

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を目的に、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てきた。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)**を使用し評価した。本年度は、新たな被験者を登録するとともに、これまで蓄積してきた測定データを解析し、本新規評価法の有用性を検討した。Geomagic Touch®による評価は、**SARA**などの既存の評価法では検出できない微小な変化をより鋭敏に検出することが可能であり、自然歴の確立、治験における評価指標等への応用が期待できると考えられた。

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。近年の研究により分子レベルの病態解明が進んでおり、病態を反映する客観的指標を同定し、各疾患・病型の自然歴を定量的に解析することが、病態修飾治療法の開発に向けて重要となってきた¹⁾²⁾。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や自然歴に関する詳細な検討を行った研究は少ない³⁾⁴⁾。

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。本研究ではデータを横断的および縦断的に解析し、既存の評価指標と比較して新規評価法が有用であるかを検討した。

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ため、左右のボタン間を **9.5**往復するのにかかる時間、軌跡、速度を分析した。

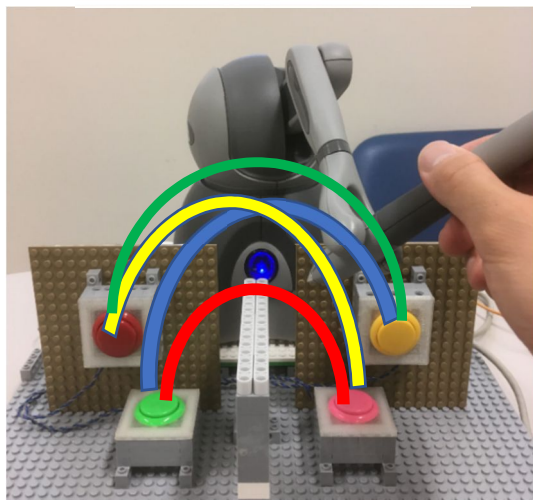


図 1 . Geomagic Touch®を用いた失調測定器

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 (SCA21 例、MJD/SCA36 例、SCA66 例、SCA317 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 例と健康被験者 15 例に対し、12 ヶ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。

いずれのボタン間の運動でも、軌跡長、測定時間、速度のうち、患者群と健常群で最も差が明確だったのは測定時間であった(図 2)。

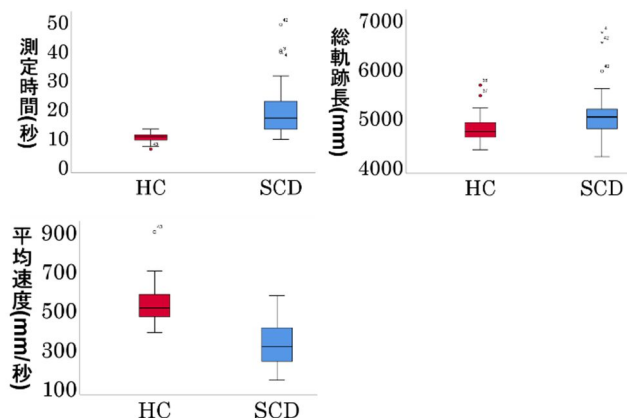


図 2 . 健常群と患者群との比較

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。既存の評価指標との相関をみた結果、測定結果のうち SARA スコアおよび SARA 上肢機能と最も強く相関したのは、速度であった(図 3)。

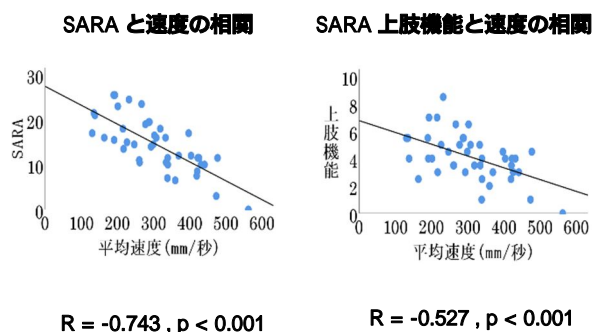


図 3 . SARA スコアと速度との相関

また、検査の信頼性を検討する目的で、6 人の被験者を対象に 1 週間後から 5 週間後に再検査を行い、両検査間での級内相関係数を求めた。測定時間は $R=0.863$, $p=0.12$ 、総軌跡長は $R=0.923$, $p=0.003$ 、速度は $R=0.862$, $p=0.013$ といずれも強い相関を認めた。

