

すくみ足

岩田 真一

要 旨

すくみ足は、単に歩けないだけでなく、転倒して外傷を受けることも多く、重大な症候である。L-DOPA も効きにくく、対処が難しい。

すくみ足の研究をする場合、すくみ足を臨床的に細分化して行ったほうが良い。その場合、すくみ足は、gait start hesitation と、motor block の2つに分けるのが適切である。症状として気づきやすく、実験条件の設定も単純である gait start hesitation をすくみ足研究の対象とすべきである。対処に困っているのは、L-DOPA が十分に効いているオンのときでさえもすくみ足が改善しないことであるので、すくみ足の評価はオンのときにすべきである。

臨床症状としてすくみ足が出現するのは、すくみ足が出現しないように代償している機構の一過性の代償不全が原因である。すくみ足の一次的な原因は、大脳基底核の障害のため、central pattern generator (CPG) への出力が障害されるためである。その機序として多くに説が唱えられているが、新たに対側性模倣性連合運動の出現と、その解剖学的原因として脳幹から脊髄に下降する A₁₁ ドパミン神経系の変性を提案した。対側性模倣性連合運動により、下肢の交互運動が不能になる。CPG のドパミンが不足すると四肢の運動の交互抑制作用が障害される。すくみ足の代償機構は、高次運動野が中心となっている。しかし、高次運動野、特に補足運動野が障害されると、代償機構が破綻する。薬理的には、中脳大脳皮質ドパミン神経系が大切である。この神経系の変性が進行すると代償機能不全となる。

すくみ足はドパミン神経系の障害が進行した場合に発症するが、L-DOPA の過剰でも生じる。両者を正確に鑑別しなければいけない。

キーワード：下行性ドパミン神経路，すくみ足，大脳皮質ドパミン神経系，パーキンソン病

略語：CPG : central pattern generator, DAT-SCAN : dopamine transporter scan, DBS : deep brain stimulation, fMRI : functional MRI, FOGQ : freezing of gait questionnaire, MDS : International Parkinson and Movement Disorder Society, PPN : pedunculo-pontine tegmental nucleus, STN : subthalamic nucleus, UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale

1. はじめに

すくみ足は L-DOPA が効きにくい症状である (Non-nekes et al 2015b)。突然、足が出なくなるので、転倒の危険がある。脳血管障害では、四肢が麻痺となり、その麻痺の程度に変動がなければ、歩行できないことを受容する。しかし、すくみ足を示すパーキンソン病者は、問題なく歩ける場合もあるので、すくみ足改善への要求は強い。また、足の前の線などのキューがあると、すくみ足は改善するので、現象として興味深い。

すくみ足が、臨床症状として観察される場合は、パーキンソン病に内在する歩行障害が、突然、代償できなくなるためである。これが、本論文の論旨である。

2. すくみ足の定義

歩こうとしているのに、短時間、一時的に足を前に出すことができなくなること (Bloem et al 2004, Giladi and Nieuwboer 2008, Nutt et al 2011)。歩き出し、あるいは方向転換時や狭いところを通るときに一歩が出なくなる現象 (大熊 2015)。無意識に、自然な歩幅で歩こうとしてもできない状態 (Ianssek and Danoudis 2016)。これの意味するところは、歩行という動作は一連の型にはまった連続動作であるので、普段は無意識に歩行している。しかし、すくみ足があると、歩くためには歩行に意識を向けないといけなくなるということである。すくみ足を示すパーキンソン病者でも、ストレスのない状態では、無意識に歩けるので、この定義は特徴を表すが、定義としてはふさわしくない。すくみ足の定義が曖昧のまま研究をしている論文も多い。

すくみ足は、足という名称がついているが、症状は

足に限定されることはないとする立場もある。その立場では、すくみ足は総称で、様々な運動障害を包含しており、足以外にもすくみは生じ、上肢のすくみと命名している研究もある (Almeida et al 2002, Nieuwboer et al 2009b)。しかし、Almeida らのいうところの上肢のすくみとは、両上肢を体幹の正中線を中心として、メトロノームのリズムに従って閉じたり開いたりする実験を行った場合に、パーキンソン病者の 8% に、その運動が止まってしまう現象を指す。彼らは、それを freezing と呼び、初めて上肢の freezing を観察した研究と報告している。しかし、これは協調運動をしばらく継続していると、それが持続できなくなって止まってしまうことを示しているので、freezing とみなしてよいのか疑問である。また、上肢のすくみというものあまり聞かないし、パーキンソン病者を見ていて、上肢のすくみで日常生活が制限されたという訴えはきかない。彼らは、上肢のすくみについて、パーキンソン病者の訴えないのは、上肢を使用するときは、片方だけを使用するからであるのが理由であると述べている。つまり、歩行のように、両足を協調的に行う日常動作がないからである。つまり、彼らのいうところの上肢のすくみは、パーキンソン病者において大きな問題とはなっていない。

歩行に関して、すくみ足を細分類すると、

- ①歩行開始時に出現するタイプを gait start hesitation
- ②方向転換時をするときに見られるタイプを turning hesitation
- ③閉所や障害物の傍を通過するときのものを tight quarters hesitation
- ④到着目標に接近する時に見られるものを destination hesitation としている (赫と相澤 2022)。

①は歩き出す前、②③④は歩いている最中に起きるので、前者を gait start hesitation、後者を motor block と分類するほうが理解しやすい。研究を行う際、サブタイプに分類せずに、ただ単にすくみ足を観察したとしている研究は条件設定の段階で混同が起きていると考えられる。今後、すくみ足の研究を行う際は、サブタイプに分類して行うべきである (Song et al 2021)。

すくみ足を起こす直前の特徴からのすくみ足を分類すると以下ようになる。

- ①膝震え (trembling in place, shake in place, knee trembling): 足を出そうとしても出せないで、膝を中心として下肢が振戦する (Schaafsma et al 2003a, Moore et al 2008)
- ②すり足歩行 (shuffling forward): 小さい歩幅のすり足で前進する
- ③完全無動 (complete akinesia): 体が全く動かないの 3 種類に分類することもある (Schaafsma et al

2003a, Bloem et al 2004, Nutt et al 2011, Okuma 2014, 赫と相澤 2022)。

Trembling in place は一見、頑張っって歩行を開始しようとしているように見えるが、これはすくみ足が起こる前の異常運動である (Cupertino et al 2022)。なぜならば、すくみ足を代償しようとする場合は、足の遠位ではなく、大腿部などの近位にまず、筋収縮が起こるはずであるが、trembling in place の振戦は足先から始まり、それが大腿部に上行するからである。

定義において、短時間、一時的というのが大切で、基本的な歩行メカニズムは軽度の障害に留まっており、すくみ足を示していないときの歩行は、基本的な歩行システム以外の歩行補助システムで代償可能であるということである。つまり、すくみ足は、歩行に負荷がかかったときに出現する。

3. すくみ足の評価スケール

すくみ足を研究するには、まず、すくみ足の診断と重症度の評価が必要になる。Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) II -13「歩行中のすくみ足」や International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) 3.11「歩行のすくみの割合」があるが、すくみ足を詳細に研究するには不十分である。

Freezing of gait questionnaire (FOGQ) (Giladi et al 2000) は 6 個の質問からなり、初めの 2 つは歩行障害を、それに続く 4 つはすくみ足の重症度を評価する。

- 1: 歩けるかどうか
- 2: ADL に影響するかどうか
- 3: 足が床に張り付いたようになるか
- 4: すくみ足の持続時間
- 5: gait start hesitation の頻度
- 6: 回転時のすくみ足の時間

同研究グループは、すくみ足を診断すること自体が難しいので、すくみ足の典型例をビデオで評価者に提示することにより、すくみ足の診断の標準化を図り、かつ、ビデオ見せた後に介護者やパーキンソン病者本人にすくみ足を評価してもらい新しい方法を提案した (New FOGQ; NFOGQ) (Nieuwboer et al 2009a)。NFOGQ は評価項目を 3 つ増やし、9 つの項目からなっている。しかし、この評価は大雑把で、小さい変化を評価できないと批判されている (Hulzinga et al 2020)。

Martens ら (2018) が開発したすくみ足を包括的に評価できる Characterizing of Freezing of Gait Questionnaire (C-FOGQ) がある。これは日本語版が利用できる (近藤ら 2021)。セクション I から IV からなる。I: すくみ足の有無、頻度、持続、時間帯、服薬や DBS の効果

- II：すくみ足を生じさせる状況についての質問で、方向転換、二重課題（会話しながらの歩行）、注意散漫、gait start hesitation、悪い環境での歩行（狭い通路、部屋が散らかっている、暗所、斜面）
- III：すくみ足を改善させることについてで、過度な集中を避ける（歌を口ずさむ、深呼吸をする、自分の足以外を見る）、矛盾運動（床に引いた線、紐がついたボールを蹴る、階段を登る、メトロノームのリズムに合わせるなど）
- IV：足以外のすくみに付いての質問で、会話、上肢、歩行以外の足のすくみ

4. すくみ足の特徴

4.1. すくみ足が起きやすい条件

無意識の歩行（自動歩行 automatic）ではすくみ足は起きない（Nutt et al 2011）。意識的に歩行するときに、すくみ足は起きる。具体的には、歩行開始時（gait start hesitation）、方向転換時（turn hesitation）、狭いところを通過しようとするとき（tight quarter hesitation, doorway freezing）、目的の場所に着く直前（destination hesitation）、2つのことを同時にしている場合（二重課題）、気が散っている場合、人混み、急いでいるとき、床が滑りやすいとき、セットシフティングの場合などである。臨床で、すくみ足を検出する最も感度の高い方法は、何かをさせながら（二重課題）、同じ場所で体を回転させる（swivel turn）ことである（Snijders et al 2012）。方向転換時は腰を回転させることなく、体全体で回転する‘en block turning style’を呈する（Huxham et al 2008）。さらに、なるべく速いテンポで行わせると、すくみ足の誘発感度が上昇する（Nonnekens et al 2014）。セットシフティングというのは心理学で「反応基準の切り替え」と訳されている機能である。 Wisconsin シンカード分類課題で「赤」と青インクで書かれているカードをインクの色を基準とした場合「青」とそのカードを呼称し、その後、文字の意味をもととした基準で「赤」と混乱なく呼称できるかどうかを検査する試験である。前頭葉連合野の障害で基準を切り替えられず、「青」と前回の反応に固執してしまう現象が生じる（渡邊 2013）。

すくみ足が生じる前に、

- ①歩幅の減少
- ②歩行速度の減少
- ③歩行周期において両足で立っている期間の増加を伴った歩行の安定性の減少
- ④前脛骨筋と腓腹筋の早期収縮（Nieuwboer et al 2004）
- ⑤下腿筋の異常を代償するための大腿二頭筋の過剰な興奮（Cantú et al 2019）
- ⑥矢状面における足関節と股関節の関節可動域制限

⑦骨盤の前傾の減少

が見いだされている（Cupertino et al 2022）。

③に関してはパーキンソン病では姿勢反射障害が生じているので、その代償作用として、歩行周期において両足で立つ期間が長くなると考えられる。

④に関して、連想されることとして Westphal 症候がある。パーキンソン病患者で、足関節を受動的に背屈して前脛骨筋を短縮させると、前脛骨筋肉は弛緩せず、逆に収縮する現象である（平山 1971）。Westphal 現象はパーキンソン病の初期症状と考えられている。パーキンソン病患者は発症初期から、下腿拮抗筋の協調運動障害があると考えられる。

すくみ足が出やすい足、ターンするとき出やすい方向というように、左右差が見出されることもある。これは、パーキンソン病では症状に左右差があるためと思われる。

4.2. すくみ足の罹患率

L-DOPA のハネムーンピリオド期間中でもすくみ足を示すパーキンソン病患者もいるので、軽症も含めればすくみ足を示す患者は多いことが考えられる（Zhang et al. 2021）。しかし、重症になって自力歩行できなくなると、もはや、すくみ足は観察されない。

すくみ足の出現頻度は UPDRS II -13「歩行中のすくみ足」や MDS-UPDRS 3.11「歩行のすくみの割合」で、評価した場合よりも、すくみ足に特化した FOGQ（Giladi et al 2000）や NFOGQ（Nieuwboer et al 2009a）で質問した場合のほうが、すくみ足の頻度が約 50%と 2 倍となっている。

4.3. パーキンソン病以外にすくみ足を示す疾患

パーキンソン病以外にすくみ足を示す疾患としては、脳血管性パーキンソニズムが最も頻度が高く、正常圧水頭症、パーキンソン病以外のパーキンソニズムを示す神経変性疾患などがある。薬剤性パーキンソニズムでは、すくみ足の頻度は少ない（Giladi et al 1997）。しかし、パーキンソン病患者はすくみ足がなければ臨床上、健常者と見分けがつかない歩行をする事も多いが、脳血管性パーキンソニズムや正常圧水頭症では普段の歩行でも、足を左右に広げた歩行で、歩行自体の異常性は明白である。進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症などの非定型パーキンソニズムも同様に歩行自体が異常である。

パーキンソン病では、平衡障害はパーキンソン病の進行期に出現するので、平衡障害はパーキンソン病の診断基準から除外されている。継ぎ足歩行（tandem gait）は平衡機能に依存するので、早期のパーキンソン病では可能であるが、パーキンソン症候群を示す他の変性疾患では早期から障害がみとめられるので、パーキンソン病との鑑別に利用できる（Abdo et al

2006)。

Isolated gait ignition failure という症候群が提案されている (Nutt et al 1993)。これは Marsden のグループが、神経系の障害階層レベルと、歩行障害の型を系統だって分類した研究の中で提案されたものの一つである。低レベルが筋肉疾患などの末梢器官の障害、中レベルがパーキンソン病などの皮質以外の脳疾患、高レベルが前頭葉歩行などの大脳障害である。Isolated gait ignition failure とは、広い意味のすくみ足があるが、平衡障害、認知障害、肢節運動失行、パーキンソニズムがない症候群である。歩行失行、lower half parkinsonism などと呼称されることもあるが、それらの呼称は不適切であると、彼らは述べている。責任部位は前頭葉と基底核を結ぶ白質である。

4.4. すくみ足はパーキンソン病においてパーキンソニズムとは独立した症状である

すくみ足は、パーキンソン病の三大症状に収斂するのかどうかという疑問がある。MDS 診断基準 (Postuma et al 2015) では、パーキンソニズムの定義は、運動緩慢プラス静止時振戦か筋強剛のどちらか、または両方がみられるものである。姿勢障害がパーキンソン病の診断基準から除外されたように、すくみ足が初期症状として出現する場合は、進行性核上性麻痺などの他の疾患を考えるべきである。すくみ足は無動と考えている論文も少数あるが、すくみ足はパーキンソニズム (寡動、振戦、筋強剛) と相関しない (Giladi 2001, Bartels et al 2003, Macht et al 2007)。自験例でも L-DOPA がよく効いていて、パーキンソニズムの三大症状が出現していない症例でも、重度のすくみ足を示す症例も少なくない。

純粹無動 (Pure akinesia) という病名が本邦から提案されたが (今井と檜林 1974)、欧米では primary progressive freezing of gait (Achiron et al 1993, Factor et al 2002) や pure akinesia with gait freezing (Elkouzi et al 2017) という診断名がそれに相当する。これは経過の長い非定型パーキンソニズムに相当するが、そのほとんどの症例は、進行性核上性麻痺の一型 (PD-PSP) と理解されている。また、被殻黒質ルイ体萎縮症のケースも報告されている (Elkouzi et al 2017)。すくみ足を伴った純粹無動症 (pure akinesia with gait freezing) では、無動は示すが、寡動はない。つまり、パーキンソニズムである寡動は示さない。すくみ足を伴った純粹無動における無動はパーキンソニズムにおける寡動の最重症である無動とは異なる (Elkouzi et al 2017)。

しかし、Bartels ら (2003) は、オフのときのすくみ足の出現は、パーキンソン病のどの症状とも相関していないが、オンのときのすくみ足の出現は構音と

書字の障害と相関していたという。そして、L-DOPA はすくみ足を有意に改善し、それは、振戦と構音障害の改善に相関していたという。つまり、L-DOPA 反応性のすくみ足は振戦と機序が共通しているということである。しかし、振戦があるとすくみ足になりにくいというコホート研究もあり、判然としない。すくみ足は足に出現する振戦で、振戦の周波数で歩行できるはずはないので、すくみ足という症状になるという仮説がある。この仮説に従えば、L-DOPA 反応性のすくみ足は、振戦が改善したのが、その機序であると言えるが、交絡因子の可能性はある。

すくみ足を起こす根本原因はパーキンソン病と同様に黒質線条体にある。パーキンソン病の初期ですくみ足が起きないのは、パーキンソン病では代償系が完全に機能していて、臨床症状としてはすくみが出現しないためである。すくみが初期から出現する非定型パーキンソニズムは黒質線状態以外の系も障害されており、そのため、代償が効かずすくみ足が症状として出現すると考えられる。つまり、すくみ足を起こす根本的な部位はパーキンソン病と同じであるが、大脳皮質等が代償するので、症状としてすくみ足が出現する場合は、線条体の変性が重度になり、代償系が代償しきれなくなった場合や、線条体の変性が重度でない場合は、代償系自体の障害で、歩行異常を代償しきれなくなった場合である。パーキンソニズムを生じる系でなく、大脳皮質などの代償系の機能不全がすくみ足出現に関係しているので、臨床症状としてのすくみ足は、パーキンソニズムには収斂しない。

5. 歩行の生理学

すくみ足は歩行異常であるので、歩行について考察する。異常歩行を論じる前に正常歩行の中枢性制御について概観する (河島 2010)。中枢神経制御による歩行調節の機序として必要なのは、注意機能 (attention) と自動歩行機構 (automatic movement, motor set) である (Ianssek and Danoudis 2016)。注意機能は前頭葉等が司り、自動歩行機構は central pattern generator (CPG) とそれを調節する歩行中枢で行われる。

5.1. Central pattern generator

除脳ネコの研究から、脊髄に歩行を誘発、制御する機構があることが見いだされ、central pattern generator と命名された。CPG は、中枢パターン生成器、パターン発振器、リズム生成機構などと訳されるが、central pattern generator と英語をそのまま和訳せずに言う場合が多い。歩行パターンとそのリズムを自律的に形成する中枢神経部位である (Rossignol et al 2006, Steuer and Guertin 2019)。その部位自体がペースメーカーリズムを持っているが、実用的な歩行には

筋紡錘などからの感覚入力や上位中枢からの入力が必要である。その機能は、歩行リズムの形成、伸筋と屈筋の協調、左右の四肢の協調運動を行うことなどである (Kiehn 2006)。CPG は脊髄の全長に沿って存在し、リズム形成部位は脊髄の吻側優位に存在している。同側のレンショウ細胞や Ia 介在ニューロンがリズム形成運動神経を制御している。左右の協調運動を司る神経ネットワークは髄節内ならびに髄節間の交連ニューロンからなる。

CPG へは、歩行中枢からの間接的な入力がある。歩行中枢は脳幹網様体の細胞群に接続し、そして、網様体脊髄路は、脊髄全長に渡って CPG と考えられている前角の介在ニューロンや交連ニューロンに投射する。網様体脊髄路は体幹四肢の協調運動に関与する。一方、皮質脊髄路は目的指向型の巧緻運動に関与する (松山と佐々木 2015)。

運動系には、機能的に、体幹や四肢の近位筋からなる姿勢制御を司る内側運動制御系と、四肢の遠位筋を用いた巧緻運動を行う外側運動制御系の 2 つに分類される (Kuyper 1981, 高草木 2009)。解剖学的には前者は脳幹脊髄下行路と前皮質脊髄路からなり、後者は外側皮質脊髄路からなる。脳幹脊髄下行路は網様体脊髄路、前庭脊髄路、視蓋脊髄路からなる。

完全対麻痺患者を硬膜外刺激することにより歩行様運動を惹起することができた実験 (Dimitrijevic et al 1998)、新生児の原始歩行に関する実験、脊髄損傷患者における知見、脊髄反射を指標にした実験などから、ヒトでも CPG は存在していると考えられている (小宮山 2010)。

CPG のリズム形成の機序として、half-center 仮説というものがある (Graham-Brown 1911)。自動能を持った神経が 2 セットあり、例えば、主動筋と拮抗筋をコントロールする場合は主動筋が収縮すると、拮抗筋が弛緩するという自動能を形成し、右の主働筋が収縮すれば、左の主働筋は弛緩するといったように機能するとリズム形成できるというものである (reciprocal inhibition)。CPG は介在細胞のネットワークにより構成され、CPG の主要な構成要素は屈曲反射を媒介する介在細胞群である (Rossignol et al 2006, 高草木と松山 2010)。興奮性ニューロンはリズムを発信し、抑制性ニューロンはその出力を調節している。これは、興奮系からなる錐体路が運動を駆動し、抑制系からなる錐体外路がそれを調節することに類似している。

トレッドミルを使用した実験で、片方の脚は前進し、他方の脚は後進することができた (Choi and Bastian 2007)。つまり、CPG は左右の脚を協調させ、生理的な実態を伴った前進や後進ができるだけでなく、片方だけ、独立して歩行パターンを形成することができる

(Yang et al 2005, Choi and Bastian 2007)。CPG は歩行という複雑であるがパターン化している運動における筋収縮のハーモニーを自律的に行っている。適応機能も備えており、傾斜など外部の歩行環境が変化すると、自動的 (不随意) に歩行パターンを調節できる。

CPG は歩行以外に、嚙下、呼吸リズム、咀嚼などにも関与しているという考えがある (Steuer and Guertin 2019)。

ヒトも動物と同様の姿で膝這い (creeping) する。その時も、手足は交互にリズムカルに自動的に動かすことができる。ヒトも動物と同様に上肢 (前足) に対応する CPG は存在しているのだろう。椅子に座って、上肢をテーブルにおいて、交互に伸展屈曲させるとパーキンソン病者では、片側の腕の交互運動が止まってしまう場合がある。これを Nieuwboer らは上肢の freezing と呼んでおり、その症状とすくみ足の出現とは関連しているとのことである (Nieuwboer et al 2009b)。個人的には、上肢の模倣性連合運動が誘発されるためレシプロカルな運動ができなくなってしまうためと考えている。

