

＜シンポジウム (1)—9—1＞小脳症状とは何か

小脳症状とは何か—治療研究にむけた適切な評価方法を目指して

小野寺 理

(臨床神経 2012;52:988-989)

Key words : 失調, 脊髄小脳変性症, 治験, 評価方法

神経内科領域において, 変性疾患の治療薬の開発は, 切実な願いです。過去 20 年間で, 病態解明や, それに基づくモデル動物の開発には格段の進歩があります。しかし, 治療薬の開発は, 遅々として進んでいません。その原因の一つとして, 評価方法の開発が遅れていることが挙げられます。

薬剤の開発のためには, 定量的, 客観的, かつ感度の高い評価方法が不可欠です。治療の臨床試験(治験)に必要な症例数と期間は, 評価方法の鋭敏度と, 母集団での, 評価方法のバラツキ具合により決定されます。変性疾患では, 本来, その症状の進行が一様ではなく, 評価がバラツキ一因となります。そのため, 評価方法自体に, より正確性が求められます。評価方法が正確でないと, 十分な検出力を持つ治験を計画するためには, 沢山の症例数と長い期間を必要とすることとなり, 現実性が遠のくこととなります。たとえば, 症状の悪化率を, 一年間で半減させる効果がある薬剤が開発されたと仮定します。この薬剤の効果を, 今使われている Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) による評価で判定するとします。検出力 80% で, この治験をおこなうための必要な症例数は, MJD や SCA6 で 100 例以上の症例数となります¹⁾。これを第三相まで, 症例の重複のないようにくりかえすことは, 本邦の患者のみでは無理です。この面からも, 治療法の開発には, 何よりも評価方法の革新を必要とします。また患者数がかぎられていて, 全国に散らばっていることを考えますと, 高価な機器を必要とする物ではなく, 可能なかぎり, 簡便な方法であることが望まれます。たとえば血圧や, 血糖値のような物です。

一般に連続変数, もしくはできるだけ細かいカテゴリ分類をもちいることにより, サンプル数を減らし, 治験期間を短縮することができます。血圧や, 糖尿病における薬剤開発の成功はこれを示唆しています。失調症状に対しても連続変数を導入しようとする試みはあります。たとえば, AFCS (ataxia functional composite scale)²⁾³⁾, CCFS (composition cerebellar functional severity score)⁴⁾, SCA Functional Index⁵⁾ のようなものです。しかし, これらの評価方法をもちいても, 一年間で悪化率を半減させる薬剤の治験のために必要とされるサンプル数は 100 例以上となります⁶⁾。つまり, われわれは, これらを超えた, まったく新しい鋭敏な評価方法を開発する必要があります。

神経内科領域では, 他領域に比して, 臨床の現場で使用できる定量的評価方法の開発が遅れています。現在, 臨床症状の評価の多くは, 主治医の主観が混入するカテゴリ変数による評価方法によりなされています。Holmes 博士が 1939 年に失調症状を明らかにしてから 70 余年がすぎますが, その評価方法は当時と大きな変わりがありません。

本シンポジウムでは, 小脳の機能について, 現在の最新の生理的な知見を, 一般の臨床家にも理解できるようにご説明いただき, 私たちが普段診療で利用している, 運動時の距離のぶれや, ぎこちなさ, 重心の動揺, 構音障害, 眼振, 眼球運動が真に小脳症状を評価する手法として正しいか, また現場で使用できる簡便な定量的評価方法の開発は可能か, そのヒントをみいだすことを目的としました。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Jacobi H, Bauer P, Giunti P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: A 2-year follow-up study. *Neurology* 2011.
- 2) Lynch DR, Farmer JM, Wilson RL, et al. Performance measures in Friedreich ataxia: potential utility as clinical outcome tools. *Movement disorders. official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20:777-782.
- 3) Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, et al. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006;66:1711-1716.
- 4) du Montcel ST, Charles P, Ribai P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain: a journal of neurology* 2008;131:1352-1361.
- 5) Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-1720.
- 6) Schmitz-Hubsch T, Fimmers R, Rakowicz M, et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010;74:678-684.

Abstract

What is ataxia? —Towards developing a new scale for ataxia

Osamu Onodera, M.D.

Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease, Brain Research Institute, Niigata University

The molecular mechanism for ataxias has been elucidated in past 20 years. However, still it has not been developed a effective drug which prevents the disease progression or improves their symptom. One of the reasons for that is that the scales for ataxias, which we are using, are not suitable for clinical trial. The number of participant and the duration for a clinical trial is determined by the sensitivity and stability of scale to evaluate the efficacy the therapeutic methods. The available scale for ataxias needs more than 100 participants to evaluation the efficacy in more than 80% power. In addition, most of the scales for ataxias are a categorized scale, which is less sensitive and stable than a continuous scale. For success for clinical trial, we have to develop a new continuous scale for ataxias. In this symposium, we will learn the recent advance of physiological role of cerebellum and imagine a new continuous scale for evaluation for ataxias.

(Clin Neurol 2012;52:988-989)

Key words: ataxia, spinocerebellar ataxias, clinical trial, scale
