

# 脊髄小脳失調症患者の上肢運動失調の定量的評価法の開発

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野雅央教授、岸本祥之客員研究者（筆頭研究者）、同・ヘルスケア情報科学実社会情報健康医療学の中柘昌弘准教授、愛知工科大学工学部電子ロボット工学科の永野佳孝教授、名古屋工業大学大学院の藤本英雄名誉教授らの研究グループは、神経難病の遺伝性脊髄小脳失調症（SCA）について、独自のデバイスを用いて上肢の運動失調を評価する新規の手法を開発し、従来の指標より鋭敏に病気の重症度を評価できることを明らかにしました。

SCAは、脳のうちバランス制御などに関わる小脳などが変性する（弱る）ために、運動失調<sup>※1</sup>と呼ばれる症状が進行する遺伝性の難治性疾患です。一般的に成人期に症状がでることが多く、進行は緩徐です。現在SCAの病気の進行を抑える治療法はありませんが、いくつかの臨床試験が行われています。これらの臨床試験において、病気の重症度を鋭敏に反映する生物学的指標（バイオマーカー）<sup>※2</sup>が必要不可欠ですが、SCAにおいてはバイオマーカーが未確立です。

勝野教授らの研究チームは、独自のデバイスを用いて上肢の運動を測定・解析し、新規の指標としてDistortion Index（ゆがみを評価するスコア）を開発しました。Distortion Indexは健常者と比較して、SCA患者で明らかに高値であること、上肢の運動失調の従来の評価指標であるSARA上肢スコア<sup>※3</sup>、ICARS上肢スコア<sup>※4</sup>とも相関していることを見出しました。また、検査の信頼性の確認目的に再検査法<sup>※5</sup>を実施したところ、Distortion Indexは非常に高い再現性を示しました。さらに経時的変化を解析したところ、Distortion Indexは従来の評価指標では捉えることのできない、軽微な悪化を捉えることができることが分かりました。

本研究の結果から、Distortion IndexはSCAの臨床試験などで活躍可能なバイオマーカーであると考えられます。米国科学雑誌「Annals of Clinical and Translational Neurology」（2022年3月16日付の電子版）に掲載されます。

## ポイント

- 脊髄小脳失調症（SCA）は緩徐進行性であるが治療法のない遺伝性の神経難病である。
- SCAの病気の重症度を評価する半定量的な評価スケールが幅広く用いられているが、その鋭敏さには限界がある。
- 本研究では、独自のデバイスを用いてSCAの重症度を定量的に評価するDistortion Indexを開発した。
- Distortion IndexはSCAの重症度を鋭敏に評価できる指標で、SCAの臨床試験に応用可能なバイオマーカーである。

## 1. 背景

脊髄小脳失調症（SCA）は、運動失調が緩徐に進行する遺伝性の神経難病です。現在 SCA の病気の進行を抑制する治療法はありません。SCA の治療法開発が難航している背景には、SCA における病状の進行や、治療法の効果を見定めるための指標が未確立であることがあげられます。現在 SCA の重症度の評価は SARA、ICARS といった半定量的な評価スケールが用いられますが、これらの指標は病気の進行に伴う軽微な変化を捉えるのには不十分であり、また評価者によって評価が異なる場合もあります。そのため、SCA の臨床試験を行ううえで、信頼性が高く、重症度を鋭敏に捉える事ができるバイオマーカーの重要性が高まっています。

## 2. 研究成果

本研究では、10m 秒毎にペンの先端の位置座標が測定可能である市販の機器と、4つのボタンから成る独自の失調評価デバイスを作成し（図 1A）、異なる2つのボタン間を出来る限り素早く9.5往復する際のペンの先端の位置座標（図 1B）を測定・解析しました。得られた位置座標を利用して近似曲線を作成し、実際の軌跡と近似曲線との間のずれを、平均二乗誤差<sup>※6</sup>を用いて算出し、Distortion Index と定義しました。

