

当科の入院および外来患者で、MSA-CあるいはhSCDと診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD患者末梢血において、Classical (CD14⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classicalそれぞれの単球で表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討する。健常者20例、MSA-C20例、hSCD20例を目標に計測を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号26-398)。

C. 研究結果

健常者2名、hSCD4名の比較では、末梢血におけるClassical、Intermediate、Non-classicalそれぞれの単球の比率は同比率であった。Classical、Intermediate、Non-classicalそれぞれの単球で、表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現する比率の比較では、健常者に比べhSCD患者で、Intermediate単球のCD62Lを発現する比率(CD62L⁺/Intermediate単球)が低い傾向であった。

D. 考察

ヒト末梢血単球は表面マーカーであるCD14、CD16の発現割合により3つのサブタイプに分類される。CD14は自然免疫系の構

成要素の一つであり、共受容体としてTLR4あるいはMD-2と共に働き、細菌に由来するLPSを認識する。CD16はIgG型抗体のFcレセプターであり、IgG型抗体と結合しNK細胞を活性化する。3つのサブタイプのうち、Classical単球はCD14を強く発現し(CD14⁺⁺CD16⁻)、Non-classical単球はCD16を強く発現する(CD14⁺CD16⁺⁺)。Intermediate単球はCD14、CD16ともに発現する(CD14⁺⁺CD16⁺)。末梢血での割合はClassical単球が80-95%を占める。また3つのサブタイプの単球は、異なる比率でケモカイン受容体、FcレセプターであるCD64、細胞接着分子であるCD62Lを発現する。MCP-1(CCL2)のケモカイン受容体であるCCR2はClassical単球で強く発現し、一方fractalkine receptorであるCX3CR1はNon-classical単球で強く発現する。CD64、CD62LはClassical単球で強く発現する。

私たちは次のような仮説を立て研究を進めている。MSA-Cの脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、私たちが見出した炎症性サイトカインの上昇をきたす。その中の一つであるMCP-1(CCL2)は、その受容体であるCCR2を高発現するClassical単球に作用し、末梢血のClassical単球はblood-brain barrierの破綻部位より、脳内に侵入する。この時Classical単球に高発現する細胞接着分子であるCD62Lが血管内皮に接着し、脳内への侵入に促進的に作用する。脳内に侵入した単球は一部マクロファージとなり、脳実質内にも侵入しグリア炎症、神経変性を増悪させる。

私たちは、これまでにALS患者のMCP1(CCL2)髄液レベルは健常者に比べ上昇していること⁽³⁾、CCR2⁺/Classical単球と、CD62L⁺/Classical単球の比率は、健常者に比べALS患者で低下していることを報告した⁽⁴⁾。今回の私たちの研究結果では、CD62L⁺/Intermediate単球の比率が、健常者に

比べ hSCD 患者では低い傾向であった。私たちは ALS 患者で、CCR2⁺/Classical 単球と、CD62L⁺/Classical 単球の比率が低下している原因として、①脳内の炎症に伴い MCP1(CCL2) 髄液レベルが上昇し、末梢血の CCR2⁺/Classical 単球と CD62L⁺/Classical 単球が脳内に移行したため末梢血のこれら単球の割合が低下した、②Classical 単球が末梢血より炎症部位へ移行するのを抑制するための生体の防御機構が働いた可能性を考えた。

今後、症例数を増やし、特に MSA-C の末梢血単球の解析を行い、疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

E. 結論

MSA および hSCD 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。今後、症例数を増やし、特に MSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

[参考文献]

(1) Kaufman E, Hall S, Surova Y et al. Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. PLoS

One. 2013;23;8(4):e62354.

(2) Yokoyama T, Hasegawa K, Horiuchi E, Yagishita S. Multiple system atrophy (MSA) with massive macrophage infiltration in the ponto-cerebellar afferent system. Neuropathology. 2007;27(4):375-7.

(3) Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, et al. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimmunol. 2010; 222: 76–81.

(4) Cui Y, Kawano Y, Yamasaki R et al. Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 5 (2014) 92–96.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2015/4/1～2016/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

吉良 潤一, 山口 浩雄, グザリアイ ママティジャン, 山崎 亮, 樋渡 昭雄, 松下 拓也. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索. 平成 27 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2016 年 1 月 7-8 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討

研究分担者：西澤正豊¹⁾

研究協力者：他田正義¹⁾、徳永純¹⁾、徳武孝允¹⁾、石原智彦¹⁾、野崎洋明¹⁾、関根有美¹⁾、
堅田慎一¹⁾、横関明男²⁾、小野寺理²⁾、赤澤宏平³⁾

所属機関：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、
³⁾ 新潟大学医歯学総合病院医療情報部

研究要旨

【背景と目的】 米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) が 8 週間の短期間で歩行・立位などの体幹失調を改善した。また、MJD/SCA3 以外の病型の脊髄小脳変性症 (SCD) においても小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が示されている。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性及び安全性を検討した。