5.2. 歩行中枢 (locomotor region)

CPG を調節する上位の歩行中枢が見いだされている。それらは、電気刺激すると歩行運動が誘発できる神経細胞の集まりや、神経線維の集まりとして同定された (松山と佐々木 2015)。現在、以下の 3 つの歩行中枢が見出されている。

- ①視床下部歩行 (誘発) 野 subthalamic locomotor region (SLR) (Hinsey et al 1930)
- ②中脳歩行 (誘発) 野 mesencephalic locomotor region (MLR)
- ③小脳歩行 (誘発) 野 cerebellar locomotor region (CLR) (Mori et al 1999)

それぞれの歩行野は網様体脊髄路ニューロンを介して、脊髄の CPG に出力している。

視床下部歩行野は外側視床下部に位置しており、ネコでは、同部位の刺激により、周囲を警戒しながら、ゆっくり歩きだすという (Mori et al 1989)。視床下部は食欲中枢が存在するので、捕食と関連した行動かもしれない。

中脳歩行野は、脚橋被蓋核背側、楔状核、下楔状核からなっており、特に脚橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus : PPN) が重要である (Snijders et al 2016)。PPN は延髄網様体に投射し、網様体脊髄路を経て CPG を賦活している (井関と花川 2010)。歩行するにはリズム形成と同時に、屈筋と伸筋、そして、左右の下肢の筋緊張の調節が必要である (高草木と松山 2010)。橋被蓋の小さな脳梗塞の症例で、運動麻痺はないのに、歩行が不可能となった症例から、ヒト

でも同部位が中脳歩行野に相当すると考えられている (Masdeu et al 1994)。電極を埋め込んだネコにおいて、中脳歩行野の背側被蓋野を刺激するとネコの後ろ足の支持が減少し、座り込んで、最後は寝転んだ。腹側被蓋野の働きは、背側被蓋野と逆で、立ち上がり、歩いた。さらに同部位の強刺激では、走り出し、障害物を避けた (Mori et al 1989)。

小脳歩行野は小脳室頂核の交差性出力線維であるラッセル鉤束の小脳正中交差部にあたる (Mori et al 1999, 2000)。運動の出力コピーと、運動した結果生じる関節位置覚と前庭系からの入力とを比較して、姿勢制御と運動学習に関与している (井関と花川 2010, 河島 2010)。

5.3. 自動歩行機構以外の中枢性歩行制御系

中枢神経制御による歩行調節機序として必要なのは、注意機能 (attention) と自動運動 (automatic movement, motor set) の2つである (Ianssek and Danoudis 2016)。

一方、高草木は、運動制御として3つの階層を想定している (高草木 2013)。最も下部は「定型的・自動的運動パターン」で、無意識な歩行を行い、脳幹と脊髄が司る。次は、逃避行動などの運動自体は無意識に行われる、決まりきった定型的な運動を示すもので、大脳辺縁系-脳幹反射と呼ばれるものである。これは、Ianssek と Danoudis にはない視点である。最後は、大脳皮質に由来する随意運動である。自動運動 (automatic movement) とは運動する際にどのように動かしたらよいか考えないで、自然と行う事ができる運動のことを指す。歩行自体は自動運動であるが、歩行の開始や外界の状況により歩行状態を変化させなければならない時には、大脳皮質からの司令が必要である。Gait start hesitation を例に挙げると、歩行開始は大脳皮質からの司令が必要であるので、gait start hesitation は大脳皮質が責任病巣である。パーキンソン病では、大脳基底核の障害により、視床皮質路の機能不全に陥って、潜在的な歩行障害が存在している。しかし、注意等を制御する部位は機能しているので、臨床症状としてのすくみ足は明らかではない。大脳の障害が重畳したり、外界の情報の量が過剰で大脳皮質では処理しきれなかったりする場合には、臨床症状として gait start hesitation が出現する。

6. パーキンソン病における歩行障害

歩行の解析として歩容、歩行速度、歩行リズムの変動性、左右の対称性、姿勢制御異常の有無などを評価するが、パーキンソン病ではこの全ての領域において異常が認められる (Peterson and Horak 2016b)。歩行速度が遅い。歩幅 (ストライドやステップ) が短く、かつ、変動する (Schaafsma et al 2003b)。遊脚期 (swing

phase) が短く、立脚期 (stance phase) が長い。歩行中の両脚接地時間 (double support duration) が長いことが挙げられる (武澤ら 2010)。異常歩行時には、異常に対する代償作用が存在する。歩行の要素に複数の異常がある場合、ある異常は別の異常の代償である可能性がある。例えば、筋力低下がある場合、歩幅を狭くすることで筋力低下を代償する。つまり、筋力低下と歩幅狭小という2つの異常が存在するのではなく、異常は筋力低下だけである。

7. すくみ足の危険因子

危険因子の研究を解釈する場合、研究方法として前向きコホートにより、すくみ足を発症する前のパーキンソン病者は、ある症状が多かったという信頼性のある研究であるのか。それとも、症例対照研究のように、すくみ足を示しているパーキンソン病者はある症状を併発する割合が高いという研究なのであるか判断しなければならない。当然ながら、前向きコホートの信頼性が高い。

また、交絡因子の問題がある。罹病期間が長い、L-DOPA 服薬量が多い、アゴニストなどの併用薬がある、運動症状が重篤であるなどを多変量解析ですくみ足との関連性を統計処理するが、罹病期間が長い者は、L-DOPA の服薬量が多くなるし、併用薬も多くなる。また、認知症、遂行障害などパーキンソニズム以外の症状や画像での所見があることも、初期から存在すれば、非定型パーキンソン病であるので、純粋なパーキンソン病におけるすくみ足の予言因子ではない。もっともらしいのは運動症状の変動が大きいことであると思う。

7.1. 性 差

すくみ足の危険因子は男性という報があるが (Macht et al 2007, Kim R et al 2018, 2019)、性差は認めなかったという報告も多い (Giladi et al 2001b, Ehgoetz Martens et al 2018b, Ou et al 2018, Banks et al 2019)。個人的には性差は存在しないと思っている。

7.2. 発症年齢、加齢

高齢発症は危険因子である (Factor et al 2014, Zhang et al 2016)。高齢発症のパーキンソン病は進行が速い。すくみ足の発現は加齢に伴い相対危険度が高くなる (Prange et al 2019)。

7.3. 罹病期間

長期の罹病期間はすくみ足の危険因子である (Giladi et al 1992, 2001b, 2001c, Macht et al 2007, García-Ruiz et al 2012)。一方、すくみ足に L-DOPA の効果があるパーキンソン病者は罹病期間が長い (Factor et al 2014)、つまり、若年発症のパーキンソン病者は、L-DOPA の効果が良好である場合が多い。その

ようなパーキンソン病者は進行が緩徐で、いつまでもL-DOPAが効くことと関係があると思われる。パーキンソン病は、振戦優位型、それ以外というようにサブタイプに分かれるので、パーキンソン病として一括りにして有意差が出ない場合は、サブタイプ解析をするべきと思うが、症例数が少ない研究が多い。

初期の論文に、すくみ足はパーキンソン病が進行したために生じる症状ではない。L-DOPA長期投与の有害作用であるとしたものがある (Ambani and van Woert 1973)。L-DOPAの効果は逆U字型であり、高用量でおこるすくみ足は中毒症状の場合がある。十分量のL-DOPAを投与されているパーキンソン病者において、午後が生じるオフ症状はL-DOPAの中毒症状である可能性が高いと思っている。

7.4. 早期の歩行障害

早期の歩行障害が危険因子と報告されている (Giladi et al 2001c, Ou et al 2018)。上肢からの発症の場合は、将来のすくみ足の併発は少ない (Giladi et al 1992, Hall et al 2014, Prange et al 2019)。これは、初発部位が症状の重篤な部位となるのは当然と思われる。下肢に筋強剛が優位な場合、下肢に連合運動が誘発される場合などは、すくみ足を生じやすい。

7.5. 体軸症状の存在

体軸症状 (axial symptoms)、具体的には姿勢安定性の低下が危険因子と報告されている (Giladi et al 1992, Schlenstedt et al 2016)。

7.6. 症状の変動

症状の日内変動はすくみ足の危険因子である (Forssaa et al 2015)。症状の日内変動は、初期には出現しない。L-DOPAの吸収などに問題が生じたり、ドパミン神経系の障害が進行したりした症状である。

7.7. 高次機能障害

L-DOPAが効かないすくみ足を示すパーキンソン病者は、Judgement of Line Orientation Testで評価すると視空間認知障害、ならびに遂行障害を示す (Factor et al 2014)。狭いところを見るだけで、すくみ足が出現することは視空間認知障害があるためである (Cowie et al 2010, 2012, Almeida and Lebold 2010, Nantel et al 2012)。

前頭葉の機能をみる Frontal Assessment Battery や言語流暢性試験 (Verbal Fluency Test) は同じパーキンソン病者でもすくみ足を示す者の得点が低い (Amboni et al 2008, Okuma 2014, Gilat et al 2018)。遂行障害がすくみ足の原因と考える説もある (Amboni et al 2008, Heremans et al 2013, Spildooren et al 2010)。参照: Judgement of Line Orientation Test

紙の上に、180度用の分度器が描かれており、18度ずつの線が11本あり、扇の骨部分のように配置さ

れて、左から右に1番から11番まで番号が振られている。その脇に角度を持った2本の線があり、この2本の線分はそれぞれ何番に相当するか答えるテストである。視空間認知能力のチェックができる。右頭頂葉がその責任部位と考えられている (Wikipedia)。

7.8. 精神障害の合併

幻覚、うつ、不安 (Herman et al 2019)、うつ (Zhang et al 2016) がすくみ足の危険因子と報告されている。幻覚の責任部位は不明であるが、うつや不安は情動であるので、大脳辺縁系が責任部位である。すくみ足を示すパーキンソン病者では、大脳辺縁系と線条体の神経連絡に異常が認められている (Ehgoetz Martens et al 2018a)。大脳辺縁系 (扁桃体) から線条体への入力が過剰で、それが原因で前頭頭頂葉から線条体への入力が抑制されている。そのため、すくみ足を生じるのではないかと推定されている (Gilat et al 2018)。

すくみ足を示すパーキンソン病者は、現時点では、眠気、レム睡眠異常、うつ、不安を示す。しかし、予言モデルでは遂行速度低下、学習力低下と眠気が、将来すくみ足を示す危険因子であった (Banks et al 2019)。

7.9. 認知症

認知症はすくみ足の確立された、独立した危険因子である (Zhang et al 2016, Kim R et al 2018, 2019)。逆に、すくみ足を示すパーキンソン病者は、将来、認知症になる可能性が高い (Scholl et al 2021)。大脳皮質が障害されるとすくみ足を誘発しやすいということである。レビー小体型認知症は認知症が先発したパーキンソン病と考えられる。レビー小体型認知症は、発症時から、パーキンソン病よりもすくみ足の出現率が高く、前向きコホートで観察しても、5年以内にほとんどすべての患者がすくみ足を示すようになる (Palermo et al 2019)。すくみ足の発症に関して、大脳皮質の影響は大きいだろう。田舎暮らし、低い教育歴が中国のコホート研究によって危険因子として見出されている (Zhang et al 2016) が、これら2つは、認知症の危険因子であるので、認知症に包含して良いと思われる。

7.10. 右脳の障害、左右差

すくみ足は、右大脳半球の障害で起きるという説 (Bartels et al 2006) があるので、左半身に障害が強い場合はすくみ足が出現しやすいのかもしれない。MRIによる研究で、すくみ足を示すパーキンソン病者では、PPNと連絡している白質神経束が右で少なかった (Fling et al 2013, Canu et al 2015, Peterson et al 2015, Youn et al 2015) という。PPN-DBSでは、右側の脚橋被蓋を刺激したほうが効果的であるという報告もある (Lam et al 2015)。歩き始める直前に、左右どちら

の足を先に前に出すか、指示するタスクにおいて、健常者とすくみ足を示さないパーキンソン病者は、指示が左右どちらであれ、踏み出そうとする足は決まっている (Okada et al 2011a, 2011b)。しかし、すくみ足を示すパーキンソン病者では、左右どちらを先に出すか、バラバラである。内在的な運動イメージ (motor set) の障害があると想像される。普通、右利きのヒトの立ち足は左であり、歩き始めるときは、右足を前に出す。つまり、体のバランスを取る左足の障害が起こると、すくみ足が生じやすいということである。すくみ足を示すパーキンソン病者は下肢のリズム異常に左右差があるが、上肢のリズム異常症には左右差はなかったという (Plotnik et al 2005)。すくみ足を示すパーキンソン病者では、右の扁桃核と右の被殻の神経線維の結合が高くなっていることが報告されている (Gilat et al 2018)。そのため、障害されている被殻に扁桃核から多量の入力があり、そのため歩行に関係する右前頭葉と右線条体の結合が弱まってしまうと考えられている。

解剖学的に、注意ネットワークは背側注意ネットワークと、腹側注意ネットワークからなる。腹側注意ネットワークは背側注意ネットワークを補助しており、右脳に偏在している。右脳が障害されると、右にしか存在しない腹側注意ネットワークが障害され、注意機能が低下し、すくみ足代償系の機能不全となり、すくみ足が臨床的に明らかになるとも考えられる。

反対に、MRIで灰白質の量を比較した研究で、すくみ足を示すパーキンソン病者は、すくみ足を示さないパーキンソン病者や健常者と比べて、左下前頭回、左中心前回、左下頭頂回の萎縮が目立ったという報告もある (Kostic et al 2012)。また、すくみ足を示すパーキンソン病者は、すくみ足を示さないものに比べて、左尾状核のDAT集積が低下していたという報告もある (Steidel et al 2001)。

すくみ足の出現には大脳半球の左右差が影響しているとの考えがある (Giladi et al 2018, Pozzi et al 2019)。ドパミン神経系は基本的に同側支配である。パーキンソン病では黒質のドパミン神経細胞の変性の程度に左右差がある。大脳皮質と視床間、そして、大脳皮質とPPNの神経伝達に左右差があり、歩行のリズムが障害され、すくみ足が出現するとも考えられる (Fling et al 2013)。また、前補足運動野は尾状核との線維連絡に著明な左右差がある。

7.11. その他の症状

振戦が初発の場合は、将来のすくみ足の併発は少ない (Giladi et al 1992, Hall et al 2014, Prange et al 2019)。振戦が初発、振戦優位型のパーキンソン病はそうでないタイプに比べて進行が緩徐で良性である。そのため、

将来、すくみ足を示しにくいと考えられる。症状の両側の存在はすくみ足の危険因子である (Prange et al 2019)。これは、非定型的パーキンソン病の特徴である。

7.12. パーキンソン病治療薬

232人のパーキンソン病者を12年観察したコホート研究において、高用量のL-DOPAは危険因子であった (Forsaa et al 2015)。中国の3年の前向きコホート研究でも、L-DOPAの1日量が多いとすくみ足になりやすい (Zhang et al 2016)。逆に考えると、高用量のL-DOPAが必要ならば、重症であるということである。これは、交絡因子であろう。

ドパミンアゴニスト使用は危険因子である (Giladi et al 2001c, Macht et al 2007, Nonnekes et al 2015b) という報告と、保護因子であるという報告がある (Nonnekes et al 2015b, Zhang et al 2016)。COMT阻害薬は危険因子であるらしい (Macht et al 2007)。

7.13. 検査所見

前頭葉の白質病変 (MRIでのwhite matter hyperintensity) は、すくみ足の危険因子である (Kotagal et al 2014, Arena et al 2016, Chung et al 2019)。白質病変の意義付は不明であるが、何らかの機能障害は存在していると考えられている。すくみ足を示すパーキンソン病者は白質の線維連絡の障害があるというトラクトグラフィーの結果とも一致する (Vercruyssen et al 2015)。

¹³¹I-ioflupaneによるSPECT (DAT-SCAN) で、線条体の値が減少していれば、すくみ足になる可能性が高いという後ろ向きコホート研究がある (Kim R et al 2019)。つまり、ドパミン神経系の変性が強ければ、すくみ足になる。これから、すくみ足の機序として、黒質線条体ドパミン神経系の変性は必須であると考えられる。

脳脊髄液中の α -シヌクレイン量は、すくみ足の発症予言にはならなかったが、アミロイドA β 1-42の低濃度は良いマーカーとなった。髄液中のアミロイドA β 1-42の低濃度はアルツハイマー病と関係しているので、認知症を伴うことのマーカーであるならば、他の臨床研究と一致する。

8. すくみ足に関連・類似した症状

Festination (神経学用語集では加速運動) とは歩行中に、歩くリズムがどんどん速くなり (cadence, ケイデンス, 歩行率の上昇), ついには物理的に足が前に出せなくなり、転倒してしまう症状である。歩行では、体の重心を前方に傾け、それを駆動力として前方に歩く。しかし、実際に足を振り出す距離が、本来必要とする距離よりも短いと、体を支えることができる限界を超えてしまうことが、転倒の原因である。Fes-

tionation の原因は2つに分けられる。一つはシークエンス効果によるもの、もう一つは平衡障害による前方への重心の過剰な移動である (Nonnekes et al 2019)。シークエンス効果とは、歩行しているとだんだん歩幅が減少する症状である (Iansek et al 2006)。研究者によっては、シークエンス効果をすくみ足の一種とみなしている (Nonnekes et al 2019)、すくみ足の研究を混乱させている原因のひとつである。シークエンス効果は、上肢における小字症と類似している症状で、両者は併存する (武澤ら 2010)。一方、小刻み歩行は歩幅が狭いが、その歩幅は一定である歩行様式であるので、両者は厳格に区別しなければならない。シークエンス効果の機序として、淡蒼球内節から補足運動野と運動前野に伝えられる motor cue が少しずつ遅延してしまうという仮説がある (Iansek et al 2006, Morris et al 2008, Bekkers et al 2018)。類似している用語に motor set というものがある。これは、運動を行う際に、その運動を行うためには、どの筋肉をどのように動かせばよいかの計画書のようなものである (Iansek et al 2006)。Motor cue は、motor set が細かく決めている各手順のことで、motor cue は順序よく、時間通りに各脳部位に伝えられないといけな。平衡障害は pulsion という言葉で表され、パーキンソン病者では、後ろに倒れやすい (retropulsion)。

Motor block とは歩行開始ではなく、歩行中にすくみ足が生じることをいう。パーキンソン病者はそれぞれ固有の歩幅というものがあるが、その歩幅が小さいとシークエンス効果を生じさせてしまう。そして、シークエンス効果が生じると、徐々に歩幅は小さくなり、motor block となり、歩行はできなくなってしまう。Motor block は、シークエンス効果のあるパーキンソン病者にだけ生じる (Chee et al 2009)。

下肢ジストニアは一見、すくみ足に似ているが、前歩きよりも後ろ歩きが上手であるという報告がある (梶 2015)。

足先に線を引くなどすると、すくみ足が改善することは、kinésie paradoxale (神経学会用語集では矛盾性運動) として有名である (南雲と河村 2006)。床に線を引いたり、メトロノームのリズム聞かせたりすることをキューという。無意識歩行が障害されたパーキンソン病者で、キューを利用することにより、意識下の歩行メカニズムを起動することができる。そのことにより、歩行が改善するのがキューの効果と考えられている。しかし、すくみ足が進行するとキューの効果は消失する (Yanagisawa et al 2001)。

歩行失行 (gait apraxia) とは、臥位で診て、歩行困難を来すほどの下肢の運動麻痺や感覚障害、あるいは協調運動障害がないのにも関わらず、また、起立が

可能であるのに、歩行の目的に沿った適切な足の機能が衰退し、あるいは、消失した状態である。即ち、起立と歩行とで運動機能に乖離がみられる失行と成書では述べられている (平山 2006)。しかし、Nutt らは、gait apraxia という用語は、歩行異常を分類する際、症候学的にも、機序的にも不適切であり、frontal disequilibrium, isolated gait ignition failure, frontal gait disorder の用語の使用を提案している (Nutt et al 1993, Elble 2007)。一般的に失行とは、大脳皮質障害による高次機能障害である。パーキンソン病におけるすくみ足は大脳基底核障害が原因で、大脳皮質による代償が効かなくなって臨床症状として出現する。つまり、大脳皮質には歩行に関する機能が局在している。以上より、私見であるが、歩行失行という高次機能障害は存在すると思っている。さらに、その責任部位として、補足運動野を推測している。

9. すくみ足の研究方法

被験者設定の問題がある。パーキンソン病者のうち、すくみ足の有無で比較した研究がほとんどである。しかし、すくみ足の有無はどのように判断するかは、重要な問題である。全くすくみ足が、自覚的にも、神経学的診察上も観察されないパーキンソン病者から、歩くときは必ずすくみ足を伴う重症のパーキンソン病者まで存在し、その間は全てグレーゾーンである。パーキンソン病者において、視診ですくみ足がないと思われる者も、筋電図などの感度が高い方法で評価すれば、全員にすくみ足を見出すことができるかもしれない。もしそうならば、自覚症状で2群に分けた場合、すくみ足を示すパーキンソン病者とない者の差はすくみ足を代償している機能がきちんと働いているか否かを観察していることになる。その前提として、すくみ足を示すパーキンソン病者も示さない者も、パーキンソン病としての病理は同じであることが必要条件である。

また、健常者とすくみ足のあるパーキンソン病者を比較すると、見出した差はパーキンソン病の異常ということになり、どれがすくみ足の機序なのかかわからない。

9.1. 歩行分析

椅子から立ち上がるときは、先ず体の重心を前方に移動させ、その後に足が前方にでる。そのため、他人が、立ち上がろうとする人の頭を後方に押して、重心の前方への移動をできないようにすると、いくら足を前方に出しても立ち上がることはできない。歩行も同様で、重心が前方に移動すると、その移動度により、足が大きく踏み出されたり、小さかったりする。すくみ足は、重心の移動に伴う、足の踏み出しが障害され

た状態である。姿勢反射とは、体に生じた重心移動により転倒しないようにする機序である。

歩行における計測可能な変数は時間によるもの、空間によるものに分類される。前者は最大加速度、方向転換時間、歩行速度など、後者は、歩容、歩幅などである。

歩行検知するセンサーとしては、加速度計、ジャイロスコープ、圧力センサー、筋電図、脳波、皮膚電気抵抗測定、角度計、テレメーター、カメラを利用したモーションキャプチャーがある。

