

### 脊髄小脳変性症における歩行解析(第四報)

研究分担者 佐々木秀直<sup>1)</sup>

研究協力者 白井慎一<sup>1)</sup>、高橋育子<sup>1)</sup>、松島理明<sup>1)</sup>、矢部一郎<sup>1)</sup>

1) 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室

#### 研究要旨

小脳性運動失調の重症度評価において、重症度の変化を定量的に評価できる鋭敏な評価法の開発が臨床治験に必要である。そこで我々は、モーションレコーダーを用いて純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD)の定量解析法を開発し報告した。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)において評価を行った。起立・歩行機能は閉眼起立各1分間、30m距離の6分間往復歩行により行なった。記録データの解析法は先の報告と同一である。歩行解析と同時に、上肢機能については9 hole peg test、運動失調の全体的な評価はSARAをスコアリングした。MSA-C患者10名、純粋小脳型である脊髄小脳失調症6型(SCA 6)患者19名、パーキンソン病患者25名と比較した。MSA10例で施行した解析においては、方向転換時のML( $R = 0.6656$ ,  $p = 0.0357$ )で有意な正の相関を認めた。また小脳性運動失調を主徴とする患者53例において、9 hole peg test (9HPT)を施行し、SARA上肢機能項目および、SARAと有意に相関することを確認した。一方で、歩行解析測定値と9HPTの測定値の相関は認めず、歩行解析と相補うものとなる可能性がある。また、7名で経時変化を評価したが、一部改善例が存在し、学習効果を観察している可能性を考えた。

#### A. 研究目的

運動失調の重症度評価は従来、症候学とADLの評価によりなされている。これらの指標は発病早期の重症度を適切に捉えられないので、連続変数として評価できる新たな神経生理学的検査にも基づいた鋭敏な指標の開発を目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1) 非純粋小脳型 SCD における歩行解析

対象: 小脳性運動失調を主症状とするMSA-C患者10名、純粋小脳型であるSCA6患者10名、疾患対照としてパーキンソン病(PD)患者25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Scale for the assessment of rating ataxia (SARA)

とUnified MSA rating scale (UMSARS)、Unified parkinson's disease rating scale (UPDRS)で評価

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(図1)。



図1. 歩行解析

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。これらの指標と症候による重症度指標 (SARA および UMSRS, UPDRS) との相関を検討する。

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。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。

## 2) 上肢機能評価の検証

対象: 2016年2月から2017年12月まで脊髄小脳変性症患者53名に対して9HPTを施行した。

方法: 9本のペグを1本ずつ9カ所の穴に立て、立て終わったらすべてを受け皿に戻すタスクを利き手、非利き手で行いそれぞれの所要時間を測定した (図2)。この9HPTを施行する前に重症度をSARAで評価し、合計項、上肢に関連する各項目と9HPTとの相関を検討した。また、歩行可能な27名においては、歩行解析測定値との相関も検討し、7名で経時変化を検討した。



図2. 9 hole peg test (9HPT)

## (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されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

## C. 研究結果

1) 非純粋小脳型 SCD における歩行解析: 各群のプロファイルは表1の通りであった。

	年齢	M/F	罹病期間	重症度	歩行距離(m)
MSA-C n = 10	60.4 ± 11.2	5/5	1.6 ± 0.8	SARA 11.1 ± 3.1 UMSARS Part II 10.9 ± 3.1	363 ± 54.7
SCA6 n = 19	63.6 ± 9.6	7/12	12.4 ± 7.4	SARA 13.2 ± 5.2	289 ± 120
PD n = 25	63.3 ± 9.0	13/12	11.3 ± 7.5	UPDRS Part III 18.5 ± 8.5	357 ± 75.6

表1. 歩行解析の対象

過去に我々が、純粋小脳型 SCD で、SARA との相関、また経時変化における症状進行検出の鋭敏性を発表していた、胸背部測定の前直進歩行の左右平均振幅 (以下: 直進 ML) では、 $R = 0.6021$ ,  $p = 0.0655$  と有意ではないものの正の相関を認めた (図3)。