【対象と方法】 クロスオーバー試験で、評価者盲検法で行った。脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。varenicline を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over し再試験した (第 2 期間)。主要評価項目として SARA 合計スコアと各項目スコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go テストの変化量などが含まれた。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した。登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで、2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した。

【結果】 29 例が登録され、副作用のために 5 例が脱落し、有効解析症例は 24 例であった (平均年齢 57.67 歳, 32~82 歳; 平均 SARA スコア 11.31; 疾患内訳 MJD/SCA3 9 例, SCA6 5 例, 皮質小脳萎縮症 5 例, その他 5 例)。最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、そのうち 5 例が試験開始 3 週までに脱落した。重篤な副作用は認めなかった。SARA 合計、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝った。

【結論】 Varenicline 2mg/日は、既報と同様に SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

A. 研究の目的

バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) は

$\alpha 4\beta 2$ 神経ニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり、禁煙薬として本邦を含む世界各国で広く使用されている。米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症 3 型 (Machado-Joseph disease/Spinocerebellar ataxia, MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした varenicline の二重盲検無作為化比較試験において、投与 8 週間で小脳性運動失調の臨床評価スケール SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) の歩行、立位などのサブ項目の改善効果が示された¹⁾。MJD/SCA3 以外の小脳失調症において有効性を示した症例報告もあり²⁾³⁾⁴⁾、本薬剤は脊髄小脳変性症全般に有効である可能性がある。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) の日本人患者を対象として、varenicline の有効性及び安全性を検討した。

B. 試験デザイン

クロスオーバー試験で、評価者盲検法で行った (図 1)。脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質性小脳萎縮症 CCA) の成人患者を対象とし (資料 1)、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした (図 2)。varenicline (Champix[®], Pfizer) を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over して再試験した (第 2 期間) (図 1)。主要評価項目として SARA 合計スコアおよび各項目のスコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go Test の測定値の変化量などが含まれた (資料 2)。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで、2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した。24

週間の観察期間の中で 9 回受診し、診察と血液検査により有害事象評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は学内臨床倫理委員会、治験審査委員会の承認を受け、被検者に利益・不利益、不参加や同意撤回の自由についての説明を行い、被検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. 結果と考察

2 年の登録期間において 29 例が登録され、無作為に高用量開始群 (Group 1) に 14 例、低用量開始群 (Group 2) に 15 例が割り付けられた。前半の第 1 期間において脱落が 5 例あり、最終的に計 24 例 (Group 1 : Group 2 = 11 : 13 例) が解析対象となった (平均年齢 57.67 歳, 32~82 歳; 平均 SARA 合計スコア 11.31; 疾患内訳 MJD/SCA3 9 例, SCA6 5 例, 皮質小脳萎縮症 5 例, SCA31 1 例, その他 4 例)。基礎値の比較では、性別が Group 1 で男性が多かった (90.9%) が、年齢、疾患内訳に群間差は認めなかった。基礎値の SARA 合計スコアは Group 1 10.63 \pm 4.41, Group 2 で 11.88 \pm 4.01 で群間差を認めなかった。各項目スコアでは踵すね試験が Group 1 で点数が良かったため、その後の解析ではこの項目の評価は外した。その他、重心同様検査、Timed Up & Go Test の各測定値に群間差は認めなかった。

最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、このうち 5 例が嘔吐と食欲低下のため試験から脱落した。重篤な副作用はみられなかった。

SARA 合計スコア、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった (順序効果で群間差を認めなかった)。また、時期効果も群間差を認めなかった。

薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化量に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝る結果であった ($p=0.033$)。

歩行のサブ項目以外に有意差が出なかった理由として：(1) そもそも本薬剤の効果が乏しい、(2) 検出力の問題 (試験期間、症例数、評価法の問題など)、(3) 同一試験薬の用量比較試験であるため、薬剤の治療効果があったとしても有意差が出にくい、(4) 歩行や立位のスコアリング以外は測定値のばらつきが大きい、などの可能性が考えられた。

実際、各症例における SARA 合計スコアの変化を調べると、高用量投与では 13/24 例 (54.1%) で SARA 合計スコアが改善、低用量投与でも 10/24 例 (41.7%) で改善し、変化実数は各 0.35, 0.50 改善した。すなわち、varenicline は低用量でも高用量でも SARA 合計スコアを改善する傾向があった。薬剤効果判定には、今後、プラセボ対照比較試験が必要と考えられた。

D. 展望・課題

本薬剤の治療効果を示すためには、今後、プラセボ対照比較試験で、より長期的かつ規模の大きい二重盲検試験を行う必要がある。

E. 結論

Varenicline 2mg/日は、既報と同様に、SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

[参考文献] 該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2015/4/1～2016/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K, Nishizawa M. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 2016;361:243-249.
- 2) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):922-928.
- 3) Ling H, Asi YT, Petrovic IN, Ahmed Z, Prashanth LK, Hazrati LN, Nishizawa M, Ozawa T, Lang A, Lees AJ, Revesz T, Holton JL. Minimal change multiple system atrophy: an aggressive variant? *Mov Disord* 2015;30(7):960-967.
- 4) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):417-426.
- 5) 西澤 正豊. 【小脳の最新知見-基礎研究と

臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 小脳障害の症候. 医学のあゆみ 2015;255(10):969-973.

