

iPad®を用いた小脳性運動失調の定量評価法

徳 永 純

新潟大学医歯学総合研究科分子細胞医学専攻（神経内科学）

（主任：西澤正豊教授）

Quantitative Assessment of Motor Coordination of Ataxia by iPad®

Jun TOKUNAGA

Department of neurology,

Graduate School of Medicine Niigata University

(Director: Prof. Masatoyo NISHIZAWA)

要 旨

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、簡便かつ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、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。脊髄小脳変性症の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。iPatax は等速移動する視標を手指で追跡する視標追跡課題プログラムを iPad® (Apple 社) に実装したもので、指と視標の距離（空間的ずれ）、指の速度、加速度の測定値から上肢運動機能を簡便に評価することができる。健常者および小脳失調症患者を対象とした解析により、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 と非常に高い正の相関を示すことを明らかにした。速度の変動係数は、従来の定量評価法である重心動揺検査や Timed up and go test に比べて臨床重症度と高く相関し、経時の変化の解析において変性疾患特有の緩徐な進行を捉えられた。運動学習の評価では、速度の変動係数が 1 分間の検査の後半ほど改善し、その運動学習効率は患者群では低下しており、運動学習も定量的に評価できる可能性が示唆された。iPatax は安価で簡便に実施でき、小脳性運動失調を定量的に評価する方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。

キーワード：iPatax, 小脳性運動失調, 小脳機能評価法, 臨床試験, 運動学習

緒 言

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, 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、本邦の有病者数は約34,000人と推定されている¹⁾。多くは成人期に発症して進行性の神経障害を呈するが、有効な病態抑止療法は未だない。SCD に対してこれまで多くの臨床試験が行われてきたが、有効性を示した成功例は極めて少ない。臨床試験が成功しない大きな要因のひとつに、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²⁾。

小脳性運動失調の評価法として現在、国際的に SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) が広く用いられている。SARA は、評価者が被験者の運動遂行能力を立位、歩行、構音障害や鼻指試験、踵すね試験といった全8項目に分けて観察し、半定量的に40点満点で評価する方法である。特別な機器を使わず簡便に評価できるうえ、SCDの病期とよく相関し、重症度評価の点では優れた尺度である³⁾。

しかし、SARAは臨床試験に用いる場合、次の様な欠点がある。まずカテゴリー変数(不連続変数)による評価であるため、1点の重み付け(比重)が均等でない。また、評価者間・評価者内のわずかな誤差にも大きく影響されてしまい、安定性に問題がある。さらに、SCDのSARA年間変化率は40点満点中1.1-2.1点に過ぎず、数ヶ月の限られた期間で結果を出す必要のある実際の臨床試験では鋭敏性を欠く⁴⁾⁵⁾。加えて、神経変性疾患において、病態の進行を抑止できる薬剤が、必ずしも臨床症状も顕著に改善するとは限らない。病態抑止薬の効果を示すには、SARAで1程度の僅かな症状の進行をより鋭敏に捉える評価法が不可欠となる。

臨床的に応用可能な小脳性運動失調の評価法に

は、SARA以外にもInternational Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)、Timed Up and Go Test (TUGT)、6-Minute Walk Test (6MWT)、9-Hole Peg Test (9HPT)、重心動揺検査、眼振図といった検査がある。重症度の評価では一定の有用性があるがSARAの欠点を十分に補えるものではない。

一方で、基礎医学の分野でも定量化が試みられてきた。小脳性運動失調の定量的評価法のひとつとして、画面に表示される視標を上肢で追跡する視標追跡課題が用いられ、検討が重ねられてきた。しかし、軌跡の入力などに特別な装置を必要とし⁶⁾⁷⁾、そのままでは日常臨床への応用は難しかった。この課題を克服するには、緻密な連続変数による定量的な評価法の確立が不可欠である。加えて、評価者がだれであっても診察室で簡単に実施でき、誤差が少なく、汎用性の高い検査でなければならない。さらには、単なる運動遂行能力の定量化に留まらず、小脳機能をより直接的に反映した評価法が望ましい。本研究では、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量評価法を開発することを目的に、すでに基礎的な研究において検討が重ねられてきた上肢の視標追跡課題プログラムをタブレット端末iPad® (Apple社)に実装し、簡便に実施できる評価法を開発した。

対象と方法

視標追跡法による等直線反復運動試験(図1A-C)は、直線上(15cm長)を等速(5cm/秒)で反復移動する視標を提示し、被験者に利き手手指で1分間追跡させた。視標と指の距離(空間的ずれ)、速度、加速度を0.03秒ごとに測定し、変動係数(CV:母集団の標準偏差/平均値)を算出した。等速曲線反復運動試験(図1D)は、直径10cmの円周上を等速(1周/6秒)で反復移動す

