士　論　文

歩行リズムゆらぎに基づく
パーキンソン病の評価プラットフォーム構築

知能システム科学専攻

太田　玲央

歩行リズムゆらぎに基づく

パーキンソン病の評価プラットフォーム構築

太田　玲央

平成 27 年度 博士論文

歩行リズムゆらぎに基づく
パーキンソン病の評価プラットフォーム構築

東京工業大学大学院総合理工学研究科　知能システム科学専攻

太田 玲央

・・・

概要

パーキンソン病(PD)は患者数が多い神経変性疾患であり，高齢者に好発であるため，高齢化の背景からその患者数の増大傾向が見込まれる．この疾患の主な症状は運動障がいである．その症状は，徐々に進行していくため，薬物を用いた継続的治療が必要となる．しかしながら，その治療によっても，進行を遅らせることは困難であるため，その運動症状の早期発見，継続的診断が必要となる．臨床的診断手法としては，問診と運動検査があるが，その定量性が低い．また，精密診断を行う場合は，多くの調査項目と大規模な検査を必要とするため，継続的診断には不向きである．そこで，早期発見，および継続的診断が求められている．このような背景から本研究では，PD 患者の軽度の症状を定量的かつ簡便な手法で評価するフレームワークの提案とそれに基づいた評価プラットフォームの構築を目的とする．方針としては，PD の運動障がいを歩行リズムゆらぎの側面から診断する．PD にはリズム生成障がいが存在し，すくみ足，加速歩行などの臨床的症状が報告されており，これらの症状は簡便に定量化することができる．

歩行リズムを用いる PD の診断に関する研究は，2 つの側面から進められている．1 つ目は，リズムゆらぎの静的指標としての変動係数 *CV* である．この指標は歩行リズムの変動の大きさを評価する指標であり，PD 患者ではその値が大きくなることが報告されている．2 つ目は，ゆらぎの動的指標としてのスケーリング指数 α である．この指標は歩行リズムのゆらぎ特性を評価する指標で，健常若年者では 1 付近の値を示すが，PD 患者では 0.5 に近い値を示しホワイトノイズ特性を示すと報告されている．これら 2 つの指標はこのように個別に PD の臨床的重症度との関係が調べられてきたが，症状の異なる側面を表していると考えられるため，両者をともに評価することで PD 患者にみられる歩行リズム生成障がいの相補的な評価ができる可能性がある．*CV* は歩行時に生成される神経リズム活動の随意的生成機能の異常を捉えることができると考えられる．一方で，α は動的に生成される歩行ダイナミクスの自動的生成機能の障がいを捉えることができると考えられる．残された課題として歩行リズムゆらぎのこれら 2 つの指標を組み合わせることによって PD の軽度の症

状を定量的に捉え，PD の臨床的重症度を診断できる可能性がある．本研究では，2 つの歩行実験を行った．

実験 1 では，歩行リズムを検出するためフットセンサを使用し，歩行リズムゆらぎの 2 つの指標と PD の臨床的重症度の間の関連を分析し，PD の臨床的重症度として広く用いられている改変 Hoehn-Yahr の重症度分類(mH-Y)に基づいて，重症度を分類した．対照条件として健常高齢者と比較したところ，mH-Y2 以下の PD 患者との間には，*CV* と α の双方において有意差が見られなかった. そこで, mH-Y2 以下の PD 患者と健常高齢者をまとめると, *CV* において mH-Y2 以下と mH-Y2.5 の間と mH-Y2 以下と mH-Y3 の間に有意差が確認された．また，α において mH-Y2.5 と mH-Y3 の間に有意差が見られた．したがって，2 つの指標を組み合わせることで定量的に軽度の臨床的重症度を分類できると考えた．mH-Y2 以下と mH-Y2.5 以上の違いとしては，PD の代表的症状の姿勢反射障がいの有無に関わる．また，mH-Y2.5 と mH-Y3 の間の分類では，姿勢反射障がいのある中での重症度の軽重の分類を行うことと対応する．これら 2 段階の分類を行った結果，それぞれフィッシャーの線形判別分析で平均 71.5%，サポートベクターマシンで平均 75.5%の精度で分類ができ，指標を組み合わせた評価プラットフォームを用いると軽度の症状が見られる mH-Y2.5 の分布する領域が示された．また，先に *CV* が増大し，後に α が減少する傾向も見られ，神経と身体の相互作用が重症度進行に関与することが示唆された．

実験 2 では，2 つの歩行リズムの指標に関する評価プラットフォームの PD の継続的評価への適用例として 3 種類の歩行訓練の評価を行った．それらはリズム音相互作用型歩行訓練と一定リズム音提示型歩行訓練とリズムを提示しない無音歩行訓練であった．無音歩行訓練では 2 つの指標の両方に効果が見られなかったが，リズム音を用いた 2 つの訓練では *CV* において効果が見られる傾向が見られた．一方で，α に注目するとリズム音相互作用型歩行訓練と一定リズム提示型歩行訓練の間に有意差が確認された．以上よりそれぞれの歩行訓練の効果を評価することができ，訓練間の効果の違いも確認できた．

本研究では，歩行リズムから PD の臨床的重症度を診断する評価プラットフォームを構築した．ウェアラブルセンサ技術を活用することによって簡便に計測した歩行リズムの 2 つの指標から軽度の臨床的症状を定量的に評価することができ，歩行訓練効果の評価も行えたため，早期発見・継続的診断に役立つことが示された．さらにこれらの指標とリズム生成機序の関係を相互作用の観点から明らかにした．

Abstract

Parkinson's disease (PD) is one of the progressive disorders and PD patients do not completely recovered. Both of early diagnosis and continuous evaluation are very important for PD patients to manage the symptoms. The purpose of this study is to construct a quantitative and convenient evaluation platform of PD. We focused on gait analysis as a convenient quantitative analysis method. Stride interval was measured and the severity of PD was evaluated using 2 indicators of gait rhythm fluctuation. One is coefficient of variation *CV*, as a static indicator of fluctuation, and the other is scaling exponent α, as a dynamic indicator of fluctuation. This study was composed of 2 experiments. In experiment 1, a rhythm-fluctuation-based evaluation platform of PD was constructed. Forty-five PD patients and 17 healthy elderly people walked 200 m. Clinical indicator of PD, modified Hoehn-Yahr scale (mH-Y), is classified by the *CV* and α. PD with mH-Y score 2 or less is differentiated from PD with mH-Y score 2.5 or more by mainly *CV*, and PD with mH-Y score 2.5 is differentiated from PD with mH-Y score 3 by mainly α. Average accuracy of the 2 classification cases was 71.5% in Fisher's linear discriminant analysis, and 75.5% in Support Vector Machine. In this experiment, PD patients with mild physical disability (mH-Y2.5) is quantitatively evaluated using the gait rhythm fluctuation originated from neural rhythmic activity. In experiment 2, the evaluation platform was used to evaluate 3 types of gait training. The significant difference between 3 types of gait training on α was confirmed. From these results, the mild symptom of PD is quantitatively evaluated and the severity change of PD patients is evaluated. These results suggest that rhythm-fluctuation-based evaluation platform of PD is useful for early diagnosis and for continuous evaluation of severity of PD. Therefore, gait rhythm generation disorders of PD is suggested to be related to clinical symptoms, such as physical disability.

目次

概要 iii

Abstract v

目次 vi

図目次 x

表目次 xv

第１章　序論 1

１．１　パーキンソン病 (PD) とは 2

１．２　PD の診断方法の現状 10

１．３　本研究の目標 13

１．４　研究方針 13

１．５　本論文の構成 16

第２章　先行研究 18

２．１　歩行リズムゆらぎを用いる診断 19

２．１．１　静的指標としての変動係数 *CV* 19

２．１．２　動的指標としてのスケーリング指数 α 21

２．１．３　指標と計測方法 23

２．２　先行研究のまとめ 25

２．３　残された課題 27

第３章 歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築 28
３．１　緒言 29
３．２　方法 30
３．２．１　歩行リズムの計測 30
３．２．２　歩行リズムゆらぎの分析 32
３．２．３　臨床的な重症度の指標と実験参加者 32
３．２．４　統計分析 35
３．２．５　フィッシャーの線形判別分析(LDA) 35
３．２．６　サポートベクターマシン(SVM) 36
３．３　結果 39
３．３．１　実験結果の例 39
３．３．２　歩行リズムの指標の重症度ごとの分布 43
３．３．３　便宜的な重症度分類方法の提案 46
３．３．４　歩行リズムによる重症度分類１：LDA 49
３．３．５　歩行リズムによる重症度分類２：SVM 52
３．４　考察 54
３．５　結言 57
第４章 評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用 58
４．１　緒言 59
４．２　方法 60
４．２．１　実験条件と装置 60
４．２．２　歩行リズムゆらぎによる歩行訓練評価 64

４．２．３　歩行訓練プログラムと実験参加者 65
４．３　結果 68
４．３．１　歩行訓練評価の結果(WM 歩行訓練) 68
４．３．２　歩行訓練評価の結果(RAS 歩行訓練) 70
４．３．３　歩行訓練評価の結果(無音歩行訓練) 72
４．３．４　歩行訓練評価の結果の比較 74
４．４　考察 76
４．５　結言 77
第５章　総合考察 79
５．１　歩行リズムを用いる評価と臨床症状の関係 80
５．２　歩行リズムを用いる診断とその応用可能性 82
５．３　歩行リズム生成と身体活動の関連 82
５．４　*CV*・*α* と歩行リズム生成メカニズム 84
第６章　結論 86
６．１　本研究における成果 87
６．２　今後の展望 89
謝辞 91
参考文献 96
研究業績 115
■本論文に関連するもの（筆頭著者） 115
・原著論文 115
・国際会議論文（査読有） 115

・国内会議論文（査読無し）.....117

・学術講演（概要査読有）.....117

■本論文に関連するもの（共著者）.....118

・原著論文.....118

・国際会議論文（査読有）.....118

・国内会議論文（査読無し）.....118

・学術講演（概要査読有）.....119

■本論文に直接は関連しないもの.....119

・原著論文（国内査読付き）.....119

・学術雑誌における解説・特集.....116

・国際会議論文（査読有）.....120

・国内会議論文（査読無し）.....120

・学術講演（概要査読有）.....122

図目次

Fig. 1-1-1 Number of Parkinson's disease (PD) patients. (a) Estimation of individuals over 50 with PD in 2005 and 2030 in the world. Based on Dorsey et al., 2007 [1]. (b) Population of PD patients in Japan by age, 2011. Based on Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011 [6]. The number of PD patients over 60 is 121,000 and it is 85% of all patients. **3**

Fig. 1-1-2 Main symptoms of PD. (a) Resting tremor. (b) Akinesia. (c) Postural reflex disorder. (d) Rigidity. (cf. Royden Jones, H. Jr, *et al*., 2011 [8]) **5**

Fig. 1-1-3 Neural mechanism of motor symptoms seen in PD. (a) Anatomical structure of brain. Neurons in substantia nigra is degenerated in PD. (cf. [12]–[24] and based on web site of Wow Profit Packs [25]) (b) Neural connectivity in motor control. Motor output is weaken by the low signal from Substentia nigra pars compacta to striatum. (cf. [[12]–[24]) **7**

Fig. 1-1-4 Typical progression of severity of PD. (a) Hoehn-Yahr stage 1: unilateral parkinsonism is observed. (b) Hoehn-Yahr stage 2: bilateral parkinsonism is observed. (c) Hoehn-Yahr stage 3: postural reflex disorder is observed. (d) Hoehn-Yahr stage 4: caregiver is needed. (e) Hoehn-Yahr stage 5: Wheelchair or bedriden. (cf. Figure 33-5, p. 292, in Royden Jones, H. Jr, *et al*., 2011 [8].) **9**

Fig. 1-2-1 Differentiation between PD and other diseases. Based on Figure in p. 287 of Medical Information Science Institute, 2011 (in Japanese) [23]. CT: Computed tomography, MRI: Magnetic resonance imaging. **12**

Fig. 1-4-1 Gait disturbances which is observed in PD patients. (a) Description of symptoms in PD patients. Characteristics of gait disorders are short steps, hypokinetic gait, irregular gait rhythm, and so on. (cf. Based on web page of Schoolworkhelper.net, 2015 [82]) (b) The walking in “On” state in a PD patient. Gait speed is relatively slow. The left arm swing is very small and his left leg is slightly dragged unilaterally. The trunk is swaying and leaning to the right a little. **15**

Fig. 2-1-1 Coefficient of variation *CV* as a static indicator of gait rhythm variability. (a) Stride interval time series of healthy young person. The variation of stride interval is small, and the *CV* is only 1.3%. (b) Stride interval time series of PD patients. The dispersion of stride interval is larger than healthy people, and *CV* is 3.0%. **20**

Fig. 2-1-2 Scaling exponent α as a dynamic indicator of gait rhythm. (a) Raw fluctuated data of stride interval. (b) Integrated time series profile (black line) divided into same size non-overlapped box whose window size is 15. Short red lines are linear trend in each divided box. (c) Integrated time series profile (black line) devided into same size box of 100. The fluctuation of profile from linear trend (red line) in each box is larger than shown in Fig. 2-1-2 (b). (d) Log-log plot of fluctuation function $F(n)$ to box size n. **22**

Fig. 3-2-1 Gait Measurement System. (a) Overview of Experimental situation. (b) Foot semser and transceivers were attatched to both of the legs. (c) Foot sensors attached under the shoes. (d) Tape switches inside the foot sensors. Based on web site of Ojiden co. [112]. (e) System configuration for measurement of stride interval. Foot contact information is measured by foot switches and it is send to laptop PC wirelessly. **31**

Fig. 3-3-1 Samples of Time Series of Stride Interval and the result of DFA 1. (a) The time series of healthy people stride interval with the smallest deviation among 3 examples.

Therefore, *CV* is the smallest in this case. (b) The slope of DFA plot of the healthy elderly. (c) Stride interval of PD patients with mH-Y 2. (d) DFA plot of PD patient with mH-Y 2. ... .**41**

Fig. 3-3-2 Samples of Time Series of Stride Interval and the result of DFA 2. (a) Stride interval of PD patients with mH-Y 2.5. Intermittent large change is observed. (b) DFA plot of PD patient with mH-Y 2.5. The slope of black line is the steepest among the 4 samples. (c) Stride interval of PD patients with mH-Y 3. Large variation of gait rhythm is observed. (d) DFA plot of PD patient with mH-Y 3. The slope of black line is the gentlest among the 4 examples. Therefore α is the smallest in this case. **42**

Fig. 3-3-3 The data distribution of gait rhythm indicators in each 4 groups. There were not significant difference between healthy elderly people and PD with mH-Y 1–2 for both of indicators. (a) The distribution of *CV*. (b) The distribution of α. The α of PD with mH-Y 2.5 is higher than mH-Y 3.....**44**

Fig. 3-3-4 The distribution of gait rhythm indicators in each 3 groups. The participants of healthy elderly people and PD (mH-Y 1–2) were combined. (a) Distribution of *CV*. Significant difference between Healthy elderly, PD (mH-Y 1–2) group and the other 2 groups is observed. (b) Distribution of α The significant differences between PD (mH-Y 2.5) and PD (mH-Y 3) are observed. **45**

Fig. 3-3-5 Proposal of classification based on the data distribution. Severity classification based on mH-Y stage is proposed.....**47**

Fig. 3-3-6 Results of LDA about case 1. (a) The data distribution of PD (mH-Y2 or less) and PD (mH-Y3 or more) on *CV*-α plane. (b) The result of LDA about case 1 in Experiment 1(cf. Fig. 3-3-5). The difference between PD (mH-Y2 or less) and PD (mH-Y3 or more) tends to be differentiated by *CV*, because the slope of discriminate function is steep (91 [deg]).....**50**

Fig. 3-3-7 Results of LDA about case 2. (a) The data distribution of mH-Y2.5 and mH-Y3. (b) The result of LDA about case 2 in Experiment 1(cf. Fig. 3-3-5). The difference between

mH-Y2.5 and mH-Y3 (severity of PRD) tends to be differentiated by α, because the slope of discriminate function is gentle (5.7 [deg]). **51**

Fig. 3-3-8 Results of SVM. (a) Result of case 1. Almost all PD (mH-Y 2 or less, blue point) were distributed in white area. (b) Result of case 2.Fifteen PD (mH-Y 3, dark green point) out of 16 data were accurately determined as gray area. **53**

Fig. 3-4-1 Relationship between clinical indicator mH-Y and gait rhythm indicators, *CV* and *α*. The *x*-axis is *CV*, which represents gait rhythm variability, and the *y*-axis is α, which represents gait rhythm fluctuation property. Both of the 2 indicators of gait rhythm are related to the clinical indicator mH-Y. From relationship between mH-Y and disease progression, it is suggested that the gait rhythm variability increased first, then the fluctuation property of gait rhythm approached to white noise property.....**56**

Fig. 4-2-1 Gait training system. Foot switches were attached to the soles of shoes. If foot is on the ground, the switch is on state. The foot contact information is transmitted to laptop PC via wireless communication.....**63**

Fig. 4-2-2 Program of gait training. The training program was continued 4 days. From 1st day to 3rd day, 2 gait training trial was operated after the baseline walking. The change value of *CV* and α was calculated from baseline walking in 1st day to walking without cue in 4th day.....**66**

Fig. 4-3-1 Training effect of WM gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of WM gait training on *CV*-α plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-training and post-training. There was significant difference (*: p <0.05). (c) Comparison of average α between pre-WM gait training and post-WM gait training. There was significant difference (*: p <0.05). **69**

Fig. 4-3-2 Training effect of RAS gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of RAS gait training on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-RAS gait training and post-RAS gait training. There was marginally significant difference (†: $p < 0.10$). (c) Comparison of average *α* between pre-RAS gait training and post-RAS gait training. There was marginally significant difference (†: $p < 0.10$).....**71**

Fig. 4-3-3 Training effect of Silent control gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of silent control on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-training and post-training. There was no significant difference (n.s.). (c) Comparison of average *α* between pre-training and post-training. There was no significant difference (n.s.) between pre-training and post-training. **73**

Fig. 4-3-4 Comparison of training effect between three gait training conditions. (a) Average trajectory from pre-training to post-training on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of change amount of *CV* between three conditions. There were no significant difference. (c) Comparison of change amount of *α* between three conditions. There was significant difference between WM gait training and RAS gait training (*: p <0.05). **75**

Fig. 5-1-1 Extension and application of evaluation using gait rhythm. (a) More mild symptoms (mH-Y 2 or less) is expected to be evaluated by extended platform for early PD. (b) More detail effect of medication or rehabilitation on gait rhythm indicators is hoped to investigated for future study.....**81**

表目次

Table 1-2-1　Modified Hoehn-Yahr scale: Widely used clinical rating scale. Based from Goetz (2004) [30] 11

Table 2-2-1　Characteristics of tape switch made by Ojiden. Co. (Cf. Ojiden Co. [112]) 26

Table 3-2-1　Characteristics of each 4 groups of different mH-Y in experiment 1..... 34

Table 3-3-1　Comparison of patients' characteristics betweem 2 groups in each case of classification based on mH-Y stage. 48

Table 4-2-1　Characteristic of each 3 groups of different gait training in Experiment 2. 67

Table 4-3-1　Results of training effect of each gait training on gait rhythm indicators. 70

Table 4-3-2　Results of change value of *CV* and change value of α between 3 types of gait training. 76

第１章

序論

第１章　序論

１．１　パーキンソン病 (PD) とは

パーキンソン病(PD)は高齢者に多く見られる疾患で，世界でも非常に患者数が多い疾患である[1],[2]．遺伝的要因が考えられる家族性(familial)であることもあるが，多くは家族に PD 患者が見られない突発性，孤発性(idiopathic or sporadic)であり老化が 1 つの要因として考えられている[2]．50 歳以上の 100 人に 1 人がこの PD 患者であると言われており[3]，世界の 65 歳以上の人口の 1.5%が PD 患者であるとも言われている[4]．日本では平成 23(2011)年において PD の推計患者数が 32,500 人[5]，世界では平成 17(2005)年において 50 歳以上の PD 推計患者数が 410 万人から 460 万人となっており，現在も増加が見込まれている[1]．具体的には，2030 年までには世界の 50 歳以上の推計患者数が最低でも 870 万人から 930 万人と 2 倍にまで増加することが予想されている(**Fig. 1-1-1**(a)参照)[1]．**Fig. 1-1-1**(b)は，平成 23 年の PD の日本における年代ごとの総患者数を示している[6]. 60 歳以上の PD の総患者数が 121,000 人となっており，全体の 141,000 人に対して 85%を占めているため，高齢者に多い疾患であることが読み取れる．近年，特に日本を始めとする先進国において高齢化が進んでおり，世界においても中国を中心として世界規模で増加することが予測されているため[1]，医療費の増大が見込まれる．このような社会的背景からも，医学や薬学，生理学，分子生物学，物理化学を基礎とする生命科学，発達心理学から派生した老年学，経験を統計学によってエビデンスにするリハビリテーション科学，社会福祉政策を含む多角的な観点から，個別化された医療と持続可能な社会制度を実現するため，PD の症状の理解とそれらの原因の解明，その予防や診断・治療方法に関する発展をもたらす研究を行うことが急務となっている．

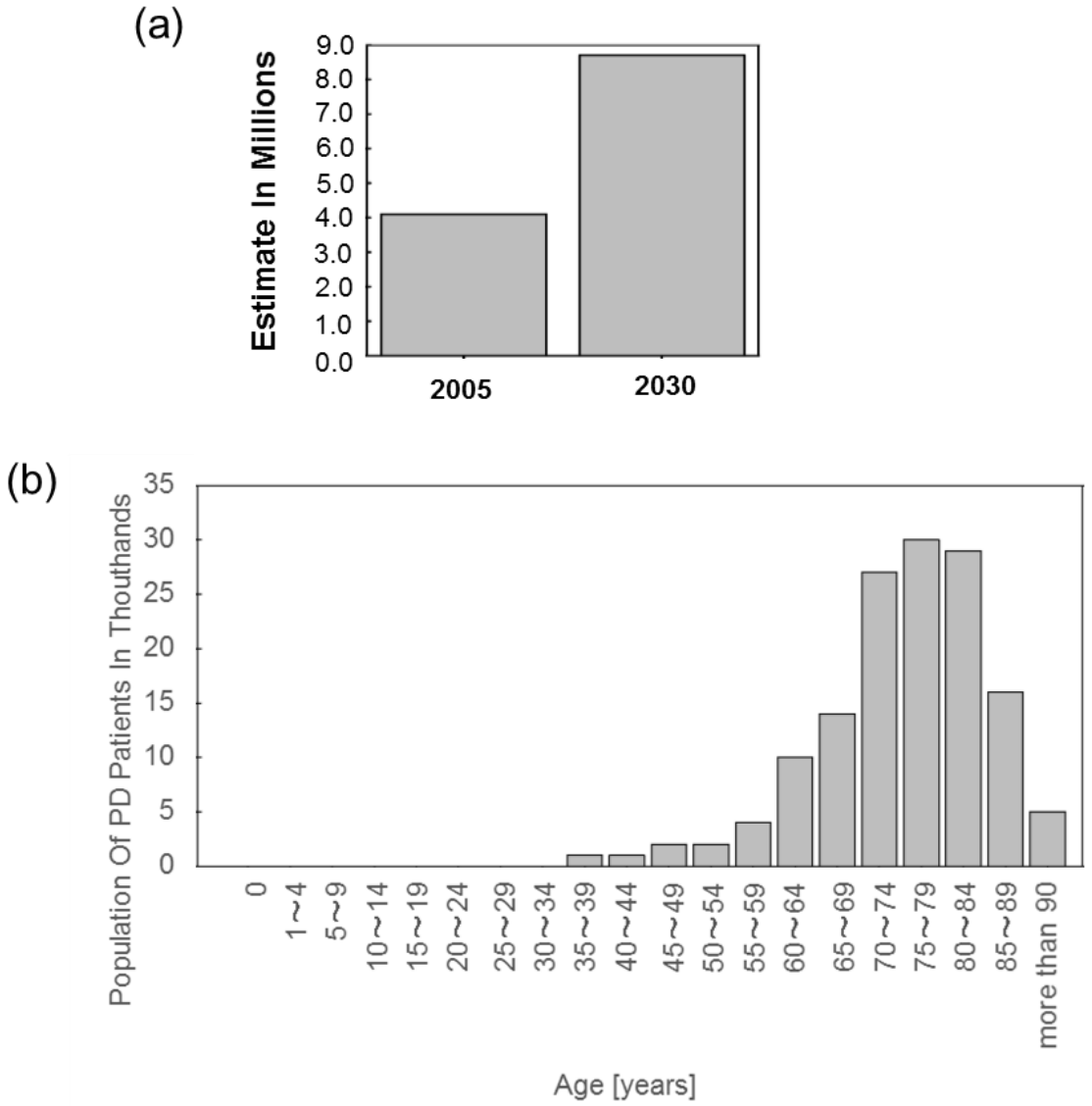

Fig. 1-1-1　Number of Parkinson's disease (PD) patients. (a) Estimation of individuals over 50 with PD in 2005 and 2030 in the world. Based on Dorsey et al., 2007 [1]. (b) Population of PD patients in Japan by age, 2011. Based on Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011 [6]. The number of PD patients over 60 is 121,000 and it is 85% of all patients.

PD の主な症状は運動障がいであり歩行障がいや振戦などのリズム生成障がいが現れる疾患である．また，筋固縮や姿勢反射障がいなどの姿勢制御がうまくいかなくなる症状も見られる．医学的には，振戦，筋固縮，動作緩慢，姿勢反射障がいの 4 大兆候に整理されているが[7],[8]．これらの症状は①リズム生成という能動的働きと②身体部位に固有の協調関係調整という受動的働きの 2 つの観点から整理することができると考えられる．前者（①能動的働き）についての代表例は，振戦と歩行障がいが関わるリズム生成障がいである．不随意に生成された身体の機械的振動現象のダイナミクスが健常者と異なるという症状として振戦が捉えられる(**Fig. 1-1-2**(a))．振戦は四肢，特に上肢や，手の指に現れやすく，母指を示指に当てて薬剤をころころと転がす様子に例えられるピルローリング振戦(pill rolling tremor)が見られやすい．また，声の振るえや弱まりもこの症状と考えられる．これらのような健常者には見られない運動リズムが静止時に生成する一方で，随意的運動リズムは遅くなり不規則な変動を伴って生成するという症状が見られる．歩行や指タップ(臨床的には母指と示指をつまむ動作をくりかえすことを指す)のような能動的リズム運動を生成する際にリズムが遅くなり一定に保てなくなるなどのリズムの変動幅の小ささによって特徴付けられる静的特性が変化することが報告されている[9]–[11]．リズム生成やタイミング記憶と記憶したタイミングの再現が難しいという症状は，動作緩慢，寡動，無動という，能動的な動きが弱まり遅くなり動きたくても動けなくなる症状につながると考えられる(**Fig. 1-1-2**(b))．後者（②受動的働き）についてまとめると，身体部位に特定の症状が見られ，全身での姿勢の変化や協調関係が崩れて身体活動が不安定になるという身体の自動的な関係調整の働きの障がいと考えられる．たとえば，歩行時の左右非対称な腕ふりの減少，進行した時に見られる姿勢反射障がいという身体に外力が加わったときに出る立ち直り反射の異常(**Fig. 1-1-2**(c))や，歯車様固縮という受動的に関節を屈伸されたときに現れる断続的な抵抗力を発生する症状(**Fig. 1-1-2**(d))が見られる．これらは身体部位の運動の時間的な協調関係の乱れなどの情報として捉えられるため動的特性における変化として現れる．これらの症状については H. Royden Jones, Jr.ら(2011)によって編集された Netter’s Neurology 2nd edition [8]の挿絵が参考になる．

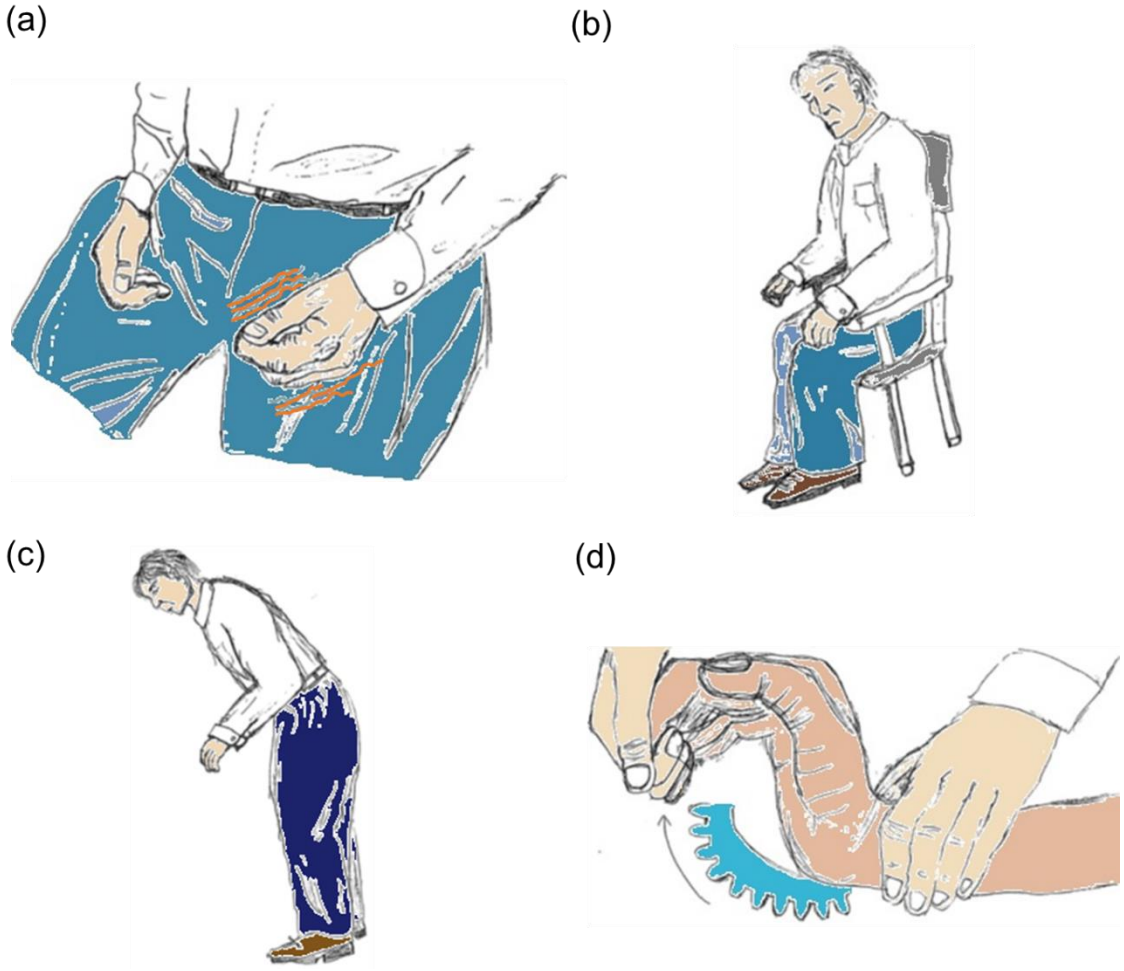

Fig. 1-1-2　Main symptoms of PD. (a) Resting tremor. (b) Akinesia. (c) Postural reflex disorder. (d) Rigidity. (cf. Royden Jones, H. Jr, *et al*., 2011 [8])

PD は神経変性疾患の 1 つであり，生成機序としては大脳基底核の機能と深く関連する中脳黒質のドーパミン細胞の減少が原因と考えられている(**Fig. 1-1-3**(a)) [12]–[23]. PD ではドーパミンの前駆体である L ドーパによる薬物治療が行われ，薬が効いているときをオン，薬が切れているときをオフ状態という．時間間隔を記憶する課題において 8 秒と 21 秒の記憶を行わせたときにオン状態ではそれぞれの条件の時間間隔に対して正規化された再現時間の分布の特徴に差がなかったが，オフ状態では，条件ごとに正規化された再現時間のばらつきが異なっていることが報告されたことから，ドーパミンはタイミング制御または時間知覚において重要な役割を果たしていると考えられている[10]–[11]．ドーパミン細胞と関連が深い大脳基底核とは，左右の大脳半球の深部に存在し，随意運動の調節などに関わる神経核群のことをいう[22]–[23]．解剖学的な狭義の定義では 3 つの部位に大きく分けることができる．それは，尾状核(caudate neucleus)，被殻(putamen)と，被殻の内側に位置する淡蒼球(globus pallidus)である．機能的な結びつきが強いために中脳黒質(substantia nigra)や間脳視床下核(subthalamic nucleus)を含めて広義の大脳基底核とされることもある．被殻と淡蒼球をまとめてレンズ核，尾状核と被殻を合わせて線条体と呼ぶ．**Fig. 1-1-3**(a)には，大脳基底核の中の線条体，大脳基底核から大脳皮質に向かうまでに経由する視床(Thalamus)，中脳黒質と運動制御において重要な役割をもつ小脳(Cerebellum)の大まかな位置を示した．淡蒼球は被殻の奥にあるため図中には示していない．詳細な解剖学的位置関係とその名称については，参考文献[12]–[23]が参考になる．運動抑制(hypokinesia)が引きおこるメカニズムを説明するモデルが提案されている(**Fig. 1-1-3**(b))．淡蒼球には内節と外節があり，線条体から基底核の出力部位にあたる淡蒼球内節へ直接的に抑制性結合をする直接路と線条体から淡蒼球外節と視床下核を経由して淡蒼球内節に至る間接路が存在する．線条体は，運動皮質からの入力を受け入れるだけでなく，中脳黒質からのドーパミンの入力を受け付ける．直接路につながる線条体の受容体は D1 受容体と呼ばれ，シグナルを受けた時に興奮する受容体のため PD では黒質からの入力が弱まって結果として運動にかかわる出力が弱まる．また，間接路につながる線条体の受容体はシグナルを受容すると抑制される D2 受容体であり中脳黒質からつながるため PD では視床下核へ届くシグナルが亢進し，結果として大脳新皮質(Neocortex)からの運動出力が弱まると考えられている．また，大脳新皮質と淡蒼球，視床下核，視床を介したループにおいて PD では神経発火の同期を強めることからこれらの神経ネットワークの異常によって PD の振戦を引き起こす仕組みを説明するモデルも提案されている[24].