- 6) 他田正義, 小野寺理. 【小脳の最新知見-基礎研究と臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 劣性遺伝性脊髄小脳変性症. 医学のあゆみ 2015;255(10):1040-1046.

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物の食道残留が睡眠呼吸障害の治療に及ぼす影響. 日本睡眠学会第40回定期学術集会. 宇都宮, 2015年7月2日.
- 2) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症の告知、治療の自己決定をめぐる臨床倫理的問題. パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京, 2015年10月16日.
- 3) 他田正義, 小野寺理, 西澤正豊. 小脳は何

をしているのか? 基礎から病態まで 小脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づく小脳症状の再構築. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京, 2015年10月17日.

- 4) 他田正義, 徳永純, 小野寺理, 西澤正豊. 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. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015年5月22日

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

資料1 適応基準と除外基準

適応基準

- 1) 遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質小脳萎縮症) の成人例
- 2) 6ヶ月以内の血算・生化学・心電図で異常がないこと。
- 3) 試験開始前30日以内および試験中の全ての薬剂量の変更がないこと。
- 4) 補助具ありなしに関わらず10 m以上の歩行が可能であること。
- 5) SARA 総点が15点またはそれ以下
- 6) SARAの歩行部門が4点またはそれ以下

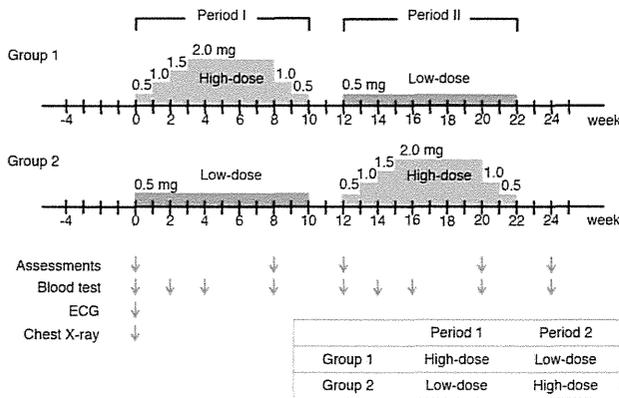
除外基準

- 1) 不安定な疾患、歩行やバランスに影響しうる医学的状態 (脳卒中、関節炎、他) であること
- 2) 妊娠または授乳中であること
- 3) 開始前12ヶ月以内に喫煙の生活歴
- 4) MAO阻害剤 (monoamine oxidase inhibitors), bupropion, または nicotine patches で治療中であること
- 5) 認知症 (MMSE \leq 24), 精神疾患 (精神病, 躁鬱病, 無治療のうつ病 [Beck Depression Inventory score \geq 21]), または自殺企図の既往
- 6) 30日以内の varenicline の服薬
- 7) SCD以外の原因による失調症 (アルコール性, 頭部外傷, 多発性硬化を含む)

資料2 評価項目

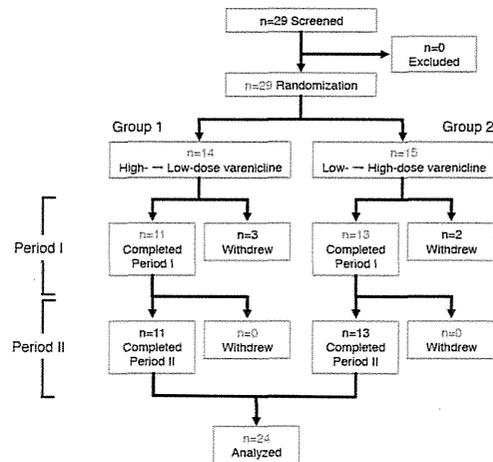
主要評価項目		総合評価スケール
1) SARA		
副次評価項目		総合評価スケール iPatax 上肢運動機能 起立・歩行動作 精神状態, QOL 認知機能 前頭葉機能
2) 視標追跡法による等速直線反復運動試験		
3) 視標追跡法による等速曲線反復運動		
4) タッピングテスト		
5) 重心動揺計		
6) Timed Up and Go Test (TUG)		
7) Beck Depression Inventory (BDI)		
8) Beck Anxiety Inventory (BAI)		
9) Clinical Global Impression (CGI)		
10) Patient Global Impression of Change (PGIC)		
11) Short-Form 36 (SF-36)		
12) Mini-Mental State Examination (MMSE)		
13) Frontal Assessment battery at bedside (FAB)		

