

### 3.1.2 MV inpatients group

MV inpatients group included 915 inpatients. Gender was male: 718, female: 197. The number of representative disease were as follows; 476 Duchenne muscular dystrophy, 222 myotonic dystrophy, 35 Becker muscular dystrophy, 58 limb-girdle muscular dystrophy, 19 spinal muscular atrophy, and so on (Table 1-1).

### 3.1.3 Mean age at starting mechanical ventilation and type of ventilation

The range of mechanical ventilation introduction age for HMV patients was 6.3~72.8 years old (mean 25.9), and that of MV inpatients was 0.0~78.0 years old (mean 33.2). The number of NPPV introduction cases of HMV patients was 420, and that of MV inpatients was 517 (Table 1-2). Fifty of NPPV cases of HMV group were switched to tracheostomy during the course.

	HMV	Inpatient	
Age at starting mechanical ventilation (years old)	25.9	33.2	p<0.05
NPPV introduced case	420	517	

Table 1-2. Mean age at starting mechanical ventilation and type of ventilation

### 3.2 Survival analysis of HMV patients group and MV inpatients

We performed survival analysis of those two groups. The endpoint for HMV patients was death or transition to hospitalization, and that for MV inpatient was death. Kaplan-Meier analysis showed that 75% life time of HMV patients was 1,689 days, while that of inpatients was 2,988 days (Log Rank (Mantel-Cox) p<0.01) (Fig. 1).

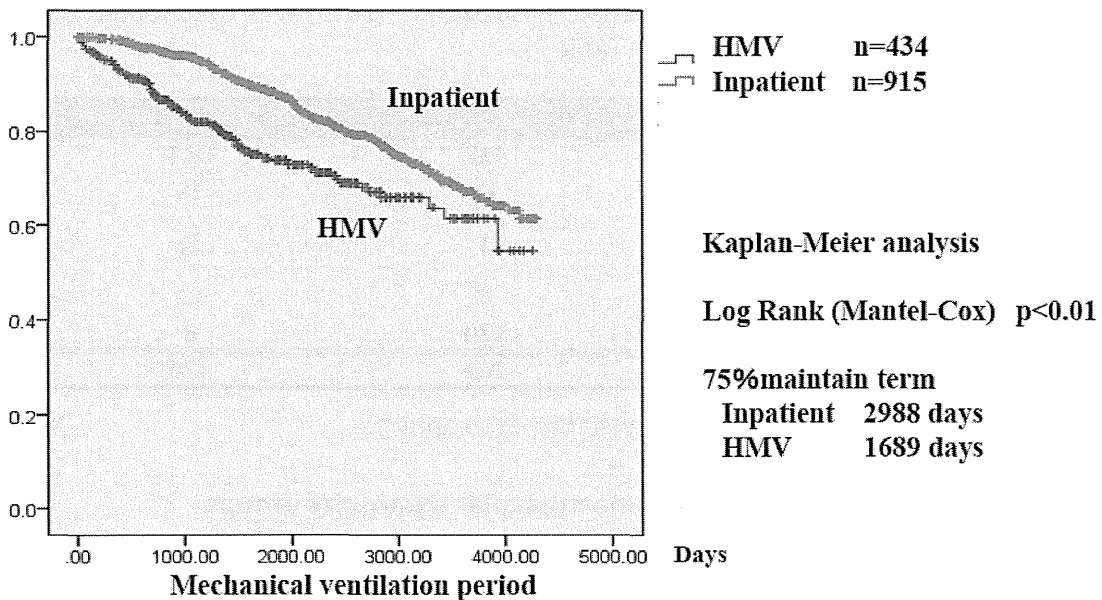


Fig. 1. Comparison between HMV Patients and Mechanical Ventilation Inpatients (Total)  
Endpoint for HMV patient: death or transition to hospitalization  
Endpoint for MV inpatient: death

### 3.3 Analysis data of Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy

As the number of patients with Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy was great in these two groups, we analyzed the data of Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy separately.

#### 3.3.1 Mean age at starting mechanical ventilation and type of ventilation of patients with Duchenne muscular dystrophy

Mean age at starting mechanical ventilation of Duchenne muscular dystrophy was 19.8 years old, ranged from 11.5 to 39.9 years old. While that of inpatient with Duchenne muscular dystrophy was 21.5 years old, ranged from 10.0 to 42.0 years old. There was no significant difference. The number of NPPV introduction cases of HMV patients with Duchenne muscular dystrophy was 220, and that of MV inpatients was 338 (Table 2).

	HMV	Inpatient	
<b>Age at starting mechanical ventilation (years old)</b>	<b>19.8</b>	<b>21.5</b>	NS
<b>NPPV</b>	<b>220</b>	<b>338</b>	
<b>TIV</b>	<b>42</b>	<b>138</b>	
<b>total</b>	<b>262</b>	<b>476</b>	

Table 2. Mean age at starting mechanical ventilation and type of mechanical ventilation (Duchenne muscular dystrophy )

#### 3.3.2 Type of nutrition of patients with Duchenne muscular dystrophy

The number of patients who required tube feeding, including a nasal or oral nutrition tube, and undergoing a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was apparently greater in MV inpatients group than HMV group (Table 3).

	HMV	Inpatient
<b>Oral nutritional supply</b>	<b>118</b>	<b>314</b>
<b>PEG</b>	<b>11</b>	<b>78</b>
<b>Tube feeding</b> (per nasal or per oral)	<b>3</b>	<b>71</b>
<b>Intravenous hyperamelaition</b>	<b>0</b>	<b>13</b>
<b>unknown</b>	<b>130</b>	<b>0</b>
<b>total</b>	<b>262</b>	<b>476</b>

Table 3. Type of nutrition (Duchenne muscular dystrophy )

#### 3.3.3 Survival analysis of two Duchenne muscular dystrophy groups

We performed survival analysis of those two Duchenne muscular dystrophy groups. The endpoint for HMV patients was death or transition to hospitalization, and that for MV inpatient was death. Kaplan-Meier analysis showed that 75% life time of HMV patients was 1,562 days, while that of inpatients was 3,739 days (Log Rank (Mantel-Cox)  $p < 0.01$ ) (Fig. 2).

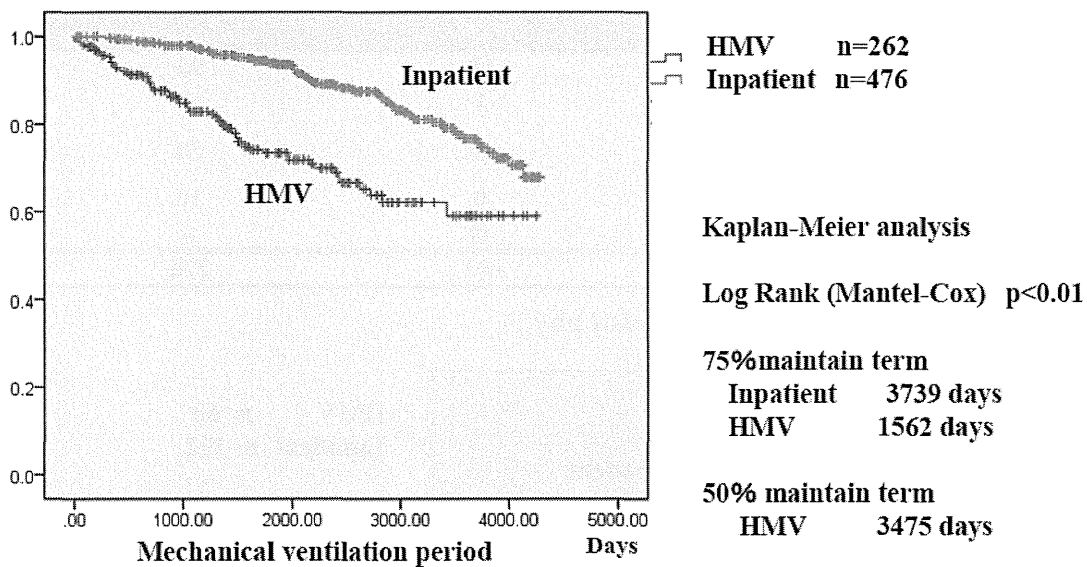


Fig. 2. Comparison between HMV Patients and Mechanical Ventilation Inpatients (Duchenne muscular dystrophy )  
Endpoint for HMV patient: death or transition to hospitalization  
Endpoint for MV inpatient: death

**3.3.4 Mean age at starting mechanical ventilation and type of ventilation of patients with myotonic dystrophy**

Mean age at starting mechanical ventilation of myotonic dystrophy was 46.8 years old, ranged from 15.8 to 72.8 years old. While that of inpatient with myotonic dystrophy was 50.6 years old, ranged from 12.0 to 76.0 years old. There was no significant difference between two groups. The number of NPPV introduction cases of HMV patients with myotonic dystrophy was 55, and that of TIV was 5. The number of NPPV case was greater than TIV. While the number of NPPV introduction cases of MV patients with myotonic dystrophy was 108, and that of TIV was 114. In MV patients with myotonic dystrophy, the number and proportion of NPPV and TIV were almost equal (Table 4).