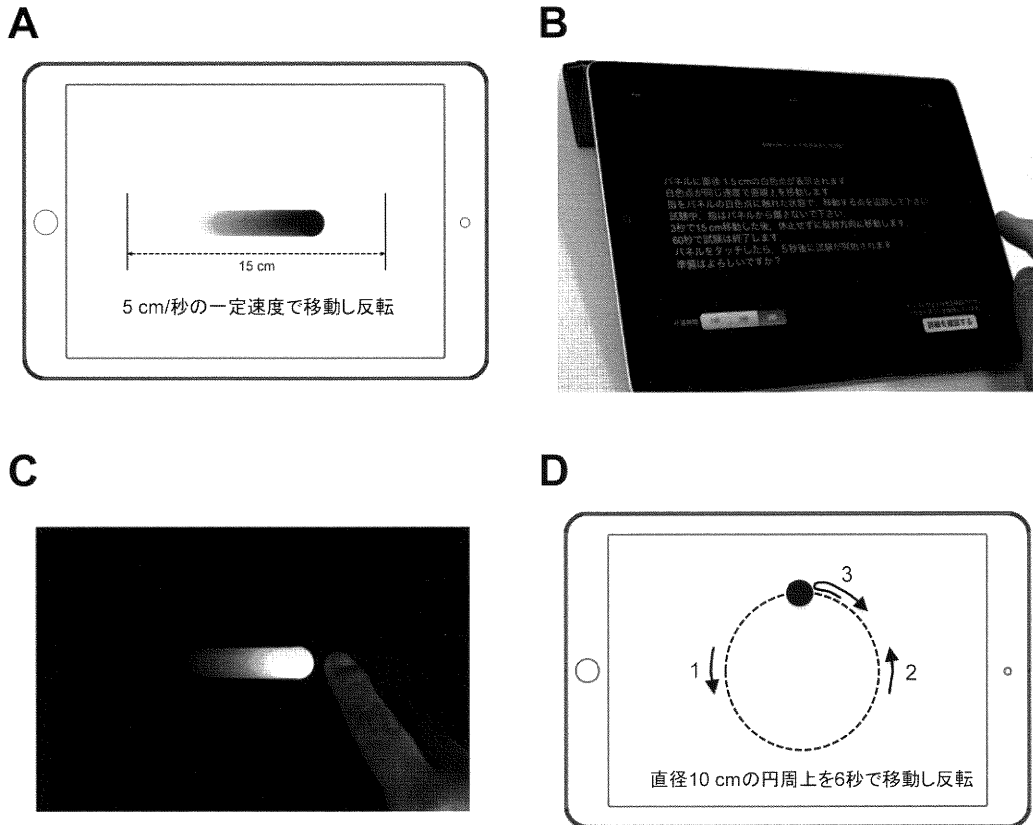


図1 iPatax 検査の実際

- A) 視標追跡法による等速直線反復運動. iPad® 画面に直径 1.5 cm の点が表示され、15 cm の直線上を等速度 5 cm/秒で往復する。
- B) 視標追跡法による等速直線反復運動検査の検査説明と条件設定画面. 独自のアイコンをクリックすると本画面が表示される。
- C) 検査中のイメージ. 利き手手指でできるだけ視標の直上を追うように指示する。
- D) 視標追跡法による等速曲線反復運動. iPad® 画面に直径 1.5 cm の点が表示され、直径 10 cm の円周上を 6 秒で往復する。

る視標を利き手手指で 1 分間追跡させ、同様の項目を測定した。これらの測定と計算は、iPad® に実装した iOS6.0 上で作動する検査プログラムが行った。本検査システムを“iPatax (iPad® Application for Evaluating Ataxia, 多機能携帯端末 iPad® を用いた小脳性運動失調評価アプリケーション)”と命名し iOS Developer Program に登録した。

仮説として、小脳性運動失調は安定しており、課題を実施する 1 分間では個人の失調症状に変動

はないとした。一方、実際の小脳性運動失調症状では、時に極めて大きな変動が混入し、評価上の問題となることがある。このような突発的な運動の混入による影響を除外するために、等速直線反復運動を 3 区間に分割し、この 3 区間の成績の変動が極めて大きい場合、解析から除外した。

