

## Kinect を用いた 3 次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析

研究分担者：西澤正豊<sup>1)</sup>

研究協力者：他田正義<sup>1)</sup>，関俊輔<sup>1)</sup>，一井直樹<sup>1)</sup>，永井貴大<sup>1)</sup>，徳永純<sup>1)</sup>，小野寺理<sup>2)</sup>

1) 新潟大学脳研究所 神経内科，2) 同 分子神経疾患資源解析学分野

### 研究要旨

小脳性歩行障害を定量評価する方法を開発するために，Kinect® (Microsoft 社) を用いて，操作が簡便で機動性の高い 3 次元動作解析システムを構築した．被験者は合図により椅子から起立し，約 0.5～1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い，U ターンをして椅子に着席する運動を行った．解析対象は健常者 15 例（平均年齢 30.5 歳，SARA 合計・歩行 0 点），脊髄小脳変性症 (SCD) 患者 16 例（マチャド・ジョセフ病 6 例，遺伝性脊髄小脳失調症 6 型 2 例，その他 8 例；平均年齢 55.5 歳，SARA 合計 8.9 点，SARA 歩行 2.5 点）で，Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) および重心動揺検査を同時に実施した．課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点の X 軸成分に着目して，座標，速度，加速度の経時的变化を解析した．頸点 X 軸（横軸）座標の周波数解析により，患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分が増加した．歩行率（歩行回数/秒）を反映する中間の周波数成分のばらつきも増加した．さらに，頸点 X 軸座標のピーク解析において，SCD 患者では振幅および歩行周期の変動係数が増加した．この変動係数の増加は SARA 合計・歩行と各々高い正の相関を示した．本システムにより体幹の横揺れ，歩行率のばらつきを定量化することができ，さらに歩行周期と振幅の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された．

### A. 研究目的

近年，ゲーム機やヘルスケア機器において 3 軸加速度センサーや深度センサーが実用化され，医学の領域でも臨床応用が期待されている．しかし，歩行解析，とりわけ小脳性歩行に対する評価法は十分確立されていない．本研究の目的は，簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムを開発し，本システムを用いて健常者と小脳失調症の歩行運動を比較検討し，小脳性歩行の特徴を明らかにすることである．

### B. 研究方法

Kinect® (Microsoft 社から発売されている深度センサー) を Mac Book Air (Apple 社) に接続し，解析プログラムを自作して，操作が簡便で機動性の高い動作解析システムを構築した．簡略して説明すると，歩行能力評価に用いられている Timed Up and Go Test (TUGT) の各運動時間（起立，歩行開始，U ターン開始，U ターン終了，着座開始，終了），および約 0.03 秒毎の頭部，頸部，肩(左右)，肘(左右)，腰，股関節(左右)，膝(左右)の各部位の座標（位置），速度，加速度の 3 軸成分と

ベクトル値を自動的に検出し、Mac OSX 上で作動するプログラムを作成した。被験者は合図により椅子から起立し、約 0.5~1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い、U ターンをして椅子に着席する運動を行った。確実に足踏みをしていると考えられる測定アプリケーション起動から 40~55 秒後の 15 秒間を解析対象とした (図 1)。被験者は健常者 15 例、脊髄小脳変性症(SCD)患者 16 例 (マチャド・ジョセフ病 6 例、遺伝性小脳失調症 6 型 2 例、その他 8 例) とした。臨床重症度 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、重心動揺検査を同時に実施した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を受け、対象者に利益・不利益、不参加や同意撤回の自由についての説明を行い、対象者から書面での同意を得た上で実施した。個人の特定につながる情報は解析前に削除し、登録番号によって連結可能匿名化し、個人情報外部に漏れないよう厳重に管理した。

### C. 研究結果と考察

健常コントロールは 15 例で平均年齢は 30.5 歳、SARA は合計、歩行ともに 0 点であった。SCD 患者は 16 例で平均年齢は 55.5 歳、SARA 合計は平均 8.9 点、SARA 歩行は 2.5 点であった。この母集団では、SARA 合計が従来の歩行機能の評価法である TUGT ( $R_s=0.731$ ,  $p<0.001$ ) および静的平衡機能の評価法である重心動揺検査の矩形面積 ( $R_s=0.673$ ,  $p<0.001$ ) と各々高く相関することを確認した (図 2)。

次に、課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点に着目して、頸点の X 軸 (横軸) 成分の経時的变化を解析した。座標 (位置)、速度、加速度を解析したが、座標成分においてコントロールと患者間の差が最も顕著であったことから、以降の解析は座標成分に着目

して行った。

頸点 X 座標の周波数解析により、SCD 患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分 (0.7 Hz 以下) が増加した。歩行率 (歩行回数/秒) を反映する中間の周波数成分 (0.8~3.9 Hz) のばらつきも増加した (図 3)。体幹の横揺れ、歩行率のばらつきを成分化することによって個々の症例の歩行障害の特徴を定量化することができると考えられた。

