

運動機能におけるスモン後遺症の長期経過 - 統計モデルによる解析 -

寶珠山 稔 (名古屋大学 脳とこころの研究センター)

清水 英樹 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

上村 純一 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

星野 藍子 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

研究要旨

愛知県内のスモン患者を対象にして 2001 年より蓄積された運動機能（移動動作能力）のデータを機械学習による統計モデル解析を行い、長期間経過した後遺症を有するスモン患者の運動機能の現状を明らかにした。2001 年～2017 年に愛知県にて実施されたスモン患者検診にて、3 種類の移動動作（横移動、回転移動、10 m 歩行）時間を計測した。のべ 280 名（男性 47 名、女性 233 名、平均年齢 73.1 ± 9.7 (SD) 歳、35～93 歳）と健常対照者 104 名（男性 15 名、女性 89 名、平均年齢 60.2 ± 11.3 (SD) 歳、39～91 歳）について、左右の横移動、体軸回転移動、10 m 歩行に要する時間を測定・蓄積した。患者および健常対照者のデータについて、1) 患者群と健常者群でのロジスティック解析、2) 3 動作による全対象者のクラスター分析、および 3) 多変量解析による動作能力と年齢との相関分析、を行った。全対象者のロジスティック解析により、スモン患者の運動機能障害は、回転移動 ($p = 0.00013$) と 10 m 歩行の遅れ ($p = 0.00093$) に有意に特徴づけられた。運動機能測定結果のクラスター分析により、スモン患者は 3 クラスターに分かれ、運動機能障害が顕著なクラスターは高齢者に分布し加齢性変化の様相を呈した。しかし、患者群内の多変量解析では、各運動機能は年齢に相関は無く、健常者を含めた解析で年齢との相関を認めた。スモンの運動機能障害については、回転移動と歩行の運動障害に特徴付けられ、特に回転移動の障害に着目すべきものと考えられた。クラスター分析により、スモン患者群は、運動機能障害における分布は単一ではなかった。運動障害が顕著なクラスターは高齢者に分布するため、スモンによる運動障害の悪化と加齢性変化とが紛らわしくなるものと考えられた。

A. 研究目的

スモンの発症とその原因薬剤の発見から 40 余年が経過し、スモン患者の高齢化は進んでいる。我々は、スモン患者の歩行を含めた移動動作について 2001 年より継続して調査を継続し、2017 年末にはのべ 280 名のデータが蓄積された。スモンに限られたことではないが、高齢スモン患者は、障害の程度が進行しても加齢の影響が中心であるとされてしまう傾向が指摘され、患者の体験としても訴えがある。高齢スモン患者では、転倒や骨折を生じると運動機能が著しく低下すること

は朗かである¹⁾。転倒による骨折はスモンではない高齢者にも頻繁に見られることから、転倒と骨折を契機とした運動機能低下が一般の高齢者と同じ加齢性のイベントとして扱われているのかもしれない。

高齢スモン患者における症状は、発症時のキノホルムの暴露による多彩な症状に起因するものの、運動症状に関して主に深部感覚障害による感覚性失調が前景の場合が多くみられる。本研究では、蓄積された多数例での運動機能測定結果を統計的手法によって分類し、スモンの症状と加齢性退行変化との関係を明らかにす

ることを目的とした。

B. 研究方法

対象は愛知県において毎年実施されるスモン患者検診において、2001年から2017年の過去17年間に基本動作能力測定に参加したスモン患者延べ280名（男性47名、女性233名、平均年齢 73.1 ± 9.7 (SD) 歳、35～93歳）と各年代の健常対象者104名（男性15名、女性89名、平均年齢 60.2 ± 11.3 (SD) 歳、39～91歳）であった。

本研究で解析した基本移動動作は、左右それぞれの方向へ2ステップによる横移動、4ステップでの左回りおよび右回りでの回転移動、および10m歩行の3動作とした（図1）。各動作に要する時間（動作時間）を基本動作能力の指標とした。横移動と回転移動については左右方向あるいは左右の脚で行った動作所要時間を平均した。これらの動作は本研究グループが2001年測定開始時に選定した動作である²⁾。は脚の水平方向への開閉運動、は体軸の回転運動、は歩行動作（前後方向の動作）である。

