

パーキンソン振戦の数理的モデル

福 本 一 朗*

A mathematical model for Parkinsonian Tremor

Ichiro FUKUMOTO

A computer simulation of Parkinsonian tremor using a mathematical model is presented, which integrates the traditional two theories; 'peripheral feedback theory' for physiological tremor and 'central oscillator theory' for Parkinsonian tremor. The proposed model includes a basic stretch-reflex loop, which is modulated by the central nervous system through the gamma fibers. Fatigue of intrafusal muscle fibers, which comes from chronic stimulation by the gamma system, is assumed to be the main cause of Parkinsonian tremor. A computer simulation using the model shows that both physiological tremor and Parkinsonian tremor can be caused by varying contractivity of the intrafusal muscle fibers.

Key words: Parkinsonian tremor / computer simulation / mathematical model / stretch-reflex loop intrafusal muscle fibers

1. はじめに

パーキンソン病 (Parkinsonian disease) は1817年、英国の医師 James Parkinson によって振戦麻痺 Shaking Palsy として初めて正式に報告された神経疾患である。パーキンソン病は振戦 (Tremor)・固縮 (Rigidity)・および動作緩慢 (Bradykinesia) を主要な三症状としているが¹⁾、そのうち最も顕著でかつ一般的に観察されるのは振戦である。初発症状としての発生頻度でみると固縮10%、動作緩慢20%に対して振戦は70%にもおよぶうえ、動作時に生じる小脳性企図振戦とは異なって静止時に生じる振戦であるためパーキンソン病の特徴となっている²⁾。パーキンソン病の有病率は、欧米では人口10万人に対し100人、日本では10~15人であり、米国では50歳以上の1%が罹患し全米で約50万人の患者がいると言われている。本疾患は比較的高齢者が多く罹患するので診断がつかないまま放置されている可能性も多いと考えられている。本邦においても昭和49年以降、文部省特定研究「難病」、昭和21年度以降厚生省「特定疾患」の一つとして取り上

げられ熱心に研究が続けられている。発症原因は現在のところ不明であるが、黒質 (substantia nigra) -線状体 (corpus striatum) のドーパミン経路の障害が考えられている。それは視床に対する脳定位手術がある程度の効果を有したこと³⁾⁴⁾、および対症療法としてドーパミン前駆体である L-Dopa の投与が有効であることでも裏付けられている。

振戦の発生機序については、現在2種類のモデルが提案されている。その一つは中枢神経系内に4~6Hzの発振器があり、その信号がなんらかの形で四肢の運動に反映するという「中枢オシレーター説」である⁵⁾⁶⁾。他の一つは末梢の伸張反射弓による負帰還回路が振戦発生の主な機構であるとする「末梢フィードバック説」である^{7)~12)}。前者は中枢神経系疾患であるパーキンソン病の振戦をよく説明するが、末梢の物理的負荷による振戦周波数の変化を説明することができない¹³⁾¹⁴⁾。これに対し後者は10Hz前後の生理的振戦 (physiological tremor) を説明するのに最適であるが、振戦周波数の明らかに異なるパーキンソン振戦を説明することには困難がある¹⁵⁾。一方 L-Dopa がガンマ繊維を活性化しアルファニューロンを抑制することなど¹⁶⁾、黒質-線状体-視床系が錐体外路系を介して末梢に何らかの本質的な作用を及ぼしていることは確かであるように思われる。しかしその作用が中枢からの励起信号の直

原稿受付：平成5年5月11日

*長岡技術科学大学生物系

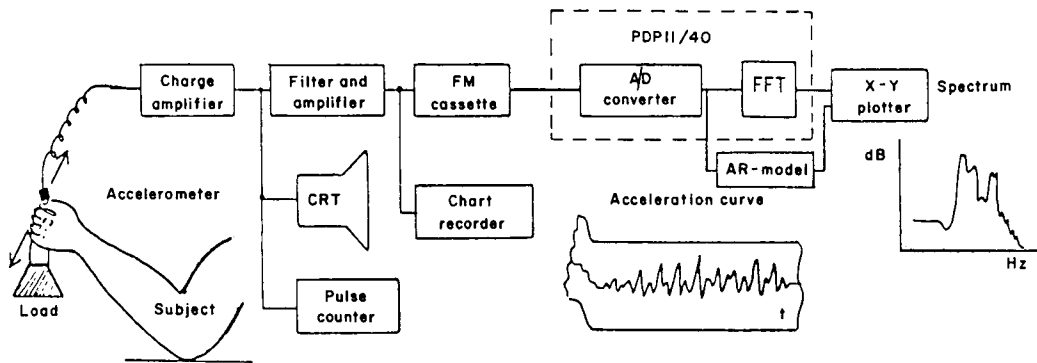


Figure 1 Measurement of tremor

接の伝達によるかどうかは確認されていない。ところで筋紡錘中の錐内筋 (intrafusal muscle fiber) は、ラセン輪状終末 (annulo-spiral ending) の取り巻く中央部を除き、骨格筋繊維と同様の横紋筋であるので¹⁷⁾、慢性的な収縮により疲労すると考えることは自然である。そこで本研究においては、パーキンソン振戦は末梢伸張反射弓における錐内筋が中枢からの慢性的刺激により疲労し十分な収縮力を発生することが不可能となるために生じると仮定し、例として上腕振戦の数理的モデルを構築し計算機シミュレーションを行なった。

