

令和元年6月24日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09727

研究課題名(和文)3次元運動解析装置を利用した小脳性運動失調の他覚的評価法の確立

研究課題名(英文)Development of objective evaluation method of cerebellar ataxia using 3D motion analysis system

研究代表者

上田 直久(Ueda, Naohisa)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：00305442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：指鼻試験に関して3D運動解析を行った。

指鼻試験に関して、第2指と目標物の相対速度を算出したところ、脊髄小脳変性症患者では、目標物まで直近の時点でも速度が軽度上昇する傾向を認めた。健常者およびパーキンソン病患者では、目標物直近では速度が低下する傾向であった。指鼻試験における第2指と目標物の相対加速度を算出したところ、脊髄小脳変性症患者では、目標物まで近距離の時点でも加速度が軽度上昇する傾向を認めた。健常者およびパーキンソン病患者では、目標物直近では加速度が低下する傾向であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

指鼻試験における2点相対速度・加速度の測定によって、特に初期の脊髄小脳変性症の鑑別に有用である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：3D motion analysis was performed on the finger-nose test.

The relative velocity between the second finger and the target was calculated for the finger nose test, and it was found that in patients with spinocerebellar degeneration, the velocity tended to increase slightly at the time immediately before the target. In normal subjects and the patients with Parkinson's disease, the speed tended to decrease immediately before the target. The relative acceleration between the second finger and the target in the finger nose test was calculated, and it was found that in patients with spinocerebellar degeneration, the acceleration tended to increase slightly even at a short distance to the target. In normal subjects and patients with Parkinson's disease, the acceleration tended to decrease near the target.

研究分野：運動解析

キーワード：脊髄小脳変性症 パーキンソン病 運動解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊髄小脳変性症では眼球運動障害、構音障害、肢節運動失調、体幹運動失調など様々な症候がみられる。緩徐に進行する疾患群であり、経時的にこれらの症候がどのように悪化しているのかを把握する評価方法が必要である。根本的な治療方法はないが、集中的なりハビリテーションや (Miyai et al. Neurorehabil Neural Repair 2012), 唯一の治療薬である塩酸タルチレリンには一定の治療効果がみられる。その治療効果の判定にも客観的な評価法の確立が望まれている。一般的に運動失調の評価として SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia) (Schmitz-Hübner et al. Neurology 2006) や ICARS (International Co-operative Ataxia Rating Scale) (Trouillas et al. J Neurol Sci 1997) といった臨床症状を点数化するスケールが用いられている。しかし問題点として評価者の主観が入ることが挙げられ、その結果、評価者によって結果にばらつきが生じる。にもかかわらず、四肢の運動失調の定量的評価法に関する報告は少ない。このうち、The Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SCAFI) (Schmitz-Hübner, et al. Neurology 2008) は、9 hole peg test, 歩行スピード、スピーチの正確さを他覚的に評価して定量化したものである。また、The Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFSS) (du Montcel, et al. Brain 2008) は、9 hole peg test, 手指運動の結果を数値化して定量評価したものである。しかし両者とも複雑な計算の元、計測値を Z-score 化して評価に用いており、一般的な評価法とは言えない。体幹運動失調に関しては、一般的には重心動揺計を用いた評価法や、Graybiel らの rail の上での歩行や起立の運動観察で評価する方法がある (Graybiel et al. Acta Otolaryng 1966)。申請者は、A4 紙上のアルキメデス渦巻きをペンでなぞらせて、そのずれの面積を測定するという、より簡便な方法で上肢の小脳性運動失調を他覚的に評価する方法を開発した (Ueda, et al. J Neurol 2014) (図 1)。