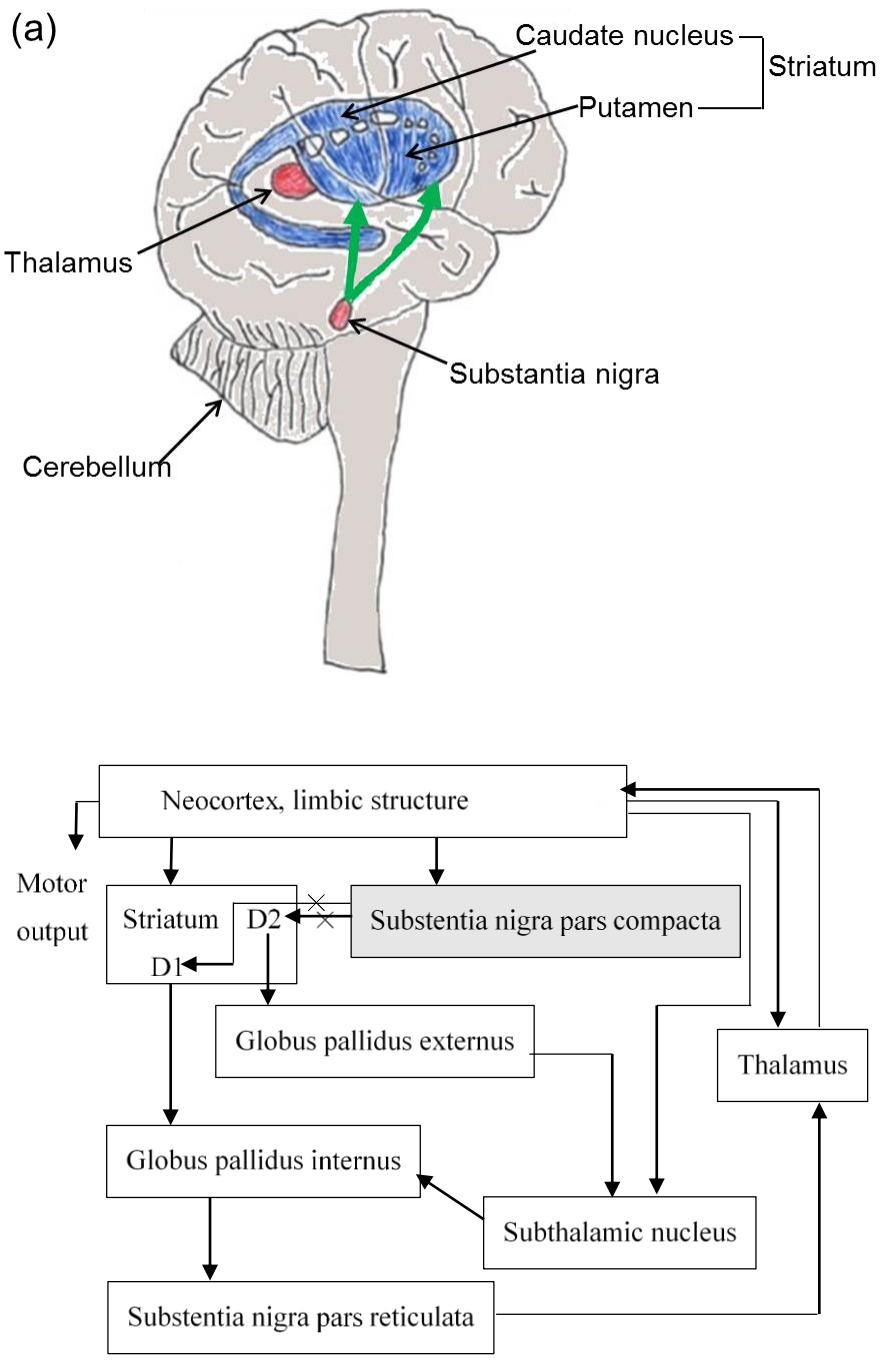

Fig. 1-1-3　Neural mechanism of motor symptoms seen in PD. (a) Anatomical structure of brain. Neurons in substantia nigra is degenerated in PD. (cf. [12]–[24] and based on web site of Wow Profit Packs [25]) (b) Neural connectivity in motor control. Motor output is weaken by the low signal from Substentia nigra pars compacta to striatum. (cf. [12]–[24])

PD は進行性の疾患であるため，長期にわたって重症度が徐々に進行していく[2], [26]–[27]．振戦，筋固縮，動作緩慢などの症状はパーキンソニズム(parkinsonism)と呼ばれる．この症状の現れ方は，個人差が大きく，振戦が優位な患者と姿勢や歩行に関わる障がいが優位な患者に大きく分けられる．このパーキンソニズムは片側から見られ始め，徐々に症状が重くなると報告されている[26]．たとえば，片側に振戦が見られたり，利き手の場合は，字を書くのが遅くなったり，字の大きさが小さくなるなどように動かしにくくなったりする．Hoehn と Yahr(1967)によって片側のみに症状が見られる段階はステージ 1 とされた[26](**Fig. 1-1-4**(a)参照)．時間の経過により反対側にも症状が見られるようになり，それぞれの症状が重くなる．この状態はステージ 2 とされる(**Fig. 1-1-4**(b)参照)．姿勢反射障がいが見られるようになると活動量も減少しやすくなりステージ 3 に分類される(**Fig. 1-1-4**(c)参照)．次第に，介助があってやっと独力で歩けるステージ 4 となる(**Fig. 1-1-4**(d))．さらに，車椅子での移動が必要になったり，寝たきりになったりするステージ 5 に至ると 1 人で生活を送ることが困難となる(**Fig. 1-1-4**(e)参照)．そして最終的には死に至る．治療によって症状を軽くすることが試みられているが，その効果も一時的である．また，PD の重症度を評価するうえで，薬物治療を行っているかどうかを情報として考慮に入れることが重要となる．薬物治療は使用後の重症度を改善の方向に持っていくためには有効であることが多いが，PD の進行そのものを遅らせることは難しく[4]，根治にいたっては非常に困難である．

薬物療法が主な対処法となっているが，薬物療法には限界がある[23],[28],[29]．1 つ目は，時間が経過すると効果が切れるため，日々決まった時間に服用し続ける必要がある．2 つ目は，幻覚や吐き気などの副作用が見られるということである．3 つ目は，使用を継続すると運動症状の日内変動(motor fluctuation)や，不随意運動が見られるようになることがある[28]．運動症状の日内変動の代表的なものとしては薬を服用してもその効果の持続時間が徐々に減少していく現象であるウェアリングオフ(wearing off)がある[28]．また，効果が不規則に急に切れてしまう on off や，薬が効き始めるまでに時間がかかる delay on，薬が効かなくなる no on などがある[29]．また，薬の副作用による不随意運動はディスキネジア(diskinesia)と呼ばれる[28]．そのほか，薬物の使用を抑えるための方法として運動療法や脳深部刺激(Deep brain stimulation; DBS)などの治療が併用されることもあるが，患者の容態に逐次合わせた治療方針の決定が求められている[29]．いずれにしても早期から薬物治療や手術を行ったほうが高い効果が見られるといわれている．

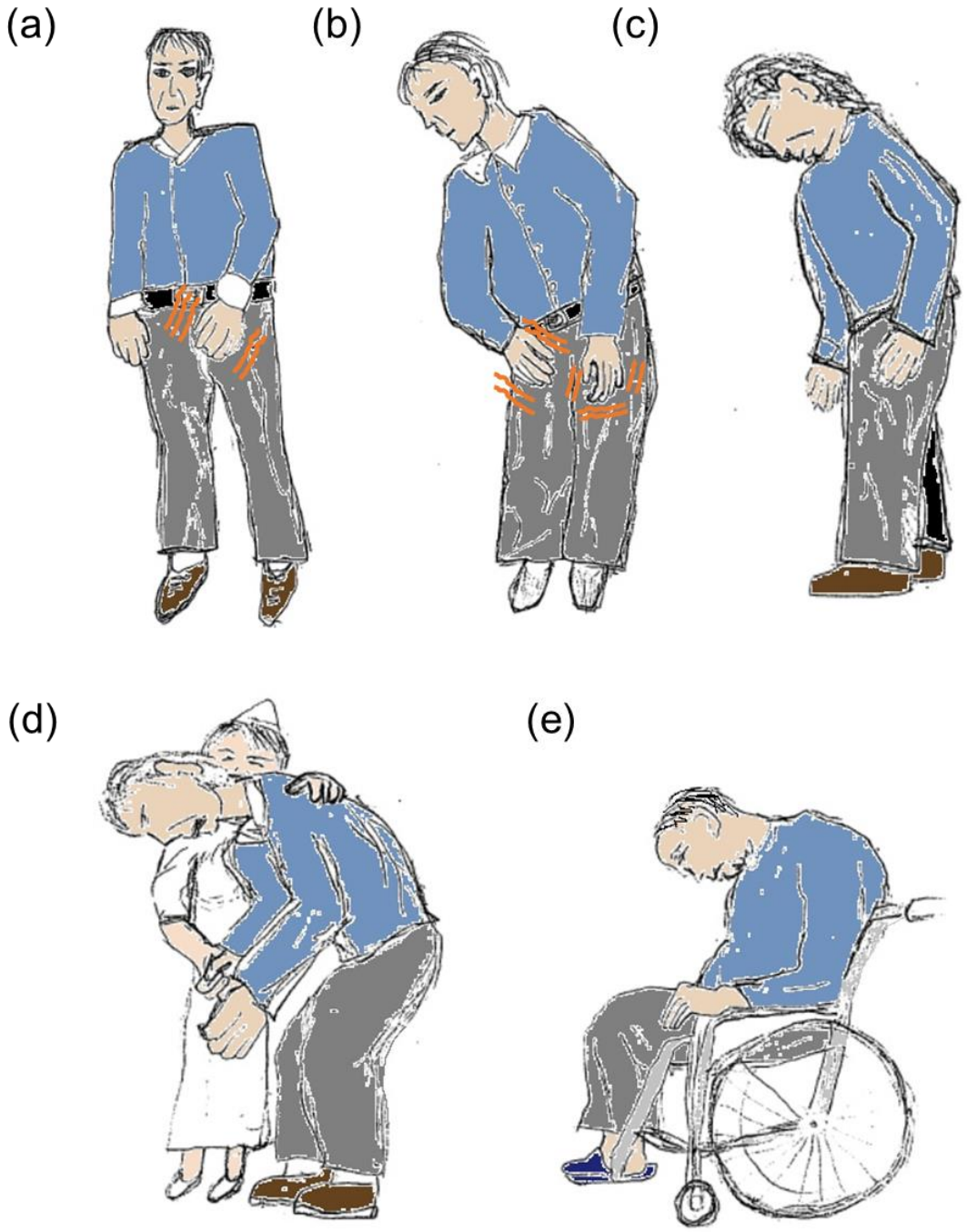

Fig. 1-1-4　Typical progression of severity of PD. (a) Hoehn-Yahr stage 1: unilateral parkinsonism is observed. (b) Hoehn-Yahr stage 2: bilateral parkinsonism is observed. (c) Hoehn-Yahr stage 3: postural reflex disorder is observed. (d) Hoehn-Yahr stage 4: caregiver is needed. (e) Hoehn-Yahr stage 5: Wheelchair or bedriden. (cf. Figure 33-5, p. 292, in Royden Jones, H. Jr, *et al*., 2011 [8].)

したがって早期発見と継続的な重症度の診断を行うことが重要となっている. 早期発見を行うことができれば, 薬物療法や手術, 補助的に有効な運動療法を早くから活用し, 治療効果を高めることができる．さらに継続的に重症度診断を行うことで，治療方針を症状や患者のライフスタイルに合わせて決定していくことに役立つ.

１．２　PD の診断方法の現状

PD の臨床的な診断手法としては外来時などに行われる医師による問診や運動検査に基づくステージ分類が広く活用されている [26]–[27], [30]–[33]．**Table 1-2-1** に示した改変 Hohen-Yahr の重症度分類(modified Hoehn-Yahr scale; mH-Y)はその簡便さから広く臨床において活用されている臨床的重症度の診断基準となっている．これらは，目視によって客観的に判別可能な複数の症状を問診や運動検査の項目が離散的に評価され, 総合的に臨床的重症度の診断が行われるが，定量性が十分ではなく，早期発見は困難であるという現状がある. 具体的には, Hoehn-Yahr の重症度分類の 5 段階のステージに加えて, 姿勢と深く関わる体幹の症状に注目したステージ 1.5 と，姿勢反射障がいの検査であるプルテスト(pull test)において後方突進とまでは行かないものの 2–3 歩だけ足が出て自力で立ち直ることができる状態であるステージ 2.5 を合わせた合計 7 段階のステージ分類になっている.

また，治療方針の決定上重要な他の疾患との鑑別のために，脳脊髄液検査や脳画像診断などの入院を伴う精密検査が行われることがあるが[23],[34],[35]，精密検査を行った場合には調査項目が多く存在し，検査装置が大規模であることもあるため，継続的診断・経過観察には不向きである(**Fig. 1-2-1**)．たとえば，脳画像に現れた異常からは，パーキンソニズムは見られるが，治療方針が異なる進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy; PSP)や脳血管性パーキンソニズムなどを鑑別できる．しかし，脳磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging; MRI)やコンピュータ断層撮影(Conputed tomography; CT)などは，大規模装置を用いるのに加え，MRI では金属が体内に埋め込まれていないことの確認などの使用上の注意もある．また，CT や MRI ではっきりしない脳の変化を調べるため脳脊髄液検査をすることがあるが, 注射器を使う必要があるため侵襲的である.

Table 1-2-1　Modified Hoehn-Yahr scale. Widely used clinical rating scale. Based from Goetz (2004) [30]

Stage	Clinical feature
1	Unilateral parkinsonism
1.5	Unilateral parkinsonism. Axial disorder.
2	Bilateral parkinsonism. No postural reflex disorder (PRD).
2.5	Mild bilateral parkinsonism. Recover independently in pull test.
3	Mild to medium bilateral parkinsonism. PRD. No need for support.
4	Severe parkinsonism. Able to walk without any support.
5	Bedridden, or wheelchair. Difficulty in independent walk.

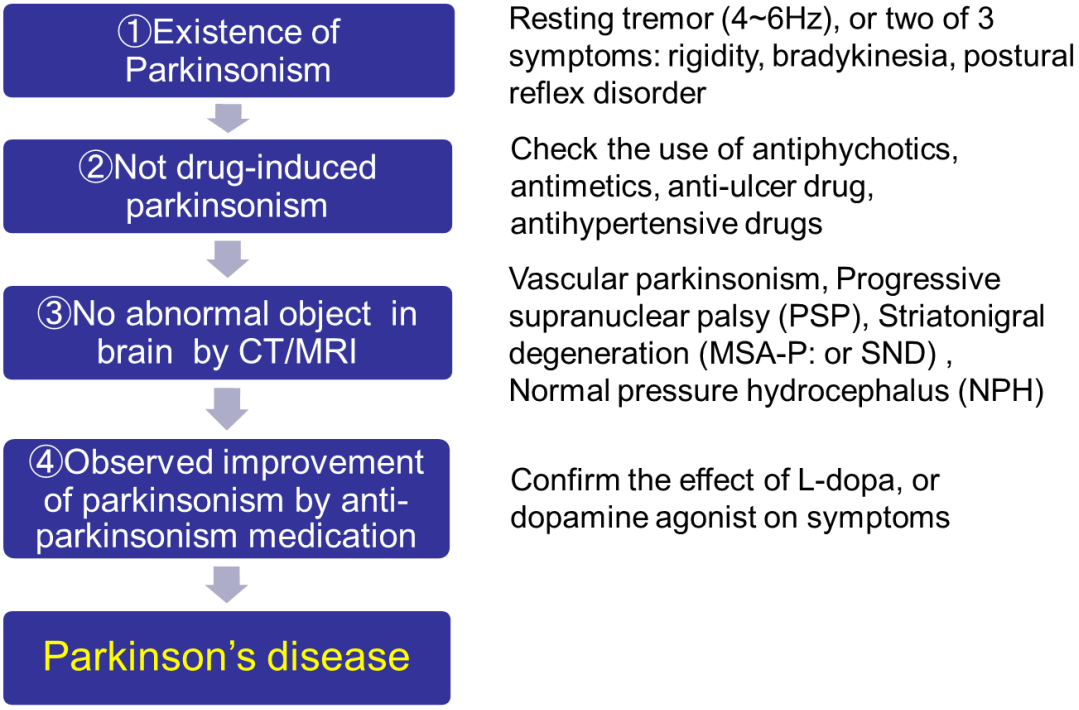

Fig. 1-2-1　Differential dyagnosis between PD and other diseases. Based on Figure in p. 287 of Medical Information Science Institute, 2011 (in Japanese) [23]. CT: Computed tomography, MRI: Magnetic resonance imaging.

１．３　本研究の目標

残された課題としてはPDの早期発見のための技術が求められている．医師による問診や運動検査が臨床の現場では広く用いられているが，早期発見を行うためには，診断の客観性，再現性，精度を高めることが求められている．

さらに，継続的にPDという疾患の運動症状の進行状態を経過観察することが必要とされている．PDの症状は長期にわたって徐々に進行していくという特徴があり，特定の状況において急激な変化が見られる場合もある．それゆえ，簡便な計測による重症度の診断を行うことができるようになれば，長期にわたって継続的に重症度診断を行うことができ，医師が問診で聞き出すことができなかった症状を捉えることができるようになる．日常的な重症度変化を捉えることは，治療方針を決定する上でも重要なことであり，日内変動などの薬物治療の評価や，長期的な視点に立ったときのPDの症状の進行を管理するために必要と考えられる．

そこで，本研究ではPD患者の定量的かつ精密な診断を簡便な計測・分析手法によって実現することを目標とした．PDの定量評価かつ精密な重症度診断が簡便な方法によって実現できるようになれば，早期から治療を行うことができるため，高い改善効果を見込むことができる．さらに，継続的に重症度診断を行うことができるために，日々の新しい症状が現れる予兆を捉えたり，治療の効果を長い視点で評価したりすることが可能となる．

１．４　研究方針

研究方針としては，計測が容易で定量的に分析が可能であるため，PD患者の運動障がいに注目した．さらに，歩行リズムの側面から診断することとした．その理由は，PDはリズム生成障がいをその代表的運動症状として挙げることができ，歩行において特徴

的な症状が現れるからである[36]–[37]. **Fig. 1-4-1** にパーキンソン病の歩行障がいを説明するための図を示す．PD では前傾姿勢となり，肘と手首が屈曲しやすくなるという姿勢としての変化が見られると共に，歩行速度や歩幅が小さくなり，不規則なリズム変動が見られる歩行となるなどの時空間的運動パターンとしても変化が見られる(**Fig. 1-4-1**(a))．特にすくみ足[38]–[60]や加速歩行[47],[61]–[65]，小刻み[66]–[71]などが見られると報告されている．すくみ足とは，歩き始めや転回，方向変換，狭い道や扉の近くなどにおいてはじめの 1 歩を踏み出すことができなかったり，足が速い周波数で震えて立ち止まったりしてしまう症状のことをいう[40],[56],[58]．この症状は歩行リズムが一定に保たれるという静的特性を阻害すると考えられる[38],[45],[46]．またこの症状の動的特性に注目すると，ホワイトノイズ特性についてではなく，スケール則が成立することが確認されている[39]．また，歩行中の左右の協調性の崩れがすくみ足のある患者において多く見られることが指摘されている[41]．**Fig. 1-4-1**(b)はオン状態での PD 患者の歩行を後ろから写した写真であり，左の腕振りが小さく左足を少し引きずるため，体幹を右に大きく揺らして歩行する様子が見られた例である．普段は歩きにくいと感じる PD 患者において進行方向と直交する方向の縞模様を床に引くことでその線をまたごうとすると歩きやすくなるという現象 (逆説歩行，Paradoxical gait)が知られている[21]．このような事実から認知機能にとっての身体運動制御とその自動性が障がいされるというすくみ足のメカニズムのモデルも提案されている[50]．また，加速歩行とは，坂道や横断歩道を急いで渡ろうとしたときなどに速度が上昇して止まれなくなり最後は駆け足になって転倒しそうになったり，転倒したりしてしまうという症状である[61]．前方突進と呼ばれることもある．すくみ足と同様に周りの環境に応じてエピソード的に生じるためエピソード的歩行障がいと考えられている[41],[44]．さらに小刻み歩行(short step length, brachybasia)とは，歩行する場所によらず前傾姿勢となり，速いリズムとは対照的に歩幅が著しく小さくなる症状であり，連続的な歩行障がいと考えられている[44],[47]．この歩行は，運動低下歩行(hypokinetic gait)，無動固縮歩行(akinetic-rigid walk)，引きずり歩行(shuffling gait)などとも呼ばれる[36],[37].

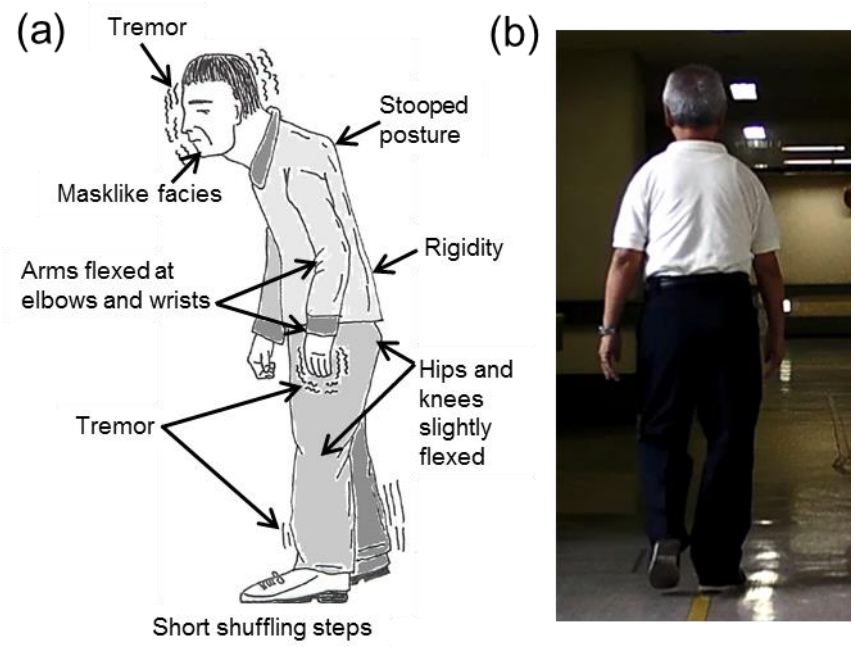

Fig. 1-4-1　Gait disturbances which is observed in PD patients. (a) Description of symptoms in PD patients. Characteristics of gait disorders are short steps, hypokinetic gait, irregular gait rhythm, and so on. (cf. Based on web page of Schoolworkhelper.net, 2015 [82]) (b) The walking in “On” state in a PD patient. Gait speed is relatively slow. The left arm swing is very small and his left leg is slightly dragged unilaterally. The trunk is swaying and leaning to the right a little.

パーキンソン兆候を呈する患者の有病率の調査において，年齢が高くなるほど，腕ふりの減少や引きずり歩行, 転回するときに時間がかかるなどの歩行障がいを持つ有病率が高くなり，歩行障がいを持つと死亡の危険性が高まることが報告されている[72]．そのため，歩行に注目することが非常に重大な意味を持つものと考えられる．また，歩行は客観的に計測可能であり，精密な診断を行うことができるため，早期発見に貢献すると考えられる．歩行の日常生活における役割は移動であり，目的地に到達するまでリズム運動が持続することが求められるため，歩き始めではなく，運動リズム生成の観点からダイナミクスとして歩行を捉えることが重要である. 特に歩行リズムにはゆらぎが見られるためそのゆらぎの大きさを表す静的特性と時間変化の構造を表す動的特性の両面に注目して歩行リズム生成に関わる障がい(歩行リズム生成障がい)を相補的に評価することが有効である可能性がある.

また，日常生活の運動を簡便に計測できる手法を検討する．実際に歩行は用具も特別な環境も必要なく，詳細な指示を必要としない動作であり，簡便な計測手法が多く存在する[73]–[81]. 検出方法としては, 足が地面に接地したときの圧力情報を検出するもの, 股関節や膝関節などの角度情報を取得するもの，筋電を取得するもの，加速度情報を取得するものなどが実用化されてきている．したがって歩行計測を活用することが，社会において日常的に計測を可能とする 1 つの方法と考えられる.

以上に示したように，本研究では PD の軽度の症状を定量的に捉えるために，重要な症状である歩行リズム生成障がいに注目して, 歩行リズムゆらぎの静的特性と動的特性の両側面から分析することで，PD の歩行リズム生成障がいを相補的に評価することを方針とした. さらにウェアラブルセンサを活用して簡便な計測手法によって歩行リズムゆらぎを計測することをフレームワークとした.

１．５　本論文の構成

第２章(18 ページ)においては，歩行リズムゆらぎを用いる診断に関する先行研究と残された問題について述べる．

第３章(29 ページ)では，１つの評価プラットフォームの提案を行うことで具体的な方針と本研究の構成を示す．基づいて行った１つ目の実験について記述する．具体的には歩行リズムゆらぎを用いる診断と臨床的重症度診断の対応関係について明らかにし，データの分布に基づいて重症度の分類をすることで，歩行リズムゆらぎの指標に基づいてパーキンソン病における歩行リズム生成障がいの評価プラットフォーム構築を行い，軽度の臨床症状を定量的に評価できるかどうかを検討する．そして，臨床的重症度の進行過程と歩行リズム生成メカニズムの関係について考察する．

第４章(58 ページ)では，第３章において提案した評価プラットフォームに基づいて評価した応用例を示す．詳細には，個人内の継続的な評価を行うことを目的とし，治療効果の評価を行うこととした．歩行リズムを用いる診断を研究方針としたため，リズム音刺激を用いた歩行訓練を中心とした訓練評価の適用例を紹介する．

第５章(79 ページ)においては，総合考察を行う．診断フレームワークとしての歩行リズムゆらぎの分析の意義・有効性について考察し，臨床への応用の可能性について述べる．最後に今回注目した評価軸と歩行リズム生成メカニズムとの間の関係性について考察をする．運動リズム生成のメカニズムを研究する方針へ本研究のフレームワークが適用できるかを検討する．

第６章(86 ページ)では，第５章までの本研究で得られた成果をまとめ，今後の展望について述べる．本研究において提示された運動リズムを簡便に計測し，そのダイナミクスをリズムゆらぎの静的・動的指標の両面から評価するというフレームワークの応用の可能性について示す．

第２章

先行研究

第２章　先行研究

２．１　歩行リズムゆらぎを用いる診断

２．１．１　静的指標としての変動係数 *CV*

歩行リズムゆらぎを用いる診断として，変動係数(Coefficient of variation; *CV*)がある．これは，歩行リズムをダイナミクスとして捉えた時，そのダイナミクスの静的特性を見ることができる指標である．具体的には，歩行リズムの変動の大きさを見る統計量であり，変動係数 *CV* は平均値u_{ave}に対する標準偏差u_{sd}の百分率として算出できる．

$$CV = \frac{u_{sd}}{u_{ave}} \times 100 \quad [\%] \tag{1}$$

Fig. 2-1-1 に健常者と PD 患者の歩行周期の時系列の典型例を示す. 具体的には屋内の廊下を止まらずに 3 分間程度以上歩行した時の足接地をテープスイッチで計測したものである(詳細は Hove, *et al*., 2012 [83]参照). **Fig. 2-1-1**(a)が健常若年者, **Fig.2-1-1**(b)は PD 患者を表している．縦軸が歩行周期[sec]である．縦軸方向のデータのばらつきに注目すると，健常若年者(**Fig. 2-1-1**(a)参照)に対して PD 患者(**Fig. 2-1-1**(b)参照)のほうが大きくなっていることが読み取れる．*CV* が大きいほどリズム変動が大きいことを表し，健常者では変化が小さいが(**Fig. 2-1-1**(a)参照), PD 患者になると変動が大きくなっている(**Fig. 2-1-1**(b)参照)[84].

また，まだ薬物を使用していない早期の PD 患者においても同様の傾向が見られたことから，薬物治療が原因で引き起こされたわけではないと考えられる[85]．逆に，レボドパの使用によって改善が見られることが報告されている [86]．したがって，歩行リズムの *CV* の分析は PD の運動症状の評価に有効であることが考えられる．

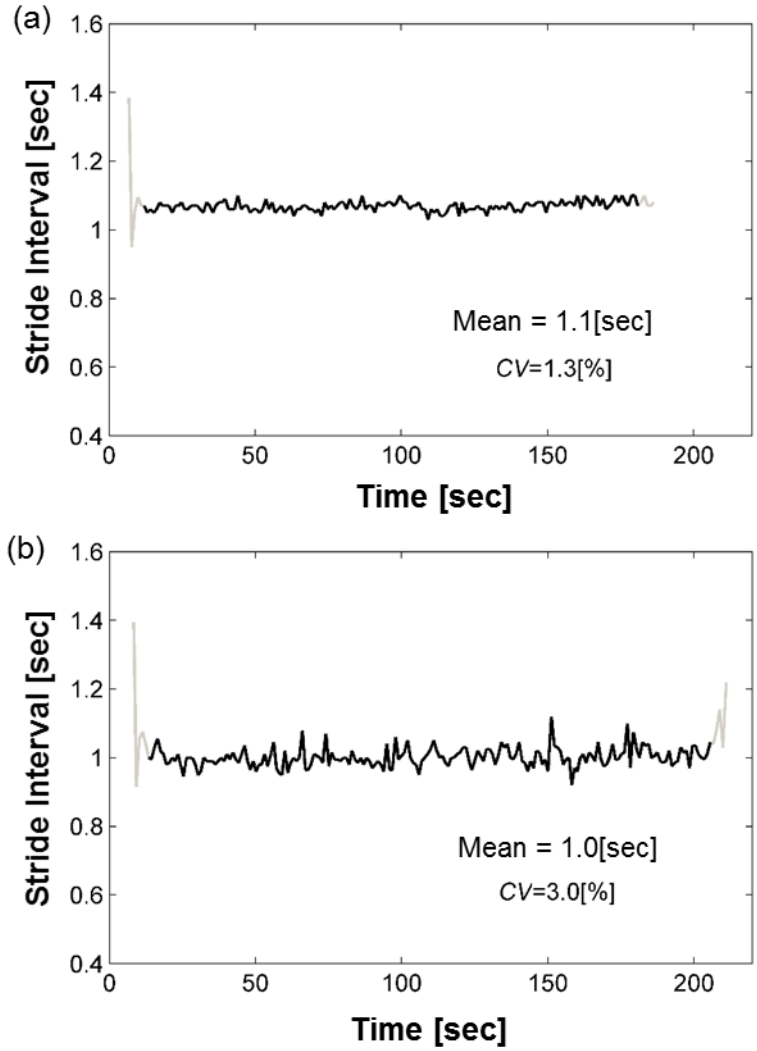

Fig. 2-1-1　Coefficient of variation *CV* as a static indicator of gait rhythm variability. (a) Stride interval time series of healthy young person. The variation of stride interval is small, and the *CV* of healthy person is only 1.3%. (b) Stride interval time series of PD patients. The dispersion of stride interval is larger than healthy people, and *CV* of PD patient is 3.0%.

２．１．２　動的指標としてのスケーリング指数 α

一方で動的な指標であるスケーリング指数 α に関する研究も進められている．これは時系列構造としての変化に関する特性を表し，トレンド除去ゆらぎ分析(Detrended fluctuation analysis; DFA)という手法を用いて算出される [87],[88]．これは非定常な時系列にも適用可能であり比較的短い時系列に対しても有効と報告されているトレンドからのゆらぎ特性を分析する手法を用いて算出される [89]．ゆらぎとは平均値周りの揺動を表し，トレンドとは変化の傾向のことを表す．次のような流れでその時系列構造の特性を表すゆらぎ特性の指標としてスケーリング指数 α が算出される (**Fig. 2-1-2**).

① **Fig. 2-1-2**(a)のような歩行周期$u(i)$についての平均値u_{ave}からの差を積分した時系列$y(k)$を求める(**Fig. 2-1-2**(b), (c)の中の黒線).

$$y(k) = \sum_{i=1}^{k}\{u(i) - u_{ave}\} \tag{2}$$

② $y(n)$を窓幅nの重ならない区間に分割していき，それぞれの区間内での$y(n)$ (**Fig. 2-1-2**(b)，**Fig. 2-1-2**(c)の黒線) の線形トレンドを$y_n(k)$ (**Fig. 2-1-2**(b),(c)の赤線) とする．そのトレンドからのゆらぎの大きさを表すゆらぎ関数$F(n)$を求める．

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N'}\sum_{k=1}^{N'}\{y(k) - y_n(k)\}^2} \propto n^{\alpha} \tag{3}$$

ただし，ここで，窓幅によってデータ長Nを分けると，最後の区間はデータ数がnに満たないことがあるので, 最後のnに満たない区間のデータだけ全データ数Nから除外した後のデータ数N'としている．nが小さい値の時ほど，多くの区間に分けることができるため詳細にトレンドを求めることができ, $F(n)$の値も小さくなる傾向が見られる．最後のnに満たない区間のデータ数も短くなりデータ数N'が長くとれる．

③ nに対するゆらぎの大きさ $F(n)$のべき指数 α を算出する(**Fig. 2-1-2**(d)).

ゆらぎ関数$F(n)$と窓幅nの間にスケーリング則が成立し，それぞれの対数を取った点を表示沙汰両対数プロット上での線形回帰直線を最小２乗法によって求め, その傾きをスケーリング指数αと呼ぶ.

$$\log_{10} F(n) = \alpha \log_{10} n + C \tag{4}$$

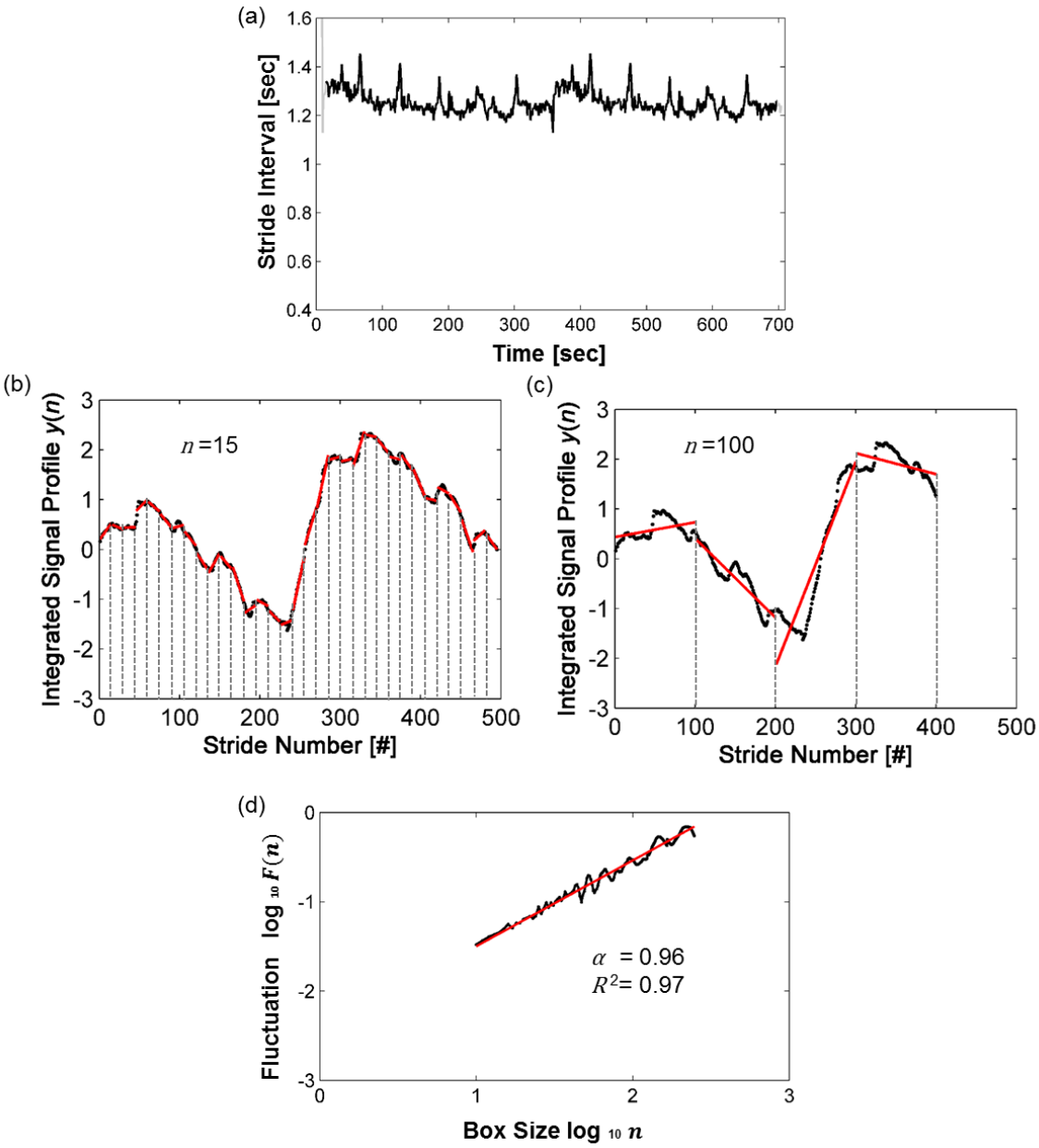

Fig. 2-1-2　Scaling exponent *α* as a dynamic indicator of gait rhythm. (a) Raw fluctuated data of stride interval. (b) Integrated time series profile (black line) divided into same size non-overlapped box whose window size is 15. Short red lines are linear trend in each divided box. (c) Integrated time series profile (black line) devided into same size box of 100. The fluctuation of profile from linear trend (red line) in each box is larger than that shown in **Fig. 2-1-2** (b). (d) Log-log plot of fluctuation function $F(n)$ to box size n.