すくみ足の機序を分析するには、すくみ足になる直前の特徴を発見しなければならない。しかし、すくみ足が起こる直前の症候はすくみ足に他ならず、すくみ足になる数秒前の歩行状態は典型的なパーキンソン病の歩行状態に過ぎない (Pardoel et al. 2019)。さらに、典型的なパーキンソン病の歩行からすくみ足に移行する僅かな時間の動きを観察すると、その動きの変化には個人差があり、かつ、一人のパーキンソン病者でもその動きの変化は同じではないという。そのため、すくみ足をセンサーで感度も特異度も高く検知するのは難しいという (Delval et al 2015)。

9.2. 画像検査 (Bharti et al 2019)

解剖学的に脳萎縮や白質神経系経路の異常を観察した研究と、機能的MRI (functional MRI : fMRI) や核医学検査により、機能異常に焦点をあてた研究が存在する。共通して、歩行に関係する大脳皮質と基底核の異常が見出されている (Fasano et al 2015b)。

9.2.1. MRI

コホート研究において、両側の尾状核が萎縮していたパーキンソン病者が、将来、すくみ足を発症した (Herman et al 2014)。尾状核は前頭前野からの入力が多い。すくみ足を示すパーキンソン病者では、前頭前野の機能低下が報告されているので、この結果はよく一致する。

すくみ足を示すパーキンソン病者では、頭頂葉が萎縮していた (Herman et al 2014, Rubino et al 2014, Brugger et al 2015)。すくみ足の重症度が上がれば上がるほど、前頭頭頂葉皮質の萎縮の程度は強くなる (Kostic et al 2012)。すくみ足は楔部、楔前部、舌状部、つまり、後部内側大脳皮質の萎縮と関連している (Tessitore et al 2012)。楔前部は身体図式に関係しているといわれている。身体図式とは身体に関わる潜在的な知覚の枠組みで、感覚系の入力があまなくても、体の姿勢の状態を感知できる能力のことである (石田 2012)。また、楔前部は、後部帯状皮質、内側前頭前野、角回とでデフォルトモード・ネットワークを形成している。すくみ足を示すパーキンソン病者では、デフォルトモード・ネットワークと他のネットワー

クとの関係の異常が報告されている (Yu et al 2021)。デフォルトモード・ネットワークは認知に関係しているシステムで、アルツハイマー病において、その異常が見出されている (Buckner et al 2008)。PPN と連絡している白質神経束が右で少なかった (Fling et al 2013, Canu et al 2015, Peterson et al 2015, Youn et al 2015) ことから、すくみ足は神経経路の異常がその原因である可能性がある。

9.2.2. fMRI

安静時に撮影した研究と、タスクを負荷して撮影した研究がある。神経活動が高まると局所の血流が増加する。それを間接的神経活動として評価する。約5秒のタイムラグが存在する。

安静時 fMRI 検査では、同期する部位を見つけ、すくみ足を示すパーキンソン病者に特徴的なデフォルトモード・ネットワークを見出すことが方法論となっている。すくみ足を示すパーキンソン病者では、脳梁膨大後部皮質と左被殻との結合性の増加が見られた (Potvin-Desrochers et al 2019)。脳梁膨大後部皮質は記憶の重要な部位である。また、視床・淡蒼球外節と視覚野との結合の増加が認められた (Potvin-Desrochers et al 2019)。すくみ足を示すパーキンソン病者では、補足運動野と中脳歩行野との結合の増強、補足運動野と左小脳との結合の増加 (Fling et al 2014)、線条体内部における結合低下、尾状核と上側頭葉との結合低下、背側被殻と楔前部との結合増強を認めた (Vervoort et al 2016)。補足運動野と背外側前頭前野 (ブロードマン9野)の血流低下(灰白質の萎縮と相関) (Zhou et al 2018) などが報告されている。

安静時 fMRI での同期性により結合性を調べると同時に、diffuse tensor imaging (DTI) により、物理的に結合性を見た研究では、前頭葉とPPNとの線維連絡の異常を主として、様々な部位の異常が見出されている (Wang et al 2016)。

次にタスクを負荷した研究では、実際に歩行させてMRIを撮影することはできないので、次善の策を考え、工夫して実験を行っている。実際はMRI装置の中にいるのであるが、すくみ足を起こしやすい場面を被験者に想像してもらい fMRI を撮影する、すくみ足を起こしやすい場面のバーチャルリアリティを見ながら撮影する、そのバーチャルリアリティを見ながら仰臥位でペダルを漕いでもらおうといった歩行想像 (井関と花川 2010) を行わせている。

別種のタスクとして、すくみ足を誘発しやすい2つのタスクを同時に行わせる、指タップをする、絵を描かせて fMRI を撮影した研究がある。

すくみ足を起こしやすい場面を被験者に想像してもらおうと、右帯状回と右上頭頂回の機能低下と中脳歩行

野の活動上昇を認めた(Snijders et al 2011)。バーチャルリアリティを見ながらfMRIを撮影したところ、すくみ足を示すパーキンソン病者は同側大脳半球内で、認知コントロールネットワークと基底核ネットワークの同期不全が観察された(Shine et al 2013b)。パーキンソン病では認知系を利用して、障害された基底核が中心的役割を担う自動歩行系を代償して歩く。この研究結果は、認知系による歩行制御の代償ができないと、すくみ足になってしまうと解釈できる。フットペダルを使いながら、そして、そのフットペダルを踏むと廊下のバーチャルリアリティが実際に動くような設定にした条件で、fMRIを撮影した研究において、すくみ足を示すパーキンソン病者の機能結合を、オン状態のときとオフ状態とを比べた。入り口が近づくと、フットペダルを踏む潜在時間が延長した。その時、fMRIを撮影すると前補足運動野と視床下核の機能的結合(ハイパー直接路)が減少していた(Matar et al 2019)。フットペダルを踏んで、90度のカーブを曲がるバーチャルリアリティを、すくみ足を示すパーキンソン病者に見せたところ、視覚野の活動が増加した。また、前頭葉下部(下前頭回)の活動亢進が検出された(Gilat et al 2015)。これら2つの研究は、最も実際に近い歩行想像と考えられ、その結果は興味深い。すくみ足が、出現したとき変化した脳部位は、すくみ足の責任部位かもしれないし、代償作用の責任部位かもしれないが(Potvin-Desrochers et al 2019)、尾状核、視床、淡蒼球内節の機能低下はすくみ足がなくても存在しているが、すくみ足が出現するときだけ大脳皮質の機能低下が起こることから、一次的にすくみ足を起こすのは大脳基底核系で、代償系は大脳皮質であると考えられる(Shine et al 2013a)。Gilat等は、同様の方法で、すくみ足のあるパーキンソン病者で、すくみの重症度は、認知に関係する前頭葉と情動に関係する辺縁系との同期の増加と関係している。さらに、すくみ足のあるパーキンソン病者の代償機構が働いて正常にペダルを漕げるときは、被殻と前頭葉+辺縁系との同期がなくなっていることを報告した(Ehgoetz Martens et al 2018a)。つまり、すくみ足の代償系は前頭葉等が関係していることを示した。

9.2.3. 核医学検査

Hanakawaらはパーキンソン病者にトレッドミルのベルトに横線を引いて運動させた場合、kinésie paradoxaleが生じ、歩幅が増加して、歩行速度が増加することを示した。SPECTを利用して、健常者に比べて減少していた右外側補足運動野の血流が、横線という視覚キューにより、健常者と同じレベルにまで回復したことを示し、kinésie paradoxaleの責任部位は右外側補足運動野であることを証明した(Hanakawa et al

1999)。

すくみ足を示すパーキンソン病者では、尾状核と被殻ではグルコース代謝が異なっており、尾状核では減少、被殻では上昇していた(Bartels et al 2006)。尾状核は前頭前野との線維結合が強く、被殻は一次運動野、補足運動野との結合が強い(Selemon and Goldman-Rakic 1985, Nambu 2011)ので、尾状核の代謝低下は前頭前野の機能低下、被殻の代謝亢進は運動野の過剰な神経活動を示している(Djaldetti et al 2018)。すくみ足を示すパーキンソン病者のPETを用いた研究がある。アセチルコリン神経系が減少しており、 β アミロイドは増加していた(Bohnen et al 2014)。特に、両者の異常を合併しているときにはすくみ足は重症であった。また、大脳皮質のアセチルコリン神経終末が減少していると、歩行障害を起こしやすい(Bohnen et al 2013)。両者とも認知症のマーカーであり、認知症を合併するとすくみ足が出現し、重度になるという臨床研究と一致する。

9.3. 脳波

脳波は、時間分解能が高く、すくみ足が出現する直前の変化を感知できる。脳深部の脳波は、測定できる部位が限られているが、STN-DBSを行う際に、視床下核の局所フィールド電位を測定している。目的とする脳部位に測定電極(関電極)を刺入し、十分に離れて電気的変動の少ない部位に基準電極(不関電極)を設けると、神経細胞の集団活動の結果生じる局所フィールド電位 local field potential (LFP)を記録することができる。いわゆる脳波は、大脳皮質の局所フィールド電位を頭皮上から間接的に測定したものである。その観点から、局所フィールド電位を深部脳波と呼ぶこともある(齊木と磯村 2012)。以前は、手術中にしか脳波を記録できなかったが、現在は、商品化されたセンサーで自由歩行しているパーキンソン病者から記録が可能となっている(Syrkin-Nikolau et al 2017)。最近の総説(Marquez et al 2020)に詳しいが、主だったものをいくつか述べる。

大脳皮質由来の脳波の研究から、すくみ足を起こしている瞬間、中心と前部誘導での θ 波が増加し、それは両部位で同期していた(Shine et al 2014)。つまり、すくみ足に関して、一次運動野と補足運動野の関連性が認められた。

パーキンソン病者の視床下核における局所フィールド電位では、 α 波と β 波が記録される。それらは、大脳基底核における感覚と運動のリズムに関連している。その波の周波数は、微振動を示すのであるが、パーキンソン病治療薬で、その微振動は減少する。すくみ足を示すパーキンソン病者が、すくみ足を起こさずに歩いているとき、 β 波のパワーは小さく、そのエ

ントロピー（ばらつき）は大きかった。そのとき、歩幅は一定していなかった。つまり、 β 波の不安定さは、不安定な歩行に関係していると想定された。さらに、すくみ足になったときは、 α 波のエントロピーが大きかったので、 α 波の不安定さはすくみ足と関係しているらしい（Toledo et al 2014, Syrkin-Nikolau et al 2017）。すくみ足が誘発されやすい二重課題をさせながら歩行させ、一課題だけの場合と比較した研究がある。視床下核は 20-30 Hz の頻度で常時発火していたが、低周波数の β 波が二重課題で検出された（Chen et al 2019）。逆に、高周波数の β 波がすくみ足を示すパーキンソン病者で検出され、L-DOPA 投与により、すくみ足は消失し、高周波数の β 波も消失したという報告もある（Toledo et al 2014）。低周波数の β 波（13-20 Hz）は筋強剛と寡動に関連しているとの報告もある（Kühn et al 2009, López-Azcárate et al 2010）。

脳波と局所フィールド電位を同期させて、測定したところ、すくみ足が出現すると大脳皮質と視床下核の脳波の同期が、黒質線条体の障害が強い半球で消失したという（Pozzi et al 2019）。 β 波の同期は前頭葉と基底核の交互作用の結果と考えられているので、同期していないことは両者の機能不全と考えられている（Toledo et al 2014）。

事象関連電位の一つである偏側性準備電位（lateralized readiness potential）を指標とした研究がある。片側性準備電位は、四肢などの自発運動に先立って観察される脳波で、運動する部位の対側頭皮上でその振幅が大きいという非対称性の分布を示す。すくみ足を示すパーキンソン病者では、片側性準備電位が、すくみ足を示さない者に比べて、より早く発火し、その振幅も大きい（Butler et al 2017）。これは、歩行に際して、補足運動野の機能不全があり、それを代償するために運動前野が過剰に活動していることを示している（Okuma 2006）。

聴覚脊髄反射とは音刺激により筋肉が反射的に屈曲伸展するもので、姿勢反射などに関連していると考えられている（Davis et al 1982, Leitner et al 1980）。聴覚脊髄反射はパーキンソン病者でその振幅が減少し、L-DOPA 投与により改善する。また、STN-DBS をしているパーキンソン病者において、すくみ足がない者は視床下核刺激により聴覚脊髄反射が改善しやすい（Parmentier et al 2018）。つまり、姿勢反射は潜在的にパーキンソン病で障害されており、それはドパミン神経系の障害に基づいている。

10. すくみ足の機序

すくみ足は歩行の開始などの、自動的な歩行パターンに変化が必要なときに起きるので、脊髄の CPG よ

りも上位の障害と考えられる（Bloem et al 2004）。

すくみ足の機序を考える場合、すくみ足を生じる一次的脳部位はパーキンソン病で障害される主要な脳部位と同一であるのか違うのか考察しなければならない。すくみ足は臨床的には明らかに小歩、festination などのパーキンソン病で観察される歩行障害と区別されるが、歩行障害の責任病巣と一次的すくみ足の責任部位は同じ可能性がある。なぜならば、

- ①パーキンソニズムの強い側にすくみ足も生じやすい。
- ②FOGQ の全得点が低いほど将来すくみ足を起こしやすい（Ehgoetz Martens et al 2018b）。
- ③MDS-UPDRS のパート III 運動症状、特に「3.10 歩行」と「3.12 姿勢の安定性」の障害が重度であると将来すくみ足になりやすい（Forsaa et al 2015, Ehgoetz Martens et al 2018b, Kim R et al 2019）。また、そのようなパーキンソン病者（姿勢不安定歩行障害型パーキンソン病、the postural instability gait difficulty subtype : PIGD）は、運動に関連した大脳皮質（前補足運動野と一次運動野の灰白質）が萎縮しており、他の脳部位との機能的連絡も乏しくなっている（Rosenberg-Katz et al 2013）。
- ④歩行速度が遅いとすくみ足になりやすい（Herman et al 2019）。
- ⑤下肢にパーキンソニズムが初発している場合、すくみ足になりやすい（Giladi et al 2001c, Ou et al 2018）からである。

しかし、すくみ足だけが目立つ症例はパーキンソン病以外のパーキンソニズムを示唆する。例えば、パーキンソン病ではドパミン神経前シナプスの障害が主であるが、それ以外のパーキンソニズムではドパミン前シナプスに加えて、ドパミン神経後シナプスも障害されている。つまり、すくみ足を起こす病巣はパーキンソン病の初期病巣とは異なる。

すくみ足の機序として、すくみ足が起きるときだけ障害が新たに生じているとは考えられない。すくみ足を起こす脳内変化がパーキンソン病では初期から起こっており、一步目を踏み出すときや、方向転換するときに、歩行の代償機能が急に働かなくなるのがすくみ足である（Lewis and Barker 2008, Vandenbossche et al 2012, Bohnen et al 2014, Lewis and Shine 2016）。以下、すくみ足をおこす一次的原因と代償機能の機能不全により臨床的にすくみ足を示してしまう機序に分けて論じる。

10.1. すくみ足を生じる一次的原因

10.1.1. 競合(interference) モデル (Lewis and Barker 2008, Lewis and Shine 2016)

認知機能や運動機能は大脳皮質が中枢であるが、これらの神経細胞の出力先は線条体である。パーキンソ

ン病ではドパミンの減少により、線条体機能低下となっており、大脳皮質からの入力が多量になる場合に、その大量の情報が処理しきれなくなる。これを cognitive overload という (Nutt et al 2011, Shine et al 2013b)。すると、大脳基底核の出力である淡蒼球内節が一過性に過剰活動し、視床と脳幹を過剰抑制するので、すくみ足が出現する。パーキンソン病では歩行しているときに会話をしたりするとすくみ足が起りやすくなるのは、歩行以外のタスクの線条体への入力により、歩行を処理することが不十分になるためと考えられる。2つのタスクが競合するため、それぞれのタスクを正確に行うことができなくなってしまう。すくみ足は純粋に運動系のみ障害で誘発されるわけではなく、認知、感覚、情動系からの影響が大きい (Gilat et al 2018, 2021) ので、大脳皮質からの入力の影響は大きいと思われる。

10.1.2. 両下肢協調運動障害説

Abeら (Abe et al 2003), Giladiら (Plotnik et al 2005) により提案されている説である。エルゴメーターを用いて、パーキンソン病者の左右の足の位相差を測定した。健常者では左右の足は協調してエルゴメーターのペダルを漕ぐので、左右の足の位相差は正確に 180 度である。すくみ足を示すパーキンソン病者では、左右の足の位相差が全くランダムになるタイプと 180 度の位相差 (正常) と 0 度の位相差 (左右の足がペダルを同時に漕ぐ) まで周期的に変動するタイプの 2 種類に分類された (阿部と佐古田 2003, Abe et al 2003, Asai et al 2003, Matsuo et al 2003)。これから、すくみ足の機序としては、運動開始企図に際しての、中枢性の相反抑制の障害、つまり、CPG の障害が考えられた (Lavoie et al 1997, Trimble et al 2001, Hirao et al 2005)。筋力低下疾患、痙性麻痺疾患、小脳失調のペダリングパターンを観察したところ、パーキンソン病のような位相の異常は観察されなかった (Matsuo et al 2003) ことから、すくみ足はパーキンソン病に包含される症状と考えられる。

対側性模倣性連合運動も両下肢の共同運動が障害された状態とも解釈できるので、対側性模倣性連合運動は広義の両下肢共同運動障害に含まれる。

10.1.3. 対側性模倣性連合運動の出現

連合運動 (associated movement, synkinesia) とは、「身体のある部分を随意的に動かす時、それとは直接関係のない、本来は動かない部分が、毎常、一定の形で不随意に、目的に沿わない、動きをするもの」と定義されている (平山 2006)。パーキンソン病者で、膝関節の受動的伸展屈曲運動で対側の膝が同じ方向に伸展屈曲する対側性模倣性連合運動が出現する者が多い。また、足のタッピング (足関節の底屈と背屈) で

同側の膝関節の屈曲伸展が起こる場合もある。歩行するためには左右の足は交互に収縮弛緩しなければならないが、対側性模倣性連合運動が誘発されると同一の動きをしてしまうので、歩行できなくなる。補足運動野が責任病巣と考えられている。すくみ足の責任部位として、補足運動野が指摘されており、この点からも、すくみ足の機序として、対側性模倣性連合運動が考えやすい。

すくみ足を示すパーキンソン病者において、歩き始めるとき、両側の大腿筋膜張筋が同時に収縮することを報告している (Schlenstedt et al 2018)。彼らは、このことがすくみ足を示すパーキンソン病者の先行姿勢制御 (別名; 予期的姿勢調節) における左右方向への体重移動の減少の原因と述べている。彼らの論理に則って述べると、対側性模倣性連合運動があるので、左右方向の軸足への体重移動が不十分であるので先行姿勢制御が障害され、すくみ足になると説明できる。これを hypokinesia と解釈している論文もあるが、reciprocal (相反性) に動かなければならない下肢の筋肉が、同時に収縮してしまうことと、hypokinesia は異なる概念であり、対側性模倣性連合運動という言葉が適切である。

Doorway freezing を仮想空間で実現し、fMRI を施行した研究において、freezing が長いほど前補足運動野と視床下核との結合性が弱まり、両側の視床下核間の結合が強くなった (Matar et al 2019)。両側の視床下核の結合性が高くなったことは、対側性模倣性連合運動を誘発するメカニズムかもしれない。

10.1.4. Motor set の障害

補足運動野は大脳基底核と共同して自動運動を行っている。自動運動の様々なパターンの計画を motor set といい、歩行の motor set もいくつかある motor set の一つである。Motor set は、主に大脳基底核に保存されている。すくみ足は運動の予想 (central drive)、つまり内在性の運動イメージ (motor set) の障害が原因であるという仮説である。歩行は本能行動的なので、筋肉のある強度で収縮させた場合、拮抗筋や共同筋はどれくらい収縮させればよいのか無意識下に大脳基底核で処理される。すくみ足 (gait start hesitation) は大脳基底核から補足運動野への motor set を伝えることができないことが原因であるという仮説である。Motor set が完全に障害されると歩けなくなるタイプのすくみ足になるが、軽度の障害の場合は小歩になるという (Ianssek and Danoudis 2016)。

10.1.5. 先行姿勢制御の障害

歩行の際、姿勢制御が必要である。重心を前方に移動させれば、前方に体は移動し、足が前が出る。重心を前方に移動させる姿勢制御系と転倒しないようにす

る姿勢制御系がある。

姿勢制御は代償姿勢制御と先行姿勢制御に分類される (Mori et al 2004, 高草木ら 2015)。代償姿勢制御とは、歩行の際に起きた変化を感知し、姿勢制御系にフィードバックして、正常に歩けるようにする系である。姿勢反射がその代表である。それは、随意的な筋肉収縮よりも、短い潜時で筋肉が収縮するので、反射であると考えられている。

一方、先行姿勢制御とは、実際の行動を起こすより時間軸が前に働く系のことである (Massion 1992)。例えば、歩行開始時には、歩行に関与する下肢の筋肉の収縮よりも先に、体幹筋が収縮する。どれくらい筋肉を収縮させれば、ちょうどよい重心移動になるか予測する系である。

先行姿勢制御をするためには、身体図式が必要である。これは、学習と記憶機能に依存する。一方、運動プログラムのコピーは、実際に行われた運動との照合が行われるフィードバック系を形成する (motor efferent copy)。この機序により、身体図式の微調節が行われる。フィードバック情報とは、深部感覚受容器や平衡感覚受容器などからの感覚情報である。

足上げを負荷した fMRI を行ったところ、すくみ足のあるパーキンソン病者では、右前島と補足運動野の活性化が起こった。すくみ足のあるパーキンソン病者では、両側の島の結合性が、すくみ足のないパーキンソン病者よりも弱く、すくみ足が重度であればあるほど、その結合性は弱かった (de Loma-Pardini et al 2020)。その意義付は現時点では不明である。