図1 投与方法と効果判定時期



◎ 投与8週後, 20週後をエンドポイントとし, 全ての項目を評価する。

図2 登録患者の流れ



本態性振戦でのプリズム順応

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, 清水 崇宏 北里大学医学部神経内科

研究要旨（本態性振戦でのプリズム順応）

前年まで運動失調以外の小脳機能障害を検出するため、小脳の機能の一つの視覚運動順応機能の変化を臨床の場で検出することを目的に、プリズム順応を用いて検討してきた。今年度は、小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していると近年示唆されている本態性振戦で異常が検出できるか検討した。本態性振戦20人と年齢を合致させた健常ボランティア20人を対象にプリズム順応を行った。結果は本態性振戦では、健常者に比べてプリズム順応の機能が低下していた。これらから、プリズム順応を用いて臨床的には小脳性運動失調が明らかではない場合にも、小脳機能異常を検出できる可能性がある。

A. 研究目的

昨年度まで我々は、運動失調以外の小脳の機能障害を検出することを目的に、小脳の機能の一つである視覚運動順応機能の変化を臨床的に検出する方法を検討してきた。視覚運動順応機能の一つであるプリズム順応における検討では、純粹小脳型の脊髄小脳変性症患者ではプリズム順応の *aftereffect* が減少していることが確かめられ、小脳の順応機能を評価するために有効な方法であることを提唱した。今年度は、本態性振戦でのプリズム順応を検討した。本態性振戦は小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していることが病理所見などで近年示唆されている。小脳の機能障害の存在が生理学的に示されるか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は本態性振戦20人と年齢を合致させた健常ボランティア20人。
プリズム順応は、まず30回プリズムなしで25cm先の標的に向かって指を当てるタスク

を行った後、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。その後、プリズムメガネを外し30回行った。この間の手の到達点と標的との距離の誤差の推移を評価した。プリズムを外したときに順応が残っていることにより逆向きへ手が偏倚してしまう程度 (*aftereffect*)、誤差改善の限界量などを順応の指標とした。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。参加者から書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

本態性振戦では、健常者に比べて *aftereffect* が優位に減少し誤差改善の限界量が優位に大きかった。

D. 考察

本態性振戦では、健常ボランティアに比べてプリズム順応の機能が低下しており、視覚運動誤差への順応に関わる小脳機能が障害している可能性が示唆された。臨床的に小脳性運動失調を示さなくても、本態性振戦では小脳機能障害が存在し、このことが振戦の発生機

序に関わっている可能性が示唆された。
これは近年の画像検査や病理検査の報告で、
本態性振戦における小脳機能障害の存在が提
唱されていることと合致する所見であった。

E. 結論

臨床的に従来から言われている小脳性運動失
調が明らかではない場合においても、プリズ
ム順応検査を用いることで小脳の機能障害が
検出できる可能性がある。

本技術の使用により、従来の小脳症状ではと
らえられなかった小脳の機能を分析できるよ
うになり、小脳症状の診断精度が上がり、診
断基準の策定などに貢献できると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S,
Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N,

Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue
M, Kitazawa S. Modulation of error-sensitivity
during a prism adaptation task in people with
cerebellar degeneration. J Neurophysiol.
2015 ;114(4):2460-71.

花島 律子 プリズム順応 Clinical
Neuroscience 2016: 34(1) 99-101

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報)

研究分担者：佐々木 秀直 北海道大学医学研究科神経内科学分野

研究協力者：矢部 一郎¹⁾、白井 慎一¹⁾、松島 理明¹⁾、伊藤 陽一²⁾

所 属：1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学医学研究科医学統計学分野

研究要旨

われわれは平成 26 年度に小脳性運動失調による歩行障害について分析し、そのゆらぎを定量価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について 6 分間歩行にて検討し、小脳性運動失調の生理学的指標として、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部での測定値が最も適している可能性があることを報告した。今回われわれはさらに検討を加え、6 分間より短時間での歩行解析による測定結果の再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。その結果、6 分間歩行における前半 3 分と後半 3 分の比較、前半 30 秒と 6 分間歩行全体の比較において、いずれも有意差は認められなかった。鋭敏性については、80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出したところ、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部測定値では 170 名であり、SARA 合計スコア 507 名などと比較し最も少数であった。今回の結果は、歩行解析はより短縮して施行できる可能性があることと、評価スケールと比べ鋭敏な評価指標であることを示唆している。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症においては新規治療法開発の観点から、小脳性運動失調を客観的に評価できる指標の開発が急務である。われわれは平成 26 年度において、小脳性運動失調による歩行障害について 6 分間歩行にて分析し、そのゆらぎを定量化することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討を試み、直線歩行時の左右平均振幅が、小脳失調の生理学的なマーカーとして適していると考え報告した。