α が 1 に近いと 1/f ゆらぎ，0.5 に近いとホワイトノイズを表すと報告されており[87],[88]，健常者では 1/f ゆらぎ[90]–[92]，PD 患者ではホワイトノイズに近い特性を示すと報告されている [93]–[95]. 薬を使用する前の初期 PD 患者に対してもスケーリング指数の変化が報告されているため，リズムゆらぎ特性の変化はパーキンソン病治療薬の副作用ではないと考えられる [96].

２．１．３　指標と計測方法

静的観点，動的観点の他の指標については，線形システムとしての特性と非線形システムとしての特性を定量化する分析手法がそれぞれ対応する[97]．線形システムと捉えた際の静的特性は平均値，分散，標準偏差や標準誤差，レンジなどの統計指標によって定量化できる．特に運動リズム生成の観点から考えると，そのダイナミクスに注目することが重要であり，変動の大きさをあらわす指標である分散，標準偏差，標準誤差，レンジが有効である．ただし，急激な変化の回数やレンジは，外れ値などの局所的な変動性に対する感度が高い指標である．患者に固有の特徴を捉えるためにはできる限り，局所の変化の情報に左右されにくい標準偏差や分散が有効と考えられる．また，平均値が大きければ大きいほど変動の大きさは大きくなりやすいため，平均値で正規化された標準偏差として求められる変動係数 CV は大域的に見た時の歩行リズムの静的特性の分析を行うために適していると考えられる．

一方で，非線形システムと捉えた際は動的特性についても考慮する必要がある．変化の時系列構造についての情報を与えるもので，過去の時系列情報から次に現れる情報がどの程度予測可能であるかを知る方法が考案されている．近似エントロピーやリアプノフ指数などがその代表である．短期間最大リアプノフ指数の算出は転倒との関連が報告されており，局所動的安定性の指標として研究が進められてきている[98],[99]．長期間最大リアプノフ指数については，転倒とは関連が弱いが，DFA によって求められたスケーリング指数との相関が報告されている[98]．あらゆる時系列パターンにはフラクタル次元 D やハースト指数 H [89]やスペクトル指数 β [89],[90],[100]などが算出できるが，近年歩行においては DFA スケーリング指数 α が最も盛んに用いられている．ハースト指数 H を算出する手法の 1 つであり，短く非定常な時系列に適用可能な Adaptive detrended fluctuation analysis (AFA) [101]–[103]は，マルチフラクタル性が見られるなどの特別な非定常性などがわかっている場合は，隣り合う区間を重ね合わせて重みをつけて

平均化する, 人間の歩行に適用した例がまだ少ない. Kirchner らはスケーリング指数 α, ハースト指数 H ともに 0.5 に近い値が出るはずであるガウシアンノイズについて, 長さが短い時系列をつなぎ合わせた状況での分析を行った[101]–[103]. α と比較すると H の方が 0.5 に近い値を示したものの，α, H ともに 0.5 よりは高い値を示しやすいことが明らかになった．また，α が 1.5 を示す強い長時間相関が見られるブラウニアンモーションに対しての H の値は 0.5 になるという注意点が存在することも報告されている[101]–[103]．一方で，より長時間のデータが得られる場合はマルチフラクタル分析を行うことも可能であるが, その結果の信頼性が確認できる長い時系列を臨床の現場において計測することは現状では困難である[104],[105]．以上より，大域的な時系列構造に関する情報を評価する指標として現段階で最も妥当であるのは，DFA によるスケーリング指数 α であると考えられる．また，時系列構造におけるゆらぎ特性は，変化を生み出す能力を表すとも考えられており, 特に環境に応じて創造的に変化することも時に求められる歩行リズム生成を評価するためにはゆらぎ特性という動的な指標を評価することが重要な軸であると考えられる[106].

CV と α に関する先行研究では，足接地イベントが足接地時に足底に生じる圧力によって検出されている [84],[85],[90]–[96]．このほか，加速度計やジャイロ計による計測が試みられており[73]–[81]，歩行周期の変動とゆらぎ特性を若年者と高齢者の間で比較した研究が報告された[107]．その結果，健常若年者の α に対して健常高齢者の α のほうが低い値を示すことが確認された. この結果は足接地圧力検出による先行研究の結果と一致した傾向である[108],[109]．他のグループによって加速度計による歩行周期の算出精度を確かめるために, 足底の圧力検出による計測と腰に装着した加速度計による計測の比較が行われてきている[110]–[111]．Godfrey ら[110]は床反力計測を行うシステムである GaitRite で計測した歩行周期と L5(背中の中の腰の低い位置)に装着した加速度計による歩行周期の変動性について比較した結果，足底の圧力検出による歩行周期変動(健常若年者の *CV* で 1.8%，健常高齢者の *CV* で 1.9%)の大きさのほうが腰加速度検出による歩行周期変動(健常若年者の *CV* で 2.3%，健常高齢者の *CV* で 2.2%)の大きさよりも小さいことが確認された．両者の間に有意な相関は確認されている．また，McCamley ら[111]は，腰に装着した加速度情報から初期接地時刻と最終接地時刻を検出し，圧力検出マットで計測した時刻との差を算出し，それぞれ平均歩行周期の 2%から 3%の範囲に収まっていることを確認している．しかし，この値というのは，先行研究から報告さ

れている健常者の歩行周期の *CV* は 2%から 3%付近，PD 患者の *CV* は 3%から 4%であり，計測された装置や歩行速度などの影響を受けやすい可能性がある．

２．２　先行研究のまとめ

歩行リズムの *CV* と α のそれぞれについては PD 患者の重症度を表すと考えられてきていたが，歩行リズムの指標から包括的に診断することを検討した．具体的には，ゆらぎの静的指標の *CV* とゆらぎの動的指標の α を両方とも用いることによって歩行リズム生成障がいの評価を行う．*CV* は神経リズム活動の能動的働きの異常の定常的状態を評価することができ[38],[84]–[86]，α は身体運動に現れた歩行ダイナミクスの障がいとして[39],[90]–[97],[106]，リズム生成の動的な働きも含めて評価することが可能と考えた．ダイナミクスの動的特性は, 受動的に環境に適応することや無意識に身体部位間の協調関係が見られる過程が反映されていると考えられる. これら両方の観点から分析することで異なる側面を相補的に分析できるため軽度の症状を定量的に評価できる可能性がある．

また, 歩行計測によって簡便な計測方法を実現することができることが報告されてきた．足接地時刻を検出できる方法を採用した研究が多く見られた．先行研究[84],[85],[90]–[96]より，腰に装着した加速度センサではなくフットセンサを用いることが従来手法であることが読み取れる．フットセンサの 1 つとしてテープスイッチ(OT-21BP, オジデン) という足裏の足接地時に生じる圧力を検出する手法がある[112]. 引きずり歩行など足の持ち上げが不十分であっても踵から爪先まで足接地を感知できるようにセンサ感圧部分を靴底に密着させるため 3 通りのサイズを用意するなどの工夫が必要と考えられる．動作力は約 3N 以上で接地を検出でき，耐荷重は 1470N である(Table 2-2-1). チャッタリングのソフトウェアによる除去によって誤検出による影響を低減する必要がある．テープスイッチは上下方向(垂直方向)には屈曲性を持ち，半径が約 50mm まで屈曲しても使用可能であり，厚さ 4mm と薄いため靴の上から装着しても歩行を阻害はしないことが確認されている．この計測方法によって，簡便に歩行リズムを計測することができると考えられる．

Table 2-2-1 Characteristics of tape switch made by Ojiden. Co. (Cf. Ojiden Co. [112])

Rated voltage/rated current	AC/DC28V-1A
Withstand voltage	AC 500V（1 minute）
Contact life	Equal or more than 1 million times（rileys 24V-0.3A load）
Insulation resistance	Equal or larger than 100MΩ（measured by ohmmeter DC500V）
Contact resistance	Equal or less than 1.0Ω（when pressing power is larger than operating force）
Operating temperature limit	-10℃～＋60℃
Withstand load	1470N（φ100 pressing plate in 1 minute）
Protective structure	Drip-proof type（equivalent to IP54）
Lead	VFF 0.75m ㎡,0.5m（standard lengrh） ※lead length is modifiable
Operating force	About 3N（φ15 pressing plate）
Weight	About 85g／m
Contact arrangement	1 make contact
Non-detection part	About 20mm at both ends

２．３　残された課題

先行研究のまとめを受けて 2 つの課題が残されていると考えられる.

■歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築

歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築を試みることが求められる. 具体的には, 歩行リズムの静的な指標 *CV* と動的な指標 α の両者を分析することが有効であると考えられる. 歩行リズムを用いる診断と臨床的重症度との対応関係を明らかにすることが求められている. 臨床的重症度としては, 広く用いられている指標である改変 Hoehn-Yahr の重症度(mH-Y)が有用と考えられる.

続けて, 歩行リズムを用いる診断と臨床的重症度との対応関係に基づいて, 歩行リズムの 2 つの指標から臨床的重症度を分類する方法を検討する必要がある. そして, 軽度の症状が定量的にどのように分類できるかを検証することで, これら 2 つの指標の組み合わせが評価プラットフォームとして有効であるかを確かめることが求められている. この結果から, 臨床的重症度の進行過程と歩行リズム生成メカニズムの関係性を明らかにすることができると考えられる.

■評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用

臨床的重症度と歩行リズムの指標の関係が明らかになったところで, 個人内での指標の変化を考えることも重要となる. 構築した評価プラットフォームの適用例として歩行訓練評価実験を行うことが 1 つの可能性として考えられる. 歩行リズムを用いる診断であるため, 歩行訓練の評価を行うこととの親和性が高いと考えられる. このような視点に立ったときに, 異なる歩行訓練を評価し, それぞれの評価ができるかを検証した後に, 訓練ごとの効果を比較して差が見られるかを分析することが有効な手段と考えられる.

第３章

歩行リズムゆらぎに基づく

評価プラットフォーム構築

第３章 歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築

３．１　緒言

PD 患者の早期発見と継続診断は重大な課題である．この課題の解決のために，2 つの目標を立てた．1 つ目は定量的に精度の高い診断をすること，2 つ目は簡便な計測手法によって評価することである．そのような目標に対して，本章では，PD 患者の歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築を目的とした．方針としては，PD の運動障がいに注目し，歩行リズムの側面から臨床的重症度を診断する方法を検討する．

PD 患者において歩行リズムの *CV*[84]–[86]または，*α*[90]–[96]によって定量的に評価できる可能性が示されてきている．PD 患者の重症度を定量化する目的においては歩行リズムの *CV* と *α* という異なる歩行ダイナミクスの指標を同時に分析することが考えられる. 両者を組み合わせることで軽度の臨床症状を歩行から定量的に評価することが可能となる.

歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォーム構築を目的とし, 歩行リズムの 2 つの指標を用いた診断を行う．その 2 つの指標は，歩行リズムの静的指標 *CV* と動的指標 *α* である．それぞれ歩行リズム生成における定常的に現れる変動の大きさと時々刻々と変化する動的な特性の障がいを評価することができると考えられる. 従来手法にならって足接地時刻を用いるために, 足接地時の足底の圧力を検出する手法を用いた[84]–[86], [90]–[96].

方針としては，歩行リズムの静的指標である変動係数 *CV* と動的指標であるゆらぎ特性の指標 *α* の両方を用いる診断と臨床的な診断の対応を確認する. そしてそれらを組み合わせて臨床的運動障がいの重症度に関する分類を行う.

３．２　方法

３．２．１　歩行リズムの計測

本実験は，関東中央病院倫理審査委員会によって，手順が承認済みであり，全ての実験参加者は，実験への参加前に書面にて医師と実験者によって説明をうけて，書面にて同意の意思を確認した．実験参加者には，謝金が支払われた．

参加者は，好みのペースであらかじめ設定された 200m の周回コースを歩行するよう指示された(**Fig. 3-2-1**(a))．その際に，両足の靴の裏に手作りのセンサ(**Fig. 3-2-1**(b),(c))を取り付け，足首に送信機 (S-1019M1F, スマートセンサテクノロジー) が固定された．センサには，テープスイッチ (OT-21BP, オジデン) が内蔵されており(**Fig. 3-2-1**(d))，足接地時刻を検出できる．靴の大きさとして 230mm, 250mm, 280mm 程度の 3 サイズのセンサを用意した．センサは，サンダルのように靴の上からベルクロテープを巻きつけて固定された．歩行の計測中は，最低 2 名以上の実験者が付き添って歩き，周囲の人間との接触や転倒が無いように十分配慮された(**Fig. 3-2-1**(a))．その際，実験者の内の 1 名はノート PC (CF-W5AWDBJR, パナソニック) を持ち，接続された無線受信機 (WM-1019M1F, スマートセンサテクノロジー) によって，参加者の両足の足接地時刻を取得した(**Fig. 3-2-1**(e))．計測された時刻の分解能は，0.01 秒であった．そして片足が地面に着いてからもう 1 度同側の足が接地するまでの時間間隔である歩行周期を算出した．

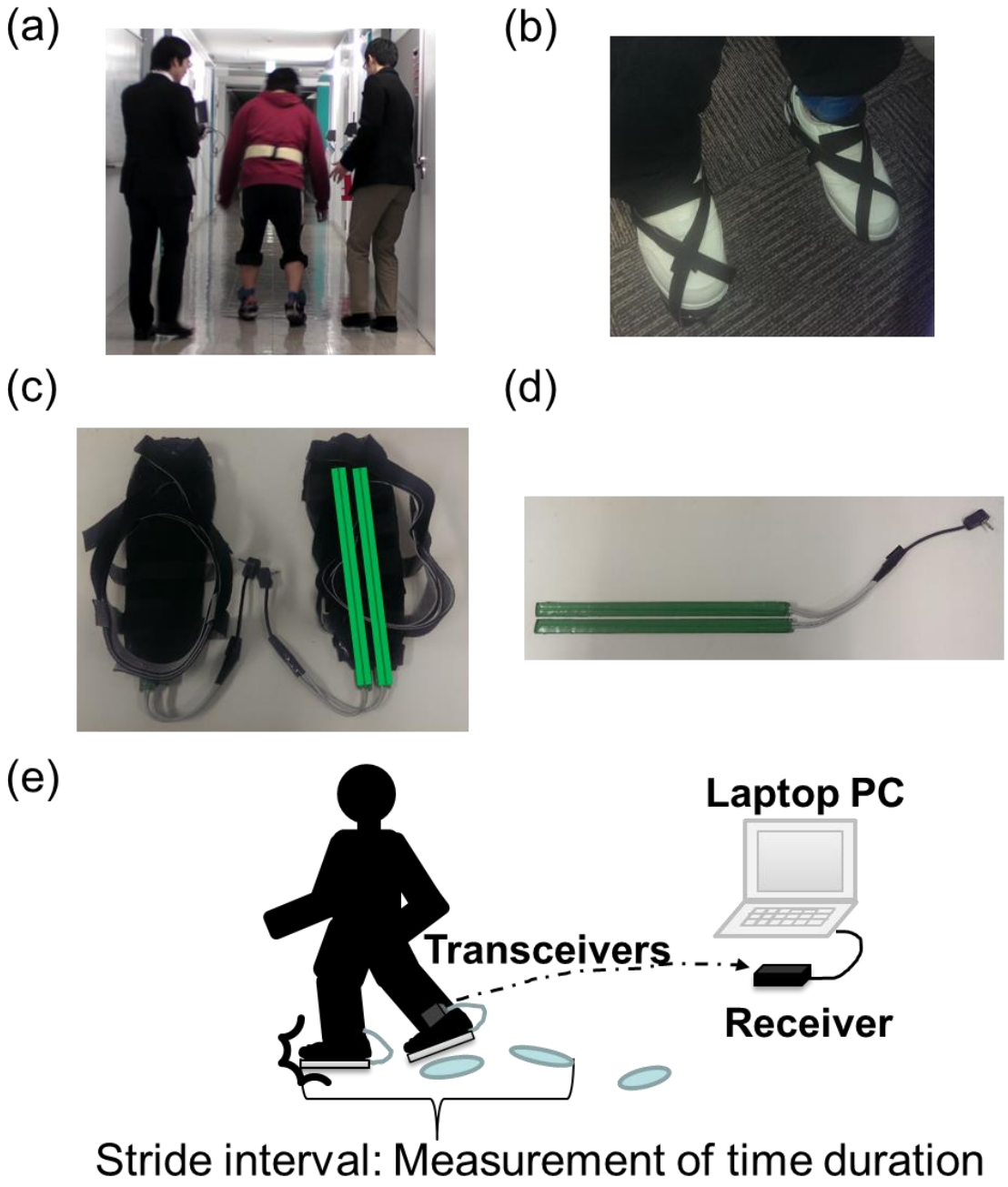

Fig. 3-2-1 Gait Measurement System. (a) Overview of Experimental situation. (b) Foot semser and transceivers were attatched to both of the legs. (c) Foot sensors attached under the shoes. (d) Tape switches inside the foot sensors. Based on web site of Ojiden co. (cf. [112]). (e) System configuration for measurement of stride interval. Foot contact information is measured by foot switches and it is send to laptop PC wirelessly.

３．２．２　歩行リズムゆらぎの分析

本実験では，歩行リズムゆらぎの指標と臨床的重症度の間の関係について分析する．歩行リズムゆらぎの分析方法としては，この歩行周期を分析し，2 つの指標を求めた．

1 つ目は，静的指標としての変動の大きさを表す変動係数 *CV* である．変動係数は平均値に対する標準偏差の割合として算出され, 値が大きいほど変動が大きいことを表す(２．１．１参照，19 ページ). PD 患者では *CV* が大きくなることが報告されている[84]–[86].

もう 1 つは, 動的指標としてのゆらぎ特性を表すスケーリング指数 α である[87],[88]. スケーリング指数 α は MATLAB 7.11.0(R2010b)で動作する DFA を用いて分析した(２．１．２参照，21 ページ). PD 患者では α が 0.5 に近づきホワイトノイズを表すことが多く見られる[93]–[96].

分析時のパラメータ設定として，安定区間を切り出した後の歩行周期のデータ数 N は，96 個以上であった．スケーリング指数を算出するために使用する n の最小値は 10 以上とした．さらに n のデータとして使用する最大値は $N/2$ とした．ただし n が N / 2 よりも大きい値においては $F(n)$の算出に当たってのデータ数 N'が n になってしまい，$n=N/2$ のときデータ数が $N' = N/2$ で最小になることがわかる．データ数 N が少ない時には，スケーリング指数の信頼性を担保するために，直線の傾きを最小 2 乗法で求めた際の決定係数 R^2 に閾値を 0.95 以上に設定して分析することとした．この閾値を満たさない場合は，n が大きいほうのデータから除外していくことを，線形回帰直線を求めるためのデータ$(n, F(n))$の組の数が $N/4$ である間に継続した．閾値を満たさなかった場合はあるが，R^2 の最小値は 0.82 以上，平均 0.93，標準偏差 0.03 であることを確認した．

両足の歩行周期の平均値，*CV*，および α について比較を行った．左足と右足の歩行周期の個人内平均値の参加者間平均±標準誤差は，ともに 1.06±0.09s であり有意な差は見られなかった (Welch の対応無し *t* 検定によると，$p = 0.97$). 左足と右足の歩行周期の *CV* の参加者間平均±標準誤差は，それぞれ 2.73%±1.09%，2.78%±1.62%となり有意差はなかった ($p = 0.82$). α の参加者間平均値±標準誤差についても左右で比較したが，左足が 0.80±0.21，右足が 0.81±0.22 であり，有意差がなかった($p = 0.92$). それぞれの指標の参加者間平均値に有意な差が見られなかったことから，本実験では，左足の

計測データを用いることとした．ただし，1 名のみは有意な差は見られないものの左足の計測データに接地検出漏れが多く起こっていたため，右足の計測データを使用した．

安定な歩行区間を分析するために, 始めと最後の 10 歩行周期は分析しなかった. DFA の分析結果は，分析したデータ長によって信頼区間が異なるため[89]，信頼区間についての報告が存在する 64 歩行周期以上のデータを分析するデータ長の最小値とし，1 人当たりの切り出した後の歩行周期のデータ長の平均値±標準偏差は，154±23 個であった．mH-Y ステージ 3 の PD 患者 1 人と mH-Y ステージ 2 の PD 患者 1 人については能力的な制約上, 安定区間切り出し後にそれぞれ 96 歩行周期と 97 歩行周期とデータ長が短かったが，平均データ長は 154 個と 64 個の 2 倍以上であり，3σ (85 個から 223 個)の範囲内であったため，外れ値とは見なさなかった．mH-Y ステージ 2 の内の 1 名は始めに左足の足接地検出漏れが見られたため始めから 20 歩行周期分を除外したが，切り出し後も 164 個のデータであったため，同等の条件であると考えられる．

３．２．３　臨床的な重症度の指標と実験参加者

現在，実用的かつ臨床で広く用いられている臨床的重症度の指標として，改変 Hoehn-Yahr scale (modified Hoehn-Yahr scale; mH-Y) に注目した (**Table 1-2-1** 参照)[26],[30],[31]．これは運動症状の重症度を基準となる 5 段階と 1.5，2.5 を合わせた 7 段階で分類される臨床的指標である．大きいステージほど重症度が高いことを表す．mH-Y の診断は，日本神経学会に認定された同一の神経内科専門医によって判定されたため，症状の客観性および再現性は高い．

実験参加者は，PD 患者 45 名(男性 21 名，女性 24 名)と年齢のマッチした健常高齢者 17 名(男性 10 名，女性 7 名)の合計 62 名であった．平均年齢は，PD 患者で 69.8 歳 (標準偏差は 8.2 歳)，健常高齢者で 70.2 歳 (標準偏差 2.8 歳)であった．全ての PD 患者は，パーキンソン病治療薬を使用している状態で計測を行った. 実験参加者が服用していたパーキンソン病治療薬の種類としては，レボドパ / カルビドパ，ドパミンアゴニスト，セレジリン，アマンタジン，および抗コリン薬の内，少なくとも 1 つを含む組み合わせであった．最大でも計測開始から 2 時間前までに薬を服用している状態であった．PD 患者の平均罹患歴は，4.7 年 (標準偏差は 3.9 年)であった．PD 患者の改変 Hoehn-Yahr の重症度(mH-Y)はステージ 1 が 1 名，ステージ 1.5 が 1 名，ステージ 2 が 17 名，ステ

ージ 2.5 が 11 名，ステージ 3 が 15 名であった．実験中の全ての患者は，杖や歩行器を使用することなく歩行できた．

実験参加者を重症度ごとに分けたグループの年齢，罹患年数，性別の内訳などの特性は **Table 3-2-1** のようであった．ごく軽度の mH-Y 1–2，比較的に中等度の mH-Y 2.5，比較的重度の mH-Y3 に分類し，対照条件として年齢のマッチした健常高齢者を設定した．人数については，男女別にしてそれぞれのグループにおいて 4 名以上かつ全体で 11 名以上であり，男女や重症度に関わるグループに関する偏りは顕著ではない．年齢と罹患年数はそれぞれ重症度 mH-Y が高いグループほど，平均値が高い傾向にある．これは重症度が徐々に進行していくことに関連すると考えられる．mH-Y 1 と mH-Y 1.5 が 1 名ずつしかいなかったため，症状としては mH-Y 2 の患者と近いため，mH-Y 1–2 のグループとしてまとめた．mH-Y 1 は片側にパーキンソニズムが見られ，mH-Y 1.5 は体幹に障がいがみられるという特徴があるが，mH-Y 2 と同様，姿勢反射障がいは見られないという共通点が見られる．この 4 群の間での，歩行リズムゆらぎの指標の分布について平均値の差があるかどうかを分析する．そして，重症度を定量的に分類するための方法を検討する．

Table 3-3-1　Characteristics of each 4 groups of different mH-Y stage in experiment 1

Group	**No** **（M: F）**	**Age** **（years）**	**Duration disease（yr.）**	**mH-Y stage: number**
PD(mH-Y 1-2)	19 (6:13)	66.2±8.7	4.4±2.9	1: 1, 1.5: 1, 2: 17
PD(mH-Y 2.5)	11 (7:4)	72.4±7.5	4.0±2.8	2.5:11
PD(mH-Y 3)	15 (8:7)	74.2±4.2	6.0±5.6	3:15
Healthy elderly	17 (10:7)	70.2±2.8	—	—

３．２．４　統計分析

歩行リズムの指標から臨床症状を分類する方法の検討を行うために, 歩行リズムの指標と臨床的重症度の指標の対応関係の分析を行った．具体的には，PD 患者を重症度ごとに分割し群間の比較を行った．指標としては，広く用いられている改変 Hoehn-Yahr の指標(mH-Y)に注目した.

それぞれの群において歩行リズムの指標における偏りが存在していたため, 分散分析のノンパラメトリック分析手法である Kruskal-Wallis 法を用いて重症度の異なる群の間に有意差があるかどうかを確認した．その結果有意差がある場合に Holm の調整法を用いて下位検定としての多重比較を行った.

統計分析の結果を示す際は，有意水準を 5%，有意傾向の水準を 10%とした.

３．２．５　フィッシャーの線形判別分析(LDA)

歩行リズムの CV と α によって分類する際に，それぞれの分類における貢献度を比較する上で有効であるフィッシャーの線形判別分析 (Fisher’s linear discriminant analysis, LDA)を用いた[113],[114]．この手法は，群 1，群 2 の分布を分散の等しい正規分布と仮定して，マハラノビス距離D^2を最大化する判別関数 $h(\boldsymbol{x})$を算出する．マハラノビス距離は以下の式で算出される．特徴ベクトルを$\boldsymbol{x} = (CV \quad \alpha)^{\mathrm{T}}$とすると，

$$D^2 = \left(\bar{\boldsymbol{x}}^{(1)} - \bar{\boldsymbol{x}}^{(2)}\right)^T S^{-1}(\bar{\boldsymbol{x}}^{(1)} - \bar{\boldsymbol{x}}^{(2)}) \tag{5}$$

判別関数は，以下の式であらわされる.

$$h(x) = \left(\bar{\boldsymbol{x}}^{(1)} - \bar{\boldsymbol{x}}^{(2)}\right)^T S^{-1}\{\boldsymbol{x} - \tfrac{1}{2}\left(\bar{\boldsymbol{x}}^{(1)} + \bar{\boldsymbol{x}}^{(2)}\right)\} \tag{6}$$

ここで, 群 i の平均$\bar{\boldsymbol{x}}^{(i)}$, 分散共分散行列の逆行列$S^{-1}$とする．$h(\boldsymbol{x}) > 0$の時に群 1, $h(\boldsymbol{x}) < 0$の時に群 2 とする規則が得られる.

分類精度を推定するために 1 つ抜き法を用いた．これは，計測したデータ集合をテスト集合と学習集合に分け学習集合で判別関数を決定してテスト集合を分類した時の正

答率を精度の推定値とする交差確認法(cross validation method)のテスト集合を 1 つのデータとした方法である．分類できたかどうかを判断するため，全体での正答率である精度，軽度側の正答率である特異度，重度側の正答率である感度を算出した．

さらに，それぞれの指標の重症度の分類への貢献度を比較するために，線形判別関数の傾きに注目した．判別を行う際の状態空間の各軸(特徴ベクトルの要素)のスケールの差異の問題を除くために変動係数 CV とスケーリング指数 α それぞれを実際に計測されたデータの平均値と標準偏差を用いた以下のような代表値とばらつきに関する正規化を行った．

$$\hat{\boldsymbol{x}} = \frac{\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}_{mean}}{\boldsymbol{x}_{sd}} \tag{7}$$

この$\hat{\boldsymbol{x}}$に対して線形判別関数$h(\hat{\boldsymbol{x}})$を求め，2 群の判別を行う際の境界線の式を次のように求めた．

$$h(\hat{\boldsymbol{x}}) = aCV + b\alpha + c = 0 \quad \leftrightarrow \quad \alpha = -\frac{a}{b}CV - \frac{c}{b} \tag{8}$$

この直線の傾き$-a/b$から横軸と境界線の間の角度θを算出した．

$$\theta = \frac{180}{\pi}\tan^{-1} - \frac{a}{b} \quad [\mathrm{deg}] \tag{9}$$

この傾きの値が 90deg に近く大きいほど主に判別が CV によって行われたことを表し，この値が 0deg に近く小さければ小さいほど判別が主に α によって行われたと考えられる．

３．２．６　サポートベクターマシン(SVM)

類精度の向上を行うための手段として，サポートベクターマシン(SVM)の使用を検討する．SVM の概要について以下に示す[113],[115],[116]．順序対を以下のように定義した．

$$(\boldsymbol{x}_1, y_1), \ldots, (\boldsymbol{x}_l, y_l) \in \boldsymbol{R}^N \times \{-1,1\} \tag{10}$$

ここで，サンプルされたデータ集合のサイズlに対して$\boldsymbol{x}_i$は$(CV_l, \alpha_l)^{\mathrm{T}}$という特徴ベクトルのデータ集合の要素であり，それぞれに対してクラスラベル$y_i \in \{-1,1\}$が対応する．

$\boldsymbol{x}_i$を用いてデータを 2 群に分類する問題を考える．クラスラベルは臨床的指標 mH-Y ステージに関連付けられており, マージン最大化基準に基づいて超平面を決定することで分類器を構築する．このことで汎化能力を向上させる工夫がされている．超平面の方程式は(11)によって記述される．

$$f(x) = \boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x} + b = 0 \tag{11}$$

ここで$f(x)$の符号に注目することで, クラスを分類する分類器としての働きがあるため$y = \mathrm{sgn}[f(x)]$を判別関数と呼ぶ．ここで$\boldsymbol{\omega}$とbの最適化として，以下の式のように制約つき最小化問題として定式化される．

$$\text{minimize} \quad \frac{1}{2}\|\boldsymbol{\omega}\|^2 + C\sum_i \xi_i \tag{12}$$

$$y_i(\boldsymbol{\omega}\boldsymbol{x}_i + b) \geq 1 - \xi_i \quad (\xi_i \geq 0, \quad \forall i \in \{1, 2, \ldots, l\}) \tag{13}$$

ここでξ_iはスラック変数といい，判別が誤ったときに正の値を取り，ペナルティーである．ソフトマージンという考えに基づいており，Cの大きさによってマージンの広さに対するマージンからのはみ出しによるペナルティーの与え方を決定することができる．ラグランジュ乗数$\alpha_i, \mu_i \geq 0$とすると，この問題のラグランジュ関数は次のようになる．

$$L(\boldsymbol{\omega}, b, \{\xi_i\}, \boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\mu}) = \frac{1}{2}\|\boldsymbol{\omega}\|^2 + C\sum_i \xi_i - \sum_{i=1}^{l} \alpha_i \{y_i(\boldsymbol{\omega}\boldsymbol{x}_\mathrm{i} + b) - 1 + \xi_i\} - \sum_{i=1}^{l} \mu_i \xi_i \tag{14}$$

不等式付き最小化問題(12), (13)に対応する Kurush-Kuhn-Tucker (KKT)条件は以下で与えられる．

$$\alpha_i \geq 0 \tag{15}$$

$$y_i(\boldsymbol{\omega}\boldsymbol{x}_\mathrm{i} + b) - 1 + \xi_i \geq 0 \tag{16}$$

$$\alpha_i\{y_i\,(\boldsymbol{\omega}\boldsymbol{x}_i + b) - 1 + \xi_i\} = 0 \tag{17}$$

$$\mu_i \geq 0 \tag{18}$$

$$\xi_i \geq 0 \tag{19}$$

$$\mu_i \xi_i = 0 \tag{20}$$

$\boldsymbol{\omega}, b, \xi_i$に関するラグランジュ関数の停留条件より，重み係数ベクトル$\boldsymbol{\omega}$，関数$f(\boldsymbol{x})$のバイアスb，スラック変数ξ_iに関する制約条件は次のように求めることができる．

$$\frac{\partial L}{\partial \boldsymbol{\omega}} = 0 \quad \rightarrow \quad \boldsymbol{\omega} = \sum_{i=1}^{l} y_i \alpha_i \boldsymbol{x}_i \tag{21}$$

$$\frac{\partial L}{\partial b} = 0 \quad \rightarrow \quad \sum_{i=1}^{l} \alpha_i y_i = 0 \tag{22}$$

$$\frac{\partial L}{\partial \xi_i} = 0 \quad \rightarrow \quad \alpha_{\boldsymbol{i}} = C - \mu_i \tag{23}$$

(14)に(21)と(22)を代入すると，$\boldsymbol{\omega}$とbを消去することができる．この表現をラグランジュ関数の双対表現と呼ぶ.

$$\text{maximize} \qquad L_D(\boldsymbol{\alpha}) = \sum_{i=1}^{l} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{l} \sum_{j=1}^{l} \alpha_i \alpha_j y_i y_j (\boldsymbol{x}_i \cdot \boldsymbol{x}_j) \tag{24}$$

$$0 \leq \alpha_i \leq C, \qquad \sum_{i=1}^{l} \alpha_i y_i = 0 \tag{25}$$

$\alpha_i \neq 0$の場合のデータ$\boldsymbol{x}_i$をサポートベクトルと呼び，ちょうど特徴空間上におけるマージンの端に位置しているデータであり, 学習後にはサポートベクトル以外の情報は含まれない. そのためサポートベクトルの数N_s個分だけ判別関数の算出に用いられている. (21)を(11)に代入することで$\boldsymbol{\omega}$を消去することができ，次のような式に変換される.

$$f(\boldsymbol{x}) = \sum_{i=1}^{N_s} y_i \alpha_i (\boldsymbol{x} \cdot \boldsymbol{x}_i) + b \tag{26}$$

ここで，内積$\boldsymbol{x} \cdot \boldsymbol{x}_i$の部分に$\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}_i$を入れ替えても同じ値を返すカーネル関数$K(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}_i)$を代入することによって，間接的に非線形判別関数$S(\boldsymbol{x})$を決定することができる.

$$S(\boldsymbol{x}) = \sum_{i=1}^{N_s} y_i \alpha_i K(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}_i) + b \tag{27}$$

この手法はカーネルトリックと呼ばれる．$\boldsymbol{x}$をより次元の高い空間へ 1 度写像してから内積をとることと同等の操作であると考えられる.

$$K(\boldsymbol{x},\ \boldsymbol{x}_i) = \phi(\boldsymbol{x}) \cdot \phi(\boldsymbol{x}_i) \tag{28}$$

ここで関数の形$\phi(\cdot)$の形は明示的に求める必要はなく$\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}_i$に対して陽な関数の形を決定することで. $K(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x}_i)$は計算される. 動径基底関数(Radial bases function; RBF)カーネルを使用した.

$$K(\boldsymbol{x} \cdot \boldsymbol{x}_i) = \exp(-\gamma \|\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}_i\|^2) \tag{29}$$

RBF カーネルのパラメータγと C-SVM のパラメータ Cは判別結果に影響を与えることが考えられたため，判別精度を最大化という目的の元で，それぞれのパラメータを[0.001, 1000]の範囲でグリッド最適化した.