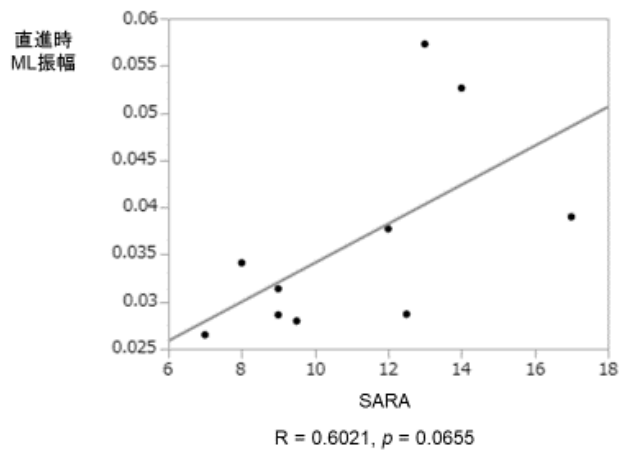


図3 MSA 患者の直進歩行時の ML と SARA の相関

UMSARS とは、 $R=0.4753$ ,  $p = 0.165$  と有意ではないが正の相関を認めた (図4)。

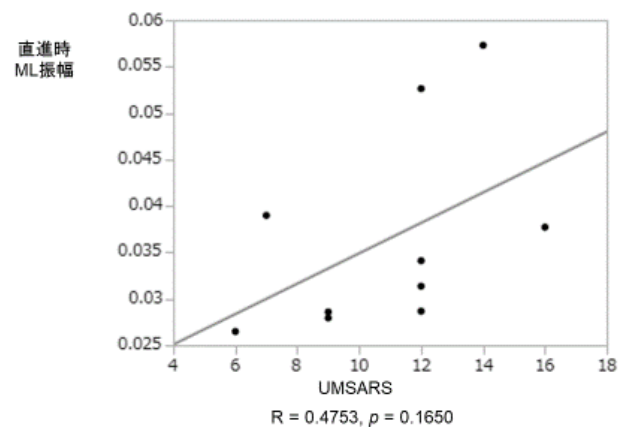


図4. MSA 患者の直進歩行時の ML と UMSARS の相関

一方で SCA6 では、直線歩行の ML と SARA は  $R = 0.5915$ ,  $p = 0.0076$  と有意な正の相関を認めた (図5)。

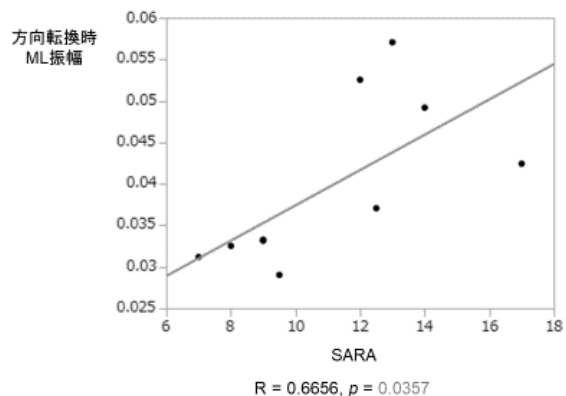


図5. SCA6 患者の直進歩行の ML と SARA の相関

今回得られた MSA 患者のパラメーターの中で、SARA と有意に相関したのは、胸背部測定による方向転換時の ML 振幅であった。(R

= 0.6656,  $p = 0.0357$ , 図 6)