2. パーキンソン振戦の計測

現在臨床の場では、医師の主観的判定による五段階評価でパーキンソン振戦の重症度を記述している¹⁸⁾。しかしこの主観的評価法は、医師により評価基準が異なるうえ、再現性に乏しいという欠点を有している。そこで著者らはゴッセンブルグ大学医学部神経内科学教室と共同で、患者の上腕に装着した加速度計から得られる加速度波形をミニコンピュータに入力し、周波数解析を行なって振戦の客観的パラメータを得ることを試みてきた¹⁹⁾。本研究においても現在までに開発されたこのシステムを用いて、モデル設計と評価のための基礎的なデータを得ることにした。

第1図に測定システムのブロック図を示す。患者の手掌に物理的負荷を加えながら、親指に装着された加速度計により加速度波形を導出し、AD変換器を介してPDP-11/34ミニコンピュータに入力し周波数解析を行なった。ただ健康人の疲労時振戦計測に際しては10～15分という長時間負荷をかけ続けねば測定可能な強度の振戦を生じないため、加速度計・物理的負荷共

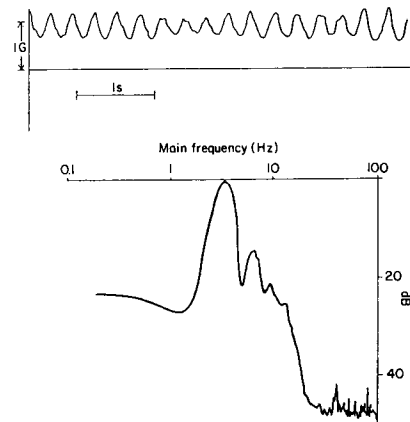


Figure 2 Spectrum of Parkinsonian tremor

に特別製のベルトで手首に装着した。また測定データは記録計に出力されるほかカセットデータレコーダに記録された。得られた振戦のスペクトルグラフの例を図2に示すが、この中で最も優勢な周波数ピークをここでは「主要周波数 (main frequency)」と呼ぶ。この主要周波数はパーキンソン振戦重症度の良い指標となりうるということがわかっている¹³⁾。ここでも主要周波数を主なパラメータとして計算機シミュレーション結果の評価に用いることにした。

パーキンソン振戦以外の振戦のうち、本研究において比較のために扱った健康人の生理的振戦は、Eshner¹⁹⁾により1897年に始めて測定されて以来、今日までにLippold¹²⁾、Stein¹⁵⁾、Stein & Padsha²⁰⁾、Stiles²¹⁾、Fox²²⁾、Brumlik²³⁾等世界中の多数の研究者により測定されており、測定部位により若干の変動はあるものの8～12Hz (平均10Hz) という値が得られている²⁴⁾²⁵⁾。

しかしパーキンソン振戦の周波数については計測条

件と周波数評価基準の違いからか、Duvoisin(5~6 Hz)¹⁾、Calne(3~7Hz)³⁾、橋本(4.5~6.5Hz)⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾、Stein(4~7Hz)¹⁵⁾、Eshner(6.7Hz)¹⁹⁾、久野(4.8Hz)²⁸⁾と一定していない。そこで本研究においてはパーキンソン病を専門とする神経内科医の立会いのもと重症度の異なる5名の患者を用いて、測定条件を精密に設定すると共に周波数解析の結果より得られる主要周波数を周波数評価パラメータとして用いることにより再現性と信頼性を向上させた測定を行なった。のべ55回の測定を行なった結果、無負荷の上腕で 3.73 ± 0.52 Hzという主要周波数の値を得た。またこれとは別に2名の健常人とパーキンソン振戦を臨床的に示さない状態の患者5名によって計19例の生理的振戦の計測を行なった結果、 9.82 ± 0.51 Hzという主要周波数を得た。この値は前述の生理的振戦周波数の文献値の平均(8~12Hz, 中央値10Hz)とも良く一致している。パーキンソン振戦と生理的振戦の違いは、t検定の結果危険率0.1%で有意であった。第3図に主治医の主観的判定(5段階評価)による振戦重症度と本実験の測定結果との相関を示す。

3. 数理的モデルの次元推定

パーキンソン振戦の数理的モデルを構築するに先立ち、モデルの次元数を推定する。推定には赤池によるAICなどいくつかの方法が提唱されているが、ここでは自己回帰モデル(Auto Regression model)を用いて患者の振戦波形より次元数を推定する方法を用いた。