具体的には、変動が大きい課題開始 3 秒間は解析から除外し、以後の区間を、P1：3 秒から 20 秒未満、P2：20 秒以上 40 秒未満、P3：40 秒以

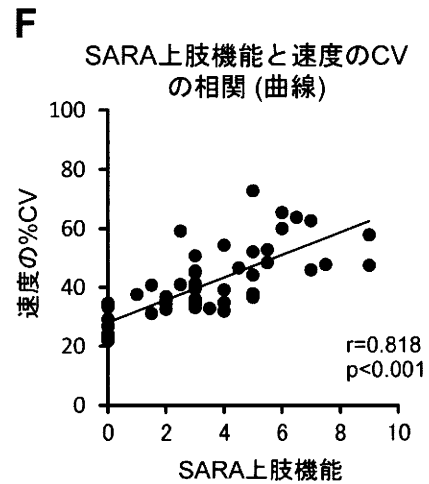
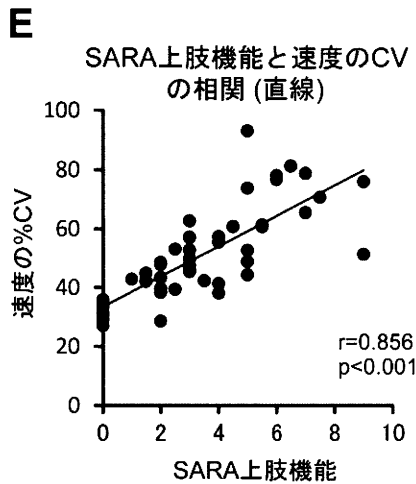
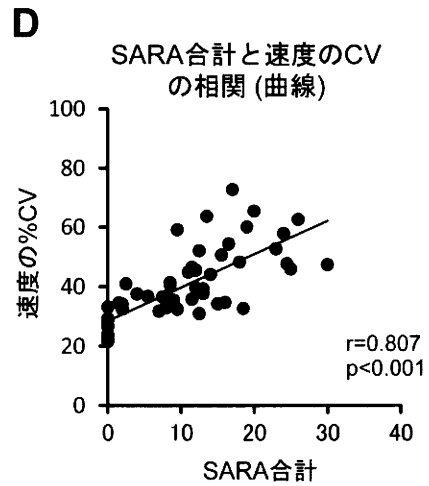
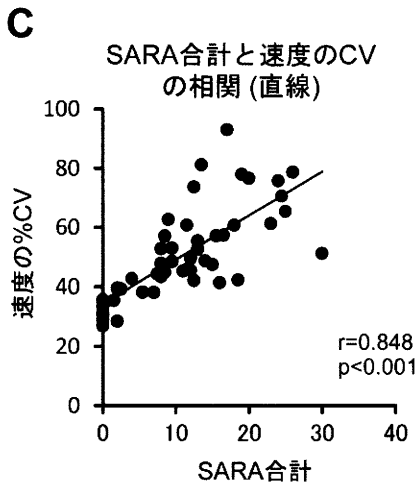
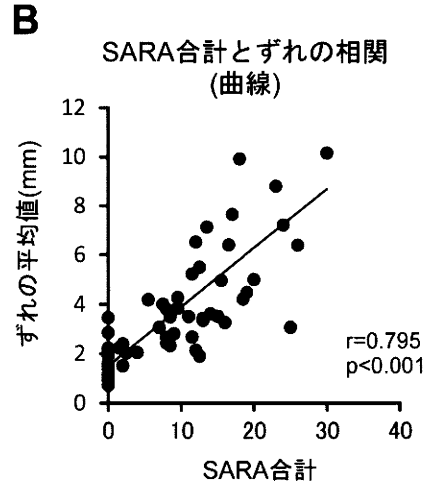
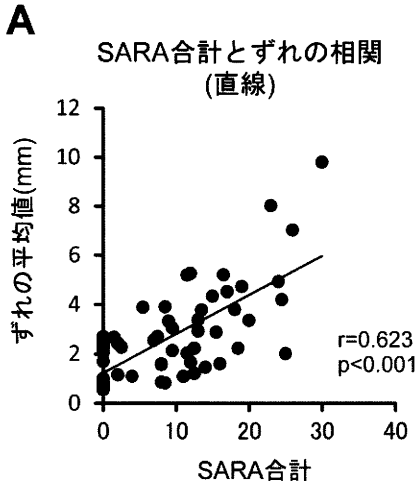


図2 iPatax 検査と SARA の相関

- A) SARA 合計と等速直線反復運動における視標と指の距離（空間的ずれ）の平均値との間に一定の正の相関を認める。
- B) SARA 合計と等速曲線反復運動における視標と空間的ずれの平均値の間に比較的高い正の相関を認める。
- C) SARA 合計と等速直線反復運動における速度の変動係数と間に高度の正の相関を認める。
- D) SARA 合計と等速曲線反復運動における速度の変動係数と間に比較的高度の正の相関を認める。
- E) SARA 上肢機能項目（鼻指試験，指追い試験，回内回外試験）と等速直線反復運動における速度の変動係数と間にも高度の正の相関を認める。
- F) SARA 上肢機能項目と等速曲線反復運動における速度の変動係数の間にも高度の正の相関を認める。
- r は Spearman の相関係数を示す。

上 60 秒以下の 3 区間に分割して各区間の変動係数 (CV_{P1} , CV_{P2} , CV_{P3}) を算出した。これらの値から、その課題施行時の変動係数 (tCV) を計算した [$tCV = \text{標準偏差} (CV_{P1}, CV_{P2}, CV_{P3}) / \text{平均値} (CV_{P1}, CV_{P2}, CV_{P3})$]。健常群 11 例から得られた tCV 値の平均値 $\pm 2SD$ を超えた tCV 値を示した測定結果を除外した。また結果の解析には CV_{P1} , CV_{P2} , CV_{P3} の中央値を用いた。学習効率は $\Delta CV_{P1-P3} = (CV_{P1} - CV_{P3}) / CV_{P1}$ にて算出した。