さらに、頸点 X 座標のピーク解析において、SCD 患者群では健常群に比して振幅 ( $p<0.001$ ) および歩行周期 ( $p<0.001$ ) の変動係数が各々増加した (図 4A, 4B)。これら変動係数の増加は SARA 合計および SARA 歩行と高い正の相関を示した (図 4C)。左右方向の振幅および歩行周期の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された。

### D. 展望・課題

本システムを実用化するために、収集したデータの自動解析システムの構築、速度および加速度などのパラメーターに着目した解析、歩行に合わせた検出器の可動化、運動課題の拡張、他疾患との比較検討を行っていく必要がある。

### E. 結論

Kinect センサーを用いて簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムを開発した。頸点の横方向の座標成分の周波数解析やピーク解析を行うことにより、小脳性歩行障害を定量評価することができると考えられた。歩行周期と振幅の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された。

### [参考文献]

該当なし

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan 30. doi: 10.1136/jnnp-2013-307225.
- 2) Ozawa T, Sone H, Nishizawa M. Reply to: Relationship between leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2015;348:285.
- 3) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Yokoseki A, Sone H, Nishizawa M. The circulating level of leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2014;347:349-351.
- 4) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases. Norbert Weiss, ed. in *Pathologies of Calcium Channels*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 2014;579-600.
- 5) 他田正義, 西澤正豊. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】変性疾患 脊髄小脳変性症 劣性遺伝性脊髄小脳変性症 セナタキシン欠損症. 日本臨床別冊神経症候群 II. 2014:389-393.

### 2. 学会発表

- 1) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩,

井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における食道残留とその臨床的意義. パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 2014年10月3日.

- 2) 小澤 鉄太郎(新潟大学脳研究所 神経内科), 徳永 純, 石川 厚, 荒川 武蔵, 竹内 亮子, 横関 明男, 西澤 正豊. 多系統萎縮症とパーキンソン病における脂肪組織内分泌と起立性低血圧との関連の検討. 日本自律神経学会総会. 埼玉, 2014年10月31日.
- 3) 他田正義, 付永娟, 会田泉, 他田真理, 武田茂樹, 豊島靖子, 中島孝, 内藤明彦, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊. SCARB2 変異を認めた進行性ミオクロウヌステんかん 2 剖検例の臨床病理・生化学的解析. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月23日.
- 4) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 小野寺理, 西澤正豊. iPatax: 小脳性運動失調の新たな定量評価法. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月21日.
- 5) Tada M, Tokunaga J, Nagai T, Nishizawa M, Onodera O. iPatax: A new method for quantitative assessment for motor coordination of ataxia. *AAN Annual Meeting 2014*. Philadelphia, PA, 2014/05/01.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

図1. 検査の概要

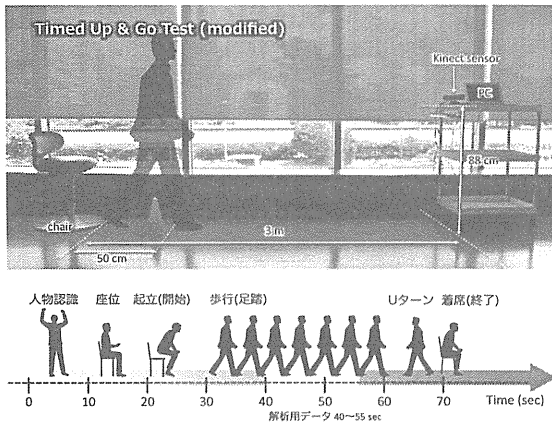
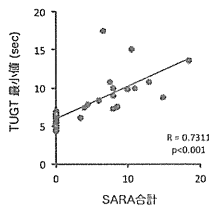


図2. 従来の評価法による歩行・静的平衡機能の評価

	人数 (男性/女性)	年齢	SARA 合計	SARA 歩行
健常者	15 (11/4)	30.5 ± 9.4	0.0	0.0
患者	16 (10/6)	55.5 ± 14.4	8.9 ± 4.0	2.5 ± 1.0