Step initiation (両足を揃えて立った姿勢から、足を踏み出す) の先行姿勢制御の働きを測定した研究がある (Mancini et al 2009)。早期から中期の治療を受けていないパーキンソン病者で、step initiation 障害を示していないものでも、先行姿勢制御により導き出された一歩目の歩幅は、実際に必要とする歩幅よりも小さい。これは、実際に step initiation 障害を示す進行期のパーキンソン病者と同じである。つまり、step initiation の異常はパーキンソン病の基本症状である。

それでは、先行姿勢制御の障害度に、すくみ足を示すパーキンソン病者とすくみ足示さないパーキンソン病者に違いがあるのかというと、weight-shift amplitude (歩く際、右足を前に出そうとする場合、右足に載っている体重を左足にシフトさせる振幅) が、すくみ足を示すパーキンソン病者で減少している (Maslivec et al 2020)。つまり、先行姿勢制御の障害が重度になるとすくみ足が生じやすくなる。

パーキンソン病者は、gait start hesitation が起きている時、複数の先行姿勢制御が発現している。しかし、これは gait start hesitation の原因ではない (Cohen

et al 2017)。歩き出すとき、どちらの足を出すかを実験者が指示して、可能な限り速く足を出すようにさせる。すると、健常者でさえも、実際に足を出す前に、歩行開始に関係する筋肉の収縮開始が、複数セット誘発される場合がある。つまり、複数の先行姿勢制御が生じている。健常者は、誤った先行姿勢制御をすぐに抑制して、反対側 (指示側) の足が出るような先行姿勢制御を行うことができる。しかし、すくみ足を示すパーキンソン病者では、その抑制が遅いので、gait start hesitation になってしまう。これが、すくみ足の先行姿勢制御障害説である。

計画前の運動プログラムと実際の運動出力反応はいつも共役することにより正常な動きができるが、両者が脱共役してしまうのがすくみ足の原因であるというデカップリングモデル仮説というものがある (Jacobs et al 2009b)。先行姿勢制御仮説と同じで、提唱されている責任病巣も、補足運動野、一次運動野、頭頂葉というように先行姿勢制御の責任病巣と同一である。

10.1.6. バランス障害説

一歩目を踏み出すときに、姿勢反射障害が生じるために、すくみ足になってしまうという説 (Bloem et al 2004, Bekkers et al 2018)。すくみ足を示すパーキンソン病者は姿勢反射異常が多いことが、最近のメタアナリシスでも明らかになっている (Bekkers et al 2017)。特に、体重移動、姿勢変換を行おうとするときの、足を出す大きさの目測とタイミングの障害が目立つ (Bekkers et al 2018)。Bekkers ら (2018) は、すくみ足と姿勢反射障害は、症候としては別であるが、すくみ足を起こす原因として姿勢反射障害が影響しているという説をとらえている。

姿勢反射に関しては、Schoneburg ら総論を参考にし、以下に概説した (Schoneburg et al 2013)。

姿勢制御 (postural control) は、体の重心を重力に抗して安定させる機構である。姿勢反射障害は、以下の4つに分類される。

- ①直立しているとき (quiet stance, upright posture) のバランス障害
- ②代償姿勢制御 (reactive postural control) の障害。
外部から押されたときの姿勢立ち直りの障害
- ③先行姿勢制御 (anticipatory postural adjustment) の障害。随意運動をしようとするときの姿勢制御系の障害
- ④歩行中のバランス障害
 - ①から④を詳細に検討する。
 - ①直立時のバランス障害は、
 - (1) 姿勢 (postural alignment) の障害
 - (2) 立位保持中の生理的な動揺 (postural sway) の異常

- (3) 感覚の重み付け (sensory weighting) の障害
- (4) 安定性の限界 (limits of stability) の減少。具体的には、転倒しないギリギリに体を傾けることができる範囲が減少していること

の4つに分類される。

パーキンソン病者は亀背やピサ症候などの姿勢異常(1)を示すが、これらは重心の認知障害と考えられる。重心が実際よりも背側にあると認識してしまうと前傾姿勢(亀背)になり、重心が左右どちらかに偏っていると誤認すると側方へ体幹が傾くピサ症候を示す。すくみ足を示すパーキンソン病者では、足圧中心 (center of pressure) が後ろにあることから (Schlenstedt et al 2016)、姿勢障害はすくみ足と関係がある。

立位保持時の生理的動揺(2)は、すくみ足を示すパーキンソン病者では、その動揺速度が速く、周波数が大きく、側方への振幅が大きい (de Souza Fortaleza et al 2017)。全身の姿勢反射に関する筋肉の反応は、反射的に行われるが、パーキンソン病者に二重課題をさせると生理的動揺が悪化する。パーキンソン病者の運動症状は二重課題で悪化するが、姿勢反射も同様に悪化する。すくみ足を示すパーキンソン病者ではすくみ足を示さない者に比べて二重課題による歩行障害は、より悪化した (de Souza Fortaleza et al 2017)。

感覚の重み付け(3)について。姿勢制御に必要な入力情報は、関節位置覚、視覚、平衡感覚であり、それぞれ、姿勢制御で果たす役割は70%、20%、10%と見積もられている。例えば、目隠しをすれば、視覚情報の重み付けは0%となり、関節位置覚と平衡感覚で、重み付けを再度行う (reweighting)。パーキンソン病者では、それぞれの感覚系は障害されていないが、3つの感覚の重み付け(統合)がうまくいかない。そのため、パーキンソン病者では、体の重心の位置がずれるとすぐに転倒する (limits of stability)。すくみ足を示すパーキンソン病者は、すくみ足がない者に比べて、前庭機能に依存した平衡障害が目立っており、平衡障害の代償がとくに視覚に依存している (Huh et al 2016)。オンのとき、視覚入力と固有感覚(深部感覚)のどちらか片方の入力遮断をしても、すくみ足を示すパーキンソン病者とすくみ足を示さないパーキンソン病者に姿勢制御障害に差はなかったが、両方を遮断したときのみ、すくみ足を示すパーキンソン病者が姿勢制御障害を示した (Vervoort et al 2013)。その際、すくみ足を示さないパーキンソン病者は、股関節を動かして姿勢を安定化するのに、すくみ足を示すパーキンソン病者では、それができなかった。身体図式の障害なのか、先行姿勢制御の障害であるのか不明である。

前後にどれくらい体を傾けても転倒しないで立位保持できるかという安定性の限界(4)は、すくみ足を示

すパーキンソン病者で障害されている (Schlenstedt et al 2016)。

代償姿勢制御(②)は、外力が弱かったり、地面が固くて踏ん張ることができる場合は足関節レベルで転倒を回避できるが、外力が強かったり、足場が悪かったりするときは、股関節レベルで重心移動を行う。さらに、力が強い場合は、足を踏み出す。パーキンソン病者では、足関節の反応潜時は正常であるが、ピークは遅延するし、踏ん張る力も不十分である。また、足の踏み出しでは、潜時も遅く、力も弱い。この反射的な足の踏み出しは、歩行と同じように視覚キューでストライド(重複歩:一側の踵が接地してから、再び同側の踵が接地するまでの距離)が改善する。しかし、代償姿勢制御はすくみ足を示すパーキンソン病者とすくみ足を示さないパーキンソン病者では差がないとする報告が多い (Smulders et al 2014, Nonnekes et al 2015a, Peterson and Horak 2016a)。

先行姿勢制御(③)とは、例えば、足を出そうとする直前に反対側の足に重心を移動するような事をいう。つまり、ある運動を行う際に、それに関連して必要となる筋肉を動かす直前の筋肉の動きである。パーキンソン病者では、その反応が遅くなっている。また、knee trembling は、一步の歩行に対して、複数の先行姿勢制御が生じてしまうことが原因としている論文もある。

歩行中にバランスを取ることを(④)は、立位保持よりも難しい運動機能であるので、①から③が、障害されていれば、当然障害される。歩行開始による重心の移動により、足を踏み出して転倒しないようにするには、十分に足を踏み出さないとならないが、その歩幅が狭ければ、さらにもう一步、踏み出さないといけない。それが、連続的に続くと、festinationとなる。すくみ足とfestinationは一部分発症機構が類似している。歩行の歩幅やその時間などのばらつきがパーキンソン病では大きくなっているため、CPGの異常が想定される。歩行時に腕を振らないということは、寡動の表現か、それとも、腕をふることにより、体の重心が変動するのを抑制するための代償行為なのか。つまり、すくみ足は、姿勢反射障害の表現のひとつであるという仮説である。

姿勢と歩行の異常な共役が生じてしまうことにより、複数の先行姿勢制御が働いてしまい、すくみ足になってしまうというように解釈する説もある (Jacobs et al 2009b, Nutt et al 2011)。

10.1.7. 運動選択 (Conflict-resolution) 欠損モデル

健康者では、足を動かすとき、無意識下でどのように歩くか決定してから、実際の行動に移す。しかし、すくみ足を示すパーキンソン病者では、無意識下の決

定に問題があり、解決しない間に実際の歩行を開始してしまうので、すくみ足になるという説である (Okada et al 2011a, Vandenbossche et al 2012)。

運動選択に重要なのは前頭葉-線条体路で、選択がなされるまで、前頭葉は実際の行動を抑制する (Frank et al 2007)。歩行でも外界から情報処理を必要とする場合は、前頭葉で処理した注意情報を線条体に伝えることにより、自動歩行に持っていく。その処理には、背外側前頭前野、楔前部、前補足運動野、線条体が必要である。パーキンソン病は獲得した運動の自動処理能力を失い、さらに、得た自動処理能力を保持できなくなる (Wu et al 2015)。パーキンソン病患者では、前頭葉-線条体路が機能せず、背外側前頭前野、運動前野、小脳が代償的に働いている (Okuma 2006, Fasano et al 2015b)。

パーキンソン病患者では、自動歩行を司る線条体が障害されているので、前頭葉の認知システムを頻回に援用しないと歩行できない。キューは認知システムのととても良い助けになるので、すくみ足に効果がある (Ginis et al 2018)。

10.1.8. 脳内ネットワークの分離不全

目的志向行動 (goal-directed behavior) は被殻の腹側部で行われ、自動行動 (automated movement) は被殻の背側部で処理される。パーキンソン病では背側部の障害が強いので、まず、自動運動が障害される。そこで、自動運動の際にも、腹側部が代償するので、歩行の際に不自然な入力により歩行が干渉されてしまい、すくみ足が誘発されるという説である。

10.1.9. A₁₁ 神経細胞消失による CPG の調節不全

間脳 A₁₁ に脊髄に下行するドパミン神経細胞体が存在しており (Björklund and Skagerberg 1979, Lindvall et al 1983, Skagerberg and Lindvall 1985, Qu et al 2006), その神経終末は、脊髄のすべてのレベルに投射している (Skagerberg et al 1982, Ridet et al 1992, Holstege et al 1996)。後角に分布するものは、下行性痛覚抑制系を形成していることを我々は報告した (Shimizu et al 2004, 2006)。前角に分布するものは、歩行を修飾し (Barbeau and Rossignol 1991, Zhu et al 2007), 歩行開始に関係している (Jordan et al 2008)。つまり、CPG に作用している可能性がある (Smith et al 1988, Atsuta et al 1991, Sharples et al 2014)。具体的には、A₁₁ ドパミン神経系は、CPG のグルタミン酸神経の作用を増強している (高草木 2022)。パーキンソン病では、黒質線条体ドパミン神経が変性するが、A₁₁ も同様に変性する。新規のすくみ足の機序として、本総説では強調したい。Barbeau と Rossignol の spinal cat を使用した実験で、ドパミンは、A₁₁ と同様に脊髄に下行するノルアドレナリンやセロトニン

と異なり、特に屈筋の興奮を増強した (Barbeau and Rossignol 1991)。

10.1.10. 背側内側小脳障害説 (Fasano et al 2017)

特定の脳病巣が原因になっているすくみ足の症例を分析したところ、それらの症例の障害部位は傍矢状前頭領域、左後中心回、小脳、中脳被蓋、脳幹、大脳基底核であったが、これらの部位は小脳の歩行野と考えられている背側内側小脳と線維結合があることから想定された説である。近年、パーキンソン病における小脳障害が注目されている。

10.2. 代償系の障害

10.2.1. 注意障害

10.2.1.1. 注意概要

注意とは脳が多数の情報の中から認知すべき情報を選択する機能のことである。この機能によって引き起こされる現象に、聴力刺激における優先的情報処理、いわゆるカクテルパーティ現象がある (河原 2013)。

注意に関しては視覚の影響が大きく、kinésie paradoxale は視覚によるものである。以下は視覚による注意について述べる。

注意の働きかたには2種類あり、内発的注意制御と外発的注意制御がある。前者は、記憶に基づいて入ってくる刺激を選択するのでトップダウンコントロール (目的指向性制御) と言い、後者は刺激が大きいとか目立つ等の場合に働き、ボトムアップコントロール (刺激駆動性制御) と言う。解剖学的に、注意ネットワークは背側注意ネットワークと、腹側注意ネットワークからなる。背側注意ネットワークはトップダウンコントロールとボトムアップコントロールの両方の経路となり、両側の半球に存在する。一方、腹側注意ネットワークは背側注意ネットワークを補助しており、右脳に偏在している (竹谷と田中 2017)。トップダウンコントロールに関与している脳部位として、前頭眼野や補足運動野などがあり (Corbetta et al 1998), ボトムアップコントロールに関与する部位としては、頭頂間溝外側部 (lateral intraparietal area) の重要性が見出されている (Bisley and Goldberg 2010)。

視覚以外の注意一般に関して述べる (内山 2018)。注意に関連する脳部位として重要なのは感覚の中継核の視床である。視床はボトムアップコントロールに加えて、視床垂核である視床枕は大脳皮質からトップダウン制御を受けるので、視床は両方のコントロール系に関与している。

注意にかかわる脳内ネットワークとして、デフォルトモード・ネットワークの重要性が指摘されている。また、Petersen と Posner (2012) は覚醒状態を維持する alerting ネットワーク、前述の背側注意ネットワークと腹側注意ネットワークを含む orienting ネットワーク

トワーク、トップダウンによる遂行を行う executive ネットワークの3つのネットワークを注意に関する系として提唱している。

10.2.1.2. パーキンソン病における注意障害

脳の能力は限りがあり、多数の情報を並列処理することはできない。しかし、ある程度は、処理能力を分割して処理することができる。これを分割的注意 (divided attention) という。パーキンソン病の歩行におけるリズムや歩幅などの変動性は、計算しながら歩くなどの二重課題で増強し、分割的注意能力の低下が認められる。パーキンソン病患者は全員が、分割的注意能力が低下しているが、二重課題で症状として明らかになると考えられる。

パーキンソン病患者では、健常者は自動的にこなしている歩行が、基底核障害のために自動的にこなせなくなり、歩行に際して注意機能が必要となる (Yogev et al 2005)。つまり、注意ネットワークには属していないが、歩行の際に働いている大脳基底核が注意ネットワークに依存するようになる。すると、本来、注意ネットワークとして働いている補足運動野の活性が低下し、代わりに、他の運動皮質領域、特に運動前野の活性化が起きる (Okuma 2006, Fasano et al 2015b)。パーキンソン病では、歩行の際、歩行に注意を向けると、自動運動を司る大脳基底核の機能が一部回復し、1-2歩はうまく歩けるが、すぐに元の歩行障害状態に戻ってしまう。その理由として、注意ネットワークが障害されているので、注意機能による歩行異常の分析ができず、フィードバックして訂正できないからである (Ho et al 1999)。この仮説は、パーキンソン病患者における、Lombard 効果の欠如から導かれた。Lombard 効果とは、雑音のある場所で話す時に、自然と声が大きくなる現象である (Lombard 1911)。パーキンソン病患者は、雑音のある場所でも、静かな場所と同じ声の大きさで話してしまい、雑音があることを無意識下で認識しない。そこで、雑音があるので大きな声で話すように指示を出すと、大きな声で喋る (Ho et al 1999)。小字症があるので、気をつけて文字を大きく書こうと注意を払っている間はどうか文字が小さくならないで済むが、気を抜いた瞬間、文字が小さくなる現象と同じである。床に線分を引くと、パーキンソン病患者はそれを大股で、跨いで歩くことができる *kinésie paradoxale* を示す。これは、注意システムが視覚情報を利用できるようになり、歩行における大脳基底核 - 補足運動野系 (無意識の歩行を司る系) を利用しないで済むようになるからである (Morris et al 1996, Iansek et al 2006)。

SPECT による脳血流の実験結果から、すくみ足を示すパーキンソン病患者で、前頭眼窩野の機能低下が

疑われた (Matsui et al 2005)。前頭眼窩野はトップダウン系を構成する脳部位のひとつである (松嶋と田中 2012)。つまり、注意機能が低下すると、すくみ足の代償ができなくなり、すくみ足症状が明らかとなる。

問題なく歩行していたとしても、狭い通路を認識した瞬間に、すくみ足が誘発されるが、それは狭い通路を認知して、歩行を変化させようとする調節がうまく行かない事が原因である。その責任部位としては、遂行をおこなう前頭葉、特に運動前野 (Nutt et al 1993)、それを調節する大脳基底核が関与していると考えられる。

10.2.2. 視空間認知障害

Doorway hesitation の機序である。出入り口に近づくとパーキンソン病患者は健常者よりも、歩行速度の減速度が大きく、その症状は L-DOPA で改善されないで、基底核の機能ではないと考えた (Cowie et al 2010, 2012)。その原因として、物体の位置認識に重要な背側視覚路の障害が想定された (Possin et al 2008)。狭い通路 (doorway size) を、すくみ足を示すパーキンソン病患者が通過する際、歩幅が減少するが、その割合は一定ではなく、また、反応時間の延長度もばらつきが大きい。そして、すくみ足の機序として、それらの指標のばらつきが大きいことが本質の問題なのであると考えた (Almeida and Lebold 2010)。歩行に対する代償系の効果が一定しないのが、歩行のリズム、歩幅などの変動が著しい原因である。つまり、ストレスの大きさや質は刻々と変動するので、歩行代償系がどれくらい反応してよいかわからないので、すくみ足になるのである (Peterson and Horak 2016b)。

10.2.3. 閾値説

前述の競合モデルと類似している。Giladi らの説である (Plotnik et al 2012)。すくみ足を示すパーキンソン病患者は、すくみ足以外の様々な歩行障害を持っている。例えば、歩行リズムが不安定であること、左右の足の運びが非対称であること、姿勢反射障害、足を出す大きさが頭で考えるよりも小さくなっていることなどである。すくみ足は、なにかのきっかけで、つまり、歩行システムに負荷が過剰にかかっている閾値を超えると、それぞれ一見独立しているかに見える歩行異常の項目が加算して、すくみ足になるという説である。つまり、パーキンソン病の歩行に関する異常が色々出てくると代償しきれなくなってしまうということである。また、ドパミン神経系の変性が進行すれば、同じ量の負荷でも、閾値を超えてしまい臨床症状が出現するという事である。

同様の理論であるが、すくみ足の病態として、内的な遂行プログラムが連続的、かつ、並行的に行うことができないのが原因としている (Giladi 2001)。その

責任病巣として右運動前野が想定されている。

11. 薬理学的考察

パーキンソン病において、線条体のドパミン減少と歩幅の減少が相関する (Morris et al 2005)。すくみ足には、前述の A₁₁ のドパミン神経細胞障害が原因の可能性もある。大脳皮質が関連したすくみ足代償系の機能不全は、中脳大脳皮質系のドパミン神経系の機能低下が関係しているだろう (Steidel et al 2021)。

ドパミン以外に PPN はアセチルコリン系神経が多いので、アセチルコリンの障害も推定されている (Benarroch et al 2013)。すくみ足にグルタミン酸やノルアドレナリンも関与しているとする考えもある (Magrinelli et al 2016)。しかし、パーキンソン病はドパミン神経の疾患であるので、ドパミン神経系について論じる。

黒質のドパミン神経のうちとくに被殻を支配するものが変性するとパーキンソン病を発症する。パーキンソン病が進行すると、黒質のドパミン神経細胞で尾状核を支配するものも変性する。尾状核は、前頭前野から豊富な入力があるので、尾状核へのドパミン入力が減少すると、前頭前野関連の機能が障害される。具体的には、すくみ足の代償系が働かなくなる。黒質-尾状核ドパミン神経の変性と前後して、腹側被蓋野に存在しているドパミン神経が変性し始める。すると、中脳大脳皮質ドパミン神経が障害され、大脳皮質の機能不全が徐々に明らかとなる。そのため、すくみ足代償系が更に働かなくなり、臨床的にすくみ足が出現してくる。歩行や姿勢制御に関連したシステムがすくみ足の代償系として働くが、脳機能画像検査で、大脳皮質の多くの領域に異常が見出されるが、それはドパミン神経が大脳皮質すべてに神経終末を送っているからである。

12. 解剖学的考察

前述したものと重複するが、解剖学的な視点から再度、論じた。実験動物において、黒質のドパミン神経細胞を破壊すれば、パーキンソニズムを生じる。しかし、破壊実験によってすくみ足を再現することができるかどうかは不明である。MPTP マーモセットモデルでは、gait start hesitation のような行動はあるが、なんとも言いえない。すくみ足自体を起こすのは、黒質線条体ドパミン神経系であろう。kinésie paradoxale を示すので、すくみ足の代償系は大脳皮質であろう。

12.1. 大脳皮質

運動野は前頭葉にあり、すくみ足の原因は、前頭葉の補足運動野にあり、すくみ足を起こさないように働いている代償系は運動前野にある。さらに、視覚や聴覚からのキューの利用は後頭葉、側頭葉、頭頂葉が司っ

ている。

動物は生下時より歩行が可能である。しかし、ヒトでは、新生児に原始的な歩行反射は観察できるが、実用になる歩行は大脳皮質の成熟後に可能になる。つまり、ヒトの歩行は動物よりも大脳皮質の影響が大きい (井関と花川 2010)。

12.1.1. 前頭葉

前頭葉は大脳皮質運動領野と前頭前野に分かれる。

12.1.1.1. 大脳皮質運動領野

大脳皮質前頭葉にある運動に關与する領域の総称。一次運動野と非一次運動野に分かれ、後者には運動前野、補足運動野、帯状皮質運動野が含まれる。非一次運動野は状況に応じた適切な運動の発現というより、高次なレベルでの制御に関わっているため、高次運動野と呼ばれる (Cheney 1985)。一次運動野からは脊髄に直接投射し、運動前野と補足運動野からは脳幹網様体に投射する。皮質脊髄路は赤核脊髄路と合し、巧緻運動を司る。網様体脊髄路は前庭脊髄路と合し、姿勢の維持などの運動制御を司る (松山と佐々木 2015, 森と中俣 2010)。