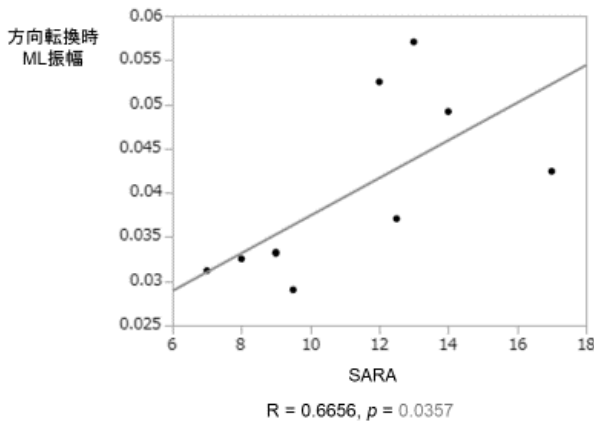


図 6 MSA 患者の方向転換時の ML と SARA の相関

また、方向転換時の ML 振幅は、UMSARS とも有意ではないが正の相関を認めた ( $R = 0.6295$ ,  $p = 0.0512$ , 図 7)。

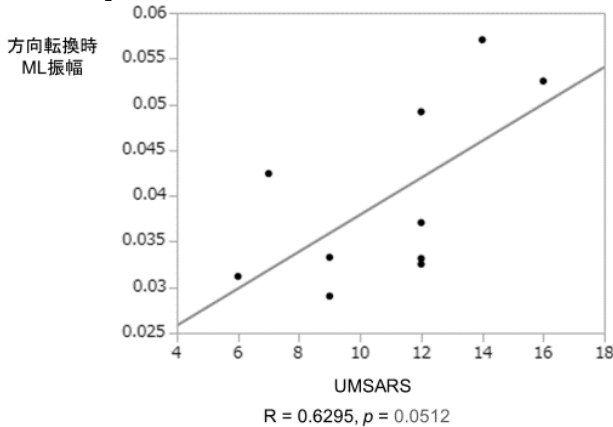


図 7. MSA 患者における方向転換時の ML と UMSARS の相関

一方で、方向転換時の ML は SCA6 においては、有意な相関を認めていない ( $R = 0.2025$ ,  $p = 0.4057$ , 図 8)。

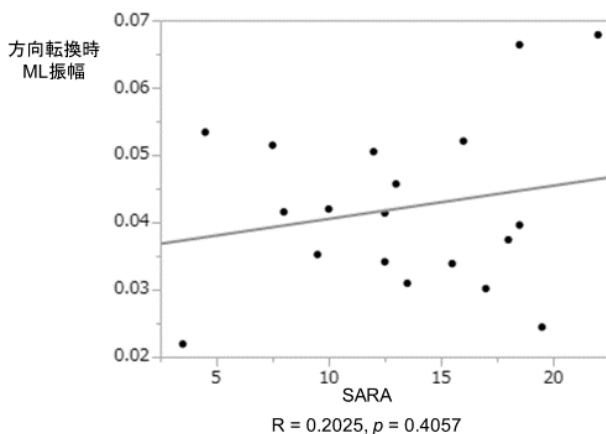


図 8. SCA6 患者の方向転換時の ML と SARA の相関

また、方向転換時の ML 振幅を PD 群、MSA-C 群、SCA6 群で比較したところ、平均値は PD、MSA-C、SCA6 の順に小さかった(図 9)。

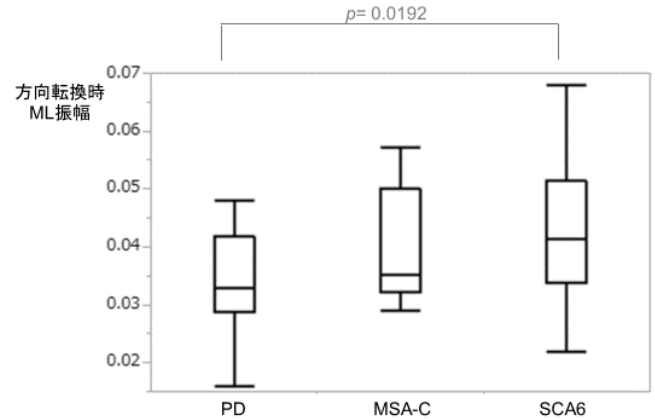


図 9. PD, MSA-C, SCA6 における方向転換時の ML の比較

MSA-C 患者の 10 名中 2 名は半年～1 年の間に再検し得た(表 2)が、他 3 名は歩行不能となっていた。より多数例での検討が必要と考える。

	SARA	歩行距離 (m)	直進歩行時の左右平均振幅(m)	方向転換時の左右平均振幅(m)
Case 1 初回	17	445	0.039	0.042
Case 1 2回目	15	375	0.044	0.040
Case 2 初回	12.5	335	0.029	0.037
Case 2 2回目	14	275	0.026	0.032

表 2. MSA-C 患者の経時変化

## 2) 上肢機能評価の検証

対象は男性 25 名、女性 28 名であり、平均年齢 60.2 歳であった。また、SARA の平均は total score 14.4 点、歩行スコア 3.7 点、立位スコア 2.2 点、上肢スコア 3.5 点(指追いつ 1 点、指鼻試験 1.1 点、回内回外 1.4 点、膝腫試験 2.2 点)であった。

9HPT の平均は利手で 37.87 秒(標準偏差: S.D. 16.48)、非利手 45.41 秒(S.D. 14.95) 平均 41.64 秒(S.D. 15.19)であった。

SARA との相関については、Total score で  $R = 0.4869$ ,  $p = 0.0003$ , 指追いつで  $R = 0.3133$ ,  $p = 0.0237$ , 指鼻試験で  $R = 0.3785$ ,  $p = 0.0057$ , 回内回外にて  $R = 0.5194$ ,  $p = 0.0001$  と有意な正の相関を認めた(図 10)。

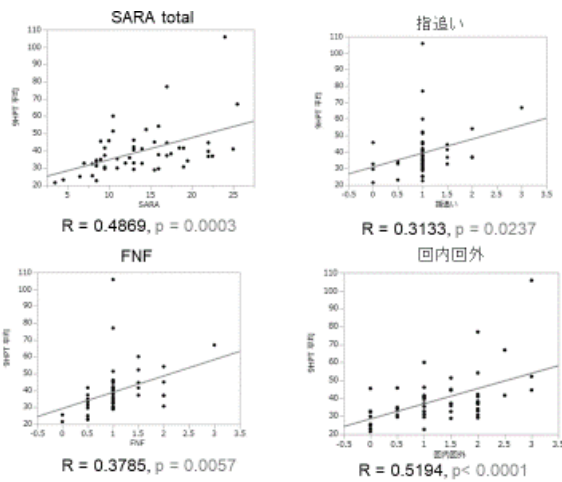


図 10 SARA,SARA 下位項目と 9HPT の相関

また、歩行解析測定値と、9 hole peg test の相関も検討したが、相関を認めなかった( $R = -0.0097, p = 0.9617$ , 図 11)。