SARA 合計と TUGT との相関



SARA 合計と矩形面積との相関

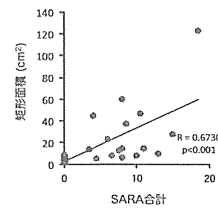


図3. 頸点X座標の周波数解析

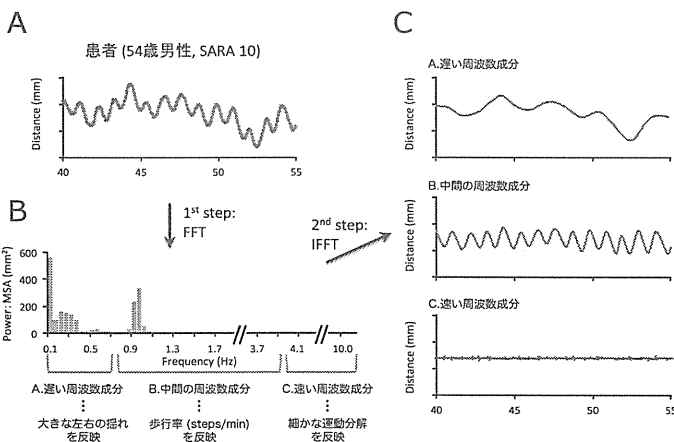
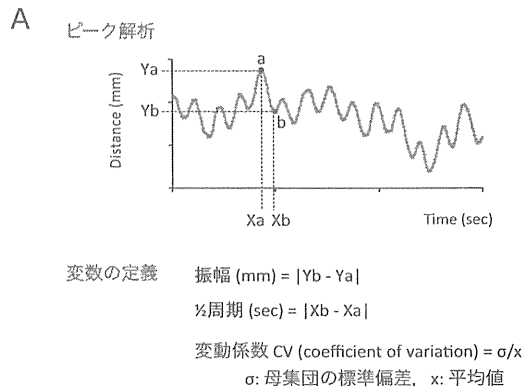
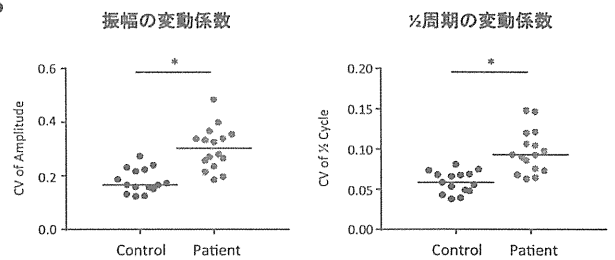


図4. 頸点X座標の振幅と歩行周期の変動



B



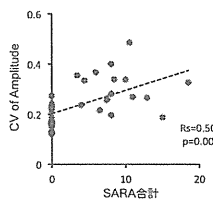
	Control	Patient
平均値	0.1818	0.3031
標準偏差	0.04542	0.07973

	Control	Patient
平均値	0.05884	0.09671
標準偏差	0.01365	0.02651

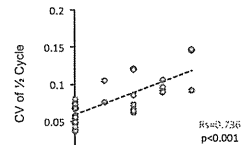
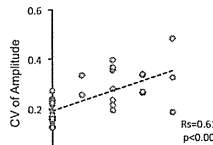
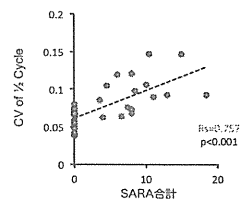
\* Mann-Whitney,  $p < 0.001$

C

振幅の変動係数との相関



1/2周期の変動係数との相関



## プリズム順応の学習速度と記憶保持について

研究分担者：宇川義一 福島県立医大神経内科

研究協力者：花島律子, 堤 涼介 北里大学医学部神経内科

大南伸也 東京大学大学院医学系研究科神経内科

### 研究要旨

小脳には、運動の時間や目的部位の調節機能だけではなく、環境の変化に運動を順応させ学習する機能がある。今年度はこれまでに引き続き、プリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。今年度は特に、プリズム順応の残効果の減衰現象に注目した。対象は純粋小脳型 SCD で、方法はプリズム眼鏡をかけてターゲットへの指の reaching task の順応過程を評価する。急な外乱を与える方法(abrupt 法)と段階的に少しずつ外乱を与える方法(gradual 法)の2種類を行った。プリズムを外したあとに視覚遮断した場合の残効果の減衰を検討した。結果は、gradual 法では残効果の減衰時の直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度が abrupt 法よりもまさっているようであった。また SCD では健常ボランティアと残効果の減衰過程に変化がおきている傾向があった。順応の減衰の評価により、残効果とは違う生理的意味を持つ小脳関連機能を判定できる可能性が示唆された。また、gradual 法では abrupt 法よりも学習効率が高い可能性がありリハビリテーション法としても役立つことが示唆された

### A. 研究目的

小脳には、運動の時間や目的部位の調節機能だけではなく、環境の変化に運動を順応させ学習する機能がある。我々はこれまで、この順応機能を臨床の現場で評価する方法の開発を目指し、プリズム順応を用いた検討を行ってきた。その結果、脊髄小脳変性症患者では、順応機能が低く順応後の残効果が正常者より小さい事を報告してきた。その中で、プリズム刺激を急に与える abrupt 施行と徐々に刺激を与える gradual 施行を行っており、gradual 条件の方で残効果が大きくなる傾向があることを示してきた。今年度はこれまで

に引き続きプリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。

今年度は、一旦得られた順応の表れである残効果の保持および減衰について解析を加えた。これまでの研究で、学習そのものには小脳皮質が必須であり、その後の学習記憶の保持には、小脳核・運動関連皮質などが関与しているという仮説が提唱されている。このことを踏まえ、脊髄小脳変性症では残効果の保持および減衰に正常者と違いがないか、検証

