

## iPadによる視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価

- [1] SCD患者における自然歴評価と治療効果判定
- [2] 短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化

研究分担者：小野寺理<sup>1)</sup>、他田正義<sup>1)3)</sup>、永井貴大<sup>1)</sup>、田畑智<sup>2)</sup>、徳永純<sup>1)</sup>

所属

- 1) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野
- 2) 新潟大学医歯学総合病院 総合リハビリテーションセンター
- 3) 新潟市民病院 脳神経内科

### 研究要旨

鋭敏で安定性の高い小脳性運動失調の定量化法の開発を目的に、iPadを用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。H28年度までの検討において、(1) iPatax 視標追跡検査における指の速度の変動係数が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia)を反映する(高い正の相関を示す)こと、(2) 1分間の課題遂行における運動学習の効率性は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。

本研究では、[1] 運動失調の長期経時的変化(自然歴)の評価や治療効果判定における iPatax 検査システムの有用性を検証した。その結果、自然歴の評価および治療効果判定の両者において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は SARA 合計スコアに類似した変化の推移を示し、測定値のばらつき(変動係数)も小さく、定量化法として有用であることを明らかにした(H29年度)。

[2] 多系統萎縮症・小脳型(MSA-C)患者に対する集中的な視標追跡課題訓練が上肢協調性に及ぼす影響を検討した。対象は当院に入院したMSA-C患者9名。視標追跡課題訓練では、TraceCoder™(system network社)を使用し、タブレットPC画面上の単純な図形を右示指で追跡する課題を1日10分、10日間実施した。評価指標は、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)と iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia)の等速直線検査と等速曲線検査、および簡易上肢機能検査(STEF)を使用し、訓練前後で評価した。10日間の訓練により、iPataxの速度の変動係数が有意に減少し、STEF総時間も有意に短縮した。小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。また、iPataxは、SARAには反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた(H30年度)。

## A. 研究目的

鋭敏で汎用性の高い小脳性運動失調の定量化法を確立することを目的に、研究者らは iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。健常者と脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration: SCD) 患者での検討により、SCD 患者では、iPatax における視標追跡課題遂行時の被験肢の運動分解や測定障害を反映して、(1)の速度の指ばらつき (変動係数) が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) と高い正の相関を示すこと、(2) 速度の変動係数は 1 分間の課題遂行の後半に減少し (運動学習効果)、運動学習効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした (図 1)。しかし、運動失調の長期経時的変化 (自然歴) の評価や治療効果判定において本評価システムが有用であるかどうかは明らかにできていない。

本研究では、[1] 運動失調症状の自然歴や治療効果の評価における iPatax 視標追跡検査の有用性を検証した。

[2] 従来、SCD 患者の小脳性運動失調に対する上肢協調性訓練では、小脳への感覚入力を強化して運動学習を促す介入が実践されてきた。しかし、上肢協調性を定量的に評価することが困難であったため、効果の検証が十分にできないことが課題であった。また、これまでに SCD 患者に対して視標追跡課題によるリハビリ効果を示した報告はない。そこで本研究では、評価指標として iPatax を用い、SCD 患者に対する集中的な上肢の視標追跡課題訓練が上肢動作に及ぼす影響を検討した (H30 年度)。

## B. 研究方法

[1] SCD 患者の自然歴の評価 (各評価法の比較

検討): マチャド・ジョセフ病 (MJD) 9 例、遺伝性脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) 4 例、皮質性小脳萎縮症 (CCA) 5 例 (全 18 例) を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数 (速度の変動係数、運動学習効率)、重心動揺検査 (総軌跡長、矩形面積)、Timed Up & Go Test のデータを 24~48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を解析した。

治療介入試験における効果判定: 上記 SCD 患者 18 例を対象に、バレニクリン酒石酸塩 (Champix®、ファイザー株式会社) を 1 日 2mg または 0.5mg 服用し、治療期間 (24 週間) における各評価項目の経時的変化を解析した。治療介入試験は、研究課題「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」(UMIN000011560) として実施した。

[2] 上肢の視標追跡課題訓練: 対象は、当院に入院した多系統萎縮症・小脳型 (MSA-C) 患者 9 名 (男性 5 名、女性 4 名、平均年齢  $63.3 \pm 8.8$  歳、平均 SARA 合計スコア 16.7 点)。視標追跡課題訓練では、TraceCoder™ (システムネットワーク社) を使用し、タブレット PC 画面上の単純図形 (4 種類) 上を等速移動する視標を利き手の示指で追跡する課題を 1 日 10 分、10 日間実施した (iPatax とは異なるシステムで、全く異なる図形を訓練に用いた)。評価指標は、SARA と iPatax の等速直線運動検査と等速曲線運動検査、および簡易上肢機能検査 (STEF) を使用し、訓練の前後で評価した。iPatax では、直線及び曲線を反復移動する視標を右示指で 60 秒間追跡する検査を実施し、追跡速度の変動係数 (直線 CV と曲線 CV) を算出した。STEF では、利き手の 10 項目の所要時間から総時間を求めた。統計処理は、IBM SPSS Statistics 19 を使用し、有意水準は 5% 未満とした。

