

## 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>  
所 属 1) 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)患者を経時的評価した。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でスコアリングした。MSA患者22名で解析し、MSA-C, MSA-P間の比較と3ヶ月ごとの経時変化を評価した。重症度スコアとの相関では、直進歩行時の上下平均振幅(VT)はUMSARSや歩行距離と有意な相関を認めた(UMSARS;  $R = -0.7754$ ,  $p = 0.0004$ , 歩行距離  $R = 0.9035$ ,  $p < 0.0001$ )。歩行解析による測定値は、MSAの重症度と相関した。MSA-C 12例とMSA-P 7例を比較した。年齢、罹病期間は有意な差を認めなかったが、UMSARSはMSA-Pの方が有意に高く(Ave 11.5 vs 15.0,  $p = 0.0385$ )、VTはMSA-Pの方が有意に低かった(0.0161 vs 0.0120,  $p = 0.0451$ )。

これは、MSA-Pの方が、MSA-CよりもL-DOPA負荷などで鑑別に時間がかかっている可能性があると考えた。

経時評価では3ヶ月時点で8名中2名が歩行不可となり、6ヶ月時点で5名中2名が、9ヶ月時点で4名中2名が脱落し、12ヶ月時点で追跡している全員が6分間歩行不能となった。これら患者において、直進歩行時の上下平均振幅はLinearな悪化を示さなかった。自律神経症状など他症状が関与していると考察した。

また、歩行不可能になるまでの期間を比較するとMSA-P, MSA-Cで差を認めなかった。

### 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 23 名を対象とした。  
 方法: 歩行分析を行う直前に疾患重症度を Unified MSA rating scale (UMSARS) 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。

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

MSA 患者 22 名のうち、MSA-C が 12 名、MSA-P が 7 名、MSA 疑いが 3 名であった。

男性 9 名、女性 13 名、年齢は  $61.8 \pm 10.1$  (平均  $\pm$  S.D. 以下同様)、罹病期間  $2.3 \pm 1.8$ , UMSARS part II  $12.2 \pm 4.0$ , 歩行距離  $329 \pm 79.7$  であった。

昨年に我々が MSA16 例において最も UMSARS と相関する ( $R = -0.8213, p = 0.0006$ ) と報告した VT は 22 例に例数を増やし、 $R = -0.7754, p = 0.0004$  と有意に相関することを確認した (図 1)。

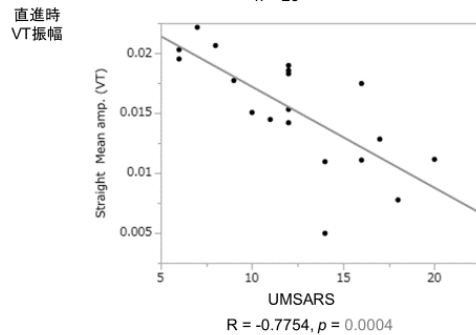


図 1 MSA 患者の VT と UMSARS の相関

歩行距離とは、 $R=0.9035, p < 0.0001$  と前回 ( $R = 0.8285, p = 0.0005$ ) よりもさらに強い正の相関となった (図 2)。

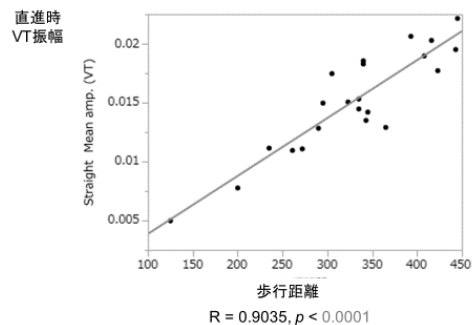


図 2 MSA 患者の VT と歩行距離の相関

また、MSA-C 12 名と MSA-P 7 名を比較した。それぞれの病型ごとのプロフィールは表 1 の通りである。

	MSA-C (n = 12)	MSA-P (n = 7)	p
Sex (M/F)	6/6	1/6	
発症年齢	$59.8 \pm 10.8$	$53.9 \pm 16.9$	0.59
罹病期間	$1.8 \pm 0.9$	$1.8 \pm 1.1$	0.71

Average  $\pm$  standard deviation

表 1 MSA-C 患者と MSA-P 患者のプロファイル

UMSARS 下位項目を表 2 のように分類し、比較した。UMSARS は MSA-P の方が有意に高く (Ave 11.50 vs 15.00,  $p = 0.0385$ )、VT は MSA-P の方が有意に低かった (Ave 0.16 vs 0.12,  $p = 0.0451$ )。下位項目を比較すると Ataxia の要素では差はなく、パーキンソン症状の要素で MSA-P がより重症となっていた (表 3)。

Items of UMSARS part II	Pism①	ataxia①	Pism②	ataxia②	Pism③	ataxia③
表情						
言語						
眼球運動障害						
静止時振戦						
姿勢時振戦						
筋トーン						
手の反復拮抗運動						
手指タッピング						
下肢敏捷性						
踵膝屈試験						
椅子からの立ち上がり						
姿勢						
体幹動揺						
歩行						