対象は健常群 11 例（男性 7 例，女性 4 例，平均年齢は 30.0 歳），小脳性運動失調症患者群 56 例で，疾患群のうち，先の方法で等速直線反復運動の解析の対象としたのは 44 例（男性 22 例，女性 22 例，平均年齢 56.2 歳）であった。以後，すべての解析はこの 44 例で行った。患者群の内訳は多系統萎縮症小脳型 (MSA-C) 7 例，皮質性小脳萎縮症 (CCA) 10 例，マシヤド・ジョセフ病 (MJD) 16 例，脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) 3 例，脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) 1 例，他の失調症 7 例。同一例の経時的変化を捉えるため，疾患群 7 例で 4-9 週後に再検し，2 時点の経時的変化を解析した。発症年齢や罹病期間に加え，遺伝子診断を受けている MJD, SCA6 については，原因遺伝子中の CAG 繰り返し配列数を得た。

新潟大学医歯学総合病院の外来及び病棟で実施した。同時に SARA を評価し，既存の小脳失調の定量評価法として小脳性運動失調との相関が報告されている重心動揺検査（閉脚直立して 60 秒間の足圧中心の動きを記録し解析する静的平衡機能

検査，アニマ社製重心動揺計を使用），TUGT（椅子から起立し往復 6 メートル歩いて着席するまでの時間を計測する）も実施した。

統計解析には SPSS ver.12.0 を使用した。相関関係の解析には Spearman の順位相関係数を使用，運動学習の解析では反復測定一元配置分散分析後に Bonferroni 検定を実施した。学習効率の 2 群間比較では，t 検定を行った。学内倫理委員会の承認を受け，被験者から書面での同意を得た上で実施した。

結 果

1. 現行の標準的評価法 (SARA) との相関

小脳性運動失調の重症度を反映する変数を明らかにするために，現在の標準的評価法である SARA との相関を解析した。等速直線反復運動，等速曲線反復運動において，視標と指の距離（空間的ずれ）の平均値，空間的ずれの変動係数，速度の変動係数，加速度の変動係数と SARA 合計との相関を各々検討した。このうち空間的ずれの平均値，速度の変動係数が各々 SARA 合計と有意に相関した。空間的ずれの変動係数については，等速直線運動にて相関係数 $r = 0.623$, $p < 0.001$ (図 2A)，等速曲線運動にて相関係数 $r = 0.795$, $p < 0.001$ (図 2B) であった。一方，速度の変動係数は等速直線運動にて相関係数 $r = 0.848$, $p < 0.001$ (図 2C)，等速曲線運動にて相関係数 $r = 0.807$, $p < 0.001$ (図 2D) と，空間的ずれよりも