	HMV	Inpatient	
<b>Age at starting mechanical ventilation (years old)</b>	<b>46.8</b>	<b>50.6</b>	NS
<b>NPPV</b>	<b>55</b>	<b>108</b>	
<b>TIV</b>	<b>5</b>	<b>114</b>	
<b>total</b>	<b>60</b>	<b>222</b>	

Table 4. Mean age at starting mechanical ventilation and type of mechanical ventilation (myotonic dystrophy )

**3.3.5 Type of nutrition of patients with myotonic dystrophy**

The trend of nutrition was similar to Duchenne muscular dystrophy. The number who required tube feeding in MV inpatients group was apparently greater than HMV group (Table 5).

	HMV	Inpatient
<b>Oral nutritional supply</b>	<b>18</b>	<b>93</b>
<b>PEG</b>	<b>1</b>	<b>69</b>
<b>Tube feeding</b> (per nasal or per oral)	<b>0</b>	<b>50</b>
<b>Intravenous hyperamelaition</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>unknown</b>	<b>41</b>	<b>0</b>
<b>total</b>	<b>60</b>	<b>222</b>

Table 5. Type of nutrition (myotonic dystrophy )

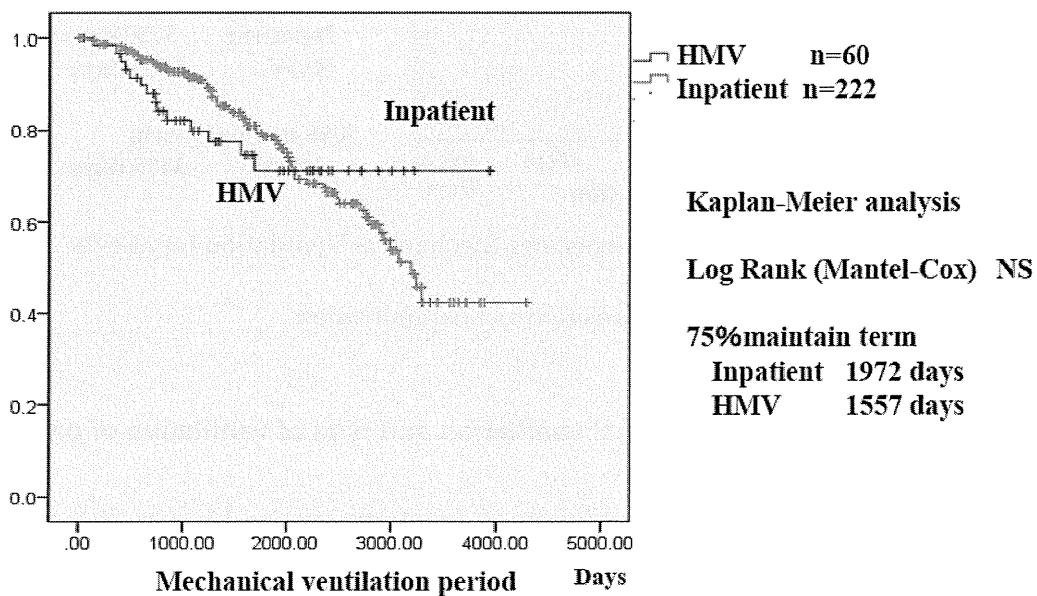


Fig. 3. Comparison between HMV Patients and Mechanical Ventilation Inpatients (myotonic dystrophy )

Endpoint for HMV patient: death or transition to hospitalization

Endpoint for MV inpatient: death

### 3.3.6 Survival analysis of two myotonic dystrophy groups

Similarly, we performed survival analysis of those two myotonic dystrophy groups. The endpoint for HMV patients was death or transition to hospitalization, and that for MV inpatient was death. Kaplan-Meier analysis showed that 75% life time of HMV patients was 1,557 days, while that of inpatients was 1,972 days. There was no significance (Fig. 3).

## 3.4 Death case

The total number of death cases was 215 (Table 1-1). As the number of death case of Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy was the majority, we analyzed the data of Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy separately.

### 3.4.1 Cause of death of Duchenne muscular dystrophy

The number of death cases of HMV patients was 29, and that of MV inpatients was 67.

The most frequent cause of death was heart related disorders, such as heart failure and arrhythmia, accounting for 16/29 for HMV group and 33/67 for MV inpatient group. Frequency was not significantly different between two groups. In MV inpatient group, respiratory related disorders, such as respiratory failure and respiratory infection, accounted for 23/67. HMV group included more sudden death cases than MV inpatient, and had an accidental case (Table 6).

	HMV	Inpatient	Total
Heart failure	13	27	40
Arrhythmia	3	6	9
Respiratory failure	2	11	13
Respiratory infection	1	12	13
Tracheal bleeding	1	0	1
Pneumothorax	0	1	1
Renal failure	0	1	1
Infectious disease	2	0	2
Malignancy	1	0	1
Ileus	1	0	1
Sudden death	4	2	6
Power supply accident	1	0	1
Others	0	7	7
<b>total</b>	<b>29</b>	<b>67</b>	<b>96</b>

Table 6. Cause of death (Duchenne muscular dystrophy )

### 3.4.2 Cause of death of myotonic dystrophy

The majority of death case of myotonic dystrophy was reported from MV inpatient group. The most frequent cause was respiratory related disorders, such as respiratory tract infection and respiratory failure, which accounted for 29/56. Sudden death case was conspicuous in HMV group, accounting for 3/6(Table 7).

	HMV	Inpatient	Total
Respiratory infection	1	19	20
Respiratory failure	2	10	12
Heart failure	0	8	8
DIC	0	1	1
MOF	0	2	2
Cholangitis	0	2	2
Ileus	0	1	1
Choking	0	1	1
Malignancy	0	2	2
Intestinal bleeding	0	1	1
Hepatic failure	0	1	1
Sudden death	3	2	5
Others	0	6	6
<b>total</b>	<b>6</b>	<b>56</b>	<b>62</b>

Table 7. Cause of death (myotonic dystrophy )

### 3.5 Outcome of HMV patients and MV inpatients with Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy

One hundred ninety four cases with Duchenne muscular dystrophy among 262 cases continued HMV, while 46 cases with myotonic dystrophy among 60 cases continued HMV (Table 8). Twenty two cases with Duchenne muscular dystrophy were switched to hospitalization.

	DMD		MD	
	HMV	Inpatient	HMV	Inpatient
Continuing HMV	194	-	46	-
Continuing hospitalization	-	407	-	151
Death	29	67	6	56
Transition to hospitalization	22	-	3	-
Introduction to other institution	10	-	-	-
Withdrawing MV	-	-	3	-
Unknown	7	2	-	-
Others	-	-	2	15
<b>total</b>	<b>262</b>	<b>476</b>	<b>60</b>	<b>222</b>

Table 8. Outcome (Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy )

### 3.6 Caregivers for HMV patients

Caregivers for most of HMV patients with Duchenne muscular dystrophy were patients' families (Table 9). In particular, patients' mothers were playing important role in continuing HMV. Similarly, caregivers for HMV patients with myotonic dystrophy were patients' families. On reflecting their age, some caregivers were patient' spouse (Table 9).