12.1.1.1.1. 一次運動野

脊髄や脳幹の二次運動神経ニューロンは筋肉ごとに構成されているが、一次運動野のニューロンは spike triggered averaging によって、複数の筋肉を興奮させたり、抑制したりする。それにより、協働筋を同時に活動させたり、拮抗筋を抑制したりして、繊細で滑らかな動作を実現している (松坂 2020)。

12.1.1.1.2. 高次運動野

12.1.1.1.2.1. 運動前野 (premotor cortex)

ブロードマンの脳地図では、6野の外側面。脊髄に直接出力している。一次運動野と比べると、複雑な運動を司っている。体幹の運動を特に行う。背側部と腹側部に分ける。背側部は運動の準備状態に關与し、また、視覚による条件行動を司る。腹側部は視覚情報を利用した運動を制御する (Halsband and Passingham 1982, Petrides 1982, Kurata and Hoffman 1994, Kurata and Hoshi 1999)。その他に、運動の企画、運動の準備、他者の運動内容の理解 (ミラーニューロン: di Pellegrino et al 1992) において重要な役割を果たす。

淡蒼球外節から運動前野に運動の命令が伝えられるがパーキンソン病では遅延するという (Giladi 2001, Ianssek et al 2006, Morris et al 2008, Bekkers et al 2018)。

パーキンソン病において障害されている歩行系を代償するために運動前野が過剰に活動している (Okuma 2006, Fasano et al 2015b)。すくみ足を示すパーキンソン病患者では、歩行の開始時に、運動前野の活動が亢進する (Jian et al 1993)。以上より、運動前野はすく

み足代償系の中心をなす。

12.1.1.1.2.2. 補足運動野 (supplementary motor area)

ブロードマン脳地図の6野内側部。脊髄に直接軸索を送っている。視床と線維連絡がある。機能として、以下のものが考えられている。

- ①大脳基底核と共同して自動運動を行っている。
- ②補足運動野の損傷で「他人の手症候群」が生じる。
これは感覚入力に対して運動が自動的に反応してしまう症状と考えられている (Sumner and Husain 2008)。同様の症状は高次機能障害の「道具の強制使用 (森と山鳥 1982)」としても発現する。これらの現象から、感覚入力に対して誘発される自立反応を抑制していると考えられる。
- ③順序動作の制御
- ④両手の協調運動の制御
- ⑤書字などの学習によって獲得する機能 (手続き記憶) に関与
- ⑥姿勢制御
- ⑦先行姿勢制御

ブロードマンの脳地図6野内側部の前方を補足運動野から分離し前補足運動野と分類する。補足運動野の吻側にあり、前頭前野、尾状核と密接な繋がりがあがるが、一次運動野との連絡はない。尾状核との線維連絡は著明な左右差がある。後部補足運動野は、被殻や視床下核と線維連絡がある。

補足運動野は無意識のルーチン化した動作に関与しているが、前補足運動野は意識や注意が必要な高次の運動に関与する。また、新規の運動を遂行するには、意識的な制御を必要とするので高次運動野が働くが、その運動に習熟すると一次運動野が活動の中心となる。

すくみ足を示すパーキンソン病患者では、歩行の開始時に、運動前野の活動が亢進する (Jian et al 1993)。これは、機能低下に陥っている補足運動野に対する代償作用と考えられている。

対側性模倣性連合運動の責任部位は、補足運動野と言われている (平山 2006)。自験例であるが、軽症のパーキンソン病患者では、対側性模倣性連合運動は見られないが、すくみ足のある症例には出現する。手掌の開閉運動を行わせると、対側の手掌の開閉運動を誘発できるパーキンソン病患者も存在する。

すくみ足を示すパーキンソン病患者では、補足運動野と中脳歩行野並びに小脳歩行野との機能的結合が、すくみ足を示さないパーキンソン病患者に比べて増強しており、その増強度はすくみ足の重症度と正の相関関係にある (Fling et al 2014)。すくみ足を示すパーキンソン病患者では、補足運動野の異常が多くの研究で指摘されており、それに一致する結果である。

パーキンソン病の kinésie paradoxale の際、補足運動野の血流増加が見られる。その血流増加は、低下していた先行姿勢制御系を構成する補足運動野 (Jacobs et al 2009a) の機能が、キューの提示により回復するためと解釈されている。補足運動野の障害で、自発的な発語や運動ができなくなるが、他人の指示による運動は可能である現象は、キューによる kinésie paradoxale と類似している。

電気生理学的には運動開始より先に、補足運動野から運動準備電位が発生する (Deecke et al 1985)。他に、運動準備に関与している脳部位としては、帯状皮質運動野 (広義の運動前野) がある。歩行の歩幅は運動関連脳電位 (movement-related potential) の振幅で規定されているが、すくみ足とは関係がなかった (Shoushtarian et al 2011)。運動関連脳電位とは実際の運動の前に、一次運動野を起源とする自発電位である (Hallett 1994)。以上より、補足運動野は、すくみ足の代償系の中心となる部位であり、補足運動野の機能障害があるとすくみ足を発現する。

12.1.1.1.2.3. 帯状皮質運動野

ブロードマンの脳地図の23野と24野を占め、広義の運動前野に含まれる。側頭・頭頂連合野から外界環境に関する情報を、辺縁系から情動・内的欲求や身体の状態に関する情報を、前頭前野から行動全体の遂行状況に関する情報を受け取る。行動・結果のモニタリングおよび評価を次の行動につなげる意思決定過程に関与する。前補足運動野と密接な連絡を持つ。

すくみ足を起こしやすい場面を被験者に想像してもらい fMRI を撮影すると、右帯状回の機能低下を認めた (Snijders et al 2011)。すくみ足に対する影響は、補足運動野と同じと考えている。

12.1.1.2. 前頭前野 (PFC)

内側前頭前野、眼窩前頭前野、外側前頭前野に分ける。内側前頭前野は行動の動機付けと関連し、眼窩前頭前野は扁桃体との連絡が密であり、感覚情報の価値を判断し、外側前頭前野は他の大脳皮質と連携し、実行機能を担っている。腹側注意ネットワークも背側注意ネットワークも前頭前野は重要な部位であり、注意機能の中心部位となっている。

認知心理学で「行動の抑制 response inhibition」という概念がある。それは、習慣等によって生じやすい行動を意識して抑制することをいう。それを試験する方法としてストループ課題がある。青色に塗った赤という文字の色を答える場合、青と答える行動を抑制して、赤と答える場合などである。これは代表的な前頭前野の機能 (実行機能) を評価する試験である。すくみ足を示すパーキンソン病患者では、ストループ課題が低得点と報告されている。つまり、無意識または、習

慣づけられた運動の制御が障害されるので、歩行開始時や回転時など、今までの動きを抑制して、新しい動きを開始することが困難なので、すくみ足が生じるのではないかと思われる。

前頭前野は視覚連合野にドパミンを介して影響を与えている (Noudoost and Moore 2011)。パーキンソン病が進行すると、中脳皮質ドパミン神経系も変性し、視覚による歩行補正が不十分になってくると考えられる。そのため、視覚キューにより、すくみ足が改善する。

12.1.1.2.1. 外側前頭前野 (DLPFC)

背外側前頭前野と腹外側前頭前野に分けられる。中前頭回に相当する。遂行機能、計画、抑制などの機能を担っていると考えられている。前述のように、歩行において外界の刺激を処理して、最適な歩行を行わせる。パーキンソン病では、代償系を構成して、歩行の際、過剰に働いている。背外側前頭前野の血流低下がすくみ足を示すパーキンソン病者で認められた (Zhou et al 2018)。パーキンソン病者では、前頭葉-線条体路が機能せず、背外側前頭前野などが代償的に働いている (Okuma 2006, Fasano et al 2015b)。左背外側前頭前野の経頭蓋直流電気刺激がすくみ足に効果があったという報告がある。

12.1.1.2. 頭頂葉

頭頂葉は感覚野と頭頂葉連合野に分けられる。

感覚野は一次感覚野と二次感覚野に分けられる。二次感覚野は物理的な感覚刺激がなくても、例えば、針を刺されて画像を見ると痛み感覚を想起できる。

頭頂葉連合野は、解剖学的に上頭頂小葉(5野と7野)と下頭頂小葉(39野と40野)に分けられる。下頭頂小葉は前方から、縁上回と角回に分けられる。頭頂葉連合野は、固有感覚の情報を統合するとともに運動の調整にも関与し、感覚と運動の連関において重要な働きを担う。この立場から、これらの連合野を体性感覚運動皮質とよぶこともある (加藤 2021)。

頭頂葉内側前部は高次運動野と連絡はあるが、一次運動野とは連絡がない。一次感覚野、頭頂葉弁蓋、島皮質と線維連絡がある。内側中部は認知と関連している。内側後部はエピソード記憶、視覚を利用した空間認知、自己認識、意識維持、痒み感覚に関与している。ヒトが動くとき、また、動こうと意図したときに外界に注意を向ける機能に関与している。ある対象物から、次の対象物に注意を向ける機能に関与している。上前頭回や前頭眼窩野とともに、他者への感情移入機能にも関係している。

パーキンソン病は空間認知障害があると言われており、頭頂葉の萎縮が報告されている。すくみ足を示すパーキンソン病者は、すくみ足を示さないパーキンソン病者や健常者と比べて、左下頭頂小葉の萎縮が目

立ったという報告もある (Kostic et al 2012)。

大脳皮質の複数の領域に前庭受容器からの入力が存在することが知られており、大脳前庭野 (前庭皮質) とよばれている。最も中心的な役割を果たすと考えられているのは頭頂葉-島前庭皮質 (頭頂側頭前庭野) である (杉内 2021)。すくみ足を示すパーキンソン病者は、すくみ足がない者に比べて、前庭機能に依存した平衡障害が目立っている (Huh et al 2016)。これは、頭頂側頭前庭野の萎縮が原因の可能性がある。

12.2. 大脳基底核

大脳基底核は獲得した行動を、自動的に遂行するような行動に設定することができる (Marsden 1982, 高草木 2009)。姿勢制御や歩行は本能に基づく行動であるが、大脳皮質の影響を受ける。大脳基底核は大脳皮質から強い入力を受ける。線条体は大脳皮質、特に前頭葉の皮質下核である。大脳基底核の出力は大脳皮質や脳幹に行われる。パーキンソン病では線条体の機能障害により、運動に関係する大脳皮質からの入力が続けられなくなっていると考えられる。また、本能的な姿勢反射や自動歩行運動は基底核-脳幹系で制御される。

12.2.1. 視床下核

以前はルイ体と呼ばれていた。入力は、主として淡蒼球外節から (間接路) GABA 作動性の、運動皮質から (ハイパー直接路) グルタミン酸作動性入力がある。黒質からドパミン作動性の入力、PPN からも入力がある。出力は、淡蒼球内節 (間接路) へ、グルタミン酸作動性のものが主である。淡蒼球外節とは相互連絡しており、基底核のペースメーカーと考えられている。

片側の障害ではバリエーションが生じる。強迫性障害にも関係している。STN-DBS で精神障害が出現する理由であろう。視床下核の抑制で、ロコモーションが増強する。

すくみ足が起こると、前補足運動野と視床下核の機能的結合 (ハイパー直接路) が減少した (Matar et al 2019)。視床下核の局所フィールド電位がすくみ足を起こすと変化するので、視床下核はすくみ足に何らかの関係がある。

12.3. 脚橋被蓋核

脚橋被蓋核 (PPN) は、解剖学的には脳幹網様体の一部を構成し、生理学的には上行性網様体賦活系の一部を構成する。PPN は、アセチルコリン作動性神経が多数存在する神経核として発見された (Geula et al 1993)。GABA 系ニューロン、グルタミン酸系ニューロンなどが含まれている (Mineff et al 1998, Wang and Morales 2009, Pienaar and de Berg 2013)。

PPN は一つのまとまりというよりは、吻側と尾側

の2つの異なった神経細胞の集まりと考えたほうが良い (Martinez-Gonzalez et al 2011)。吻側部は運動機能に関係している。尾側部は覚醒 (Garcia-Rill 1991, Winn 2006) や認知に関係している。PPN の刺激により、視床に軸索を送っているアセチルコリン神経が興奮して、覚醒状態となる (Steriade et al 1990)。また、同じニューロンがレム睡眠のオン・オフを司っている (Datta and Siwek 2002)。PPN のニューロンを高頻度刺激すると筋肉のトーンスが低下し (Garcia-Rill et al 2004)、低頻度刺激では覚醒状態となる。PPN は、黒質のドパミン神経細胞を刺激して、線条体のドパミンを増加させる。PPN が変性すると、レム睡眠行動異常をおこす。否定的な報告もあるが (Hall et al 2014) レム睡眠行動異常を伴うパーキンソン病者ではすくみ足を合併する割合が高く、その原因として PPN の変性が考えられている (Nobleza et al 2020)。

報酬予測誤差ではドパミン神経系が主として働いている。そして、ドパミン神経を刺激する最大の入力 PPN からのアセチルコリン系ならびにグルタミン酸系のものであることから、動機づけに PPN は関係しているのではないかと考えられている (小林 2015)。

PPN は脳の様々な領域に出力し、歩行機能に関係しているとみなされている (Jahn et al 2008)。パーキンソン病の歩行や姿勢安定性の異常の責任部位であると考えられている (Chambers et al 2020)。PPN は中脳歩行野を形成して (Mori et al 1989, Tattersall et al 2014)、歩行の開始に働いていると信じられているが、中心灰白質の外側の前背側被蓋、吻側橋網様核、内側大細胞核が、中脳歩行野に相当すると新たに提案されている (Sinnamon et al 2000)。PPN の機能は、感覚入力を大脳皮質にフィードバックする作用がメインであるとも考えられている (Tsang et al 2010)。すくみ足を示すパーキンソン病者は示さないものに比べて PPN の灰白質が萎縮している (Snijders et al 2011)。また、PPN の局所フィールド電位のうち、 α 波は、自己のリズムによる歩行と関係しており、すくみ足を示すパーキンソン病者では、すくみ足が起こっているときに減弱し (Thevathasan et al 2012b)、それは L-DOPA で回復するという (Androulidakis et al 2008)。

小脳と PPN との連絡が、すくみ足を示すパーキンソン病者で障害されている (Fling et al 2013, Fasano et al 2017)。つまり、PPN は姿勢制御と歩行機構を連携して、すくみ足が生じないように働いている。すくみ足を示すパーキンソン病者の脳を MRI で撮影したところ、右の PPN と小脳、視床、前頭葉の線維連絡が減少していることが見出された。特に、右の PPN と前頭前野の連絡がすくみ足を示すパーキンソン病者

で減少していた (Fling et al 2013)。

転倒傾向のあるパーキンソン病者で PPN のアセチルコリン神経が消失しており、PPN のアセチルコリン系神経を破壊した実験動物では歩行障害と姿勢障害が出現した (Karachi et al 2010)。そして、PPN の深部脳刺激により、すくみ足が改善したという (Mestre et al 2016, Wang et al 2017)。しかし、歩調は改善するが、すくみ足に対する影響はなんとも言えないという報告もある (Thevathasan et al 2012a)。PPN の機能結合の異常、主として大脳皮質一橋一小脳経路の異常と、側頭葉視覚野 (右中側頭回と右下側頭回) の線維連絡の異常が報告されている (Wang et al 2016)。

以上より、PPN は筋トーンス調節を介して、姿勢反射や歩行に関与している。また、ドパミン神経系に影響を与えるので、間接的にすくみ足に関与していると考えられる。

13. 治療

13.1. 薬物療法

まず、すくみ足は L-DOPA が効いているときにも出現するのが大切である。パーキンソン病では症状に左右差があるが、同様に上下差も存在している。文献上も、自分自身の経験からも、すくみ足を示すパーキンソン病者は上肢に比べて下肢に筋強剛が目立つ。その場合、L-DOPA が効いて、上肢は筋強剛が消失し、さらに、健常者の筋トーンスより減弱して、場合によっては上肢に peak-dose dyskinesia が出現していても、下肢には筋強剛が認められることがある。この場合、下肢にたいしては L-DOPA は十分量投与されていないと判断される。どこまで、増量するかという問題もある。自験例であるが、セロトニン症候群が出現するくらいまで L-DOPA を増量しても、すくみ足は改善しなかった。また、すくみ足が、オフの時に出現または顕著であれば、これは L-DOPA が少ないと判断して、増量すべきである。罹患期間が長期で、L-DOPA の過剰で、すくみ足が出現することがある (Espay et al 2012)。自験例では、筋強剛も増強した。L-DOPA が導入されて、すぐにその現象には気づかれたし (Ambani and von Woert 1973)、大規模研究でも想定されている (Giladi et al 1992)。L-DOPA を同じ量投与しているパーキンソン病者で、すくみ足が出現した場合、L-DOPA の減量ですくみ足が著明に改善したことがある。すくみ足は L-DOPA の過剰症状の場合がある。

Half-center 説で、L-DOPA (Jankowska et al 1967)、ドパミン、ドパミンアゴニスト投与が下肢の交互運動を誘発したという研究結果がある。つまり、パーキンソン病では、ドパミンが減少しているため、相反抑制

している脊髄介在細胞の機能が低下して、足の交互の動きがうまくできなくなると考えられる。これは、対側性模倣性連合運動が生じる機序とも考えられる。

赫と相澤(2022)はL-DOPAは歩幅、歩行速度、下肢関節可動域、腕振りといった歩容の改善には優れているが、時間的パラメーター(先行姿勢制御など)に対する効果は限定的であると述べている。さらに、直進歩行と比較して、方向転換時のパラメーター(速度、時間、歩数)に対する効果も限定的である(Curtze et al 2015)。つまり、L-DOPAは姿勢制御を改善しない。

ドロキシドパがドパミン過剰によるすくみ足に効果があると言われているが、その機序はドパミン放出抑制である。これがL-DOPA減量よりも優れた臨床効果があるのかは不明であり、患者心理から見れば、L-DOPAは減量しないので、導入しやすい。ところが、十分量投与されていない場合、ドパミンの放出を抑制するので症状は悪化、またはすくみ足に効果なしと判定されてしまう。アマンタジンも同様で、ドパミン誘発性のジスキネジアに適応があるので、ドパミン過剰によるすくみ足に効果があると想像されるが、効果があるという報告(Giladi et al 2001c, Malkani et al 2012, Zhang et al 2016)と、悪化要因(Macht et al 2007)であるという報告があるのは、アマンタジンはドパミン放出を抑制する可能性があるという視点を持って研究していないためと想像される。

デプレニル(セレギリン)やラサギリンはすくみ足の出現抑制に有効であったという(Giladi et al 2001b, Shoulson et al 2002, Rascol et al 2005, Zhang et al 2016)。これはモノアミン酸化酵素阻害薬がすくみ足の症状に効果があるということではないという説があるが(Nonnekes et al 2015b)、ドパミン分解抑制作用によりドパミン濃度が高まったのが理由であるのか、それともモノアミン酸化酵素阻害薬が持つドパミン分解抑制作用以外の作用がすくみ足の出現を抑制したのかどうか検討するには、対象患者が十分にL-DOPAを投与されていないと見なければならぬ。その点に関しては検討されていないので、評価のしようがない。

私達が困るのは内服のL-DOPAに反応しないタイプであるが、十二指腸内へのL-DOPA投与(24 h levodopa-carbidopa intestinal gel : LCIG)がエビデンスレベルDであった(Chang et al 2015, Devos et al 2009)。腸管内持続投与療法はドパミンの濃度を一定にするための方法で、peak-dose dyskinesiaを示すon-off症状が著しいパーキンソン病者にこそ、その適応がある。すくみ足はL-DOPAが効かない症状であるが、一部にはL-DOPAの過剰、あるいは1回内服量は多くはないが、吸収速度が速すぎて、脳内ドパミ

ン濃度が過剰になり、そのためすくみ足を示すパーキンソン病者が存在し、そのような場合にはLCIGは効果があると思われる。

ドパミンアゴニストはすくみ足の危険因子にもなるが、効果がある場合もある(Nonnekes et al 2015b, Zhang et al 2016)。その理由は不明である。

歩行速度が遅いパーキンソン病者では歩行速度が遅延していないパーキンソン病者に比べてドパミン神経系の障害度には差がなかったが、アセチルコリン神経系が低下しており(Bohnen et al 2013)、ドネペジルが転倒を減少させたとの報告があるが、すくみ足には言及がなかった(Chung et al 2010)。中枢神経や末梢神経(腸管を含む)では、ドパミン神経系とアセチルコリン系はシーソー関係にある。パーキンソン病の変性の中心はドパミン神経系なので、アセチルコリン系を賦活すればパーキンソン病の症状は悪化するのが原則である。レビー小体病では、アセチルコリン神経系も変性しているため、アセチルコリン系を賦活すればそれに関与した症状は改善すると思われる。コリンエステラーゼ阻害薬が歩行に効果があった場合、ドロキシドパからのアナロジーであるが、過剰なドパミンをアセチルコリンが抑制して、歩行が改善されたという機序が想定される。もう一つは、歩行は大脳皮質の機能にも依っているため、アセチルコリン神経系が回復して、歩行に関与する高次機能が改善すれば、すくみ足も改善するという機序の2つが考えられる。しかし、二重盲検試験において、リバスチグミンはすくみ足を改善しなかった(Henderson et al 2016)。

ボツリヌス毒素の下腿筋への注射が効果的であったという報告がある(Giladi and Honigman 1997, Giladi et al 2001a)。理由は不明である。

13.2. 理学療法

すくみ足に対するリハビリテーションとは、障害されている経路とは別の経路で、失った機能を代償させ、どうにか歩行させようとすることである(Heremans et al 2013)。つまり、すくみ足を示すパーキンソン病者は代償作用の中心である前頭葉機能、とくに遂行機能が低下しているため、キューを利用したリハビリテーションが効果的である。