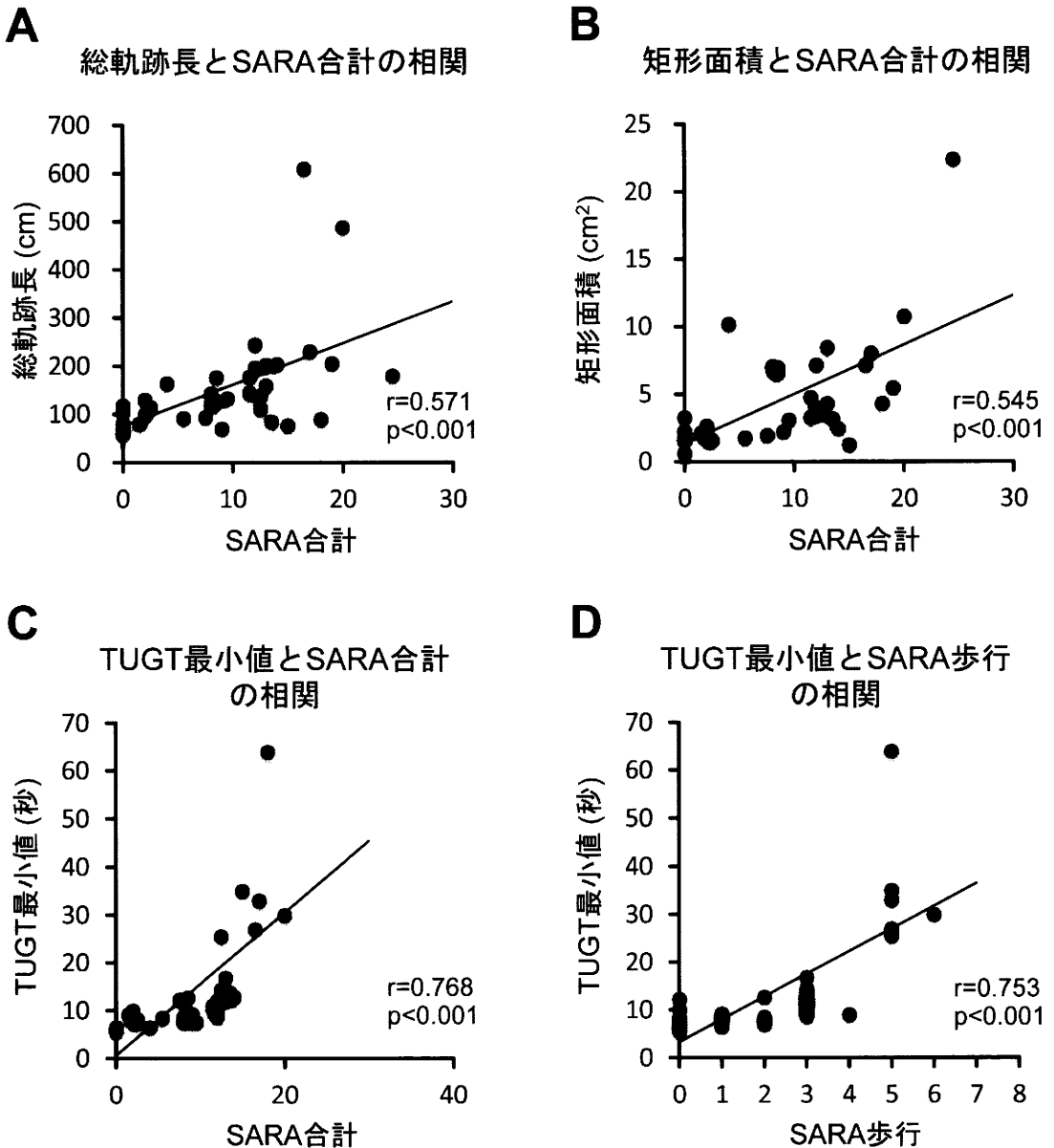


図3 従来の定量評価法とSARAとの相関

- A) SARA合計と重心動揺検査総軌跡長の間には正の相関を認める。
 B) SARA合計と重心動揺検査矩形面積の間にも正の相関を認める。
 C) SARA合計とTUGT (Timed Up and Go Test) 最小値の間には正の相関を認める。
 D) SARA上肢機能項目とTUGT最小値の間にも正の相関を認める。rはSpearmanの相関係数を示す。

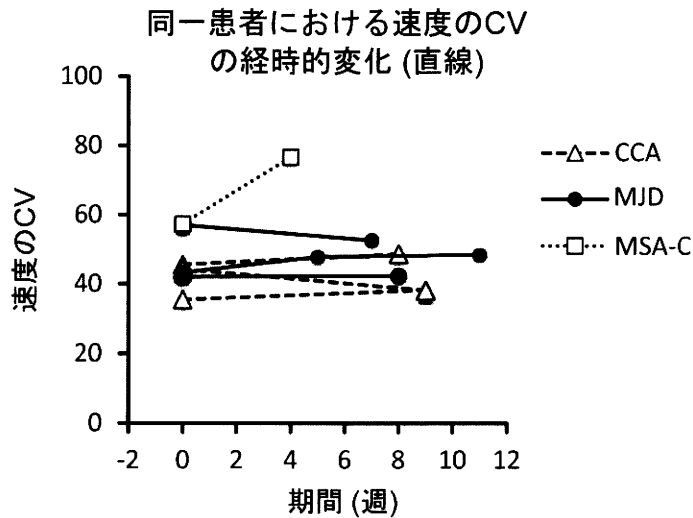


図4 同一患者における速度の変動係数の経時的変化

初回から4-11週以内に2回以上の検査を実施した7例(多系統萎縮症小脳型MSA-C 1例, 皮質性小脳萎縮症CCA 3例, マシヤド・ジョセフ病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示した。

高い相関を示した。また, SARAのうち上肢の機能を評価する3項目(鼻指試験, 指追いつ験, 手の回内・回外試験)の合計(SARA上肢機能)に限定すると, 等速直線運動が相関係数 $r = 0.856$, $p < 0.001$ (図2E), 等速曲線運動が相関係数 $r = 0.818$, $p < 0.001$ (図2F)と, より強く相関した。この相関係数は, 従来の定量的評価法である重心動揺検査の総軌跡長, 矩形面積とSARA合計($r = 0.571$, $p < 0.001$, $r = 0.545$, $p < 0.001$)との相関係数(図3A, B), TUGTの最短時間とSARA合計($r = 0.768$, $p < 0.001$), SARA歩行($r = 0.753$, $p < 0.001$)との相関係数よりも高値となった(図3C, D)。この結果から, 以後, 等速直線反復運動, 等速曲線反復運動の速度の変動係数に注目して解析した。

2. 経時的変化の検討

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(図4)。

CCA3例では8週換算の変動係数の上昇は 0.007 ± 0.278 , 平均変化率は $1.9 \pm 6.9\%$ の上昇となった。MJD3例では8週換算の変動係数の上昇は 0.003 ± 0.040 , 平均変化率は $1.1 \pm 7.9\%$ の上昇となった。