### (倫理面への配慮)

研究課題「脊髄小脳変性症の臨床評価方法およびバイオマーカーの開発」および「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline( Champix®)の治療効果の検討」(UMIN000011560)として倫理申請を行い、各々、倫理委員会および治験審査委員会による承認を得た。

### C. 研究結果

[1] SCD 患者の自然歴の評価(図 2): SARA 合計スコアの年変化量は、MJD で平均 1.67、SCA6 で 1.75、CCA で 0.40 であり、既報 1)2)3)(MJD 1.10~1.61、SCA6 1.33~1.60) とほぼ同程度~やや大きい傾向がみられた。CCA は最も変化量が小さく、MJD と SCA6 は同程度を示した。iPatax 検査の速度の変動係数の年変化量は、MJD で 1.17、SCA6 で 6.46、CCA で 0.14 で、他の定量評価項目に比して数値のばらつきが小さく、SARA 合計スコアに最も近似した推移を示した。

治療介入試験における効果判定(図 3): この SCD 患者 18 例に varenicline( Champix®) 2mg または 0.5mg を 20 週間経口投与した時点のベースラインからの変化量/変化率は、SARA 合計スコアが-1.14/-10.6% (マイナスが改善) 速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき(変動係数)は SARA 合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00 で、他の検査項目(重心動揺検査の矩形面積 -15.6%) に比して低値であった。

[2] iPatax の速度の CV: 等速直線検査および等速曲線検査ともに、訓練後に速度の CV が有意に低下した(直線検査の速度の%CV: 訓練前  $69.6 \pm 11.3$ /訓練後  $59.0 \pm 8.5$ ,  $p < 0.01$ 、曲線検査の速度の%CV: 訓練前  $55.7 \pm 12.6$ /訓練後  $46.9 \pm 8.0$ ,  $p < 0.01$ )。9 例全例で訓練後に速度の CV が低下した(図 4A)。

STEF 総時間の変化: STEF 総時間は訓練後に有意に低下した(訓練前  $182.1 \pm 74.0$  秒/訓練後  $162.2 \pm 69.1$  秒,  $p < 0.05$ )。6 秒から 113 秒の範囲でばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた(図 4B)。

SARA の変化: 合計スコア、上肢機能スコアとも、訓練前後では有意な変化は認められなかった(図 4C)。

### D. 考察

[1] 解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時的変化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。

[2] TraceCoder™ を用いた指標追跡課題訓練により、iPatax の直線・曲線の速度 CV および STEF 総時間が有意に減少した。したがって、10 日間の集中的な上肢視標追跡課題訓練は、上肢の小脳性運動失調の改善に少なくとも短期的には効果があると考えられた。

今回実施した訓練後には、評価者の観察からは上肢の巧緻性が向上している場面がみられたが、SARA による評価では、合計スコアと上肢機能スコアは訓練の前後で変化は認められなかった。一方、iPatax では速度の変動係数が有意に低下し、STEF では総時間が有意に低下した。したがって、連続変数による定量評価の長所として、iPatax と STEF は SARA に反映されない微小な症状の変化を検出することが可能と考えられた。

### E. 結論

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標

追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。また、小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014;9:118. doi: 10.1186/s13023-014-0118-4.
- 2) Schmitz-Hübsch T, et al. Neurology 2010;74:678-684.
- 3) Jacobi H, et al. Neurology 2011;77:1035-1041.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（2017/4/1～2020/3/31 発表）

##### 1.論文発表

- 1) 安藤昭一郎, 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の分子病態】 遺伝性脊髄小脳変性症の分子病態. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p228-241
- 2) 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の治療戦略】 薬物療法. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p310-320
- 3) 他田正義, 横関明男, 小野寺理. 【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. Brain Nerve 2017;69(8):879-890.
- 4) 他田正義, 小野寺理. 【脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】 治療と介護の現状 パーキンソニズム. Clinical Neuroscience 2017;35:1097-1100.
- 5) Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M,

Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2018;388:128-132.

- 6) Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Loss of Motor Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head. J Neuropathol Exp Neurol 2018;77:317-324.
- 7) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2018;12:147-149.

##### 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Takahiro Nagai, Masayoshi Tada, Jun Tokunaga, Osamu Onodera. iPatax: iPad Application Software for Evaluating Ataxia. WCN 2017. Kyoto, Japan Sept. 16-21, 2017.
- 2) 横関明男, 他田正義, 小野寺理. 本邦における常染色体劣性遺伝、X 染色体連鎖性の失調症. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月
- 3) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. 視標追跡課題を用いた脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月.
- 4) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. iPad を用いた小脳性運動失調の定量評価法の開発: 脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 36 回日本神経治療学会総会 2018 年 11 月.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む.)

なし

**1.特許取得**

なし

**2.実用新案登録**

なし

**3.その他**

なし