R Studio 2.15.2 および R Studio ver.0.97.318 を用いて統計分析，LDA，SVM の分析，LDA の傾きの算出を行った.

３．３　結果

３．３．１　実験結果の例

結果の例を **Fig. 3-3-1** と **Fig. 3-3-2** に示す．それぞれの図中の(a), (c)は歩行周期の時系列を表し，それぞれの図中の(b), (d)は歩行周期の時系列の DFA を行った結果の分散プロット(diffusion plot)である．**Fig. 3-3-1**(a), (b)は健常高齢者(71 歳，男性)の対応するデータであり，同様に **Fig. 3-3-1**(c), (d)はごく軽度な重症度 mH-Y2 と診断された PD 患者(mH-Y スコア 2.5，70 歳，男性)，**Fig. 3-3-2**(a), (b)は mH-Y2 よりも少し進行した mH-Y2 と診断された PD 患者(mH-Y スコア 2.5，70 歳，男性)，**Fig. 3-3-2**(c), (d)は明らかな症状が見られる mH-Y3 に診断された PD 患者(mH-Y スコア 3，76 歳，男性)の対応するデータである.

まずは健常高齢者についてみていく．**Fig. 3-3-1**(a)は歩行周期の時系列を表しており，変動を表す *CV* が 1.9%と小さいことがわかる．**Fig. 3-3-1**(b)は歩行周期のゆらぎ特性について分析した結果を表す. スケーリング指数 α はこのグラフの直線の傾きとして定量化でき，α の値が 0.78 であり 1 と比較してやや小さいことが読み取れる．これはホワイトノイズ特性に近づいていることを表すが, 先行研究でも同様の傾向が報告されている[108],[109]. 健常高齢者では, 特にリズムの変動幅が小さくなることが報告されており，ひとつの可能性として，リズム生成の柔軟性を表す環境への適応可能性が狭まっていることを反映していることが考えられる.

次は，mH-Y2 の PD 患者の例を示す(**Fig. 3-3-1**(c))．平均値は健常高齢者(**Fig. 3-3-1**(a))とそれほど変わらないものの，PD 患者のリズム変動が大きいことが読み取れる．その結果 *CV* は 2.7%となっている．歩行リズムゆらぎの大きさの増大は，神経リズム活動の異常を反映している可能性がある．実際に mH-Y2 の PD 患者では軽度ではあるものの，両側の手または足にパーキンソン病に特有の振戦，固縮，動作緩慢などの症状が現れる．歩行周期の時系列の動的特性に注目すると急激な変動が頻繁に見られており，α の値がやや低い傾向が見られる(**Fig. 3-3-1**(d))．これは特に短期の変動成分が大きくなり，α が低くなったことが考えられる．この段階では，姿勢反射障がいは見られないので歩行においてはほとんど問題が見られない．

mH-Y2.5 の PD 患者の例(**Fig. 3-3-2**(a))では，mH-Y2 より変動が大きいことが読み取れる．さらに，急激な変動が間欠的に見られたことで長周期変動が短周期変動に対して大きくなり，α が高まったと考えられる(**Fig. 3-3-2** (b))．この段階になると，PD の中でも姿勢が特に前傾になってきたり，歩いているときに少し駆け足気味になるという症状が観察されることが多くなる．姿勢反射障がいが見られる可能性が疑われるが，自分で外部からの刺激を受けても立ち直れるという段階であり，ゆっくりとした制御ループ，つまり高次脳機能も介した歩行リズム生成が行われてきている可能性がある．

Fig. 3-3-2(c)に示した mH-Y3 の PD 患者の例においては周期変動がさらに大きく，*CV* としては 3.5%となっている．急激な変動も頻繁に起き，その回数も多いため，α の値がほかの条件と比較しても著しく小さく， 0.62 となっている(**Fig. 3-3-2**(d))．mH-Y3 の PD 患者では，姿勢反射障がいが観察される．つまり，外部から力を受けたときにそれに対応して正常な立ち直り反射が生じにくい状態になっていることが考えられ，一人で立ち直れずに後方突進や転倒につながることが報告されている．姿勢異常が強く，人によっては，足をばたばたとさせてすばやい小刻み歩行のようになることが見られる．しかし，何とかまだ単独で歩行をすることが可能である．杖を持って歩いたり，車椅子での移動が増えてくる段階となる．

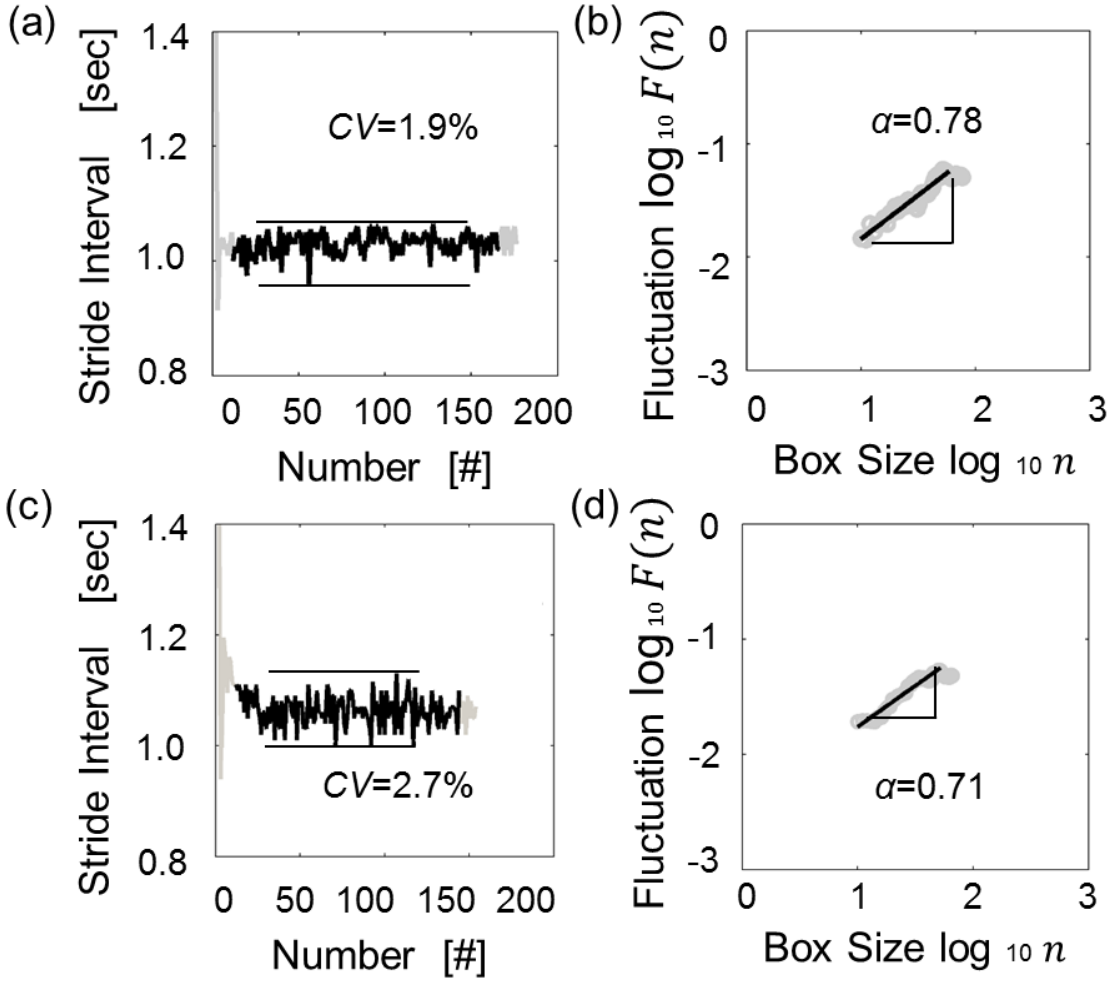

Fig. 3-3-1 Samples of Time Series of Stride Interval and the result of DFA 1. (a) The time series of healthy people stride interval with the smallest deviation among 3 examples. Therefore, *CV* is the smallest in this case. (b) The slope of DFA plot of the healthy elderly. (c) Stride interval of PD patients with mH-Y 2. (d) DFA plot of PD patient with mH-Y 2.

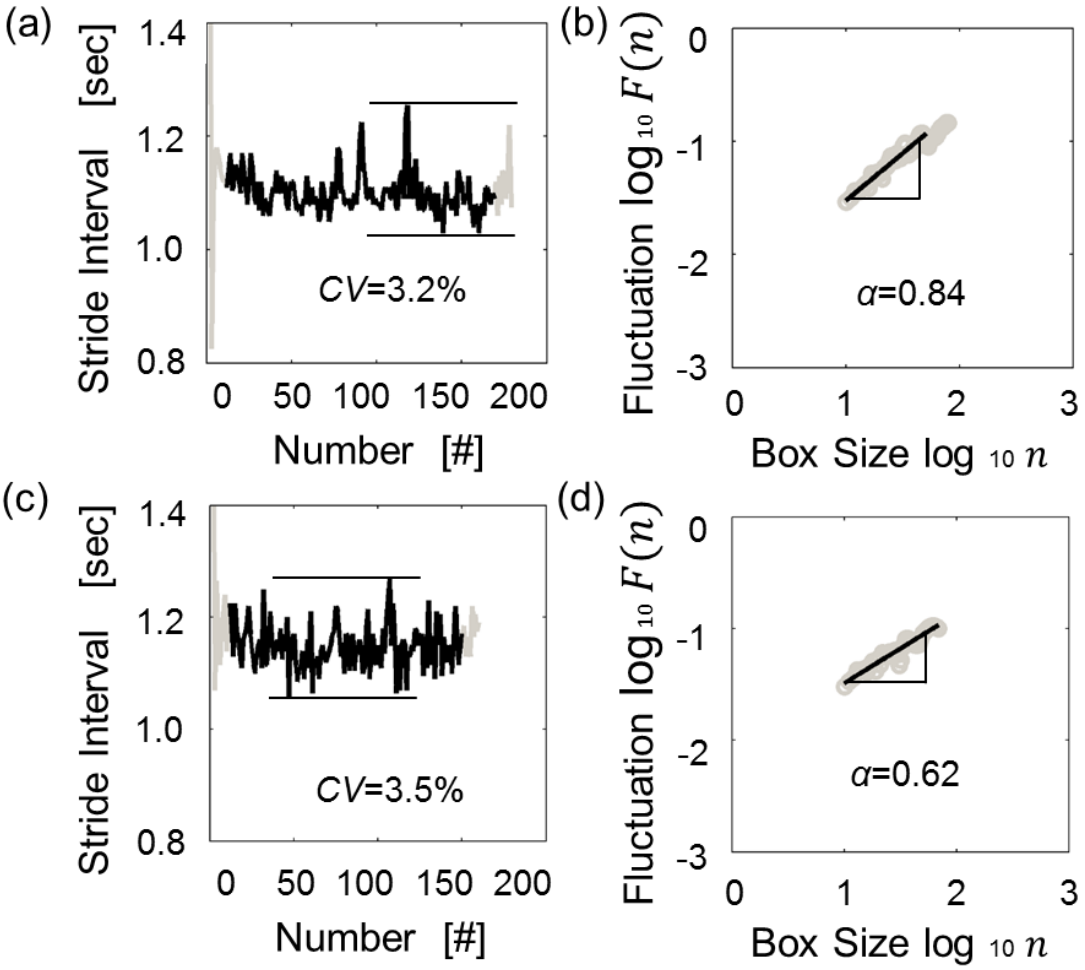

Fig. 3-3-2 Samples of Time Series of Stride Interval and the result of DFA 2. (a) Stride interval of PD patients with mH-Y 2.5. Intermittent large change is observed. (b) DFA plot of PD patient with mH-Y 2.5. The slope of black line is the steepest among the 4 samples. (c) Stride interval of PD patients with mH-Y 3. Large variation of gait rhythm is observed. (d) DFA plot of PD patient with mH-Y 3. The slope of black line is the gentlest among the 4 examples. Therefore α is the smallest in this case.

３．３．２　歩行リズムの指標の重症度ごとの分布

重症度ごとに分布の比較を行ったところ，**Fig. 3-3-3** のようになった．**Fig. 3-3-3**(a)は *CV*，**Fig. 3-3-3**(b)は α の分布の図であり，左から，健常高齢，PD の mH-Y 1–2，PD の mH-Y 2.5，PD の mH-Y 3 の 4 群それぞれの分布を比較した．

CV においてこれら 4 群の間に有意差が確認された($\chi^2(3) = 19.3$, $p = 0.0002$, **Fig. 3-3-3**(a))．下位検定の結果，mH-Y2.5 と mH-Y3 の PD 患者は健常高齢者よりも有意に大きい値を示した(**Fig. 3-3-3**(a), $p = 0.022$, $p = 0.001$)．また，PD 患者の mH-Y ステージが 2 以下の患者(mH-Y1–2)では有意傾向ではあったものの，mH-Y3 よりは低い値を示し，健常高齢者との間では有意差が見られなかった．

α についても 4 群間に有意差が確認された($\chi^2(3) = 8.22$, p = 0.042, **Fig. 3-3-3**(b))．健常者と比較しても，PD 患者の分布との重なりが確認できる．しかしながら，mH-Y2.5 と mH-Y3 の間に有意な差が確認できた($p = 0.027$)．また，*CV* と α の両方において健常高齢者と mH-Y1-2 の間の有意差が確認できなかった．

どちらの分布でも健常高齢者と mH-Y2 の分布に有意差が見られなかった．そこで，この 2 群をまとめて分布を比較することを試みた．ごく軽度の mH-Y2 以下の重症度の参加者をまとめると，**Fig. 3-3-4** のように mH-Y2 以下のグループ，mH-Y2.5，mH-Y3 の 3 群になる．

CV では 3 群間に有意差が確認された(χ^2 (2) = 14.9, p = 0.001, **Fig. 3-3-4**(a))．下位検定の結果により，mH-Y2 以下と mH-Y2.5 の間に有意差が確認された．また，mH-Y2 以下と mH-Y3 の間に有意な差が確認された($p = 0.049$, $p = 0.002$).

α でも重症度にかかわる 3 群間に有意差があることが確認された($\chi^2(2) = 7.2$, $p = 0.028$, **Fig. 3-3-4**(b)). 具体的には mH-Y2.5 と mH-Y3 の間に有意差を確認した($p = 0.013$). また，mH-Y2 以下と mH-Y2.5 の間にも有意傾向が見られた($p = 0.079$).

CV では始めに mHY2.5 以上との間に有意差を確認することができ，その後に，α で mHY2.5 と mHY3 の間の有意差が確認された．この特徴をうまく応用することで，2 段階の重症度分類ができる可能性がある．このデータ分布に従って便宜上の臨床的重症度の重症度分類方法の検討を行った．

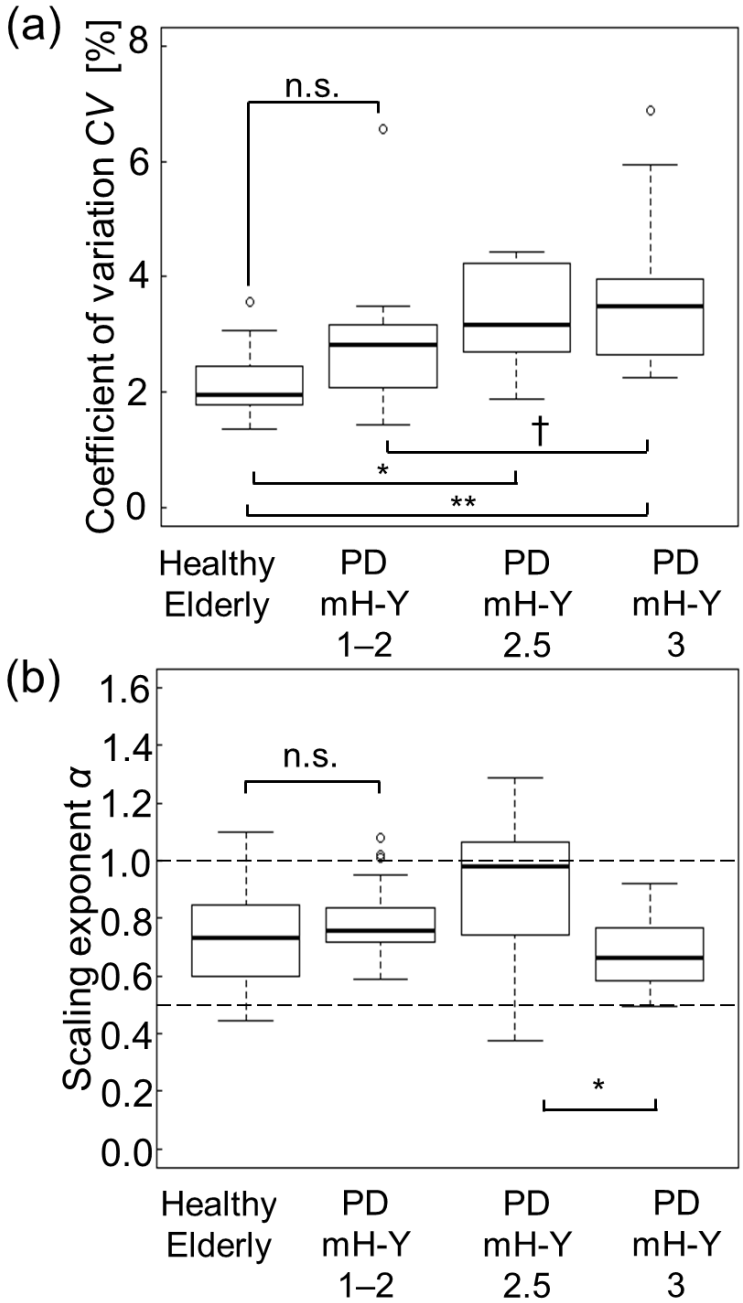

Fig. 3-3-3 The data distributions of gait rhythm indicators in each 4 groups. There were not significant difference between healthy elderly people and PD with mH-Y 1–2 for both of indicators. (a) The distribution of *CV*. (b) The distribution of *α*. The *α* of PD with mH-Y 2.5 is higher than mH-Y 3.

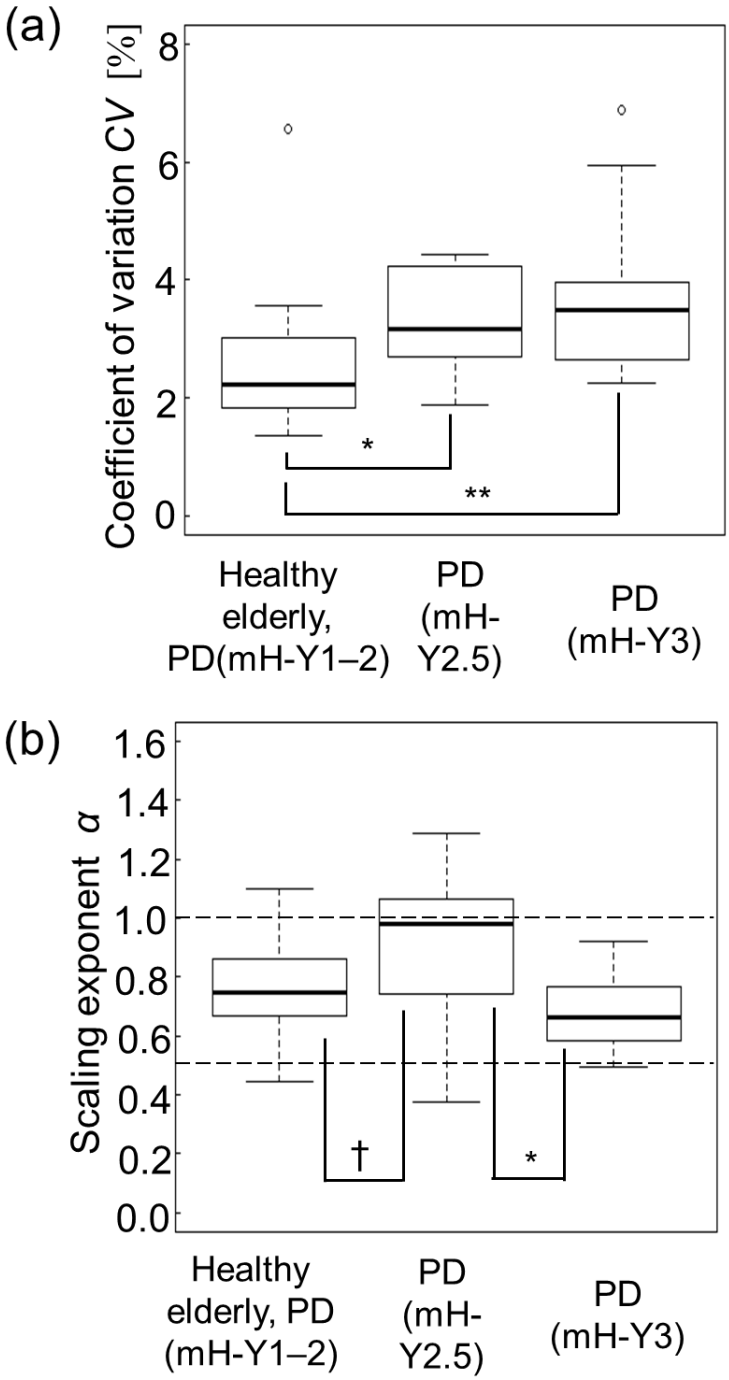

Fig. 3-3-4 The distributions of gait rhythm indicators in each 3 groups. The participants of healthy elderly people and PD (mH-Y 1–2) were combined. (a) Distribution of *CV.* Significant differences between Healthy elderly, PD (mH-Y 1–2) group and the other 2 groups are observed. (b) Distribution of α The significant difference between PD (mH-Y 2.5) and PD (mH-Y 3) is observed.

３．３．３　便宜的な重症度分類方法の提案

2 つの指標を組み合わせて，臨床的重症度指標である mH-Y に基づいて運動症状の異なる 2 群を分類することを検討する．便宜的な分類方法の提案としては，先ほどのデータの分布に基づいた検討を行った結果，臨床的運動症状の 1 つである姿勢反射障がい(PRD)に注目し，**Fig. 3-3-5** のように 2 段階の分類を行った．まず，PRD が無く，ごく軽度の mH-Y2 以下の PD 患者と PRD が見られるが mH-Y2.5 以上に分類した. さらに, PRD が見られる中での症状の軽重に注目し，軽度の症状のある mH-Y2.5 と明らかな症状のある mH-Y3 の分類を行った.

PRD の症状のは，医療関係者によるプルテスト(pull test)によって診断され，mH-Y ステージの診断に利用される．PD 患者に立位姿勢を保ってもらい，医師が患者の肩を急に後ろ方向に引くというものである．パーキンソン.net[117]というウェブページにおける姿勢反射障がいの動画を見ることができ，プルテストの状況に関して参考になる．プルテストの評価には明確な基準が存在する．患者が足を踏み出さなかった場合は PRD なしの mH-Y2 以下となるが, 足を踏み出すが 2 歩程度まででとまれる場合は PRD が疑わしいということで mH-Y ステージ 2.5 と診断される．プルテストの結果，足を踏み出すだけでなく後方突進をして自分では立ち直ることができなかった場合，mH-Y ステージ 3 と診断される. この診断には, 転倒する前に医師によって支えることがあるために, 主観的判断も含まれるが，PRD の臨床的診断は日本神経学会に指定された同一の専門医によって行われたため，再現性が高い.

Table 3-3-1 に本実験での参加者の群ごとに分けたときの特性を示す．PRD の有無を分類する Case 1，および PRD のある中での重症度の軽重の分類についての Case 2 について, それぞれ事前分布の人数比は同等であり 2 群のうちの少数群は全体の 42%であるため偏りは小さく，性別についても分類する 2 群間で有意な差がなかった．Case 1 では年齢と罹患期間に有意差が見られたが，Case 2 では，年齢と罹患期間においても有意差が見られなかった.

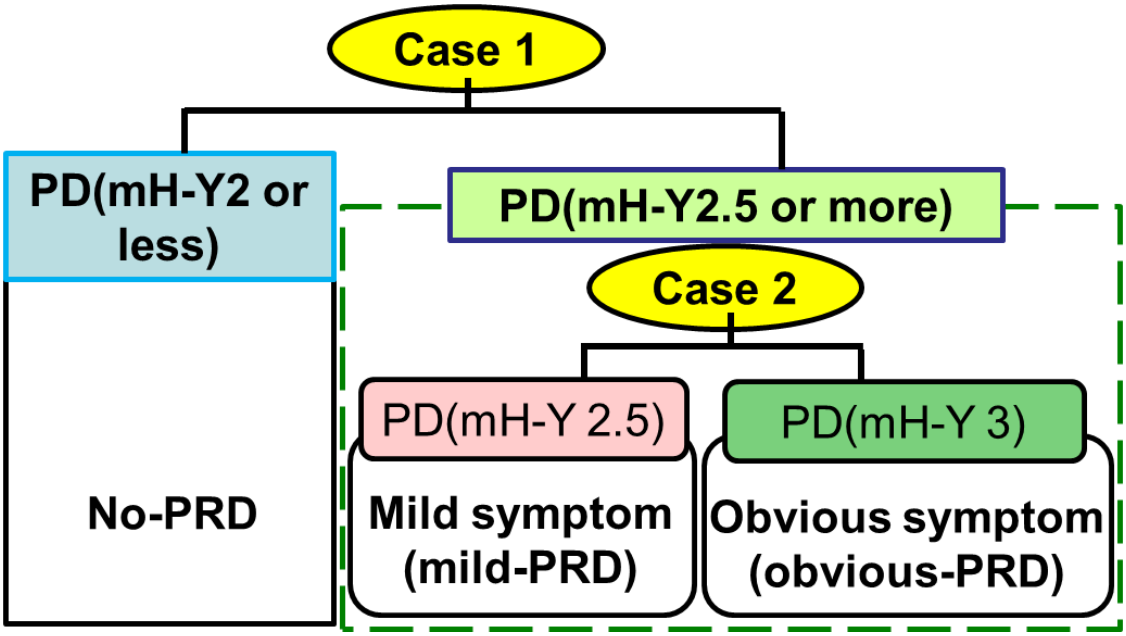

Fig. 3-3-5 Proposal of classification based on the data distribution. Severity classification based on mH-Y stage is proposed.

Table 4-3-1 Comparison of patients' characteristics betweem 2 groups in each case of classification based on mH-Y stage.

Classification	**Case 1**			**Case 2**		
Group	**mH-Y 2.5 or more (*n* = 26)**	**mH-Y 2 or less (*n* = 36)**	***P***	**mH-Y 3 (*n* = 15)**	**mH-Y 2.5 (*n* = 11)**	***P***
Age (years, mean ± SD)	72.7 ± 7.0	68.1 ± 6.9	0.01	72.5 ± 6.7	72.4 ± 7.5	0.83
Sex (Male:Female)	15:11	16:20	0.31	8:7	7:4	0.61
Disease duration (years, mean ± SD)	4.9 ± 4.6	2.3 ± 3.1	0.01	6.2 ± 5.5	4.0 ± 2.8	0.35
mH-Y score in "on" state (median, range)	3, 2.5–3	1.25, 0–2	–	3, 3	2.5, 2.5	–

３．３．４　歩行リズムによる重症度分類１：LDA

歩行リズム生成障がいに関係する 2 つの指標 *CV* と α で平面を構成しデータの分布を示した図が，**Fig. 3-3-6**(a) である．横軸が変動の大きさを表す *CV*，縦軸がゆらぎ特性を表す α である. 青い点は姿勢反射障がい(PRD)の無い軽度の mH-Y 2 以下の PD 患者，緑色の点は今回の患者の中では中等度の mH-Y2.5 以上である PRD の見られる PD 患者を表している．ごく軽度の mH-Y 2 以下の PD 患者では *CV* が小さい範囲に分布しており，歩行リズム変動が小さいことを表す.

実際に 2 群を判別する線形判別関数が **Fig. 3-3-6**(b) の直線として表された. 縦軸と横軸はともに *Z* スコアで正規化されている．分類の精度は，74%であり，おおむね分類が行えていることがわかった．判別関数の傾きが 91deg と大きいため，*CV* が主に分類に寄与したと考えられる．さらに特異度が 92%となっており感度の 50%よりも高かったため，ごく軽度な mH-Y 2 以下の PD のデータでより正確に判別できることが示唆された.

次に姿勢反射障がい(PRD)が有る中での重症度の軽重を分類した．まずは元のスケールに対するデータの分布を **Fig. 3-3-7**(a)に示す．同様に横軸が *CV*，縦軸が α であり，赤い点が軽度姿勢反射障がいを持つ mH-Y 2.5 の PD 患者，緑色の点が明らかな姿勢反射障がいの見られる mH-Y 3 の PD 患者を表す．比較的重度で明らかな PRD が見られる PD 患者である mH-Y 3 の患者で α が低い値に集中していることが読み取れる．逆に α が 1.0 に近いときは $1/f$ ゆらぎを表し, PRD は比較的軽度である mH-Y 3 の PD 患者で多くみられる.

PRD の有る群の中での重症度の軽重についての分類結果を **Fig. 3-3-7**(b)に示す．PRD の有る中での重症度の軽度な障がいが見られる mH-Y 2.5 では，α が高い値にも分布しているが，明らかな障がいを持つ mH-Y 3 では，α が低い値に多く分布していた．線形判別の精度は 69%であり，線形判別関数の傾きの絶対値は 5.7deg と小さかったため，主に α が分類に貢献していることが読み取れる．また，特異度が 55%に対して感度が 80%と高いことから，特に mH-Y 3 の PD の正答率が高いことが読み取れる.

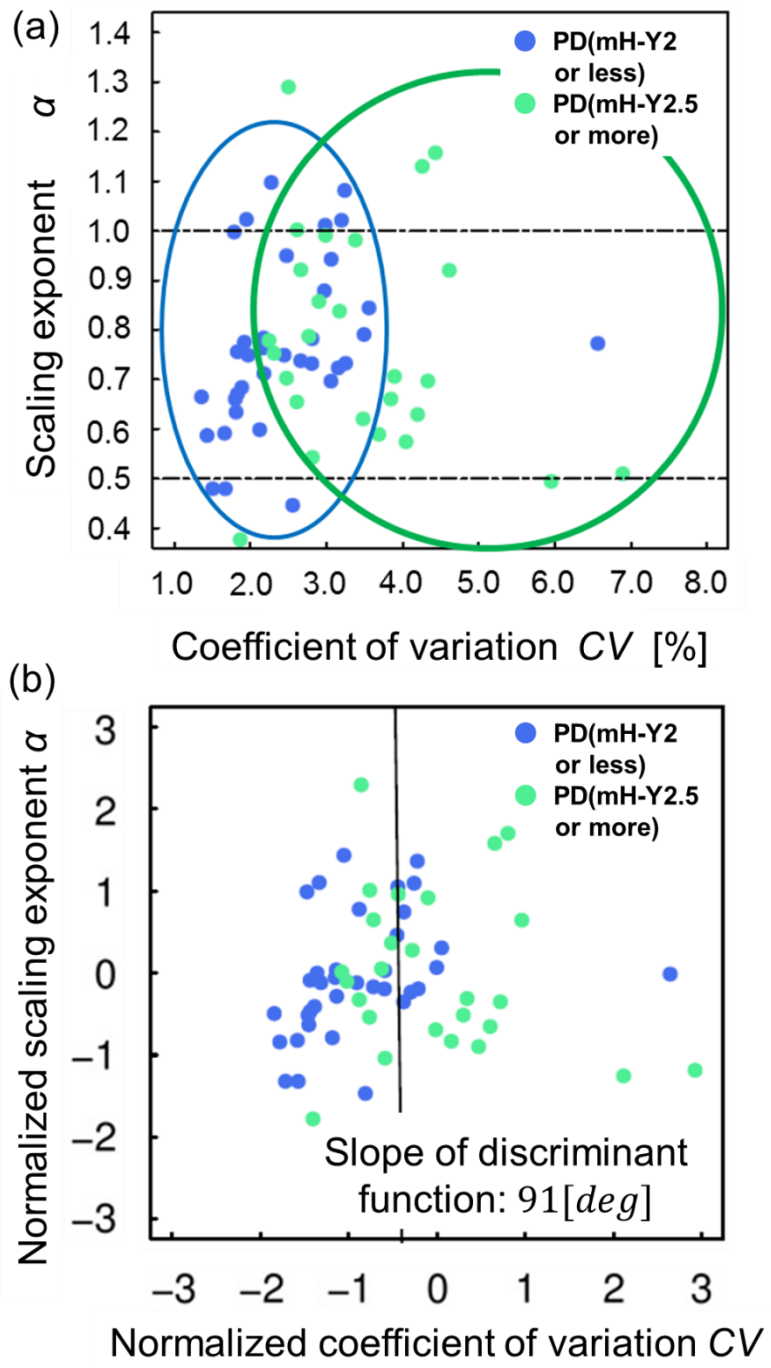

Fig. 3-3-6 Results of LDA about case 1. (a) The data distribution of PD (mH-Y 2 or less) and PD (mH-Y 3 or more) on *CV*-*α* plane. (b) The result of LDA about case 1 in Experiment 1(cf. Fig. 3-3-5). The difference between PD (mH-Y 2 or less) and PD (mH-Y 3 or more) tends to be differentiated by *CV*, because the slope of discriminate function is steep (91 [deg]).

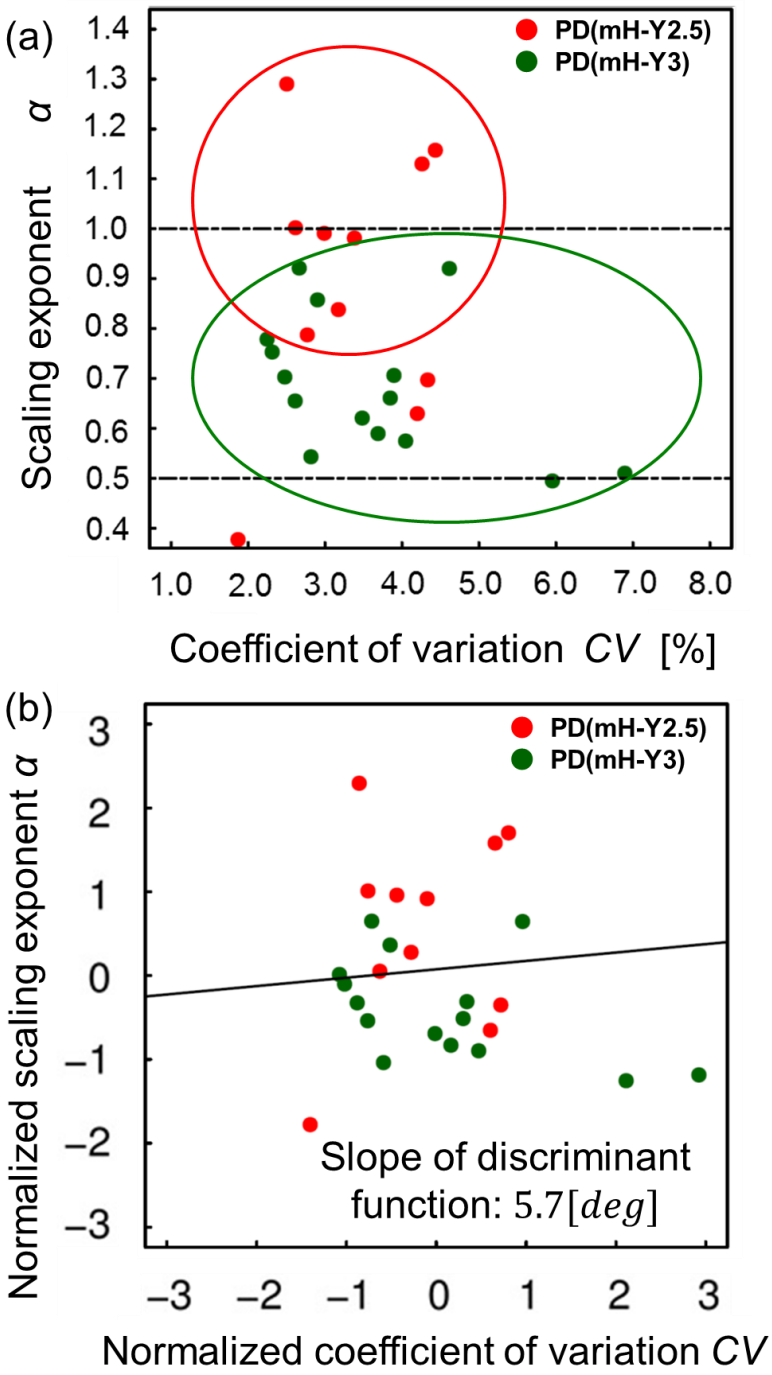

Fig. 3-3-7 Results of LDA about case 2. (a) The data distribution of mH-Y 2.5 and mH-Y 3. (b) The result of LDA of case 2 in Experiment 1 (cf. **Fig. 3-3-5**). The difference between mH-Y 2.5 and mH-Y 3 (severity of PRD) tends to be differentiated by α, because the slope of discriminate function is gentle (5.7 [deg]).

