

200936058A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）の
臨床情報および遺伝子収集に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青木正志 / 東北大学大学院医学系研究科神経内科
平成22年3月 印刷

研究者一覽

脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) の
臨床情報および遺伝子収集に関する研究

研 究 者 一 覧

| | | | |
|-------|------|--------------------|-----|
| 研究代表者 | 青木正志 | 東北大学病院神経内科 | 講師 |
| 研究分担者 | 田中章景 | 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 | 准教授 |
| | 森田光哉 | 自治医科大学医学部神経内科 | 講師 |

總 括 研 究 報 告 書

脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）の臨床情報および遺伝子収集に関する研究

研究代表者 青木 正志

東北大学病院 神経内科

研究要旨 脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）は、下位運動ニューロンのみが障害される運動ニューロン疾患の一型であり、成人期の患者を対象にすることが多い。本研究は、新たに診断基準を作成し、それに基づいて臨床経過と一緒に患者のDNAサンプルを収集することにより遺伝子解析のリソースを作成し、遺伝子解析研究による原因遺伝子同定に資することを目的とする。本研究ではまず、「神経変性に関する調査研究」班のメンバーを中心に主として小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）との病名の整理に関する議論を行った。さらには診断基準を見直し、新たに作成を行った。その結果、新たな診断基準は小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）として統合され、病名も国際的に汎用される脊髄性筋萎縮症（SMA）に統一を行った。全国728の神経内科関連施設の対して行ったアンケート調査では49.2%の返答が得られた。新しい診断基準で症例有と返答した施設は109施設で合計268症例であった。

研究分担者

森田 光哉（自治医科大学医学部神経内科）

田中 章景

（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）

研究協力者

斉藤加代子

（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）

中野今治（自治医科大学医学部神経内科）

割田 仁、鈴木直輝、糸山泰人

（東北大学大学院医学系研究科神経内科）

A. 研究目的

脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）は、下位運動ニューロンのみが障害される運動ニューロン疾患の一型であり、成人期の患者を対象に

することが多い。SPMAはわが国では特定疾患に認定されており、世界的にもSPMAに対する新たな原因解明および治療法の開発が切望されているが、従来は国内外を問わずあまり研究が行われて来なかったと云わざるをえない。研究が進捗しなかった理由としては発症頻度の低さおよび臨床経過の幅の広さが想定される。この点を克服するためには全国的な組織を利用した研究組織の構築が望まれる。さらにはSPMAの原因解明を行うためには臨床情報を伴った遺伝子バンクの構築が必要である。神経難病であるSPMAの研究は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含めた運動ニューロン病の病態解明に結びつく可能性があり、その成果は国民の医療および福祉の向上に直接結びつき、期待される社会的貢献度は大きいものと考えられる。

本研究ではまず、「神経変性に関する調査

研究（主任研究者 中野今治、自治医科大学医学部神経内科）」班のメンバーを中心に診断基準を見直し、整理することを開始する。その後、その指針に基づいて臨床経過と一緒に患者のDNAサンプルを収集し、遺伝子解析のリソース作成し、遺伝子解析研究による原因遺伝子同定に資することを目的とする。

B. 研究方法

本研究ではまず、厚生労働科学研究費特定疾患克服研究事業「神経変性に関する調査研究」班のメンバーを中心に診断基準を見直しを行う。特に、主として小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）との病名の整理を議論する。なかでも筋萎縮性側索硬化症（ALS）の一亜型として理解されて、実際、上位運動ニューロン徴候を伴わない点で、ALS と区別されるものの ALS と臨床経過は大きく変わらず急速に球麻痺や呼吸不全が進行して気管切開や人工呼吸器管理を必要とする一群の症例の扱いを議論する。従来これらの疾患群は都道府県独自に特定疾患制度を運用している東京都および埼玉県においては SPMA として公費対象となっていた。

次に、この新たな診断基準に従って、診断基準そのものについての意見を広く収集し、同時に各施設の症例数についての 1 次アンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

臨床症状を記載する 2 次調査あるいは検体収集に関しては倫理委員会への申請予定である

C. 研究結果

新たな診断基準を斉藤加代子教授（東京女子医大）らとの共同作業により小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）とあわせて作成して、病名も国際的に汎用される脊髄性筋萎縮症（SMA）に統一を行った（別紙）。ALS の一亜型として理解され、上位運動ニューロン徴候を伴わない点で ALS と区別されるものの ALS と臨床経過は大きく変わらない一群は、本来は ALS の範疇と