Caregiver	DMD	MD
Mother	94	6
Parents	22	
Father	3	2
Family	3	
Mother/sibling	1	
Mother/uncle	1	
Mother/grandmother	1	
Grandmother	1	
Husband		2
Wife		1
Sister		1
daughter		1
foundation		2
Helper	2	2
<b>(Response)</b>	<b>(134/262)</b>	<b>(17/60)</b>

Table 9. HMV-continuing cases main caregiver (Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy)

### 3.7 Summary of results of Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy

Proportion of TIV was higher in MV inpatients group than HMV group. And proportion of tube feeding was also higher in MV inpatients group than HMV group. Namely, respiratory condition and nutritional status were more severe in MV inpatients group than HMV group (both Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy).

In Survival analysis, outcome of patients with Duchenne muscular dystrophy of MV inpatients group was better than HMV group. Meanwhile in that of myotonic dystrophy, HMV group was better than inpatient group.

In MV inpatient group of Duchenne muscular dystrophy, respiratory related death was remarkable.

In HMV group, some sudden death cases and accidental death case were conspicuous.

Caregivers of HMV group were constructed by patients' families, centrally mother.

## 4. Conclusion

Approximate 2500 beds for patients with muscular dystrophy and related disorders are now provided among 27 institutions in Japan. In accordance with progress in therapeutic strategies for respiratory failure (American Thoracic Society Documents, 2004) and heart failure (Ishikawa, 1999; Matsumura, 2010), the life span of patients with muscular dystrophy prolonged (Bushby 2010a, b). Now, most inpatients admitted to muscular dystrophy wards have severe general conditions and many are assisted by mechanical ventilation (Tatara, 2006; 2008), which is accordance with our data of MV patients in this study.

In recent two decades, social welfare systems and home medical care systems in Japan have been changing gradually. HMV has been penetrating into home medical care (Joseph, 2007). The number of HMV patients has been increasing (Tatara, 2006). Stable mechanical ventilated patients have been getting back home.

Our study demonstrated that the course of HMV patients was fairly good, although there was difference between Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy in long term outcome. However, the support system for patients and caregivers is not perfect. Our study also showed that burden of caregivers was supposed to be severe. The system for patients and caregivers should be adjusted (Dybwik, 2011). And safety net systems also should be adjusted to avoid accidental event leading to patient's death.

The muscular dystrophy wards may be requested to offer the circumstances for those who have difficulties in continuing HMV. There is necessarily needs for hospitalization of HMV patients (Windisch, 2008).

Study limitation: This study has limitation on bias of collecting patients' information. Specifically, information of HMV patients were reported from 14 institutes among 27 institutes, and MV inpatient information is the result of extraction from muscular dystrophy wards database. Extracted data from database has some ambiguous points in connection with obscure time-sequential analysis.

On analysis of institutes-restricted HMV patients group and MV inpatients group, differences in regard to therapeutic conditions among institutions may be problem.

## 5. Acknowledgments

This study was supported by a Research Grant for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

We are grateful to the members of the FUKUNAGA (1999-2005) and SHINNO (2006-2011) muscular dystrophy research groups of the National Hospital Organization for the data collection.

Institutions specializing in muscular dystrophy treatment in Japan (Fig.4)

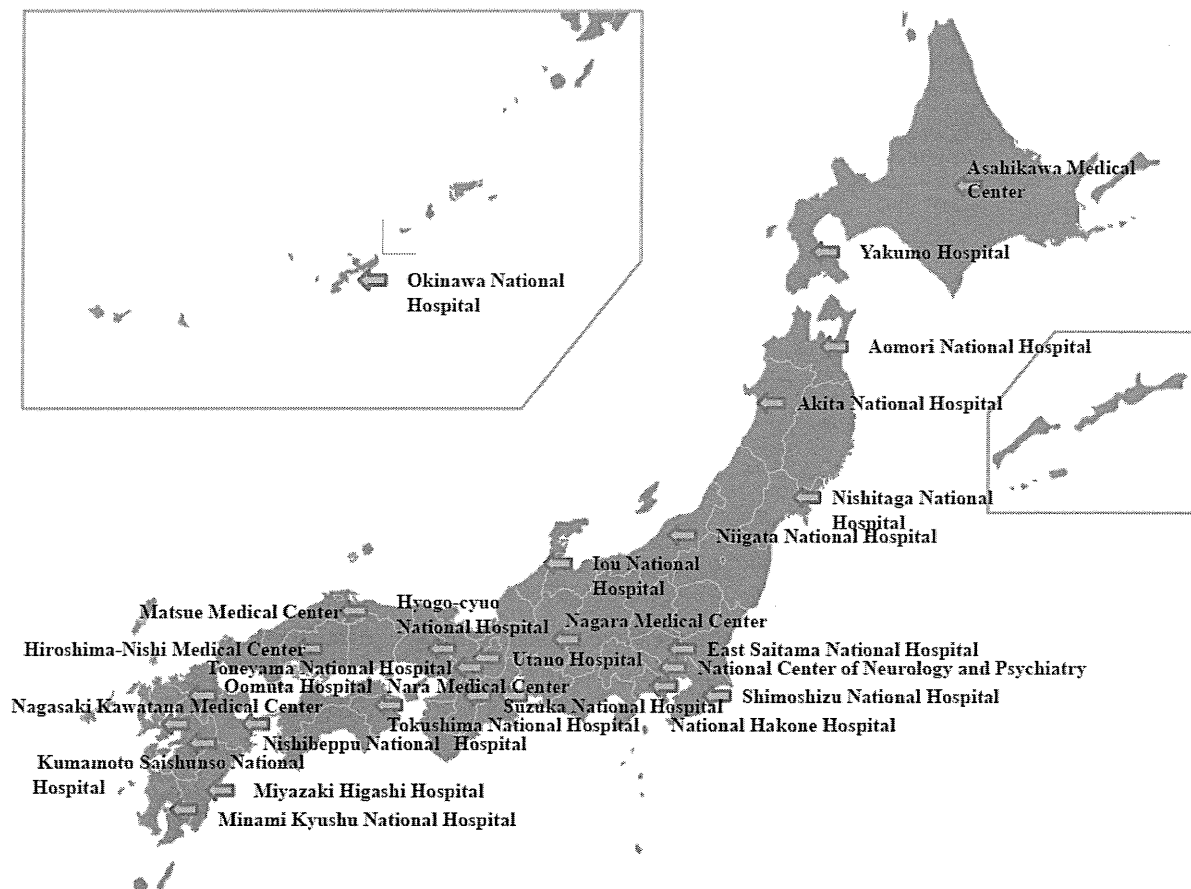


Fig. 4. Institutions specializing in muscular dystrophy treatment in Japan



### **National Hospital Organization:**

Asahikawa Medical Center, Yakumo Hospital, Aomori National Hospital,  
Akita National Hospital, Nishitaga National Hospital, East Saitama National Hospital,  
Shimoshizu National Hospital, National Hakone Hospital, Niigata National Hospital,  
Iou National Hospital, Nagara Medical Center, Suzuka National Hospital,  
Nara Medical Center, Utano Hospital, Toneyama National Hospital,  
Hyogo-cyuo National Hospital, Hiroshima-Nishi Medical Center, Matsue Medical Center,  
Tokushima National Hospital, Oomuta Hospital, Nagasaki Kawatana Medical Center,  
Kumamoto Saishunso National Hospital, Nishibeppu National Hospital,  
Miyazaki Higashi Hospital, Minami Kyushu National Hospital, Okinawa National Hospital  
**National Center of Neurology and Psychiatry**

### **6. References**

- American Thoracic Society Documents (2004). Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy. ATS Consensus Statement *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol 170, pp 456-465.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, for the DMD care considerations working group (2010a). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*, Vol.9, pp 77-93.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, for the DMD care considerations working group (2010b). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet Neurology*, Vol.9, pp 177-189.
- Dybwik.K, Nielsen.E.W,Brinchmann. B. S (2011).Home mechanical ventilation and specialized health care in the community: Between a rock and a hard place. *BMC Health Services Research*, Vol. 11, pp 115-123.
- Ishikawa Y, Bach JR, Minami R (1999). Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy.*American Heart Journal* Vol.137, pp 895-902.
- Joseph S. L, Peter C. G (2007). Current Issues in Home Mechanical Ventilation. *Chest*, Vol. 132, pp 671-676.
- Matsumura T, Tamura T, Kuru S, Kikuchi Y, Kawai M (2010) · Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. *Internal Medicine* Vol. 49, pp 1357-1363.
- Tatara K, Fukunaga H, Kawai M (2006). Clinical survey of muscular dystrophy in hospitals of National Hospital Organization. *IRYO*, Vol. 60, pp 112-118.