３．３．５　歩行リズムによる重症度分類２：SVM

また，精度の向上を目的としてサポートベクターマシン(Support vector machine; SVM)の適用も行った.

まずは mH-Y2 以下の PD 群と mH-Y2.5 以上の PD 群の分類の SVM の結果を **Fig. 3-3-8**(a)に示す．線形判別 LDA の結果と変わらず，$C = 1$，$\gamma = 1$ のときの分類精度は 74%であった．しかし，特異度は 69%，感度は 81%であったため，LDA の場合と比較して，感度が高くなった. 特異度は低くなったものの 50%よりは高い値を示していることが確認できたため，おおむね正しい判別ができることが示された．線形判別の LDA に対して非線形判別法の 1 つである SVM の判別精度に変化がなかった．しかし精度と感度の差は SVM のほうが小さかったため，mH-Y2 以下と mH-Y2.5 以上の分類においては非線形判別関数によって分類することのほうが望ましいと考えられる．ただし，1 名だけ mH-Y2 の患者で CV が 6.6%，α が 0.77 の患者がおり，周期の減少トレンドが強いことに留意が必要と考えられる.

次に, 中等度 mH-Y2.5 と重度 mH-Y3 の分類の SVM の結果を **Fig. 3-3-8**(b)に示す. LDA では精度が 69%だったが, ハイパーパラメータの設定についてはグリッド探索による最適化を行った結果 $C = 1, \gamma = 0.1$ のときに SVM で 77%の精度と高い精度で分類が行えた. ここで，特異度が 73%，感度が 80%であったため，こちらにおいては LDA と比較して特異度が向上した．感度については変化がなかったため，SVM は LDA と比較して感度を低下させることなく特異度を向上させることができたと考えられる．したがって SVM のほうが非線形判別関数であるため，有効であると考えられる.

以上より，わずかではあるが，分類手法の改善により，精度の向上が確認できた．特異度と感度について LDA と比較して, SVM では双方の値が 50%よりも同時に高くなる傾向が見られるため，SVM での分類はスクリーニングとして重症度がわからないときに PD の疑いのある患者について可能性を検討することを促すために有効であると考えられる．したがって，分類器を構築して重症度評価を行う際には，SVM を選択することが有効であることが示された．さらに，PRD が見られる中での重症度の軽重の分類に対応する mH-Y2.5 と mH-Y3 の分類においては非線形な判別関数によって感度を下げることなく特異度を向上させた分類ができることが示された.

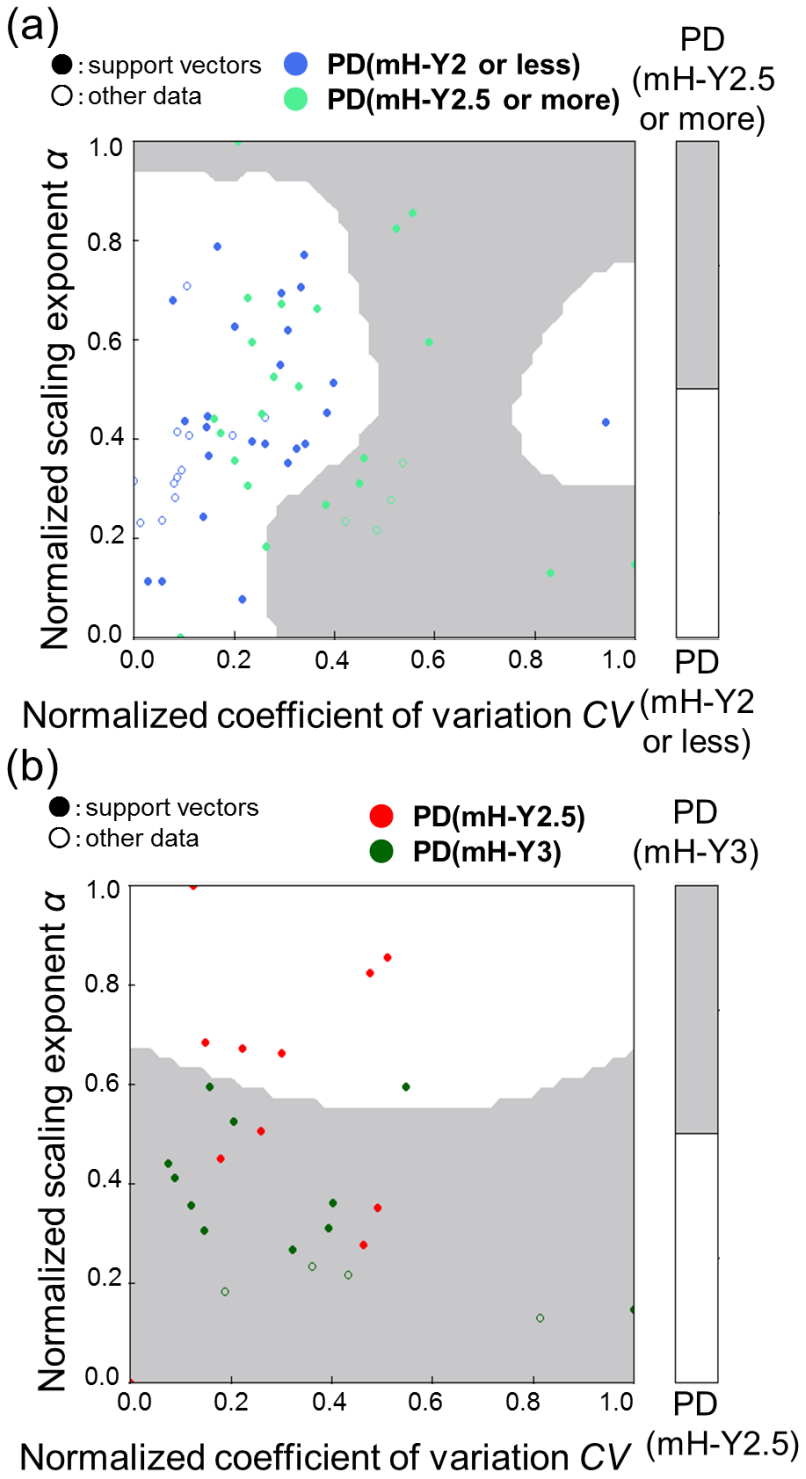

Fig. 3-3-8 Results of SVM. (a) Result of case 1. Almost all PD (mH-Y 2 or less, blue point) were distributed in white area. (b) Result of case 2. Fifteen PD (mH-Y 3, dark green point) out of 16 data were accurately determined as gray area.

３．４　考察

本研究では，PD の臨床的重症度を定量的に評価するために歩行リズムの指標に注目した．実際に PD ではリズム生成障がいが主な運動症状として捉えられており，歩行リズムの静的指標 *CV* と動的指標 α を組み合わせることによって，軽度の重症度に関する状態を明らかにすることができる可能性があるため，これらの指標と PD の臨床的指標 mH-Y との関係を分析した．統計分析の結果，ごく軽度の PD 患者である mH-Y1–2 と健常高齢者の間では, 歩行リズムの静的指標 *CV* と動的指標 α は有意差が見られなかった．そのため，mH-Y 2 以下をまとめてほかの群との間の平均値の差の検定を行った．その結果, 異なる重症度間の分類に対して有意差があることが示された. その臨床的症状は, PD の代表的臨床症状の 1 つの姿勢反射障がい(PRD)である．データの分布に従って，便宜的な分類方法を提案し，重症度の軽重の分類を行った．

まずは，重症度分類の精度を比較した．PRD の有無と関連する分類(Case 1)である mH-Y 2 以下と mH-Y 2.5 以上の分類では，LDA で 74%，SVM でも 74%であり，大きな差は見られなかった．しかし，PRD の有る中での重症度の軽重の分類(Case 2)である mH-Y 2.5 と mH-Y 3 の分類では LDA で 69%，SVM で 77%の精度で分類を行うことができたため，おおむね分類を行うことができた．LDA に関しては，Case 1 では特異度の値が 92%と高かったため，軽度の症状を正しく分類できた．Case 2 では感度の値が 80%と高かったため，明らかな PRD の mH-Y3 を正しく分類できた．SVM にすることで, 感度を小さくすることなく特異度を向上させることが可能であることが確認された. 異常より精度は LDA で平均 71.5%，SVM で平均 75.5%となり，偏りが小さい分類を行うことができたため，LDA よりも SVM のほうが有効と考えられる．このことは，非線形判別関数を用いたことによる表現力の増大が関連していると考えられる．

さらに mH-Y 2 以下と mH-Y 2.5 以上の分類および mH-Y 2.5 と mH-Y 3 の分類を行うにあたって，歩行リズム生成障がいの静的指標である *CV* と動的指標である α のそれぞれの PD の重症度分類に寄与する割合を比較するために，線形判別関数の傾きに注目した．PRD の有無の分類においては，線形判別関数の傾きの絶対値が，91deg と非常に大きい値を示したため，横軸の *CV* が主に分類に寄与した．一方で，PRD がある群の中での重症度の軽重の分類においては，線形判別関数の傾きの絶対値が，5.7deg と非常に小

さい値を示したため，縦軸の α が主に分類に寄与したと考えられる．運動障がいの進行と mH-Y との対応関係から[26],[30]，先に *CV* の増大が見られ，そののちに α の減少が見られることが示唆された．

Fig. 3-4-1 に今回構築した評価プラットフォームである *CV-α* 平面と臨床的な運動障がいの重症度との関係性を示す．*CV-α* 平面は，主に神経リズム活動に起因すると考えられている障がいの歩行リズムの変動性, およびゆらぎ特性についての指標の組み合わせて構成されている．これが，PD の重要な臨床的運動障がいの 1 つである PRD のない群 mH-Y 2 以下，軽度の PRD が見られる群 mH-Y2.5，明らかな PRD が見られる群 mH-Y 3 の 3 つの領域に．mH-Y 2 までは変動が小さく，*CV* が 2%付近に多く分布し，mH-Y 2.5 および mH-Y 3 では 3%～4%付近に多く分布することが明らかになった．今回，α と組み合わせることにより，軽度 PRD が見られる mH-Y 2.5 の PD 患者において α が 1 付近になることが明らかになった．よって，軽度 PRD に特有の歩行リズム生成状態を定量的に評価できたと考えられる．

今回の結果から，臨床的重症度の進行過程と歩行リズム生成メカニズムについての関連性について考察する．歩行リズムゆらぎを用いて身体の姿勢制御に関わる臨床的症状である姿勢反射障がいの重症度に関する分類が行えた．歩行リズム生成は神経リズム活動に起因することが自明であると考えられるが，姿勢制御については身体に固有の情報であり，リズム生成と機能として異なると考えられている[18]–[20]．本実験の結果から，リズム生成と姿勢制御の間に関連が見られたと考えられる．ただし，先に *CV* が増大し，遅れて α が減少する傾向が読み取れたため，臨床的重症度の進行に伴い，身体と神経の相互作用に何らかの変化が現れて，神経リズム生成もしくは身体姿勢制御のどちらかから障がいが見られて，その相互作用も不安定化することを表している可能性がある．

本実験では重症度の異なる個人間での歩行リズムの比較を行った. 重症度の個人内の進行過程と PD の罹患年数は関連があることが報告されているが，実際に PD 患者が継続的に歩行計測をした時にどのような変化が見られるかを直接計測したわけではないということがいえる．そのため，実際に歩行リズム生成障がいの進行過程は，個人内の変化として長期的に評価される中で実際に検証される必要があると考えられる. 継続的に重症度の変化が評価できることが確認されると, 歩行リズムの日常的な計測結果を利用して，健常者に対する PD 患者の危険性がないかを確かめるスクリーニングや，個人にあった治療効果の選択に役立てることができる可能性があると考えられる．

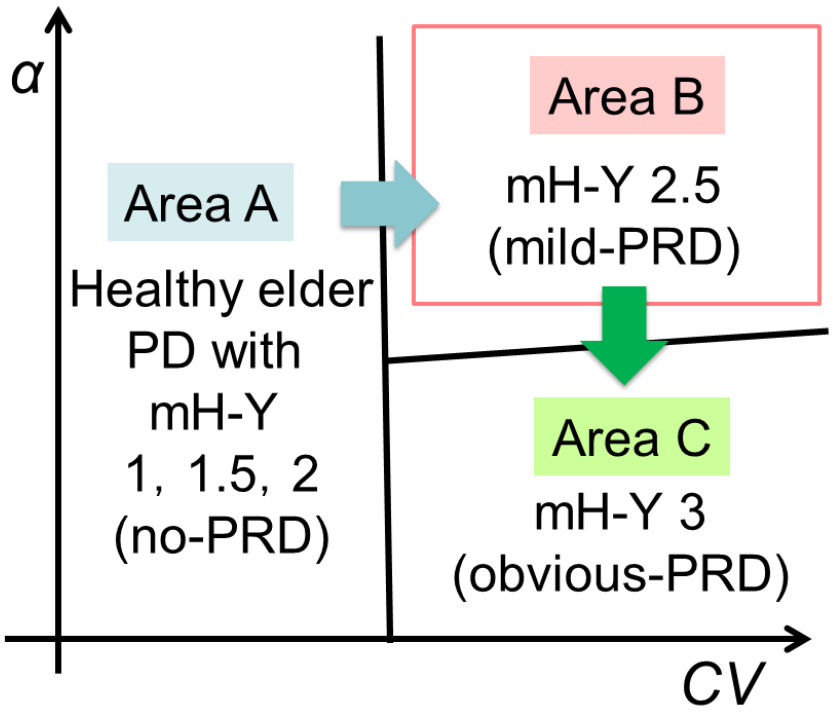

Fig. 3-4-1 Relationship between clinical indicator mH-Y and gait rhythm indicators, *CV* and *α*. The *x*-axis is *CV*, which represents gait rhythm variability, and the *y*-axis is *α*, which represents gait rhythm fluctuation property. Both of the 2 indicators of gait rhythm are related to the clinical indicator mH-Y. From relationship between mH-Y and disease progression, it is suggested that the gait rhythm variability increased first, then the fluctuation property of gait rhythm approached to white noise property.

３．５　結言

第３章では，PD の重症度を早期診断することをめざし，PD の運動障がいを歩行リズムの側面から定量的に評価するフレームワークを考案し, それに基づいて評価プラットフォームを構築した．具体的には，歩行リズムを包括的に診断するため静的指標 *CV* と動的指標 α の両方に注目し，それぞれの分布に基づいて便宜的な重症度分類を提案し，判別分析によって分類を行った.

その結果, PD の代表的臨床症状の 1 つの姿勢反射障害(PRD)の軽度の症状を定量的に分類することができることを確認することができた. 線形判別分析の結果, 平均 71.5%, SVM の結果，平均 75.5%の制度で分類することができた．さらに臨床的重症度の進行過程との対応から先に *CV* が増加し，その後に α が減少する傾向があることが示唆された.

このことは, 歩行リズム生成において神経リズム生成と身体姿勢制御が互いに影響を与え合っており，どちらかに障がいが見られ始めてから，身体と神経の相互作用も臨床的重症度の進行に伴って弱まってしまうことを表している可能性を示唆する.

さらに，この *CV* と α を組み合わせることで運動障がいの軽度の症状を定量的に診断することができるため，早期診断に役立つと考えられる．今回は個人間での重症度の比較から分析を行ったため，今後は個人内での変化として評価を行うことが考えられる．日々の治療効果を定量的に評価することで個人にあった治療方針を継続的診断するために有効であると考える.

第４章

評価プラットフォームの

歩行訓練評価への適用

第４章 評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用

４．１　緒言

本章の目的は歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用である．

方針としては，臨床的重症度との対応関係が明らかになった *CV* と α を組み合わせた評価の適用例として歩行訓練評価することを考えた．また，歩行リズムによる評価であるため，リズム提示型歩行訓練を中心に評価を行った．

そのリズム提示型歩行訓練について 2 つの方法が提案されている．1 つ目は，キューリズムと運動リズムの相互作用に注目した Walk-Mate (WM) 歩行訓練である[83],[118],[119]．2 つ目は，提示するリズムの特徴に注目したリズム聴覚刺激 (Rhythmic Auditory Stimulation; RAS) 歩行訓練である[120]–[124]．これは，聴覚刺激などにおけるリズムキューを一方向的に提示し，そのあらかじめ設定されたリズムと合わせて患者に歩行運動リズムを生成させる歩行リハビリテーションである．この手法では，歩行リズム変動性の減少が見られるだけでなく，歩行リズムの速さや，歩行速度などの個人の能力や機能を評価する研究において有効性が報告されている[120],[121],[123]–[127]．しかし，歩行ダイナミクスの観点からの評価における動的指標 α については減少し，ホワイトノイズ特性が強まることが見られた[122].

先行研究では同一の条件下で聴覚リズム刺激を用いた歩行トレーニングが歩行リズムの α の改善について再学習の効果があったことが報告されている [83],[119]. しかし，訓練期間全体を通しての効果の比較結果は報告されていなかったため，本章では，この 2 つの指標を組み合わせた *CV* と α の変化量の軌跡として歩行訓練が PD 患者全体に与える効果の傾向を評価することを方針とした.

４．２　方法

臨床的重症度との関係が明らかになった PD 患者の歩行リズムの 2 つの指標に関して，リズム提示型歩行訓練がトレーニング前後でどのように変化したかについて，*CV-α* 平面上での軌跡として評価することを試みる．本節では，始めにリズム提示型歩行訓練に使用した装置と設定した条件について述べる．そののち，実験に参加していただいた PD 患者と歩行訓練プログラム，歩行訓練の評価方法，歩行訓練の効果を検証する統計分析について記す.

４．２．１　実験条件と装置

リズム提示型歩行訓練としては, インターパーソナルなリズム相互作用を再現性高く実現するための歩行リハビリテーション支援装置である Walk-Mate (WM)を使用した[83],[118],[119]．実験に使用した装置の構成を **Fig. 4-2-1** に示す．３．２．１(30 ページ)で使用したノート PC，フットセンサ，無線送信機，無線受信機を使用した．本研究で計測した無音歩行計測においては, ベースライン歩行を見るためにリズム音提示は行われない場合であっても, 実験条件を統制するためにオーバーヘッド型ステレオヘッドフォン(HP-RX500，ビクター)を耳につけた状態で歩行計測を行った.

ノート PC には WM モデルという 2 重ダイナミカルモデルが実装された[118]．WM モデルは, 位相振動子によって人間の運動リズムとキューリズムの相互引き込みを実現するリズム生成器である．モジュール 1 としては，相互引き込みを実現する式である[128].

$$\dot{\theta_m} = \omega_m + K_m \sin(\theta_h - \theta_m) \tag{30}$$

モジュール 2 としては，位相差が目標値に収束するために固有角周波数ω_mを修正する式である. 人間の歩行運動リズムとキューリズムの間で相互引き込みがあることを仮定すると，モジュール 1 によって人間とキューの周期が一致するが，位相差は 0 に収束するとは限らない．そのため，モジュール 2 を設けることで，目標位相差$\Delta\theta_d$に収束させることが実現された.

$$\dot{\omega_m} = -\mu \sin(\Delta\theta_m - \Delta\theta_d) \tag{31}$$

$$\Delta\theta_m = \theta_h - \theta_m \tag{32}$$

実験の制約上，歩行距離に制約があるため，できるだけ短い距離で歩行リズムの引き込みと位相制御が実現できるように，工夫された．具体的には，以下のような左右それぞれの足に対応する位相振動子を設けた式となっている．ここで，左右の位相振動子の間の結合強度K_{lr}は 5 と非常に大きく設定されており，左足接地が 0[rad]，右足接地がπ[rad]と定義されているため，実質的には 1 つの位相振動子として働く．さらに，引き込みを速く実現するために，実装された差分方程式としてはモジュール 1 の中にも人間の足接地時刻におけるリズムキューとの間の位相差と目標位相差の差が相互作用項として記述された．式中のθ_h等の上に付与した添え字 q はおよび 1 か 2 という番号については，右と左の識別子であり，入れ替えて考えることが可能である．

$$\theta^1_{m,(n+1)} = \theta_{m,n} + \{\omega_{m,i} + K_m \sin(\Delta\theta_{d,i}) + K_{lr}(\theta^2_m - \theta^1_m)\} \times \Delta t \tag{33}$$

$$\omega_{m,(i+1)} = \omega_{m,i} + \mu \sin(\Delta\theta_{d,i}) \tag{34}$$

$$\Delta\theta^1_{d,i} = \Delta\theta^1_m - \Delta\theta_d \tag{35}$$

提示するキューリズムの速さは，WM 条件と個人の好みの歩行リズムと定義した．具体的には，左右の位相振動子の固有角振動数を表す ω_m の初期値の設定によって実現した．計測開始後 20 秒間はリズムキューが提示は提示されず，左右それぞれの 5 回分の足接地時刻が計測される．その際の，右足と左足それぞれについて歩行周期のデータ 5 個のうちの最大値と最小値を除いた値の平均値を ω_m の初期値とした．本研究では歩き出しの歩行周期を個人の好みの歩行リズムと定義したが，トレッドミル歩行や先行研究における RAS 歩行訓練においては，事前に計測した歩行周期の情報を用いられることが多かった．しかし，PD 患者には加速歩行の症状を呈する場合もあるため，安全性を考えてこのような設定を採用した．

WM 条件では，WM の位相振動子の結合強度を表す定数 K および μ の値を正にすることで，キューリズムと運動リズムの間の相互引き込みを実現する．具体的な値としては，先行研究[83],[118]–[119]と同様に結合強度は K_m=0.5，μ=0.32，目標位相差は $\Delta\theta_d$ = 0.2 [rad]に設定された．キュー提示と足接地の時刻差によって定義される位相差について，目標位相差から著しく離れる(非同期)状態が続いた場合に，キューを提示しないようにプログラムによって，例外処理が行われた[83],[118],[119].

RAS 条件では，位相振動子の結合強度を表す K_m および μ を 0 に設定することによって，RAS 歩行訓練を実現する．さらに，RAS 条件では，足接地時刻とキュー提示時刻の位相差がずれても一定テンポリズム音キューを提示し続けた点が, WM 条件と異なる．それ以外の設定条件は，WM 条件と同様であった．

無音対照条件では，歩行中に足接地時刻の計測は行うが，歩行訓練の試行であってもリズムキューを提示しない歩行訓練を行う条件である．ただし，リズム音キューは提示されなかったが, 実験条件を統制するためにオーバーヘッド型ステレオヘッドフォンを耳につけた状態で歩行計測を行った．完全に防音とはなっていない．近くに付き添いの実験者が 2 名おり，1 名が機器の操作，1 名が転倒しないように両手にものを持たずに同行して歩いた．その際に道案内の声は聞こえる上体であった．患者においては，なるべく実験中に私語をしないように注意した．

Fig. 4-2-1　Gait training system. Foot switches were attached to the soles of shoes. When the foot is in contact with the ground, the switch is on. The foot contact information is transmitted to laptop PC via wireless communication.

４．２．２　歩行リズムゆらぎによる歩行訓練評価

具体的には *CV* と *α* を組み合わせて歩行訓練を，訓練前のデータと訓練後のデータの変化の軌跡として平面上に矢印で示すことによって評価することが提案されている[129]．実験 1 の結果からも *CV* の減少は変動性の改善，*α* の増加はゆらぎ特性の改善を表す．そしてそれぞれの条件において，平均変化量を算出した．平均変化量は，各条件による訓練効果が PD 患者に与える全体的傾向を表す.

始めに歩行訓練に関する条件ごとの訓練効果を評価するために，*CV* と *α* について訓練前後の値の平均値の差の検定を行った．具体的には，まず等分散性の検定である Levene 検定を行った後に分散が有意に異ならない場合に, 群間に対応がある *t* 検定を行った. 帰無仮説は,「*CV* および *α* について訓練前後の平均値が等しい」とした. ただし, 先行研究から報告されている結果から以下のような対立仮説を立て, 対応する片側検定, および両側検定によって訓練効果の検証をした.

① WM 訓練においては，*CV* が減少し，*α* が増加する[106–108]

② RAS 訓練においては，*CV* が減少し，*α* が減少する[84,110]

③ 無音対照訓練においては，*CV*，*α* が変化する

次に 3 条件それぞれの訓練効果を比較するために，*CV* と *α* について訓練前後の値の変化量を算出し，3 群間における変化量の平均値の差の検定を行った．具体的には，歩行周期の *CV* と *α* について 4 日目に計測した訓練後の値から 1 日目に計測した訓練前の値を引いた値である変化量を算出する．そして，Levene 検定を用いて等分散性が見られることを確認した．その後に，歩行訓練におけるリズムキューの提示方法に関する要因に主効果が見られるかどうかを確かめるために, 群間に対応がない 1 要因 3 水準の分散分析を行った. そこで有意な主効果が見られた場合に, 下位検定として Tukey の HSD 検定を行い，全ての組み合わせの 2 群間についての平均値の差の検定を行った.

予備的分析として，3 条件間の初期値の比較を行い，有意な差がないかどうかを検証した．この比較によって 3 条件間の初期値に有意な差が見られなければ，3 条件間の変化量の比較を行うことの妥当性が保証されると考えた.

全ての検定において，危険率を 5%とした．ただし， p 値が 10%以下の時を有意傾向があるとして報告した．

４．２．３　歩行訓練プログラムと実験参加者

歩行訓練プログラムは連続する 4 日間であり, 参加者はそれぞれ火曜日から金曜日までの 14 時から 15 時，15 時から 16 時，16 時から 17 時の 3 つの時間帯のどこかの 1 つの時間帯に実施された．それぞれの参加者に対して 4 日間とも，同じ時間帯に歩行計測を行った. いずれの時間帯においてもパーキンソン病治療薬を服用してから効果が持続している状態において無音状態での歩行計測またはリズム提示型歩行訓練を行った．**Fig. 4-2-2** に示したように 1 日目から 3 日目まではベースラインとしての音無し歩行計測を 1 回，割り当てられた条件に対応する歩行訓練を 2 回行った．最終日である 4 日目は，音無しの歩行計測のみを行った．それぞれの歩行コースは，病院内の廊下に沿って設定された 200m の周回コースであり，3 回の 90 度の左折と 1 回の 90 度の右折を含むコースであった．計測中は，実験者 2 名が PD 患者の歩行訓練に付き添いコースを言葉で案内することによって歩行計測が行われた．３．２．１(30 ページ)に記した条件と同様，1 名が計測装置を操作し，もう 1 名がコースの状況と参加者の歩行状態について十分注意して計測が行われた．1 回の歩行は，1 つ目の実験の計測内容と同様の 2 分から 3 分の歩行であった．ただし，無音歩行条件の 1 名は，疲れやすく 1 回でコースを回ることが困難であったため，2 回左折を行ったあとの手すりがある廊下までの 120m の歩行と残りの 80m の歩行をそれぞれ 1 回分の歩行計測とし, 4 回分の歩行データを取得した．歩数としては，安定歩行区間において 90 歩行周期分の分析が行えているため，分析結果は除外しなかった．歩行計測から次の歩行計測までの間は，5 分程度の十分な休憩を入れた．

実験手順は，関東中央病院の倫理委員会による審査が行われ，承認された(UMIN 臨床試験登録 ID: UMIN000009693)．実験を行う前に書面を用いてインフォームドコンセントを得た．実験参加者には，後日，謝礼が支払われた．実験の期間中に，天候や体調不良によりやむを得ずにデータを計測ができなかった患者が 3 名いたが, それらは分析対象から除外された．人通りが少ない病院内の廊下に歩行計測コースは設定され，人と接触しないように十分配慮された．

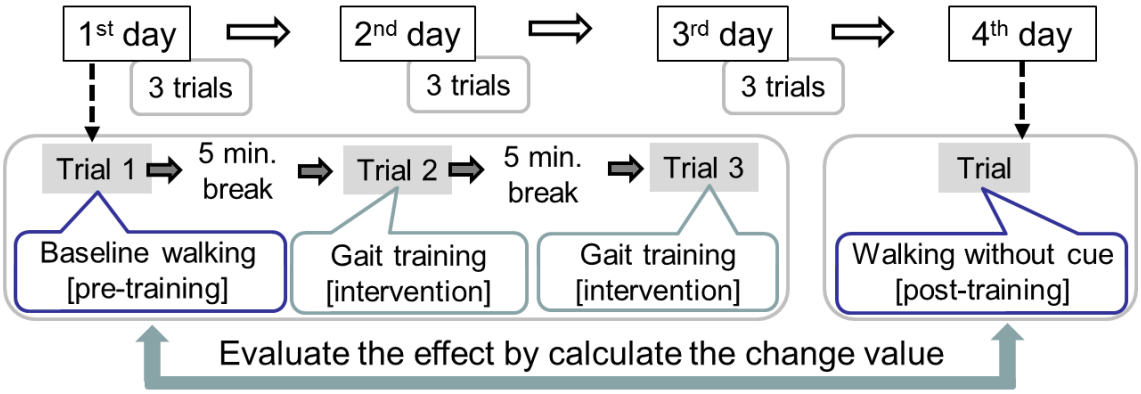

Fig. 4-2-2 Program of gait training. The training program was continued 4 days. From 1st day to 3rd day, 2 gait training trials were conducted after the baseline walking. The change value of *CV* and α was calculated from baseline walking in 1st day (pre-training) to walking without cue in 4th day (post-training).

実験参加者は PD 患者 24 名であった. 平均年齢は 71 歳 (標準偏差 8 歳), 男性 13 名，女性 11 名であった．歩行訓練の種類に関する 3 条件のそれぞれにランダムに 8 名ずつ割り当てた．**Table 4-2-1** にそれぞれの条件における実験参加者の年齢，性別，罹患年数それぞれの平均値と標準偏差，mH-Y の中央値とレンジを示す．3 群間の分散分析を行うと，年齢，罹患年数，mH-Y のそれぞれについて条件間で分布の平均値の差は見られなかった(p=0.96, p=0.85, p=0.19). 性別についてもカイ 2 乗検定を行い群間の男女の比率の差についても検定したが有意差は見られなかった(p=0.85).

Table 4-2-1　Characteristic of each 3 groups of different gait training in Experiment 2.

Group	**WM (*n* = 8)**	**RAS (*n* = 8)**	**Silent (*n* = 8)**	***F*(2,21), $\chi^2(2)$ ***	***P***
Age (years, mean ± SD)	69.9 ± 12.4	69.1 ± 7.7	70.4 ± 4.6	0.04	0.96
Sex (male:female)	4:4	4:4	5:3	0.34	0.85
Disease duration (years, mean ± SD)	7.3 ± 5.5	5.4 ± 2.5	5.5 ± 3.7	0.51	0.61
mH-Y score in “on” state (median, range)	2.75, 2–3	2.25, 1.5–3	2.5, 2–3	1.81	0.19

* *F* values were shown for age, disease duration and mH-Y, and chi-square value was shown for sex.

SD: standard deviation. mH-Y: modified Hoehn-Yahr scale.

４．３　結果

４．３．１(68 ページ)から４．３．３(72 ページ)まではそれぞれ，条件に対応した歩行訓練効果についての結果を示す．その後に，４．３．４(74 ページ)において 3 つの歩行訓練の訓練効果の比較を行うために，*CV-α* 平面上における各軸についての変化量について分析した分散分析および有意な主効果が見られた場合に下位検定の結果を示した．

４．３．１　歩行訓練評価の結果(WM 歩行訓練)

Fig. 4-3-1 に WM 条件の時の訓練効果についての結果を示す. **Fig. 4-3-1** (a)の横軸は変動係数 *CV*，縦軸はスケーリング指数 α であり，青の矢印が 1 日目と 4 日目の間の個人の歩行リズムの状態の変化の軌跡を表している．矢印の始点は，1 日目の歩行リズム状態，終点は 4 日目の歩行リズム状態を表している．*CV* が減少している参加者が 7 名おり，α の増加をしている参加者の人数が 6 名であったため，全体的傾向として *CV* が減少，α の増加が見られる．赤い実線によって表現された矢印は，8 名の変化の軌跡の平均軌跡である．始点は 1 日目の訓練前の平均値のデータ，終点は 4 日目に計測した訓練後の歩行の平均値のデータを表している．統一的な傾向として *CV* の減少と α の増加が確認できた. **Fig. 4-3-1**(b)において訓練前後の *CV* の平均値の比較結果を示したグラフである．訓練前(pre-training)が赤い矢印の始点，訓練後(post-training)が赤い矢印の終点の横軸に対する位置関係と対応している．平均値の差の検定の結果，有意に減少した (p = 0.01, **Table 4-3-1** 参照). 同様に, **Fig. 4-3-1**(c)に α の平均値の訓練前後の比較結果を示す．平均値としては訓練前と比較して訓練後の α のほうが高い値を示し，統計分析の結果，有意に増加していることが示された (p = 0.02, **Table 4-3-1** 参照).

