

脊髄小脳変性症における上肢運動失調症の定量評価に関する研究

研究分担者 勝野 雅央

所属 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

脊髄小脳変性症患者と健康被験者を対象に、我々は上肢運動機能評価のためのデバイスを用い、上肢運動失調の定量評価を行った。評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用した。本年度は、新たな被験者を登録するとともに、Geomagic Touch®による詳細な測定法について検討した。Geomagic Touch®による測定は、総時間・総軌跡長・平均速度の他に、軌跡を3分割した解析や1往復毎の時間・軌跡長における変動係数の解析などが可能であり、新たな評価指標となりうると考えられた。これらの評価指標に経時的な変化があるかどうかも解析を行った。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は確立された根本的治療の存在しない緩徐進行性の希少疾患群である。脊髄小脳変性症の病態修飾治療法の開発のためには、病態を適切に反映する客観的指標を同定することが重要である。しかし、比較的研究が進んでいる多系統萎縮症を除き、脊髄小脳変性のバイオマーカーに関する詳細な検討を行った研究は少ない¹⁾²⁾。

本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者の運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。本年度は新たな被験者を登録するとともに、新規デバイスを用いた新たな測定法について検討した。

B. 研究方法

平成29年4月から令和2年3月までに当院脳神経内科を受診した、遺伝性脊髄小脳変性症確定例またはその疑いのある患者と、健康被験者を対象とした。

評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測には、中央に11.2cmの障壁を設置し、水平方向に18.0cm離れた2点間に高さ8.0cmの水平方向に押すボタンを設置し、水平方向に12.3cm離れた2点間には底面に垂直方向に押すボタンを設置した(図1)。Geomagic Touch®では10m秒毎のペン先端の3次元座標が測定可能である。昨年度まではボタン間

を 9.5 往復する時間、総軌跡長、平均速度を分析してきたが、本年度はこれに加えて、軌跡を水平方向に 3 分割した測定法や 1 往復毎の軌跡長と時間の変動係数の解析を行った。

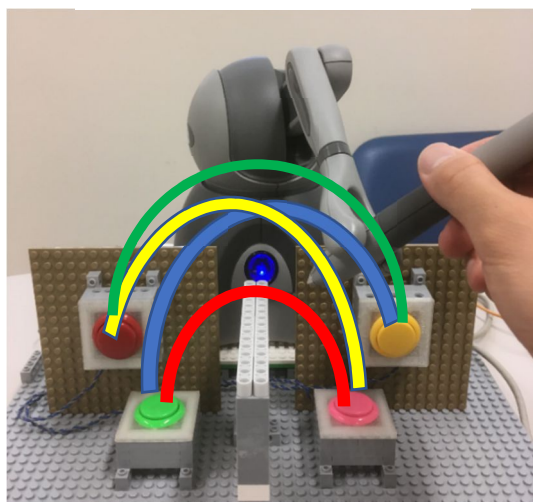


図 1 . Geomagic Touch®を用いた失調測定器

加えて SARA、ICARS、4.6m 歩行テスト、9-hole peg test の評価も同時に行った。来院可能な被験者には 12 ヶ月後にも同様の評価を行い、縦断的な解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を受け実施した。被験者には文書で説明し文書による同意を得た。

C. 研究結果

評価対象は、脊髄小脳変性症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 6 例、SCA6 6 例、SCA31 7 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳変性症 22 例) 及び健康被験者 34 例である。このうち脊髄小脳変性症患者 30 例に対して 12 カ月後にも同様の評価を実施した。

被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.5 ± 10.7 歳、健康被験者 60.4 ± 11.3 歳であった。脊髄小脳変性症の罹病期間は 9.1 ± 4.9 年で