スモン患者および健常対照者について、患者群と健常者群でのロジスティック解析（患者群を決定する推定式と因子（動作）の寄与率）、3動作による全対象者のクラスター分析、および各クラスターの動作能力と年齢との関係の解析、を行った。

1) 患者群と健常者群でのロジスティック解析：動作機能からスモン患者と健常者との区別（目的因子）を～の動作、年齢および性別を予測因子として有意性と寄与率を解析した。

2) 運動機能による全対象者のクラスター分析：動作機能からスモン患者の特性をクラスターとして分類

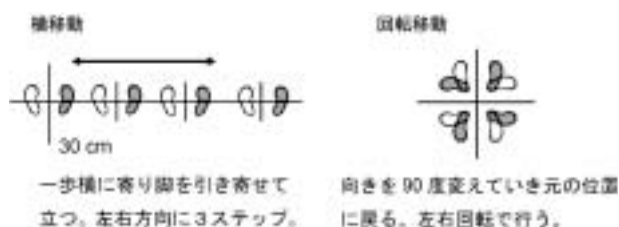


図1 基本移動動作。図に示す2つの運動のほか、直線10m歩行を加えた3つの移動運動について動作所要時間を計測した。

した。Ward法によりクラスター数決定後、K-means法によるクラスター分析を行った。更に同様なプロセスで健常者とスモン患者全体を3つのクラスターで分析し、その分布を比較した。

3) 運動機能と年齢との相関分析：多変量解析により各群の運動機能と年齢との相関を算出した。いずれも統計解析ソフト（JMP®, SAS）を用い、0.05以下のp値を有意とした。多重比較にはfalse discovery rate (FDR) を用いた。

（倫理的配慮）

本研究は、名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会の審査と承認を得て実施した。スモンに関する調査研究として行われるスモン患者検診への参加者を対象に実施され、患者の検診への参加は自由意志によった。測定時には、個々の運動機能測定に際して各々参加の可否を確認して実施した。測定で得られたデータは患者番号で管理され連結可能匿名データとして管理された。連結名簿はデータ収集用の独立した電算機に収められ所属研究施設にて保管した。研究への参加確認、実施方法および試料の保管はヘルシンキ宣言に準拠する内容とした³⁾。

C. 研究結果

1) 患者群と健常者群でのロジスティック解析（図2）

予測因子の寄与率の順位は、回転移動、10m歩行、横移動、年齢、性別の順であった。FDR適用後には回転移動（ $p = 0.00013$ ）と10m歩行（ $p = 0.00093$ ）が

スモンの有無				
予測因子	寄与	割合		順位
回転移動	52.0195	0.3435		1
10m歩行	42.3360	0.2795		2
横移動	29.9382	0.1977		3
年齢	26.8541	0.1773		4
性別	0.3077	0.0020		5

予測因子	対数値値	p値
回転移動	3.893	0.00013
10m歩行	3.031	0.00093
年齢	0.882	0.13128
横移動	0.463	0.34462
性別	0.077	0.83823

図2 スモンの有無に寄与する予測因子（上）と統計的有意性（下）。回転移動と10m歩行がスモンを有意に決定する因子であった。

有意差をもった寄与を示した。

2) 運動機能による全対象者のクラスター分析

Ward 法による樹状図ではクラスター数が 3 → 2 の間で平方和の上昇を認めたため、クラスター数を 3 とした。患者群のみで作成した 3 つのクラスター分布は、健常者を含めた対象者全員のクラスター分布と極めて類似し、クラスター 1 には健常者と患者の両方が含まれた (図 3)。全対象者での 4 クラスターによる分析。健常者が分布するクラスターと患者群のクラスターのひとつは近接して推定された (図 4)。また、クラスター 2 および 3 は患者群のうち高齢者に分布した (図