すべきであるという結論であった。そのためには ALS の診断基準の改定が必要である。

また、平成 21 年 10 月から特定疾患治療研究事業の対象となったので、臨床調査個人票の作成を行った（別紙）。

全国 728 の神経内科関連施設に対して郵送で行ったアンケート調査では 49.2% の返答が得られた。新しい診断基準で症例有と返答した施設は 109 施設で合計 268 症例であった。

D. 考察

新たな診断基準の作成により、検体収集を前提とした 1 次調査まで終了した。

新たな診断基準を小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）とあわせて作成して、病名も国際的に汎用される脊髄性筋萎縮症（SMA）に統一を行った。病名に関しては ALS 亜型として欧米では progressive muscular atrophy (PMA) という概念も存在する。

診断基準に関しては、各施設から「SMA は polio 等雑多なものが含まれる概念であり、従来の SPMA: 小児 SMA+成人 SPMA の方が誤解を招かず解りやすい。」「進行して上位運動ニューロン(sign)が出た場合診断が変わるのか (SPMA →ALS へ?)」などの意見が寄せられた。また「行政上は ALS、SMA、PLS はひとくくりで調査する方が良いと考えます。当初 SMA の PLS と Dx された方が最後までそうであったのかも調査してみてもどうでしょうか。」という意見もあった。

各施設での症例数に関しては、本アンケートで症例ありと返答した施設での最も多い 1 施設での症例数は 20 例であり、今後詳細な臨床病型の検討を要する。

本年度からは特定疾患治療研究事業の対象となったので、より詳細な臨床情報の収集が可能となる。検体収集の具体的な方法および管理の方法については臨床調査研究班全体での議論を要する。

E. 結論

診断基準の作成とそれに基づく症例数の全国調

査ができた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許登録
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

47. 脊髄性筋萎縮症

脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA: spinal progressive muscular atrophy)と脊髄性筋萎縮症(SMA: spinal muscular atrophy)の名称について

従来、広義の脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)として、小児期発症の脊髄性筋萎縮症(SMA)と成人発症の脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)を総称して SPMA としており、難治性疾患克服研究事業においては、SPMA と SBMA の疾患名が使用されていた。しかしながら、海外の成書や論文では、「広義の SPMA」という表現は使用されておらず、「広義の SMA」として表わされている。さらに、ICD-10 では、「G-12: 脊髄性筋萎縮症及び関連症候群」の中に、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症が含まれている。そこで国際的な表現に統一を図るために「脊髄性筋萎縮症(SMA)の診断基準」とした。

1. 主要項目

(1) 臨床所見

- ① 下記のような下位運動ニューロン症候を認める。

筋力低下

筋萎縮

舌、手指の線維束性収縮fasciculation

腱反射は減弱から消失

- ② 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。

痙縮

腱反射亢進

病的反射陽性

- ③ 経過は進行性である。

(2) 臨床検査所見

筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。

(3) 遺伝子診断

survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。

2. 鑑別診断

(1) 筋萎縮性側索硬化症

(2) 球脊髄性筋萎縮症

(3) 脳腫瘍・脊髄疾患

(4) 頰椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など

(5) 末梢神経疾患

(6) 多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーmultifocal motor neuropathy など

(7) 筋疾患

筋ジストロフィー、多発筋炎など

(8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害

ポリオ後症候群など

(9) 傍腫瘍症候群

(10) 先天性多発性関節拘縮症

(11) 神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

上記1の(1)①②③すべてと(2)、(3)の1項目以上を満たし、かつ2のいずれでもない。

編みかけ部分は患者または家族（代理人）が記入してから医師に提出して下さい。
年月日の記載は西暦でも構いません。

47 脊髄性筋萎縮症 臨床調査個人票 (1.新規)