- Tatara K, Shinno S (2008). Management of mechanical ventilation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *IRYO*, Vol. 62, pp 566-571.
- Windisch W; Quality of life in home mechanical ventilation study group (2008). Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J*. Vol. 32, pp 1328-1336.

＝ 症 例 報 告 ＝

脊 髄 性 筋 萎 縮 症 0 型 の 1 例

岡本健太郎<sup>1,2</sup> 斎藤加代子<sup>3</sup> 佐藤 孝俊<sup>1</sup>  
石垣 景子<sup>1</sup> 舟塚 真<sup>1</sup> 大澤真木子<sup>1</sup>

**要旨** 脊髄性筋萎縮症は、発症年齢と重症度に基づき I 型、II 型、III 型に分類される。今回我々は 0 型といえる最重度の症例を経験した。症例は 2 カ月、女児。在胎 41 週 2 日に出生、出生直後より呼吸不全、筋緊張低下、哺乳不良を認めた。当科入院時は著明な筋緊張低下、筋力低下、胸郭の変形、四肢の関節拘縮、嚥下不能、誤嚥性肺炎を認めた。舌の線維束性収縮を認め、深部腱反射は消失し、運動神経伝導速度検査では M 波の出現なく有意な筋収縮を認めなかった。遺伝子検査より SMN 遺伝子、NAIP 遺伝子の欠失を認めた。最重度の経過であり、胎児期発症と考えられ、脊髄性筋萎縮症 0 型と診断した。0 型の報告は少なく、若干の考察も含めて報告する。

見出し語 脊髄性筋萎縮症, 0 型, 最重症型, 新生児, 関節拘縮

はじめに

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, 以下 SMA と略す) は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。国際 SMA 協会より診断基準が示されている (表 1)<sup>1)</sup>。発症年齢、臨床経過に基づき、I 型、II 型、III 型に分類される。I 型は発症が 6 カ月までで重症型である。

今回我々は診断基準の除外項目のうち、関節拘縮と運動神経伝導速度測定不能に該当したが、SMA と確定診断し、最重度である 0 型と考えられた症例を経験したので報告する。

I 症 例

症 例 日齢 54, 女児。

家族歴 神経筋疾患, 代謝性疾患なし。

妊娠経過 胎動微弱の自覚はなかった。妊娠 12 ~ 13 週に前期破水のため、10 日間入院した。

現病歴 他院にて、在胎 41 週 2 日に、回旋不良、用手補助、頭位経膈分娩にて出生した。出生体重は 2,558 g, Apgar score は 2 点/7 点 (1 分/5 分) であった。出生時に啼泣は認め

表 1 国際 SMA 協会の脊髄性筋萎縮症の診断基準 (1992)

・包含項目
I. 筋力低下
対称性
近位筋>遠位筋
下肢>上肢
体幹および四肢
II. 脱神経
舌の線維束性攣縮, 手の振戦
筋生検—萎縮筋線維の群
筋電図—神経原性変化
・除外項目
1. 中枢神経機能障害
2. 関節拘縮症
3. 外眼筋, 横隔膜, 心筋の障害, 聴覚障害, 著しい顔面筋罹患
4. 知覚障害
5. 血清 CK 値>正常上限の 10 倍
6. 運動神経伝導速度<正常下限の 70%
7. 知覚神経活動電位の異常

られず、気管挿管を施行され、人工呼吸管理が 1 日間行われた。筋緊張低下、哺乳不良を認めていたが、徐々に改善し、日齢 20 頃には哺乳は 65 ~ 70 ml/回程度まで可能となった。

しかし、その後、徐々に嚥下困難が認められた。日齢 23 に誤嚥性肺炎を認め、嚥下困難が進行するようになった。日齢 26 に経管栄養を開始された。日齢 30 に嚥下造影検査を施行された。異常所見は指摘されなかったが、口腔内より唾液が噴出するようになった。日齢 40 にシーソー様呼吸が認められた。日齢 46 に施行された胸部 X 線にて右上中肺野の無気肺を認めた。日齢 50 に nasal CPAP を開始され、顔回の吸引を必要とした。日齢 54 に当科に転院した。

入院時現症 身長 54.0 cm (+0.36 SD), 体重 3,426 g (-1.32 SD), 頭囲 37 cm (+0.69 SD), 胸囲 30.5 cm (-3.31 SD) であった。体温 36.2 度, 心拍数 166 回/分, 呼吸数 66 回/

第 52 回日本小児神経学会総会推薦論文

<sup>1</sup>東京女子医科大学小児科

<sup>2</sup>愛媛県立中央病院小児科

<sup>3</sup>東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

連絡先 〒790-0024 松山市春日町 83  
愛媛県立中央病院小児科 (岡本健太郎)

E-mail: kentaro206(a)gmail.com

(受付日: 2011. 7. 11, 受理日: 2011. 9. 15)

