

**iPad による視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価
～SCD 患者における自然歴評価と治療効果判定～**

研究分担者 小野寺理¹⁾，他田正義¹⁾，永井貴大¹⁾，徳永純¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野

研究要旨

鋭敏で安定性の高い小脳性運動失調の定量化法の開発を目的に、iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。前年度までの検討において、(1) iPatax 視標追跡検査における指の速度の変動係数が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) を反映する（高い正の相関を示す）こと、(2) 1 分間の課題遂行における運動学習の効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。本研究では、運動失調の長期経時的变化（自然歴）の評価や治療効果判定における iPatax 検査システムの有用性を検証した。その結果、自然歴の評価および治療効果判定の両者において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は SARA 合計スコアに類似した変化の推移を示し、測定値のばらつき（変動係数）も小さく、定量化法として有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

鋭敏で汎用性の高い小脳性運動失調の定量化法を確立することを目的に、研究者らは iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。健常者と脊髄小脳変性症（Spinocerebellar degeneration: SCD）患者での検討により、SCD 患者では、iPatax における視標追跡課題遂行時の被験肢の運動分解や測定障害を反映して、(1) 指の速度のばらつき（変動係数）が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) と高い正の相関を示すこと、(2) 速度の変動係数は 1 分間の課題遂行の後半に減少し（運動学習効果）、運動学習効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。しかし、運動失調の長期経時的变化（自然歴）の評価や治療効果判定において本評価システムが有用であるかどうかは明らかにできていない。本研究では、運動失調症状の自然歴や治療効果の評価における iPatax 視標追跡検査の有用性を検証した。

B. 研究方法

[1] SCD 患者の自然歴の評価（各評価法の比較検討）： マチャド・ジョセフ病（MJD）9 例、

遺伝性脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）4 例、皮質性小脳萎縮症（CCA）5 例（全 18 例）を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数（速度の変動係数、運動学習効率）、重心動揺検査（総軌跡長、矩形面積）、Timed Up & Go Test のデータを 24～48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を解析した。

[2] 治療介入試験における効果判定： [1] の SCD 患者 18 例を対象に、バレニクリン酒石酸塩（Champix®、ファイザー株式会社）を 1 日 2mg または 0.5mg 服用し、治療期間（24 週間）の [1] の各評価項目の経時的变化を解析した。治療介入試験は、研究課題「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」(UMIN000011560) として実施した。

(倫理面への配慮)

研究課題「脊髄小脳変性症の臨床評価方法およびバイオマーカーの開発」および「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」(UMIN000011560) として倫理申請を行い、各々、倫理委員会および治験審査委員会による承認を得た。

F.健康危険情報

なし

C.研究結果

[1] SCD 患者の自然歴の評価(図[1]) : SARA 合計スコアの年変化量は、MJD で平均 1.67、SCA6 で 1.75、CCA で 0.40 であり、既報¹⁾²⁾³⁾ (MJD 1.10~1.61、SCA6 1.33~1.60) とほぼ同程度~やや大きい傾向がみられた。CCA は最も変化量が小さく、MJD と SCA6 は同程度を示した。iPatax 検査の速度の変動係数の年変化量は、MJD で 1.17、SCA6 で 6.46、CCA で 0.14 で、他の定量評価項目に比して数値のばらつきが小さく、SARA 合計スコアに最も近似した推移を示した。

[2] 治療介入試験における効果判定(図[2]) : この SCD 患者 18 例に varenicline(Champix®) 2mg または 0.5mg を 20 週間経口投与した時点のベースラインからの変化量/変化率は、SARA 合計スコアが-1.14/-10.6%(マイナスが改善)、速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき(変動係数)は SARA 合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00 で、他の検査項目(重心動揺検査の矩形面積 -15.6%) に比して低値であった。

D.考察

解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時的变化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。

E.結論

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。

[参考文献]

- 1) Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014;9:118. doi: 10.1186/s13023-014-0118-4.
- 2) Schmitz-Hübsch T, et al. Neurology 2010;74:678-684.
- 3) Jacobi H, et al. Neurology 2011;77:1035-1041.

G.研究発表(2016/4/1~2017/3/31 発表)

1.論文発表

- 1) 安藤昭一郎, 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の分子病態】 遺伝性脊髄小脳変性症の分子病態. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p228-241
- 2) 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の治療戦略】 薬物療法. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p310-320
- 3) 他田正義, 横関明男, 小野寺理. 【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. Brain Nerve 2017;69(8):879-890.
- 4) 他田正義, 小野寺理. 【脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】 治療と介護の現状 パーキンソニズム. Clinical Neuroscience 2017;35:1097-1100.