| | | | | | | | | | | |
|---|---|--|----------|------------|-----------------|------------------------|------------------|---------|-------|--|
| ふりがな | | | 性別 | 1.男 2.女 | 生 年 月 日 | 1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成 | 年 月 日 | 生 年 月 日 | (満 歳) | |
| 住 所 | 郵便番号 | | | | 出 生 都 道 府 県 | | 発病時在住 都 道 府 県 | | | |
| 発 病 年 月 | 1.昭和 2.平成 | | 年 月(満 歳) | | 初診年月日 | | 1.昭和 2.平成 | | 年 月 日 | |
| 身体障害者 手 帳 | 1.あり(等級____級) 2.なし | | 介 護 認 定 | | 1.要介護(要介護度____) | | 2.要支援 | | 3.なし | |
| 生 活 状 況 | 社会活動(1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____)) 日常生活(1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助) | | | | | | | | | |
| 受 診 状 況 (最近6か月) | 1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____回/____か月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他(____) | | | | | | | | | |
| 発症と経過(具体的に記述) 発症(____歳 ____か月) 歩行不能(1.ある 2.ない)(1.生下時から 2.(____)歳から) | | | | | | | | | | |
| 【WISH入力不要】 | | | | | | | | | | |
| 家 族 歴 | 1.あり(発症者:1.同胞 2.両親のいずれか 3.祖父母 4.子 5.その他(____)) 2.なし 3.不明 | | | | | | | | | |
| 近 親 婚 | 1.あり 両親が血族結婚(1.あり 2.なし)その他の続柄(____) 2.なし | | | | | | | | | |
| 経 過 | 症状は進行性で 1.ある (1.急速 2.緩徐 3.極めて緩徐(数十年)) 2.ない | | | | | | | | | |
| 病 型 | 1.脊髄性筋萎縮症 I型(タイプ1, Werdnig-Hoffmann病) 2.脊髄性筋萎縮症 II型(タイプ2, 中間型 Dubowitz病) 3.脊髄性筋萎縮症 III型(タイプ3, Kugelberg-Welander病) 4.脊髄性筋萎縮症 IV型(タイプ4, 成人発症型) 5.その他の脊髄性筋萎縮症(病名:____) | | | | | | | | | |
| 初 発 症 状 (複数選択可) | 1.運動発達遅滞(小児期発症のみ評価):(頸定 ____か月、独立座位 ____か月、起立 ____か月、独歩 ____か月) 2.嚥下障害 3.呼吸障害 4.哺乳障害 5.上肢筋力低下(優位部:1.近位 2.遠位 3.びまん性)(1.右 2.左 3.両側) 6.下肢筋力低下(優位部:1.近位 2.遠位 3.びまん性)(1.右 2.左 3.両側) 7.その他(____) | | | | | | | | | |
| 現 症 年 月 現在 | 1.筋力低下 ①坐位(1.可能 2.不可能) ②起立(1.可能 2.不可能) ③歩行(1.可能 2.不可能) ④階段昇降(1.可能 2.不可能)⑤顔面筋罹患(1.あり 2.なし) 2.筋萎縮(認める部位すべてに○) 1.頸筋群 2.右上肢 3.左上肢 4.右上肢帯筋 5.左上肢帯筋 6.傍脊柱筋 7.右腰帯筋 8.左腰帯筋 9.右下肢 10.左下肢 11.顔面筋 3.筋線維束性収縮 ①舌(1.あり 2.なし) ②手指(1.あり 2.なし) ③顔面(1.あり 2.なし) ④その他(____) 4.関節拘縮 1.あり 2.なし 部位 1.頸部 2.上肢領域 3.体幹領域(脊柱) 4.腰部・下肢領域 5.嚥下障害 1.あり 2.なし 6.呼吸障害 1.あり 2.なし 7.哺乳障害 1.あり 2.なし 8.運動発達遅滞 1.あり 2.なし 9.合併する神経症候(認められるもの全てを選択) 1)認知症・認知機能低下 1.あり 2.なし 2)精神発達遅滞 1.あり 2.なし 3)小脳症候 1.あり 2.なし 4)眼球運動障害 1.あり 2.なし 5)声帯麻痺 1.あり 2.なし 6)感覚障害 a.しびれ感 1.あり 2.なし b.深部覚低下 1.あり 2.なし c.温痛覚低下 1.あり 2.なし d.疼痛感 1.あり 2.なし e.その他(____) 7)自律神経障害 a.膀胱直腸障害 1.あり 2.なし 3.不明 b.発汗障害 1.あり 2.なし c.起立性低血圧 1.あり 2.なし 3.不明 d.その他(____) 8)錐体外路症候 a.無動 1.あり 2.なし b.筋強剛 1.あり 2.なし c.その他(____) 9)痙攣 1.あり (1.有熱時 2.無熱時) 2.なし 10.心筋症 1.あり 2.なし 11.先天性関節拘縮 1.あり (1.頸部 2.上肢領域 3.体幹領域(脊柱) 4.腰部・下肢領域) 2.なし 12.先天奇形(____) 13.その他(____) | | | | | | | | | |