今回われわれはさらに検討を加え、6 分間歩行より短時間の歩行解析による測定結果の

再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。

B. 研究方法

1)短時間歩行解析による測定結果の再現性の検証

前回解析した各測定値を前半3分、後半3分で解析し、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)との相関係数をBrand-Altman plotに適応し検討した。さらに最初の30秒の直線歩行に注目し、同様の解析を行った。

2)重症度評価の鋭敏性の検証

対象: 初回測定した純粋小脳型脊髄小脳変性症25名のうち、歩行障害が増悪し、SARA歩

行パート6点以上(独歩困難)となった者を除外した16名について解析した。歩行分析を行う直前に疾患重症度をSARAとBerg Balance Scale(BBS)で評価した。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されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

方法: 歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト® LSI メディエンス)を使用した。今回、我々は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)を計算した。これらの指標と臨床症状の重症度{SARA および Berg Balance Scale (BBS)}との相関を検討するとともに、患者間の測定値の変動を分析にふくめた共分散分析(Analysis of covariance: ANCOVA)を用いた必要症例数nを設計する計算式を使用した。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

1) 相関係数の比較

前回測定した各測定値を前半3分、後半3分で解析し、SARAとの相関係数をBrand-Altman plotに適用したところ、概ね ± 0.1 に収束し、各測定値とSARAの級内相関係数(ICC)は0.976であり(図1)、前後半に有意差は認められなかった。

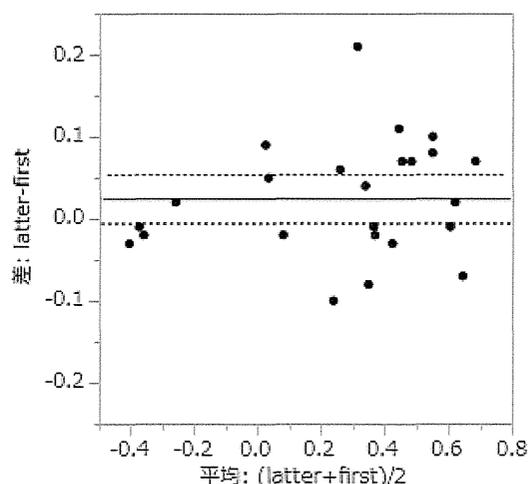


図1 前後半3分の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

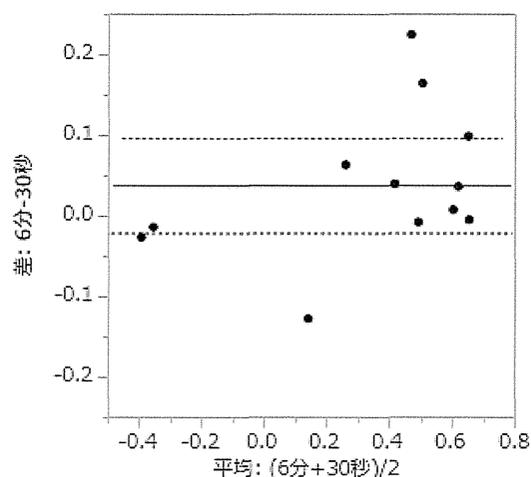


図2 前半30秒の解析値、6分全体の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

また、各測定値の前半30秒について解析し、6分で求めたSARAとの相関係数をBrand-Altman plotに適用したところ、こちらも概ね ± 0.1 に収束し、各測定値とSARAのICCは0.974であった。30秒での測定値と、6分での測定値に有意な差はなかった。(図2)

前回、小脳失調の生理学的なマーカーとして適していると考えた直線歩行時の左右平均振幅値の前半30秒とSARAのpearsonの相関係数を求めると $R=0.6590$, $p=0.0003$ と正の相関を認めた(図3)。

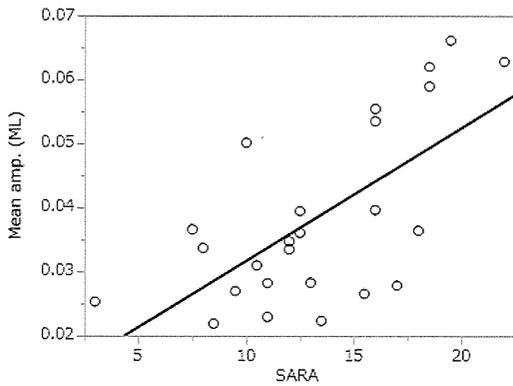


図3 左右平均振幅30秒測定値とSARAの相関

これらの結果から歩行解析は、より短時間の施行で十分である可能性が示唆された。

2)重症度評価の鋭敏性の検証

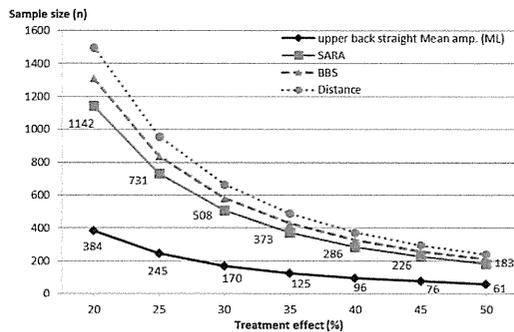


図4 80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数Nを算出した。最小となったのは、前回の検討で最も適していると考えられた胸背部測定における直線歩行時の左右の振幅で170名であった。その他、胸背部測定の直線歩行時の上下CVで400名、SARA合計スコアで507名、BBSで582名であった。(図4)