運動観察療法(Action observation therapy)がすくみ足に効果がある(Pelosin et al 2010, Agosta et al 2017, Caligiore et al 2017)。これは、ミラーニューロン・システムを応用した理学療法である。ミラーニューロンとは、自ら行動するときも活動し、他の個体が行動するのを見ているときにも活動する、両方で神経活動を発生させる神経細胞である(di Pellegrino et al 1992)。その存在部位としては、運動前野と下頭頂葉が想定されているが、特殊な能力をもつ神経細胞が

そこに存在していると考えるよりは、ミラーニューロン・システムは運動前野と下頭頂葉を含むシステムであると考えるのが自然である。それを運動機能改善のリハビリテーションとして応用したものが、運動観察療法である。脳血管障害の理学療法として行われることが多い。例えば、脳血管障害で上肢の麻痺がある患者に、健常者が上肢を動かしているビデオを見させる。すると、患者のミラーニューロンが活性化して、上肢を動かすシステムが活性化する (Buccino et al 2001)。次に、上肢を他動的なアシストのもとで自分の意志でどうにか動かそうとすると、麻痺が改善するというものである (Ertelt and Binkofski 2012, Shih et al 2017)。パーキンソン病のすくみ足の場合は、すくみ足を克服する特別な動きと戦略を示したビデオクリップを見せて、4週に渡って、週3回理学療法を行う。動きを見せなくて、背景の景色だけを見せて、理学療法をした場合と比べると、ビデオクリップを見せて理学療法をしたグループは、4週後もすくみ足の改善を保持していたという (Agosta et al 2017)。その時、機能画像の研究から、運動前野と頭頂葉が活性化していた。適応疾患としては、脳血管障害、パーキンソン病、脳性麻痺、整形外科疾患があり、効果を上げている (Sarasso et al. 2015)。

すくみ足に対する理学療法の総論とメタアナリシスから (Cosentino et al 2020)、前述の運動観察療法 (action observation therapy)、キューを使用したトレッドミル、自宅での長時間の訓練がすくみ足に効果があった。一般的な運動療法は効果がなかった (Gilat et al 2021)。キューを併用したトレッドミルは FOGQ を改善した (Frazzitta et al 2009, Lo et al 2010, Ustinova et al 2011, Picelli et al 2012, Barbe et al 2013, Pilleri et al 2015)。トレッドミルもまっすぐに歩くのではなく、大きな円盤の上を歩かせてカーブを曲がる状態を模倣した特殊なものを使用した研究もある (Cheng et al 2017)。その効果は、訓練を中止してもしばらく持続するが、6週後にはすくみ足改善効果は消失した (Barbe et al 2013)。トレッドミルでは、姿勢ならびに平衡感覚に対する効果はなかった。

自験例では、Barbe らが使用した Lokomat[®] のような大掛かりなアシスト装置ではなく、廉価なルームランナーのベルト部分に 30cm ほどのラインを引いて、そのラインを視覚キューとした訓練を習得させると、すくみ足が改善した。寡動にも効果があった。長期効果は調べていないが、廉価であるので、購入して自宅で使用し、効果を上げているパーキンソン病患者もいる。すくみ足の理学療法はテイラーメイドである必要があり、遂行障害や感情障害があるとすくみ足は悪化する。キューを利用したトレーニングを行うと、その効果は

1ヶ月または、3ヶ月持続したとの研究がある (Sidaway et al 2006, Nieuwboer et al 2007)。

歩行を開始する場合、体重を踏み出す脚と反対の脚に移動させないと、足を踏み出すことができないが、すくみ足を示すパーキンソン病患者では、左右方向への重心移動が hypometric である。なぜならば、すくみ足を示すパーキンソン病患者では、先行姿勢制御が hypometric であるので、歩行開始に十分な距離の体重移動ができないからである。そこで、例えば、「右、左、右」などと声掛けをしたりすると、hypometria が改善する。また、「スラロームをスキーすることを想像してみてください」などと指示しても、hypometry が改善するという (Maslivec et al 2020)。

ノルディックポールを用いた歩行をするとすくみ足が改善するというパイロットスタディもある (Wróblewska et al 2019)。

また、立ち足の足の裏に振動刺激を与えると gait start hesitation が改善し、その効果は6週間持続したという (Creath et al 2013)。

13.3. 工夫とキューの利用

すくみ足を起こさせない工夫の一つとして、歩き始める時に、足を出すのと反対側に体重をかけるといふものがある (Nonnekes et al 2014)。立ち足を全く動かさずにターン (swivel turn) するのは、注意による運動矯正 (例えば、視覚キュー) が効きにくいので、危険である。swivel turn はあまり足を挙げないようしないと、平衡を失って倒れてしまう。パーキンソン病患者はすくみ足などの歩行障害があるときは、意識的に膝を挙げるようにすると、歩行が改善する。swivel turn では、平衡障害のあるパーキンソン病患者は膝を挙げるができない。そこで、方向転換する場合は弧を描くように大きく回るようにする。そうすれば、注意機能を利かして、歩行することができる。同時に2つのこと (二重課題) ができないので (Spildooren et al 2010)、話しながら歩かない。横を向いて歩かないようにする。

キューの利用について詳述されている論文がある (Stern et al 1980, Nieuwboer et al 2007, Ginis et al 2018)。また、キューがなぜ、すくみ足に効果があるのか、その機序を考察した論文がある (Ginis et al 2018)。一番目の機序としては、すくみ足を示すパーキンソン病患者では、前頭葉と線条体間の機能不全があり、注意障害がおこっている。そのため、キューを利用すると注意障害が改善するというものである。二番目としては、歩行の安定化作用である。すくみ足を示すパーキンソン病患者は、歩幅が狭いし、長さも一定しない。床の横断線は、すくみ足を示すパーキンソン病患者の歩幅を安定化させる。また、メトロノームは歩行のリズム

を安定化させる。視覚キューの方が、聴覚キューよりも効果的である。それは、すくみ足では歩行のリズム障害よりも、歩幅障害のほうがより影響しているからである (Chee et al 2009)。それとは逆に、聴覚キューのほうが視覚キューよりも効果的であるというメタアナリシスもある (Spaulding et al 2013)。三番目として、先行姿勢制御を正常化する効果である (Delval et al 2014a)。すくみ足を示すパーキンソン病者は、歩行の計画を正確につくることができない。すくみ足にメトロノームの効果がある場合、すくみ足を示すパーキンソン病者は、メトロノームが作るリズムカルなキューにより歩行計画の時間面の修正ができるので、すくみ足が改善したと考えられる。視覚キューも一定の時間間隔で提示された場合のほうが、ランダムに提示された場合よりも効果がある (Lu et al 2017)。

kinésie paradoxale は視覚により注意を増強することにより歩幅と歩行リズムを改善しようとする方法であるが、持続的な注意が必要であり、それは長くは続けることは出来ない。

持続するリズム音を聞かせる (Arias and Cudeiro 2010) というシンプルなもの、すくみ足を加速度計で感知して、その瞬間に 1 Hz の音をイヤホンから聞かせて、すくみが消失したら、その 1 Hz の音が消失するようにしたもの (Bächlin et al 2010)、などの聴覚キューを使用したデバイス。レーザー杖 (Bryant et al 2010, Buated et al 2012)、レーザービームが出るシルバーカー (Bunting-Perry et al 2013)、レーザーが出る靴 (Barthel et al 2018)、胸部にレーザー発生装置をつけてリズムカルにレーザーを足元に照射する機器 (Tang et al 2017) などの視覚キューを利用したもの。腹部への振動刺激 (Gonçalves et al 2018) や腰部へのリズムカルな電気刺激 (Rosenthal et al 2018) といった体性感覚キューを利用した装置を用いてすくみ足を改善しようとする試みがある (Sweeney et al 2019)。レーザー杖が、音や振動メトロノームよりもすくみ足に効果があったという (McCandless et al 2016)。色は緑が効果的であった (Bryant et al 2010) というが、色の違いは本質的ではなく、緑の方が赤よりもよく見えるからであろう。一方、ゲーグルグラスを掛けて、リズムカルな視覚キューを使用したものよりも、メトロノームを使用したほうがすくみ足の改善がよいとの報告もある (Zhao et al 2016)。

これらの方法は、慣れが生じるので、長期間に渡ると効果は減弱する。メトロノーム等を利用したものは、注意による歩行の改善ではなく、歩幅とケイデンスの自動調節機能に対して働きかける方法である。また、オン状態で生じるすくみ足には効果がなかった (Cubo et al 2004) としているが、すくみ足を gait start hesi-

tation, または、歩行中のすくみ足、方向転換時のすくみ足のどれかとしている。Gait start hesitation はリズムの問題ではないし、リズムが関係しているのは歩行中のすくみ足であると考えられ、この研究もすくみ足をサブグループに分離したのち、研究すべきだったと思われる。歩行時間はメトロノームの音で改善されなかったで、音のキューは効果がないのだろう。

キューの提示方法にも工夫すべきで、ダラダラと音を出したり、レーザーをずっと示したりしているのではなく、すくみが起きそうなときに提示できれば、より効果的である (Mancini et al 2018)。

前述のように、歩行中のすくみ足と強い相関があるシークエンス効果は抗パーキンソン病薬も視覚ヒントにも反応しない。

13.4. 定位脳手術、磁気刺激など

視床下核刺激に代表される定位脳手術は、パーキンソン病の症状を減弱することは広く認められているが、すくみ足に対する効果は一定していない (Fasano et al 2015a)。最近の報告では効果がないとするものが多い。少し前のメタアナリシス (Bakker et al 2004) では、両側の淡蒼球内節刺激と両側の視床下核刺激は姿勢反射障害と歩行障害を改善したと結論付けているが、すくみ足だけを評価した研究ではない。有害事象として、両側の被殻破壊により、gait start hesitation やすくみ足が悪化した例があった。

STN-DBS は基本的には L-DOPA の有害作用 (眠気、幻覚、起立性低血圧、peak-dose ジスキネジアなど) のため、これ以上の増量ができない場合に、L-DOPA の用量を減少することができる手段である。すくみ足に効果があったという報告 (Xie et al 2015, Liu et al 2005, Huang et al 2018, Barbe et al 2020) と効果がなかった (Stolze et al 2001, Krystkowiak et al 2003, Cowie et al 2012, Pötter-Nerger and Volkmann 2013, Schlenstedt et al 2017) という報告がある。Cowie らは L-DOPA は効果があったが STN-DBS は効果がなかったと報告している。さらに、効果があったという報告でも、その効果は短期間しか持続しなかったという報告と早期に手術すれば効果は 3 年継続した (Barbe et al 2020) という報告がある。ルーチンの 130 Hz の刺激ではなく 60 Hz の刺激で改善したという報告 (Moreau et al 2008, Xie et al 2015) や、視床下核の両側刺激が効果的であったという報告がある。基本的には STN-DBS は L-DOPA 療法の延長上に存在する治療とみなされるので (Fasano et al 2015a, Vercruyssen et al 2014)、L-DOPA の効果が残存している時期に手術をすれば効果が持続するのは当たり前である。末期に手術すれば、効果がないか、あっても軽度でまた、その持続期間も短いものになる。最近の総説では、パーキンソン

病の症状全体には効果があるが、すくみ足に特に効果が強いというわけではないとするものが多い。L-DOPA が過剰ですくみ足を示す場合は、視床下核刺激により L-DOPA を減量できるので、一見効果があるように評価してしまう。L-DOPA が過剰なときは、ジスキネジアが出現しているとき、ミオクローヌスや交感神経刺激症状などが出現するセロトニン症候群に陥っているときなどである。L-DOPA 過剰のときドパストンを静注して、筋強剛が出現したことがある。筋強剛は最も、L-DOPA が効く症状であるので、そのパーキンソン病者は L-DOPA 過剰と判断した。

PPN の DBS は手術件数が少なく、正確にターゲットにあたっているかの評価も難しく、症例によって効果がばらついているので総合的評価は難しいとする報告 (Snijders et al 2016, Gao et al 2020) と、PPN-DBS では刺激周波数が大切であるとする報告がある (Virmani et al 2019)。PPN-DBS はすくみ足に大きな効果はないであろう。

Repetitive transcranial magnetic stimulation (反復経頭蓋磁気刺激法) や transcranial direct current stimulation (経頭蓋直流電気刺激) に代表される脳刺激はすくみ足を改善すると報告されている (Potvin-Desrochers and Paquette 2021)。反復経頭蓋磁気刺激により、すくみ足が軽度改善した (Kim YW et al 2019)。特に補足運動野の刺激が有効で、その効果は 4 週間持続した (Kim SJ et al 2018, Mi et al 2019)。一次運動野や左背外側前頭前野の経頭蓋直流電気刺激がすくみ足に効果があったという報告があるが、その効果は一貫してはいないので、やはり、補足運動野がターゲットとして重要である。以上大脳皮質をターゲットとした治療は、すくみ足の代償系を改善する方法であるので、STN-DBS とは治療理論が異なる。期待が持てる治療と考えている。

胸髄の硬膜に埋め込まれた電極による脊髄刺激は進行したパーキンソン病者の歩行とすくみ足を改善した (Pinto de Souza et al 2017, Samotus et al 2018)。迷走神経刺激が、パーキンソン病者に歩行改善効果があったというパイロットスタディがある (Mondal et al 2019)。

13.5. 認知トレーニング (Walton et al 2014)

SmatBrain を利用した認知トレーニングによりすくみ足が改善したという報告がある (Chow et al 2021)。大脳皮質機能はすくみ足の代償機能であるので、認知が改善すれば、代償機能が回復して、すくみ足を改善するのである。

14. Gait start hesitation に特化した論文から

ほとんどの論文はすくみ足を gait start hesitation や motor block に分けて実験していない。そのため、本

論文でも、ここまではすくみ足の細分類をしないで考察した。しかし、すくみ足のサブグループの機序は同じではないであろう。ターンが拙劣であるすくみ足と、入り口の手前で止まってしまうすくみ足の機序は異なるだろう。広義のすくみ足の中で、gait start hesitation は一番わかり易い症候であるので、gait start hesitation について研究している論文について考察した。

音刺激は gait start hesitation も改善した (Delval et al 2014a)。

パーキンソン病の gait initiation の総論 (Delval et al 2014b) では、gait start hesitation の機序は、先行姿勢制御と実際の歩行の統合障害であると述べられている。具体的には、先行姿勢制御の出力の遅れ、先行姿勢制御の hypokinesia (歩幅が狭くなってしまうこと)、先行姿勢制御リズムがゆっくりであることの 3 つが原因であるという。例えば、一歩目における、パーキンソン病者の先行姿勢制御の研究では、他者により発せられる掛け声により、歩き始めるまでの時間が長いことが報告されている (Lin et al 2016)。Gait start hesitation は、情動、注意、キューにより修飾されるので、gait start hesitation は歩行機構障害だけでなく、遂行機能障害もその発症に関与している。

MDS-UPDRS の項目に入っている UPDRS II -14 は歩行中のすくみ足を評価しており、gait start hesitation は入っていない。しかし、FOGQ の全 6 項目の中には、gait start hesitation は入っている。

Primary Progressive Freezing Gait をすくみ足の重症度で 4 つに分類した時、gait start hesitation は質の違いというよりも、すくみ足の程度と認識されている。すくみ足はグレード 2 に分類され、「歩行中に稀に motor block が起きるか、gait start hesitation」と記述されている (Achiron et al 1993)。

Gait start hesitation は L-DOPA の有害作用であるという注意喚起した初期の論文では、gait start hesitation という用語が使用され、freezing of gait という用語は使用されていない (Ambani and van Woert 1973)。PubMed を使用して、title/abstract における freezing of gait でキーワード検索すると一番古い論文は檜林らのものであり、freezing of gait よりも gait start hesitation のほうが使用歴史は古い。たしかに、gait start hesitation の臨床症状は誰が見ても気づく印象的なものではある。

15. あとがき

すくみ足のついでに仮説は類似しているものも多く、それぞれ関連しているものも多かった。

すくみ足の文献を読んでいるうちに、すくみ足の

定義は仕方ないとしても、研究対象症状を厳格に絞り込まないといけないのではないかと思った。歩く前の gait start hesitation と、歩いていて狭いところを通り過ぎてはならなかったり、目標地点に到達する直前に足が出なくなったりする場合のすくみ足は分けて考えたほうがよいのではないかと感じた。すくみ足を示すパーキンソン病者に多い症状や検査異常は原因ではなく、交絡因子である可能性がある（大熊 2015）、研究デザインには十分配慮する必要がある。

また、研究条件としては、オンのときにすべきである。オフのときに出現して、オンのときに消失するならばなんの心配もない。ドパミン欠乏症状の一つと考えればよろしい。L-DOPA を十分に投与してあるオン状態のパーキンソン病者を対象とすべきである。実際、自分の経験からも、また、文献上もオン状態のときに生じるすくみ足にさらに L-DOPA を投与しても、すくみ足が悪化したり、転倒したりする（Herman et al 2009）。

文 献

- Abdo WF, Borm GF, Munneke M, Verbeek MM, Esselink RA, Bloem BR (2006) Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1367-9.
- 阿部和夫, 佐古田三郎 (2003) 特集 - バーチャルヒューマン - 神経・筋疾患のシミュレーションと医療応用 医学のあゆみ 205:453-7.
- Abe K, Asai Y, Matsuo Y, Nomura T, Sato S, Inoue S, Mizukura I, Sakoda S (2003) Classifying lower limb dynamics in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 61:219-26.
- Achiron A, Ziv I, Goren M, Goldberg H, Zoldan Y, Sroka H, Melamed E (1993) Primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 8:293-7.
- Agosta F, Gatti R, Sarasso E, Volonté MA, Canu E, Meani A, Sarro L, Copetti M, Cattrysse E, Kerckhofs E, Comi G, Falini A, Filippi M (2017) Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training. *J Neurol* 264:88-101.
- Almeida QJ, Wishart LR, Lee TD (2002) Bimanual coordination deficits with Parkinson's disease: the influence of movement speed and external cueing. *Mov Disord* 17:30-7.
- Almeida QJ, Lebold CA (2010) Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:513-8.
- Ambani LM, Van Woert MH (1973) Start hesitation--a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 288:1113-5.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P (2008) Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:395-400.
- Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, Penny W, Dileone M, Gaynor LM, Tisch S, Di Lazzaro V, Brown P (2008) Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 211:59-66.
- Arena JE, Cerquetti D, Rossi M, Chaves H, Rollan C, Dossi DE, Merello M (2016) Influence of white matter MRI hyper-intensities on acute l-dopa response in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 24:126-8.
- Arias P, Cudeiro J (2010) Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One* 5:e9675.
- Asai Y, Nomura T, Sato S, Tamaki A, Matsuo Y, Mizukura I, Abe K (2003) A coupled oscillator model of disordered interlimb coordination in patients with Parkinson's disease. *Biol Cybern* 88:152-62.
- Atsuta Y, Abraham P, Iwahara T, Garcia-Rill E, Skinner RD (1991) Control of locomotion in vitro: II. Chemical stimulation. *Somatosens Mot Res* 8:55-63.
- Bächlin M, Plotnik M, Roggen D, Giladi N, Hausdorff JM, Tröster G (2010) A wearable system to assist walking of Parkinson's disease patients. *Methods Inf Med* 49:88-95.
- Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR (2004) Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 1092-9.
- Banks SJ, Bayram E, Shan G, LaBelle DR, Bluett B (2019) Non-motor predictors of freezing of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture* 68:311-6.
- Barbe MT, Cepuran F, Amarell M, Schoenau E, Timmermann L (2013) Long-term effect of robot-assisted treadmill walking reduces freezing of gait in Parkinson's disease patients: a pilot study. *J Neurol* 260:296-8.
- Barbe MT, Tonder L, Krack P, Debû B, Schüpbach M, Paschen S, Dembek TA, Kühn AA, Fraix V, Brefel-Courbon C, Wojtecki L, Maltête D, Damier P, Sixel-Döring F, Weiss D, Pinski M, Witjas T, Thobois S, Schade-Brittinger C, Rau J, Houeto JL,

- Hartmann A, Timmermann L, Schnitzler A, Stoker V, Vidailhet M, Deuschl G; EARLYSTIM study group (2020) Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov Disord* 35:82-90.
- Barbeau H, Rossignol S (1991) Initiation and modulation of the locomotor pattern in the adult chronic spinal cat by noradrenergic, serotonergic and dopaminergic drugs. *Brain Res* 546:250-60.
 - Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N (2003) Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 10:584-8.
 - Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, Schaafsma JD, Maguire RP, Veenma L, Pruijm J, Balash Y, Youdim MB, Leenders KL (2006) Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov Disord* 21:1326-32.
 - Barthel C, Nonnekes J, van Helvert M, Haan R, Janssen A, Delval A, Weerdesteyn V, Debû B, van Wezel R, Bloem BR, Ferraye MU (2018) The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 90:e164-71.
 - Bekkers EMJ, Dijkstra BW, Dockx K, Heremans E, Verschueren SMP, Nieuwboer A (2017) Clinical balance scales indicate worse postural control in people with Parkinson's disease who exhibit freezing of gait compared to those who do not: A meta-analysis. *Gait Posture* 56:134-40.
 - Bekkers EMJ, Dijkstra BW, Heremans E, Verschueren SMP, Bloem BR, Nieuwboer A (2018) Balancing between the two: Are freezing of gait and postural instability in Parkinson's disease connected? *Neurosci Biobehav Rev* 94:113-25.
 - Benarroch EE (2013) Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 80:1148-55.
 - Bharti K, Suppa A, Tommasin S, Zampogna A, Pietracupa S, Berardelli A, Pantano P (2019) Neuroimaging advances in Parkinson's disease with freezing of gait: A systematic review. *Neuroimage Clin* 24:102059.
 - Bisley JW, Goldberg ME (2010) Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci* 33:1-21.
 - Björklund A, Skagerberg G (1979) Evidence for a major spinal cord projection from the diencephalic A11 dopamine cell group in the rat using transmitter-specific fluorescent retrograde tracing. *Brain Res* 177:170-5.
 - Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N (2004) Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 19:871-84.
 - Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Albin RL, Müller ML (2013) Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology* 81:1611-6.
 - Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Constantine GM, Scott PJ, Albin RL, Müller ML (2014) Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Mov Disord* 29:1118-24.
 - Brugger F, Abela E, Hägele-Link S, Bohlhalter S, Galovic M, Kägi G (2015) Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates? *J Neurol Sci* 356:184-7.
 - Bryant MS, Rintala DH, Lai EC, Protas EJ (2010) A pilot study: influence of visual cue color on freezing of gait in persons with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil Assist Technol* 5:456-61.
 - Buated W, Sriyudthsak M, Sribunruangrit N, Bhi-dayasiri R (2012) A low-cost intervention for improving gait in Parkinson's disease patients: A cane providing visual cues. *Eur Geriatr Med* 3:126-130.
 - Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1-38.
 - Bunting-Perry L, Spindler M, Robinson KM, Noorigian J, Cianci HJ, Duda JE (2013) Laser light visual cueing for freezing of gait in Parkinson disease: A pilot study with male participants. *J Rehabil Res Dev* 50:223-30.
 - Butler JS, Fearon C, Killane I, Waechter SM, Reilly RB, Lynch T (2017) Motor preparation rather than decision-making differentiates Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Clin Neurophysiol* 128:463-71.
 - Caligiore D, Mustile M, Spalletta G, Baldassarre G (2017) Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 72:210-22.