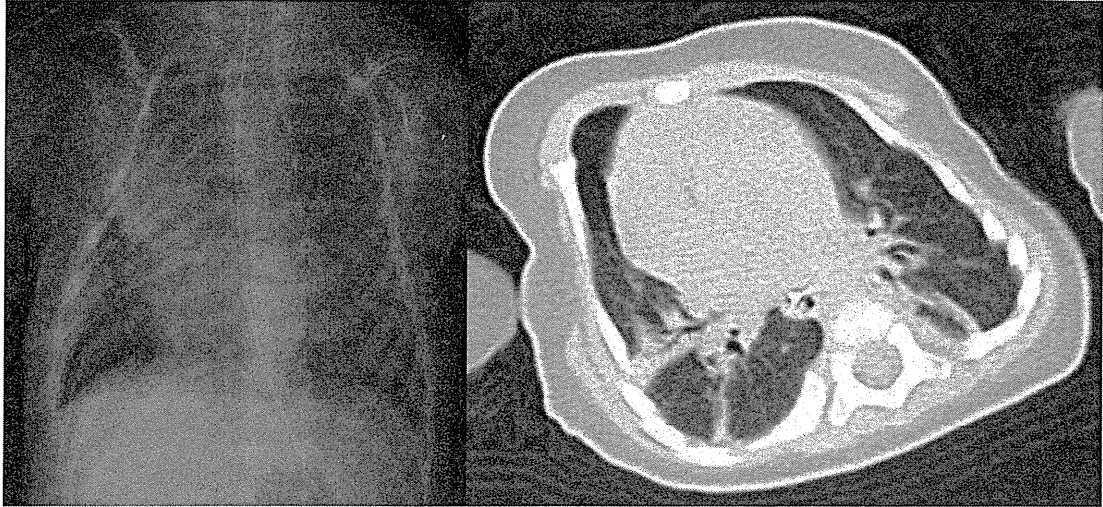


図1 胸部X線（正面像）と胸部CT（肺野条件）

両肺背側に気管支透亮像を伴う浸潤影を認めた。

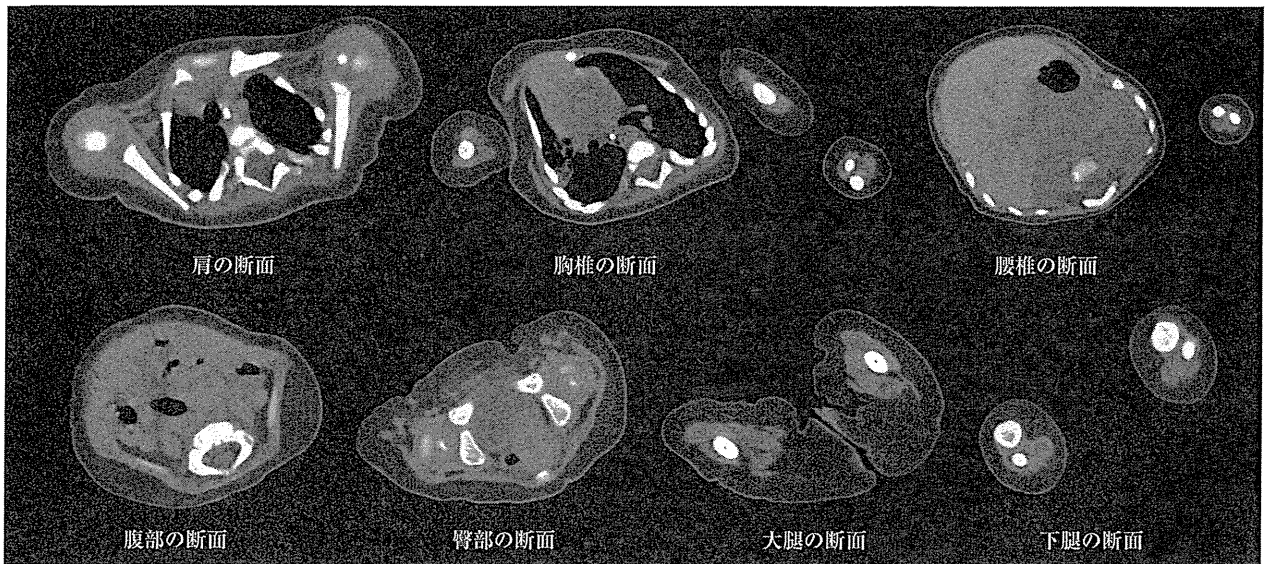


図2 筋CT検査（日齢54, windowレベル30）

体幹筋・四肢・大腿筋においてX線低吸収域は認めず、筋量が少なく萎縮が著明であった。

分, SpO<sub>2</sub> 90～99%（鼻マスク式非侵襲的陽圧換気, 酸素使用下）であった。全身状態は不良で, 吸気は微弱であった。全身の著明な筋緊張低下, 筋力低下がみられ, 蛙肢姿勢であった。固視, 追視がみられた。眼球運動制限はなかった。舌に線維束性収縮を認めた。閉眼可能であるが表情は乏しく, 啼泣時の表情も乏しかった。

胸部は胸部が右方向に突出した変形があり, 軽度のベル様変形を認めた。奇異呼吸を認め, 呼吸音は両側に著明なラ音を聴取し, 右上肺野の空気の入り低下していた。両手の下垂手はあったが, 尺側偏位は明らかでなかった。四肢関節はMP関節, PIP関節, DIP関節の伸展制限があった。足関節の背屈制限があった。肘, 股, 膝関節の運動制限はなかった。手の把握反射をわずかに認めた。深部腱反射は両上下肢とも

に消失し, Babinski 反射は陰性であった。

検査所見 前医にて, 頭部MRI検査, 脊髄MRI検査, 聴性脳幹反応(ABR), 髄液一般検査, 髄液中NSE, 染色体検査, 有機酸代謝, アミノ酸代謝を検査されたが, 明らかな異常は認めなかった。

当科での末梢血検査では, 血算, 生化学検査, 甲状腺機能検査は異常を認めなかった。CKは91U/lであり, 正常範囲であった。

胸部X線と胸部CT検査では, 両肺背側に気管支透亮像を伴う浸潤影を認めた(図1)。

日齢54の胸椎, 腰椎, 臀部, 大腿中央, 下腿中央で撮影された筋CT検査(windowレベル30)上, 体幹筋・四肢・大腿筋において, X線低吸収域は認めず, 筋量が少なく萎縮が

著明であった(図2)。

運動神経伝導速度(左正中神経刺激)では、有意な筋収縮やM波の出現を認めず(図3)、重度の末梢神経障害パターンと考えられた。

診断と臨床経過 鑑別診断として、SMAの他、末梢神経障害(Dèjèrine-Sottas症候群、congenital hypomyelinating neuropathy)、新生児仮死の影響、先天性ミオパチーなどを考えた。末梢神経障害は痛み刺激への反応から感覚神経障害は否定的であった。新生児仮死の影響は病歴と頭部MRI検査や脳波検査が正常であることより、先天性ミオパチーは筋CT検査で筋そのもののX線吸収値変化を認めないことより共に否定的であった。

遺伝子検査にてSMN遺伝子、NAIP遺伝子の欠失を認め、SMAと確定診断した。

早期より関節拘縮を認めたことより、胎児期発症と考えられ、Dubowitz<sup>2)</sup>の述べるSMA 0型と診断した。

入院後、非侵襲的陽圧換気、排痰理学療法、陽・陰圧体外式人工呼吸器を施行した。日齢61に前医へ転院となった。

## II 考 察

SMAは脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である。SMAの遺伝子同定のためには明確な診断基準と分類を確立することが必要であるという考えのもとに、国際SMA協会が組織され、表1に示す診断基準が作成された。これを満たすものが典型的SMAであり、特に小児期発症のSMAにおいては、遺伝子的に単一の疾患単位である<sup>3)</sup>。SMAの分類としては発症年齢、臨床経過に基づき、I型(OMIM#253300)、II型(OMIM#253550)、III型(OMIM#253400)に分類される。

I型は重症型、急性乳児型、Werdnig-Hoffmann病とも呼ばれ、生後6カ月までの発症で、筋力低下が重症で全身性である。発症後に運動発達は停止し、体幹を動かすこともできず、筋力低下、筋緊張低下のために体が柔らかいフロッピーインファントの状態を呈する。支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6~9カ月であり、18カ月までにほぼ全例が死亡する<sup>3)</sup>。

I型(重症型)の中に最重症型である例がみられる。Dubowitzは1999年の総説で新生児期発症、顔面筋の筋力低下、進行性で致死的な臨床経過をたどるSMAの最重症型を0型と提唱している<sup>2)</sup>。これらの乳児では、上肢より下肢に、遠位筋より近位筋に強い全身の筋力低下と筋緊張低下がみられると述べている。その総説の中で新生児仮死、重度の筋力低下、顔面の筋力低下、関節拘縮などの症状がみられた症例が示されている。Dubowitzはこれらの最重症型について、prenatalまたはcongenitalという言い方は、SMA I型の1/3程度が出生前の発症で出生時に症状が存在するため適切ではないと述べており、0型と呼ぶことを提唱している。しかし、現時点で0型

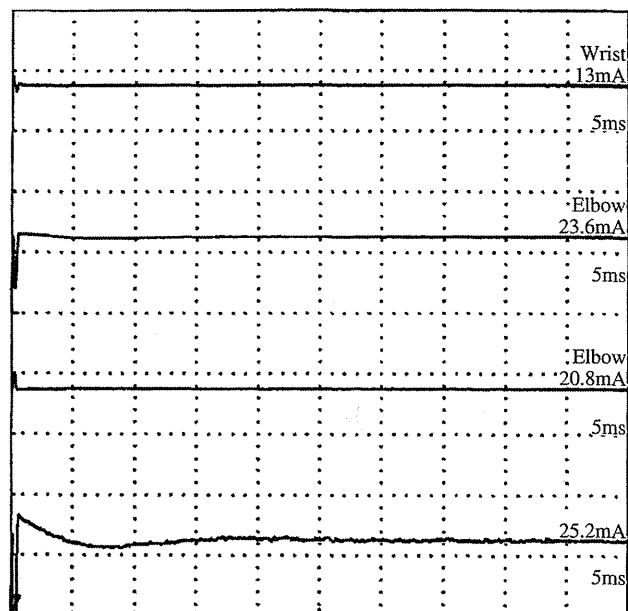


図3 運動神経伝導速度(左正中神経刺激)  
有意な筋収縮やM波の出現を認めなかった。

の診断基準は存在しない。

ドイツの後方視的な検討では、SMN1遺伝子の欠失により診断されたSMA I型の66例のうち、SMN2コピー数が1つであった4例(6.1%)が、出生時に関節拘縮と呼吸不全が認められ、0型と診断されている<sup>4)</sup>。その4例全てで人工呼吸管理を必要とし、生存期間は数カ月以内であった。