SARA スコアは 14.5 ± 5.9 点であった。

軌跡長、測定時間、速度のうち、患者群と健康群で最も差が明確だったのは測定時間であった (図 2)。

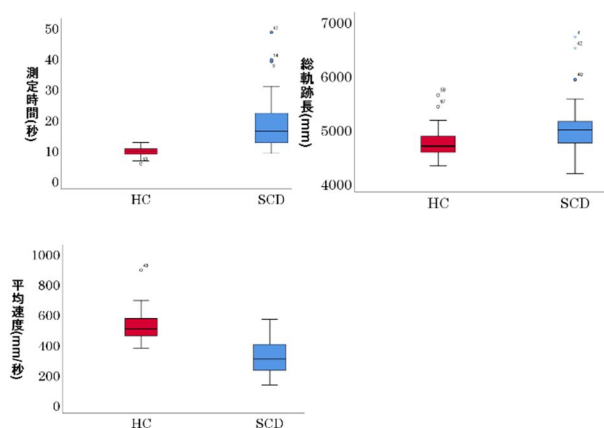


図 2 . 健康群と患者群との比較

ボタンの組み合わせによる検査結果の差は目立たなかったため、手前の 2 つのボタン間の運動 (図 1) で詳細な検討を行った。2 つのボタン間を水平方向に 3 分割し、往路と復路に関してそれぞれ 1/3 毎にかかる時間・軌跡長を測定し解析を行ったところ、 $1/3 < 2/3 < 3/3$ の順に時間や軌跡長の健康群との差は目立つ傾向を認めた (表 1)。また、9.5 往復の運動のうち 1 往復毎の軌跡長・時間を測定し、変動係数を求めて解析を行った。変動係数に関しても患者群と健康群とで有意な差を認めた (表 1)。

	SCD (n = 42)	HC (n = 35)	平均値 比率	P 値
1/3 軌跡長 (mm)	1881 ± 259	1835 ± 149	1.03	0.333
2/3 軌跡長 (mm)	958 ± 92	884 ± 47	1.08	<0.001
3/3 軌跡長 (mm)	2221 ± 273	2027 ± 150	1.10	<0.001
1/3 測定時間 (sec)	5.63 ± 1.77	3.62 ± 0.48	1.56	<0.001
2/3 測定時間 (sec)	3.35 ± 1.46	1.77 ± 0.29	1.89	<0.001
3/3 測定時間 (sec)	10.40 ± 5.73	4.53 ± 0.96	2.30	<0.001
1/3 速度 (mm/sec)	357.4 ± 87.7	514.9 ± 79.1	1.44	<0.001
2/3 速度 (mm/sec)	326.4 ± 106.8	512.0 ± 83.0	1.57	<0.001
3/3 速度 (mm/sec)	257.6 ± 100.5	469.1 ± 113.9	1.82	<0.001
変動係数 軌跡長	0.083 ± 0.044	0.057 ± 0.032	1.46	0.003
変動係数 測定時間	0.126 ± 0.082	0.074 ± 0.055	1.70	0.001

表 1. 1/3 毎の測定時間・軌跡長・速度と変動係数

総時間・総軌跡長・平均速度・1/3 毎の時間、軌跡長、速度・変動係数のうち、SARA スコアおよび上肢 SARA スコア、罹病期間との相関を解析した結果、SARA スコアと最も強く相関したのは平均速度であった ($R=-0.743$, $p<0.001$)。一方、上肢 SARA スコアは 3/3 の速度で最も強い相関を示し ($R=-0.556$, $p<0.001$)、罹病期間は 3/3 の測定時間で強い相関を示した ($R=0.466$, $p=0.002$) (図 3)。