経時的な変化に関して、30 名の患者群で 12 ヶ月後に再検したところ、SARA、ICARS、9-

hole peg test、**4.6m** 歩行テストでは有意な変化を認めなかったのに対し、総軌跡長では有意差のある変化を認めた（図 4）。

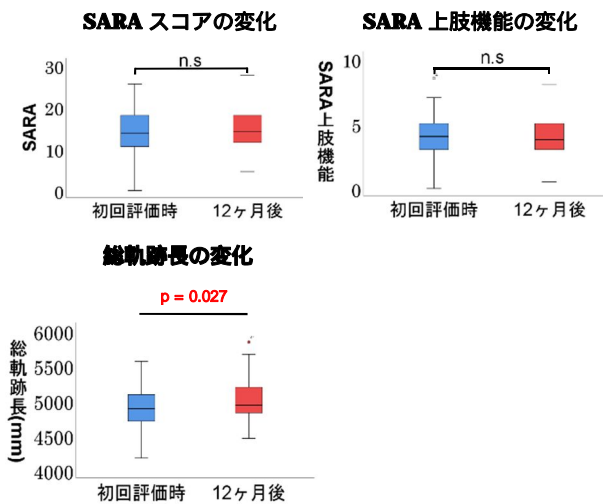


図 4 . 測定結果の経時変化

12 か月の経時変化をもとに、**80%**の検出力のもと **50%**の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。結果、**SARA** スコアでは **2027** 名、**ICARS** では **1768** 名、**9-hole peg test** では **4948** 名であったのに対し、総軌跡長では **113** 名であった（図 5）。

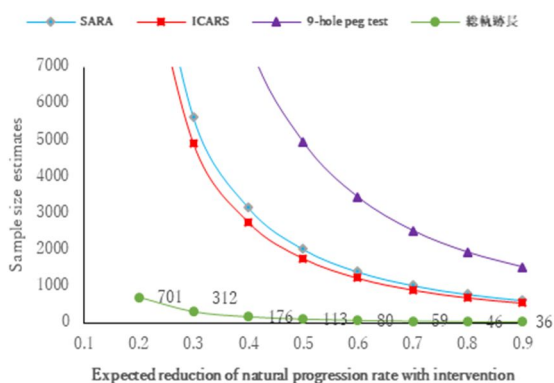


図 5 .12 か月における治療効果を確認するのに必要な症例数

D. 考察

現在脊髄小脳変性症の重症度を評価する際

には **SARA**、**ICARS**、**UMSARS** などの臨床評価尺度が用いられるが、これらの評価尺度の限界として、評価者間・評価者内誤差が生じうる可能性や **3~6** カ月間の限られた試験期間の変化を鋭敏に捉えることができないことが指摘されている。今回我々が開発した失調評価デバイスによる評価では、機械による評価であるため評価者間・評価者内誤差は生じる可能性はなく、また検査の再現性も良好であった。さらに今回の評価法は、従来の指標とは異なり連続変数による評価であるため、**SARA** や **ICARS** では検出できない経時的な微細な変化をとらえることができたと考える。本評価法を利用することで、既存の評価指標と比較して、治療効果を確認するのに必要な症例数を減らすことができ、今後治験における評価指標等への応用も期待できると考えた。

E. 結論

Geomagic Touch®による失調の定量的評価は **SARA** や **ICARS** などの既存の評価指標では反映されない微小な変化を検出する事が可能であり、今後自然歴評価や治療効果判定に有用であると考えられた。

【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) Ashley M. Brouillette, Gülin Öz, Christopher M. Gomez. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia: A Pilot Study. Dis Markers. 2015: 413098.**
- 4) Maas RP, van Gaalen J, Klockgether T, van de Warrenbrug BP. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. Neurology. 2015 7; 85: 96-103.**

3.その他

なし

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) Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Katsuno M. Quantitative analysis of ataxia using a novel evaluation device in the patients with SCD. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 23 日-26 日, 札幌**
- 2) 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

