

iPatax : 小脳性運動失調の新たな定量評価法～第 2 報～

研究分担者 西澤 正豊（新潟大学脳研究所 神経内科）
共同研究者 他田 正義（新潟大学脳研究所 神経内科）
徳永 純（新潟大学脳研究所 神経内科）
永井 貴大（新潟大学脳研究所 神経内科）
小野寺 理（新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野）

研究要旨

小脳性運動失調の臨床評価尺度として国際的に広く使用されている SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) は、評価者が被験者の運動遂行能力を観察し、カテゴリ変数によって半定量的に評価する方法である。簡便で重症度評価には有用であるが、僅かな症状の変化を捉える必要のある脊髄小脳変性症 (SCD) の治療介入試験の評価法としては、鋭敏性に乏しく、評価者内・評価者間誤差が大きい等の深刻な欠点を有する。私たちは、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、iOS6.0/iPad を用いた検査システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。本検査システムにおいて、臨床重症度 SARA と視標追跡課題における速度の変動係数が高い正の相関を示すことを明らかにした。運動課題条件の検討から、非連続な、ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることを示した。さらに、速度の変動係数は課題遂行の後半に低下し、運動学習の効果を反映している可能性が示唆された。学習効率は健常群に比して SCD 疾患群で低値であった。iPatax は小脳性運動失調の定量評価法として有用であることに加え、小脳機能として重要な運動学習を評価できる可能性が示唆された。

A. 研究背景・目的

現在、小脳性運動失調の臨床評価尺度として SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) が国際的に広く使用されている。SARA を含む従来のカテゴリ変数による評価法は、評価者が被験者の運動遂行能力を観察して半定量的に評価する方法である。特別な機器が不要で、比較的簡便に評価できるという利

点があるが、短期間の変化を鋭敏に捉える必要がある臨床試験を想定した場合、鋭敏性に乏しく、評価者間変動が大きい等の欠点が問題となる。脊髄小脳変性症 (SCD) の SARA の年間変化率は、病型によって異なるものの 40 点満点中わずか 1.1～2.1 点である。従来の評価法にみられる鋭敏性、安定性の問題点を克服するには、連続変数による定量的評価法の開発が不

可欠である。

私たちは、視標追跡課題により上肢運動機能を評価するための、iOS6.0/iPadを用いた定量的検査システムを開発し、“iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia, 多機能携帯端末 iPad を用いた小脳性運動失調評価アプリケーション)”と命名した。iPatax の解析により、SCD 患者において臨床重症度 SARA と等速移動する視標追跡課題における「速度の変動係数 (coefficient of variation, CV)」が高い相関を示すことを示した (昨年度班会議で報告)。

本研究の目的は、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量的評価法を開発することである。とくに本年度は、以下の点を明らかにすることを目的に研究を遂行した。(1) 本検査システムにおいてどのような課題が小脳性運動失調を検出するのに適しているのか、課題の至適条件を明らかにする。(2) その課題条件のもとで得られる結果について、健常群と SCD 疾患群との違い、疾患重症群と軽症群との違い、疾患別の違いを比較検討し、特徴を明らかにする。

B. 研究方法

本研究に用いた iPatax の検査プログラムは以下のとおりである。

視標追跡法による等速直線反復運動試験

試験: 直線上 (15 cm 長) を等速 (15 cm/2 ~3 秒) で反復移動する視標を利き手示指で 1 分間追跡し、視標と指の距離 (空間的ずれ)、速度、加速度を測定し、変動係数 (CV=母集団の標準偏差/平均値) を算出した (図 1)。

視標追跡法による等速曲線反復運動試験

試験: 直径 10 cm の円周上を等速 (1 周/3 ~6 秒) で反復または周回移動する視標を利き手第 1 指で 1 分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定した。