表 2 UMSARS 下位項目

	MSAC (n=12)	MSAP (n=6)	p
Gait distance (m)	347 ± 68.4	277 ± 88.6	0.0335
UMSARS total	11.50 ± 3.5	15.0 ± 2.9	0.0385
Part II			
Pism①	8.3 ± 3.5	12.6 ± 3.5	0.0192
ataxia①	10.8 ± 2.8	11.6 ± 2.1	0.5558
Pism②	0.6 ± 0.9	3.4 ± 1.0	<.0001
ataxia②	3.25 ± 1.13	2.4 ± 1.0	0.1294
Pism③	4.3 ± 2.0	7.0 ± 2.8	0.0266
ataxia③	5.7 ± 1.8	6.6 ± 2.4	0.3629
The average amplitude of VT (straight)	0.0161 ± 0.0040	0.0120 ± 0.004	0.0451
The average amplitude of VT (turn)	0.0125 ± 0.0030	0.0080 ± 0.002	0.0122

Average ± standard deviation

表 3 MSA-C と MSA-P の比較

次に、3ヶ月ごとに経時変化を検討した。3ヶ月時点で8名中2名が歩行不可となり、6ヶ月時点で5名中2名が、9ヶ月時点で4名中2名が脱落し、12ヶ月時点で追跡している全員が6分間歩行不能となった(図3)。

初回評価	3月後	6月後	9月後	12月後
9名	8名 2名脱落	5名 2名脱落	4名 2名脱落	1名 1名脱落



図 3 経時評価

歩行距離、UMSARS は経時的に悪化した(図4, 5)が、VT は Linear な悪化を認めなかった(図6)。

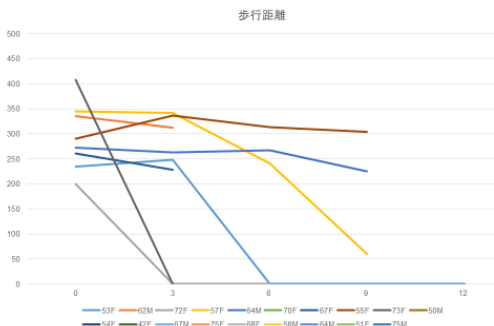


図 4 歩行距離の経時変化

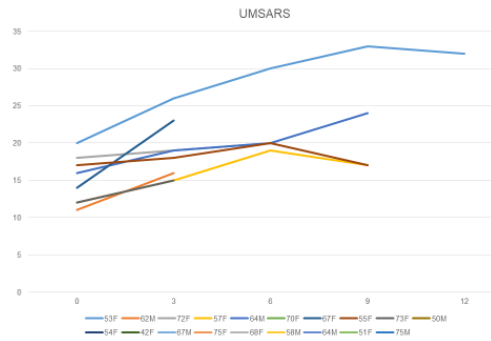


図 5 UMSARS の経時変化

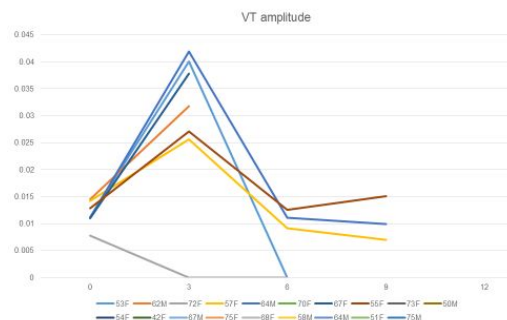


図 6 VT の経時変化

また、歩行不可能になるまでの期間を比較すると MSA-P, MSA-C で差を認めなかった(図7)

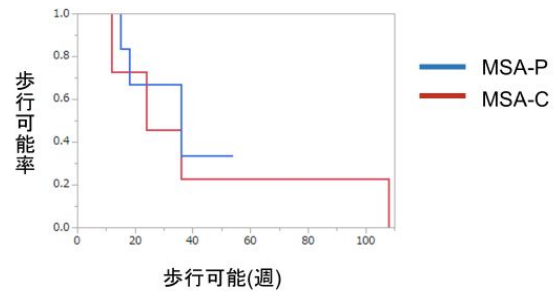


図 7 病型ごとの歩行状態比較

#### 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、我々も過去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。

今回も MSA において VT は歩行距離、UMSARS 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。

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。

今回、直進歩行時の VT は Linear な悪化を示さなかった。リハビリによる代償の他、歩行悪化について、パーキンソン症状や小脳性運動失調の他、錐体路徴候や自律神経症状などが影響している可能性がある。(図 8)

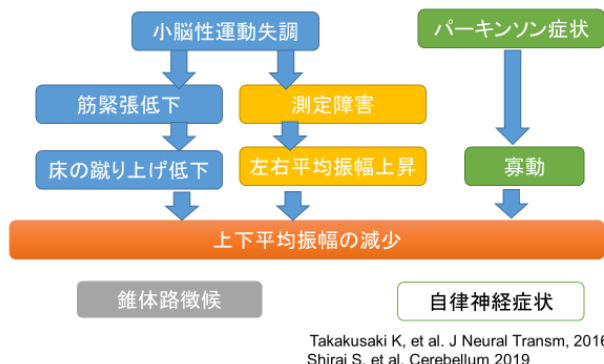


図 8 MSA における歩行障害の機序仮説

## 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した。
2. 経時変化の追跡において、歩行解析測定値は Linear な悪化を示さず、歩行障害については小脳症状や錐体外路症状の他の要素も考慮する。
3. 研究エントリー時に MSA-P の方がより

重症であった。鑑別に時間を要している可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shirai S, Yabe I, 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* 18: 721-730, 2019

### 2. 学会発表

- 1) Sato C, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia of Multiple System Atrophy patients. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日-25 日, 大阪
- 2) Sato C, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia of Multiple System Atrophy patients. 23rd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sept 22-26, 2019, Nice, France

## 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