その他、在胎20週の胎児で、左室低形成がみられ、剖検と遺伝子検査の結果によりSMAと診断された例<sup>5)</sup>や出生時に関節拘縮を認めたが、6歳まで生存し、出生時を除いて人工呼吸管理を要しなかった例<sup>6)</sup>が報告されており、SMAの臨床的多様性が示唆される。

国内からのSMA 0型の報告を検討するため、検索しうる範囲で国内からの30例以上の症例報告(学会抄録を含む)を検討した。遺伝子検査でSMN遺伝子の欠失を認めない症例や奇形を伴うなど非典型的と思われた症例は除外した。学会抄録が多数であったが、我々が新生児期発症であり0型の可能性があると考えた症例の報告を表2に示す<sup>7)~11)</sup>。2005年の報告<sup>11)</sup>によると、SMA I型17例を検討し、SMN2コピー数が1つであった3例では、いずれも出生直後より症状が出て、生後3カ月までには呼吸障害を認め、最も重症度が高い症例であり、0型である可能性が示唆された。

SMAにおいて、SMN2コピー数が少ないほど、重症化することが知られている。本症例でSMN2コピー数は測定していないが、前述の少数例の報告において、SMNコピー数が1個であった7例は、新生児期発症であり、SMA 0型が示唆された<sup>4)11)</sup>。SMA I型の検討ではSMN2コピー数2個が多く、SMN2コピー数1個である割合は、66例中4例(6.1%)<sup>4)</sup>、17例中3例(18%)<sup>11)</sup>、14例中4例(29%)<sup>12)</sup>と報告されて

表2 SMA 0型の可能性のある国内からの報告

報告年度	報告者	出生時の症状	症例	遺伝子検査	筋生検	筋電図
1988	竹島ら (学会抄録) <sup>7)</sup>	全身の筋緊張低下, 深部腱反射消失, 舌の線維束性収縮	ABR 結果より第8・11脳神経障害も併発	不明	施行	施行
2000	藤井ら (学会抄録) <sup>8)</sup>	先天性多発性関節拘縮, 羊水過多	先天性多発性関節拘縮症と診断	不明	神経原性筋萎縮 (2カ月時)	不明
2002	武隈ら (学会抄録) <sup>9)</sup>	not doing well	症例2 日齢117死亡	不明	施行	不明
2005	横須賀ら (学会抄録) <sup>10)</sup>	新生児仮死, 一過性多呼吸	症例3 手の尺側偏位, 胸郭のベル様変形, 生後80日で永眠	不明	不明	不明
2005	斎藤ら <sup>11)</sup>	出生直後より症状を認め, 生後3カ月までには呼吸障害	SMA I型17例中, SMN2コピー数が1個の3例 (内, NAIP遺伝子の欠失2例)	施行	不明	不明

いる。

斎藤らはI型50/121家系(41%), II型7/99家系(7%), III型2/75家系(3%)でNAIP遺伝子の欠失を認めたと報告しており<sup>3)</sup>, より重症型でNAIP遺伝子の欠失率が高くなることが知られている。そのため, 最重症型である0型ではNAIP遺伝子の欠失率が高いことが示唆され, 本症例でもNAIP遺伝子の欠失を認めた。しかし, 少数例の報告にとどまり, SMN2コピー数との関連, 表現型との関連など今後の検討が必要であると思われた。

本症例では除外項目である関節拘縮が認められ, 運動神経伝達速度が測定不能であった。SMAと関節拘縮については, SMA I型の約10%に関節拘縮が認められたという報告<sup>13)</sup>や致死的な関節拘縮を認めた4人の新生児の剖検例で2人にSMN2遺伝子の欠損を認めたという報告がみられる<sup>14)</sup>。このように最重度の場合, SMAの診断の除外項目に該当することがある。筋力低下, 筋緊張低下, 呼吸不全がみられ, SMAも疑われた場合, 除外項目が該当しても積極的に遺伝子検査などを考慮するべきである。SMA 0型は予後不良であり, 早期診断は本人のケアやご家族のサポートのために重要である。

最重症型, 0型, 先天性など用語は統一されていないが, SMA I型に分類されている症例の中に最重症型が存在する。

フロッピーインファントで, 周産期の関節拘縮, 呼吸不全, 顔面筋罹患がみられた場合, 国際SMA協会の診断基準の除外項目が該当してもSMA 0型も鑑別にあげるべきである。SMA 0型は非常に予後が不良であるため, 診断の遅れは患者の管理やご家族の診断がつかないことへの不安にも関わらう。そのため, 十分な遺伝カウンセリングの下に積極的に遺伝子検査を実施して早期診断に努めるべきと考えた。

最後に, 患児のご冥福を心からお祈りいたします。また, 今回の発表をご許可いただいた患児のご両親に深謝申し上げます。

遺伝子検査施行に関して, 臨床遺伝専門医・指導医による説明を行い, ご家族の自由意志により同意を得た。

本発表の要旨は第52回日本小児神経学会総会(2010年8月, 福岡)にて発表した。

この研究は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析, 遺伝子解析, 治療法開発の研究」(研究代表者 斎藤加代子)の助成によって行われた。

#### 文 献

- 1) Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
- 2) Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999;3:49-51.
- 3) 斎藤加代子, 伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* 2008;69:528-32.
- 4) Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin Genet* 2009;76:168-78.
- 5) Sarnat HB, Trevenen CL. Motor neuron degeneration in a 20-week male fetus: spinal muscular atrophy type 0. *Can J Neurol Sci* 2007;34:215-20.
- 6) Bürglen L, Amiel J, Viollet L, et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 1996;98:1130-2.
- 7) 竹島泰弘, 前田衛作, 久呉真章, ら. 子宮内発症のWerdnig-Hoffman病の1例. *日児誌* 1988;92:1017.
- 8) 藤井笑子, 岡田 要, 中津忠則, 吉田哲也, 藤井義幸, 馬木良文. 羊水過多を認めた先天性多発性関節拘縮症の1例. *日児誌* 2000;104:87.
- 9) 武隈宗孝, 吉田瑞穂, 村上浩雄, ら. 呼吸障害を呈した成熟新生児の興味ある2症例. *日児誌* 2002;106:524.
- 10) 横須賀とも子, 長谷川林秀, 福島慎二, ら. 脊髄性筋萎縮症1型3例の呼吸器管理に関する検討. *神奈川医学雑誌* 2005;32:216.
- 11) 斎藤真木子, 陳 玉彦, 水口 雅, 五十嵐 隆. リアルタイムPCRによる脊髄性筋萎縮症SMN2遺伝子定量と臨床症状の相関. *脳と発達* 2005;37:407-12.
- 12) Wathayati MS, Fatemeh H, Marini M, et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2009;31:42-5.
- 13) Byers RK, Banker BQ. Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 1961;5:140-64.
- 14) Bingham PM, Shen N, Rennert H, et al. Arthrogryposis due to infantile neuronal degeneration associated with deletion of the SMN1 gene. *Neurology* 1997;49:848-51.

## A Case of Spinal Muscular Atrophy Type 0 in Japan

Kentaro Okamoto, MD, Kayoko Saito, MD, Takatoshi Sato, MD,  
Keiko Ishigaki, MD, Makoto Funatsuka, MD and Makiko Osawa, MD  
*Department of Pediatrics (KO, TS, KI, MF, MO) and Institute of Medical Genetics (KS),  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo ;  
Department of Pediatrics, Ehime Prefectural Central Hospital, Matsuyama, Ehime (KO)*

The patient was a 2-month-old female infant born at 41 weeks and 2 days of gestation presenting multiple arthrogryposis, severe muscle hypotonia and respiratory distress with difficulty in feeding. She suffered from repeated complications with aspiration pneumonia. On admission to our hospital, she exhibited fasciculation and absence of deep tendon reflexes. Examination of the motor nerve conduction velocity (MCV) revealed no muscle contraction. Deletions of the *SMN* and *NAIP* genes were noted. Based on severe clinical course and disease development *in utero*, she was given a diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) type 0 (very severe type).

Arthrogryposis and disappearance of MCV are exclusion criteria for SMA. However, the clinical course of the infant was very severe and included such exclusion items. Consequently, when an infant presents muscle hypotonia and respiratory distress, SMA must be considered as one of the differential diagnoses, even though arthrogryposis is an exclusion criterion for SMA.