2.学会発表

発表者名, 題名, 学会名, 発表地, 発表日.

- 1) Takahiro Nagai, Masayoshi Tada, Jun Tokunaga, Osamu Onodera. iPatax: iPad Application Software for Evaluating Ataxia. WCN 2017. Kyoto, Japan Sept. 16-21, 2017.

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

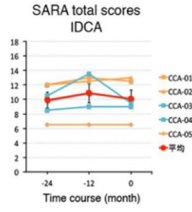
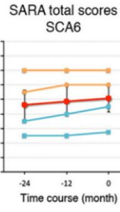
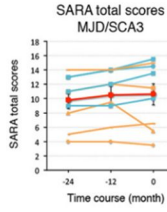
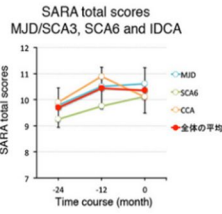
なし

[1] SCD 患者の自然歴の評価

SARA 合計スコアの年変化量

病型	既報 ¹⁾²⁾³⁾	年変化量	年変化率	CV*
MJD	1.10~1.61	1.67 (3.12)	13.9 (37.5)	1.87 / 2.70
SCA6	1.33~1.60	1.75 (1.70)	23.8 (24.0)	0.98 / 1.01
IDCA	—	0.40 (1.52)	3.54 (14.0)	3.79 / 3.96
全体	—	1.33 (2.44)	13.2 (29.4)	1.84 / 2.22

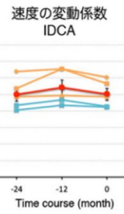
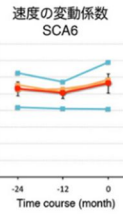
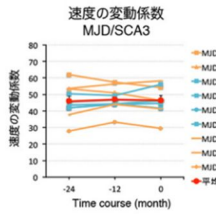
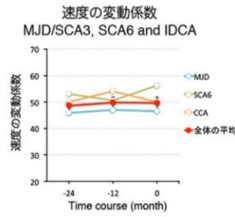
1) Yasui K, et al. 2014 2) Schmitz-Hübisch T, et al. 2010 3) Jacobi H, et al. 2011
*年変化量と年変化率の変動係数を表す (CV)



速度の変動係数の年変化量

病型	年変化量	年変化率	CV*
MJD	1.17 (9.75)	4.50 (18.5)	8.36 / 4.10
SCA6	6.46 (6.60)	10.9 (11.9)	1.02 / 1.09
IDCA	0.14 (4.99)	1.00 (9.08)	35.0 / 9.09
全体	2.06 (8.02)	4.94 (14.8)	3.90 / 2.98

*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す

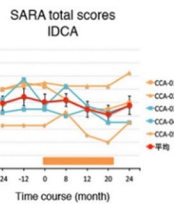
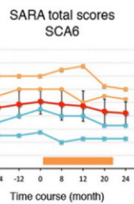
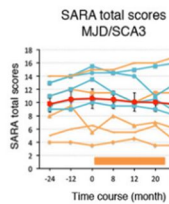


[2] 治療効果の判定

SARA 合計スコアの変化量 (20週)

病型	変化量	変化率	CV*
MJD	-0.56 (1.69)	-2.49 (15.4)	-3.03 / -6.02
SCA6	-1.50 (0.71)	-16.3 (8.75)	-0.47 / -0.54
IDCA	-1.90 (1.19)	-20.6 (13.8)	-0.63 / -0.67
全体	-1.14 (1.46)	-10.6 (15.6)	-1.29 / -1.47

0週に対する20週のデータの総変化量と変化率を算出した。
*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す



速度の変動係数の変化量 (20週)

病型	変化量	変化率	CV*
MJD	-0.11 (3.72)	0.49 (8.98)	-33.2 / -18.3
SCA6	-3.89 (4.85)	-6.64 (7.23)	-1.25 / -1.09
IDCA	-1.75 (4.51)	-3.58 (9.71)	-2.58 / -2.71
全体	-1.41 (4.22)	-2.22 (8.85)	-3.00 / -3.98

0週に対する20週のデータの総変化量と変化率を算出した。
*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す