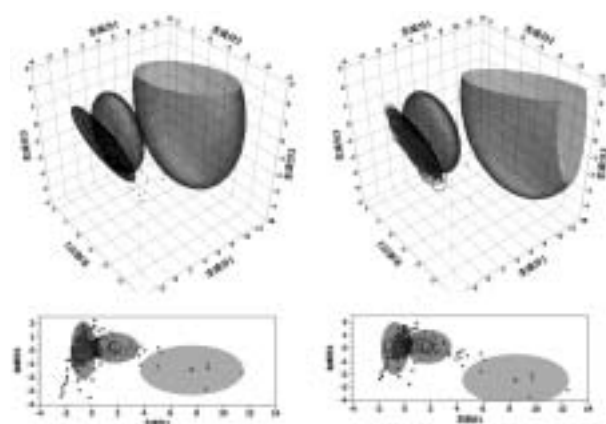


図 3 移動機能から見たクラスター分析。患者群 (左) と患者群と健常者群を合わせた全対象者 (右) での 3 クラスター分析。全対象者ではクラスターのひとつに患者と健常者が含まれた。

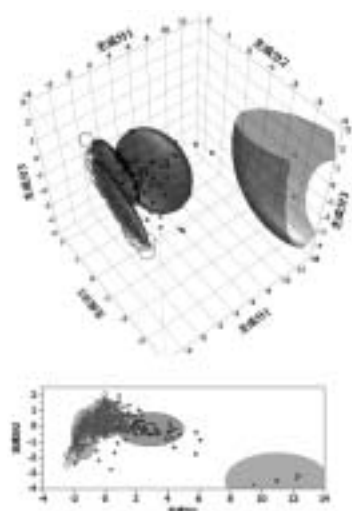


図 4 全対象者での 4 クラスターによる分析。健常者が分布するクラスターと患者群のクラスターのひとつは近接して推定された (図の左端 2 つのクラスター)。

5)。

3) 動作能力と年齢との多変量解析

患者群および健常者群で、各運動機能は年齢に高い相関を示した。その程度は健常者群で顕著であった (図 6)。

D. 考察

本研究結果は以下にまとめられる。1) 運動機能に関するスモンの障害は回転移動動作により顕著に示される。2) スモンの患者群は運動機能から 3 つのクラスターに分けられ、そのうち 1 つは健常者のクラスター

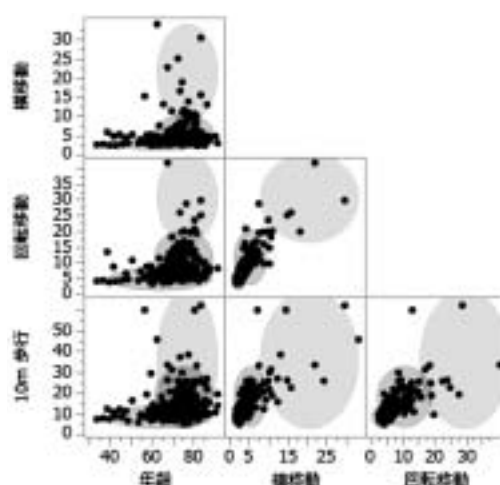


図 5 患者群での 3 クラスターの散佈図。クラスター 2 および 3 は 60 歳以上に分布していた (左列)。

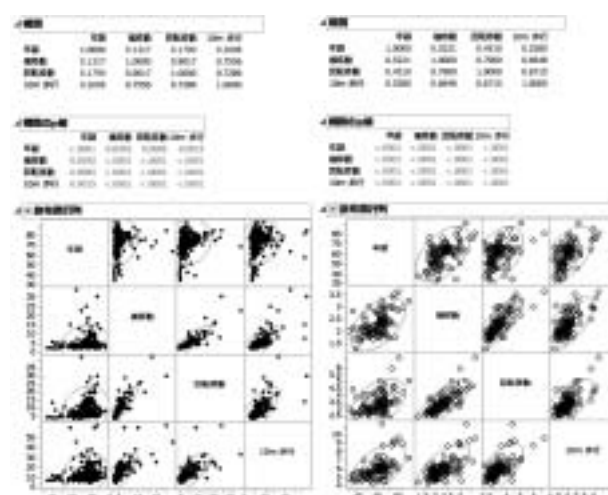


図 6 患者群 (左) と健常者群 (右) の各運動機能と年齢との相関係数 (上段) と p 値。いずれも年齢との有意な相関を認めるが、その程度は健常者群で顕著であった。

に近似していた。運動機能障害が中等～重度のスモン患者の属するクラスターは60歳以上に分布した。3) 運動機能のいずれも年齢との相関は有意であったがその程度は健常者群で顕著であった。