We discuss this case in relation to the few extant reports on SMA type 0 in Japanese infants in the literature.

*No To Hattatsu 2012;44:387-91*

## 筋疾患の診断における遺伝子検査の役割

斎藤加代子\* 近藤恵里 青木亮子

### はじめに

ゲノム研究の進歩により、診療の現場において確定診断としての遺伝子検査がなされるようになった。大量の DNA 断片の並列シーケンスによる革新的な遺伝子解析技術である次世代シーケンサーの開発により、個人ゲノム解析が格段にハイスループット化され、網羅的解析が臨床応用される時代となりつつある<sup>1)</sup>。臨床検査や筋生検で診断をしていた時代から採血により正確な診断が早期に下せる時代へと変わってきているために、小児患者への侵襲が減少してきた。また、遺伝子変異の状態により、臨床的な重症度の判定を下し、適切な治療や療育の方針を立てることに貢献できるようになった。一方で、発症前診断、保因者診断、そして出生前診断が可能になるとともに、倫理的問題が生じ、遺伝カウンセリングの重要性が認識されてきている。本稿では、筋ジストロフィーと先天性ミオパチーなどの筋疾患における遺伝子検査について述べる。

### I. ジストロフィノパチー—Duchenne 型筋ジストロフィー, Becker 型筋ジストロフィー

ジストロフィンの発見<sup>2)</sup>をきっかけに、骨格筋細胞における遺伝子が次々と同定され、責任蛋白質が明らかになり、筋細胞と膜のミクロの構造が解明された。骨格筋細胞における蛋白質の欠損や

障害によって、筋ジストロフィーの各型が生じる。これらの遺伝子変異を同定することが筋ジストロフィーの各型の遺伝子診断である。ジストロフィンとは巨大なタンパク質であり、N 端が細胞質のアクチンフィラメントに結合し、C 端が $\beta$ -ジストログリカンに結合して細胞膜に固定され、細胞膜の裏打ちをするようにして存在している。このジストロフィンの完全欠損により Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) が、部分欠損により Becker 型筋ジストロフィー (BMD) が生じる。遺伝子変異には、欠失 (deletion)、重複 (duplication)、挿入 (insertion)、置換 (substitution) などがあるが、DMD の場合、欠失が約 60%、重複が 10%、残りがスプライシング異常や点変異などの微小変異である。欠失と重複のスクリーニングとして、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法<sup>3)</sup>が有用である。DMD/BMD の遺伝子診断はすでに 10 年余の歴史がある。しかし、エクソンレベルの欠失と重複スクリーニング法は、同定が容易であり検査会社も実施しているが、微小変異については塩基配列の同定の必要性があり、巨大なゲノムサイズである DMD 遺伝子においては、時間と手間がかかるため、診療において一般的には実施されず、研究の一端として実施されてきた。遺伝子変異が明らかになった家系においては、保因者診断、出生前診断が高い精度で実施可能である。

#### 1. ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法

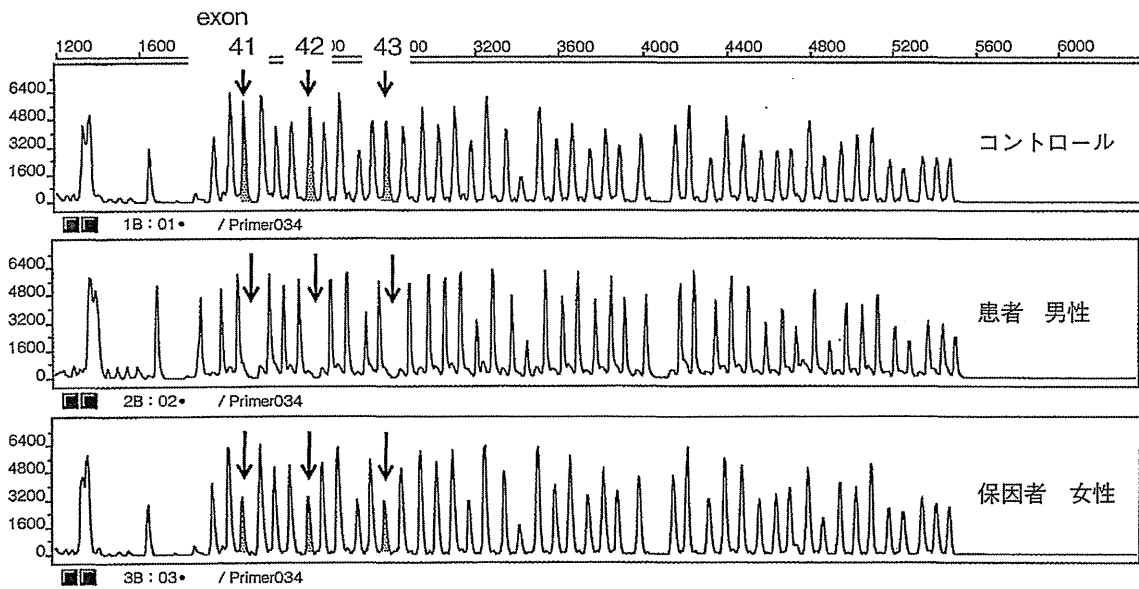
目的とするエクソンを挟む形でプライマーを設計し、選択的に増幅させる方法である。きわめて微量な DNA 量を用いて欠失の判定ができる。増幅に要する時間が 2 時間程度と短く、プロセス

Saito Kayoko Kondo Eri Aoki Ryoko

\* 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
〔〒162-0054 東京都新宿区河田町 10-22〕  
TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-7689



A



B

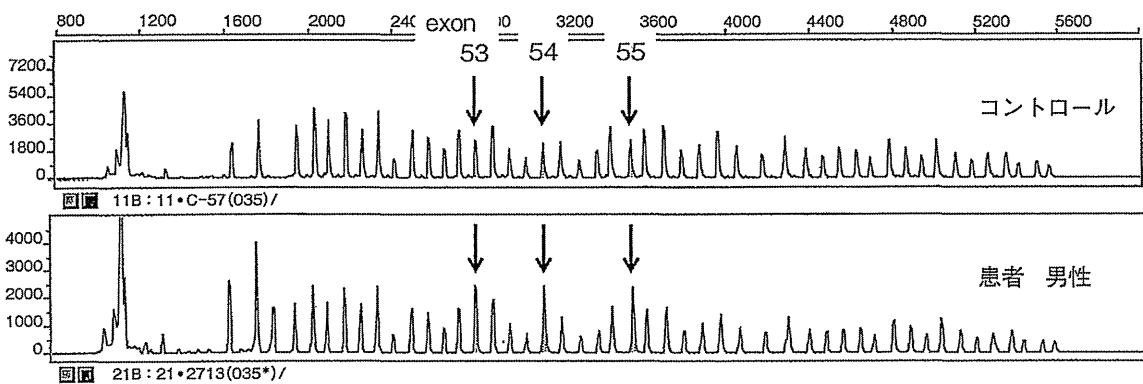


図 1 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法

- A. 上：コントロール 中：エクソン 41, 42, 43 の欠失を示す患者、男性 下：エクソン 41, 42, 43 の欠失を示す保因者、女性  
 B. 上：コントロール 下：エクソン 53, 54, 55 の重複を示す患者、男性

が単純で、全自動の卓上用装置で増幅ができる。DMD/BMD では、その約 60%を占めるエクソンレベルの欠失スクリーニング法として実施される。PCR 増幅産物は一定のところでプラトーに達するために、重複の判定は困難である。保因者診断におけるコピー数の減少については、PCR 法により増幅した産物を gene scan にて半定量することもできる。