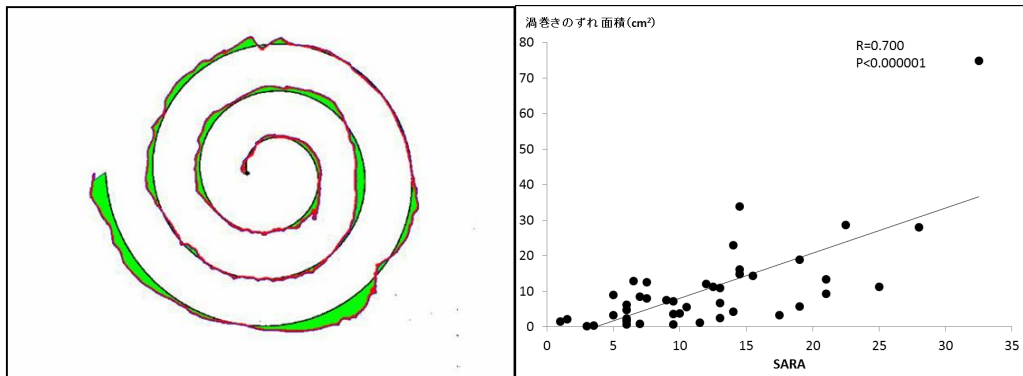


図 1

図 2

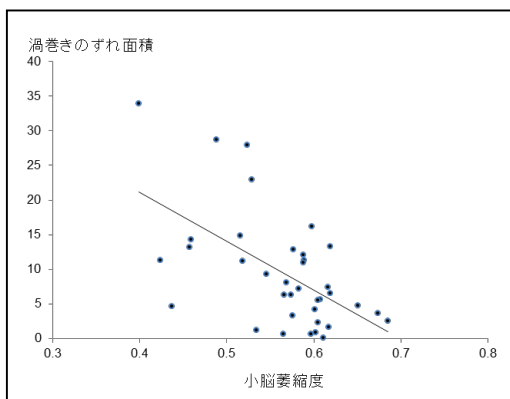


図 3

渦巻きのずれ面積は SARA や小脳萎縮度との有意な相関を認め (図 2, 3), 上肢の運動失調の他覚的評価法の 1 つとしての有用性を確立した。しかし、上肢のみの 2 次元的な運動評価であり、さらなる優れた評価法の開発が望まれる。特に 3 次元的な小脳性運動失調評価が望ましいが、これに関する報告は非常に少ない。Menegoni らは小脳性運動失調を有する患者の上半身各部に Marker を付けて運動させ、光電子工学的装置 (optoelectronic system) を用いて Marker の動きを解析することにより上肢運動失調の定量化を行った (Menegoni et al. Euro J Neurol 2009)。しかしこの検査は高度な機器が必要で煩雑である。これ以外にはビデオ撮影による評価の報告がなされている。一方、近年、整形外科分野、リハビリテーション分野、スポーツ医学の分野において、3 次元運動解析装置を用いて 3 次元での運動解析を行う報告が増えつつある (Aizawa, et al. Disability Rehabilitation 2013. Prasarn, et al, Injury 2013. など)。例えばスポーツ界ではより効果的な運動フォームを開発する事に用いられ、整形・リハビリテ

ーション分野では、病態の解析や治療効果判定に使用されている。しかし、小脳性運動失調を含めた神経変性疾患、脳卒中の運動評価への応用はなされていない。

2. 研究の目的

今回、我々は3次元運動解析により、小脳性運動失調の立体的な解析を行い、以下のことを明らかにしようと試みた。

1. 脊髄小脳変性症における3次元運動解析装置を用いた運動解析方法の構築

小脳性運動失調において、どのような運動がより3次元運動解析に適しているかを検討し、小脳機能を忠実に反映する運動モデルを構築する。

2. 脊髄小脳変性症患者の疫学的データの集積

患者の原疾患のタイプ、罹病期間、神経学的所見、治療内容などをデータ化し、それぞれの項目と上記運動解析結果との関連性を分析する。

3. 研究の方法

一般的に小脳性運動失調の診察に用いられる指鼻試験、回内回外試験を、3次元的に解析する。上記の運動を純粋小脳型脊髄小脳変性患者および正常対照者、パーキンソン病患者で施行し、3次元運動カメラ(Optitrack V120 trio: Optitrack社)にてその運動軌跡を捉える。そのデータは直接パソコンに記録可能であり、SKYCOMソフト(Optitrack社)にて3次元上のx, y, z軸上の運動変化(運動潜時、運動加速度、運動速度、角速度)を時間軸に沿って解析する。患者と正常対照者との差分が運動失調による変化と考えられる。

同時に複数の神経専門医が測定障害、運動分解、終末時振戦、体幹運動)失調の程度を判定し半定量化する。その結果と、上記の3次元運動解析との相関を計算することで、従来の小脳性運動失調の評価がより他覚的・普遍的な数値として検証可能となる。

パーキンソン病との比較も行い、神経変性疾患の中での運動障害の性格の分析も行う。

4. 研究成果

研究参加者は、脊髄小脳変性症患者が12例、パーキンソン病患者が10例、健常者が8例であり、目標よりも少数であった。

指鼻試験に関して、第2指と目標物の相対速度を算出したところ、脊髄小脳変性症患者では、目標物まで直近の時点でも速度が軽度上昇する傾向を認めた。健常者およびパーキンソン病患者では、目標物直近では速度が低下する傾向であった。

指鼻試験における第2指と目標物の相対加速度を算出したところ、脊髄小脳変性症患者では、目標物まで近距離の時点でも加速度が軽度上昇する傾向を認めた。健常者およびパーキンソン病患者では、目標物直近では加速度が低下する傾向であった。

回内回外試験において、第5指と第1指の3点の回転角速度を測定・算出したが、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、健常者で有意な相違点は認めなかった。

回内回外試験において、肘の運動立体的に移動点を測定・解析したが、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、健常者で有意な相違点は認めなかった。

上記の結果であるが、脊髄小脳変性症の初期期上記の傾向がみられ、病期が進行するにしたがって上記の傾向は低下していた。

上記の結果から、指鼻試験における2点相対速度・加速度の測定によって、特に初期の脊髄小脳変性症の鑑別に有用である可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Takahashi K, Takeuchi H, Kurihara Y, Doi H, Kunii M, Tanaka K, Nakamura H, Fukai R, Tomita-Katsumoto A, Tada M, Higashiyama Y, Joki H, Koyano S, Takei K, Tanaka F: Cerebrospinal fluid level of Nogo receptor 1 antagonist lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) correlates inversely with the extent of neuroinflammation. J Neuroinflammation, Epub, 2018.