D. 考察

6分間歩行は、呼吸循環障害の評価方法として確立した手法であり、神経変性疾患においても、JASMITT trialでも評価として採用された手法である。しかし、6分間の歩行時間

は被験者および診療者にとってともに負担となる上、施設によっては30mの歩行距離の確保が困難な場合がある。そのため、歩行解析時間の短縮可能性を検証した。今後、厳密な非劣性検討は要するものの、今回の結果により6分より短い時間で評価できる可能性があることが示唆された。

また、運動失調評価スケールを介入試験に用いる際の問題点として、通常のスケーリング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過去に報告されている。SARAでは、1年間で50%の進行抑制を検出するのに250名の対象者を要し、UMSARSでは30%のeffect sizeで80%の検出力でサンプルサイズを推計すると258名を要するとされる。連続変数で評価される9-hole PEG testの測定値が最も進行抑制を検出するのに少ない対象患者数ですむことも既に報告されているが、今回施行した歩行解析測定値も連続変数であり、SARAより高い鋭敏性を示したことは妥当な結果と考える。

歩行に介助を要する進行期には解析できないという検査限界もあるが、歩行障害は代表的初発症状であり、早期治療介入を念頭においた臨床試験の観点から利点がある。今後計画される臨床試験の評価項目候補の1つになるものと考えられる。

E. 結論

- より短い歩行時間を対象とした歩行解析においても、6分間歩行と同様の結果の再現が可能であった。
- 歩行解析測定値は、SARAなどの評価スケールよりも、より鋭敏に重症度を評価できる。

[参考文献]

なし

F.健康危険情報

なし

G.研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1.論文発表

1.論文発表

- 1) 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. 2015: 350; 90-92
- 2) Sakushima, K., Nishimoto, N., Nojima, M., Matsushima, M., Yabe, I., Sato, N., Mori, M., Sasaki, H. Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan. Cerebellum. 2015: 14; 682-687
- 3) Matsushima, M., Yabe, I., Oba, K., Sakushima, K., Mito, Y., Takei, A., ouzen, H., Tsuzaka, K., Yoshida, K., Maruo, Y., Sasaki, H. Comparison of Different Symptom Assessment Scales for Multiple System Atrophy. Cerebellum [Epub ahead of print]
- 4) Shirai, S., Yabe, I., Matsushima, M., Ito, Y., M., Yoneyama, M., Sasaki, H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. J Neurol Sci. 2015: 358; 253-258

- 5) 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症の治療の進歩, 神経治療. 2015: 32; 470-474

2.学会発表

- 1) Matsushima, M., Yabe, I., Takahashi, I., Nakano, F., Sato, K., Hirotsu, M., Kano, T., Horiuchi, K., Houzen, H., Sasaki, H. Attempt of a new indicator for Multiple System Atrophy. Comparison Of Different Symptom Assessment Scales For Multiple System Atrophy In 1 Year. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, May 2015
- 2) Shirai, S., Yabe, I., Matsushima, M., Tsuzaka, K., Sasaki, H. Quantitative evaluation of cerebellar ataxia by accelerometers. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, May 2015

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

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: 病型別の検討と多変量解析

研究分担者: 吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

研究協力者: 松嶋 聡 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科

源野 広和、松澤 節子 キッセイコムテック株式会社

池田 修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究要旨

3 軸加速度計を用い、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の患者を対象に立位・歩行能力の定量的評価を行った。歩行機能の測定データを基に、多変量解析（主成分分析）を行った。解析により得られた第一主成分得点値は各被験者の歩行能力を反映した単一の連続変数である。その値は患者群と健常群の有意な差のみならず、SARA（歩行）スコアとの有意な相関を示し、SARA（歩行）スコアにより分けられた患者群間でも一部に有意な差が認められた。経時変化の評価を通して有用性と妥当性を更に検証する必要があるが、多変量解析により得られたスコアリング法は新たな失調症の重症度評価指標となる可能性がある。

A. 研究目的

3 軸加速度計は 3 次元空間における被験者の運動を定量的に測定できる機器であり、軽量・小型で被験者に対する侵襲が少ない。近年、様々な疾患を対象に運動機能の測定ツールとして使用されているが、脊髄小脳変性症（SCA）や多系統萎縮症（MSA-C）を中心とした運動失調症に対する、まとまった解析はされていなかった。

