

特発性小脳失調症患者の全国調査、および3軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的評価

研究分担者：吉田邦広¹⁾、桑原聡²⁾、高橋祐二³⁾、佐々木秀直⁴⁾、水澤英洋³⁾、松嶋聡^{5),6)}

所属 1) 信州大学医学部神経難病学講座、2) 千葉大学医学部神経内科学、3) 国立精神・神経医療研究センター病院、4) 北海道大学大学院神経内科学、5) 信州大学医学部内科学第三講座、6) JA 厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院脳神経内科

研究要旨

本研究班で策定した‘特発性小脳失調症’ (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の診断基準を満たす患者を全国的に集計し、その臨床像、診療実態の調査を行った。2020年1月時点でprobable IDCA患者51名(男性29名、女性22名)の臨床情報を収集した。発症年齢 53.0 ± 12.7 歳、評価時年齢 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間 13.4 ± 6.9 年の患者群であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行98.0%、構音障害78.4%、眼球運動障害56.9%、眼振45.1%に認められた一方、小脳外徴候は海外からsporadic adult-onset ataxia (SAOA)として報告された患者群と比較して総体的に低かった。ただし、本probable IDCA患者群は多系統萎縮症、遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分にはなされていない。今後、IDCA診断基準の改訂に際しての課題として、二次性失調症の鑑別フローチャートをどこまで踏み込んで書き込むか、が上げられる。同時に二次性失調症、特に自己免疫性小脳失調症に対する診断支援体制の構築を図る必要がある。

3軸加速度計を用い、10m歩行における加速度データから得られた、歩行速度・ステップ長・ケイデンス、規則性と対称性、ならびに動揺の程度を基本的な歩行パラメータとして失調性歩行の評価を行った。2019年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群58名と患者群103名(SCA31:24名、SCA6:19名、MSA-C:18名、IDCA(probable例とpossible例の合計):19名、その:23名)であった。また、SCA6:11名、SCA31:15名、MSA-C:16名の時系列データを収集し、最長フォローアップ期間はそれぞれ4.8年、4.9年、2.3年であった。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行を特徴づける主成分を得ることができ、その主成分負荷量と各被験者の歩行パラメータから、失調性歩行の重症度評価法としての主成分得点値を計算が可能となった。また時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。その変化量は歩行速度で1年あたり、SCA6群で -0.02m/s 、SCA31群で -0.04m/s 、MSA-C群で -0.14m/s であった。MSA-C群では他の病型と比して有意に歩行速度の低下は速く、病型間の差異を定量化することができた。歩行機能に注目した自然史の検討はこれまでほとんどなく、基本的な歩行パラメータの平均年次変化量はそのための重要なデータとなり得る。

A. 研究目的

我々は、本研究班において皮質性小脳萎縮症

(cortical cerebellar atrophy, CCA) に代わる臨床的な疾患概念・名称として‘特発性小脳失調症’

(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)を提唱し、その診断基準を作成した¹⁾。本研究の目的はこの診断基準に基づいて IDCA 患者の臨床像や診療実態を明らかにすることである。

並行して、3軸加速度計を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者における失調性歩行の特徴の解明と重症度評価法の開発を行う。

B. 研究方法

IDCA 診断基準¹⁾にて probable IDCA の基準を満たす患者を対象とした。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、Japan Consortium of ATaxias (J-CAT) 事務局に協力を依頼し、J-CAT に登録された孤発性失調症症例の中から probable IDCA に該当する症例を抽出、該当症例の主治医に対して文書にて研究協力を依頼した。本調査のために作成した調査票シートに基づいて主治医より提供された患者の臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は信州大学医倫理委員会による承認を得た(試験番号 4050)。

3軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、10m 歩行における加速度データから、歩行速度・ステップ長・ケイデンスに加えて上下・前後方向の歩行規則性と対称性、ならびに上下・左右・前後方向の動揺の程度を算出した³⁾。初回計測に加え、一部の患者群では約 6 ヶ月ごとに複数回計測データを得た。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行の重症度評価に有用な主成分、ならびにそれをもとにした主成分得点値を得た⁴⁾。時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は信州大学医倫理委員会による承認を得た(試験番号 2667)。