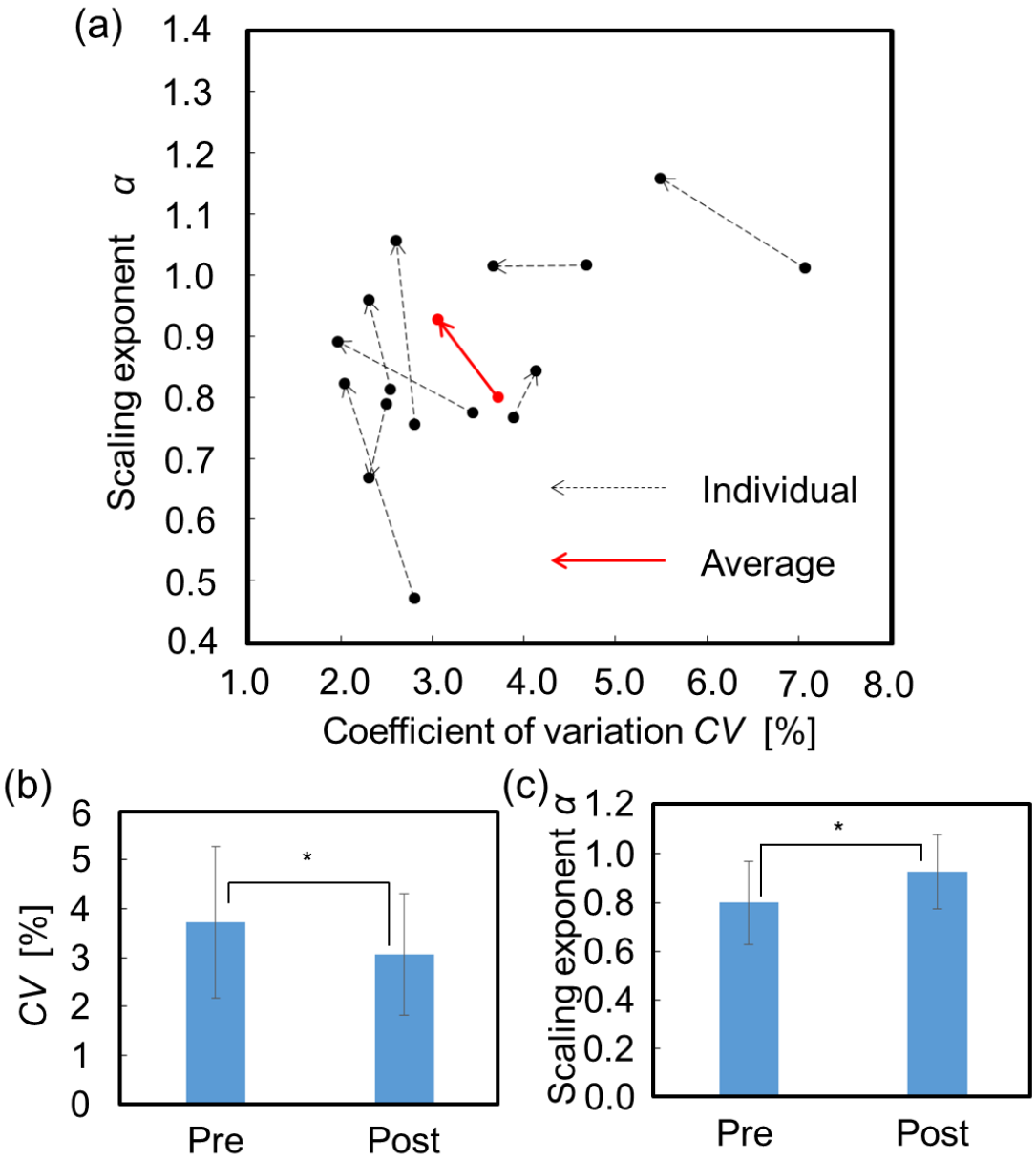

Fig. 4-3-1 Training effect of WM gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of WM gait training on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-training and post-training. There was significant difference (*: p <0.05). (c) Comparison of average *α* between pre-WM gait training and post-WM gait training. There was significant difference (*: p <0.05).

Table 4-3-1 Results of training effect of each gait training on gait rhythm indicators.

Group	***CV* in pre-training [%]**	***CV* in post-training [%]**	***p***	***α* in pre-training**	***α* in post-training**	***p***
WM	3.7 (1.6)	3.1 (1.3)	0.01	0.80 (0.17)	0.93 (0.15)	0.02
RAS	2.9 (0.9)	2.6 (0.7)	0.08	0.88 (0.22)	0.80 (0.20)	0.10
Silent	3.2 (0.9)	3.2 (1.3)	0.87	0.71 (0.09)	0.75 (0.10)	0.50

４．３．２　歩行訓練評価の結果(RAS 歩行訓練)

Fig. 4-3-2 に RAS 歩行訓練の分析結果を示す．**Fig. 4-3-2**(a)は，歩行状態平面上における訓練前後の変化の軌跡を表している．青い破線の矢印は，RAS 訓練を行う前のデータが始点，RAS 訓練を 3 日連続で行った後の 4 日目の音無し歩行におけるデータが終点となっており，個人の変化の傾向を読み取ることができる． *CV* が減少しているのが 5 名，*α* が減少しているのが 5 名と多数であった．*CV* と *α* の訓練前後の平均値の変化量を示した矢印が **Fig. 4-3-2** (a)の 1 点鎖線の細い矢印で示し, 全体としても *CV* が減少し, *α* が減少していることが読み取れる. 訓練前と訓練後の *CV* の平均値の差を比較すると, 有意とはならなかったが，減少している傾向が見られた (*p* =0.08 , **Fig. 4-3-2**(b)および **Table 4-3-1** 参照). 訓練前後の *α* の平均値の差を検定すると, 有意傾向ではあるものの, 減少している傾向が読み取れた (*p* =0.10 , Fig. 4-3-2 (c)および **Table 4-3-1** 参照).

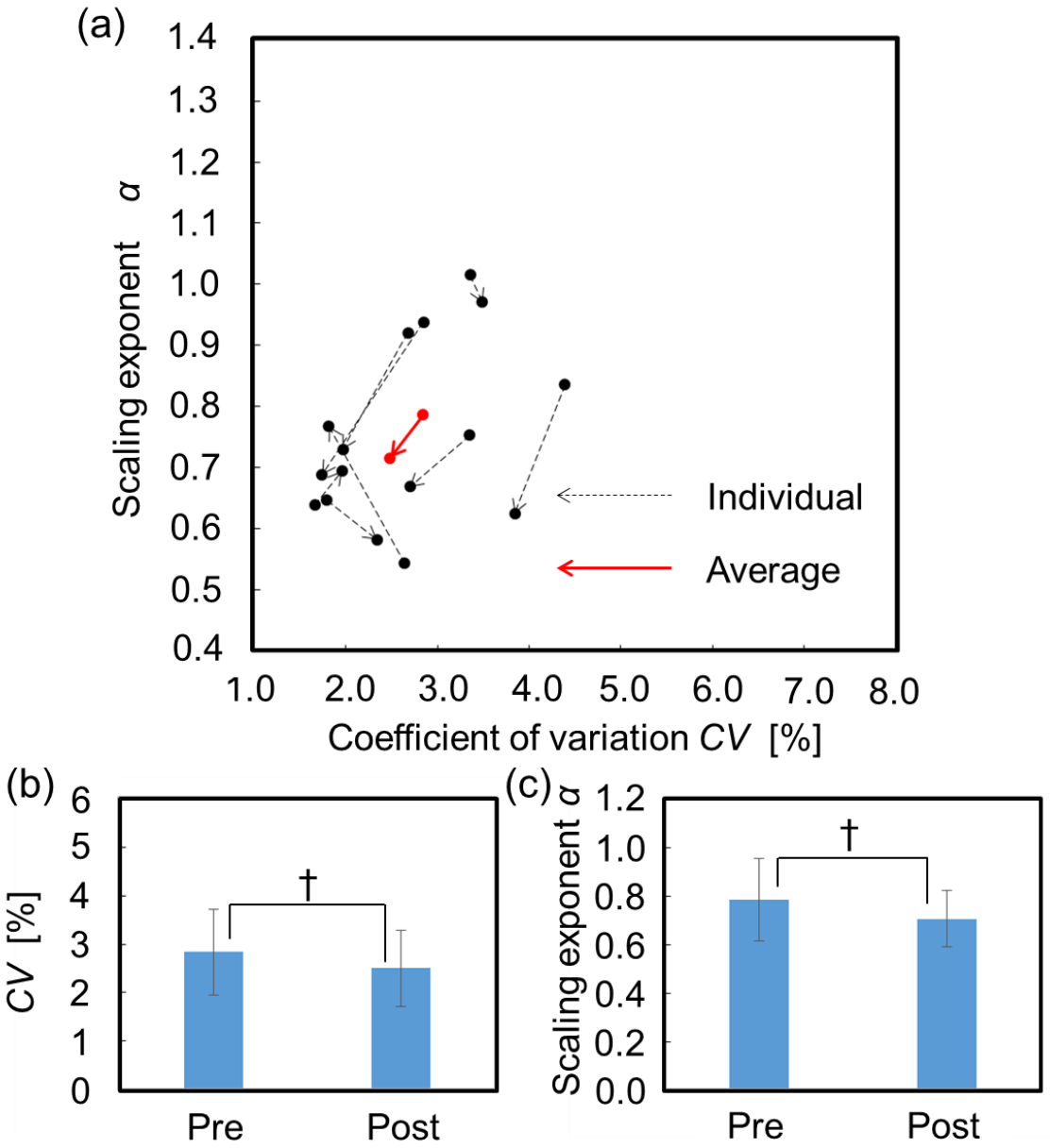

Fig. 4-3-2 Training effect of RAS gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of RAS gait training on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-RAS gait training and post-RAS gait training. There was marginally significant difference (†: $p < 0.10$). (c) Comparison of average *α* between pre-RAS gait training and post-RAS gait training. There was marginally significant difference (†: $p < 0.10$).

４．３．３　歩行訓練評価の結果(無音歩行訓練)

Fig. 4-3-3 に無音歩行訓練を行う前後での *CV-α* 平面上の変化の軌跡を示す．**Fig. 4-3-3**(a)に *CV-α* 平面上における訓練前の歩行と 3 日間訓練を行ってから 1 日後に見られる歩行を比較したときの変化の軌跡を示したものである. 歩行運動を行う効果が明らかになると考えられる．青い破線が個人の歩行の変化の軌跡を表している．5 名の *CV* がわずかに減少し，1 名はほとんど不変であり，2 名が初日に大きい値を示していたにもかかわらずさらに訓練後の 4 日目の歩行では増加が確認された．また，*α* については，4 名が増加，4 名が減少していた．以上のように，*CV* と *α* の双方において統一的な変化の傾向が見られなかった．実際に黒の点線で示された矢印は 8 名の *CV-α* 平面上における変化の軌跡の平均値である．変化の大きさとしては特に横軸である *CV* 方向においては小さい参加者が特に多く，方向としては *CV* のわずかな増減と *α* のわずかな増加の傾向が見られた．**Fig. 4-3-3**(b)は *CV* の訓練前後の平均値の比較結果を示した図である．平均値の差に対して標準偏差の大きさが大きく，有意な差は見られなかった (p = 0.87, **Table 4-3-1** 参照)．また，**Fig. 4-3-3**(c)は訓練前と訓練後の *α* の平均値の差を比較した結果の図である．平均値としては訓練後に増加しているが，差は標準偏差に対して十分小さく，有意差は確認されなかった (p = 0.50; **Table 4-3-1** 参照).

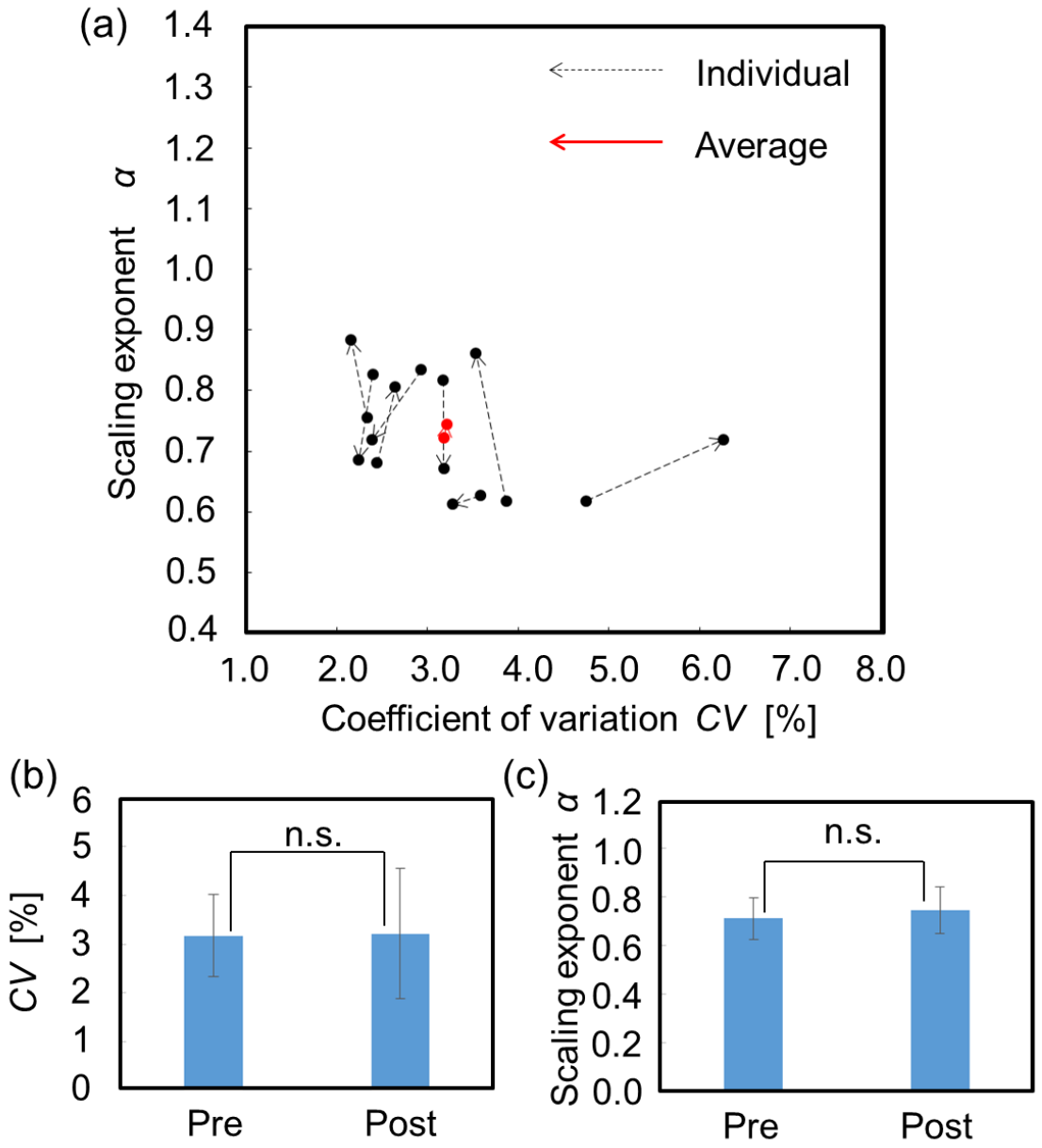

Fig. 4-3-3 Training effect of Silent control gait training. (a) Individual trajectory and averaged trajectory from pre-training to post-training of silent control on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of average *CV* between pre-training and post-training. There was no significant difference (n.s.). (c) Comparison of average *α* between pre-training and post-training. There was no significant difference (n.s.) between pre-training and post-training.

４．３．４　歩行訓練評価の結果の比較

４．３．１から４．３．３までにおいて歩行訓練に関する条件ごとの効果を検証してきたが, 続けてそれぞれの効果の間に差があるかどうかを検証した(**Fig. 4-3-4** 参照). **Fig. 4-3-4**(a)は，条件ごとの平均軌跡を示した図である．この図において，WM 条件における変化の軌跡は赤い実線で示された矢印，RAS 条件における変化の軌跡は青い 1 点鎖線で示された矢印, 無音対照条件における変化の軌跡は黒い点線によって示されている.

始めに横軸である *CV* に注目して変化量の平均値の比較を行う (**Fig. 4-3-4**(b)参照). 訓練前の歩行周期の *CV* の平均値と訓練後の *CV* の平均値の差は **Fig. 4-3-4**(a)のそれぞれの矢印の横軸成分として表され, その変化量の方向としては無音対照条件では 0 付近でわずかに正の値を示しているが，RAS 条件および WM 条件によってその値は平均値として負の値を示している．平均値の比較を行うと WM 条件のほうが RAS 条件よりも *CV* の減少が大きいことが読み取れた．この 3 条件間の比較を行うと有意な差は見られなかった (p =0.11, **Table 4-3-2**)．しかしながら，訓練前後の *CV* の平均値の有意な減少もしくは減少の有意傾向がリズム提示型歩行訓練である WM 歩行訓練，または RAS 歩行訓練において観察されたことから, 歩行訓練中にリズム提示を行うことが行わない歩行訓練と比較して歩行リズム変動性を減少させる効果があることを示唆する.

次に，**Fig. 4-3-4**(c)に条件ごとの α の変化量の平均値を比較した結果を示す．WM 条件では α の増加，RAS 条件では α の減少，無音対照条件はわずかに α の上昇が見られるものの変化は十分小さいことが確認された. これら 3 条件間の比較を分散分析によって検証すると有意な差が確認された (p = 0.04; **Table 4-3-2** 参照). 下位検定によって有意差のある条件の組み合わせがあるかどうかを検証すると，WM 条件と RAS 条件の間に有意な差が確認された (p = 0.03)．さらにこれらの変化の方向が逆方向であったことから，これら 2 つの歩行訓練の与える効果が逆方向である可能性が示された.

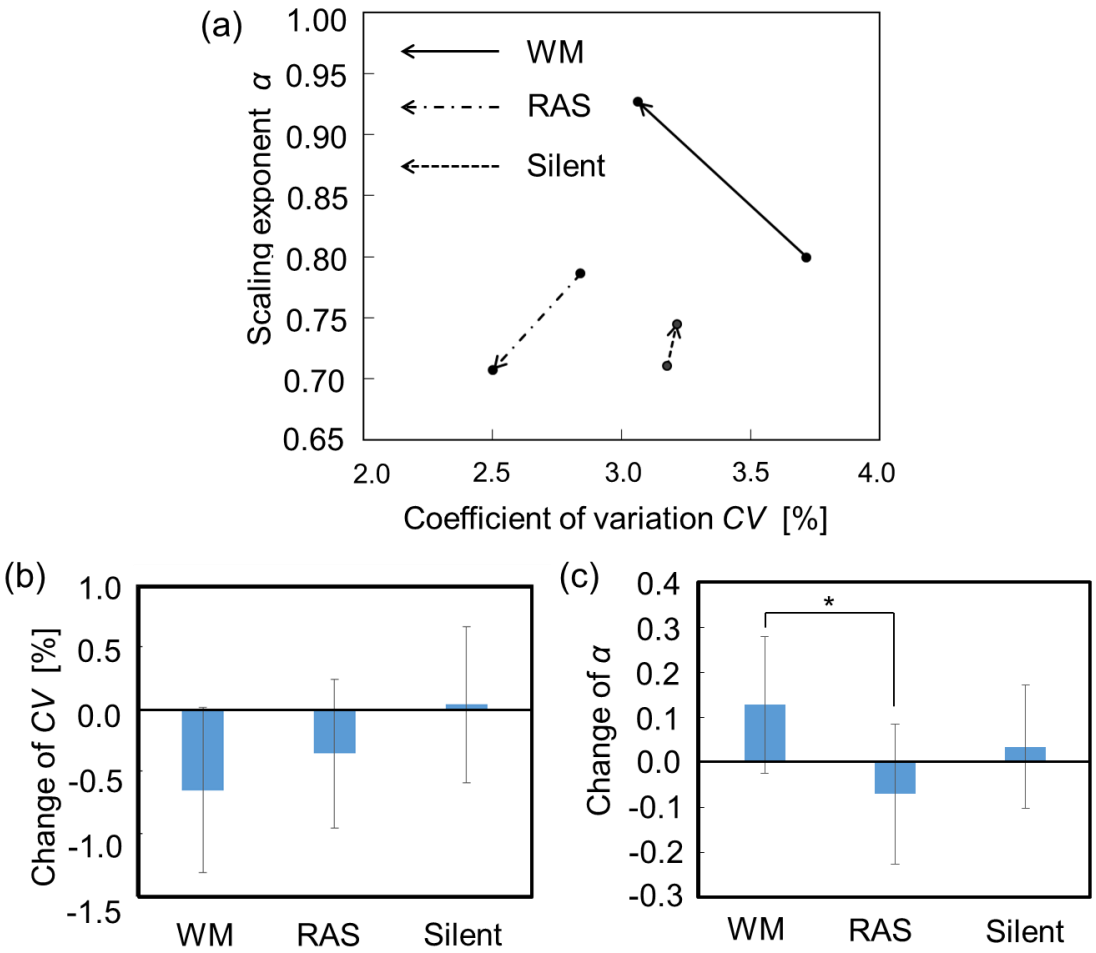

Fig. 4-3-4 Comparison of training effect between three gait training conditions. (a) Average trajectory from pre-training to post-training on *CV*-*α* plane. (b) Comparison of change amount of *CV* between three conditions. There were no significant difference. (c) Comparison of change amount of *α* between three conditions. There was significant difference between WM gait training and RAS gait training (*: p <0.05).

Table 4-3-2 Results of change value of *CV* and change value of *α* between 3 types of gait training.

Group	Interactive WM	Fixed-tempo RAS	Silent control	*F*(2,21)	*p*
Change of *CV* [%]	-0.65 (0.71)	-0.31 (0.56)	0.04 (0.63)	2.5	0.11
Change of *α*	0.13 (0.15)	-0.07 (0.14)	0.03 (0.14)	3.8	0.04

４．４　考察

CV と *α* を組み合わせて歩行訓練効果を評価したことが，今回の結果となる．WM 歩行訓練では，有意に歩行訓練効果が *CV* と *α* について確認できたが，RAS 歩行訓練では *CV* と *α* それぞれへの効果が有意傾向であり，無音歩行訓練では全体としての統一的傾向は見られなかった. Uchitomi らはこれらの訓練を 1 日ごとの変化率から評価した再学習率によって評価しており，*CV* における個別の訓練の影響については確認されていなかった[119]．本研究における分析では，4 日間全体での *CV* と *α* それぞれの変化量を算出したため，評価指標の絶対値が Uchitomi らと比較して大きい．そのため，個別のトレーニング効果としては，評価できることを示すことができたと考えられる．

また，異なる歩行訓練では，異なる効果を示すことが確認された．具体的に説明すると，無音対照条件では，統一的な変化の傾向がなかったが，リズムを提示する WM 歩行訓練と RAS 歩行訓練で効果が *CV* において見られることが示された．また，WM 歩行訓練と RAS 歩行訓練では *α* に対する効果が逆方向であることが示された．これは，Uchitomi らと同じ傾向を示している[119].

従来の歩行訓練評価と異なる点は，歩行リズム生成の観点に立って，歩行リズムゆらぎに基づいた評価プラットフォームを用いた点である. 歩行リズムの静的指標としての *CV* と動的指標としての *α* をともに評価した点にある．これらの指標は，第 3 章(29 ページ)において PD の臨床的重症度 mH-Y と関連があることを示し，臨床的症状の 1 つで

ある姿勢反射障がい(PRD)に関わる重症度と特に関連することが示された. 静的指標 *CV* を線形システムとしての変動性を表す指標であり, 個人に固有のリズムをどれだけ一貫して保つことができるかを表す指標である. 一方で動的指標 α は非線形システムの変動性の特徴を表す指標であり静的指標とは異なる情報を表し, 評価を行う上で非線形システムとしての評価手法の重要性が指摘されている[97]. 動的指標は，次の時刻のリズムをどのように生成するかという可能性を示す指標で, 自己再帰的に自己の変化を生成することで環境に適応できるかということを表すと考えられる.

今回は，PD 患者に与える全体的な歩行訓練効果の傾向を分析したが，今後は，より長期にわたり，参加者数を増大させることにより，重症度ごとの訓練効果を評価することができ, 個人にあった治療の選択に対して有益な知見を得ることができると考えられる．歩行訓練に限らず，運動療法，薬物療法や手術療法などを個別の症状と生活スタイルに合わせて選択するために日常の社会生活における継続的診断のための評価手法が確立されることが期待される.

４．５　結言

第 4 章(59 ページ)では, 前章で構築した評価プラットフォームの適用例として歩行訓練評価をするための実験とその分析の結果について示した．3 種類の異なる歩行訓練を実施し，それぞれの効果の評価を行った．また，それぞれの効果の比較を行った．条件は相互作用するリズムキューを提示する WM 歩行訓練，一定テンポのリズムキューを提示する RAS 歩行訓練，リズムキューを提示せず歩行のみを行う無音歩行訓練である.

その結果，歩行訓練の効果を示すことができた．具体的には WM で *CV*，α それぞれでの有意な改善，RAS では *CV* では改善傾向，α では悪化の傾向，無音訓練では効果が確認できなかった．また，異なる訓練の間で効果の差を検出することができることが確認された．具体的には，WM ではスケーリング指数の増加，RAS ではスケーリング指数の減少傾向が確認され，両者は優位に効果が異なることが示された.

以上より，PD の重症度の評価プラットフォームが歩行訓練評価に適用できることが確認された．さらにその効果の違いも確認できた．無音歩行訓練の結果から個人内での

歩行リズムの変化は 4 日間の範囲では統一的な変化の傾向が見られないことが確認された．一方，リズム提示を行う WM と RAS では *CV* が改善するが α では効果が逆方向になる傾向が示された．

今後は，これらの歩行訓練によって改善効果が異なった原因について，脳科学的にもアプローチして解明されていくことが期待される．歩行中の脳活動は，脳波や近赤外光トポグラフィー(Near Infrared Spectroscopy; NIRS)などの活用が期待される．また，音リズムを提示されることの意味を検討することも求められると考えられ，機能的脳磁気共鳴画像法(fMRI)による聴覚リズム提示時の脳活動計測の基礎実験もあわせて行われることが期待される．

第５章

総合考察

第５章　総合考察

５．１　歩行リズムを用いる評価と臨床症状の関係

本研究ではPD患者の歩行リズム生成障がいという日常的に計測可能な症状から臨床的運動障がいの重症度を評価するための歩行リズムゆらぎに基づいた評価プラットフォーム構築を行った．具体的には，PD の運動障がいの重症度を個別の歩行リズムゆらぎの静的側面と動的側面から評価した. 臨床的指標である mH-Y との対応関係を確認すると **Fig. 5-1-1**(a)のような 3 領域に分けられることが示された．図中の領域 A として軽度の症状を定量的に分類できることが示され，早期発見へ向けての第 1 歩となった.

次に歩行リズムを用いる評価と臨床的症状との対応関係として重症度の進行との対応関係から，*CV* が増加したのちに α が減少する傾向が見られることがわかり，歩行リズムによる継続的診断への道筋をつけることができたと考えられる. 今回の実験 2 は個人内における実験結果であったが 3 状態の定義では状態間の遷移は確認できなかったため，今後は個人内のさらに長期的に継続的な計測を行い，個人内で重症度の進行に伴ってどのように状態空間上の遷移が見られるのかを明らかにすることが期待される.

今後はさらに軽度な症状に対する評価プラットフォームに拡張･展開していくことが期待される(**Fig. 5-1-1**(a)). 実際に PD 患者では歩行中に振戦が見られることも報告されている[129]–[131]. また，歩行運動中の左右の協調性の低下などが報告されてきている[131]–[133]. したがって，具体的方策としては，四肢の運動や体幹のリズムに注目して静的指標と動的指標を組み合わせることで，健常高齢者と mH-Y1-2 の PD 患者の間の分類を可能にすることが期待される．加速度計等は，より簡便な計測方法であり，位相の時間発展を連続的に捉えることができるため有効と考えられる．このことによって 1 歩行周期中の位相情報を詳細に分析することができ, 身体上の複数箇所の計測も容易となるため, 空間的に分布しているリズム活動の協調関係を分析していくことによって歩行リズム生成障がいの軽度の症状の定量化を可能とすることが考えられる.

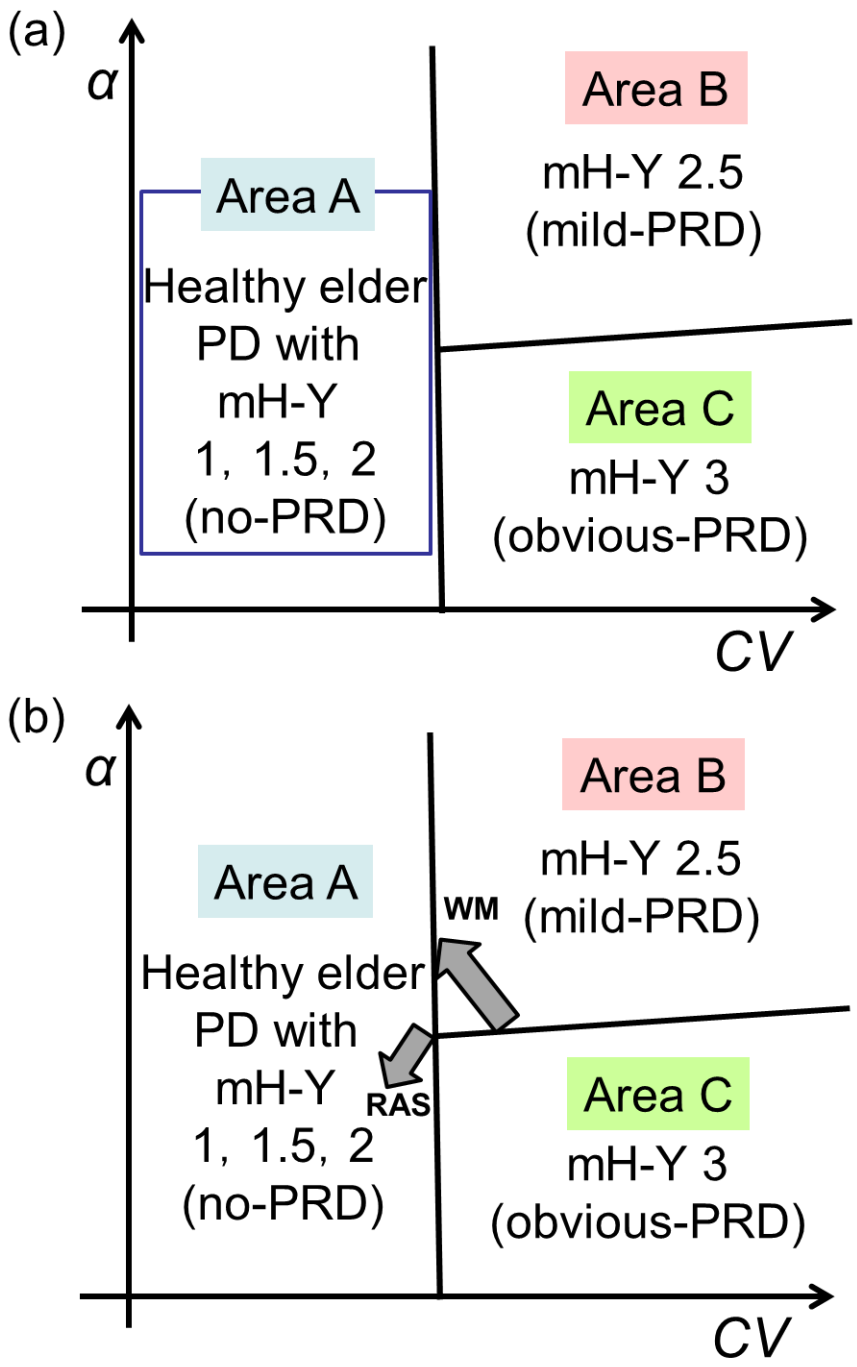

Fig. 5-1-1　Extension and application of rhythm-fluctuation-based evaluation platform of PD patients. (a) More mild symptoms (mH-Y 2 or less) is expected to be evaluated by extended platform for early PD. (b) More detail effect of medication or rehabilitation on gait rhythm indicators is hoped to investigated for future study.

５．２　歩行リズムを用いる診断とその応用可能性

今回は, 評価プラットフォームの応用例として歩行訓練評価に適用した時の結果を示した(**Fig. 5-1-1**(b)). 今回の実験参加者は mH-Y 1.5 から mH-Y 3 までの患者であり，ランダムにそれぞれの条件に割り当てられた．そのため，初期条件は，平面状の 3 状態を分ける境界線の交点付近に分布しており，初期状態に有意な差は見られなかった．したがって訓練前を始点，訓練後を終点とする矢印の方向を確認すると PD 患者全体に与える傾向を分析することができると考えられる. 実際に条件ごとの効果を確認することができ，特にリズム提示型歩行訓練の 2 つにおいて，異なる効果を捉えることができた.

今後はほかの治療方法の評価にも適用していくことができると考えられる．また，センサの種類としてより軽度の症状を簡便に定量化できる可能性を持っている加速度計の使用も検討することで, 継続的な診断をさらに容易に行うことが可能となる. さらに, 重症度ごとの効果の差の調査を行うことで, 個人の生活スタイルや重症度の状態にあった治療を選択するための手段に活用されることが期待される.

このような視点は，歩行に限らず，PD の重要な臨床的運動症状である振戦についての分析にも活用されることが期待される. PD に見られる振戦は, 静止時振戦と呼ばれ, その中での運動は不随意的に生成される[7],[29]. そのため，ダイナミクスによる分析が必要不可欠となる. 日常運動においては階層的に運動生成を促していると考えられている. マルチフラクタル性という局所と大域の関係性の時間発展による変化を捉えることで PD 患者における能動性の障がいと受動性の障がいの間の関係を明らかにすることができる可能性がある．Geman ら[134]は振戦から症状の時間発展の予測をマルコフモデルで行った．PD の早期における重症度の進行はマルコフモデルを用いると便利であることが報告されている[135]．このように，時間発展を捉えることで，PD の症状に対する特有の特性を定量化できる可能性がある．機械学習の技術は PD の重症度の分類に活用されてきており，PD の重症度の分類にも応用されていくことが期待される[136].

５．３　歩行リズム生成と身体活動の関連

歩行リズム生成は，神経リズム活動に起因して生じると考えられるが，一方で神経リズム活動と身体活動の間の相互作用が重要な役割を果たしていることが予想されている[137]–[140]．しかしながら，その相互作用自体が人間の歩行リズム生成に与える影響を調べるために健常歩行分析から得られる情報には限界がある．歩行において歩行リズムを計測することで歩行中の神経リズム活動をとかかわる情報を得ることができると考えられる．また，姿勢反射は身体に固有の機能と考えることができるため身体活動の状態を捉える 1 つの視点となると考えられる．PD では，歩行リズム生成障がいだけでなく，姿勢反射障がい(PRD)も見られるため，その間の関係について考えると神経と身体の相互作用に関する知見が得られると考えられる．神経リズム活動を誘発する機能と身体の筋緊張制御を行う機能は独立した部位として存在していることから[18]–[20]，歩行リズム生成障がいと PRD が独立して進行することを前提として考える．

実験 1 において歩行リズムから PRD にかかわる分類を行えたため，それらの間に関連があると考えられ，歩行リズム生成を誘発する神経リズムと姿勢反射障がいを引き起こす身体活動の間の相互作用が歩行リズム生成に影響を与えた可能性がある．また，実験 2 では身体と神経リズム活動を相互同調させる働きを持つ WM 歩行訓練において，α の改善が確認された．ダイナミクスを分析しなければ，相互作用の存在については確認できないため，歩行リズムのダイナミクスによる評価が，人間の歩行リズム生成において神経と身体の相互作用が存在する可能性が確認されたため，歩行リズムという神経に起因する活動の指標を通して身体障がいの 1 つの形態と考えられる PRD の有無と重症度の軽重の分類が行えた可能性がある．

５．４　*CV*・*α*と歩行リズム生成メカニズム

歩行運動の元になる神経リズム活動を誘発する中脳歩行誘発野(mesencephalic locomotor region; MLR)と筋緊張制御を行う脚橋被蓋核(pedunculopontine nucleus; PPN)は独立した部位として存在しており[18]–[20]，歩行リズム生成障がいと姿勢反射障がいが独立して進行することを前提として考える．そうすると，それらの間に関連があれば歩行リズム生成を誘発する神経と姿勢反射障がいを引き起こす身体の間の相互作用が重要な役割を果たすことを示唆する．身体活動の異常である PRD が神経リズム活動へフィードバックされたことが可能性として考えられる．

運動障がいの進行に伴って始めに *CV* が増加する可能性が示され，リズム提示型歩行訓練で *CV* の減少が見られたため *CV* は歩行中の神経リズム活動の静的安定性(定常性，不変性)の基準として利用できることが示唆された[97],[99].

さらに，実験 1 では，歩行リズムを用いる診断による運動障がいの 1 つである PRD の重症度の軽重の分類を行った．その結果，神経リズム活動の静的安定性を表す *CV* によっての有無の分類ができるということが示された．このことは，互いに独立した機能である神経に基づく歩行リズム生成と身体に固有の姿勢反射の障がいの間に関連が見られたことを意味する．そのため，身体活動から神経リズム活動へのフィードバックが歩行中に存在することが関連している可能性がある．このことは，大脳基底核や大脳皮質，辺縁系，小脳との連関によって，これら神経リズム活動と身体活動の様々なスケールにおける相互作用ループが歩行中に形成されていることと関連する可能性がある[141].