1 分間の検査の後半で被験者の手技が上達するかどうか (運動学習の効果) を明らかにするために、測定区間を

第 1 区間 (S1): 3-20 秒

第 2 区間 (S2): 20-40 秒

第 3 区間 (S3): 40-60 秒

に分け、S1 と S3 の変動係数の変化から運動学習効率を下記のとおり算出した。

運動学習効率 $CV_{S1-S3} = (CV_{S1} - CV_{S3}) / CV_{S1}$

対象: 健常者 36 例 (对患者解析では乱数で抽出した 10 例を使用。平均年齢 41.5 歳, 男性 13 例・女性 23 例), SCD 患者 51 例 (MJD/SCA3 10 例, SCA6 8 例, DRPLA 3 例, CCA 26 例, 他の失調症 4 例; 平均年齢 60.1 歳, 男性 24 例・女性 27 例) を対象に、臨床項目 (発症年齢, 罹病期間, ポリグルタミン病原因遺伝子の CAG リピート数), SARA, iPatax 検査項目の測定値を解析した。統計解析は SPSS ver.12.0 を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を受け、対象者から書面での同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. **課題の至適条件の検証:** どのような運動課題が小脳性運動失調を評価するのに適しているのかを明らかにするために、等速移動する視標追跡課題の条件 (周回

vs 反復, 速い速度 vs 遅い速度, 検査の前半 vs 後半) を変えて, 各条件における速度の変動係数と重症度 SARA との相関を比較検討した. その結果, 非連続な (等速曲線運動では周回 ($r=0.659$, $p<0.001$) よりも反復 (0.665 , $p<0.001$)), 比較的ゆっくりとした (曲線では 4 秒/周 ($r=0.577$, $p<0.001$) よりも 6 秒/周 ($r=0.665$, $p<0.001$), 直線では 15cm/2 秒 ($r=0.593$, $p<0.001$) よりも 15cm/3 秒 ($r=0.699$, $p<0.001$)) 視標追跡課題が小脳性運動失調を検出するのに適していることが示唆された. また, 検査の最初 (第 1 区間 S1, $r=0.625$, $p<0.001$) よりも後半 (第 2+3 区間, $r=0.678$, $p<0.001$) の方が重症度と高い相関を示した. したがって, 以下の解析では, 反復運動で遅い速度を設定し, さらに (最初の 20 秒間を練習区間として) 後半の第 2+3 区間の測定値を採用して解析した.

2. 速度の変動係数 CV と重症度 SARA との相関: 等速直線反復運動 (15 cm/3 秒) における速度の変動係数 CV は, SARA 合計 ($r=0.699$, $p<0.001$) および SARA 上肢機能 ($r=0.627$, $p<0.001$) と各々高い正の相関を示した (図 2A, 2B). 同様に, 等速曲線反復運動における速度の変動係数 CV も SARA 合計 ($r=0.665$, $p<0.001$) および SARA 上肢機能 ($r=0.577$, $p<0.001$) と正の相関を示した (図 2C, 2D). 速度の変動係数 CV と SARA との相関について疾患別の特徴を区別することはできなかったが, 今後症例数を増やすことで明らかとなる可能性がある.

3. 運動学習の効果: 健常群, 疾患群ともに, 時間経過に伴い速度の変動係数 CV

の減少を認め, 運動学習を反映している可能性が示唆された (図 3A, 3B). 学習効率 CV_{S1-S3} は健常群に比して疾患群で低値を示した (図 3C).

D. 結論と展望

本検査法は連続変数による定量評価であり, 鋭敏性と安定性に優れている. また, 従来の特種な機器を用いた検査法に比べ簡便性や機動性が高い. 運動課題条件の検討では, 非連続な, ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることが示された. さらに, 速度の変動係数 CV は課題遂行の後半に低下し, 運動学習の効果を反映している可能性が示唆された. 学習効率は健常群に比して疾患群で低値を示した. 本検査システムは小脳性運動失調の定量評価に有用であることに加え, 小脳機能として重要な運動学習を評価できる可能性が期待できる. 今後, 治療研究での実用化に向けて, 日内変動・日差変動, 同一例での経時的変化等のデータを蓄積すること, 時間測定異常や運動学習の障害といった小脳機能をより直接的に検出する解析法を検討することが必要である.