3. 運動学習の検討

運動学習において小脳は中心的な役割を果たしており⁸⁾⁻¹⁰⁾, 本課題遂行においてこの運動学習効果を検討するため, P1: 3秒から20秒未満, P2: 20秒以上40秒未満, P3: 40秒以上60秒以下の3区の各々の変動係数の平均値(CV_{P1} , CV_{P2} , CV_{P3})を算出した。反復測定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, 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(図5A)。

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

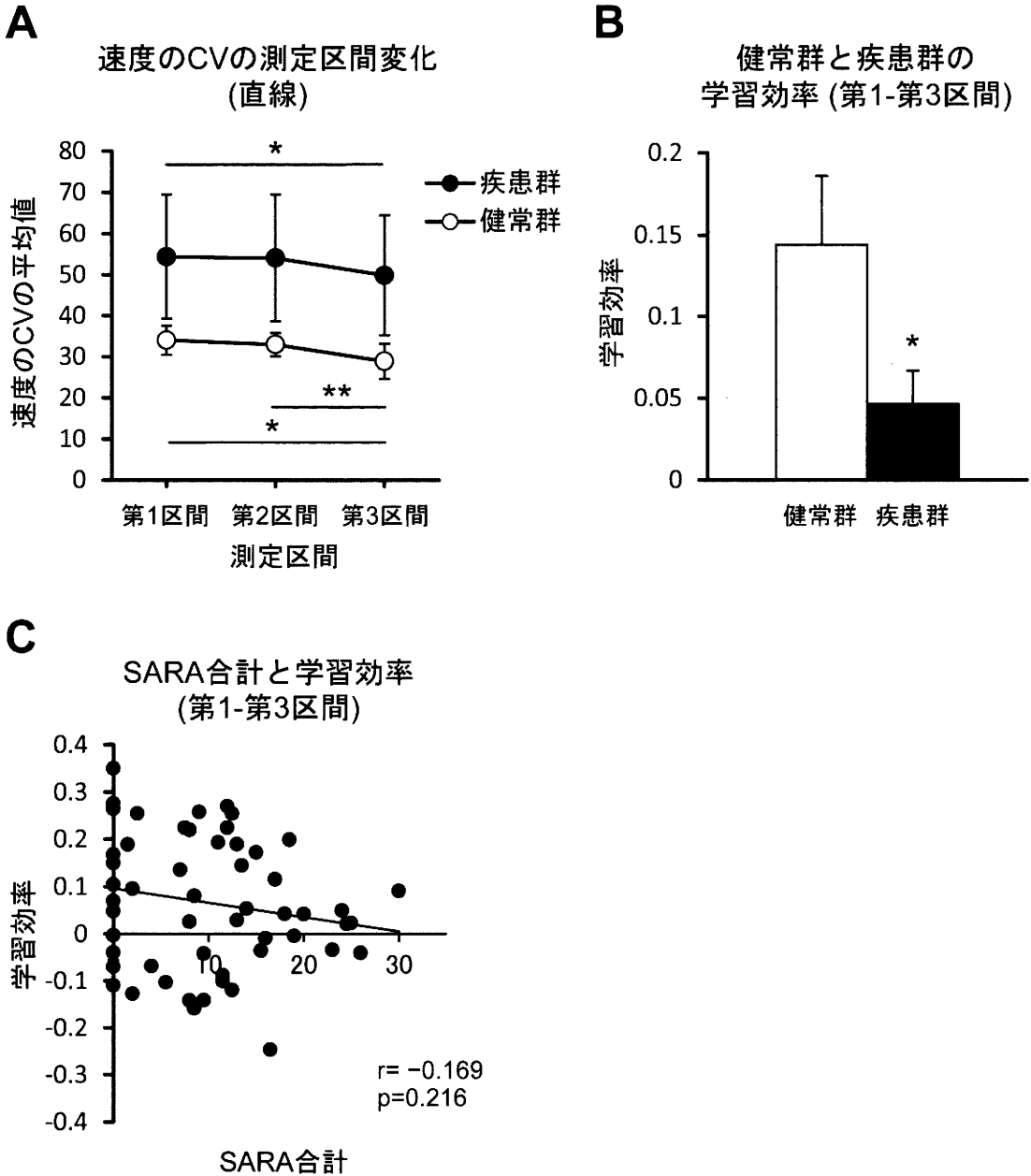


図5 運動学習

- A) 1分間の検査を20秒ずつ3区間にわけ速度の変動係数の時間的推移を解析した。等速直線反復運動での推移を示す。健常群、疾患群の%変動係数は乖離しているが、いずれも後半になるほど改善した。誤差範囲は標準偏差を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。
- B) 第1区間から第3区間における学習効率を示す。疾患群は有意に低下していた。誤差範囲は標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 。
- C) 等速直線反復運動において、第1区間と第3区間の速度の変動係数から算出される学習効率と重症度 (SARA 合計) との相関を示す。