また，先に *CV* が増大し，多要素間の相互作用に関わる指標と報告されている α が遅れて変化することから, 障がいの進行に従って神経と身体の相互作用の減弱または多要素間の相互作用の構造の変化が関係している可能性が考えられる[141],[146],[147]. 近年, 孤発性パーキンソン病の脳科学的な進行過程から重症度を 6 段階のステージに分けた Braak 仮説が提唱され[148]，脳深部から徐々に大脳皮質も含む全体にレビー小体という物質が脳神経細胞に拡散していくと考えられてきており, 多要素間の相互作用の減弱および相互作用の構造の変化が起きている状態が α に反映された可能性がある.

加えて, ゆらぎ特性の指標において運動リズムとキューリズムの相互作用の有無の違いを検出することができたため, 歩行中の神経と身体の相互作用に関する状態の違いに

よる訓練効果の違いを反映している可能性がある．今後は，WM と RAS それぞれの歩行改善メカニズムは異なっているかどうかを明らかにすることが期待される．

今回の研究では歩行リズム生成障がいの評価フレームワークとそれに基づいた評価プラットフォーム構築を目標としてきたが，このようなフレームワークは人間の運動生成やその認知的領域における知識の創発における評価をするために応用できる可能性がある．評価プラットフォームの適用例として紹介した歩行リハビリテーションは，インターパーソナルな(人間と人間の間の)身体コミュニケーションとして捉えることができる．一般的な人間-人間コミュニケーションにおいて見られる無意識的な身体運動の同調と知識の共有における重要な 2 つの視点と対応している可能性がある[149],[150]. これは人間のコミュニケーションの 2 重性と呼ばれている[151]．1 つ目は明示的側面であり，これは実際にやり取りされる意味的情報を第 3 者の視点に立って，個々の人間が個別にどのような知識を持っているかという状態をみるという側面である．2 つ目は，暗黙的側面であり，情報がやり取りされている状態における当事者の視点に立って，自己と他者との間の関係的情報をみるという側面である．コミュニケーションの明示的側面は，コミュニケーションの目的である情報の伝達，交換を直接的にどのような言語・非言語チャネルを用いて表現して認知したかを確認することによって分析されるのに対して，コミュニケーションの暗黙的側面は，普段意識に上らない情報の共有状態や相手との協力関係と対立関係などの情報の確認を行うために必要な自己と他者の関係を確認することによって分析されると考えられる．その両方の側面を捉えることでコミュニケーションの評価が相補的になされると考えられる．前者はすべての時点において確定することができるが，後者は時間の幅の中での自己と他者それぞれの時間発展とその間の関係としてしか評価を行うことができない．認知する世界は時々刻々と生成しており，自己を認知することは意識されていなかった身体に自覚的になることであり，その自覚を実現するためには生成された認知的世界のダイナミクスを捉えていると考えられる．そのため，コミュニケーションした前後の個々の状態の変化量を静的指標によって定量化するだけにとどまらず，コミュニケーションが行われている個と個の間の関係性を反映する変化の過程(時系列構造)を動的指標によって定量化することということと対応し，本研究で用いたフレームワークを適用したコミュニケーションの評価ができる可能性が開かれているのだと考えている．

第６章

結論

第６章　結論

６．１　本研究における成果

第 1 章(1 ページ)では，研究背景と目的・方針を示した．PD の早期発見・継続的診断を可能とする評価フレームワークの考案とプラットフォーム構築を大きな目標とし, 簡便な計測によって軽度の臨床的重症度を診断することを目的とした. 方針としては, PD の臨床的重症度を運動障がいから評価することとした．具体的には，歩行リズムの側面から定量的かつ簡便に評価できる計測方法を検討し, 実際の評価に適用することとした. フレームワークとしては, 歩行リズム生成の観点からダイナミクスの評価について注目し, 歩行リズムゆらぎの変化の大きさを表す静的指標と変化の構造を表す動的指標を組み合わせることが，PD の重症度の評価方法として重要であることを示した.

第 2 章(18 ページ)では，先行研究についてまとめた．PD 患者の歩行リズム生成障がいについての先行研究をまとめた．具体的には，歩行リズムを静的指標 *CV* と動的指標 α に注目し，それぞれ PD の診断に有効であることが示されてきた．*CV* からは PD のリズム生成正体という神経リズム活動の異常という神経活動の能動的な働きを評価でき，α からは PD の身体活動との関係から受動的にも運動が生成される効果を合わせて歩行リズムのダイナミクスを評価することができると考えられる．しかし，歩行リズムのこれら両側面から同時に PD の臨床的重症度を評価されることはなかった．以上より歩行リズムの指標と臨床症状との関係に基づいて重症度を分類することと, その評価指標を用いて実際の PD の重症度評価へ適用することを小問題として設定し，それぞれに対応する実験を行った.

第 3 章(298 ページ)では，歩行リズムの 2 つの指標と PD 患者の臨床的重症度の間の関係について調べ重症度分類を行う実験について示した. 本実験での成果は以下の 2 点である．1 つ目の結果として，歩行リズムの 2 つの指標は PD の代表的な臨床的症状の 1 つである姿勢反射障がい(PRD)の重症度を分類することができることが示された．実際のデータの分布に基づいて，便宜的な 2 段階の分類を行うことによって PRD の軽度

の症状を定量的に評価することができることを示した．線形判別分析(LDA) によってそれぞれケース 1：74%，ケース 2：69%，サポートベクターマシン(SVM)によってケース 1：74%，ケース 2：77%の精度で分類できた．SVM による分類のほうがやや精度が高くなる傾向が見られた．2 つ目の結果として，臨床的重症度の進行過程との対応関係から *CV* が先に変化してかた α が遅れて変化する傾向が見られることを示唆した．しかしながら，ここでは臨床的重症度の異なる実験参加者の間での比較であることから，同一個人内での重症度の変化の過程を評価することが求められると考えられた．

第４章(598 ページ)では，第３章で臨床症状との関係が明らかになった指標を組み合わせることによって構築した評価プラットフォームの実際の継続的変化の過程の評価への適用例として歩行訓練の効果を評価する実験についてまとめた．3 つの異なる歩行訓練を行い，それぞれの訓練効果を評価することができるかどうかを検証した．本実験で得られた 2 つの成果を以下に示す．1 つ目の WM 歩行訓練の前後では，*CV*，α の両者において有意な差が見られた．2 つ目の RAS 歩行訓練の前後では *CV* が減少する傾向があったものの，α がホワイトノイズ特性に近づくことが示された．無音歩行訓練では，*CV* と α の両方に対して有意な差が見られなかった．2 つ目の結果として，3 つの歩行訓練の間の効果を比較した結果，WM 歩行訓練と RAS 歩行訓練の間で，α の変化量の有意差が見られ，それぞれの変化の方向が逆方向であることが示された．以上より，同一個人内での重症度の変化を継続的に評価することへの応用ができることが示された．

第５章(79 ページ)では，2 つの実験結果についての総合考察を示した．PD の臨床的重症度を歩行リズム生成障がいの評価方法について，有効性と残された課題についてまとめた後で，2 つの指標 *CV* と α のそれぞれの意味について考察した．第３章(29 ページ)の実験 1 の結果より，臨床的症状の PRD の有無の分類は主に *CV* によって分類できた．一方で，α は，主に軽度の PRD と明らかな PRD の分類において寄与度が高かったこと，およびリズム提示型歩行訓練における運動リズムとキューリズムの相互作用の有無によって改善効果の方向に違いが見られたことから，*CV* と α を組み合わせることで新たに軽度な運動症状の状態を定量的に示すことができたと考えられる．歩行リズム生成メカニズムとの関連としては，身体にかかわる PRD の有無やその重症度が神経リズム活動と深くかかわる歩行リズムの指標から分類できたため，歩行中における神経と身体の相互作用が見られる可能性が示されたと考えられる．

６．２　今後の展望

今後の展望としては，本研究での結果を受けて，3 つの方針を示す.

1 つ目は，より軽度な臨床症状を精度よく評価することができるように評価プラットフォームを拡張していくことである．そのためには，計測する物理量を改良していくことが重要と考えられる．さらに長期的に計測を行い，マルコフモデル等を活用し[134],[135]，個別の詳細な重症度の変化を継続的に評価することができれば，さらに早期からの PD の診断を可能とし，PD の病態のコントロールを行うのに有効である可能性があると考えられる. その中でも空間情報の計測システムへの拡張と時間的情報の計測システムの改良が考えられる．前者については，四肢の関節角度などの空間的情報が考えられる．具体的には，四肢の運動情報が得られると，歩行速度の上昇に役立つと考えられる．一方で，上肢と下肢の協調関係についても協調歩行における運動制御と関連することが報告されており[131]，PD 患者では変化することが考えられる．空間的な運動パターン生成の変動性にも注目して評価することで，より軽度の mH-Y 1 などで見られる左右非対称な腕振りの症状を捉えることができる可能性がある．後者については，より短時間の計測期間において評価の推定値を提示し，日常的に計測することでその推移を分析し，PD の予防や変化点検出に役立てることが期待される.

2 つ目は，より簡便で日常生活の中のライフログからその意味情報を抽出していくようにハードウェアとしてのシステム改良を行っていくという方向性である，今回は次元を縮約し，パーキンソン病において最も生活上重大な意味を持つ歩行リズム生成障がいを評価する静的指標 CV と動的指標 α に注目した．現時点で精度よく足接地イベントを検出できる方法を検討した結果，フットスイッチによる足裏圧力の検出を採用した．1 つ目の方針に従って研究が推進され，多くの指標によって診断することによってリズム検出精度の低下を犠牲にしても重症度の分類精度を高めることができる可能性があり，日常生活における歩行計測方法をより簡便にすることを考慮したハードウェアに改良していくことが考えられる．このことによって，PD のスクリーニングに使用できるようになったり，治療効果もより詳細に分類できるようになったり，継続的に評価することで重症度ごとに適した治療方法の選択に対する情報を提供することができると考えられる[135].

3つめは歩行リズムゆらぎに基づく評価プラットフォームの基盤となったフレームワークを人間の運動生成の評価に適用するということが考えられる. 今回のフレームワークは PD 患者の歩行リズム生成障がいを評価するために，歩行リズム生成の観点から歩行リズムゆらぎというダイナミクスに関して, 静的指標と動的指標を同時に評価することによって相補的に障がいを評価することであった．静的指標は，個人のリズムがどのくらい維持されているかということと関わるため自他分離の境界を定義することによって自己を捉えようとする指標である. 静的指標だけで評価できる場合は変化量としてどれだけ改善もしくは悪化したかという明確な基準を与える. この指標から自己を能動的に動かす個としての自己を評価することが可能と考えられる．平均値や位相差，その変動の大きさがこれらの指標に対応し，個としての機能を捉えることになる．一方で，人間が変化するということを因果的に説明しようとしたときには, 場における自己を認知する必要があり, 事後的に場所的自己言及を行うことで環境との関係を捉えることができる[106],[149],[150],[151]．潜在化されている暗黙的，身体的特長は時々刻々と生み出されている今を認知することが必要となる．内的な視点から見れば，時々刻々と運動を生成しているだけであり, 変化の原因を認識するためにはその時間変化の構造に注目すること，つまり，動的指標に注目することが必要不可欠である．身体性を認知する場所的自己言及が人との関係性を捉えるために重要であり, 動的指標によって人の自己の今を生成する状態を評価することができ，人とつながる可能性(コミュニカビリティー)を評価することができるのである．今回のリズム提示型歩行訓練に注目することで，人間 1 人ひとりはそれぞれの場を時々刻々と内部に生成しているが, 互いにかかわりあう中で作られる未来が共有される可能性について評価する方法として時系列構造分析が有効と考えられる.

人間は能動的に生きているのと同時に，受動的に生かされている．このように自身の自動詞的なはたらきと他動詞的はたらきの 2 つの相補的な視点を持って世界を捉えるというフレームワークが，人間-人間コミュニケーションや，ロボットとのコミュニケーション, 人工物とのヒューマンインターフェースにおける共創の評価へと応用されることが期待される.

謝辞

本論文は，東京工業大学 大学院総合理工学研究科 知能システム科学専攻の修士課程および博士課程において行った研究をまとめたものである．私の研究を推進するにあたり，時に励まし，時に叱り，研究に本気で打ち込むことのできる幸せと重大な責務について気づきを与えてくださいました指導教官である三宅 美博 教授への深い感謝の意を申し上げます．何より私が人間としていかなる生き方をしているかに対して気づかせてくれ，どのように社会と関わることが必要となるかを時には背中で示し，時には態度で示してくださいました．大変幸甚に存じ上げております．総合理工学研究科ティーチングリサーチアシスタント(TRA)制度とその 1 つの役割としての 2013 年度知能システム科学専攻活性化委員会や，センターオブイノベーション-トライアル(COI-T) 「オンデマンド・ライフ&ワークを全世代が享受できる Smart 社会を支える世界最先端 ICT 創出 COI 拠点」，東京工業大学益一哉教授 CREST(研究領域「素材・デバイス・システム融合による革新的ナノエレクトロニクスの創成」，研究課題名「ナノ慣性計測デバイス・システム技術とその応用創出」)など非常に社会への広がりを感じさせる壮大な研究プロジェクトについて巡り合わせてくださり，研究補助業務を通して僅かながら関わらせてくださいまして，研究者として生きることの難しさについて，身をもって感じさせていただきました．企業などの計測器の開発が得意な方々との接点も与えてくださり，装置やシステムを開発する能力よりも，私が装置を活用して物事を発見する能力や人と話したり文献にあたったりすることによって自分の考え方を広げることが得意であることに気づかせてくださりました．研究テーマとしては，「個のリズムの特性」と「他者とのリズム同調」について外から観察できる運動リズム，内部に存在する神経活動リズムに注目し，その意味理解を目指して，これからの人生の時間を大切にしていきたいと考えております．研究だけでなく他の領域についてもできる限り広く詳細に感じ取り，自分の立場と相手との関係をわきまえて，先生，同僚，後輩，そして自分自身に接することで，人間としての役割を果たしたいと思っております．私の生きる道を考える上で糧となる実りある 5 年間の大学院生活を送ることができ大変感謝しております．

また，審査員を引き受けてくださいました先生方に深く感謝いたします．修士過程のときの構想発表，中間発表，論文発表会のときから私の少し弱い計算機科学や数理モデ

リング, 分析結果の統計的意味について端的に指摘してくださってきた中村 清彦 教授, 私の研究の応用の可能性について提案してくださったり気づきを与えてくださったりする新田 克己 教授, 私の発表に興味を持ってくださり修士論文発表会のときから多くの質問を投げかけてくださっている山村 雅幸教授，博士後期課程に進学してから見守ってくださり，自分の研究の位置づけや発表，表現の仕方，私にとってはまだ勉強中の計算機や数値計算の観点からの見え方について気づきを与えてくださってきた小野 功准教授への感謝の意を表します.

三宅研究室を支えてくださり, 必要なときにできる限り自分からの気づきを与えてくださる小川 健一朗 先生(東京工業大学助教)には，修士課程の時から私に研究について三宅研究室の過去の出来事や全ての多様なテーマに共通する問題意識, 数学と物理学の深淵で興味深く，険しい世界について情熱的に生き生きと語り継いでくださいまして，どうもありがとうございました．緒方 大樹 東京大学助教は，ゼミでは厳しい研究の世界を，親睦会では人間の付き合い方を示してくださいまして，本当にどうもありがとうございました．研究発表をするとき，研究計画を立てるときなどはじめに聞いてくださったのが，小川先生であり，三宅先生が指導してくださった伝える技術について気づかせてくださいました.

プログラミングや数理モデルの意味，計算アルゴリズムについてご指導くださった小林 洋平 先生(株式会社脳機能研究所 主任研究員，東京工業大学 共同研究講座研究員)，私の勉強中の統計物理学からの鋭いご指摘をしてくださってきた奥村 圭司 先生(早稲田大学助教，東京工業大学共同研究講座研究員)，システム神経科学や認知神経科学，認知心理学における興味深い人間の特性や，機械学習の計算アルゴリズムの専門用語と図式的なエッセンスをご教授くださいました大良 宏樹先生 (東京工業大学　特任助教)には修士課程の終わりごろに研究者として生きるための人生観やものの考え方，文献調査法, 実験の方法論について, 教えてくださったため大変感謝いたしております.

三宅研究室に所属したために知り合うことができた廣部 祐樹 東京工業大学産学連携研究員には研究から生まれたアイディアの社会実装を行う上の想像力に飛んだご指摘とシステム開発をする姿をみて, 私の得意な部分と苦手な部分を客観的に考えるために非常に助かりました．社会人として生きていくためのマナーと，研究発表の仕方について見守ってくださった森川 治 山口大学教授には, 私のようなものについても遠くか

らそっとお気にかけてくださり，新しい視点に気づかせてくださりました．本当にありがとうございました．

関東中央病院の織茂 智之 神経内科部長, 稲葉 彰 先生, 北薗 久雄 先生, 高橋 真 先生，関口 輝彦 先生はじめ，神経内科の皆様には，実験を遂行する上で多大なるご協力をしていただきました．ここに感謝の意を表します．整形外科の沢田 裕之 先生にも実験の場所の確保や用具の貸し出し，タスクの提案をしてくださり，大変お世話になりました．医療の現場と研究の接点をもてたことは，私の貴重な経験となり，苦手であった人との接し方や，自信の向上につながりました．

日産厚生会玉川病院の和田 義明 副院長，リハビリテーション科の千葉 哲也 主任，廣瀬 幸子さんなどをはじめとする理学療法士などの皆様には，片麻痺患者様についての知識と患者様の歩行補助など多くのご協力をいただきました．お礼を申し上げます．

パーキンソン病患者をはじめとする実験参加者の皆様のご協力がなければ, 本研究は成り立ちませんでした．時間的にも体力的にも厳しい中研究にご協力いただく間に，研究上大切な，症状やその治療についての細かい説明をしてくださっただけでなく，私に人生の先輩として，激励や身になるお言葉をたくさんいただきました．心より感謝の意を表します．

私に研究者として生活する考え方の 1 つを示してくれた内富 寛隆 研究員（ホンダ），専門はやや異なる研究分野でありながら質疑で重要な視点に気付かせてくださった Kwon Jinhwan 共同研究講座研究員(東京工業大学)，場をなごませてくれた Hao Qiao 氏，いつも気遣って声をかけてくださった Robin Yap Miao Sin 氏，研究室を活気づけてくれている横塚 崇弘 氏，英語でいつも声をかけてくださる Thepsoonthorn Chidchanok 氏には，3 年間の博士課程学生として研究をさせていただいていただいた期間，苦楽を共にし，多くの励ましをいただきました．大変感謝いたしております．

時折ご連絡に対応して実験デザインや表現について指摘してくださった Michael J. Hove 研究員（Research Fellow at Massachusetts General Hospital, and Instructor at Harvard Medical School）ほか，研究室に多くの知的財産を残してくださった三宅研究室 OB の皆様に感謝いたします．特に，片麻痺の腰軌道に基づく歩行評価について多くの知的財産を残してくださった西 辰徳 氏，DFA の分析のプログラムの骨格だけでなく実験デ

ザイン, パーキンソン病について多くの情報を残してくださった鈴木 一輝 氏には実験方法や分析手法に関する多くのことを学ばせていただきました．有難うございます.

また, 三宅研究室において研究を私とともに共同して行ってくれた音リズム提示型歩行訓練の伊藤 将 氏，歩行評価アプリ開発の磯崎 保徳 氏，運動リズム提示型歩行訓練肘野村 寿敬 氏，河野 大器 氏，猿田 百合子 氏，田端 篤 氏，松井 裕伸 氏，長島 輝匡 氏，パーキンソン病歩行評価を引き継いでくださった修士の橋口 裕徳 氏，学士の堀 宏有 氏をはじめとする皆様には, 日々親しくしていただき, 大変感謝しております. 対面ネットワーク分析では肥後直樹氏, 峰村寿一氏, 徐歩杰氏, 浅見篤氏, 天野俊一氏, 矢野研究室の太田雄貴氏, 山下満宙氏, 対面コミュニケーションの分析では鴨井一人氏, 小野永輔氏，井上祐樹氏，朱谷知洋氏，三浦俊介氏，谷幸諭氏，Fang さん，認知心理学の統計的分析では大石さん，西惇宏氏，猪狩さん，司空さん，長尾嵩利氏，古山研究室に所属されていた中山さん，溝口さんに多くを学ばせていただき，コミュニケーションに関する先行研究や分析方法について多くの議論ができました. 今思い出しますと杉山友規博士研究員に当時修士 1 年のときに物理学の理論家のご意見をいただいたことも貴重な経験になりました．研究生活を共にできたことを大変誇りに思います．吉田誠さんのコミュニケーションと意思決定, および人生と社会について教えてくださったことが最後に思い出されました. さらに三宅研究室の歴史やそのお師匠様の清水博先生についてお教えいただいた青田 佳士 さん(横浜国立大学 助手)を思い出し，西田哲学の系譜やオートポイエーシスを教えてくださった天野俊一氏, 小川先生や緒方先生にも守られていることを十分学ぶことができました. メンバーの皆さんのゼミや研究室でのお話，一つひとつが思い出されてきます．林 千枝さん，冨永 弓子さんには，三宅研究室での日常生活について支えていただきました．本当にありがとうございました.

酒井医療株式会社の皆様ともサポートベクターマシンの開発の過程を体験できうれしく思っております．一柳健先生(株式会社菊池製作所ものづくり・メカトロ研究所所長)，関雅俊さん，張博さんには機械加工の装置からマイコンの設計，モーターの制御プログラムに作成において非常に勉強になりました．日産自動車の近藤 崇之さんにも自動車研究への興味を見出してくださいました.

山本 知仁 先生 (金沢工業大学 准教授)，武藤ゆみ子さんにも多くのお声をかけていただいて，昔の三宅研究室のことを教えてくださり，私を研究だけでなく教育に目を向けさせてくださり，外へ目を向けることの大切さを教えてくださいました．外の世界に

はいろいろな研究以外の仕事もあり, 研究の仕事をするにもいろいろな責任の範囲があり, 徐々に上のポジションを目指していくことが必要であるということを強く思いました．本橋正成さん(東京工業大学　社会人博士)には，遠くから三宅研究室を見守ってくださり，出会ったときにそっと声をかけてくださいました．自立するためには，自信を持つことが必要であるけれども，個人の能力を高めることと同時に，頼る先を多く作るということが必要となることに気づかせていただきました．ありがとうございました．研究者としての人生を考える上で結婚など自己と近い家族の形成, 他者や社会と近い職場，それぞれが場を共有し，同じ時を生きることができるという縁と運命について意見を言ってくださった服のデザインがご専門の女性の友人と高校からの親友にも深く感謝しております．また，パターン認識だけでなく時間と運動の認知，人生について野村修先生(キャノン研究員)や，システムの捉え方という枠組みと対面ネットワークや神経科学について興味深いお話を聞かせてくださった野澤孝之　東北大学助教に感謝申し上げます. 小松知章国立リハビリテーションセンター研究所研究員と高野弘二国立リハビリテーションセンター研究所研究員は，私の研究の目標を示してくださいました.

米田　隆志　先生　(芝浦工業大学　副学長)，山本　紳一郎　先生　(芝浦工業大学教授)，小山先生や花房先生と私と関わってくださった芝浦工業大学システム理工学部(旧システム工学部)の職員，ならびに学生，OB の皆様には，私の今の研究の骨格となる歩行リハビリテーションとその評価についての研究をするためのきっかけを与えて導いていただきまして，大変感謝しております．現在は，システム理工学部　生命科学科の山本　紳一郎　先生には，私が所属していた芝浦工業大学　システム理工学部（旧システム工学部）　機械制御システム学科での講義において，中澤　公孝　先生　(東京大学　教授)，米田先生には三好　扶　先生(岩手大学　准教授)を紹介していただき，私の研究の最も骨格となる人間の運動制御に含まれる 1/*f* ゆらぎへの興味を引き起こしてくださいました．Yuri Ivanenko らが報告した歩行時の足先の軌道の 2/3 power law もこれから研究していきたい分野のひとつになっています．武者　利光　先生　(脳機能研究所　所長)にも会うことができ，1/*f* ゆらぎの興味を考えることができました.

最後に，私の生き方や研究についてそっと見守って，研究生活をさせてくださる父，日ごろから健康や生活に気遣ってくださる母, そっと私の生活について気づいたことを教えてくれる妹，心配性でいつも優しく見守ってくれる祖母に感謝いたしております.

参考文献

[1] Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., and Tanner, C. M., “Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030,” *Neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 384–386, 2007. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03

[2] Lizanasoro, G., “A global view of Parkinson’s disease pathogenesis: Implications for natural history and neuroprotection,” *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 15, pp. 401–405, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.02.011

[3] Dushanova, J., “Diagnostics, rehabilitation and models of Parkinson’s disease,” *Health*, vol. 4, Special issue, pp. 1200–1217, 2012. http://dx.doi.org/10.4236/health.2012.431178

[4] Meissner, W. G., Frasier, M., Gasser, T., Goetz, C. G., Lozano, A., Piccini, P., Obeso, J. A., Rascol, O., Schapira, A., Voon, V., Weiner, D. M., Tison, F., and Bezard, E., “Priorities in Parkinson’s disease research,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 10, pp. 377–393, 2011. http://dx.doi.org/10.1038/nrd3430

[5] 厚生労働省，患者調査(傷病分類編)，2011. url: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h23syobyo.pdf. (2015/10/23 確認.)

[6] 厚生労働省，患者調査(傷病分類編)，2011. 表 63: 総患者数，性・年齢階級 × 傷病小分類別，url: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103073 (2015/11/17 確認)

[7] Jankovic, J., “Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, pp. 368–376, 2008. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045

[8] Royden Jones, H., Jr., Srinivasan, J., Allam, G. J., and Barker, R. A. (editors), *Netter's Neurology 2nd edition*, Pennsylvania: Elsevier, 2011. 749p. (ISBN 978-1-4377-0273-6)

[9] Freeman, J. S., Cody, F. W. J., and Schady, W., "The infuence of external cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease," *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, vol. 56, pp. 1078–1084, 1993. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.56.10.1078

[10] Buhusi, C. V., and Meck, W. H., "What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, pp. 755–265, 2005. http://dx.doi.org/10.1038/nrn1764

[11] Perbal, S., Deweer, B., Pillon, B., Vidailhet, M., Dubois, B., and Pouthas, V., "Effects of internal clock and memory disorders on duration reproductions and duration productions in patients with Parkinson's disease," *Brain and Cognition*, vol. 58, pp. 35–48, 2005. http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2005.02.003

[12] Alexandar, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L., "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex," *Ann. Rev. Neurosci*., vol. 9, pp. 357–381, 1986. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041

[13] Alexandar, G. E., and Crutcher, M. D., "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing," *Trends Neurosci*, vol. 13, pp. 266–271, 1990. http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L

[14] Alexandar, G. E., Crutcher, M. D., and DeLong, M. R., "Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions," *Prog Brain Res*, vol. 85, pp. 119–146, 1990. (PMID: 2094891)

[15] Alexandar, G. E., "Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder," *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 6, pp. 259–280, 2004. (PMCID: PMC3181806)

[16] DeLong, M. R., "Primate model of movement disorders of basal ganglia origin," *Trends Neurosci*, vol. 13, pp. 281–285, 1990. http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V

[17] Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., and Obeso, J. A., “Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson’s disease,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, pp. 760–772, 2010. http://dx.doi.org/10.1038/nrn2915

[18] Takakusaki, K., Hanaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto J., Saitoh, K., and Sakamoto, T. “Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction,” *Neuroscience*, vol. 119, pp. 293–308, 2003. http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00095-2

[19] Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., and Kashiwayanagi, M. “Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors,” *Neurosci Res*, vol. 50, pp. 137–151, 2004. http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2004.06.015

[20] Takakusaki, K., Tomita, N., and Yano, M. “Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction,” *J Neurol*, vol. 255 [Suppl 4], pp. 19–29, 2008. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-4004-7

[21] 花川隆,”行動制御における大脳基底核-皮質系の役割: 脳機能イメージングからの知見,” ロボティクス・メカトロニクス講演会 2008, pp. 1‐4, 2008. url: http://www.jsme.or.jp/rmd/robomec2008/pdf/hanakawa.pdf, (2015/11/18 確認)

[22] Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessell, T. M., *Principles of neural science. Fourth Edition*, New York: McGraw-Hill Companies, 2000. 1414p. (ISBN 978-0-8385-7701-1)

[23] 医療情報科学研究所編．”病気が見える vol. 7 脳・神経 第 1 版 (Medical disease: An illustrated reference guide vol. 7—Neurology and Neurosurgery, 1st edition),” (in Japanese), メディックメディア，2011. (ISBN 978-4-89632-358-0)

[24] Deuschl, G., Raethjen, J., Baron, R., Lindemann, M., Wilms, H., Krack, P., “The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review,” *J Neurol*, vol. 247[Suppl 5], pp. V/33–V/48, 2000. http://dx.doi.org/10.1007/PL00007781

[25] Web site of Wow Profit Packs, “Health conditions disease charts,” http://www.wowprofitpacks.com/product/health-conditions-diseases-charts/, 2015/11/21 確認.

[26] Hoehn, M. M., and Yahr, M. D., “Parkinsonism: onset, progression, and mortality,” *Neurology*, vol. 17, pp. 427–442, 1967. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.17.5.427

[27] Müller, J., Wenning, G. K., Jellinger, K., MacKee, A., Poewe, W., and Litvan, I., “Progression of Hoehn and Yahr stages in parkinsonian disorders: A clinicopathologic study,” *Neurology*, vol. 55, pp. 888–891, 2000. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.6.888

[28] Schrag, A., and Quinn, N., “Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson’s disease: A community-based study,” *Brain*, vol. 123, pp. 2297–2305, 2000. http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.11.2297

[29] 日本神経学会監修,「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」作成委員会編集, パーキンソン病治療ガイドライン 2011, 医学書院, 2011, 220 p. (ISBN 978-4-260-01229-4; http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html, 2015/11/21 確認)

[30] Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moor, C. G., Wenneng, G. K., Yahr, M. D., and Seidl, L., ”Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and recommendations,” *Movement Disorder*, vol. 19, No. 9, pp. 1020–1028, 2004. http://dx.doi.org/10.1002/mds.20213

[31] Araki, I., and Kuno, S., “Assessment of voiding dysfunction in parkinson’s disease by the international prostate symptom score,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 68, pp. 429–433, 2000. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.68.4.429

[32] Fahn, S., Elton, R., and Members of the UPDRS development committer. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Jenner, P., and Teychenne, P, eds. *Recent developments in Parkinson’s disease*, vol. 2, Florham Park, N.J., Raven Press, New York, pp. 153–163, 1986. 375p. http://dx.doi.org/10.1002/ana.410220556

[33] Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Warren Olanow, C., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., and LaPelle, N.,

"Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results," *Movement Disorders*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–2170. 2008. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22340

[34] Tolosa, E., Wenning, G., and Poewe, W., "The diagnosis of Parkinson's disease," *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 75–86, 2006. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4

[35] Miller, D. B., and O'Callaghan, P. O., "Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future," *Metabolism Clinical and Experimental*, vol. 64, pp. S40–S46, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.030

[36] Snijders, A. H., Van de Warrenburg, B. P., Giladi, N., and Bloem, B. R., "Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification," *Lancet Neurol*, vol. 6, pp. 63–74, 2007. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70678-0

[37] Abdo, W. F., van de Warrenberg, B. P. C., Burn, D. J., Quinn, N. P., and Bloem, B. R., "The clinical approach to movement disorders," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, pp. 29–37, 2010. http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.196

[38] Hausdorff, J. M., Schaafsma, J. D., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., and Giladi, N., "Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait," *Exp Brain Res*, vol. 149, pp. 187–194, 2003. http://dx.doi.org/10.1007/s00221-002-1354-8

[39] Hausdorff, J. M., Balash, Y., and Giladi, N., "Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: akinesia, rhyme or reason?," *Physica A*, vol. 321, pp. 565–570, 2003. http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371(02)01744-2

[40] Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., and Giladi, N., "Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena," *Movement Disorders*, vol. 19, no. 8, pp. 871–884, 2004. http://dx.doi.org/10.1002/mds.20115

[41] Plotnik, M., Giladi, N., and Hausdorff, J. M., "Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease," *Eur J Neurosci*, vol. 27, no. 8, pp. 1999–2006, 2008. http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06167.x

[42] Snijders, A. H., Nijkrake, M. J., Bakker, M., Munneke, M., Wind, C., and Bloem, B. R., “Clinimetrics of freezing of gait,” *Movement Disorders*, vol. 23, Suppl. 2, pp. S468–S474, 2008. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22144

[43] Snijders, A. H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R. C., Bloem, B. R., and Toni, I., “Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson’s disease with freezing of gait,” *Brain*, vol. 134, pp. 59–72, 2011. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq324

[44] Nieuwboer, A., and Giladi, N., “Characterizing freezing of gait in Parkinson’s disease: model of an episodic phenomenon,” *Movement Disorders*, vol. 28, no. 11, 1509–1519, 2013. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25683

[45] Nieuwboer, A., Dom, R., Weerdt, W.D., Desloovere, K., Fieuws, S., and Broens-Kaucsik, E., “Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at onset of freezing in Parkinson’s disease,” *Movement Disordrs*, vol. 16, no. 6, pp. 1066–1075, 2001. http://dx.doi.org/10.1002/mds.1206

[46] Blin, O., Ferrandez, A. M., and Serratrice, G., “Quantitive-analysis of gait in Parkinson patients – increased variability of stride length,” *J Neurol Sci.*, vol. 98, pp. 91–97, 1990. http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(90)90184-O

[47] Giladi, N., Horak, F. B., and Hausdorff, J. M., “Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes,” *Movement Disorders*, vol. 28, no. 11, pp. 1469–1473, 2013. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25672

[48] Nutt, J. G., Bloem, R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., and Nieuwboer, A., “Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon,” *Lancet Neurol*, vol. 10, pp. 734–744, 2011. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0

[49] Browner, N., and Giladi, N., “What can we learn from freezing of gait in Parkinson’s disease?,” *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 10, pp. 345–351, 2010. http://dx.doi.org/10.1007/s11910-010-0127-1

[50] Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Vercruysse, S., Nieuwboer, A., and Kerckhofs, E., “Freezing of gait in Parkinson’s disease: disturbances

in automaticity and control," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 6, 356, 2013. http://dx.doi.org/10/3389/fnhum.2012.00356

[51] Fasano, A., Herman, T., Tessitore, A., Strafella, A. P., and Bofnen, N. I., "Neuroimaging of freezing of gait," *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 5, pp. 241–254, 2015. http://dx.doi.org/10.3233/JPD-150536

[52] Parkinson, J., "Classic article: An essay on the shaking palsy," *The Journal of Neurophychiatry*, vol. 14, issue 2, pp. 223–236, 2002. http://dx.doi.org/10.1176/jnp.14.2.223

[53] Ou, R., Guo, X., Song, W., Cao, B., Yang, J., Wei, Q., Shao, N., and Shang, H., "Freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 345, issues 1–2, pp. 56–60, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.002

[54] Morris, T. R., Cho, C., Dilda, V., Shine, J. M., Saismith, S. L., Lewis, S. J. G., and Moore, S. T., "Clinical assessment of freezing of gait in Parkinson's disease from computer-generated animation," *Gait & Posture*, vol. 38, pp. 326–329, 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.12.011

[55] Morris, T. R., Cho, C., Dilda, V., Shine, J. M., Naismith, S. L., Lewis, S. J. G., and Moore, S. T., "A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 18, pp. 572–577, 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.001

