

### 多系統萎縮症における歩行解析

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>, 佐藤智香<sup>1)</sup>, 松島理明<sup>1)</sup>, 矢部一郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 北海道大学大学院医学研究科神経病態学分野神経内科学教室

#### 研究要旨

小脳性運動失調症の進行度評価において、進行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の定量解析を開発し報告している。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)患者において評価を行った。起立・歩行機能は開閉眼起立各 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、重症度を、歩行距離と UMSARS、SARA をスコアリングした。MSA 患者 17 名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症 (SCD)患者 25 名、パーキンソン病(PD)患者 25 名、健常対照者 25 名で比較した。今までの歩行解析結果で最も運動失調性歩行の評価に適している指標と結論づけている左右の揺れの振幅は、MSA 16 例においては  $0.0355 \pm 0.0093$  m (平均  $\pm$  S.D.)であった。これは先行して行っていた健常対照群( $0.0233 \pm 0.0053$ , n=25)、PD 群( $0.0271 \pm 0.0075$ , n=25)と比較して有意に大きく、純粋小脳型 SCD の結果( $0.0390 \pm 0.0140$ , n=25)とほぼ同程度であった。また、他のパラメーターも健常コントロールより高い傾向であったが、直進歩行時の上下方向の振幅は健常対照群 ( $0.0197 \pm 0.0503$ , n=25)より有意に低く、 $0.0161 \pm 0.0038$ であった。重症度スコアとの相関では、左右平均振幅が SARA と有意ではないが正の相関( $R = 0.5361$ ,  $p = 0.059$ )を認め、上下平均振幅は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた (UMSARS;  $R = -0.8213$ ,  $p = 0.0006$ , 歩行距離  $R = 0.8285$ ,  $p = 0.0005$ )。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。継時的変化のフォローも重要であるが、従来の 1 年間のフォローの場合、進行により歩行不可能となるため、現在 3 ヶ月毎にフォローアップを行っている。Gilman の診断基準で probable MSA と診断される時点においては既に歩行不可能となっている例が多かった。そのため、possible MSA の段階、さらには診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。

#### 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評価を的確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を開発する必要がある。

#### B. 研究方法

対象: Gilman の診断基準で possible MSA 以上と診断した MSA 患者 16 名を対象とした。健常対照者 25 名、疾患対照として純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD)患者 25 名、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

加えて、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)を算出した。これらの指標と臨床症候による重症度であるSARA、UMSARS、UPDRS、歩行距離との相関を検討した。

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。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究として承認されており、対象者には文書で説明し文書で同意を得た。

### C. 研究結果

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 n = 16	61.8 ± 10.1	8/8	2.3 ± 2.0	UMSARS Part II 11.5 ± 4.5	347 ± 68.7
SCD N = 25	62.4 ± 12.0	11/14	11.0 ± 7.2	SARA 13.26 ± 4.43	284 ± 114
NC n = 25	57.6 ± 17.1	12/13			479 ± 85.8
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 歩行解析を行った各群のプロファイル

昨年に我々がMSAにおいて最もSARAと相関する  $R = 0.6656$ ,  $p = 0.0357$  と報告した方向転換時の左右平均振幅は16例に例数を増やしたところ、 $R = 0.4225$ ,  $p = 0.1030$  と相関が低下した(図2)。