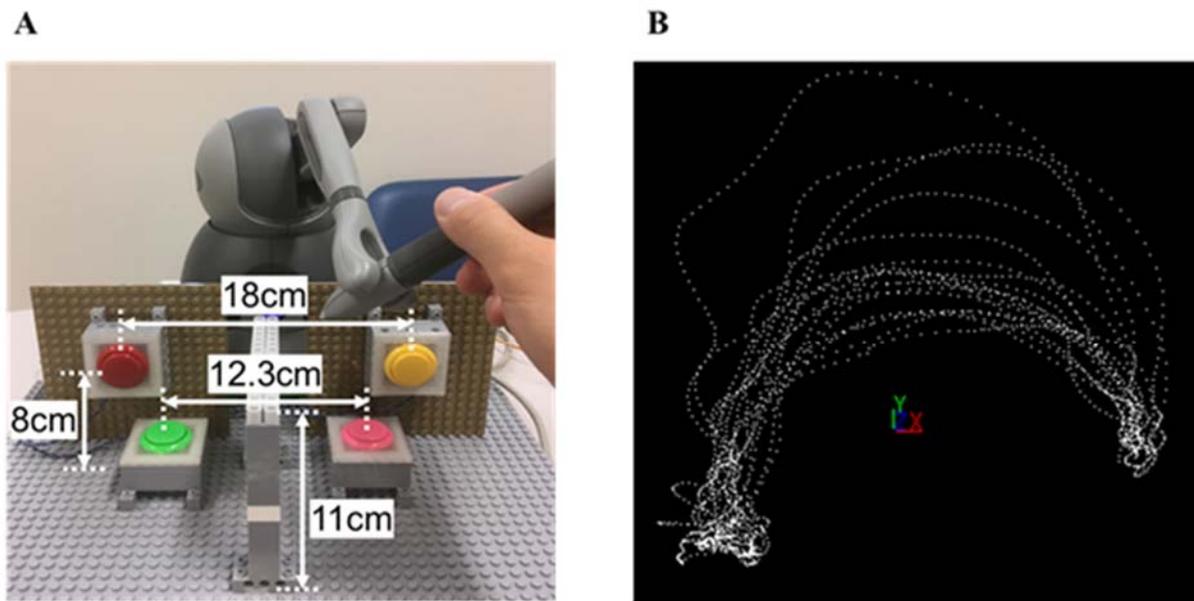


図 1 失調評価デバイスとペンの先端の位置座標の3次元上プロット図

SCA 患者では健常者と比較して、Distortion Index の数値が明らかに高い値を示しました（図 2A）。Distortion Index が上肢の運動失調を評価する上で妥当な検査かどうかを調べるために、Distortion Index と従来の評価指標である SARA 上肢スコアとの関係を調べたところ、Distortion Index は SARA 上肢スコアと強い相関を認めました（図 2B）。

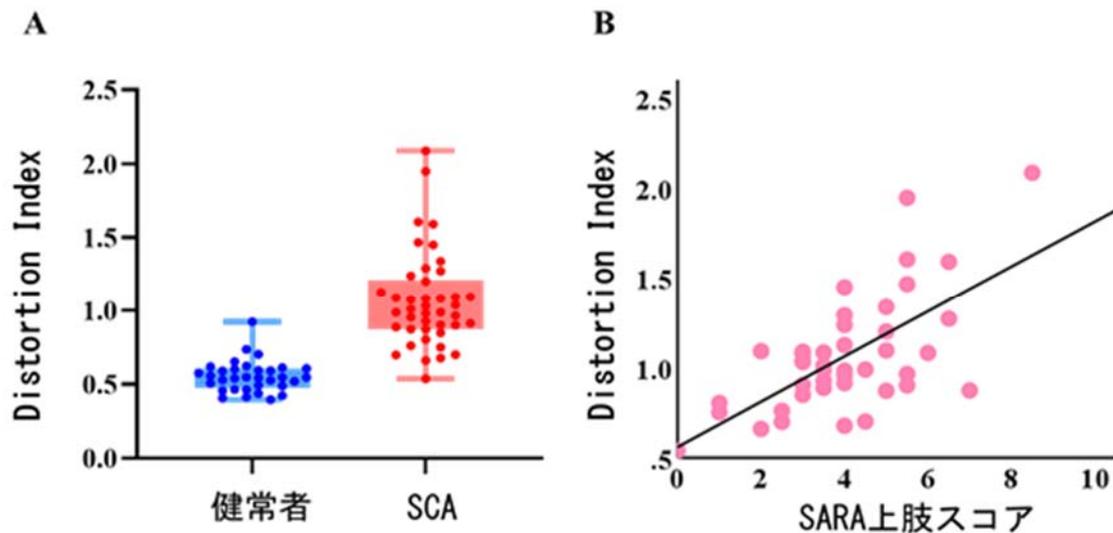


図2 Distortion Indexの健常者とSCA患者との比較、SARA上肢スコアとの関係

次に、Distortion Index の検査の信頼性の確認目的に再検査法を実施したところ、検者内信頼性<sup>※7</sup>を示す級内相関係数<sup>※8</sup>は、非常に高い値を示し、Distortion Index は再現性の高い検査であることが判明しました。

さらに、Distortion Index が病状の進行を鋭敏に反映するかを評価するため、初回と 12 ヶ月後に Distortion Index、SARA、ICARS を同時に評価したところ、Distortion Index は従来の指標と比較して 12 ヶ月で明確な悪化を示しました。これは臨床試験を実施する際に必要となる患者数（サンプルサイズ）<sup>※9</sup>を、Distortion Index では従来の指標よりも少なくできることを意味します（図 3）。