| | | | | |
|-----------------|--|--|-------------------|---|
| 血液検査 | 血清 CK 又は CPK 値: IU/l (基準値 IU/l) (検査 年 月 日) | | | |
| 針筋電図 | 1. 実施 (実施日: 昭和・平成 年 月 日) 2. 未実施 神経原性変化の所見 (高振幅電位、多相性電位など) 1. あり 2. なし (部位: 1. 脳神経領域 2. 頸部・上肢領域 3. 体幹領域 4. 腰部・下肢領域) | | | |
| 遺伝子検査 | 1. 実施 2. 未実施 (1. 異常あり (具体的に記載)) 2. 異常なし) | | | |
| 鑑別診断 | (1) 筋萎縮性側索硬化症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (2) 球脊髄性筋萎縮症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (3) 脳腫瘍・脊髄疾患 (頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (4) 末梢神経疾患 (多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多発限局性運動性末梢神経炎 multifocal motor neuropathy など) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (5) 筋疾患 (筋ジストロフィー、多発筋炎など) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (6) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害 (ポリオ後症候群など) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (7) 傍腫瘍症候群 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (8) 先天性多発性関節拘縮症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (9) 神経筋接合部疾患 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない (10) その他 () 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない | | | |
| 現在の日常生活動作 (ADL) | 歩行・移動 | 1. 正常 2. やや歩行・移動が困難 3. 杖などの器物または人による介助歩行 4. 歩行不可能 (車椅子などで生活) 5. 脚を動かすことができない (全介助移動) | 呼吸困難 | 1. なし 2. 歩行中に起こる 3. 日常動作のいずれかで起こる 4. 座位または臥位いずれかで起こる 5. 極めて強く呼吸補助装置を考慮する |
| | 嚥下 | 1. 正常な食事習慣 2. 初期の摂食障害、時に食物をつまらせる 3. 形態をかえて食べる必要有 (きざみ食等) 4. 補助的な経管栄養または点滴を必要とする 5. 全面的に経管栄養か点滴 (経口摂取不可能) | 呼吸不全 (呼吸が自然にできない) | 1. なし 2. 間欠的に呼吸補助装置 (bipap) が必要 3. 夜間に継続的に呼吸補助装置 (bipap) が必要 4. 1 日中呼吸補助装置 (bipap) が必要 5. 挿管または気管切開による人工呼吸が必要 |
| | 食事 (経管栄養実施) | 1. 正常 2. ぎこちないが全ての手先の作業ができる 3. ボタンやファスナーを留めるのにある程度手助けが必要 4. 看護者にわずかに面倒をかける 5. 全く何もできない | 着衣、身の周りの動作 | 1. 正常にできる 2. 努力して、一人で完全にできる 3. 時折手助けまたは代わりの方法が必要 4. しばしば手助けが必要 5. 全面介助である |
| 栄養と呼吸 | 1. 経管栄養 1. 経鼻胃管 2. 胃瘻・腸瘻 3. 未施行 (導入日: 昭和・平成 年 月 日) 2. 経静脈栄養 1. 施行 2. 未施行 (導入日: 昭和・平成 年 月 日) 3. 非侵襲的陽圧換気 (BiPAP 等) 1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 未施行 (導入日: 昭和・平成 年 月 日) 4. 気管切開 1. 施行 2. 未施行 (導入日: 昭和・平成 年 月 日) 5. 気管切開+人工呼吸器 1. 装着 2. 未装着 (導入日: 昭和・平成 年 月 日) | | | |
| 生活における重症度 | 1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。 2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活 (身の回りのこと) はおおむね自立。 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。 5. 非経口的栄養摂取 (経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。 | | | |
| 運動機能分類 | 1. 階段昇降は可能 (手すりは不要) 5. 起立位の保持は可能 (支持が必要) 2. 階段昇降は可能 (手すりが必要) 6. 起立位の保持は不可能、座位保持は可能 3. 階段昇降は不可能、平地は独歩可能 7. 坐位の保持も不可能であり、常時臥床状態 4. 起立位の保持は可能 (支持は不要) | | | |
| 医療上の問題点 | | | | |
| 【WISH 入力不要】 | | | | |
| 医療機関名 | | | | |
| 医療機関所在地 | | | | |
| 医師の氏名 | | | | |
| 電話番号 () | | | | |
| 印 | | | | |
| 記載年月日: 平成 年 月 日 | | | | |

