

主論文の要旨

**Quantitative evaluation of upper limb ataxia in  
spinocerebellar ataxias**

〔 脊髄小脳失調症患者における上肢運動失調の定量的評価法 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

岸本 祥之

## 【緒言】

脊髄小脳失調症 (Spinocerebellar ataxia, SCA) は、運動失調を主症状とする進行性の遺伝性神経変性疾患である。現在有効な治療法や病態修飾療法はないが、様々な治験や臨床試験が実施されている。これらの臨床試験において、疾病の重症度を適切に評価する指標が重要であるが、これまで SCA の運動失調に対する評価法である Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) と International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) は、重症度の変化を鋭敏に検出することができず、また上肢の運動失調評価に関して評価者間で点数が異なりやすいといった問題点があった。そこで本研究では、ペン型センサーデバイスを用いて、上肢の運動失調を定量的に評価するための新規の手法を開発し、検査としての妥当性および信頼性、重症度の変化を鋭敏に検出できるかについて検討した。

## 【対象及び方法】

SCA 患者と健常者を対象に、従来の評価指標である SARA、ICARS、SARA 上肢スコア、ICARS 上肢スコア、9-hole peg test (9HPT) を計測すると同時に、独自の評価デバイスを用いた計測を実施した。同意の得られた被験者には、12 ヶ月後にも同様の評価を実施し、また数名の被験者においては、数週間の間隔をあけて 2 回評価を実施した。ペンの先端に位置する座標を 10 ミリ秒毎に測定できる市販の機器と、4 つのボタンから成る独自の評価デバイスを作成した (図 1A, 図 1B)。被験者には、種々の組み合わせから成る 2 つのボタン間を出来る限り素早く 9.5 往復するように指示し (図 2)、得られたペンの先端に位置する座標から、軌跡長、時間、速度、1 往復毎のパラメーターの変動係数を求めた。また軌跡のゆがみを定量化するために、実際の軌跡に対して、3 種のモデルから成る非線形回帰モデルを用いて最適な近似曲線を作成し、実際の軌跡と近似曲線とのずれに対して平均二乗誤差を用いて数値化した *distortion index* を開発し、計測した。

統計解析には SPSS 25.0J を使用した。SCA と健常者の比較には、カイ二乗検定と対応のない t 検定を使用し、各パラメーターの相関はピアソンの相関係数を用いて評価した。信頼性は、再検査信頼性を級内相関係数 (intraclass correlation coefficients, ICC) の ICC (1,1) を用いて評価した。縦断データの解析では、Standardized response mean (SRM) と adjusted effect size (aES)、サンプルサイズ (検出力 80%、有意水準 5%) を計算した。

## 【結果】

SCA 患者 42 名と健常者 33 名において初回評価を行った。SCA 患者 30 名および健常者 16 名に対しては、12 ヶ月後に 2 回目の評価を実施した。独自の評価デバイスを利用して計測した全ての測定値において、健常群と患者群との間に統計学的な有意差を認めた (表 1)。評価デバイスによる各測定値と年齢・罹病期間・SARA・ICARS・SARA 上肢スコア・ICARS 上肢スコアとの相関を調べたところ、各測定値と年齢に相関はみられず、新規デバイスによる測定値は年齢の影響をうけないことが示唆された。また、

時間・速度・distortion index は罹病期間および従来の評価スコアとの間に相関を認めた。SARA・ICARS と最も強く相関した項目は速度であり、SARA 上肢スコア・ICARS 上肢スコアと最も強く相関した項目は distortion index であった(表 2)。信頼性の検討を目的として、SCA 患者 6 名と健常者 1 名において再テストを実施したところ、変動係数を除きすべての測定値が高い級内相関係数を示したことから(0.842~0.987)、信頼性の高い検査であることが示された。12 ヶ月後の評価では、従来の報告同様に SARA・ICARS では悪化の傾向を示したが、SARA 上肢スコア・ICARS 上肢スコア・9HPT では 12 ヶ月に変化を認めなかった。一方、distortion index は 12 ヶ月で有意な悪化を認め、aES も distortion index B-spline で最高値を示した(表 3)。縦断での結果をもとに臨床試験に必要なサンプルサイズを計算したところ、distortion index は従来の評価指標である SARA・ICARS に比べて、サンプルサイズを約 1/2 に減らすことが可能であった。

### 【考察】

今回独自の評価デバイスを用いて計測した測定値のうち、測定障害や運動分解を反映していると考えられる distortion index は、SARA 上肢スコアや ICARS 上肢スコアと最も強く相関し、経時的な変化も最も鋭敏であった。一方、速度は全体の重症度を反映する SARA・ICARS と最も強く相関したが、12 ヶ月後には悪化を認めなかった。SCA 患者では症状の悪化とともに動作時間が延長するが、運動分解による動作の正確性も増悪する。digitizer 上に表示された 2 つの連続する三角波のモデル線上をペンでなぞった際の軌跡のずれと、作業時間を同時に測定した際に、作業時間より軌跡のずれの方がより重症度と相関をした既報告にも示されている通り、指先動作のずれは、ペンの長さに依存して先端の位置座標に影響するため、速度の変化より distortion index の変化が鋭敏であったと考えられる。さらなる原因としては、被験者に対してより素早くペンの先端を往復するように指示したことが考えられる。軌跡の正確性を犠牲にしても、素早くペンを動かすことを意識したことにより、速度の変化よりも軌跡のゆがみの指標である distortion index の変化が上回る結果に至ったと考えられた。

### 【結語】

SCA 患者における上肢の運動失調を定量的に評価する新規の手法を開発した。今回開発した distortion index は、従来の上肢に対する運動失調評価スケールとよく相関し、信頼性が高いばかりでなく、従来の評価指標よりも鋭敏に疾病の重症度変化を検出することが可能であった。Distortion index を用いた定量的評価は、SARA や ICARS よりも少ないサンプルサイズで臨床試験を実施することができることから、SCA 患者における上肢の運動失調に対し有用な指標である。