

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 徳永 純  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 579 号  
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 iPad®を用いた小脳性運動失調の定量評価法

論文審査委員 主査 教授 五十嵐 博中  
副査 教授 藤井 幸彦  
副査 教授 西澤 正豊

### 博士論文の要旨

【背景と目的】 脊髄小脳変性症 (SCD) は、緩徐進行性の小脳性運動失調を中核症状とする神経変性疾患である。SCD に対し多くの臨床試験が試みられてきたが、成功例は稀である。臨床試験が成功しない大きな要因として、既存の小脳性運動失調の評価法に内在する問題が指摘されている。現在、国際的に広く使用されている小脳性運動失調の評価尺度 SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) は、簡便で脊髄小脳変性症の病期とよく相関し、臨床重症度を評価する上では優れた評価法である。しかし、数ヶ月という期間の限られた臨床試験を想定した場合、SCD のわずかな症状の変化を捉えるには鋭敏性に乏しく、評価者内・評価者間誤差が生じやすい等の欠点がある。臨床試験を成功させるためには、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量的評価法の開発が不可欠である。本研究では、小脳性運動失調を定量評価する新しいシステム “iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia)” を独自に開発し、その有用性を検証した。

【対象と方法】 等速移動する視標を手指で追跡する 2 種 (等速直線反復運動, 等速曲線反復運動) の視標追跡課題プログラムを iPad (Apple 社) に実装した。指と視標の距離 (空間的ずれ), 指の速度, 加速度を測定し, 変動係数を算出した。また, 1 分間の検査を 20 秒ごと 3 つの時間に区分し, 推移を解析した。対象は健常群 11 例, SCD 患者群 45 例。同時に SARA を評価し, 既存の小脳性運動失調の定量評価法として重心動揺検査, Timed Up and Go Test (TUGT) も実施した。新潟大学臨床倫理委員会の承認を受けた後, 各被験者から同意を得て行った。

【結果】 1. 現行の標準的評価法 (SARA) との相関: 等速直線反復運動および等速曲線反復運動の視標追跡課題において, 「速度の変動係数」が従来の臨床重症度 SARA と高い正の相関を示した ( $r=0.623$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.795$ ,  $p<0.001$ )。速度の変動係数は, 空間的ずれの平均値および変動係数より高い相関を示した。また, 従来の定量評価法である重心動揺検査や TUGT の測定値に比べて重症度と高く相関した。2. 継時的変化の検討: 4-9 週後に 2 度目の検査を実施した 7 例 (MSA 1 例, CCA 3 例, MJD 3 例) について等速直線運動の速度変動係数の経時的変化を解析した。CCA3 例の 8 週換算の変動係数の上昇は  $0.007 \pm 0.278$ , 平均変化率は  $1.9 \pm 6.7\%$  の上昇となった。MJD 3 例では上昇は  $0.003 \pm 0.040$  であり, 平均変化率は  $1.1 \pm 7.9\%$  の上昇であった。3. 運動学習の検討: 等速直線運動の 1 分間の検査を 20 秒ごと 3 つの時間に区分し,

推移を解析した。一元配置分散分析の結果、いずれの群でも、群間に有意差を認めた。群間比較では、疾患群では第1区間と第3区間 ( $p = 0.036$ ) の間で、健常群では第1区間と第3区間 ( $p = 0.021$ )、第2区間と第3区間 ( $p=0.006$ ) で有意差を認めた。次に健常群と疾患群の学習効率に差があるかどうかを検討するため、第1区間と第3区間で学習効率を算出した。学習効率は健常群 ( $0.144 \pm 0.139$ )、疾患群 ( $0.046 \pm 0.136$ ) となり、有意差を認めた ( $p=0.038$ )。

【考察】 運動分解や測定過大といった小脳症候の本態は筋活動の時間的パターン生成の異常、すなわち時間測定異常であり、多くの先行研究で時間測定異常の検出が小脳性運動失調の評価に重要であることが示されている。本研究の視標追跡課題においても、時間測定異常を反映すると考えられる速度の変動係数が現行の評価法 SARA を用いた重症度と強く相関することを明らかにした。iPatax の測定値は、従来の定量評価法に比べても SARA と高い相関を示した。本方法は上肢のみで評価できるうえ、従来の方法では正確な評価が難しかった歩行が困難な重症例でも相関を維持し、定量化が可能である。理論的には評価者による変動が介在する余地がなく、安価な iPad を用いるために汎用性も高い。4-9 週の間隔で実施した経時的变化の検討では、本検査法が極めて安定しており、かつ変性疾患特有のわずかな症状の悪化を捉えられる可能性が示唆された。さらに、1 分間の検査の中で速度の変動係数の経時的变化を解析することにより、運動学習の定量が可能であることを示した。以上より、iPatax は鋭敏性および安定性に優れ、安価で簡便に実施でき、小脳性運動失調の定量的評価法として優れていると考えられた。さらに、単なる運動遂行能力の定量化に留まらず、時間測定異常や運動学習の異常など小脳機能の障害をより直接的に検出できる可能性が期待できる。

#### 審査結果の要旨

小脳性運動失調の進行度を客観的かつ簡便に判定する測定法を作成するという目的の元、著者らは iPad 上で上肢のみを用い、かつ数分間で進行度を測定できるプログラム iPATAx を作成し、現在一般的に用いられている face to face による小脳失調の臨床重症度測定法 (SARA) との比較検討を行った。

健常者および小脳失調患者を対象とした解析により、iPATAx 上における等速直線反復運動および等速曲線反復運動の指標追跡課題において、速度の変動係数が SARA と高く相関した。

iPatax は鋭敏性および安定性に優れ、安価で簡便に実施でき、小脳性運動失調の定量的評価法として優れていると考えられた。さらに、単なる運動遂行能力の定量化に留まらず、時間測定異常や運動学習の異常など小脳機能の障害をより直接的に検出できる可能性が期待できると考えられ、神経内科臨床に寄与すること大である。よって本論文は博士課程審査に用いる論文として妥当であると判断した。