C. 研究結果

2018年6月から IDCA の全国調査を開始した。2020年1月時点で多系統萎縮症が除外された IDCA 候補 112 名が集積され、そのうち probable IDCA 61 名、possible IDCA (罹病期間 5 年未満にて possible と判定された) 18 名がリストアップされた。probable IDCA 61 名のうち J-CAT 登録の 10 名については主治医から本調査研究への協力が得られなかった。なお、J-CAT 登録の孤発例のうち 18 名(約 35%)が遺伝学的検査で陽性(特定の遺伝性病型)と判明し、IDCA から除外された。

結果的に 2020年1月時点で全国から 51 名(男性 29 名、女性 22 名)の probable IDCA 患者の臨床情報が集積された。発症年齢は 53.0 ± 12.7 歳であり、評価時年齢は 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間は 13.4 ± 6.9 年であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行 98.0%、構音障害 78.4%、眼球運動障害 56.9%、眼振 45.1%に認められた。小脳外徴候としては、アキレス腱反射の低下・消失 27.4%、深部感覚障害 17.6%、不随意運動 13.7%、嚥下障害 11.8%、認知症 9.8%、Babinski 徴候陽性 5.9%などであった。また、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)の診断基準を満たさない程度の排尿障害は 9.8%に見られ、起立試験(Schellong 試験)は 25.5%で実施されていた。明らかな舌萎縮、筋力低下、筋強剛、表在感覚低下を認めた患者はいなかった。二次性失調症の鑑別に関しては、甲状腺ホルモンは 70.6%、抗甲状腺抗体は 60.8%の患者で検査され、次いで抗 GAD 抗体、血中ビタミンはともに 37.3%で検査されていた。一方、抗神経細胞抗体は 7.8%、抗グリアジン抗体は 2.0%と検査実施率が低かった。髄液検査は 31.4%で実施されていたが、髄液乳酸・ピルビン酸は 11.8%の実施率にとどまった。

3軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、2019年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群 58 名と患者群 103 名(SCA31: 24 名、SCA6: 19 名、MSA-C: 18 名、IDCA (probable 例と possible 例の合計): 19 名、その他: 23 名)であった。SCA6: 11 名、SCA31: 15 名、MSA-C: 16 名の時系列

データを収集し、最長フォローアップ期間はそれぞれ 4.8 年、4.9 年、2.3 年であった。初回計測データを用いた主成分分析では、健常群のデータからは既報に沿ったパラメータと同様に歩行速度、ステップ長を中心とした主成分、ケイデンスを中心とした主成分、規則性を中心とした主成分、そして対称性を中心とした主成分の 4 つの独立した主成分が得られた⁴⁾。一方、患者群のデータからは 2 つの独立した主成分が得られ、そのうち 1 つの主成分における主成分負荷量と患者群に属する各被験者の歩行パラメータから個別に計算される主成分得点値は、SARA や罹病期間と有意に強い相関を示し、失調性歩行の特徴を表す主成分と考えられた⁴⁾。その主成分負荷量から、歩行速度が低いほど、ステップ長が短いほど、規則性が低いほど、そして動揺性では左右方向の動揺性が相対的に大きいほど、失調性歩行は重度であると評価でき、主成分得点値は連続変数による失調性歩行の重症度評価指標の 1 つになると考えられた。

時系列データについては、フォローアップできた患者群の数から SCA6、SCA31、MSA-C を中心に解析した。各歩行パラメータの初回計測値と、初回計測日からの経過年数を固定効果とし、被験者要因を変量効果とした線形混合モデルを用いて各歩行パラメータの平均年次変化量を推定した。歩行速度は 1 年あたり、SCA6 群で-0.02m/s、SCA31 群で-0.04m/s、MSA-C 群で-0.14m/s であった。MSA-C 群では他の 2 つの病型と比較して有意に歩行速度の変化量は多く、病型ごとの進行速度の差異を表していると考えられた。さらに、SCA6 群では有意なケイデンスの年次変化量が得られた (-1.0 steps/min) のに対し、SCA31 群ではケイデンスの年次変化量は統計学的に有意ではなかった一方、ステップ長の年次変化量は有意であった (-0.02m)。

D. 考察

海外で報告されている sporadic adult-onset ataxia (SAOA) と比較すると²⁾、本調査の probable IDCA 患者では総体的に小脳外徴候の頻度が低く、特に錐体路徴候を伴う頻度が低か