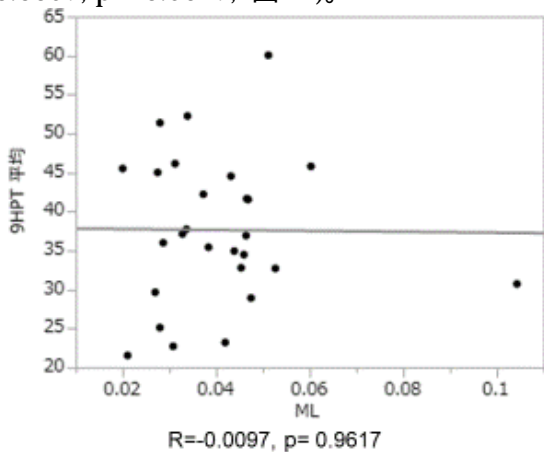


図 11. 歩行解析測定値と 9HPT の相関

7 名で 1 年間の間隔をあけてフォローアップを施行した(DCCA 3 名 SCA14 1 名 SCA1 1 名 MSA-C 2 名)。SARA は平均  $11.2 \pm 3.12 \rightarrow 12.3 \pm 2.34$ , 指追いは平均  $0.78 \pm 0.39 \rightarrow 0.92 \pm 0.18$ , 指鼻試験は平均  $0.78 \pm 0.27 \rightarrow 0.85 \pm 0.24$ , 回内回外は平均  $1.00 \pm 0.58 \rightarrow 1.14 \pm 0.69$  と推移し、9HPT の両手平均は  $40.8 \pm 6.74 \rightarrow 40.6 \pm 7.68$  と推移した。9HPT は一部改善している群があり、学習効果によるものと推測した(図 12)。

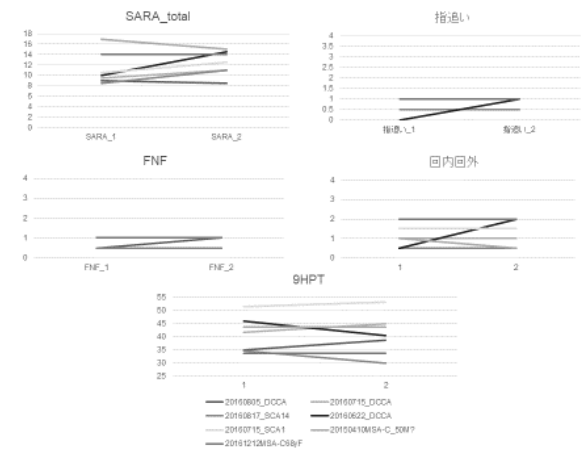


図 12 SARA 各項目と、9HPT の 1 年間の変化。

#### D. 考察

SARA や、UMSARS などの非連続変数のスケールでは治療効果を検出するのにより多くの被験者を必要とする。既報では、SARA: 1 年間で 50%の進行抑制を検出するのに 250 名、UMSARS: 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 名を必要としている。連続変数で評価される 9HPT が最も進行抑制を検出するのに少ない患者ですみ、我々も前回の報告において歩行解析でも同様であることを報告した。

純粹小脳型と考えられる SCA においても病態機序は一樣ではないことが知られている。歩行障害は代表的初発症状であるが、歩行障害も一樣ではないと考えられる。本検討の結果から、疾患ごとに、どのパラメーターが有用であるか検討する必要がある。

#### E. 結論

- 1) MSA を含む多系統障害型の脊髄小脳変性症の歩行解析を報告した。胸部背部測定による方向転換時の左右平均振幅が、有用な生理学的マーカーとなる可能性がある。
- 2) 9 hole peg test は SARA 上肢機能との相関を認め上肢機能の評価として有望である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

なし

##### 2.学会発表

- 1) 白井慎一． シンポジウム 運動失調性歩行の定量解析とその可能性-．第 35 回日本神経治療学会総会．2017 年 11 月 16 日-18 日，大宮
- 2) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki

H: Quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by triaxial accelerometers and 9-hole peg test. 23<sup>rd</sup> World Congress of Neurology, Sep 16-21, 2017, Kyoto, Japan

- 3) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H: Quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers is more sensitive than SARA within 1.5 Years. 21<sup>st</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jun4-7, 2017, Vancouver, Canada

#### 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