第4図に無負荷時の患者データを用いて推定された自己回帰モデルのスペクトルグラフの一例を示す。次元数 n を増加させてゆくと徐々に、図2に既示した原波形のスペクトルに類似してくることがわかる。なお第4図以降のグラフの縦軸は、とくに断らないかぎり表示の便利のため最大値で正規化されている。第5図にパーキンソン振戦の主要周波数の実測値と自己回帰モデルから推定された主要周波数との差を、モデルの次元数の関数として示す。主要周波数に注目した両者の差が次元数を増加させるに従い減少してゆくことがわかる。図5によれば8次元以上次元を増しても、誤差は減少して行かないので、主要周波数を評価パラメータとするかぎり、パーキンソン振戦の数理モデルの最適次元は8次元であることが推定できる。つまりパーキンソン振戦の原理モデル構築に際しては、最少8個の独立変数を設定することが有効な精度のシミュレーションを得るために必要となると考えられる。

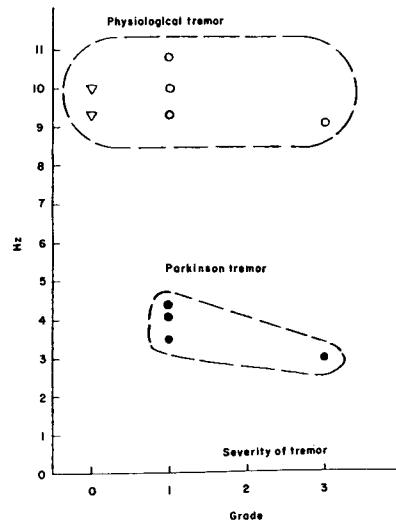


Figure 3 Physiological tremor and Parkinsonian tremor (each dot represents an averaged value of 20~30 s)
○, ●, patients; ▽, normal subjects

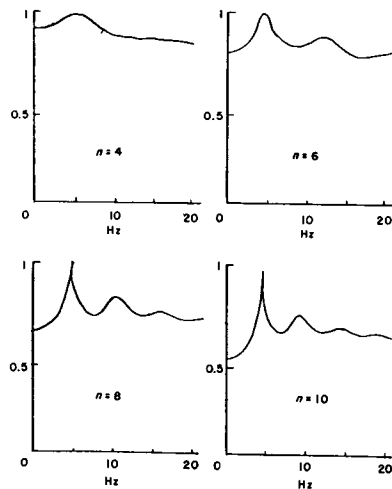


Figure 4 Spectrograph of Parkinsonian tremor by the auto-regression model, n is a dimension number in AR model

4. パーキンソン振戦の数理的モデルの構築

末梢フィードバック説に基づく生理的振戦の物理モデルの研究は、石田⁷⁾⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、Ogüztireli⁹⁾、Stein¹⁰⁾¹⁵⁾、Bava¹¹⁾、Stiles²¹⁾、森³¹⁾、Ueno³²⁾、赤沢³³⁾、Christakos³⁴⁾等によって、精力的に行なわれてきた。しかしそのいずれも4 Hz前後のパーキンソン振戦の発生機序を自然な形で説明するものではなかった。ここでは第6図

に示すような前腕筋振系のモデルを例にとり、主たる筋肉としては上腕二頭筋 (M. biceps brachii) を考え、それが上腕骨 (humerus) と橈骨粗面 (tuberositas radii) との間に能動的張力を生じると簡略化して考えた¹¹⁾。上腕二頭筋は第7図に示す筋紡錘を筋肉内に備え、この筋紡錘は上腕二頭筋がある閾値 U_0 以上に伸張されたときに発火し信号を運動ニューロンに送って上腕二頭筋を収縮させる。中枢からガンマ繊維を経て伝えられた制御信号が錐内筋を収縮させることによって筋紡錘全体の感度が上昇し、筋紡錘発火の実効閾値を低下させる。ここではこのガンマ系の効果をも含めて錐内筋の収縮力を F_g で表す。以下モデルを数式で実現する過程を示す。

注1) 上腕二頭筋のモデルは精密には3素子または4素子モデルで表現されるのであるが、ここでは最も簡略な2素子並列モデルで近似した。筋紡錘中の錐内筋も同様に簡略化して表現した。

4-1 上腕二頭筋の実効長 L の算出

肘の実効支点と橈骨粗面との距離 r 、上腕骨の実効長 L_h 、上腕骨と橈骨とのなす角 Q を用いて余弦定理により次のように上腕二頭筋の実効長 L は記述できる。

$$L = \sqrt{r^2 + L_h^2 - 2rL_h \cos Q} \quad \text{式 1}$$

4-2 上腕二頭筋と上腕骨のなす角 ϕ の算出

同じく正弦定理より、上腕二頭筋と上腕骨のなす角 ϕ は次式で表される。

$$\phi = \sin^{-1} \left(\frac{L_h}{L} \right) \sin Q \quad \text{式 2}$$

4-3 上腕二頭筋が橈骨に及ぼすトルク $N(t)$ の算出

上腕二頭筋の収縮力 $F(t)$ を用いて、上腕二頭筋が橈骨に及ぼすトルク $N(t)$ は次式となる。

$$N(t) = -rF(t) \sin \phi \quad \text{式 3}$$

4-4 トルク $N(t)$ により生じる前腕系の回転運動方程式の定式化

手を含めた前腕系の慣性能率を J 、上腕二頭筋の弾性係数のトルクへの換算値を K_m 、粘性係数のトルクへの換算値を D_m 、角度 Q の初期平衡点 Q_0 からの変移を角度 Θ として (つまり $Q = \Theta + Q_0$)、