った。すなわち、より純粋な小脳型失調症の患者群であると言える。ただし、本 IDCA 患者群では MSA-C や遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分とは言えない実態が明らかになった。これには実臨床における必然性、検査のアクセシビリティや検査費用などが影響していると思われる。今後、学術的な意味での診断基準の精度向上のためには、二次性失調症の鑑別、特に自己免疫学的な検査をどのように体系づけて診断基準に組み入れるか、また同時にそのための診断支援体制をどのように構築するか、が課題である。

本調査の最も重要な点はある時点での単発的な調査にとどまらず、追跡調査を行ない、随時診断の見直しを図ることにある。特に罹病期間 5 年未満の possible IDCA 患者に対しての追跡調査は必須である。その観点から 2018 年 12 月までに登録された 33 名 (probable IDCA 患者 30 名、possible IDCA 患者 3 名) には文書にて追跡調査依頼を送付した。その結果、罹病期間 37 年の probable IDCA 患者で新たに抗 TPO 抗体異常高値が判明した。また、罹病期間 3 年の possible IDCA 患者 1 名で MSA-C への移行が疑われた。

3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、連続変数を用いた評価指標として主成分得点値は 1 つの評価指標とはなり得るが、SARA よりも鋭敏な評価指標であるかどうかは検証必要である。しかし、これにはかなりまとまった数の患者群における検証が必要であり、平均年次変化量の病型ごとの相違 (SCA6 ではケイデンスが有意に変化するが、SCA31 ではそれほどはっきりした変化ではない) も考えると、そもそも SCA6 と SCA31 の間でさえ、鋭敏さという点のみに主眼を置くと同一の評価指標でよいのかという疑問もある。実際、本研究で得られた失調性歩行を特徴づける主成分においても、主成分負荷量の値をみると cadence の寄与は相対的に低いため、主成分得点値を用いた経時変化を追う際も SCA31 群では比較的直線的な変化を示した一方、SCA6 群では単一のパラメータ、特にケイデンスと比較して主成分得点値の優位性を示すことは困難であった。これらから、主成分

得点値は幅広い運動失調症において、失調性歩行に関する平均的な一定の評価指標となりうる可能性は高いが、各病型に特化したものとは言い難く、目的に応じた評価指標としての性能評価は必要と思われた。一方、本研究で推定した各歩行パラメータの平均年次変化量は、患者群内の各被験者における初回計測データを加味しているため、被験者ごとに異なる身体的な条件や初回測定時点での罹病期間といった条件もある程度調整した上での値と言える。それを踏まえて、例えば歩行速度の平均年次変化量を検討すると、MSA-C 群で有意に低下速度が速く、病型ごとの失調性歩行の進行速度の違いを表現していると考えられた。これまで、自然史研究でも歩行速度をはじめとした歩行機能を直接的に計測した報告は乏しく、今後はこのような視点からの自然史評価も重要と考えられた。本研究で得られた成果はそのために基礎的なデータとなり得ると考えられた。

E. 結論

指定難病として集積された CCA には初期の多系統萎縮症や未検査、未同定の遺伝性失調症や二次性失調症が混在していることは明らかである。今後、さらに IDCA 症例を蓄積するとともに、本調査結果を学会や論文等により公表し、孤発性小脳失調症の診療において IDCA の診断に至るには他疾患の除外が重要であることを啓蒙して行く必要がある。

3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、主成分分析により失調性歩行に特徴的な主成分が得られたことは、多変量として得られる歩行パラメータを統一的に理解し、連続変数を用いた失調性歩行の重症度評価指標となり得る。各種計測パラメータの平均年時変化量は、対象となった疾患群における歩行機能に着目した自然史という点で有用な情報となる。

[参考文献]

- 1) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on

behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sic* 2018; 384: 30-35.