- Cantú H, Nantel J, Millán M, Paquette C, Côté JN (2019) Abnormal Muscle Activity and Variability Before, During, and After the Occurrence of Freezing in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 10:951.
- Canu E, Agosta F, Sarasso E, Volontè MA, Basaia S, Stojkovic T, Stefanova E, Comi G, Falini A, Kostic VS, Gatti R, Filippi M (2015) Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp* 36:5064-78.
- Chambers NE, Lanza K, Bishop C (2020) Pedunculopontine Nucleus Degeneration Contributes to Both Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Front Pharmacol* 10:1494.
- Chang FC, Tsui DS, Mahant N, Wolfe N, Kim SD, Ha AD, Drury M, Griffith JM, Fung VS (2015) 24 h Levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and "unresponsive" freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21:317-20.
- Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Ianssek R (2009) Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 132:2151-60.
- Chen CC, Yeh CH, Chan HL, Chang YJ, Tu PH, Yeh CH, Lu CS, Fischer P, Tinkhauser G, Tan H, Brown P (2019) Subthalamic nucleus oscillations correlate with vulnerability to freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 132:104605.
- Cheney PD (1985) Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Phys Ther* 65:624-35.
- Cheng FY, Yang YR, Wu YR, Cheng SJ, Wang RY (2017) Effects of curved-walking training on curved-walking performance and freezing of gait in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 43:20-26.
- Choi JT, Bastian AJ (2007) Adaptation reveals independent control networks for human walking. *Nat Neurosci* 10:1055-62.
- Chow R, Tripp BP, Rzondzinski D, Almeida QJ (2021) Investigating Therapies for Freezing of Gait Targeting the Cognitive, Limbic, and Sensorimotor Domains. *Neurorehabil Neural Repair* 35:290-299.
- Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB (2010) Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 75:1263-9.
- Chung SJ, Lee YH, Yoo HS, Oh JS, Kim JS, Ye BS, Sohn YH, Lee PH (2019) White matter hyperintensities as a predictor of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 66:105-9.
- Cohen RG, Nutt JG, Horak FB (2017) Recovery from Multiple APAs Delays Gait Initiation in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci* 11:60.
- Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21:761-73.
- Cosentino C, Baccini M, Putzolu M, Ristori D, Avanzino L, Pelosin E (2020) Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Mov Disord* 35:523-36.
- Cowie D, Limousin P, Peters A, Day BL (2010) Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 48:2750-7.
- Cowie D, Limousin P, Peters A, Hariz M, Day BL (2012) Doorway-provoked freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:492-9.
- Creath RA, Prettyman M, Shulman L, Hilliard M, Martinez K, MacKinnon CD, Mille ML, Simuni T, Zhang J, Rogers MW (2013) Self-triggered assistive stimulus training improves step initiation in persons with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* 10:11.
- Cubo E, Leurgans S, Goetz CG (2004) Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the 'on' state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism Relat Disord* 10:507-10.
- Cupertino L, Dos Reis TG, Los Angeles E, Costa TM, Shokur S, Bouri M, de Lima-Pardini AC, Coelho DB (2022) Biomechanical aspects that precede freezing episode during gait in individuals with Parkinson's disease: A systematic review. *Gait Posture* 91:149-54.
- Curtze C, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Mancini M, Horak FB (2015) Levodopa is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 30:1361-70.
- Datta S, Siwek DF (2002) Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *J Neurosci Res* 70:611-21.
- Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM (1982) A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 2:791-805.
- de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Nucci MP, Boffino

- CC, Batista AX, de Azevedo Neto RM, Silva-Batista C, Barbosa ER, Cohen RG, Horak FB, Teixeira LA, Amaro E Jr. (2020) Brain networks associated with anticipatory postural adjustments in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuroimage Clin* 28:102461.
- de Souza Fortaleza AC, Mancini M, Carlson-Kuhta P, King LA, Nutt JG, Chagas EF, Freitas IF Junior, Horak FB (2017) Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Gait Posture* 56:76-81.
 - Deecke L, Kornhuber HH, Lang W, Lang M, Schreiber H (1985) Timing function of the frontal cortex in sequential motor and learning tasks. *Hum Neurobiol* 4:143-54.
 - Delval A, Moreau C, Bleuse S, Tard C, Ryckewaert G, Devos D, Defebvre L (2014a) Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clin Neurophysiol* 125:1675-81.
 - Delval A, Tard C, Defebvre L (2014b) Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 44:69-76.
 - Delval A, Tard C, Rambour M, Defebvre L, Moreau C (2015) Characterization and quantification of freezing of gait in Parkinson's disease: Can detection algorithms replace clinical expert opinion? *Neurophysiol Clin* 45:305-13.
 - Devos D, French DSG (2009) Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:993-1000.
 - di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-80.
 - Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM (1998) Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci* 860:360-76.
 - Djaldetti R, Rigbi A, Greenbaum L, Reiner J, Lorberboym M (2018) Can early dopamine transporter imaging serve as a predictor of Parkinson's disease progression and late motor complications? *J Neurol Sci* 390:255-60.
 - Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, Lewis SJG, Shine JM (2018a) The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain* 141:1145-60.
 - Ehgoetz Martens KA, Lukasik EL, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Walton CC, Lewis SJG (2018b) Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. *Mov Disord* 33:128-35.
 - Elble RJ (2007) Gait and dementia: moving beyond the notion of gait apraxia. *J Neural Transm* 114:1253-8.
 - Elkouzi A, Bit-Ivan EN, Elble RJ (2017) Pure akinesia with gait freezing: a clinicopathologic study. *J Clin Mov Disord* 4:15.
 - Ertelt D, Binkofski F (2012) Action observation as a tool for neurorehabilitation to moderate motor deficits and aphasia following stroke. *Neural Regen Res* 7:2063-74.
 - Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR (2012) "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 78:454-7.
 - Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL (2002) The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 59:1778-83.
 - Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, Land JO, Wood-Siverio C, Zanders L, Freeman A, Bliwise DL, Goldstein FC (2014) Freezing of gait subtypes have different cognitive correlates in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20:1359-64.
 - Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR (2015a) Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 11:98-110.
 - Fasano A, Herman T, Tessitore A, Strafella AP, Bohnen NI (2015b) Neuroimaging of Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis* 5:241-54.
 - Fasano A, Laganieri SE, Lam S, Fox MD (2017) Lesions causing freezing of gait localize to a cerebellar functional network. *Ann Neurol* 81:129-41.
 - Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB (2013) Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain* 136:2405-18.
 - Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Carpenter SD, Fair DA, Nutt JG, Horak FB (2014) Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS One* 9: e100291.
 - Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G (2015) A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21:254-8.
 - Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ

- (2007) Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318:1309-12.
- Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P (2009) Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord* 24:1139-43.
 - Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S (2020) Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener* 9:12.
 - Garcia-Rill E (1991) The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 36:363-89.
 - Garcia-Rill E, Homma Y, Skinner RD (2004) Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1. Descending modulation. *Prog Brain Res* 143:283-90.
 - García-Ruiz PJ, Del Val J, Fernández IM, Herranz A (2012) What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol* 35:1-5.
 - Geula C, Schatz CR, Mesulam MM (1993) Differential localization of NADPH-diaphorase and calbindin-D28k within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brainstem in the rat, monkey, baboon and human. *Neuroscience* 54:461-76.
 - Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S (1992) Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42:333-9.
 - Giladi N, Honigman S (1997) Botulinum toxin injections to one leg alleviate freezing of gait in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 12:1085-6.
 - Giladi N, Kao R, Fahn S (1997) Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 12:302-5.
 - Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD (2000) Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 6:165-70.
 - Giladi N (2001) Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 87:191-7.
 - Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, Paleacu D, Simon ES (2001a) The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol* 248:572-6.
 - Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C (2001b) Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56:1712-21.
 - Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Paleacu D, Korczyn AD (2001c) Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 108:53-61.
 - Giladi N, Nieuwboer A (2008) Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 23 Suppl 2:S423-5. Erratum in: *Mov Disord* 23:1639-40.
 - Gilat M, Shine JM, Walton CC, O'Callaghan C, Hall JM, Lewis SJG (2015) Brain activation underlying turning in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait: a virtual reality fMRI study. *NPJ Parkinsons Dis* 1:15020.
 - Gilat M, Ehgoetz Martens KA, Miranda-Domínguez O, Arpan I, Shine JM, Mancini M, Fair DA, Lewis SJG, Horak FB (2018) Dysfunctional Limbic Circuitry Underlying Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Neuroscience* 374:119-132.
 - Gilat M, Ginis P, Zoetewei D, De Vleeschhauer J, Hulzinga F, D'Cruz N, Nieuwboer A (2021) A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 7:81.
 - Ginis P, Nackaerts E, Nieuwboer A, Heremans E (2018) Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 61:407-13.
 - Gonçalves H, Moreira R, Rodrigues A, Santos C (2018) Finding Parameters around the Abdomen for a Vibrotactile System: Healthy and Patients with Parkinson's Disease. *J Med Syst* 42:232.
 - 近藤夕騎, 望月久, 加藤太郎, 鈴木一平, 板東杏太, 滝澤玲花, 吉田純一郎, 西田大輔, 水野勝広 (2021) 日本語版 Characterizing Freezing of Gait Questionnaire (C-FOGQ) の作成. *Jpn J Rehabil Med* 2021 : 58:208-14.
 - Graham-Brown T (1911) The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B.* 84 (572): 308-19.
 - Hall JM, Shine JM, Walton CC, Gilat M, Kamsma YP, Naismith SL, Lewis SJ (2014) Early phenotypic differences between Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Parkinsonism Relat*

- Disord 20:604-7.
- Hallett M (1994) Movement-related cortical potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 34:5-13.
 - Halsband U, Passingham R (1982) The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Res* 240:368-72.
 - Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H (1999) Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 45:329-36.
 - Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, Whone AL, Ben-Shlomo Y (2016) Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15:249-58.
 - Heremans E, Nieuwboer A, Spildooren J, Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Kerckhofs E, Vercrusse S (2013) Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J Neural Transm* 120:543-57.
 - Herman T, Giladi N, Hausdorff JM (2009) Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review. *J Neural Transm* 116:307-18.
 - Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM (2014) Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Mov Disord* 29:134-9.
 - Herman T, Shema-Shiratzky S, Arie L, Giladi N, Hausdorff JM (2019) Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: Findings from a 5-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 60:98-104.
 - Hinsey JC, Ranson SW, McNattin RF (1930) The role of hypothalamus and mesencephalon in locomotion. *Arc Neurol Psychiatr* 23:1-43.
 - 平山恵造 (1971) 神経症候学 文光堂
 - 平山恵造 (2006) 神経症候学〈1〉改定第二版 文光堂
 - 平山恵造 (2006) 神経症候学〈2〉改定第二版 文光堂
 - Ho AK, Bradshaw JL, Ianssek R, Alfredson R (1999) Speech volume regulation in Parkinson's disease: effects of implicit cues and explicit instructions. *Neuropsychologia* 37:1453-60.
 - Holstege JC, Van Dijken H, Buijs RM, Goedknecht H, Gosens T, Bongers CM (1996) Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 376:631-52.
 - Huang C, Chu H, Zhang Y, Wang X (2018) Deep Brain Stimulation to Alleviate Freezing of Gait and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: Update on Current Research and Future Perspectives. *Front Neurosci* 12:29.
 - Huh YE, Hwang S, Kim K, Chung WH, Youn J, Cho JW (2016) Postural sensory correlates of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 25:72-7.
 - Hulzinga F, Nieuwboer A, Dijkstra BW, Mancini M, Strouwen C, Bloem BR, Ginis P (2020) The New Freezing of Gait Questionnaire: Unsuitable as an Outcome in Clinical Trials? *Mov Disord Clin Pract* 7:199-205.
 - Huxham F, Baker R, Morris ME, Ianssek R (2008) Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:1391-7.
 - Ianssek R, Huxham F, McGinley J (2006) The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord* 21:1419-24.
 - Ianssek R, Danoudis M (2016) Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Its Pathophysiology and Pragmatic Approaches to Management. *Mov Disord Clin Pract* 4:290-7.
 - 今井壽正, 榎博太郎 (1974) 神経研究の進歩 18 : 159-66.
 - 井関一海, 花川隆 (2010) 脳機能イメージングによるヒト歩行制御メカニズムの解明 *Brain and Nerve* 62:1157-64.
 - Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB (2009a) The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 164:877-85.
 - Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB (2009b) Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 215:334-41.
 - Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, Brandt T (2008) Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage* 39:786-92.
 - Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A (1967) The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal

- organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol Scand* 70:369-88.
- Jian Y, Winter DA, Ishac MG, Gilchrist L (1993) Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait. *Gait Posture* 1:9-22.
 - Jordan LM, Liu J, Hedlund PB, Akay T, Pearson KG (2008) Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals. *Brain Res Rev* 57:183-91.
 - 梶龍兒 (2015) 不随意運動の診かた 臨床神経生理学 43:122-141.
 - Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Watiez N, Belaid H, Bardinnet E, Prigent A, Nothacker HP, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, François C (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 120:2745-54.
 - 加藤総夫 (2021) 第10章 平衡感覚 (監修 本間研一) 標準生理学 医学書院 東京 p.288.
 - 河原純一郎 (2013) 注意 最新心理学辞典 藤永保 (監修) 平凡社 東京 p.521-2.
 - 河島則天 (2010) 歩行運動における脊髄神経回路の役割 国立障害者リハビリテーションセンター研究紀要 30:9-14.
 - Kiehn O (2006) Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci* 29:279-306.
 - Kim R, Lee J, Kim Y, Kim A, Jang M, Kim HJ, Jeon B, Kang UJ, Fahn S (2018) Presynaptic striatal dopaminergic depletion predicts the later development of freezing of gait in de novo Parkinson's disease: An analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 51:49-54.
 - Kim R, Lee J, Kim HJ, Kim A, Jang M, Jeon B, Kang UJ (2019) CSF β -amyloid 42 and risk of freezing of gait in early Parkinson disease. *Neurology* 92:e40-e47.
 - Kim SJ, Paeng SH, Kang SY (2018) Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *J Clin Neurol* 14:320-6.
 - Kim YW, Shin IS, Moon HI, Lee SC, Yoon SY (2019) Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 64:82-9.
 - Kostic VS, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, Spica V, Filippi M (2012) Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 78:409-16.
 - Kotagal V, Albin RL, Müller ML, Koeppel RA, Frey KA, Bohnen NI (2014) Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology* 82:1514-20.
 - Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL, Duhamel A, Perina M, Blond S, Guieu JD, Destée A, Defebvre L (2003) Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa treatment on gait abnormalities in Parkinson disease. *Arch Neurol* 60:80-4.
 - Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2009) Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 215:380-7.
 - Kurata K, Hoffman DS (1994) Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 71:1151-64.
 - Kurata K, Hoshi E (1999) Reacquisition deficits in prism adaptation after muscimol microinjection into the ventral premotor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 81:1927-38.
 - Lam S, Moro E, Poon YY, Lozano AM, Fasano A (2015) Does dominant pedunculopontine nucleus exist? *Brain* 138:e323.
 - Leitner DS, Powers AS, Hoffman HS (1980) The neural substrate of the startle response. *Physiol Behav* 25:291-7.
 - Lewis SJ, Barker RA (2008) A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15:333-8.
 - Lewis SJ, Shine JM (2016) The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. *Neuroscientist* 22:72-82.
 - Lin CC, Creath RA, Rogers MW (2016) Variability of Anticipatory Postural Adjustments During Gait Initiation in Individuals with Parkinson Disease. *J Neurol Phys Ther* 40:40-6.
 - Lindvall O, Björklund A, Skagerberg G (1983) Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 14:255-60.
 - Liu W, McIntire K, Kim SH, Zhang J, Dascalos S, Lyons KE, Pahwa R (2005) Quantitative assessments of the effect of bilateral subthalamic stimulation on multiple aspects of sensorimotor function for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 11:503-8.

- Lo AC, Chang VC, Gianfrancesco MA, Friedman JH, Patterson TS, Benedicto DF (2010) Reduction of freezing of gait in Parkinson's disease by repetitive robot-assisted treadmill training: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 7:51.
- Lombard E (1911) "Le signe de l'elevation de la voix," *Ann Mal de l'Oreille et du Larynx* 37:101-9.
- López-Azcárate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz MC, Valencia M, González R, Guridi J, Iriarte J, Obeso JA, Artieda J, Alegre M (2010) Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30:6667-77.
- Lu C, Amundsen Huffmaster SL, Tuite PJ, Vachon JM, MacKinnon CD (2017) Effect of Cue Timing and Modality on Gait Initiation in Parkinson Disease With Freezing of Gait. *Arch Phys Med Rehabil* 98:1291-9.e1.
- McCandless PJ, Evans BJ, Janssen J, Selfe J, Churchill A, Richards J (2016) Effect of three cueing devices for people with Parkinson's disease with gait initiation difficulties. *Gait Posture* 44:7-11.
- Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, Ellgring H (2007) Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 22:953-6.
- Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, Zanette G, Tamburin S (2016) Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis* 2016:9832839.
- Malkani R, Zadikoff C, Melen O, Videnovic A, Borushko E, Simuni T (2012) Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 35:266-8.
- Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB (2009) Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *Eur J Neuro* 16:1028-34.
- Mancini M, Smulders K, Harker G, Stuart S, Nutt JG (2018) Assessment of the ability of open- and closed-loop cueing to improve turning and freezing in people with Parkinson's disease. *Sci Rep* 8:12773.
- Marquez JS, Hasan SMS, Siddiquee MR, Luca CC, Mishra VR, Mari Z, Bai O (2020) Neural Correlates of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Electrophysiology Mini-Review. *Front Neurol* 11:571086.
- Marsden CD (1982) The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 32:514-39.
- Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J (2011) Topographical organization of the pedunculo-pontine nucleus. *Front Neuroanat* 5:22.
- Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, Tavoulares G (1994) Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 35:619-21.
- Maslivec A, Fielding A, Wilson M, Norris M, Young W (2020) 'Recoupling' the attentional and motor control of preparatory postural adjustments to overcome freezing of gait in Parkinson's. *J Neuroeng Rehabil* 17:146.
- Massion J (1992) Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol* 38:35-56.
- Matar E, Shine JM, Gilat M, Ehgoetz Martens KA, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Naismith SL, Lewis SJG (2019) Identifying the neural correlates of doorway freezing in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 40:2055-64.
- Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamaura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M (2005) Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20:1272-7.
- Matsuo Y, Asai Y, Nomura T, Sato S, Inoue S, Mizukura I, Yoneda T, Miki A, Abe K (2003) In-tralimb incoordination in patients with ataxia. *Neuroreport* 14:2057-9.
- 松山清治, 佐々木健史 (2015) 脳幹歩行中枢と網様体脊髄路・赤核脊髄路 クリニカルニューロサイエンス 33:753-7.
- 松坂義哉 (2020) 運動関連領域の機能分化 クリニカルニューロサイエンス 38:150-3.
- Mestre TA, Sidiropoulos C, Hamani C, Poon YY, Lozano AM, Lang AE, Moro E (2016) Long-term double-blinded unilateral pedunculo-pontine area stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31:1570-4.
- Mi TM, Garg S, Ba F, Liu AP, Wu T, Gao LL, Dan XJ, Chan P, McKeown MJ (2019) High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 68:85-90.
- Mineff EM, Popratiloff A, Romansky R, Kazakos V,

- Kaimaktschieff V, Usunoff KG, Ovtscharoff W, Marani E (1998) Evidence for a possible glycinergic inhibitory neurotransmission in the midbrain and rostral pons of the rat studied by gephyrin. *Arch Physiol Biochem* 106:210-20.
- Mondal B, Choudhury S, Simon B, Baker MR, Kumar H (2019) Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 34:917-8.
 - Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG (2008) Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 167:340-8.
 - Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D (2008) STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 71:80-4.
 - 森悦朗, 山鳥重 (1982) 左前頭葉損傷による病的現象—道具の強迫的使用の提唱と病的把握現象との関連について *臨床神経* 22:329-335.
 - Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K, Matsuyama K (1989) Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain Res* 505:66-74.
 - Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K, Matsuyama K (1999) Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 82:290-300.
 - Mori S, Matsui T, Mori F, Nakajima K, Matsuyama K (2000) Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russell in the cerebellum. *Can J Physiol Pharmacol* 78:945-57.
 - Mori S, Nakajima K, Mori F, Matsuyama K (2004) Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Prog Brain Res* 143:341-51.
 - 森大志, 中崎克己 (2010) 歩行における大脳皮質の役割 *BAIN and NERVE* 62:1139-47.
 - Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ (1996) Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 119 :551-68.
 - Morris M, Iansek R, McGinley J, Matyas T, Huxham F (2005) Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. *Mov Disord* 20:40-50.
 - Morris ME, Iansek R, Galna B (2008) Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov Disord* 23 Suppl 2:S451-60.
 - 南雲清美, 河村満 (2006) 矛盾性運動 山本光利 編: パーキンソン病—臨床の諸問題 中外医学社 東京 p.149-53.
 - Nambu A (2011) Somatotropic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 5:26.
 - Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H (2012) Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience* 221:151-6.
 - Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Janssens L, Stijn V (2004) Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127:1650-60.
 - Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, Chavret F, Hetherington V, Baker K, Lim I (2007) Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:134-40.
 - Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, Giladi N (2009a) Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 30:459-63.
 - Nieuwboer A, Verduyse S, Feys P, Levin O, Spildooren J, Swinnen S (2009b) Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 29:1422-30.
 - Nobleza CMN, Siddiqui M, Shah PV, Balani P, Lopez AR, Khan S (2020) The Relationship of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Cureus* 12: e12385.
 - Nonnekes J, Janssen AM, Mensink SH, Oude Nijhuis LB, Bloem BR, Snijders AH (2014) Short rapid steps to provoke freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 261:1763-7.
 - Nonnekes J, de Kam D, Oude Nijhuis LB, van Geel K, Bloem BR, Geurts A, Weerdesteyn V (2015a) StartReact effects support different pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait and postural instability in Parkinson's disease. *PLoS One* 10:e0122064.
 - Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Gila-