[56] Moore, S. T., MacDougall, H. G., and Ondo, W. G., "Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease," *Journal of Neuroscience Method*, vol. 167, pp. 340–348, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.08.023

[57] Koh, S., Park, K., Lee, D., Kim, S., and Yoon, J., "Gait analysis in patients with Parkinson's disease: Relationship to clinical features and freezing," *Journal of Movement Disorders*, vol. 1, no. 2, pp. 59–64, 2008. http://dx.doi.org/10.14802/jmd.08011

[58] Weiss, A., Herman, T., Giladi, N., and Hausdorff, J. M., "New evidence for gait abnormalities among Parkinson's disease patients who suffer from freezing of gait: Insights using a body-fixed sensor worn for 3 days," *J Neural Transm*, vol. 122, no. 3, pp. 403–410, 2015. http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1279-y

[59] Bächlin, M., Plotnik, M., Roggen, D., Maidan, I., Jausdorff, J. M., Giladi, N., and Tröster, G., “Wearable assistant for Parkinson’s disease patients with freezing of gait symptoms,” *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 14, no. 2, pp. 436–446, 2010. http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2009.2036165

[60] Plotnik, M., Giladi, N., and Hausdorff, J. M., “Is freezing of gait in Parkinson’s disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment,” *Parkinson’s Disease*, vol. 2012, article ID 459321, 8 pages, 2012. http://dx.doi.org/10.1155/2012/459321

[61] Giladi, N., Shabatai, H., Rozenberg, E., and Shabtai, E., “Gait festination in Parkinson’s disease,” *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 7, pp. 135–138, 2001. http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00030-4

[62] Iansek, R., Huxham, F., and McGinley, J., “The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: Contributors to freezing of gait?,” *Movement Disorders*, vol. 21, no. 9, pp. 1419–1424, 2006. http://dx.doi.org/10.1002/mds.20998

[63] Merello, M., Fantacone, N., and Balej, J., “Kinematic study of whole body center of mass position during gait in Parkinson’s disease patients with and without festination,” *Movement Disorders*, vol. 25, no. 6, pp. 747–754, 2010. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22958

[64] Ou, R., Guo, X., Wei, Q., Cao, B., Yang, J., Song, W., Shao, N., Zhao, B., Chen, X., and Shang, H., “Festination in Chinese patients with Parkinson’s disease,” *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.10.003

[65] Uchitomi, H., Suzuki, K., Nishi, T., Matsumura, S., Hove, M. J., Orimo, S., Wada, Y., and Miyake, Y., “Improving gait performance in Parkinson’s disease by interpersonal synchrony-based dynamic stabilization,” *Proceedings of 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, pp. 249–254, 2012. http://dx.doi.org/10.1109/ICCME.2012.6275639

[66] Hass, C. J., Malczak, P., Nocera, J., Stegemöller, E. L., Wagle Shukala, A., Malaty, I., Jacobson, C. E., IV, Okun, M. S., and McFarland, N., “Quantitative normative gait data in a large cohort of ambulatory persons with Parkinson’s disease,” *PLoS ONE*, vol. 7, issue. 8, e42337, 2012. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042337 (original version);

http://dx.doi.org/10.1371/annotation/d4b5158e-0dd1-4e14-b03a-1af4d5f06c0e (current version at the date of 18th Nov. 2015)

[67] Behman, A., Teitelbaum, P., and Cauraugh, J. H., "Verbal instructional sets to normalize the temporal and spatial gait variables in Parkinson's disease," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 65, pp. 580–582, 1998. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.4.580

[68] Sale, P., de Pandis, M. F., Vimercati, S. L., Sova, I., Foti, C., Tenore, N., Fini, M., Stocchi, F., Albertini, G., Franceschini, M., and Galli, M., "The relation between Parkinson's disease and ageing – Comparison of the gait patterns of young Parkinson's disease subjects with healthy elderly subjects," *Eur J Phys Rehabil Med*, vol. 49, no. 2, pp. 161–167, 2012. (PMID: 22569487)

[69] Capinella, I., Crenna, P., Calabrese, E., Rabuffetti, M., Mazzoleni, P., Nemni, R., and Ferrarin, M., "Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease," *IEEE Transaction on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 15, issue 4, pp. 543–551, 2007. http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2007.908933

[70] Hanakawa, T., "Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 122, pp. 1270–1275, 1999. http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.7.1271

[71] Morris, M., Iansek, R., Matyas, T. A., and Sunners, J. J., "Stride length regulation in Parkinson's disease—Normalization strategies and underlying mechanism," *Brain*, vol. 119, pp. 551–568, 1996. http://dx.doi.org/10.1093/brain/119.2.551

[72] Bennett, D.A., Beckett, L.A., Murray, A.M., Shannon, K.M., Goetz, C.G., Pilgrim, D.M., and Evans, D.A., "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people," *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, No. 2, pp. 71–76, 1996. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199601113340202

[73] Cavanaugh, J.T., Ellis, T.D., Earhart, G.M., Ford, M.P., Foreman, B., and Dibble, L.E., "Capturing ambulatory activity decline in Parkinson's disease," *JNPT*, vol. 36, pp. 51–57, 2012. http://dx.doi.org/10.1097/NPT.0b013e318254ba7a

[74] Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, J.G., Dehollain, C., Blanc, Y., Burkhard, P.R., and Aminian, K., "Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for

long-term monitoring," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, pp. 1434–1443, 2004. http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2004.827933

[75] Lord, S., Galna, B., and Rochester, L., "Moving forward on gait measurement: toward a more refined approach," *Movement Disorders*, vol. 28, no. 11, pp. 1534–1543, 2013. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25545

[76] Buchman, A. S., Leurgans, S. E., Weiss, A., VanderHorst, V., Mirelman, Dawe, R., Barnes, L. L., Wilson, R. S., Hausdorff, J. M., and Bennett, D. A., "Associations between quantitative mobility measures derived from components of conventional mobility testing and parkinsonian gait in older adults," *PLoS ONE* vol. 9, issue 1, e86262, 2014. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086262

[77] Weiss, A., Herman, T., Giladi, N., and Hausdorff, J.M., "Objective assessment of fall risk in Parkinson's disease using a body-fixed sensor worn for 3 days," *PLoS ONE*, vol. 9, issue 5, e96675, 2014. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096675

[78] Mazilu, S., Blanke, U., Hardegger, M., Tröster, G., Gazit, E., and Hausdorff, J.M., "GaitAssist: a daily-life support and training system for Parkinson's disease patients with freezing of gait," *CHI 2014*, pp. 2531–2540, 2014. http://dx.doi.org/10.1145/2556288.2557278

[79] Mazilu, S., Calatroni, A., Gazit, E., Mireman, A., Hausdorff, J.M., and Tröster, G., "Prediction of freezing of gait in Parkinson's from physiological wearables: an exploratory study," *IEEE Journal of Biomedical and Health Information*, vol. 6, no. 1, 2015. http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2015.2465134

[80] Mirelman, A., Giladi, N., and Hausdorff, J.M., "Body-fixed sensors for Parkinson's disease," *JAMA*, vol. 314, no. 9, 2015. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.8530

[81] Pan, D., Dhall, R., Leiberman, A., and Petitti, D. B., "A mobile cloud-based Parkinson's disease assessment for home-based monitoring," *JMIR mHealth and uHealth*, vol. 3, no. 1, article e29, 15 pages, 2015. http://dx.doi.org/10.2196/mhealth.3956

[82] Schoolworkhelper.net, "Parkinson's disease: Symptoms & inheritance," http://schoolworkhelper.net/parkinson's-disease-symptoms-inheritance/. (2015/11/17 確認)

[83] Hove, M. J., Suzuki, K., Uchitomi, H., Orimo, S., and Miyake, Y., “Interactive rhythmic auditory stimulation reinstates natural 1/ftiming in gait of Parkinson’s patients,” *PLoS ONE*, vol.7, issue 3, article e32600, 8 pages, 2012. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032600

[84] Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., Goldberger, A. L., “Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson’s disease and Huntington’s disease,” *Mov Disord*, vo. 13, pp. 428–437, 1998. http://dx.doi.org/10.1002/mds.870130310

[85] Baltadjieva, R., Giladi, N., Gruendlinger, L., Peretz, C., and Hausdorff, J. M., ”Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson’s disease,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 24, pp. 1815–1820, 2006. http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x

[86] Schaafsma, J. D., Giladi, N., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., Hausdorff, J. M., “Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa,” *J Neurol Sci*, vol. 212, pp. 47–53, 2003. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00104-7

[87] Peng, C.-K., Buldyrev, S. V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H. E., Goldberger, A. L., “Mosaic organization of DNA nucleotides,” *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, vol. 49, pp. 1685–1689, 1994. http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.49.1685

[88] Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, H. E., and Goldberger, A. L. “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” *Chaos*, vol. 5, pp. 82– 87, 1995. http://dx.doi.org/10.1063/1.166141

[89] Delignieres, D., Ramdani, S., Lemoine, L., Torre, K., Fortes, M., and Ninot, G., “Fractal analyses for ‘short’ time series: a re-assessment of classical methods,” *J Math Psychol*, vol. 50, pp. 525–544, 2006. http://dx.doi.org/10.1016/j.jmp.2006.07.004

[90] Hausdorff, J. M., Peng, C.-K., Ladin, Z., Wei, J. Y., and Goldberger, A. L. “Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait,” *J Appl Physiol*, vol.78, pp.349–358, 1995. (PMID: 7713836)

[91] Hausdorff, J. M., Purdon, P. L., Peng, C.-K, Ladin, Z., Wei, J. Y., and Goldberger, A. L., “Fractal dynamics of human gait: stability of long-range correlations in stride interval fluctuation,” *J Appl Physiol*, vol.80, pp.1448–1457, 1996. (PMID: 8727526)

[92] Hausdorff, J. M., Ashkenazy, Y., Peng, C.-K., Ivanov, P. C., Stanley, H. E., and Goldberger, A. L. “When human walking becomes random walking: fractal analysis and modeling of gait rhythm fluctuations,” *Physica*, vol. 302, pp. 138–147, 2001. http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4371(01)00460-5

[93] Hausdorff, J. M., Lertratanakul, A., Cudkowicz, M. E., Peterson, A. L., Kaliton, D., and Goldberger, A. L., “Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis,” *J Appl Physiol*, vol. 88, pp. 2045–2053, 2000. (PMID: 10846017)

[94] Hausdorff, J. M., “Gait dynamics, fractals and falls: Finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking,” *Human Movement Science*, vol. 26, pp. 555–589, 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2007.05.003

[95] Hausdorff, J. M., “Gait dynamics in Parkinson’s disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling,” *Chaos*, vol. 19, 026113, 2009. http://dx.doi.org/10.1063/1.3147408.

[96] Bartsch, R., Plotnik, M., Kantelhardt, J. W., Havlin, S., Giladi, N., and Hausdorff, J. M., ”Fluctuation and synchronization of gait intervals and gait force profiles distinguish stage of Parkinson’s disease,” *Physica A*, 383, pp. 455–465, 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2007.04.120

[97] Harbourne, R. T., and Stergiou, N., “Movement variability and the use of nonlinear tools: Principles to guide physical therapist practice,” *Physical Therapy*, vol. 89, No. 3, pp. 267–282, 2009. http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20080130

[98] Terrier, P., and Deriaz, O., “Non-linear dynamics of human locomotion: effects of rhythmic auditory cueing on local dynamic stability,” *Frontiers in Physiology*, vol. 4, article 230, 13 pages, 2013. http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2013.00230

[99] Bruijn, S. M., Meijer, O. G., Beek, P. J., and van Dieën, J. H., “Assessing the stability of human locomotion: a review of current measures,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 10, article 20120999, 23 pages, 2013. http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2012.0999 (original version), http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2013.0900 (current version at the date of 18th Nov. 2015).

[100] Henmi, O., Shiba, Y., Saito, T., Tsuruta, H., Takeuchi, A., Shirataka, M., Obuchi, S., Kojima, M., and Ikeda, N., “Spectral analysis of gait variability of stride interval time series: Comparison of young, elderly and Parkinson’s disease patients,” *J. Phys. Ther. Sci.*, vol. 21, no. 2, pp.105–111, 2009. http://dx.doi.org/10.1589/jpts.21.105

[101] Kirchner, M., Schubert, P., Liebherr, M., and Haas, C. T., “Detrended fluctuation analysis and adaptive fractal analysis of stride time data in Parkinson’s disease: Stitching together short gait trial,” *PLoS ONE*, vol. 9, issue 1, article e85787, 6 pages, 2014. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085787

[102] Hardstone, R., Poil, S.-S., Schiavone, G., Jansen, R., Nikulin, V. V., Mansvelder, H. D., and Lindendaer-Hansen, K., “Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations,” *Frontiers in Physiology*, vol.3, 450, 2012. http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00450

[103] Riley, M. A., Bonnette, S., Kuznetsov, N., Wallot, S., and Gao, J., “A tutorial introduction to adaptive fractal analysis,” *Frontiers in Physiology*, vol.3, article 371, 10 pages, 2012. http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00371

[104] Ihlen, E. A., “Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab,” *Frontiers in Physiology*, vol.3, article 141, 18 pages, 2012. http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00141

[105] Dutta, S., Ghosh, D., and Chatterjee, S., “Multifractal detrended fluctuation analysis of human gait disease,” *Frontiers in Physiology*, vol.4, article 274, 7 pages, 2013. http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2013.00274

[106] 清水博，新版 生命と場所 創造する生命の原理，NTT 出版，1999. 379p. (ISBN 4-7571-6002-X)

[107] Kobsar, D., Olson, C., Paranjape, R., Hadjistavropoulos, T., and Barden, J.M., “Evaluation of age-related differences in the stride-to-stride fluctuations, regularity and symmetry of gait using a waist-mounted tri-axial accelerometer,” *Gait & Posture*, vol. 39, pp. 553–557, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.09.008

[108] Hausdorff, J. M., Mitchell, S. L., Firtion, R., Peng, C.-K., Cudkowicz, M. E., Wei, J. Y., and Goldberger, A. L., “Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington’s disease,” *J Appl Physiol*, vol. 82, pp. 262–269, 1997. (PMID: 9029225)

[109] Herman, T, Giladi, N., Gurevich, T., and Hausdorff, J.M., “Gait instability and fractal dynamics of older adults with a “cautious” gait: why do certain older adults walk fearfully?,” *Gait & Posture*, vol. 21, pp. 178–185, 2005. http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2004.01.014

[110] Godfrey, A., Del Din, S., Barry, G., Mathers, J.C., and Rochester, L., “Instrumenting gait with an accelerometer: A system and algorithm examination,” *Med Eng Phys*., vol. 37, no. 4, pp. 400–407, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.02.003

[111] McCamley, J., Donati, M., Grimpampi, E., and Mazza, C., “An estimation of initial contact and final contact instants of time using lower trunk inertial sensor data,” *Gait & Posture*, vol. 36, pp. 316–318, 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.02.019

[112] オジデン，url: http://ojiden.co.jp/itemdetail.html?itemId=I20130911001，2015/10/22 確認.

[113] Duda, R. O., Hart, P. E., and Stork, D. G. *Pattern classification. 2nd ed*. New York: John Wiley & Sons. 2001. 654 p. (ISBN 978-0-471-05669-0)

[114] ビショップ, C.M.著，元田浩，栗田多喜夫，樋口知之，松本裕治，村田昇 監訳，パターン認識と機械学習 上- ベイズ理論による統計的予測，丸善出版，2012. 351p. (ISBN 978-4-621-06122-0)

[115] Vapnik, V.N., *Statistical Learning Theory*, New Jersey: John Wiley & Sons, 1998. 768p. (ISBN 978-0-471-03003-4)

[116] ビショップ, C.M.著，元田浩，栗田多喜夫，樋口知之，松本裕治，村田昇 監訳，パターン認識と機械学習 下- ベイズ理論による統計的予測，丸善出版，2012. 436p. (ISBN 978-4-621-06124-4)

[117] パーキンソン.jp, “パーキンソン病とは？>パーキンソン病の「4 大症状」,” url: http://www.parkinson.jp/about/symptom.html (2015/11/04 確認)

[118] Miyake, Y., “Interpersonal synchronization of body motion and the Walk-Mate walking support robot,” *Robot IEEE Trans* 25: 638–644, 2009. http://dx.doi.org/10.1109/TRO.2009.2020350

[119] Uchitomi, H., Ota L, Ogawa, K., Orimo, S., and Miyake, Y., “Interactive rhythmic cue facilitates gait relearning in patients with Parkinson’s disease,” *PLoS ONE*, vol. 8, issue 9, article e72176, 10 pages, 2013. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072176

[120] Thaut, M. H., McIntosh, G.C., Rice, R. R., Miller, R. A., Rathbun, J., and Brault, J. M., “Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson’s disease patients,” *Movement Disorder*, vol. 11, no. 2, pp. 193–200, 1996. http://dx.doi.org/10.1002/mds.870110213

[121] McIntosh, G.C., Brown, S.H., Rice, R.R., and Thaut, M.H., “Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson’s disease,” *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, vol. 62, pp. 22–26, 1997. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.62.1.22

[122] Hausdorff, J. M., Lowenthal, J., Herman, T., Gruendlinger, L., Peretz, C., and Giladi, N., “Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson’s disease,” *Eur J Neurosci*, vol. 26, pp. 2369–2375, 2007. http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05810.x

[123] Thaut, M. H., *Rhythm, music, and the brain: scientific foundations and clinical applications*, 1st in paperback ed., New York: Taylor & Francis, 2008. 247p. (ISBN 978-0-203-96475-3(pbk))

[124] Thaut, M. H., and Abiru, M. “Rhythmic auditory stimulation in rehabilitation of movement disorders: a review of the current research,” *Music Percept*, vol. 27, pp. 263–269, 2010. http://dx.doi.org/10.1525/mp.2010.27.4.263

[125] Del Olmo, M. F., and Cudeiro, J., “Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues,” *Parkinsonism and Relaed Disorders*, vol. 11, pp. 25–33, 2005. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.09.002

[126] Arias, P., and Cudeiro, J., “Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson’s disease patients,” *Exp Brain Res*, vol. 186, pp. 589–601, 2008. http://dx.doi.org/10.1007/s00221-007-1263-y

[127] Arias, P., and Cudeiro, J., “Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in parkinsonian patients with and without freezing of gait,” *PLoS ONE*, vol. 5, issue 3, article e9675, 8 pages, 2010. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009675

[128] Kuramoto, Y. *Chemical Oscillations, Waves and Turbulance*. New York: Springer-Verlag, 1984. 156p. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-69689-3

[129] 橋口裕徳, 太田玲央, 内富寛隆, 織茂智之, 三宅美博, “周期ゆらぎの状態遷移に基づくリズム歩行アシストの評価," ヒューマンインタフェースシンポジウム 2015 論文集, pp. 977‑980, 2015.

[130] Uchida, K., Hirayama, M., Yamashita, F., Hori, N., Nakamura, T., and Sobue, G., “Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 18, pp. 1224–1228, 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2010.12.053

[131] Van Emmerik, R. E. A., and Wagenar, R. C., “Dynamics of movement coordination and tremor during gait in Parkinson’s disease,” *Human Movement Science*, vol. 15, pp. 203–235, 1996. http://dx.doi.org/10.1016/0167-9457(95)00044-5

[132] Plotnik, M., Giladi, N., and Hausdorff, J.M., “A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson’s disease,” *Exp Brain Res*, vol. 181, pp. 561–570, 2007. http://dx.doi.org/10.1007/s00221-007-0955-7

[133] Maetzler, W., and Hausdorff, J.M., “Motor signs in the prodromal phase of Parkinson’s disease,” *Movement Disorders*, vol. 27, no. 5, pp. 627–633, 2012. http://dx.doi.org/10.1002/mds.24973

[134] Geman, O., and Costin, H., “Parkinson’s disease prediction based on multistate Markov models,” *Int. J. Comput. Commun.*, vol. 8, no. 4, pp. 525–537, 2013. (ISSN 1841-9836)

[135] Postma, M. J., and Boersma, C., “Flexibility of Markov modeling for clinical pharmacoeconomics: illustration for cost-effectiveness in early Parkinson’s disease,” *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, vol. 5, no. 1, pp. 1–4, 2012. http://dx.doi.org/10.1586/ecp.11.69

[136] Ahlrichs, C. and Lawo, M., “Parkinson's disease motor symptoms in machine learning: A review,” *Health Informatics- An International Journal (HIIJ)*, vol. 2, no. 4, pp. 1–18, 2013. http://dx.doi.org/10.5121/hiij.2013.2401

[137] Taga, G., Yamaguchi, Y., and Shimizu, H. “Self-organized control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment,” *Biol Cybern*, vol. 65, issue 3, pp.147–159, 1991. http://dx.doi.org/10.1007/BF00198086

[138] Taga, G., “A model of the neuro-musculo-skeltal system for human locomotion. I Emergence of basic gait,” *Biol. Cybern.*, vol. 73, issue 2, pp. 97–111, 1995. http://dx.doi.org/10.1007/BF00204048

[139] 多賀厳太郎, ”異常歩行に関する神経筋骨格系の非線形動力学モデル,” 医用電子と生体工学, vol. 34-4, pp. 427–437, 1996. http://dx.doi.org/10.11239/jsmbe1963.34.427

[140] Rossignol, S., Dubuc, R., and Gossard, J-P., “Dynamic sensorimotor interactions in locomotion,” *Physiol Rev*, vol. 86, pp. 89–154, 2006. http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00028.2005

[141] Middleton, F.A., and Strick, P. L. “Basal ganlia and cerebeller loops: motor and cognitive circuits,” *Brain Research Reviews*, vol. 31-2-3, pp. 236–250, 2000. http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5

[142] Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. Ch., and Peng, C.-K. ”Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging,” *Proc Natl*

Acad Sci U S A, vol. 99, suppl. 1, pp. 2466–2472, 2002. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.012579499

[143] Duysens, J., and Van de Crommert, H. W. A. A., “Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans,” *Gait & Posture*, vol. 7, pp. 131–141, 1998. http://dx.doi.org/10.1016/S0966-6362(97)00042-8

[144] Pearson, K. G., “Proprioceptive regulation of locomotion,” Current Opinion in Neurobiology, vol. 5, issue 6, pp. 786–791, 1995. http://dx.doi.org/10.1016/0959-4388(95)80107-3

[145] Dietz, V. and Duysens, J. “Significance of load receptor input during locomotion: a review,” *Gait & Posture*, vol. 11, no. 2, pp. 102–110, 2000. http://dx.doi.org/10.1016/S0966-6362(99)00052-1

[146] 伊藤聡，湯浅秀男，羅志偉，伊藤正美，柳原大，“リズム運動の環境適応に関する数理的モデルについて，” 計測自動制御学会論文集，vol. 34, no. 9, pp. 1237–1245, 1998. http://dx.doi.org/10.9746/sicetr1965.34.1237

[147] Muto, T., and Miyake, Y., “Dual-hierarchical control mechanism of interpersonal embodied interactions in cooperative walking,” *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*, vol. 15, no. 5, pp. 534–544, 2011. url: http://www.fujipress.jp/finder/xslt.php?mode=present&inputfile=JACII001500050006.xml

[148] Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H. and Braak, E. “Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease,” *Neurobiology of Aging*, vol. 24, no. 2, pp. 197–211, 2003. http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9

[149] 清水博(編著)，久米是志，三輪敬之，三宅美博，場と共創，NTT 出版，2000. (ISBN 4-7571-2037-0)

[150] 三宅美博，”「生命」における設計,” 現代思想，vol. 25, no. 6, pp. 301–317, 1997. (ISBN 4-7917-1018-5)

[151] 三宅美博，”システム設計における共創という姿勢—自他分離の「境界」から自他非分離の「場」へ,” 計測と制御，vol. 51，no. 11，pp. 1037–1044，2012. (ISSN 0453-4662)

研究業績

■本論文に関連するもの（筆頭著者）

・原著論文

【PD の評価プラットフォーム構築】

1. Leo Ota, Hirotaka Uchitomi, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake, “Relationship between Neural Rhythm Generation Disorders and Physical Disabilities in Parkinson’s Disease Patients’ Walking,” ***PLoS ONE***, vol. 9, issue 11, article e112952, (2014). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112952

・国際会議論文（査読有）

【評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用】

2. Leo Ota, Hironori Hashiguchi, Hirotaka Uchitomi, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. "Rhythm-Fluctuation-based Evaluation Platform for Gait Training of Parkinson’s Disease Patients," *Proeedings. of 2015 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII2015)*, pp.726–731, (2015).

3. Leo Ota, Hironori Hashiguchi, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. "Gait State Transition by Gait Training Using Interactive Rhythmic Auditory Cue in Development Process of Gait Rhythm Generation Disorders," *Proceedings of the SICE Annual Conference 2015*, pp. 1485–1488, (2015).

4. Leo Ota, Hironori Hashiguchi, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. "Gait State Transition by Interactive Rhythmic Auditory Cue in Development Process of Gait Rhythm Generation Disorders," *Proceedings of the 9th International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2015)*, pp. 41–46, (2015).

【PD の評価プラットフォーム構築】

5. Leo Ota, Ken-ichiro Ogawa, Miaosinrobin Yap, Yoshihiro Miyake, ”Evaluation Platform of Gait Rhythm in Relation to Movement Disorder and Sensorimotor Interaction,” *Proceedings of the SICE Annual Conference 2014 (SICE2014)*, pp. 856–859, (2014).

6. Leo Ota, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Relation of Postural Instability to Gait Dynamics in Patients with Parkinson’s Disease,” *Proceedings of the 2014 ICME/CME Complex Medical Engineering (CME2014)*, pp. 195–200, (2014). (Finalist of Best Student Paper Award)

7. Leo Ota, Hirotaka Uchitomi, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Classification of Parkinson’s Disease Patients’ Gait Variability,” *Proceedings of 2012 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII2012)*, pp. 343–348, (2012). http://dx.doi.org/10.1109/SII.2012.6427372

8. Leo Ota, Hirotaka Uchitomi, Kazuki Suzuki, Michael J. Hove, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Evaluation of Severity of Parkinson’s Disease using Stride Interval Variability,” *Proceedings of the 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2012)*, pp.521–526, (2012). http://dx.doi.org/10.1109/ICCME.2012.6275643

9. Leo Ota, Hirotaka Uchitomi, Kazuki Suzuki, Michael J. Hove, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Relationship between Fractal Property of Gait Cycle and Severity of Parkinson’s Disease,” *Proceedings of 2011 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII2011)*, pp.236–239, (2011). http://dx.doi.org/10.1109/SII.2011.6147452

・国内会議論文（査読無し）

【PD の評価プラットフォーム構築】

10. 太田玲央, 小川健一朗, 織茂智之, 三宅 美博, "パーキンソン病歩行における神経リズム生成障がいと身体障がいの関係," 第 15 回 SICE システムインテグレーション部門講演会講演論文集(SI2014), pp. 0916–0919, (2014).

11. 太田玲央, 小川健一朗, 三宅美博. ”Support Vector Machine を用いたパーキンソン病患者の歩行リズムの評価,” 第20回創発システム･シンポジウム資料, pp. 55, (2014). (第 20 回創発システム・シンポジウム　ベストポスター賞).

12. 太田玲央, 伊藤将, 小川健一朗, 内富寛隆, 磯崎保徳, 小林洋平, 織茂智之, 三宅美博. ”パーキンソン病患者における歩行リズム生成障がいのためのリハビリテーションと評価,” 第 26 回自律分散システム・シンポジウム論文集, pp. 49–54, (2014).

13. 太田玲央, 内富寛隆, 小川健一朗, 織茂智之, 三宅美博. ”歩行リズムの変動とゆらぎ特性によるパーキンソン病患者の重症度の評価,” 第 19 回創発システム・シンポジウム「創発夏の学校 2013」資料, pp. 43, (2013).

・学術講演（概要査読有）

【PD の評価プラットフォーム構築】

14. 太田玲央, 内富寛隆, 小川健一朗, 織茂智之, 三宅 美博, "パーキンソン病の歩行リズムと運動障がいの関連：リズム変動幅とゆらぎ特性による検討," 第 55 回日本神経学会学術大会抄録集, pp.569, (2014).

■本論文に関連するもの（共著者）

・原著論文

【評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用】

15. Hirotaka Uchitomi, Leo Ota, Ken-ichiro Ogawa, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Interactive Rhythmic Cue Facilitates Gait Relearning in Patients with Parkinson’s Disease”, ***PLoS ONE***, vol. 8, issue 9, article e72176, 10 pages, (2013). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072176

・国際会議論文（査読有）

【評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用】

16. Toshitaka Nomura, Hirotaka Uchitomi, Leo Ota, Satoshi Orimo, Yoshihiro Miyake. “Effect of interpersonal synchrony on gait fluctuation characteristics,” *Proceedings of 2012 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII2012)*, pp. 770–773, (2012). http://dx.doi.org/10.1109/SII.2012.6427292

・国内会議論文（査読無し）

【評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用】

17. 橋口裕徳, 太田玲央, 内富寛隆, 織茂智之, 三宅美博, “周期ゆらぎの状態遷移に基づくリズム歩行アシストの評価," ヒューマンインタフェースシンポジウム 2015 論文集, pp. 977–980, (2015).

18. 廣部祐樹, 堀宏有, 太田玲央, 田端篤, 三宅美博, "「間」のウェアラブル化システム Walk-Mate と社会実装," ヒューマンインタフェースシンポジウム 2015 論文集, pp. 5–12 (2015).

19. 伊藤将，太田玲央，磯崎保徳，小林洋平，織茂智之，三宅美博．”スマートフォンを用いた歩行リハビリテーション支援システムの開発,” ヒューマンインタフェースシンポジウム 2013 論文集，pp. 85–88, (2013).

・学術講演（概要査読有）

【評価プラットフォームの歩行訓練評価への適用】

20. 内富寛隆，太田玲央，小川健一朗，織茂智之，三宅美博，"パーキンソン病患者の相互作用のあるリズム音刺激による歩行の再学習," 第 55 回日本神経学会学術大会抄録集, pp. 648, (2014).

21. 内富寛隆，太田玲央，織茂智之，和田義明，三宅美博, "パーキンソン病患者における歩行リズム同調に基づくリハビリテーション支援," 第 54 回日本神経学会学術大会抄録集, pp. 533, (2013).

■本論文に総合考察以降で関連するもの

・原著論文（国内査読付き）

【上肢へのリズム運動入力による歩行安定化】

22. 河野大器，野村寿敬，太田玲央，猿田百合子，関正俊，一柳健，小川健一朗，三宅美博, ”上肢へのリズム運動入力による歩行安定化,” 計測自動制御学会論文集, vol. 51, no. 7, pp. 475–483, (2015). (ONLINE ISSN 1883-8189)

・学術雑誌における解説・特集

【片麻痺患者用健側情報フィードバック歩行補助装具の開発】

23. 米田隆志，太田玲央，三好扶.”マスタースレーブ技術を用いた装具開発,” 日本義肢装具学会誌，vol. 27, no. 2, pp. 93–96, (2011). http://dx.doi.org/10.11267/jspo.27.93

・国際会議論文（査読有）

【片麻痺患者用健側情報フィードバック歩行補助装具の開発】

24. ○Trung Nguyen, Takashi Komeda, Tasuku Miyoshi, Leo Ota. “A New Tool to Physically Model System and Apply for the Powered Gait Orthosis System Used for Hemiplegic Patients,” *Proceedings of the 24th IASTED International Conference on Modelling and Simulation*, pp. 802–074, (2013).

25. ○Trung Nguyen, Takashi Komeda, Tasuku Miyoshi, Leo Ota. “The powered gait training system using feedback from own walking information,” *Proc. of Biosignals and Biorobotics Conference (BRC), 2013 ISSNIP*, pp. 1– 5, (2013). http://dx.doi.org/10.1109/BRC.2013.6487529

・国内会議論文（査読無し）

【上肢へのリズム運動入力による歩行安定化】

26. ○河野大器，猿田百合子，太田玲央，関 雅俊，一柳 健，小川健一朗，三宅美博，"上肢へのリズム運動入力を用いた歩行支援," 第 15 回 SICE システムインテグレーション部門講演会講演論文集(SI2014), pp. 1381–1386, (2014). （最優秀講演賞）

27. ○猿田百合子, 河野大器, 太田玲央, 関 雅俊, 一柳 健, 小川健一朗, 三宅美博, "上肢への運動リズム入力と高齢者の歩行機能改善," 第 15 回 SICE システムインテグレーション部門講演会講演論文集(SI2014), pp. 1387–1391, (2014).

28. ○河野大器, 猿田百合子, 太田玲央, 関雅俊, 一柳健, 小川健一朗, 三宅美博, "上肢への運動リズム入力による歩行安定化," ヒューマンインタフェースシンポジウム 2014 論文集, pp. 95–100, (2014).

29. ○猿田百合子, 河野大器, 太田玲央, 関雅俊, 一柳健, 小川健一朗, 三宅美博, "上肢への運動リズム入力による高齢者の歩行機能促進," ヒューマンインタフェースシンポジウム 2014 論文集, pp. 89–94, (2014).

30. ○野村寿敬，猿田百合子，河野大器，太田玲央，関雅俊，小川健一朗，一柳健，三宅美博.”上肢動作を考慮したリズム歩行支援,” 第 26 回自律分散システム・シンポジウム論文集，pp. 39–44, (2014).

31. ○野村寿敬，太田玲央，関雅俊，小川健一朗，一柳健，三宅美博.”上肢へのリズム入力を用いた歩行支援方法,” ヒューマンインタフェースシンポジウム 2013 論文集，pp. 83–84, (2013).

【下肢へのリズム運動入力による歩行安定化】

32. ○河野大器，太田玲央，小川健一朗，和田義明，三宅美博.”リズム歩行アシスト装置の腰軌道分析に基づくリハビリテーション効果の検証,” 第 14 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 SI2013 論文集，pp. 741–744, (2013).

【片麻痺患者を対象とした健側情報フィードバック型歩行補助装具の開発】

33. ○三好 扶, 太田 玲央, 米田 隆志, "片麻痺患者を対象とした健側情報フィードバック型歩行補助装具の開発," 日本生体医工学会誌, vol. 49, pp. 294. (2011).

34. ○太田 玲央, 三好 扶, 米田 隆志, "ゆらぎ実装型健側フィードバック歩行補助装具の開発," 日本機械学会[No.10-74] 第 23 回バイオエンジニアリング講演論文集, no. 10-74, pp. 199–200. (2011). (ISSN 1348-2920)

35. ○米田 隆志, 太田 玲央, 三好 扶, "マスタースレーブマニピュレータ," 第26回 日本義肢装具学会学術大会 講演集, vol. 26, 2010 special issue, pp. 65. (2010).

・学術講演（概要査読有）

【加速度計を用いた PD および片麻痺の評価システム構築】

36. ○廣部祐樹, 太田玲央, 沢田裕之, 北薗久雄, 関口輝彦, 高橋真, 稲葉彰, 織茂智之, 三宅美博, "パーキンソン病の姿勢異常における定量評価システム—小型加速度センサを用いた腰・背中傾き角推定," MDSJ 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス プログラム・抄録集, pp. 89, (2015).

37. ○太田玲央, 西辰徳, 磯崎保徳, 内富寛隆, 織茂智之, 和田義明, 三宅美博. ”加速度計を用いた歩行動態分析システムの開発：片麻痺およびパーキンソン病への適用,” 第 54 回日本神経学会学術大会抄録集, pp. 303, (2013).

38. ○磯崎保徳, 太田玲央, 織茂智之, 和田義明, 三宅美博. ”スマートフォンを用いた生活空間での歩行分析：パーキンソン病および片麻痺への適用,” 第 54 回日本神経学会学術大会抄録集, pp. 315, (2013).