E. 健康危険情報

とくになし.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Mezaki N, Miura T, Sakai N, Hokari M, Takeshima A, Utsumi K, Kondo T,

- Yokoseki A, Nishizawa M: Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients. J Neurol 2013;260:2073-2077
- 2) Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, Nishizawa M: Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. BMC Neurol 2012;12:130
- 3) Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M: Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 2012;27:570-574
- 4) Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Takeuchi R, Tokutake T, Katada S, Nishizawa M: Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. Mov Disord 2012;27:919-921
- 5) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺理:【小脳の神経学】治療研究に向けた小脳機能評価法の将来. 神経内科 2013;78:687-694
- 6) 西澤正豊:【神経疾患-その多彩な症状と診断手順】診断の方法と手順 運動失調. Clinical Neuroscience 2013;31:569-570
- 7) 西澤正豊:神経疾患治療ノート 遺伝性脊髄小脳変性症に合併する末梢神経障害. Clinical Neuroscience 2013;31:1454-1455
- 2. 学会発表**
- 1) 小澤鉄太郎, 徳永純, 石川厚, 荒川武蔵, 竹内亮子, 横関明夫, 西澤正豊:多系統萎縮症の消化器症状にはグレリンが関与する. 第54回日本神経学会学術大会, 2013/05/30, 東京
- 2) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 小野寺理, 西澤正豊:等速直線運動の速度変動に着手した小脳性運動失調の新たな定量評価法. 第54回日本神経学会学術大会, 2013/05/30, 東京
- 3) 下畑享良, 西澤正豊:多系統萎縮症に対するNPPV療法の継続に関する検討. 第31回日本神経治療学総会, 2013/11/22, 東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**
- とくになし

図1. iPatax 検査の概要



図2. 課題の至適条件の検討

各条件における 速度の変動係数CV とSARA合計との相関 を比較検討した。

1. 反復運動 vs. 周回運動
 等速曲線運動 (1周/6秒) で比較
 反復運動 : $r=0.665$
 周回運動 : $r=0.659$
3. 遅い運動 vs. 速い運動
 等速曲線反復運動で比較
 遅 1周/6秒 : $r=0.625$
 速 1周/4秒 : $r=0.577$
2. 遅い運動 vs. 速い運動
 等速直線反復運動で比較
 遅 15cm/3秒 : $r=0.699$
 速 15cm/2秒 : $r=0.593$
4. 最初 vs. 後半
 等速直線反復運動で比較
 第1区間(3-20秒) : $r=0.625$
 第2+3区間(20-60秒) : $r=0.678$

比較的ゆっくりとした、不連続な(反復の) 視線追跡課題が適している。また、数十秒(20秒)の練習後が適している。

図3. 等速直線・曲線反復運動課題における速度の変動係数とSARAとの相関

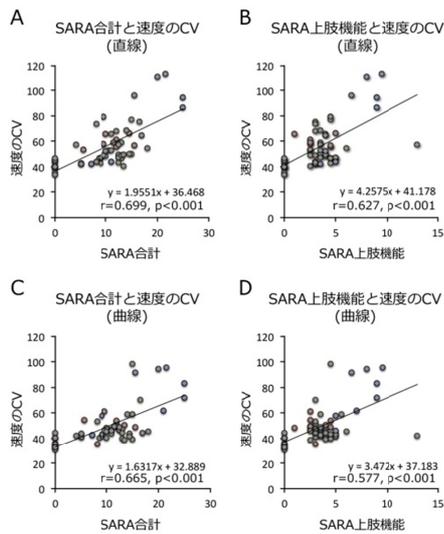


図4. 運動学習 (速度CVの時間推移)