スモンの運動機能障害に起因する移動動作障害は回転移動動作に顕著に現れ、その程度は転倒頻度に相関することは、以前の我々の報告にも指摘されてきた⁴⁻⁶⁾。この特徴は本研究における足す例での統計的解析からも明らかとなった。

クラスター分析で得られた3つのクラスターには、健常者と近似したクラスター、分布領域が広く障害の程度にバリエーションのあるクラスター、およびその中間に位置するクラスターとなった。健常者に近似したクラスターは、スモン患者の中でも機能的に保たれている患者が属するものと考えられ、運動機能の特徴も健常者とほぼ同様である。中間に位置するクラスターは機能維持されているもののスモン患者としての運動障害は明らかである群と考えられた。運動障害の強い群の分布は中間に位置する群とは大きく異なった。骨折などの随伴症状によって運動機能が低下した群と考えられたが、その分布領域は広く、このクラスターには様々な障害のスモン患者が含まれると考えられた。健常者群や軽および中等症の患者群が加齢に伴って進行する延長線上にはないクラスターであり、スモン患者が属するクラスターのうち運動障害が明らかな中間的クラスターと広い分布のクラスターは60歳以上の年齢層に分布するため、スモンの障害は加齢性変化が中心ととらえられてしまう一因になっているものと考えた。

運動機能と年齢の相関は健常者群で高かった。いわゆる健常高齢者に生じる運動機能の低下であり、この要因はスモン患者群でも認められた。しかし、スモン患者群での運動障害は加齢性変化をはるかに越えるものであり、クラスター分布の示すように障害のバリエーションと程度の差は大きいものであった。

2016年度の研究報告では、比較的単純な統計解析を行い、スモン患者の中には健常人に近い値の動作時間の延長にとどまる例がいずれの年代でも認められたことを報告した⁷⁾。本研究でのクラスター分析は、その傾向をより明瞭に示した。

スモン研究のように単一疾患を長期間にわたりコホート研究として観察している事例は世界的にみてもほとんど例がなく、疾患による障害が患者の高齢化によってどのような様相となるのか、については明らかではない点も残される。スモン患者では高齢時に生じる障害は大きいものの、その障害の程度と広がりには加齢性変化が生じるそれを大きく越えるものである。よく使われる「年齢のせい」といった説明では、スモン患者の実感は伴わないであろう。

我々はこれまでに、スモン患者の患者群としての推移、個人内での推移、そして本研究での健常者と対比した推移、そしてそれらの統計的分析、を本年度までに継続して報告してきた。いずれも長期間のデータの蓄積によって明らかになってきたものである。コホートの研究はスモン患者の現状を把握し、スモン患者への適切な対応を実施するために重要な情報を提供する。スモン患者の絶対数の減少とともに、スモン患者の検診への参加や運動機能測定が困難となる患者が増加しつつある中、本研究がスモン患者の状況が正しく理解されることの一助となることを願うものである。

E. 結論

スモンの運動機能障害については、回転移動と歩行の運動障害に特徴付けられ、特に回転移動の障害に着目すべきものを考えられた。クラスター分析により、スモン患者群は、運動機能障害における分布は単一ではなかった。運動障害が顕著なクラスターは高年齢帯に分布するため、スモンによる運動障害の悪化と加齢性変化とが紛らわしくなるものと考えられた。

I. 文献

- 1) 小長谷正明・他：スモン患者における大腿骨頸部骨折の検討，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成27年度総括・分担研究報告書，2016.
- 2) 寶珠山稔・他：スモンに関する調査研究班・平成23～27年度報告書.
- 3) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

- 4) 清水英樹・他：スモンの運動障害とその対策。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班、スモンの過去・現在・未来―「平成 14 年度スモンの集い」から―，pp. 52-63, 2004.
- 5) 美和千尋・他：スモン患者の基本移動動作―健常高齢者との比較，スモンに関する調査研究班・平成 19 年度報告書．
- 6) 杉村公也・他：スモン運動障害の経時的変化，スモンに関する調査研究班・平成 17 年度報告書．
- 7) 寶珠山稔・他：スモンに関する調査研究班・平成 28 年度報告書．