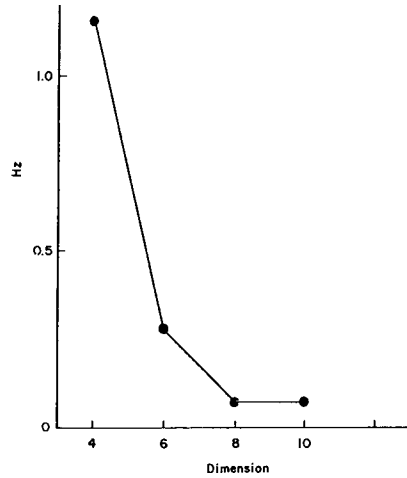


Figure 5 Differences in main frequency between the measured data and AR model

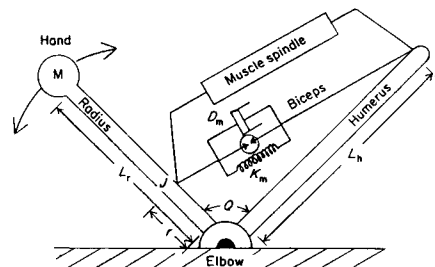


Figure 6 Oscillation model of a forearm

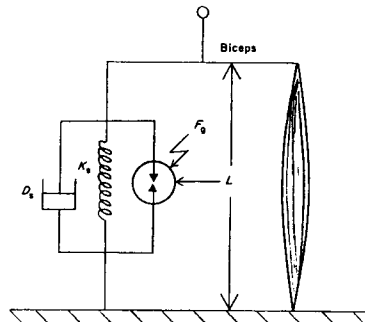


Figure 7 A model of muscle spindle

$$J \frac{d^2 \Theta}{dt^2} + D_m \frac{d\Theta}{dt} + K_m \Theta = N(t) \quad \text{式 4}$$

この式4の解はラプラス変換・逆変換を用いて¹²⁾、
[1] (減衰振動) の時

$$D_m < 2 \sqrt{K_m J}, \quad \omega^2 = -\frac{K_m}{J} - \frac{D_m^2}{(4J)^2}$$

$$\begin{aligned}\Theta(t) = & \int_0^t \frac{N(u)}{J(\omega)} \exp\left(\frac{-D_m(t-u)}{2J}\right) \sin \omega(t-u) du \\ & + \Theta(0) \exp\left(\frac{-D_m J}{2J}\right) \cos \omega t \\ & + \left(\Theta'(0) + \frac{\Theta(0) D_m}{2J}\right) \frac{1}{\omega} \exp\left(\frac{-D_m t}{2J}\right) \sin \omega t\end{aligned}$$

式 5

ここで $\Theta(0)$, $\Theta'(0)$ は角度 Θ の初期値および初期角速度であるが, 今の場合いずれもゼロとしてよいので, 予式 5 の第 2, 3 項は消去できる. 以下同様にして消去する.

注2) 実際の計算機シミュレーションに際しては, 式(5)~式(7)の積分を Runge-Kutta-Simpson 法により, 時間刻み 1 ms で実行した.

[2] (臨界振動) の時,

$$D_m = 2 \sqrt{K_m J}$$

$$\Theta(t) = \int_0^t N(u) \frac{t-u}{J} \exp\left(\frac{-D_m(t-u)}{2J}\right) du \quad \text{式 6}$$

[3] (単調減少) の時,

$$D_m > 2 \sqrt{K_m J}, \quad \omega^2 = \frac{D_m^2}{(4J)^2} - \frac{K_m}{J}$$

$$\Theta(t) = \int_0^t \frac{N(u)}{J \omega} \exp\left(\frac{-D_m(t-u)}{2J}\right) \sinh \omega(t-u) du$$

式 7

4-5 錐内筋の収縮力 F_g の推定

錐内筋の弾性係数を K_s , ガンマ繊維の刺激効果を表わす無次元数を F_{gk} とする^(*). 錐内筋の収縮力 F_g はそれが中枢からの修飾信号の影響を示す係数である F_{gk} だけによって決められると考えると, 適当な変換係数 0.003 を用いて次式で表される.

$$F_g = 0.003 K_s F_{gk} \quad \text{式 8}$$

注3) 錐内筋(平均実効長約 6 mm⁽³⁵⁾)をその長さの 50% 伸張させる効果を $F_{gk} = 1$ と定義する.

4-6 錐内筋の長さ U_s の推定.