編みかけ部分は患者または家族（代理人）が記入してから医師に提出して下さい。
年月日の記載は西暦でも構いません。

47 脊髄性筋萎縮症 臨床調査個人票 (2.更新)

| | | | | | | | | |
|---|---|-----------|--------|----------------------------|------------|------------------------|--|-------------|
| ふりがな | | | 性別 | 1.男 2.女 | 生年 月 日 | 1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成 | 年 月 日 | 日生 (満 歳) |
| 住所 | 郵便番号 | | 電話 () | | 出生 都道府県 | 発病時在住 都道府県 | | |
| 発病年月 | 1.昭和 2.平成 | 年 月 (満 歳) | 初診年月日 | 1.昭和 2.平成 | 年 月 日 | 保険種別 | 1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.高 | |
| 身体障害者 手帳 | 1.あり(等級____級) 2.なし | | 介護認定 | 1.要介護(要介護度____) 2.要支援 3.なし | | | | |
| 生活状況 | 社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____)) | | | | | | 初回認定年月 | |
| | 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助) | | | | | | 1.西暦 2.平成 | 年 月 |
| 受診状況 (最近6か月) | 1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____回/ 月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他(____) | | | | | | | |
| 発症と経過 (具体的に記述) 発症(歳 月) 歩行不能 (1.ある 2.ない) (1.生下時から 2.()歳から) | | | | | | | | |
| 【WISH入力不要】 | | | | | | | | |
| 家族歴 | 1.あり(発症者: 1.同胞 2.両親のいずれか 3.祖父母 4.子 5.その他(____)) 2.なし 3.不明 | | | | | | | |
| 近親婚 | 1.あり 両親が血族結婚 (1.あり 2.なし) その他の続柄(____) 2.なし | | | | | | | |
| 経過 | 症状は進行性で 1.ある (1.急速 2.緩徐 3.極めて緩徐(数十年)) 2.ない | | | | | | | |
| 病型 | 1.脊髄性筋萎縮症I型(タイプ1, Werdnig-Hoffmann病) 2.脊髄性筋萎縮症II型(タイプ2, 中間型 Dubowitz病) 3.脊髄性筋萎縮症III型(タイプ3, Kugelberg-Welander病) 4.脊髄性筋萎縮症IV型(タイプ4, 成人発症型) 5.その他の脊髄性筋萎縮症(病名:____) | | | | | | | |
| 初発症状 (複数選択可) | 1.運動発達遅滞(小児期発症のみ評価): (頸定 月、独立座位 月、起立 月、独歩 月) 2.嚥下障害 3.呼吸障害 4.哺乳障害 5.上肢筋力低下(優位部: 1.近位 2.遠位 3.びまん性)(1.右 2.左 3.両側) 6.下肢筋力低下(優位部: 1.近位 2.遠位 3.びまん性)(1.右 2.左 3.両側) 7.その他(____) | | | | | | | |
| 現症 年 月 現在 | 1.筋力低下 ①坐位(1.可能 2.不可能) ②起立(1.可能 2.不可能) ③歩行(1.可能 2.不可能) ④階段昇降(1.可能 2.不可能)⑤顔面筋罹患(1.あり 2.なし) 2.筋萎縮(認める部位すべてに○) 1.頸筋群 2.右上肢 3.左上肢 4.右上肢帯筋 5.左上肢帯筋 6.傍脊柱筋 7.右腰帯筋 8.左腰帯筋 9.右下肢 10.左下肢 11.顔面筋 3.筋線維束性収縮 ①舌(1.あり 2.なし) ②手指(1.あり 2.なし) ③顔面(1.あり 2.なし) ④その他(____) 4.関節拘縮 1.あり 2.なし 部位 1.頸部 2.上肢領域 3.体幹領域(脊柱) 4.腰部・下肢領域 5.嚥下障害 1.あり 2.なし 6.呼吸障害 1.あり 2.なし 7.哺乳障害 1.あり 2.なし 8.運動発達遅滞 1.あり 2.なし 9.合併する神経症候(認められるもの全てを選択) 1)認知症・認知機能低下 1.あり 2.なし 2)精神発達遅滞 1.