することを目的として学習モデルに当てはめた。

この結果から、小脳の順応機能のそれぞれのパラメーターの意味を明らかにし、小脳機能障害の新しい評価法として学習・順応課題を用いる際に、最も適したパラメーターを明らかにする。

## B. 研究方法

対象は純粋小脳型 SCD (SCA6, SCA31 など) 13 人と年齢を合致させた正常被験者である。プリズム順応は、急な外乱を与える方法 (abrupt 法) と段階的に少しずつ外乱を与える方法 (gradual 法) の二種類をおこなった。まず、30 回プリズムなしで 25 cm 先の標的に向かって指を当てるタスクを行った後、abrupt 法では 20 度のプリズム眼鏡をかけて 50 回同様のタスクを行った。Gradual 法では 90 回の間でプリズム眼鏡の偏倚を徐々に加えていき、90 回目で 20 度の偏倚を起こすようにして 100 回までは 20 度の偏倚を維持した。その後、プリズムメガネを外し 30 回行った (学習課程)。プリズム後の施行のはじめの 10 回は視界の遮断を行い、記憶の保持 (忘却過程) を検討した。その後、視覚情報を与えて新しい状態への再学習の過程を観察した。特に忘却過程での残効果の減衰を評価した。

### (倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ておこなっている。書面にて説明をおこない同意を得た上で行っている。過度な疲労がおきないように気を配って検査を実施している。

## C. 研究結果

健常者と患者群ともに、直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度は、gradual 施行のほうが abrupt 施行より勝っていた。また、残効果の減衰の速度においても患者と健常者

で差がある傾向がみられた。

## D. 考察

abrupt 法にくらべて gradual 法は健常者、患者群ともに学習課程が勝っていることが示され、誤差の与え方により使用する小脳の部位に差がある、もしくは小脳皮質以外の部位の機能が加わる事が両者での差異の原因である可能性が示唆された。プリズム順応後の減衰過程でも患者群と健常群では異なっている傾向があった。順応の初期は小脳プルキニエ細胞の機能が重要であることは知られているが、学習の保持の機能はまだ不明である。動物実験などからでは小脳核、運動関連皮質などが関わるとされるが、今回の結果からは、学習記憶の保持過程にも、小脳の機能が関与する可能性を否定できないと考えた。今後、計算モデルを検討して、有意な違いであるか更に検討が必要である。

## E. 結論

今後、脊髄小脳変性症において一度獲得した順応の減衰を解析することで、小脳の順応機能の詳細が解明されると考える。残効果とは違う、小脳の今までに解析されていない側面の機能評価を行う事により、運動失調症の病型分類、重症度評価、治療効果判定などに役立つ検査法が確立される可能性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) Hadipour-Niktarash A, Lee CK, Desmond JE, Shadmehr R. Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. *J Neurosci.* 2007;27(49):13413-9.
- 2) Paz R1, Boraud T, Natan C, Bergman H, Vaadia E. Preparatory activity in motor

cortex reflects learning of local visuomotor skills. Nat Neurosci. 2003 Aug;6(8):882-90.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Grimaldei G, Argyropoulos GP, Boeheinger A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper. Cerebellum, 2014 Feb;13(1):121-38
- 2) Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. Plos One (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇弘、田中信行、寺尾安生、宇川義一 脊髄小脳変性症患者 (Spino-cerebellar degeneration: SCD) におけるプリズム順応障害と小脳性運動失調の関係 第55回日本神経学会学術大会 福岡 2014年5月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## 脊髄小脳変性症における歩行解析

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野  
研究協力者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野  
白井慎一 釧路労災病院神経内科  
松島理明 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

### 研究要旨：

近年、脊髄小脳変性症の発症に関する分子機構に関する研究が進んでおり、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。われわれは、小脳性運動失調による歩行障害について分析し、その“揺れ”を定量評価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討した。純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者 25 名 (SCA6 16 名, SCA31 2 名, DCCA 3 名, CCA 4 名)、健常者 25 名と疾病対照(パーキンソン病)患者 25 名について、モーションレコーダーを腰背部と胸背部に装着して測定し、比較検討した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度{SARA および Berg Balance Scale (BBS)}との相関を検討した。その結果、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部での測定値が最も指標として適している可能性が示唆された。本解析方法は脊髄小脳変性症の早期症状である失調性歩行を定量的に評価することができることから有用な指標となる可能性がある。

### A. 背景と目的

近年、脊髄小脳変性症の発症に関する分子機構に関する研究が進んでおり、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら、新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。過去にパーキンソン病においては、加速度を中心に評価した歩行解析の報告はあるが、小脳性運動失調について歩行解析は行われていない。そこでわれわれは、小脳性運動失調による歩行障害について分析し、その“揺れ”を定量評価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討した。