錐内筋の粘性係数を D_s とする. 簡単のために錐内筋の質量は無視できる程小さいとすると式 9 が成り立ち, これを用いて錐内筋の長さ U_s が式 10 として求められる.

$$D_s \frac{dU_s}{dt} + K_s U_s = F_g \quad \text{式 9}$$

$$\therefore U_s = \frac{F_g}{K_s} \left(1 - \exp\left(\frac{-K_s}{D_s} t\right)\right) \quad \text{式 10}$$

4-7 筋紡錘中の張力検出器である核袋部 (nuclear bag) の長さ U_n の推定.

上腕二頭筋の自然長を L_0 とすると核袋部の長さ U_s は次式で得られる.

$$U_n = U_s + L - L_0 \quad \text{式 11}$$

4-8 運動ニューロンの発火に従い上腕二頭筋に発生する単収縮 (twitch) による収縮力 $F(t)$ の推定
運動ニューロン発火から筋収縮開始までの遅れ時間を $\Delta \tau_1$, 運動ニューロン発火からの経過時間を t_m , 単収縮の振幅を A として^(*) 次式で近似する.

$$\begin{aligned}5ms \leq t_m \leq 105ms \text{ の時} \\ F(t) = A \sin \{10\pi(t_m - \Delta \tau_1)\} \quad \text{式 12}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}t_m < 5ms \text{ or } t_m > 105ms \text{ の時} \\ F(t) = 0 \quad \text{式 13}\end{aligned}$$

注4) ここでは無負荷時の上腕二頭筋の収縮力に応じた単収縮の振幅の値を A とする.

以上で 8 個の独立変数を含んだ数理的モデルが構築された. 次に定数の値を設定する.

4-9 前腕運動系の慣性能率 J の推定

前腕部を円錐台(例えばある患者の場合, 長さ 23cm, 底面の半径 4.8cm, 上面の半径 2.7cm を実測値として得た)として慣性能率を近似計算した結果, 前腕部の慣性能率 I として 0.0511 Kg^m の値を得ることができる^{(35)~(37)}. 近似度を検討するため, 手首より末端部および前腕部の体積を排水法により実測し理論値と比較した結果, 誤差は 1% 以下であった. このことから前腕部は円錐台で近似することが妥当であると考えられた. この I に手の慣性能率 0.0825 Kg^m を加算して, 前腕系の慣性能率 $J = 0.1336$ Kg^m を得る.

4-10 上腕二頭筋の実効自然長 L_0 , 橈骨の実効長 L_r , 肘関節より橈骨粗面までの実効長 r , および上腕骨の実効長 L_h の推定

被験者の測定および骨格標本からの実測の結果, 平均的な値として $L_0 = 23$ cm, $L_r = 23.5$ cm および r/L_r 比として 0.154 を得た. L_h は L_0 より次式で算出される.

$$L_h = \sqrt{L_0^2 - r^2} \quad \text{式14}$$

4-11 筋紡錘の作動閾値 U_0 の推定

上腕二頭筋のデータは得られていないので、近似値として、我々が行なった膝蓋腱反射の実験³⁹⁾により得られた数値を代用して、 U_0 を0.45mmとする。

4-12 筋の弾性係数 K_m と K_s 、および粘性係数 D_m と D_s の推定。

一般的な横紋筋については $K_m = 21 \text{ Nm/rad}$, $D_m = 1.5 \text{ Nm/rad}$ の値が従来得られている⁷⁾。錐内筋に関しても同じ横紋筋であることから、ここでは1次近

似として同じ値を用いる。しかし K_m に関しては条件・対象によって値のパラツキが大きく、例えば Andreasson³⁹⁾ のネコの腓腹筋を用いた実験からは一桁低い $K_m = 2.1 \text{ Nm/rad}$ という値が得られている。計算機シミュレーションに際しては、双方の場合を考慮にいれて行なった。

5. 計算機シミュレーション

主記憶容量256KB の汎用計算機 VAX11/40 とグラフィック・ターミナルを用いて計算機シミュレーションをおこなった。第8図に振戦の振幅を最大値で正規化し、周波数変化を直視できるよう工夫したシミュレーション結果の一例を示す。図中の横軸は励振開始後1秒から3秒後間での2秒間を1 ms 毎の時間刻みで示している。この例では物理的負荷なし、 $K_m = 2.1 \text{ Nm/rad}$ の条件下で、錐内筋の収縮力を示すパラメータである F_{gk} を0 から10まで変化させた時の橈骨と上腕骨のなす角度 Q の変化が正規化されて示されている。錐内筋の収縮力が増大するに従い、徐々に完全な閉ループの完成を見てゆく様子が良くわかる。