あり 2.なし 3)小脳症候 1.あり 2.なし 4)眼球運動障害 1.あり 2.なし 5)声帯麻痺 1.あり 2.なし 6)感覚障害 a.しびれ感 1.あり 2.なし b.深部覚低下 1.あり 2.なし c.温痛覚低下 1.あり 2.なし d.疼痛感 1.あり 2.なし e.その他(____) 7)自律神経障害 a.膀胱直腸障害 1.あり 2.なし 3.不明 b.発汗障害 1.あり 2.なし c.起立性低血圧 1.あり 2.なし 3.不明 d.その他(____) 8)錐体外路症候 a.無動 1.あり 2.なし b.筋強剛 1.あり 2.なし c.その他(____) 9)痙攣 1.あり (1.有熱時 2.無熱時) 2.なし 10.心筋症 1.あり 2.なし 11.先天性関節拘縮 1.あり (1.頸部 2.上肢領域 3.体幹領域(脊柱) 4.腰部・下肢領域) 2.なし 12.先天奇形(____) 13.その他(____) | | | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------|--|--|------------------|--|--|
| 血液検査 | 血清 CK 又は CPK 値： IU/1 (基準値 IU/1) (検査 年 月 日) | | | | |
| 遺伝子検査 | 1. 実施 2. 未実施 (1. 異常あり (具体的に記載) 2. 異常なし) | | | | |
| 現在の日常生活動作 (ADL) | 歩行・移動 | 1. 正常 2. やや歩行・移動が困難 3. 杖などの器物または人による介助歩行 4. 歩行不可能(車椅子などで生活) 5. 足を動かすことができない (全介助移動) | 呼吸困難 | 1. なし 2. 歩行中に起こる 3. 日常動作のいずれかで起こる 4. 座位または臥位いずれかで起こる 5. 極めて強く呼吸補助装置を考慮する | |
| | 嚥下 | 1. 正常な食事習慣 2. 初期の摂食障害、時に食物をつまらせる形態をかえて食べる必要有 (きざみ食等) 3. 補助的な経管栄養または点滴を必要とする 4. 全面的に経管栄養か点滴 (経口摂取不可能) | 呼吸不全(呼吸が自然にできない) | 1. なし 2. 間欠的に呼吸補助装置 (bipap) が必要 3. 夜間に継続的に呼吸補助装置 (bipap) が必要 4. 1日中呼吸補助装置 (bipap) が必要 5. 挿管または気管切開による人工呼吸が必要 | |
| | 食事(経管栄養実施) | 1. 正常 2. ぎこちないが全ての手先の作業ができる 3. ボタンやファスナーを留めるのにある程度手助けが必要 4. 看護者にわずかに面倒をかける 5. 全く何もできない | 着衣、身の周りの動作 | 1. 正常にできる 2. 努力して、一人で完全にできる 3. 時折手助けまたは代わりの方法が必要 4. しばしば手助けが必要 5. 全面介助である | |
| 栄養と呼吸 | 1. 経管栄養 2. 経静脈栄養 3. 非侵襲的陽圧換気 (BiPAP 等) 4. 気管切開 5. 気管切開+人工呼吸器 | 1. 経鼻胃管 2. 胃瘻・腸瘻 3. 未施行 (導入日：昭和・平成 年 月 日) 1. 施行 2. 未施行 (導入日：昭和・平成 年 月 日) 1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 未施行 (導入日：昭和・平成 年 月 日) 1. 施行 2. 未施行 (導入日：昭和・平成 年 月 日) 1. 装着 2. 未装着 (導入日：昭和・平成 年 月 日) | | | |
| 生活における重症度 | 1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。 2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。 5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。 | | | | |
| 運動機能分類 | 1. 階段昇降は可能 (手すりは不要) 2. 階段昇降は可能 (手すりが必要) 3. 階段昇降は不可能、平地は独歩可能 4. 起立位の保持は可能 (支持は不要) 5. 起立位の保持は可能 (支持が必要) 6. 起立位の保持は不可能、座位保持は可能 7. 座位の保持も不可能であり、常時臥床状態 | | | | |
| 医療上の問題点 | | | | | |
| 【WISH 入力不要】 | | | | | |
| 医療機関名 | | | | | |
| 医療機関所在地 | | | | | |
| 医師の氏名 | | | | | |
| 電話番号 () | | | | | |
| 記載年月日：平成 年 月 日 | | | | | |

