

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。

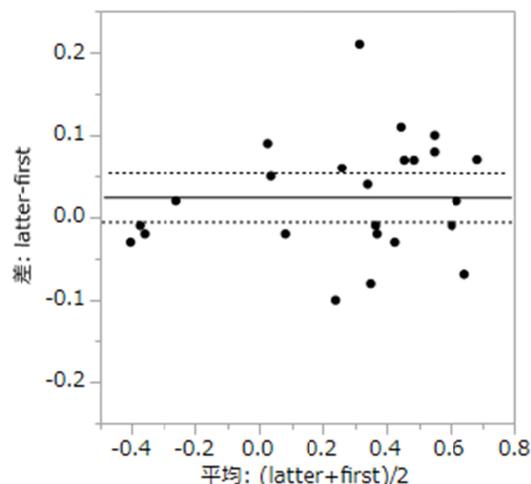


図1 前後半3分の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

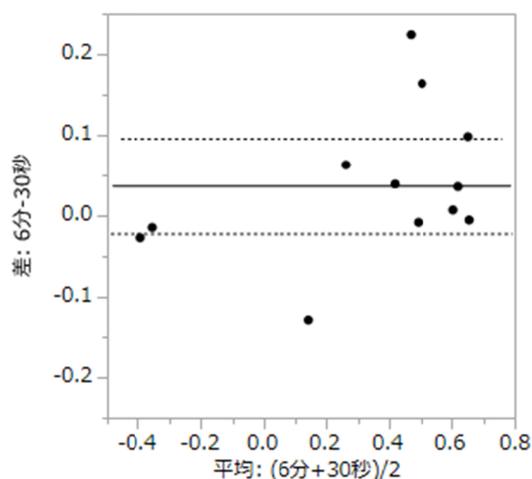


図2 前半30秒の解析値、6分全体の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

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)。

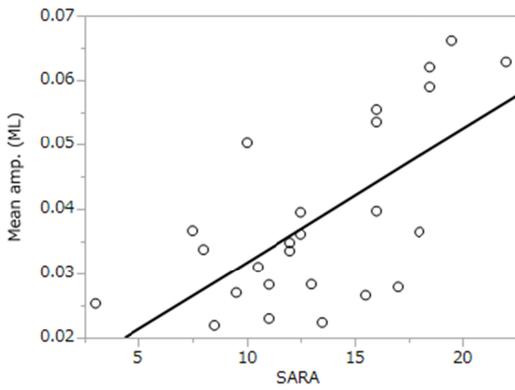


図3 左右平均振幅30秒測定値とSARAの相関

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

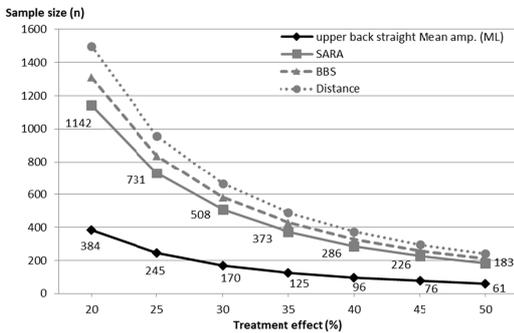


図4 80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

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つになるものとする。

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