昨年、本会議において、3 軸加速度計の各測定指標は SCA/MSA-C 患者群と健常群間で統計学的に有意な差異があること、いくつかの指標では罹病期間との強い相関が見られること、などを報告した。

今回は病型別の各測定指標の検討に加えて、多数の測定データに対する多変量解析を用いた結果をもとに、失調症の新しい評

価スケールとなり得る、連続変数による評価指標構築の可能性を検討した。

B. 研究方法

当科で SCA、あるいは MSA-C と診断された方のうち、自力での起立・歩行可能な 55 名（SCA1: 1 名、SCA2: 1 名、SCA3/MJD: 1 名、SCA6: 9 名、SCA31: 16 名、優性遺伝性 SCA であるが、遺伝子検査未施行

（ADCA）: 9 名、CCA: 9 名、MSA-C: 8 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 56 名を測定対象とした。SARA（歩行）が 7 点以上の患者は対象から除外した。

3 軸加速度計（約 90g）を対象者の背側 L3 棘突起付近に固定し、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ステップ長、cadence（1

分間の歩数)に加え、歩行時の規則性、動揺性を既報で定義されている方法により算出した。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秒間ずつ維持させ、前後軸と左右軸の加速度を測定した。続いて歩行の解析では、10m歩行往復を6回繰り返し前後軸、左右軸と上下軸の加速度を測定した。

病型別の検討では解析対象者数の関係からSCA6、SCA31、ADCA、CCA、MSA-Cの各群のみ対象とした。

歩行能力を総合的に反映する数値の計算のため、患者群の歩行の解析により得られた歩行速度、ステップ長、cadence、歩行規則性(前後軸ならびに上下軸)、歩行動揺性(左右軸)を成分とした主成分分析を行った。各成分に対して計算された係数をもとに、その線形結合として第1主成分得点値を各被験者に対して計算した。

(倫理面への配慮)

本研究に際して、「3軸加速度計を用いた運動失調症の定量的評価」として信州大学医倫理委員会の承認を得た(承認番号2667、2014年3月4日)。

C. 研究結果

病型別にみた立位・歩行の各指標と罹病期間との相関については、CCA、ADCA、MSA-C群では有意な相関関係を示す指標がほとんどなかったが、SCA31群では歩行の多くの指標で有意な相関が認められた。さらに、SCA31群では罹病期間と測定時年齢とも有意に相関した($p < 0.001 \sim 0.03$)。

第1主成分得点値は、健常群と患者群で有意に異なる分布を示した($p < 0.001$)。健常群に加え、SARA(歩行)スコアにより分けた患者群各群における群間比較では、

健常群とSARA(歩行)スコア1~6点の各群、同じく0点の群と5~6点の各群、1点の群と5~6点の各群、2点の群と5~6点の各群間で第1主成分得点値は有意に異なる分布を示した($p < 0.001 \sim p < 0.05$)。

D. 考察

SCA31群での多数の測定指標における有意な相関は、SCA31が臨床的に比較的均一であること(発症年齢、発症後の症状悪化が直線的であり個体差が少ない)を反映している可能性がある。今後、更に病型別の被験者数を増やして詳細な検討を行う予定である。

また、多変量解析(主成分分析)により算出されたスコア(第1主成分得点値)は健常群と患者群の弁別に加えてSARA(歩行)スコアや患者群の罹病期間とも強く相関し、それらは歩行速度のみを変数とした場合より強い相関であった。第1主成分得点値は、健常群とSARA(歩行)点数が0点の患者群間では統計学的に有意な差を見出すことはできなかったが、健常群とSARA(歩行)1点以上の患者群とは統計学的に有意な差を認めた。さらに、患者群内でもSARA(歩行)スコアが異なる群間の一部で統計学的に有意な差を認めた。以上のことから、第一主成分得点値は歩行機能を反映する総合的な指標の1つであり、新たな連続変数による失調症の重症度評価スケールとなる可能性が示された。

同一被験者に対する一定の期間をおいた反復測定も並行して続け、今回主成分分析を用いて構築を試みたスコアリング法の有用性や妥当性の検討も含めた経時変化を解析・検証していく。

E. 結論

SCA/MSA-C の患者を対象とし、3 軸加速度計を用いて 3 次元空間における立位・歩行機能の定量的な測定を行った。多数の患者群の測定データを用いた多変量解析の結果、歩行能力を総合的に評価でき、新しい失調症の重症度評価スケールとなり得るスコアリング法の構築の可能性が示された。

[参考文献]

- 1) Moe-Nilssen R. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 1: The instrument. *Clin Biomech.* 1998; 13: 320-327.
- 2) Moe-Nilssen R. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 2: Gait analysis. *Clin Biomech.* 1998; 13: 328-335.
- 3) Auvinet B, Berrut G, Touzard C, Moutel L, Collet N, Chaleil D, et al. Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait Posture* 2002; 16: 124-134.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1.論文発表

著者名.題名.誌名.発行年: 巻数; 頁-頁

1. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2015; 2: 15012. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
2. 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* 2015; 350 (1-2); 90-92.

3. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015; 2; 9. doi: 10.1186/s40673-015-0028-9. eCollection 2015.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. 松嶋聡, 吉田敏一, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症に対する経口鉄キレート剤の治療効果の検討. 第 19 回ウイルソン病研究会. 東京, 2015. 5. 9.
2. 所宏美, 岡野透, 橋本稔, 吉田邦広, 中村昭則, 中村勝哉. 脊髄小脳変性症患者の歩行解析. ロボティクス・メカトロニクス講演会 2015. 京都, 2015. 5. 18.
3. 吉田邦広, 中村勝哉, 松嶋聡, 池田修一. 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 21.
4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 20.
5. 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 日根野晃代, 佐藤俊一, 矢沢沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 松嶋聡, 井上敦, 池田修一.

脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 21.

6. 土井宏, 吉田邦広, 牛山雅夫, 谷佳津子, 松本直通, 田中章景. Late-onset spstic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 23.
7. 吉田邦広, 矢彦沢裕之, 佐藤俊一, 羽生憲直, 土井 宏, 宮武聡子, 松本直通. 小脳失調症状を主徴とした SPG7 の 1 家系. 第 20 回 Nagano Neurology Conference. 松本, 2015. 9. 26.
8. 中村勝哉, 吉田邦広, 古庄知己, 高野亨子, 涌井敬子, 佐藤俊一, 関島良樹, 福嶋義光. 次世代シーケンサを併用した脊髄小脳変性症関連遺伝子解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会. 東京, 2015. 10. 15.
9. 安井建一, 矢部一郎, 吉田邦広, 金井数明, 澤井摂, 新井公人, 伊藤瑞規, 小野寺理, 足立芳樹, 佐々木秀直, 桑原聡, 祖父江元, 西澤正豊, 中島健二. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回日本神経治療学会総会. 名古屋, 2015. 11. 26.
10. 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和, 松澤節子, 池田修一. 3 軸加速度計を用いた小脳失調症に対する立位・歩行機能の定量的評価. 第 33 回日本神経治療学会総会. 名古屋, 2015. 11. 26.

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 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

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
南里和紀、三苦博、水澤英洋	免疫性神経・筋疾患 自己免疫性脳炎・脳症自己免疫性小脳失調症.	日本臨床 免疫症候群（第2版）	新領域別症候群シリーズ No. 34 別冊	121-125	2015. 11. 20	無
Mitoma H, K.Adhikari, D.Aeschlimann, P.Chattopadhyay, M.Hadjivassiliou, C.S.Hampe, J.Honnorat, B.Joubert, Kakei S, J.Lee, M.Manto, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K	Consensus Paper:Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias	Cerebellum.	15(2)	213-32	2016	無
Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K.	A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratoderma: A Broadened Spectrum of SCA34.	JAMA Neurol	72(7)	797-805	2015 July	無
Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E	Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage	J Stroke Cerebrovasc Dis	24	1978-85	2015	無
Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the Si, and on behalf of the SIRRACT investigators (Miyai I, Kawano T).	SIRRACT: An International Randomized Clinical Trial of Activity Feedback During Inpatient Stroke Rehabilitation Enabled by Wireless Sensing.	Neurorehabil Neural Rep	29	407-15	2015	無
宮井一郎	脳卒中リハビリテーションの新潮流.	脳21	18	192-197	2015	無
三原雅史,宮井一郎	Functional NIRS	Clinical Neurosci	33	787-800	2015	無

宮井一郎	小脳性運動失調症のリハビリテーション	医学のあゆみ	255	1068-73	2015	無
Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S.	Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study.	J Neurol Sci.	349(1-2)	174-178	2015	無
Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S.	Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy	Movement Disorders Clinical Practice	印刷中		2016	無
桑原 聡	小脳の最新知見 「皮質性小脳萎縮症」	医学のあゆみ	255(10)	1052-54	2015	無
荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡, 朝比奈正人.	脊髄小脳失調症6型の皮膚交感神経機能(原著論文)	発汗学	22(1)	10-12	2015	無
桑原 聡	多系統萎縮症の生命予後予測因子	SCD・MSA(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)情報誌 『Update on SCD』	9	2-3	2015	無
Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, Tsuji S, and Takiyama Y.	Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome.	J Hum Genet	60	217-220	2015	有
Wang Y, Koh K, Namekawa M, and Takiyama Y.	Whole-exome sequencing reveals a missense mutation in the KCND3 gene in a patient with SCA19/22.	Neurology and Clinical Neuroscience	3	197-199	2015	有
三井 純	多系統萎縮症	医学のあゆみ	255	1047-1051	2015年	無
三井 純	多系統萎縮症の遺伝学	Annual Review神経内科2015		35-41	2015年	無
Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M.,	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy	Annals of clinical and translational neurology	2	417-426	2015	無