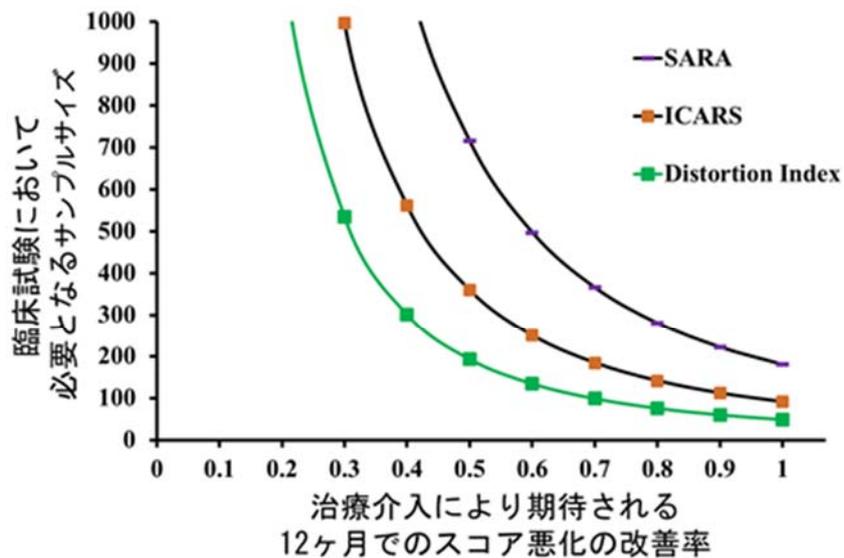


図 3. サンプルサイズ

### 3. 今後の展開

本研究の結果から、Distortion Index は信頼性が高く、SCA 患者の上肢の運動失調の重症度を鋭敏に反映するバイオマーカーである可能性が示唆されました。今後は Distortion Index が SCA の臨床試験の評価項目として応用可能であるかを検証していきたいと思ひます。

#### 4. 用語説明

※1 運動失調：運動失調とは、目的の運動に関係する様々な動きの協調性が悪くなるため、それを円滑にできなくなる病態を指します。運動失調の代表的な症状は、起立・歩行時のふらつきです。手の巧緻（細かな）動作や呂律も障害されます。

※2 バイオマーカー：特定の病気の診断や、個々の患者についての重症度、治療に対する効果を反映するような客観的な指標のことです。

※3 SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)：小脳性運動失調の評価法として開発され、歩行、立位、座位、言語障害、指追いつ験、鼻指試験、手の回内回外運動、踵すね試験の全8項目で構成される合計40点の評価尺度です。点数が高いほど重症であることが示唆され、多くの治験や臨床研究において小脳性運動失調の重症度の変化を表す指標として使用されています。このうち、指追いつ験、鼻指試験、手の回内回外運動の3項目で構成される合計12点の評価尺度をSARA上肢スコアと呼びます。

※4 ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)：SARAより以前に小脳性運動失調の評価法として開発され、姿勢、歩行障害、四肢運動失調、構音障害、および眼球運動障害の19項目で構成される合計100点の評価尺度です。点数が高いほど重症であることが示唆されます。このうち、上肢の運動失調に関する5項目で構成される合計36点の評価尺度をICARS上肢スコアと呼びます。

※5 再検査法：テストの信頼性を評価することを目的に、同じテストを、間隔を置いて同じ対象者に2度行うことです。2度のテストの得点間の相関が高ければ信頼性の高い検査であるということが示唆されます。

※6 平均二乗誤差：実際の値とモデルによる予測した値との誤差の平均値を表します。値が高いほど、予測した値と実際の値がずれていることが示唆されます。

※7 検者内信頼性：一人の検者が検査・測定を複数回繰り返したときの信頼性（精度、再現性）を意味します。検査・測定を繰り返したときに値がどれくらい一致するか、一人の検者自身による一貫性およびバラツキを表す指標になります。

※8 級内相関係数：ある測定の検者間または検者内信頼性の指標として用いられるのが、級内相関係数 (ICC : Intraclass correlation coefficients) です。0~1の値をとり値が1に近い程、信頼性が高いことが示唆されます。

※9 サンプルサイズ：臨床試験においては被験者の数を意味します。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Annals of Clinical and Translational Neurology

論文タイトル：Quantitative evaluation of upper limb ataxia in spinocerebellar ataxias

著者：Yoshiyuki Kishimoto<sup>1</sup>, Atsushi Hashizume<sup>1,2</sup>, Yuta Imai<sup>3</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>4</sup>, Shinichiro Yamada<sup>1</sup>, Daisuke Ito<sup>1</sup>, Ryota Torii<sup>1</sup>, Yoshitaka Nagano<sup>5</sup>, Hideo Fujimoto<sup>6</sup>, and Masahisa Katsuno<sup>1</sup>

所属：

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>3</sup>Department of Basic Medicinal Sciences, Nagoya University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>5</sup>Department of Electronic Robot Engineering, Aichi University of Technology, Gamagori, Japan

<sup>6</sup>Department of Computer Science and Engineering, Nagoya Institute of Technology Graduate School of Engineering, Nagoya, Japan

DOI : 10.1002/acn3.51528

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ann\\_220314en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ann_220314en.pdf)