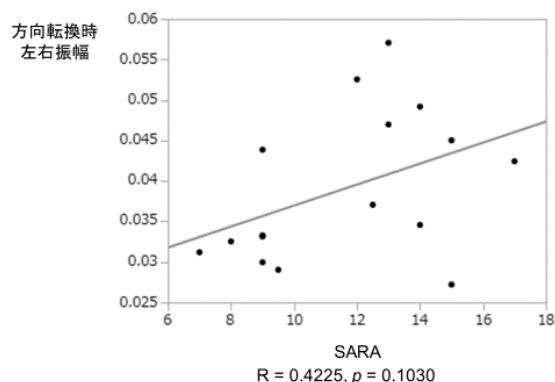


図2 MSA患者の方向転換時のMLとSARAの相関

UMSARS とは、 $R=0.1999$ ,  $p = 0.4579$  と前回よりもさらに相関が低下した(図3)。

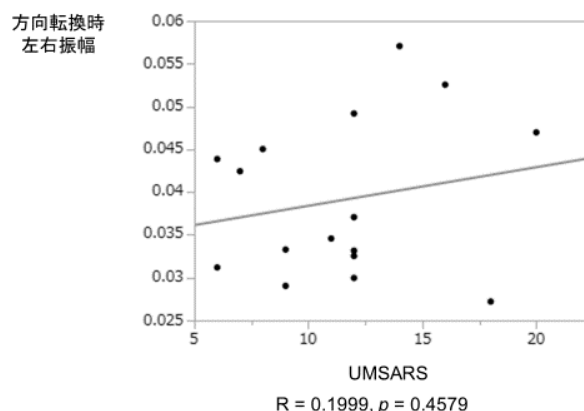


図3 MSA患者の方向転換時のMLとUMSARSの相関

先行研究において、SCD患者の歩行パラメータの多くは健常コントロール(NC)よりも大きかったが、唯一、上下方向の平均振幅は健常人より低く、また、直進歩行時の上下平均振幅(VT)は歩行距離と有意な相関を認めていた。(図4)

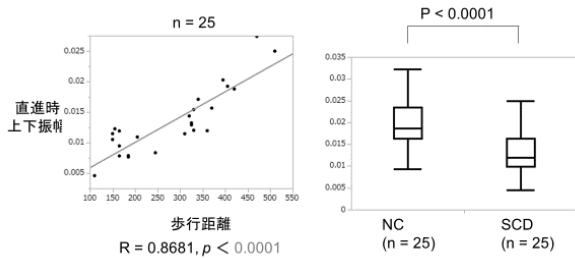


図 4 純粋小脳型 SCD における VT

ML 振幅は SCD で NC, PD と比較して、MSA で NC, PD と比較して有意に高いが(図 5)、VT は PD, SCD, MSA はいずれも NC, PD と比較して優位に低い、この 3 者内では有意な差を認めなかった(図 6)

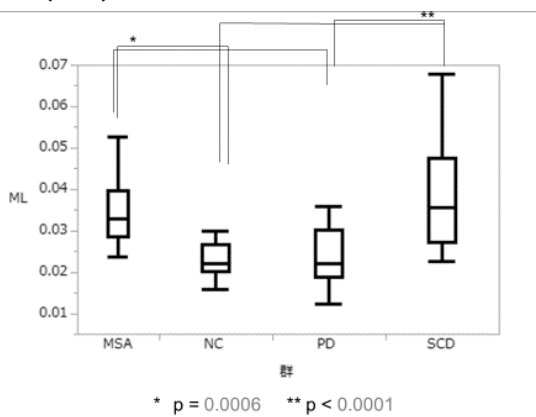


図 5 各病型における ML 振幅の比較

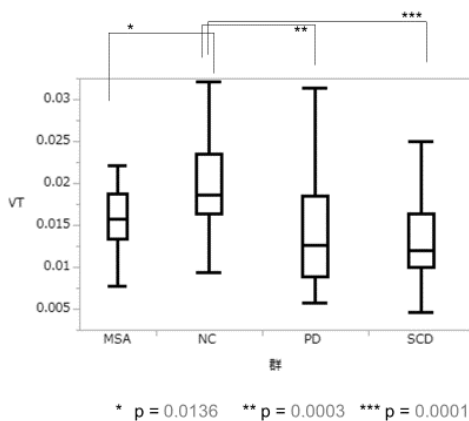


図 6 各病型における VT 振幅の比較

純粋小脳型 SCD における検討において、疾患特異性から ML 振幅を候補としたが、今回、歩行距離との有意な相関に注目し、VT で検討を行った。

UMSARS と VT は有意に相関した( $R = -0.8213$ ,  $p = 0.0006$ , 図 7)