効率を算出した。学習効率は健常群 (0.144 ± 0.1439), 疾患群 (0.046 ± 0.136) となり, 有意差を認めた ($p = 0.038$) (図5B)。次に学習効果と重症度との相関を調べるため, 同区間の学習効率と疾患重症度 SARA との相関関係を解析したが, $r = -0.169$, $p = 0.216$ となり, 有意な相関関係を認めなかった (図5C)。

考 察

iPad®を用いて小脳性運動失調の定量評価を試み, 上肢の等速直線反復運動, 等速曲線反復運動の速度の変動係数の有用性を示した。本方法は, カテゴリー変数による重症度評価法である SARA に対して, 立位の安定性や歩行に着目した従来の連続変数による評価法と比し, 高い相関を示した。本方法は上肢のみで評価できるため, 従来の方法では正確な評価が難しかった歩行が困難な症例でも定量化が可能であり, 相関が高くなったと考えた。カテゴリー変数による評価法と異なり, 評価者の主観が介在する余地が理論的になく, 評価者による変動が生じない。このため, これまで失調症状の評価法で問題となっていた評価者側の変動を除外することが可能である。さらに, 安価で汎用性が高い iPad®を用い, 高価な測定器具を必要としないため, 多施設での客観的な定量評価が可能とする。評価にかかる時間は5分以内であり, 誰でも施行することが可能である。評価者間の変動のない, 連続変数での評価値を簡便に集積することができる。

本研究では, 速度の変動係数が最も重症度と相関することを示した。小脳失調の定量化には, 空間的なずれを測る方法と, 時間的なずれを計る方法がある。空間的なずれを測る方法としては, 重心動揺検査の総軌跡長や矩形面積, 運動軌跡のずれの距離やずれによって生じる面積などが解析されてきた¹¹⁾。しかし, 本症の定量的な評価方法として定着していない。これに対し, 時間的なずれは失調症状を鋭敏に反映するという報告が多い。上肢のタッピングや¹²⁾¹³⁾、描円課題の時間の変動係数の増大は以前から報告されている¹⁴⁾。また,

歩行動作のリズムの変動は小脳性運動失調患者で増大し¹⁵⁾、重症度と相関することが報告され, 歩行動作に関する時間の変動係数を治療評価に利用した報告もある¹⁶⁾。小脳性運動失調の本態は主動筋・拮抗筋・協働筋の活動の時間的パターン生成の異常であると考えられるようになり¹⁷⁾、このような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とされる。視標追跡課題の速度の変動係数も, 時間測定異常を反映すると考えられ, 小脳性運動失調症例で大きくなると報告されてきた。本検査法による今回の結果は, これらの先行研究と一致する。それと共に, 上肢の単純な直線反復運動課題によって, 失調症状の有無だけでなく, 重症度も評価できることを示した点に意義がある。

本方法を実際の治療研究に応用する場合, 通常の臨床試験で想定される数週間隔での症状の評価で, 変化を鋭敏に捉える必要がある。4-9週の間隔で実施した経時変化の検討では, 8週換算の平均変化率は CCA3 例で $1.9 \pm 6.7\%$, MJD 3 例で $1.1 \pm 7.9\%$ となった。この結果は, 本検査法による測定値が安定しており, わずかな変化でも捉えられる可能性を示唆する。これに対し SARA を用いた場合, 3ヵ月での悪化は最大で 0.5 程度と推定される³⁾⁵⁾¹⁸⁾。SARA は 1 点刻みで判定される項目で構成されるカテゴリー変数であり, 原則的には 1 が診察による変化の検出限界である。今後さらに多数例で年間悪化率と測定値の変動を検討することにより, 本方法の安定性と鋭敏度を示し, 臨床試験に用い, より少数例で十分な検出力を得られることを実証する必要がある。

訓練や練習を通じて運動行動は変化し, 円滑にできるようになる。小脳の適応制御の機能は臨床試験でも評価することが求められており¹⁹⁾、リズム順応課題²⁰⁾などが検討されてきたが, 簡便で定量的な評価法は確立されていない。今回, 単純な視標追跡課題を用い, 検査時間後半での変動係数の低下により, 次第に課題の遂行が円滑になる過程を示し, 運動学習を評価した。変動係数の低下率を学習効率と定義し, 疾患群は健常群に比して有意に低下していることを示した。随意運

動では、小脳を中心に脳内シミュレータともいえる「内部モデル」が形成される。内部モデルにより予測型とフィードバック型の運動制御が可能となり、さらに誤差情報に基づく運動学習によって内部モデルの最適化が随時図られる^{8)–10)}。本研究で用いた視標追跡課題でも、内部モデルの最適化に伴い変動係数が低下していくと考える。またSCD患者では正常群に比して改善率が低下しており、学習効果が十分ではなかったと考えた。今回示した結果は、視標追跡課題によって運動学習の障害を検出できる可能性を示唆している。視標追跡課題が運動学習の分析に本格的に用いられたことはなくiPataxにより運動学習の定量評価が可能であることを示した意義は大きい。学習効率は疾患の重症度との相関を認めなかったため、症状の進行度の判定には応用できないが、症状の早期診断に寄与する可能性が示唆される。また、比較的短時間に獲得する運動学習の本態は、下オリーブ核由来の登上線維を介した平行線維–プルキンエ細胞シナプスの長期抑圧、すなわちシナプス可塑性の変化と考えられる。このような学習効率に大きく寄与する解剖学的部位を侵す疾患と、それ以外の疾患の学習効率に差があるか、今後の検討課題として重要である。