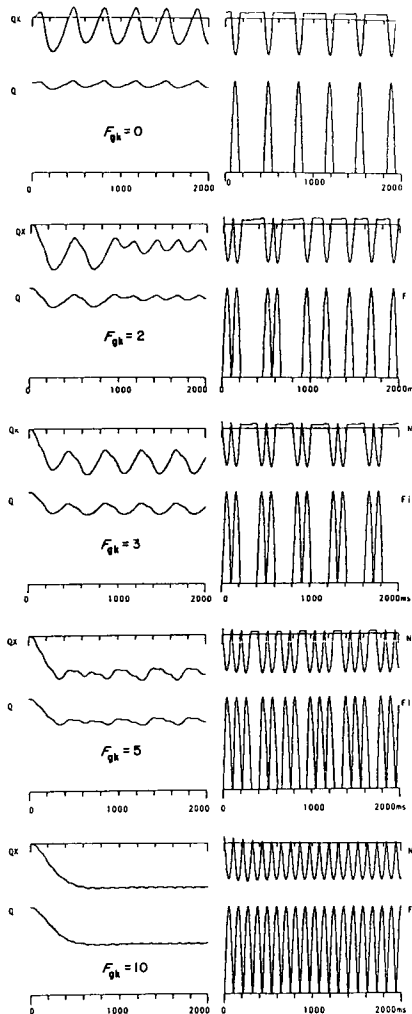


Figure 8 A result of computer simulation. Q , elbow angle; QX , variation of Q ; N , torque; F_i muscle force by twitch; $m = 0 \text{ kg}$, $K_m = 2.1 \text{ Nm rad}^{-1}$

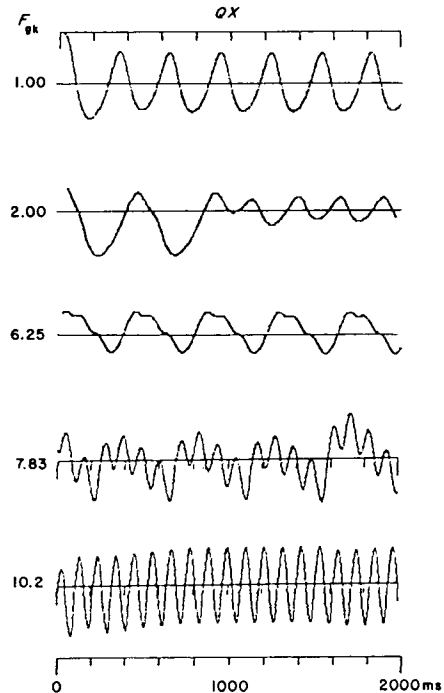


Figure 9 Variations of tremor waveform with changes in F_{gk} (F_{gk} is an intensity parameter of intrafusal muscle fibre force)

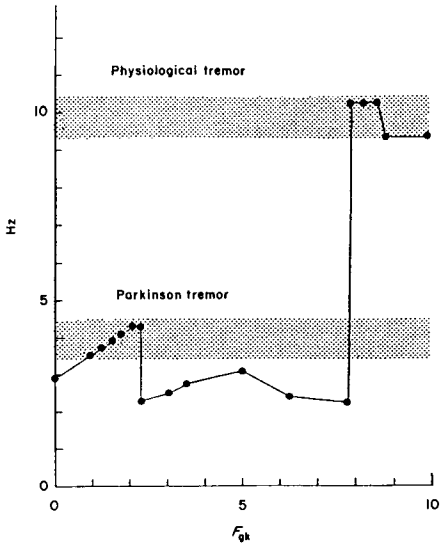


Figure 10 The variation of tremor frequency as a function of F_{gk}

F_{gk} のいくつかの値について、より詳細に振戦波形の変化を追跡したグラフを第 9 図に示す。これによると F_{gk} が 2.00 まではパーキンソン振戦に酷似した波形が、また F_{gk} が 7.83 以上では生理的振戦に良く似た波形の振戦が出現することがよくわかる。なお K_m を 10 倍の 21 Nm/rad にした時も F_{gk} の絶対値こそ異なるものの、全く同じ傾向を示した。

図 10 に K_m 一定の条件で F_{gk} の値を 0 から 10 まで変化させたときの主要周波数変化の様子を示す。 F_{gk} の値の変化に応じて主要周波数がステップ状に変化する様子が示されている。なお図中には第 2 章で求めておいたパーキンソン振戦および生理的振戦の範囲をも同時に示してある。これによると錐内筋の緊張度を示す係数とも考えられる F_{gk} が 8 付近より大きいところでは 10 Hz 前後の生理的振戦様の振戦が生じており、 F_{gk} がこれより小さな領域では不安定領域を経て、 F_{gk} が 2 以下の領域で F_{gk} の減少と共に周波数が低下して行く 4 Hz 前後のパーキンソン振戦様の振戦が生じることがわかる。この図の中の F_{gk} の値をさらに細かくとってシミュレーションを繰り返したが、4 Hz と 10 Hz の二つの主要周波数領域の間の周波数は出現しなかった。つまり本モデルにおいては錐内筋の収縮力が変化することにより、ヒトの前腕の振戦周波数は錐内筋収縮力が正常な時の 10 Hz 前後の生理的振戦様の振戦か、もしくは錐内筋収縮力低下時の 4 Hz 前後のパーキンソン様振戦かのどちらかのモードのみを取ることが示された。