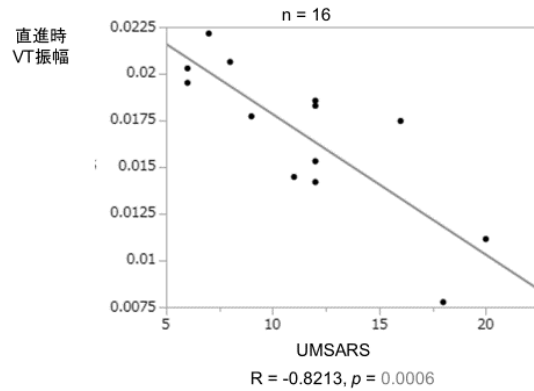


図 7 MSA 患者の VT と UMSARS の相関

SARA とは有意に相関せず( $R = -0.0167$ ,  $p = 0.9509$ , 図 8)、歩行距離とは有意な相関を認めた( $R = 0.8285$ ,  $p = 0.0005$ , 図 9)。

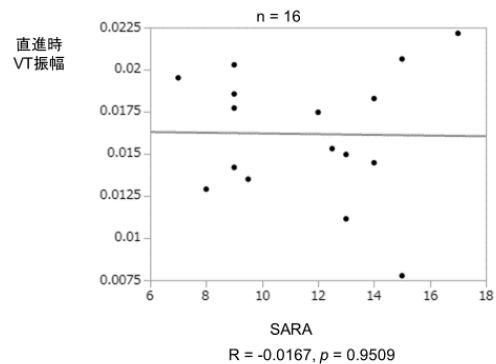


図 8 MSA 患者の VT と SARA の相関

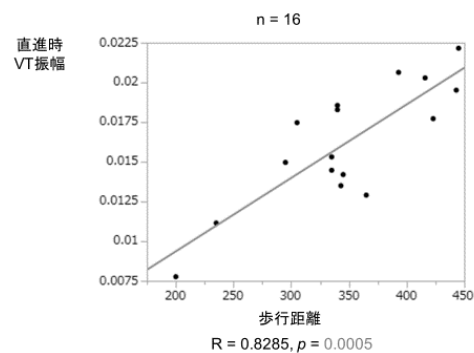


図 9 MSA 患者の VT と歩行距離の相関

MSA 患者において、歩行距離、SARA と UMSARS の相関を比較したところ、UMSARS と歩行距離のみ有意な相関を認めた( $R = -0.9342$ ,  $p < 0.0001$ )。MSA 患者において、SARA よりも UMSARS の方が、より重症度を反映している可能性がある。

MSA-C 患者の 16 名中 6 名は 3 か月 ~ 1 年の間

に再検し得た(表 2)が、5 名は歩行不能となっていた。

	UMSARS		SARA total		SARA 歩行		歩行距離(m)	
	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目
50 M	7	11	17	15	3	3	445	375
67 M	6	12	7	15	2	3	443	345
68 F	12	15	12.5	14	3	3	335	275
53 F	20	24	13	15	3	3	235	248
69 M	6	21	9	9.5	2	2	416	364
62 M	11	15	14	14	3	3	335	312
Average	10.3	16.3	12.1	13.8	2.7	2.8	368	319
S.D.	5.4	5.1	3.6	2.2	0.5	0.4	82	51