### B. 研究対象および方法

脊髄小脳変性症患者 25 名 (SCA6 16 名, SCA31 2 名, DCCA 3 名, CCA 4 名)、男性 11 名女性 14 名 (平均年齢  $62.4 \pm 12.0$  歳; 24~83 歳)、疾病対照患者 25 名 (パーキンソン病 25 名)、男性 13 名女性 12 名 (平均年齢  $63.3 \pm 9.0$  歳; 38~80 歳)、健常対照者 25 名 (男性 12 名女性 13 名 (平均年齢  $57.6 \pm 17.1$  歳; 32~84 歳)) について解析した。Student-t 検定で各群の平均年齢を測定し有意差は認めず、男女比についても各群の尤度比をカイ 2 乗検定で検定し、有意差を認めていない。対象群については歩行分析を行う直前に疾患重症度を Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) と Berg Balance Scale (BBS) で評価し、疾病対照群においては歩で Unified Parkinson Disease Rating



Scale(UPDRS)とBBSで評価した。

方法: 歩行解析装置は三次元加速度検出装置であるモーションレコーダー(見守りゲイト® LSI メディエンス)を使用し、腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した

測定は開閉眼それぞれ1分間の立位でと、6分間で30mの距離を複数回往復歩行することで行った(6分間歩行)。得られた3次元(左右、上下、前後)の加速度信号を2回積分して歩行運動の相対軌道を求めた。そして、立位時、直進時および方向転換(ターン)時における各方向の軌道振幅の平均値と変動係数(coefficient of variation: CV)を計算し、健常者25名と疾病対照(パーキンソン病)患者25名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者25名(SCA6 16名, SCA31 2名, DCCA 3名, CCA 4名)を比較した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度{SARA および Berg Balance Scale (BBS)}との相関を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認を受け、被検者には文書で説明して同意を得て実施した。

### C. 研究結果

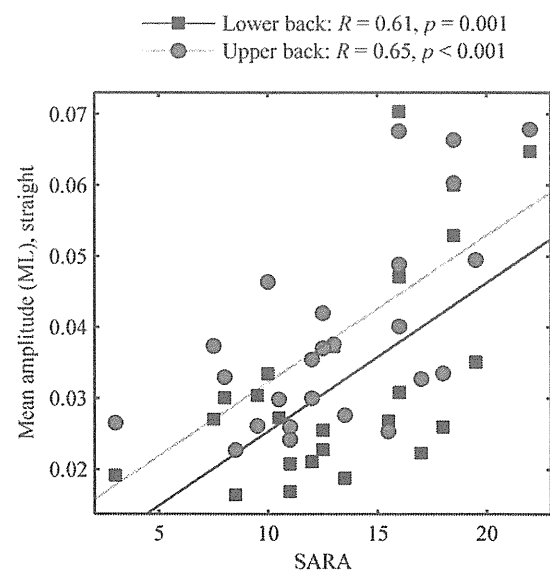
健常対照者の比較した結果、胸背部および腰背部いずれの計測においても、複数の項目で患者の方が顕著に大きい値を示したが、直進時およびターン時の上下振幅値のみ、患者の方が有意に小さい値を示した。

また、健常群で胸背部および腰背部の各評価項目を比較した。左右、上下のCVは胸背部でより小さく、前後では腰背部でより小さかった。したがって、健常歩行では上下左右は胸背部、前後では腰背部測定がより制御されていると考えられるため、上下、左右方向は胸背部測定を、前後方向では腰背部測定を採用した。

重症度との相関を検討すると、複数の項目でBBS、SARAと高い相関を示した。立位時のベースラインのずれや揺れ、6分間歩行のターン

時より、直線歩行時の平均振幅、CVがより重症度に相関しており、なかでも左右平均振幅(胸背部)と上下CV(胸背部)が最も有意に重症度と相関した。また、直線歩行時の左右平均振幅(胸背部)、上下CV(胸背部)を疾病対照としてパーキンソン病患者と比較した。その結果、直線歩行時の左右振幅(胸背部)が患者群で疾病対照群よりも有意に大きかった。重症度との相関、並びに疾患特異性を考慮すると、小脳失調の生理学的なマーカーとしては、直線歩行時の左右平均振幅が適している可能性がある。

図. SCD患者直線歩行時の左右平均振幅とSARAの相関



### D. 考察

今回の研究結果より、小脳性運動失調患者の歩行は左右方向の揺れは大きい、その制御は軽度に障害、上下方向の揺れは小さい、その制御は重度に障害、前後方向の揺れは健常群と変わらないが、その制御は重度に障害されるという特徴が明らかとなった。小脳性運動失調について歩行解析を行った報告は少ない。以前われわれは重心動揺計の計測値(軌跡長と実効面積)について解析を行ったが、その測定値は重症度に相関しないことを報告している。パーキ