Joki H, Higashiyama Y, Nakae Y, Kugimoto C, Doi H, Kimura K, Kishida H, Ueda N, Nakano T, Takahashi T, Koyano S, Takeuchi H, Tanaka F: White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease. J Neurol Sci, 385 Epub: 99-104, 2018.

Kunii M, Doi H, Ishii Y, Ohba C, Tanaka K, Tada M, Fukai R, Hashiguchi S, Kishida H, Ueda N, Kudo Y, Kugimoto C, Nakano T, Ueda N, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Ito Y, Takahashi K, Nakamura H, Tomita-Katsumoto A, Takeuchi H, Koyano S, Matsumoto N, Tanaka F: Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel. Clin Genet, 94 (2): 232-238, 2018.

Takahashi K, Asano T, Higashiyama Y, Koyano S, Doi H, Takeuchi H, Tanaka F. Two cases of anaphylactic shock by methylprednisolone in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 11:1514-1516, 2018.

Tada M, Doi H, Koyano S, Kubota S, Fukai R, Hashiguchi S, Hayashi N, Kawamoto Y, Kunii M, Tanaka K, Takahashi K, Ogawa Y, Iwata R, Yamanaka S, Takeuchi H, Tanaka F: Matr1n 3 Is a Component of Neuronal Cytoplasmic Inclusions of Motor Neurons in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Pathol*, 188 (2): 507-514, 2018.

Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F: Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations. *J Hum Genet*, 63 (4): 417-423, 2018.

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(5): 525-530, 2018.

Komiya H, Takasu M, Hashiguchi S, Uematsu E, Fukai R, Tanaka K, Tada M, Joki H, Takahashi T, Koyano S, Doi H, Takeuchi H, Tanaka F: A Case of McLeod Syndrome with A Novel XK Missense Mutation. *Mov Disord Clin Pract*, 5 (3): 333-336, 2018.

〔学会発表〕(計 8 件)

上田直久, 東山雄一, 齋藤麻美, 岸田日帯, 上木英人, 木村活生, 釘本千春, 中江啓晴, 土井宏, 児矢野繁, 田中章景: パーキンソン病における運動学習とギャンブリング課題との関連性. 第 57 回日本神経学会学術大会, 兵庫, 2016, 5.

児矢野 繁, 上田直久, 東山雄一, 上木英人, 岸田日帯, 木村活生, 齋藤麻美, 中江啓晴, 釘本千春, 土井宏, 田中章景: 多系統萎縮症と尿酸との関連 (病型別の検討). 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016, 5.

東山雄一, 黒木美百, 齋藤麻美, 工藤洋祐, 木村活生, 中江啓晴, 上木英人, 釘本千春, 岸田日帯, 土井 宏, 上田直久, 児矢野 繁, 城倉 健, 田中章景: 小脳障害による錯視図形の知覚変化についての検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016, 5.

Ueda N, Higashiyama Y, Kimura K, Okamoto M, Joki H, Kishida H, Doi H, Takeuchi H, Koyano S, Tanaka F: Relationship between motor learning and the Iowa Gambling Task in Parkinson's disease. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, 2017, 9.

上田直久, 東山雄一, 木村活生, 岡本光生, 上木英人, 土井宏, 岸田日帯, 竹内英之, 児矢野繁, 田中章景: パーキンソン病における運動学習の転移. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018, 5.

東山 雄一, 木村 活生, 上木 英人, 岸田 日帯, 土井 宏, 上田 直久, 竹内 英之, 田中 章景: 表情定量解析を用いたパーキンソン病の仮面様顔貌の病態解明. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018, 5.

Kunii M, Doi H, Kubota S, Hashiguchi S, Hiramata N, Ogawa Y, Takahashi K, Tanaka K, Tada M, Kudo Y, Kishida H, Ueda N, Takeuchi H, Koyano S, Matsumoto N, Tanaka F: Characteristics of five CADASIL patients including two patients with novel NOTCH3 mutations. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018, 5.

東山 雄一, 齋藤 麻美, 森原 啓介, 木村 活生, 岡本 光生, 岸田 日帯, 土井 宏, 上田 直久, 竹内 英之, 田中 章景: 特発性正常圧水頭症でみられる脳梁離断症候についての検討. 第 23 回認知神経科学学会学術集会, 神奈川, 2018, 6.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田中章景

ローマ字氏名：TANAKA, Fumiaki

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科神経内科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30378012

研究分担者氏名：児矢野 繁

ローマ字氏名：KOYANO, Shigeru

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学部神経内科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：50315818

研究分担者氏名：東山雄一

ローマ字氏名：HIGASHIYAMA, Yuichi

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：10722449

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。