表 2 MSA 患者の経時変化

ここでもまた、VT は経時的に変化を示しており、SARA 歩行スケールで捉え切れていない差を検出できていた(図 10)。

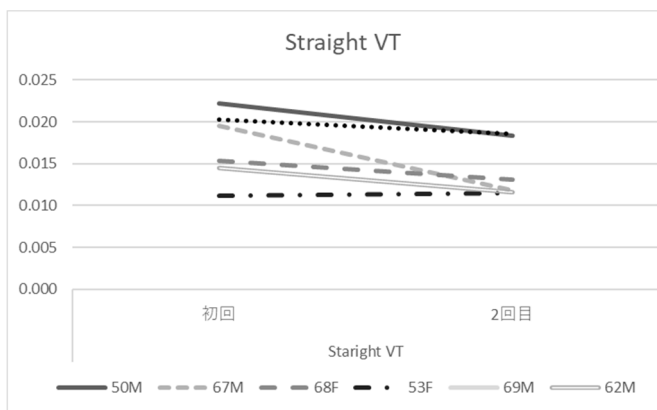


図10 MSA6例におけるVTの経時変化

#### 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。

この既報において、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、我々も前々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。

今回、我々は MSA において健常人と比較しても VT の値は低くなり、これは歩行距離と非常に高い相関を示している。これには二つ可能性がある。一つは、筋緊張の低下により、床の蹴り上げが低くなっている可能性がある。小脳性運動失調では測定障害や協調運動障害を呈することは良く

知られているが、筋緊張も低下する。(Takakusaki K, et al. J Neural Transm (Vienna) 2016 123 695)

もう一つは、測定障害により左右の振幅が増してしまっており、その分上下の動きが減っている可能性を推測する。これには、患者の観察のみならず、ロボットなどによるシミュレーションが必要である

歩行は小脳機能以外に前頭頭頂葉を中心とした大脳皮質機能や前庭系を中心として脳幹機能、そして脊髄小脳路などの多彩な神経経路の関与が示唆される。おそらく、小脳はその全体の取り纏め役を担っているものと推定されるが、小脳の各領域によって繊細な役割分担があるはずである。

SCD においてその病像は均一ではない。例えば、SCA1, 2, 7 や MSA-C においては、運動の分解と平衡障害が主体である。また、歯状核からの出力が主病変となるジョセフ病では、小脳症状に加えて錐体外路症状として筋トーンの亢進が認められる。今回、SCA6, SCA31 や CCA、その他の純粋小脳型としている DCCA において、加速度計によって得られた左右平均振幅が SARA よりも 1 年半の期間でサンプルサイズ推計でより鋭敏であることを報告したが、これらの病気においても障害病巣は均一ではない。例えば SCA6 では頭位変換眼振をよく伴うのに対し、SCA31 では稀である(Yabe I, et al. J Neurol Sci 2015)。これは前者が前庭神経核に対する抑制経路の障害によるものであろうと推定されている。したがって、同じ純粋小脳型であっても、病型によって病態を反映するパラメーターが異なる可能性があり、今後さらに症例を蓄積し、病型ごとに有用なパラメーターを検討する必要がある。

#### E. 結論

- 1)MSA の歩行解析を報告した。上下方向の平均振幅が UMSARS や 6 分間歩行距離と有意に相関する。
- 2)経時変化の追跡が重要であるが、診断時点において既に歩行不可能となっている例が多い。診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Shirai S, Yabe I, Naganuma R, Sato C, Takahashi I, Matsushima M, Kano T, Sasaki H; Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease. Clin Neurol Neurosurg 173:173-175, 2018
- 2) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H; Research Group on Ataxic Disorders; Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci 384:30-35, 2018
- 3) Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito M Y, Takakusaki K, Sasaki H: The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia. Cerebellum 2019 (In press)

### 2.学会発表

- 1) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative Evaluation of Multiple System Atrophy by Triaxial Accelerometers. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 22 日-25 日, 札幌
- 2) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H. A comparison of relative displacement by double integration with root mean square in the quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers. 22<sup>nd</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Oct 5-9, 2019, Hong Kong, China
- 3) 松島理明、佐々木秀直: 教育講演- 多系統萎縮症の標準的治療と新規治療. 第 36 回日本神経治療学会学術集会抄録集 神経治療 35:S108, 2018

## 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