2009-10-01

分 担 研 究 報 告 書

新たな診断基準による各施設の症例数について調査

研究分担者 森田 光哉 自治医科大学医学部神経内科

田中 章景 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

研究要旨 脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）は、下位運動ニューロンのみが障害される運動ニューロン疾患の一型であり、成人期の患者を対象にすることが多い。本研究ではまず、「神経変性に関する調査研究」班の班員を中心に診断基準を見直し、整理することを開始した。その後、新たに作成した診断基準に基づいて臨床経過と一緒に患者のDNAサンプルを収集し、遺伝子解析のリソース作成し、遺伝子解析研究による原因遺伝子の同定に資することを目標にしている。

新たな診断基準を小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）とあわせて作成して、病名も国際的に汎用される脊髄性筋萎縮症（SMA）に統一を行った。全国728の神経内科関連施設の対して行ったアンケート調査では49.2%の返答が得られた。新しい診断基準で症例有と返答した施設は109施設で合計268症例であった。

A. 研究目的

脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）は、下位運動ニューロンのみが障害される運動ニューロン疾患の一型であり、成人期の患者を対象にすることが多い。本研究ではまず、「神経変性に関する調査研究」班のメンバーを中心に診断基準を見直し、整理することを開始する。その後、その指針に基づいて臨床経過と一緒に患者のDNAサンプルを収集し、遺伝子解析のリソース作成し、遺伝子解析研究による原因遺伝子同定に資することを目的とする。

B. 研究方法

本研究ではまず、厚生労働科学研究費特定疾患克服研究事業「神経変性に関する調査研究」班（主任研究者 中野今治）のメンバーを中心に

診断基準を見直しを行う。特に、主として小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）との病名の整理を議論する。次に、この新たな診断基準に従って、診断基準そのものについての意見を広く収集し、同時に各施設の症例数についての1次アンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

臨床症状を記載する2次調査あるいは検体収集に関しては倫理委員会への申請予定である

C. 研究結果

新たな診断基準を小児期発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）とあわせて作成して、病名も国際的に汎用される脊髄性筋萎縮症（SMA）に統一を行った。しかしながら、むしろ筋萎縮性側索硬化症（ALS）の一亜型として理解され、上位運

動ニューロン徴候を伴わない点で ALS と区別されるものの ALS と臨床経過は大きく変わらず、急速に球麻痺や呼吸不全が進行して気管切開や人工呼吸器管理を必要とする症例も少なからず存在する。これらの一群は、本来は ALS の範疇とすべきであるが、そのためには ALS の診断基準の改定が必要である。全国 728 の神経内科関連施設に対して郵送で行ったアンケート調査では 49.2% の返答が得られた。新しい診断基準で症例有と返答した施設は 109 施設で合計 268 症例であった。

D. 考察

新たな診断基準の作成により、検体収集を前提とした 1 次調査まで終了した。

診断基準に関しては、「SMA は polio 等雑多なものが含まれる概念であり、従来の SPMA：小児 SMA+成人 SPMA の方が誤解を招かず解りやすい。」「進行して上位運動ニューロン(sign)が出た場合診断が変わるのか (SPMA→ALS へ?)」などの意見が寄せられた。また「行政上は ALS、SMA、PLS はひとくくりで調査する方が良いと考えます。当初 SMA の PLS と Dx された方が最後までそうであったのかも調査してみてもどうでしょうか。」という意見もあった。

各施設での症例数に関しては、本アンケートで症例ありと返答した施設での最も多い 1 施設

での症例数は 20 例であり、今後詳細な臨床病型の検討を要する。

本年度からは特定疾患治療研究事業の対象となったので、より詳細な臨床情報の収集が可能となる。検体収集の具体的な方法および管理の方法については臨床調査研究班全体での議論を要する。

E. 結論

診断基準の作成とそれに基づく症例数の全国調査ができた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許登録
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

**** 事務局 ****

東北大学大学院医学系研究科神経内科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

電話 022-717-7189 / Fax 022-717-7192