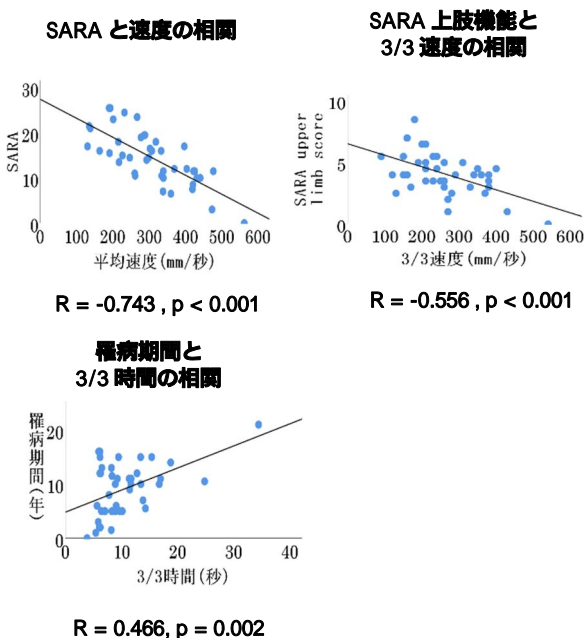


図 3. SARA スコア・上肢 SARA スコア・罹病期間と各パラメータとの相関

Geomagic Touch®で測定可能なデータの縦断的な解析を行ったところ、12 か月後に有意差を持って変化したのは総軌跡長のみであった (表 2)。

	SCD (n = 30)			P 値
	初回評価時	12 ヶ月後評価時	変化量	
SARA スコア	14.5 ± 5.7	15.1 ± 5.4	0.7 ± 2.6	0.174
ICARS	34.7 ± 13.6	36.4 ± 12.7	1.7 ± 5.6	0.110
9-hole peg test (sec)	40.8 ± 14.5	41.7 ± 17.6	0.9 ± 11.7	0.692
Geomagic Touch®				
総軌跡長 (mm)	4951 ± 440	5170 ± 631	218 ± 505	0.027
測定時間 (sec)	16.9 ± 5.6	18.3 ± 8.0	1.4 ± 5.5	0.178
平均速度 (mm/sec)	314 ± 101	318 ± 99	4 ± 54	0.723
3/3 軌跡長 (mm)	2196 ± 273	2339 ± 456	143 ± 388	0.056
3/3 時間 (sec)	9.7 ± 4.5	10.4 ± 6.0	0.7 ± 3.2	0.238
3/3 速度 (mm/sec)	264 ± 98	268 ± 99	3 ± 57	0.756

表 2. 初回評価時と 12 ヶ月後の評価

D. 考察

今回我々は、脊髄小脳変性症における小脳性運動失調の重症度を適切に反映するバイオマーカーを開発するために、新規デバイスによる様々な測定法を検討した。健常者との弁別には測定時間、特に運動終盤の上肢運動に要する時間が有用であると考えられた。SARA スコアとの相関や罹病期間との相関では、距離よりも測定時間や速度など時間に関連する項目で強い相関を認めた。一方、興味深いことに、12 カ月の縦断的解析では、時間よりも距離で有意差を認めた。

既報告では、重症度の指標として SARA スコアとの相関をみた研究が多いが、設定時間内での上下肢の tapping 回数³⁾、8m 歩行の所要時間と 9-hole peg test の所要時間と PATA test を組み合わせた SCA Functional Index (SCAFI)⁴⁾など、時間の要素を含む測定法で相関を認めているものが多く、今回の研究結果と合致した。

しかし、本研究のように一つの運動での距離のずれと所用時間とを、縦断的な解析も含めて同時に検討した報告は少ない。縦断的な評価では時間の要素よりも距離の要素の方が重要である可能性や、あるいはそれらの組み合わせが重要である可能性が考えられた。

E. 結論

今回我々は新規デバイスにより上肢の運動失調を、時間と距離の両観点から同時に解析した。脊髄小脳変性症の重症度をみるには時間の要素が重要であったが、経時的な変化をとらえるのには距離の要素が重要であった。

【参考文献】

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. *Cerebellum*. 2017; 16(2).
- 2) Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 22; 11: 82.
- 3) Notermans NC, van Dijk GW, van der Graaf Y, et al. Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 22-6.
- 4) Schmitz-Hubsch T, Giunti P, Stephenson DA, et al. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia.

Neurology 2008; 71: 486-92.

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) Kishimoto Y, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Moriyoshi H, Katsuno M. New device for evaluation of ataxia quantitatively in the patients with SCD. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日-25 日, 大阪

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