ンソン病について歩行解析を行った報告は複数あるが、いずれも加速度を中心とした評価が主であり、今回のような解析は行っていない。

今回の解析結果は歩行解析の測定値がバイオマーカーの役割を担う可能性を示唆している。運動失調評価スケールを介入試験に用いる際の問題点の1つに、通常のスケールはカテゴリ変数として評価されるため、対象者数を多く必要とすることがあげられる。介入試験においては、対象者数がより少数で有効な結果を得ることが望まれるので、連続変数で表されるバイオマーカーの開発が必要である。現時点で、脊髄小脳変性症において確立した定量的評価方法はないが、今回の歩行解析は従来の評価スケールより鋭敏に悪化率を検出できる可能性がある。通常、失調性歩行は脊髄小脳変性症の早期症状であるので、より早期からの治療介入を考慮すると、歩行解析にはその点でも利点がある。

今後、歩行解析による定量的評価方法を確立し、その悪化率を検討することが重要な課題である。その結果により、本指標の有用性が確立されたならば、本指標を用いた介入試験が計画される可能性がある。

## E. 結論

歩行解析は有効な評価指標となる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yausi K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozai E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K: A 3-year cohort study of the natural history of

spinocerebellar ataxia type 6

in Japan. Orphanet Journal of Rare Diseases 9; 118, 2014

- 2) Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotsu M, Sasaki H: Reliability of the Japanese version of the Berg Balance Scale. Internal Medicine 53; 1621-1624, 2014
- 3) Matsushima M, Yabe I, Hirotsu M, Kano T, Sasaki H: Reliability of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire. Clin Neurol Neurosurg 124; 182-184, 2014
- 4) Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. Neurosci Lett 587:17-21, 2015
- 5) Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H: Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. J Neurol Sci (in press)
- 6) 矢部一郎, 佐々木秀直: 脊髄小脳変性症の治療の進歩 2013, 神経治療学 31, 397-404, 2014

## 2. 学会発表

- 1) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison Of Different Symptom Assessment Scales For Multiple System Atrophy In 1 Year. the 14th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Macao, China, 3/2-3/5, 2014
- 2) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H,

Tsuzaka K, Yoshida, K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy -second report-. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 6/8-6/12, 2014

- 3) 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直. 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 第2報. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014
- 4) 白井慎一, 松島理明, 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症における歩行分析. 第32回日本神経治療学会総会. 東京, 2014

#### H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 ;  
該当なし
2. 実用新案登録 ;  
該当なし
3. その他 ;  
該当なし

### 3 軸加速度計を用いた小脳失調症における立位・歩行機能の定量的評価の有用性

研究分担者：吉田邦広<sup>1)</sup>

研究協力者：松嶋聡<sup>2)</sup>、源野広和<sup>3)</sup>、村田あす香<sup>3)</sup>、中村勝哉<sup>4)</sup>、中村昭則<sup>5)</sup>、池田修一<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部神経難病学講座，2) 信州大学医学部脳神経内科，  
リウマチ・膠原病内科，3) キッセイコムテック株式会社，4) 信州大学医学  
部附属病院遺伝子診療部，5) 信州大学医学部附属病院難病診療センター

#### 研究要旨

脊髄小脳変性症や多系統萎縮症をはじめとした小脳失調症患者に対して、3 軸加速度計を用いて立位・歩行機能の定量的評価を行い、その有用性を検証した。立位・歩行いずれにおいても測定したデータから健常群と患者群を明確に区別可能であり、罹病機関と有意に相関する指標や患者群の経時変化において鋭敏に変化する指標が見いだされた。3 軸加速度計を用いた立位・歩行機能の解析は小脳失調症に対する簡便、かつ鋭敏な評価法となり得る。

#### A. 研究目的

小脳失調の評価スケールとして広く用いられている SARA は短時間に施行でき簡便な評価法であるが、発症初期や軽症例においてスコアの変動が少ないという弱点がある。これは評価対象である脊髄小脳変性症 (SCD) などの疾患自体の自然史に因る部分もあるが、SARA が順序尺度を用いた評価であるため細かな差異を捉え切れないという点にも起因する。この点は、より早期からの治療介入の効果判定や臨床治験を考えた場合には不利である。近年、神経変性疾患に対する 3 軸加速度計を用いた運動機能の定量的な評価がなされているが<sup>1-3)</sup>、小脳失調症患者を対象とした、まとまった解析はされていない。そこで、小脳失調症における、連続変数を用いたより鋭敏な評価法の確立を目指して 3 軸加速度計による立位・歩行機能の定量的な測定を行った。

#### B. 研究方法

当科で SCD、あるいは多系統萎縮症 (MSA-C) と診断された患者のうち、自力での起立・歩行可能な 39 名 (SCA1 : 1 名、SCA2 : 1 名、SCA3/MJD : 1 名、SCA6 : 7 名、SCA31 : 10 名、遺伝性 SCA であるが、遺伝子検査未施行 : 8 名、CCA : 6 名、MSA-C : 4 名、小脳型橋本脳症 1 名) と、年齢・性別をマッチさせた健常対照者 38 名を対象とした。3 軸加速度計 (約 90g) を被検者の背部第 3 腰椎棘突起付近に固定し、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ストライド長、ピッチに加え、歩行の規則性 (自己相関係数)、動揺性 (Root Mean Square) を既報で定義されている方法<sup>4)</sup>により算出した。立位保持においては開眼開脚、開眼閉脚、閉眼開脚、閉眼閉脚の 4 つの姿勢を順に 30 秒ずつ維持させ、前後軸 (X 軸) と左右軸 (Y 軸) の加速度を測定した。続いて歩行の解析では、10m 歩行を 12 回繰り返して前後軸、左右軸と上下軸 (Z