- 2) Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia. *Handb Clin Neurol* 2018; 155: 217-225.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda SI. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015; 2: 9.
- 4) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda SI. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J Neuroeng Rehabil* 2017; 14(1): 37.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 16(2): 518-524, 2017.
- 2) Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje

- neuron axon initial segment. *EMBO J* 36(9):1227-1242, 2017.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017.
 - 4) Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017.
 - 5) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017.
 - 6) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The 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.
 - 7) 吉田邦広. 臨床的に診断されている皮質性小脳萎縮症とは何か (特集 : SCD の最新の治療と研究). *難病と在宅ケア* 24 (9): 17-20, 2018.
 - 8) Hashimoto T, Muralidharan A, Yoshida K, Goto T, Yako T, Baker KB, Vitek JL. Neuronal activity and outcomes from thalamic surgery for spinocerebellar ataxia. *Ann Clin Translation Neurol* 5(1): 52-63, 2018.
 - 9) Yahikozawa H, Miyatake S, Sakai T, Uehara T, Yamada M, Hanyu N, Futatsugi Y, Doi H, Koyano S, Tanaka F, Suzuki A, Matsumoto N, Yoshida K. A Japanese family of spinocerebellar ataxia type 21: clinical and neuropathological studies. *Cerebellum* 17:525-530, 2018.
 - 10) Tsukahara A, Yoshida K, Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M. Effects of gait support in patients with spinocerebellar degeneration by a wearable robot based on synchronization control. *J NeuroEng Rehabil* 15: 84, 2018.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Hashimoto T, Yoshida K, Goto T, Yako T, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL. Comparison of the effect of thalamic DBS/coagulation on tremor and thalamic neuronal activity in spinocerebellar ataxia and essential tremor. 21st INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Vancouver, 2017.6.7.
- 2) Tsukahara A, Yoshida K, Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M. Evaluation of walking smoothness using wearable robotic system curara® for spinocerebellar degeneration patients. 15th International Conference on Rehabilitation Robotics 2017 (ICORR2017), London, 2017.7.19.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. XXIII World

- Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
- 4) Kondo Y, Miyazaki D, Nakamura K, Sato S, Ohara S, Yamaguchi T, Ishikawa M, Wakui K, Kosho T, Fukushima Y, Sekijima Y, Yoshida K. Clinical and molecular analyses on two Japanese families with spinocerebellar ataxia type 23. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 5) Yoshinaga T, Hineno A, Nakamura K, Yamaguchi T, Yoshida K, Kosho T, Sekijima Y. The broad symptoms with genetically identified episodic ataxia type 2 in a family. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 6) Takahashi Y, Ishikawa K, Ugawa Y, Onodera O, Kira J, Kuwabara S, Sasaki H, Sobue G, Takashima H, Takiyama Y, Takeda A, Tsuji S, Nakashima K, Miyai I, Yoshida K, Mizusawa H. Japan Consortium of Ataxias (J-CAT): a cloud-based national registry for degenerative ataxias providing framework for genetic diagnosis and prospective natural history researches. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 7) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第35回日本神経治療学会総会. 大宮, 2017.11.16.
 - 8) 矢彦沢裕之, 宮武聡子, 酒井寿明, 上原剛, 山田光則, 羽生憲直, 二木保博, 土井宏, 児矢野繁, 田中章景, 鈴木厚, 松本直通, 吉田邦広. SCA21 家系の臨床的特徴と病理所見. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.23.
 - 9) Matsushima A, Yoshida K, Genno H. Quantitative measurement of ataxic gait with a triaxial accelerometer: for clinical application. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.23.
 - 10) 吉田邦広. 運動失調症の診察法と補助診断. SCD・MSAの診断と療養指導 (EC-17, 教育コース17). 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.25.
 - 11) 近藤恭史, 佐藤俊一, 大原慎司, 鈴木絵美, 中村勝哉, 宮崎大吾, 山口智美, 石川真澄, 涌井敬子, 古庄知己, 福嶋義光, 関島良樹, 吉田邦広. 新規 PDYN 変異が見出された脊髄小脳変性症 23 型 2 家系の臨床的、細胞生物学的検討. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜, 2018.10.11.
 - 12) 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和. 歩行能力に注目した SCA6, SCA31, MSA-C における経時変化と予後予測. 第36回日本神経治療学会学術集会. 東京, 2018.11.25.
 - 13) Matsushima A, Yoshida K. Statistical models for precise prognosis prediction of gait function in patients with SCA6 and SCA31. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 2019.5.23.
 - 14) 吉田邦広. 神経疾患に対するロボティックウェア curara® の実用化研究. 神経リハビリテーションにおける神経可塑性とその誘導法 (シンポジウム 33). 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 2019.5.25.
 - 15) 松嶋聡, 吉田邦広. 3軸加速度計を用いた SCD 患者の歩行機能予後予測: 非線形数理論モデルによる検討. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜, 2019.11.7.