本研究は小脳性運動失調を定量的に簡便に評価する方法を示した。この方法は、鋭敏で安定性に優れているうえ、簡便に検査でき、臨床試験や日常診療での応用も容易である。時間測定異常や運動学習の障害など小脳機能異常の直接的な評価にも有用であることが期待される。

謝 辞

本研究全般に渡りご指導ご助言を頂きました新潟大学脳研究所神経内科 西澤正豊先生、他田正義先生、新潟大学脳研究所脳疾患リソース研究部門分子神経疾患資源解析学分野 小野寺理先生、システム開発を手掛けた新潟大学医学部医学科5年 永井貴弘さんに心より深謝申し上げます。

文 献

- 1) Tsuji S, Onodera O, Goto J and Nishizawa M: Sporadic ataxias in Japan — a population – based epidemiological study. *Cerebellum* 7: 189 – 197, 2008.
- 2) 徳永 純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺理: 治療研究に向けた小脳機能評価法の将来. *神経内科* 76: 687 – 694, 2013.
- 3) Schmitz – Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T and Fancellu R: Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66: 1717 – 1720, 2006.
- 4) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N and Manyam B: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuro – pharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145: 205 – 211, 1997.
- 5) Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, Dürr A, Marelli C, Globas C, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Schmitz – Hübsch T, Fancellu R, Mariotti C, Tomasello C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Rinaldi C, van de Warrenburg BP, Verstappen CC, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Timmann D, Boesch S, Hering S, Depondt C, Pandolfo M, Kang JS, Ratzka S, Schulz J, Tezenas du Montcel S and Klockgether T: The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2 – year follow – up study. *Neurology* 77: 1035 – 1041, 2011.
- 6) Beppu H, Suda M and Tanaka R: Analysis of cerebellar motor disorders by visually guided elbow

- tracking movement. *Brain* 107: 787 - 809, 1984.
- 7) 村山伸樹：リハビリテーション医学における工学的アプローチ-上肢運動機能定量化システムの開発. *リハビリテーション医学* 39: 735 - 743, 2002.
 - 8) Ito M: The Cerebellum; Brain for an implicit self. 1st ed, FT Press, New Jersey, pp167 - 180, 2011.
 - 9) Ito M: Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* 9: 304 - 313, 2008.
 - 10) Kawato M and Gomi H: A computational model of four regions of the cerebellum based on feed-back - error learning. *Biol Cybern.* 68: 95 - 103, 1992.
 - 11) 松本昭久, 浅賀忠義, 田代邦雄：上肢における小脳性運動失調の定量的解析の試み：リハビリテーション医学 28: 99 - 105, 1991.
 - 12) 中西亮二, 山永裕明, 奥村チカ子, 村山伸樹, 出田 透：上肢運動失調の定量的解析. *臨床神経* 32: 251 - 258, 1992.
 - 13) Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J and Ivry RB: Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science* 300: 1437 - 1439, 2003.
 - 14) Schlerf JE, Spencer RM, Zelaznik HN and Ivry RB: Timing of rhythmic movements in patients with cerebellar degeneration. *Cerebellum* 6: 221 - 231, 2007.
 - 15) Ilg W, Golla H, Thier P and Giese MA: Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* 130: 786 - 798, 2007.
 - 16) Ilg W, Synofzik M, Brötz D, Burkard S, Giese MA and Schöls L: Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 73: 1823 - 1830, 2009.
 - 17) 笈 慎治, 石川享宏, 戸松彩花：小脳の可塑性と運動学習. 辻 省次, 西澤正豊 *アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 小脳と運動失調 小脳は何をしているのか*. 初版, 中山書店, 東京, pp42 - 55, 2013.
 - 18) Saute JA, Donis KC, Serrano - Munuera C, Genis D, Ramirez LT, Mazzetti P, Pérez LV, Latorre P, Sequeiros J, Matilla - Dueñas A, Jardim LB; Iberoamerican Multidisciplinary Network for the Study of Movement Disorders (RIBERMOV) Study Group: Ataxia rating scales - psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum* 11: 488 - 504, 2012.
 - 19) 西澤正豊：小脳障害の病態 総論, 辻 省次・総編集, 西澤正豊・専門編集 *アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 小脳と運動失調 小脳は何をしているのか*. 初版, 中山書店, 東京, pp120 - 124, 2013.
 - 20) Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ and Thach WT: Throwing while looking through prism. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain* 119: 1183 - 1198, 1996.

(平成26年1月20日受付)