6. 考 察

錐内筋の収縮力減少によりパーキンソン様振戦を生じえることが、計算機シミュレーションの結果示された。錐内筋の収縮力減少には種々の原因が考えられるが、パーキンソン病では筋収縮後に筋紡錘発火の減少が見られるという Calne³⁾の報告があることや、第 3 章に示したように正常人に長時間負荷を与えるとパーキンソン様の振戦が生じること、また文献によると意思によりパーキンソン振戦がある程度抑制できる患者が多いこと¹⁾などから、その原因として錐内筋の疲労を考えることは決して不自然ではないと思える¹⁾³⁸⁾。また黒質-線状体系の障害により中枢からの抑制を解除されたガンマ系が錐内筋を常時緊張させ、その結果錐内筋の疲労が生じることとも理論上十分ありうることと考えられる。もとより生体の振戦は物理系・生理系・生化学系過程等総てを含んだ複雑なシステムによって引き起こされる微妙な現象であり^{40)~42)}、その発現機構も振戦の種類によっては単一ではない可能性もある。しかしそれにもかかわらず、簡単な原理に立ち、単一の数理モデルで複数の種類の振戦の発生をシミュレートできることは興味深い。パーキンソン振戦の発生機序が現在では実験的に解明されていない現在において、本研究で示された手法は現在の我々の知識に立脚するかぎり、最も蓋然性の高い理論的説明を与え、かつ得られた実験結果を可能なかぎり説明しているものと言えよう。

7. おわりに

ガンマ系の異常興奮持続による錐内筋疲労をその主たる振戦発生原因と考えるパーキンソン振戦の数理的モデルを構築し、計算機シミュレーションを行なった。このモデルはパーキンソン振戦と生理的振戦の双方を、錐内筋収縮力を示すパラメータ F_{gk} の変化のみで説明することができた。また本モデルによれば脳内神経伝達物質ドーパミン系路に由来する中枢からの修飾信号が末梢フィードバックループを制御することになり、従来の末梢フィードバック説単独では説明できなかった 4 Hz 前後の低い周波数のパーキンソン様振戦発生機序を、中枢オシレータ説のように特別な励振源を脳内に仮定せずとも説明できた。この意味で本モデルは従来対立していた末梢フィードバック説と中枢オシレータ説を無理なく統合したといえよう。

8. 謝 辞

本研究をスウェーデン王国で遂行するに当たり、留学のご配慮をいただいた渥美和彦東大名譽教授、東京大学医学部医用電子研究施設長斎藤正男教授・渡辺瞭助教授およびスウェーデン王国シャルマース工科大学応用電子研究所所長 R. Magnusson 教授に感謝の意を表す。また臨床実験に協力していただいたゴッセンブルグ大学医学部神経内科学教室 J. Stig 教授・B. Jonnells 講師、リンドホルメン人間工学研究所の R. Kadefors 教授にも感謝したい。