- di N, Bloem BR (2015b) Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol* 14:768-78.
- Nonnekes J, Giladi N, Guha A, Fietzek UM, Bloem BR, Růžička E (2019) Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *J Neurol* 266:426-30.
 - Noudoost B, Moore T (2011) Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature* 474:372-5.
 - Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD (1993) Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 43:268-79.
 - Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A (2011) Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 10:734-44.
 - Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hirakawa K (2011a) Abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Parkinsons Dis* 2011:202937.
 - Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hirakawa K (2011b) Variable initial swing side and prolonged double limb support represent abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Front Neurol* 2:85.
 - Okuma Y (2006) Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 253 Suppl 7:VII27-32.
 - Okuma Y (2014) Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 14:222-30.
 - 大熊泰之 (2015) 無動症, 姿勢反射障害, 歩行障害 *クリニカルニューロサイエンス* 33:1004-1007.
 - Ou R, Wei Q, Cao B, Song W, Hou Y, Liu H, Yuan X, Zhao B, Wu Y, Shang H (2018) Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 8:e00931.
 - Palermo G, Frosini D, Corsi A, Giuntini M, Mazucchi S, Del Prete E, Bonuccelli U, Ceravolo R (2019) Freezing of gait and dementia in parkinsonism: A retrospective case-control study. *Brain Behav* 9:e01247.
 - Pardoel S, Kofman J, Nantel J, Lemaire ED (2019) Wearable-Sensor-based Detection and Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review. *Sensors (Basel)* 19:5141.
 - Parmentier É, De Pasqua V, D'Ostilio K, Depierreux F, Garraux G, Maertens de Noordhout A (2018) Correlation between deep brain stimulation effects on freezing of gait and audio-spinal reflex. *Clin Neurophysiol* 129:2083-8.
 - Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G (2010) Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 24:746-52.
 - Peterson DS, Fling BW, Mancini M, Cohen RG, Nutt JG, Horak FB (2015) Dual-task interference and brain structural connectivity in people with Parkinson's disease who freeze. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:786-92.
 - Peterson DS, Horak FB (2016a) Effects of freezing of gait on postural motor learning in people with Parkinson's disease. *Neuroscience* 334:283-289.
 - Peterson DS, Horak FB (2016b) Neural Control of Walking in People with Parkinsonism. *Physiology (Bethesda)* 31:95-107.
 - Petersen SE, Posner MI (2012) The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 35:73-89.
 - Petrides M (1982) Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behav Brain Res* 5:407-13.
 - Picelli A, Melotti C, Origano F, Waldner A, Fiaschi A, Santilli V, Smania N (2012) Robot-assisted gait training in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 26:353-61.
 - Pienaar IS, van de Berg W (2013) A non-cholinergic neuronal loss in the pedunculopontine nucleus of toxin-evoked parkinsonian rats. *Exp Neurol* 248:213-23.
 - Pilleri M, Weis L, Zabeo L, Koutsikos K, Biundo R, Facchini S, Rossi S, Masiero S, Antonini A (2015) Overground robot assisted gait trainer for the treatment of drug-resistant freezing of gait in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 355:75-8.
 - Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, Lopez Contreras WO, Dos Santos Ghilardi MG, Cury RG, Reis Barbosa E, Jacobsen Teixeira M, Talamoni Fonoff E (2017) Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord* 32:278-82.
 - Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM (2005) Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 57:656-63.

- Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM (2012) Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis* 2012:459321.
- Possin KL, Filoteo JV, Song DD, Salmon DP (2008) Spatial and object working memory deficits in Parkinson's disease are due to impairment in different underlying processes. *Neuropsychology* 22:585-95.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591-601.
- Pötter-Nerger M, Volkmann J (2013) Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28:1609-15.
- Potvin-Desrochers A, Mitchell T, Gisiger T, Paquette C (2019) Changes in Resting-State Functional Connectivity Related to Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Neuroscience* 418:311-7.
- Potvin-Desrochers A, Paquette C (2021) Potential Non-invasive Brain Stimulation Targets to Alleviate Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Neuroscience* 468:366-376.
- Pozzi NG, Canessa A, Palmisano C, Brumberg J, Steigerwald F, Reich MM, Minafra B, Pacchetti C, Pezzoli G, Volkmann J, Isaias IU (2019) Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain* 142:2037-50.
- Prange S, Danaila T, Laurencin C, Caire C, Mettereau E, Merle H, Broussolle E, Maucourt-Boulch D, Thobois S (2019) Age and time course of long-term motor and nonmotor complications in Parkinson disease. *Neurology* 92: e148-60.
- Qu S, Ondo WG, Zhang X, Xie WJ, Pan TH, Le WD (2006) Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res* 168:152-6.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group (2005) Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 365:947-54.
- Ridet JL, Sandillon F, Rajaofetra N, Geffard M, Privat A (1992) Spinal dopaminergic system of the rat: light and electron microscopic study using an antiserum against dopamine, with particular emphasis on synaptic incidence. *Brain Res* 598:233-41.
- Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM (2013) Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology* 80:1476-84.
- Rosenthal L, Sweeney D, Cunnington AL, Quinlan LR, ÓLaighin G (2018) Sensory Electrical Stimulation Cueing May Reduce Freezing of Gait Episodes in Parkinson's Disease. *J Healthc Eng* 2018:4684925.
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP (2006) Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 86:89-154.
- Rubino A, Assogna F, Piras F, Di Battista ME, Imperiale F, Chiapponi C, Spalletta G, Meco G (2014) Does a volume reduction of the parietal lobe contribute to freezing of gait in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 20:1101-3.
- Samotus O, Parrent A, Jog M (2018) Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord* 33:783-92.
- Sarasso E, Gemma M, Agosta F, Filippi M, Gatti R (2015) Action observation training to improve motor function recovery: a systematic review. *Arch Physiother* 5:14.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N (2003a) Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10:391-8.
- Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM (2003b) Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci* 212:47-53.
- Schlenstedt C, Muthuraman M, Witt K, Weisser B, Fasano A, Deuschl G (2016) Postural control and freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 24:107-12.
- Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G (2017) Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 24:18-26.
- Schlenstedt C, Mancini M, Nutt J, Hiller AP, Maet-

- zler W, Deuschl G, Horak F (2018) Are Hypometric Anticipatory Postural Adjustments Contributing to Freezing of Gait in Parkinson's Disease? *Front Aging Neurosci* 10:36.
- Scholl JL, Espinoza AI, Rai W, Leedom M, Baugh LA, Berg-Poppe P, Singh A (2021) Relationships between Freezing of Gait Severity and Cognitive Deficits in Parkinson's Disease. *Brain Sci* 11:1496.
 - Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG (2013) Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28:1474-82.
 - Selemón LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 5:776-94.
 - Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, Whelan PJ (2014) Dopamine: a parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Front Neural Circuits* 8:55.
 - Shih TY, Wu CY, Lin KC, Cheng CH, Hsieh YW, Chen CL, Lai CJ, Chen CC (2017) Effects of action observation therapy and mirror therapy after stroke on rehabilitation outcomes and neural mechanisms by MEG: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18:459.
 - Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M (2004) Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain* 110:246-9.
 - Shimizu T, Iwata S, Miyata A, Fukuda T, Nomoto M (2006) Delayed L-DOPA-induced hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav* 85:643-7.
 - Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ (2013a) Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain* 136:1204-15.
 - Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ (2013b) Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain* 136:3671-81.
 - Shine JM, Handojoseno AM, Nguyen TN, Tran Y, Naismith SL, Nguyen H, Lewis SJ (2014) Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 125:569-76.
 - Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P, Olanow CW, Penney JB, Tanner C, Kieburtz K, Rudolph A; Parkinson Study Group (2002) Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 51:604-12.
 - Shoushtarian M, Murphy A, Iansek R (2011) Examination of central gait control mechanisms in Parkinson's disease using movement-related potentials. *Mov Disord* 26:2347-53.
 - Sidaway B, Anderson J, Danielson G, Martin L, Smith G (2006) Effects of long-term gait training using visual cues in an individual with Parkinson disease. *Phys Ther* 86:186-94.
 - Sinnamon HM, Jassen AK, Vita LA (2000) Brainstem regions with neuronal activity patterns correlated with priming of locomotor stepping in the anesthetized rat. *Neuroscience* 99:77-91.
 - Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH (1982) Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull* 9:237-44.
 - Skagerberg G, Lindvall O (1985) Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Res* 342:340-51.
 - Smith JC, Feldman JL, Schmidt BJ (1988) Neural mechanisms generating locomotion studied in mammalian brain stem-spinal cord in vitro. *FASEB J* 2:2283-8.
 - Smulders K, Esselink RA, De Swart BJ, Geurts AC, Bloem BR, Weerdesteyn V (2014) Postural inflexibility in PD: does it affect compensatory stepping? *Gait Posture* 39:700-6.
 - Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, Toni I (2011) Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134:59-72.
 - Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR (2012) Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 18:149-54.
 - Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, Aziz TZ, Papa SM, Factor SA, Hallett M (2016) Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol* 80:644-59.
 - Song W, Raza HK, Lu L, Zhang Z, Zu J, Zhang W, Dong L, Xu C, Gong X, Lv B, Cui G (2021) Func-

- tional MRI in Parkinson's disease with freezing of gait: a systematic review of the literature. *Neurol Sci* 42:1759-1771.
- Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A (2010) Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord* 25:2563-70.
 - Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME (2013) Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 94:562-70.
 - Steidel K, Ruppert MC, Palaghia I, Greuel A, Tahmasian M, Maier F, Hammes J, van Eimeren T, Timmermann L, Tittgemeyer M, Drzezga A, Pedrosa D, Eggers C (2021) Dopaminergic pathways and resting-state functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Neuroimage Clin* 32:102899.
 - Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi RC (1990) Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 10:2541-59.
 - Stern GM, Lander CM, Lees AJ (1980) Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 16:137-41.
 - Steuer I, Guertin PA (2019) Central pattern generators in the brainstem and spinal cord: an overview of basic principles, similarities and differences. *Rev Neurosci* 30:107-164.
 - Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, Schrader B, Raethjen J, Wenzelburger R, Mehdorn HM, Deuschl G, Krack P (2001) Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 57:144-6.
 - 杉内友理子 (2021) 第 10 章 平衡感覚 (監修 本間研一) 標準生理学 医学書院 東京 p.288.
 - Sumner P, Husain M (2008) At the edge of consciousness: automatic motor activation and voluntary control. *Neuroscientist* 14:474-86.
 - Sweeney D, Quinlan LR, Browne P, Richardson M, Meskell P, ÓLaighin G (2019) A Technological Review of Wearable Cueing Devices Addressing Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Sensors (Basel)* 19:1277.
 - Syrkin-Nikolau J, Koop MM, Prieto T, Anidi C, Afzal MF, Velisar A, Blumenfeld Z, Martin T, Trager M, Bronte-Stewart H (2017) Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 108:288-97.
 - Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T (2003) 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* 119:293-308.
 - 高草木薫 (2009) 大脳基底核による運動の制御 臨床神経 49:325-34.
 - 高草木薫, 松山青治 (2010) 脳幹・脊髄の神経機構と歩行 *BRAIN and NERVE* 62:1117-28.
 - 高草木薫 (2013) 大脳皮質・脳幹 - 脊髄による姿勢と歩行の制御機構 *脊髄外科* 27:208-15.
 - 高草木薫, 中隕克己, 千葉龍介, 村田哲 (2015) 姿勢と歩行の神経科学 - 最近の動向 *クリニカルニューロサイエンス* 33:740-4.
 - 高草木薫, 高橋未来, 福山秀青, 野口智弘, 千葉龍介 (2022) 大脳基底核による姿勢と歩行の調節機構 *BRAIN and NERVE* 74:1067-79.
 - 武澤信夫, 水野敏樹, 瀬尾和弥, 近藤正樹, 中川正法 (2010) 大脳皮質と基底核の障害に伴う歩行障害 *BRAIN and NERVE* 62:1193-202.
 - 竹谷隆司, 田中真樹 (2017) 注意の脳内ネットワーク *CLINICAL NEUROSCIENCE* 35:938-40.
 - Tang L, Gao C, Wang D, Liu A, Chen S, Gu D (2017) Rhythmic laser cue is beneficial for improving gait performance and reducing freezing of turning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Int. J. Clin Exp Med* 10:16802-8.
 - Tattersall TL, Stratton PG, Coyne TJ, Cook R, Silberstein P, Silburn PA, Windels F, Sah P (2014) Imagined gait modulates neuronal network dynamics in the human pedunclopontine nucleus. *Nat Neurosci* 17:449-54.
 - 赫寛雄, 相澤仁志 (2022) Parkinson 病および類縁疾患の歩行障害の特徴 *脳神経内科* 96:163-9.
 - Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, Pellicchia MT, Vitale C, Cirillo M, Tedeschi G, Barone P (2012) Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 18:781-7.
 - Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, Coyne TJ, Silburn PA, Aziz TZ, Kerr G, Brown P (2012a) A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunclopontine nucleus stimulation. *Brain* 135(Pt 5):1446-54.

- Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, Jenkinson N, Foltynie T, Limousin P, Bogdanovic M, Zrinzo L, Green AL, Aziz TZ, Brown P (2012b) Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain* 135:148-60.
- Toledo JB, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, Guridi J, Valencia M, Artieda J, Obeso J, Alegre M, Rodriguez-Oroz M (2014) High beta activity in the subthalamic nucleus and freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 64:60-5.
- Tsang EW, Hamani C, Moro E, Mazzella F, Poon YY, Lozano AM, Chen R (2010) Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. *Neurology* 75:950-9.
- 内山由美子 (2018) 注意障害の臨床～ Attention, please! ～ *神経心理学* 34:155-62.
- Ustinova K, Chernikova L, Bilimenko A, Telenkov A, Epstein N (2011) Effect of robotic locomotor training in an individual with Parkinson's disease: a case report. *Disabil Rehabil Assist Technol* 6:77-85.
- Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, Kerckhofs E (2012) Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci* 6:356.
- Vercruyse S, Vandenberghe W, Münks L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A (2014) Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:871-7.
- Vercruyse S, Leunissen I, Vervoort G, Vandenberghe W, Swinnen S, Nieuwboer A (2015) Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:567-76.
- Vervoort G, Nackaerts E, Mohammadi F, Heremans E, Verschueren S, Nieuwboer A, Vercruyse S (2013) Which Aspects of Postural Control Differentiate between Patients with Parkinson's Disease with and without Freezing of Gait? *Parkinsons Dis* 2013:971480.
- Vervoort G, Heremans E, Bengevoord A, Strouwen C, Nackaerts E, Vandenberghe W, Nieuwboer A (2016) Dual-task-related neural connectivity changes in patients with Parkinson' disease. *Neuroscience* 317:36-46.
- Virmani T, Urbano FJ, Bisagno V, Garcia-Rill E (2019) The pedunculopontine nucleus: From posture and locomotion to neuroepigenetics. *AIMS Neurosci* 6:219-30.
- Walton CC, Shine JM, Mowszowski L, Naismith SL, Lewis SJ (2014) Freezing of gait in Parkinson's disease: current treatments and the potential role for cognitive training. *Restor Neurol Neurosci* 32:411-22.
- Wang HL, Morales M (2009) Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci* 29:340-58.
- Wang M, Jiang S, Yuan Y, Zhang L, Ding J, Wang J, Zhang J, Zhang K, Wang J (2016) Alterations of functional and structural connectivity of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 263:1583-92.
- Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ (2017) Deep Brain Stimulation of Pedunculopontine Nucleus for Postural Instability and Gait Disorder After Parkinson Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *World Neurosurg* 102:72-8.
- 渡邊正孝 (2013) 前頭葉連合野 最新心理学辞典 藤永保 (監修) 平凡社 東京 p.457-60.
- Winn P (2006) How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci* 248:234-50.
- Wróblewska A, Gajos A, Smyczyńska U, Bogucki A (2019) The Therapeutic Effect of Nordic Walking on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Parkinsons Dis* 2019:3846279.
- Wu T, Hallett M, Chan P (2015) Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 82:226-34.
- Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, Bernard J, Warnke P, Kang UJ (2015) Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology* 84:415-20.
- Yanagisawa N, Hayashi R, Mitoma H (2001) Pathophysiology of frozen gait in Parkinsonism. In: Růžička E, Hallett M, Jankovic J (edit) *Adv Neurol* 87. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia p199-207.
- Yang JF, Lamont EV, Pang MY (2005) Split-belt treadmill stepping in infants suggests autonomous pattern generators for the left and right leg in humans. *J Neurosci* 25:6869-76.
- Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM (2005) Dual tasking, gait rhythmicity,

- and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci* 22:1248-56.
- Youn J, Lee JM, Kwon H, Kim JS, Son TO, Cho JW (2015) Alterations of mean diffusivity of pedunculo-pontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 21:12-7.
 - Yu Q, Li Q, Fang W, Wang Y, Zhu Y, Wang J, Shen Y, Han Y, Zou D, Cheng O (2021) Disorganized resting-state functional connectivity between the dorsal attention network and intrinsic networks in Parkinson's disease with freezing of gait. *Eur J Neurosci* 54:6633-45.
 - Zhang H, Yin X, Ouyang Z, Chen J, Zhou S, Zhang C, Pan X, Wang S, Yang J, Feng Y, Yu P, Zhang Q (2016) A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. *Medicine (Baltimore)* 95:e4056.
 - Zhang WS, Gao C, Tan YY, Chen SD (2021) Prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 268:4138-4150.
 - Zhao Y, Nonnekes J, Storcken EJ, Janssen S, van Wegen EE, Bloem BR, Dorresteijn LD, van Vugt JP, Heida T, van Wezel RJ (2016) Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease. *J Neurol* 263:1156-65.
 - Zhou C, Zhong X, Yang Y, Yang W, Wang L, Zhang Y, Nie K, Xu J, Huang B (2018) Alterations of regional homogeneity in freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 387:54-9.
 - Zhu H, Clemens S, Sawchuk M, Hochman S (2007) Expression and distribution of all dopamine receptor subtypes (D(1)-D(5)) in the mouse lumbar spinal cord: a real-time polymerase chain reaction and non-autoradiographic in situ hybridization study. *Neuroscience* 149:885-97.
 - 脳科学辞典
 - 石田裕昭 (2012) 身体図式
 - 岩田潤一, 嶋啓節, 虫明元 (2016) 前帯状皮質
 - 稲垣未来男 (2018) 視覚経路
 - 小林康 (2015) 脚橋被蓋核
 - 齊木愛希子, 磯村宜和 (2012) 細胞外記録
 - 松嶋藻乃, 田中真樹 (2012) 空間的注意
 - 三浦健一郎, 小川正 (2016) 頭頂葉
 - 中山義久, 星英司 (2015) 運動前野
 - 南部篤 (2019) 視床下核
 - 西丸広史 (2016) 中枢パターン生成器
 - 星英司 (2015) 前頭葉
 - 松坂義哉 (2015) 補足運動野
 - 松坂義哉 (2015) 前補足運動野
 - 森口佑介 (2108) 行動の抑制
 - 吉田今日子, 磯田昌岐 (2015) 帯状皮質運動野
 - ウィキペディア
 - 下頭頂小葉, 脚橋被蓋核, 楔前部, 楔部, 視床下核, 頭頂葉, 前帯状皮質, 前頭葉
 - Wikipedia
 - Central pattern generator, Judgement of Line Orientation Test, Lombard effect, Pedunculo-pontine nucleus, Precuneus, Premotor cortex, Subthalamic nucleus, Supplementary motor area

Freezing of Gait

Shinichi Iwata

Department of Health and Nutrition, Junshin University

Keywords: freezing of gait, Parkinson's disease, dopamine

Abstract

Freezing of gait (FOG) is not only an inability to walk, but it is also a serious symptom because it often falls and suffer injuries. L-DOPA is ineffective and difficult to deal with.

When researching FOG, it is appropriate to divide FOG into two parts; gait start hesitation and motor block. Gait start hesitation, which is easy to notice as a symptom and has simple experimental conditions, should be the subject of research. Furthermore, the evaluation of FOG should be done when L-DOPA is effective on all Parkinsonian symptoms but FOG.

The appearance of FOG as a symptom is caused by decompensation of impaired gait systems. Anatomically, FOG is apparent when the output to the spinal cord locomotion center is impaired due to the disorder of the brain. There are many theories as to the cause, but I proposed the contralateral imitative synkinesis. Decompensation is anatomically caused by abnormalities in higher-order motor related areas, e.g., the supplementary motor cortex. The compensation system resides in the premotor cortex.

Dysfunction of the compensatory system that prevents FOG phenotypes in Parkinson's disease should not be confused with the genesis of FOG. Since prodromal FOG is present in all Parkinson's disease people, the system that causes FOG is located in the nigrostriatal dopaminergic system, which is impaired early in Parkinson's disease. Also of note is the degeneration of the A₁₁ dopaminergic nervous system, which descends from the brainstem to the spinal cord. Abnormalities in the compensatory system are also caused by degeneration of dopaminergic neurons. Prefrontal cortex dysfunction is due to substantia nigra-caudate dopaminergic system degeneration and extensive cerebral cortical dysfunction is due to mesocortical dopaminergic system degeneration. It progresses as the disease progresses. When the compensatory system fails to function, clinical FOG occurs.

A problem in studying Parkinson's patients who exhibit FOG is that if we use a non-freezing Parkinson's disease as a control, we will detect differences between the functioning and the impaired. It detects abnormalities in the compensatory system instead of the system that raises FOG. When healthy subjects are used as controls, the difference between Parkinson's disease and healthy subjects is detected, and it becomes unclear which lesion is responsible for FOG.

FOG develops when damage to the dopaminergic nervous system progresses, but can also occur with an excess of L-DOPA. The two must be distinguished accurately.