軸)の加速度を測定した。

### (倫理面への配慮)

「3軸加速度計を用いた運動失調症の定量的評価」(承認番号:2667)として信州大学医倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

立位では4つの姿勢いずれにおいても、患者群で有意に動揺の程度は強かった。歩行でも前述の測定指標はいずれも健常対照群と患者群で有意な差異を認めた。すなわち、患者群において有意に歩行速度、ピッチと歩行の規則性は低下しており、動揺性はより強かった(2群間におけるWilcoxon rank sum testによる検討でいずれも $p < 0.05$ )。患者群内での罹病期間との相関では、SARAスコアと共に特定の軸での歩行の規則性、動揺性が統計学的に有意な相関関係を示した(規則性: X軸において $p = 0.0355$ , 動揺性: Y軸において $p = 0.0294$ , いずれもSpearman's rank correlation coefficientによる検討)。小脳型橋本脳症1名については、ステロイド治療により、自覚症状の改善とともに、健常対照群における経時変化の変動幅と比較して有意に動揺性が改善していた。

## D. 考察

3軸加速度計を用いた立位・歩行機能の測定ではすべての項目で統計学的な有意差をもって患者群と健常対照群を区別することができた。立位保持では、患者群でも全員が遂行でき、最も負担の少ないと考えられる開眼開脚の姿勢においても患者群と健常対照群の差異は明確であった。すなわち、3軸加速度計により、小脳失調症患者の立位でのバランス保持機能の障害が的確に検出できることが示された。

罹病期間とSARAスコアの強い相関につ

いては既に報告があるが<sup>4)</sup>、本研究では3軸加速度計による歩行の規則性、動揺性についても同様に罹病期間と強い相関関係が示された。

3軸加速度計は軽量、かつ小型の装置であり、被検者に大きな負荷なく運動機能を定量的に計測することが可能である。このため、外来などで繰り返し計測することも容易である。3軸加速度計による立位・歩行機能の解析は、小脳失調症患者における経時的な病状変化の評価法として非常に優れたものであると考えられる。

## E. 結論

3軸加速度計で得られる加速度データにより健常対照群と小脳失調症を呈する患者群を明確に区別でき、測定項目の一部を用いて患者群の重症度をより早期から、鋭敏、かつ客観的に捉えることが可能である。

## [参考文献]

1. Yang CC, Hsu YL, Shih KS, et al. Real-time gait cycle parameter recognition using a wearable accelerometry system. *Sensors* 2011; 11: 7314-7326.
2. Moe-Nilssen R, Helbostad JL. Estimation of gait cycle characteristics by trunk accelerometry. *J Biomech* 2004; 37: 121-126.
3. Fazio P, Granieri G, Casetta I, et al. Gait measures with a triaxial accelerometer among patients with neurological impairment. *Neurol Sci* 2013; 34: 435-440.
4. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients.

Mov Disord 2007; 22: 1633-1637.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. J Hum Genet 2014; 59: 176-177.
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K. Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. Neuropathology 2014; 34: 261-267.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118.
- 4) Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in

a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. Sci Rep 2014; 4: 7132.

- 5) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1024-1028.

### 2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 兼子一真, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 宮崎大吾, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症31型の自然史. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡. 2014. 5. 22.
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木一香山絵美, 田畑賢一, 新宅雅幸, 池田修一, 小柳清光. 脊髄小脳失調症 31 型の小脳プルキンエ細胞の形態変化とゴルジ装置断片化の検討. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2014. 6. 6.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班 研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧

(平成26年度：2014年4月1日～2015年3月31日)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年 ※H26年度	GRANTへの 謝辞の有 無
Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, Mizusawa H	Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease.	Acta Neurol Scand	Dec;130(6)	347-53	2014	
Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, Mizusawa H, Yokota T	Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to $\alpha$ -Tocopherol	Nucleic Acids	Jan 13	13;4	2014	
原聡子、饗場郁子、齋藤由扶子、犬飼 晃、石川欽也、水澤英洋	pinocerebellar ataxia type 31(SCA31)の臨床像、画像所見-Spinocerebellar ataxia type 6(SCA6)との小脳外症候の比較検討-	臨床神経学	54(6)	473-479	2014	
田中伸幸、南里和紀、田口丈士、田中紀子、藤田恒夫、三苫 博、川田明広、水澤英洋	脊髄小脳変性症の画像診断における Voxel-based morphometryの有用性	BRAIN and NERVE	66(6)	699-704	2014	
Grimaldei G, Argyropoulos GP, Boeheinger A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U	Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper.	Cerebellum	13(1)	121-138	2014	無
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y	The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study.	Plos One			(in press)	有
Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y.	Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome.	J Hum Genet	Epub ahead of print		29 Jan 2015	有