参考文献

- 1) Roger C. Duvoisin: A guide for patient and family, Raven Press New York, 1978
- 2) 橋本博太郎：パーキンソン病における振戦の臨床生理，神経内科，Vol.1, No.4, p379-388, 1974
- 3) D.B. Calne: Parkinsonism; Physiology, pharmacology and treatment, Edward Arnold L.D.T. London, 1972
- 4) 橋本博太郎：姿勢および企図振戦の発現機構，厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班1979年報告書，p176-179, 1980
- 5) 橋本博太郎：振戦は視床で発現するか，「脳の統御機構4」，医歯薬出版，1979
- 6) 橋本博太郎：振戦および類似の現象についての小脳系(cerebellar circuit)の役割について—リズム形成障害を中心として—，神経進歩，Vol.19, No.4, p127-130, 1975
- 7) 石田明允・梅谷陽二：骨格筋の運動制御機構の解析—微小振動に着目したモデル化—計測自動制御学会論文集，Vol. 9, No.2, p160-166, 1973
- 8) 石田明允・梅谷陽二・平井成興：骨格筋運動制御系のモデルの実験的検証，計測自動制御学会論文集，Vol.10, No.4, p474-479, 1979
- 9) M.N. Oğuzteli and R.B. Stein: The effects of multiple reflex pathways on the oscillations in neuro-muscular systems, J. Mathematical Biology, 3, p87-101, 1976
- 10) R.B. Stein M.N. Oğuzteli: Tremor and other oscillations in neuromuscular systems, Biol. Cybernetics 22, p147-157, 1976
- 11) P. Bawa, A. Mannard and R.B. Stein: Effects of elastic loads on the contractions of cat muscle, Biol. Cybernetics 22, p129-137, 1976
- 12) O.C.J. Lippold, J.W.T. Redfearn and J. Vuco: The rhythmic activity of groups of motor units in the voluntary contractions of muscle, J. Physiol., 137, p473-487, 1957
- 13) I. Fukumoto, K. Ikeda, R. Kadefors and B. Johnells: Analysis of Parkinsonian tremor, 医用電子と生体工学，Vol.21, 特別号, 1983
- 14) H. Broman, R. Kadefors and I. Petersen: Experiments with quantitative measurements of forearm tremor, Proc. of the 5th Int. Cong. of Biomechanics, Jyväskylä, Finland, p165-170, 1975
- 15) R.B. Stein and R.G. Lee: Tremor and clonus, Handbook of physiology—The nervous system II, chap.9, p325-343, 1980
- 16) G. Steg: Efferent muscle control in rigidity, Nobel Symposium I, p437-443, 1966
- 17) P.R. Wheatley, H.G. Burkitt and V.G. Daniels: Functional histology, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1979
- 18) A. Lieberman et al.: Evaluation of Parkinsonian disease, Ergot compounds and brain function, Raven Press New York, 1980
- 19) A.A. Eshner: A graphic study of tremor, J. Exptl. Med. 2, p301-312, 1897
- 20) S.M. Padsha and R.B. Stein: The bases of tremor during a maintained posture, control of posture and locomotion, New York Plenum, p454, -419, 1973
- 21) R.N. Sittles and J.E. Randall: Mechanical factors in human tremor frequency, J. Appl. Physiol., Vol.23, No. 3, 1967
- 22) J.R. Fox and J.E. Randall: Relationship between forearm tremor and the biceps electromyogram, J. Appl. Physiol., Vol.29, No.1, p103-108, 1976
- 23) J. Brumlik: On the nature of normal tremor, J. Neurology, Vol.12, No.3, p159-179, 1962
- 24) 鈴木継美，伊藤幸子，池田研二：水銀作業者の microvibration の分析，東大医用電子研究施設 ME シンポジウム'71, p25-26, 1971
- 25) 森茂美：ヒトの起立静止姿勢維持の調節機構，第2回バイオメカニズムシンポジウム，p93-104, 1971
- 26) 橋本博太郎：ヒトおよびサルにおける振戦の発現—サルにおける実験神経学(2)—，神経研究の進歩，Vol.17, No.1, p186-194, 1973
- 27) H. Narabayashi: Possible role of cerebellar circuits in Parkinsonian symptoms, Proc. 6th symp. Int. Soc. Res. stereoencephalotomy, Tokyo 1973, part I, Confinia Neurologia 36, p296-301, 1974
- 28) 久野貞子，西谷裕，小西哲郎：パーキンソン病における振戦の定量的分析，脳波と筋電図，Vol.8, No.4, p208-214, 1980
- 29) 石田明允：Tremor の状態における運動単位の発射パターン，医用電子と生体工学，Vol.15, No.4, p33-35, 1979
- 30) 石田明允：シミュレーションによる運動単位の同期発射の解析，医用電子と生体工学，Vol.13, No.1, p33-40, 1975
- 31) 森茂美：Physiological tremor の分析，臨床脳波，Vol.18, No.10, p596-606, 1976
- 32) S. Ueno, K. Harada, T. Toshimura et al.: Parameter Oscillation in Parkinson Tremor, Proc. Int. Conf. on Cybernetics and Society, p161-165, 1978
- 33) 赤沢堅造他：骨格筋のシミュレーション，バイオメカニズム，p9-21, 1972
- 34) C.N. Christakos and S. Lal: A synchronous motor unit activities and tremor, J. Physiol., Vol.293, p42-43, 1979
- 35) 渡辺瞭助：弾性負荷時の前腕の生理的振戦のモデル，脳波

- と筋電図, Vol.11, No.1, p71-72, 1983
- 36) 渡辺瞭: 生理的振戦の計測とそのモデル, 臨床検査, Vol. 27, No.10, p1102-1107, 1983
- 37) 渡辺瞭: 生理的振戦の工学的モデル, Biomechanism, p63-66, 1982
- 38) I. Fukumoto: A new method for objective measurement of deep reflexes, Digest of 11th Int. Conf. Med. Biol. Engng, Ottawa, p92-93, 1976
- 39) S. Andreasson and J.A. Hoffer: Mathematical modeling of the stretch reflex, 5th Nordic Meeting on Medical and Biological Engineering, Vol.1, 11:6, p236-238, 1981
- 40) J. Campbell: Organic tremor, Neurology 29, p1533, 1979
- 41) I. FUKUMOTO; Computer simulation of Parkinsonian Termor, J. Biomed. Engng., Vol.8, pp49-55, 1986
- 42) 福本一朗: 脳内伝達物質モデルを用いたパーキンソン病のシミュレーション, 医用電子と生体工学, Vol.30, pp368, 1992
- 42) 福本一朗: パーキンソン病の工学モデル, 医用電子と生体工学, Vol.131, pp499, 1993
- 42) 福本一朗: 溶接シミュレータを用いた最適姿勢評価, 人間工学, Vol.129, pp316-317, 1993