Wang Y, Koh K, Miwa M, Yamashiro N, Shindo K, Takiyama Y.	A Japanese SCA5 family with a novel three-nucleotide in-frame deletion mutation in the SPTBN2 gene: a clinical and genetic study.	J Hum Genet	59	569-573	2014	有
Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y.	Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	1024-1028	2014	有
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺の最新情報	臨床神経	54	1009-1011	2014	有
瀧山嘉久	痙性対麻痺：JASPAC	BRAIN and NERVE	66	1210-1217	2014	有
Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., Okazawa, H.	Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD.	Nature Commun.	5	3822	2014	無
Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints SG., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, SI., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, EE., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, VM., Okazawa, H.	In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells.	Mol Psychiatry	doi: 10.1038/mp.2014.69.	Epub ahead of print	2014	無
Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa, H.	Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain.	Hum Mol Genet.	24(2)	540-58.	2015	無
Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, SI., Okazawa, H.	HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice.	EMBO Mol Med.	7(1)	78-101.	2014	無

Shiraishi, R., Tamura, T., Sone, M., Okazawa, H.	Systematic Analysis of Fly Models with Multiple Drivers Reveals Different Effects of Ataxin-1 and Huntingtin in Neuron Subtype-Specific Expression.	PLoS One.	9(12)	e116567	2014	無
田村拓也、岡澤均	「神経変性疾患の細胞死とHippo pathway—神経変性はHippo pathwayで制御されるか？」	医学のあゆみ	251巻5号	449-454	2014	無
Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A.	Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized $\alpha$ -Synuclein.	J Biol Chem	289	18137-18151	2014	有
Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E.	Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease.	J. Parkinsons Dis.	4	181-187	2014	有
Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK.	Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODI MSA) Study Group.	Movement Disorders	29	857-867	2014	無
Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H	Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis	Acta Neuropathol Comm	2	173	2014	有
Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K	p62 deficiency enhances $\alpha$ -synuclein pathology in mice	Brain Pathol			in press	有

Kazuhiro Hara, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Takashi Tsuboi, Hazuki Watanabe, Ryoichi Nakamura, Jo Senda, Naoki Atsuta, Hiroaki Adachi, Ikuko Aiba, Shinji Naganawa, Gen Sobue	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy.	Parkinsonism Rel at Disord.	20(2)	157-61	2014	有
Takashi Tsuboi, Hirohisa Watanabe, Yasuhiro Tanaka, Reiko Ohdake, Noritaka Yoneyama, Kazuhiro Hara, Ryoichi Nakamura, Hazuki Watanabe, Jo Senda, Naoki Atsuta, Mizuki Ito, Masaaki Hirayama, Masahiko Yamamoto, Yasushi Fujimoto, Yasukazu Kajita, Toshihiko Wakabayashi, Gen Sobue	Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	Epub ahead of print		204	有
樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋 博.	臨床的にCharcot-Marie-Tooth病が疑われた304例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断	Peripheral Nerve	25()	93-99	204	有
Yausi K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozai E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K	A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan	Orphanet Journal of Rare Diseases	9	8	204	有
Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotsu M, Sasaki H	Reliability of the Japanese version of the Berg Balance Scale	Internal Medicine	53	62-624	204	有
Matsushima M, Yabe I, Hirotsu M, Kano T, Sasaki H	Reliability of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire	Clin Neurol Neurosurg	24	82-84	204	有
Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H	Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 3	J Neurol Sci (in press)			204	有

Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H	Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis.	Acta Neuropathol Commun	2	73	204	有
Yaguchi H, Yabe I, Takahashi H, Okumura F, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahiro Kano Kanda A, Saito W, Matsumoto M, Nakayama K, Hatakeyama S, Sasaki H	Identification of anti-Sez612 antibody in a patient with cerebellar ataxia and retinopathy.	J Neurol	26	224-226	204	有
Miki Y, Mori F, Kon T, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K.	Accumulation of the sigma- receptor is common to neuronal nuclear inclusions in various neurodegenerative diseases.	Neuropathology	34	48-58	204	有
Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K.	ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and also neuronal nuclear inclusions, in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases.	Neuropathology	34	9-26	204	有
Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H.	Level of plasma neuregulin- SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease.	Neurosci Lett	587	7-2.	205	有
矢部一郎, 佐々木秀直	脊髄小脳変性症の治療の進歩 203*	神経治療学	3	397-404	204	無
Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M.	Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset.	Pediatr Neurol.	Nov;5(5)	726-729	204	無
Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.	Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis.	J Neurosci.	Jun ;34(24)	85-863.	204	
Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H.	Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs.	J Peripher Nerv Syst.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	205	有