## 2. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法<sup>3)</sup>

欠失と重複のスクリーニングとして現在、一般

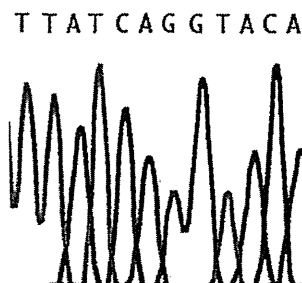
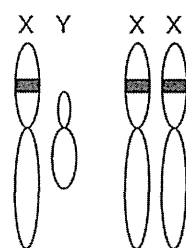
に実用される。それぞれターゲットとする領域の DNA に対して特異的に結合する隣接した 2 つのプロブを用いる。各プロブにはユニバーサルプライマーによる PCR 増幅を可能にする共通配列を結合させ、さらにサイズ調節塩基配列を融合させることで、それぞれ異なる増幅断片長になるように設計されている。フラグメント解析の結果を描出して判定する。DMD の 79 個のエクソンを同時に増幅し遺伝子欠失、重複を面積で比較評価できる方法である。図 1 A に示すように罹患男性はエクソン 41, 42, 43 の遺伝子欠失を示した。その家系の女性において保因者である場合

は、発端者における欠失エクソンは、非保因者の1/2量となる。この症例では、エクソン41, 42, 43において1コピー分の遺伝子量であったことから、保因者と判定できる。図1Bは、エクソン53, 54, 55の遺伝子重複を示すDMD症例である。この領域がMLPA法で2コピーを示している。

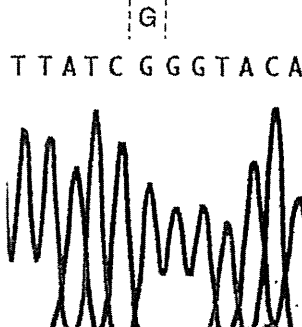
### 3. シーケンス法

微小変異とは、1~数塩基の置換、欠失、挿入をさす。前述のような欠失や重複のスクリーニング法で変異が見つからなかった場合には、個別に遺伝子変異を探し出す必要がある。翻訳領域のすべてのエクソンを両端のイントロンのスプライシング部位を含んで増幅し、直接シーケンス法により解析する方法である。これは血液由来のDNAで実施する。一方、血液または筋組織からmRNAを調製後、ジストロフィン遺伝子の全領域をカバーするプライマーを設計して、RT-PCR法によって増幅し、塩基配列決定(シーケンス)することも行われる<sup>4)</sup>。後者は筋生検由来のサンプルで実施されることが多い。図2では、正常ではA(アデニン)であるところが、罹患男性ではG(グアニン)となっていた。その家系の女性において、AとGの両者が認められ、保因者であると判定した。

正常男性・女性



男性：罹患



女性：保因者

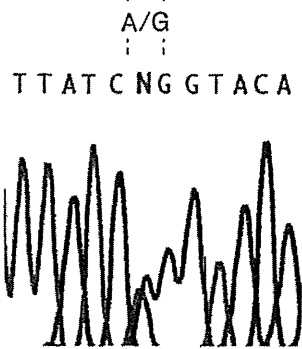


図2 ジストロフィン遺伝子点変異解析シーケンス法

## II. 福山型筋ジストロフィー

先天型筋ジストロフィーのうち、福山型筋ジストロフィー(FCMD)はわが国の小児期発症の筋ジストロフィーの中でDMDに次いで多い疾患である。筋ジストロフィーとしての骨格筋病変とともに、神経細胞遊走障害に起因する中枢神経病変を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。原因遺伝子であるFKTN遺伝子は染色体9q31に存在し<sup>5)</sup>、責任蛋白質はフクチン fukutin と名付けられた<sup>6)</sup>。9q31におけるマイクロサテライトDNAマーカーによる多型解析で、特定のハプロタイプが創始者変異を示すため遺伝子診断として利用される。次子の出生前診断を希望する場合には、限られた時間で正確な診断を下すことが求め

られるため、遺伝カウンセリングの下に、あらかじめマイクロサテライトDNAマーカーによる多型解析をしておくことが望ましい。図3にFCMDの出生前診断の例を示す。

創始者変異はフクチン遺伝子の3'端の3kbレトロトランスポゾン(特徴的な配列を有し、内在性で、RNA中間体を経て移動する遺伝子)挿入配列である<sup>6)</sup>。3kbレトロトランスポゾン挿入配列をホモ接合性に有するか、ヘテロ接合性に有するかPCR法で同定可能であり(図4)、検査会社実施している遺伝子検査法である。

FCMD患児では、80%が2本とも創始者変異を有し、ほぼ全例が染色体の2本のうち少なく

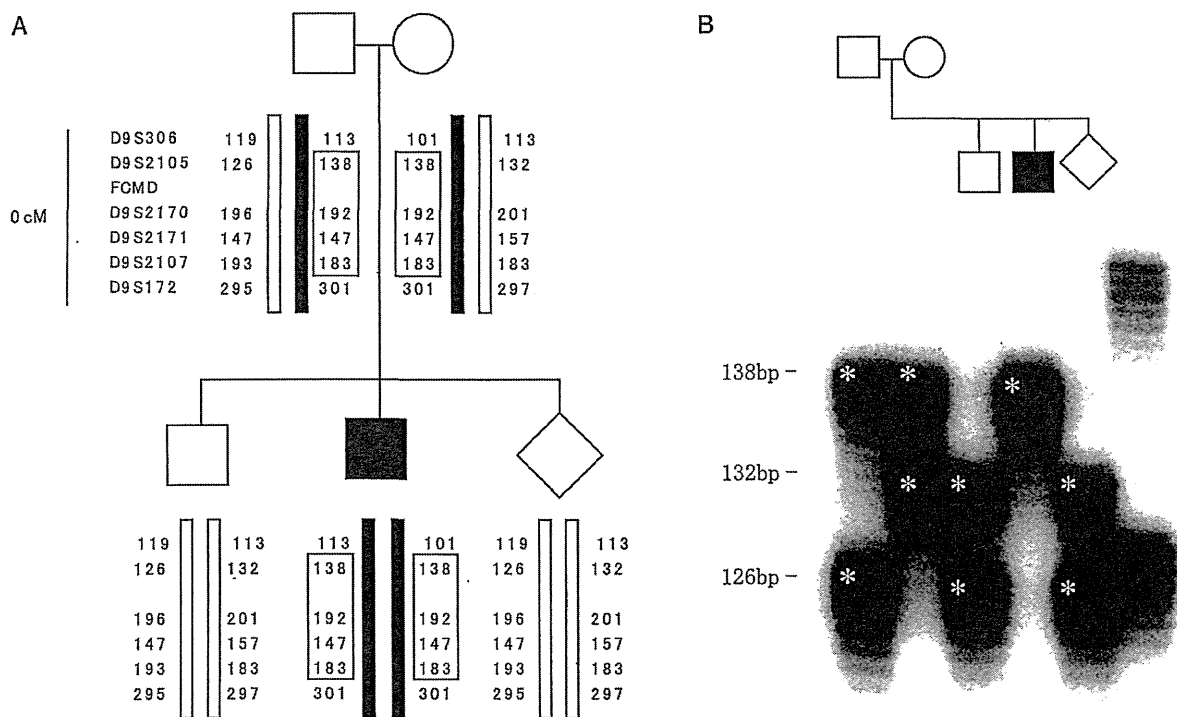


図3 FCMD家系におけるCAリピートマイクロサテライト多型を利用した出生前診断

A: ハプロタイプ解析結果 患者である第2子は、父由来、母由来ともD9S2105-D9S2170-D9S2171-D9S2107の領域で138-192-147-183というハプロタイプをホモ接合性にもっていた。このハプロタイプはFCMD患者の染色体の82%に共通な創始者ハプロタイプである。出生前診断をした第3子は、このハプロタイプの染色体はまったく受け継いでおらず(健康な第1子と同じハプロタイプ)、健康者であると判定できた。

B: CAリピートマイクロサテライト多型の電気泳動パターン この家系において、CAリピート多型マーカーD9S2105を使用した時の電気泳動パターンである。それぞれのアレルがさまざまな回数のCAリピートを有するため、非常に多型性に富みヘテロ接合性が高い。ホモ接合はバンドが1本、ヘテロ接合はバンドを2本認める。\*で示したメジャーバンドのほかにPCRの副産物によるマイナーバンドがラダー状にみられる。

とも1本に創始者変異を有している。ヘテロ接合である場合には、シーケンス法により、一方の変異を調べる。図5にエクソン3のc.139C>T, p.Arg47X(ノンセンス変異)(図5A)とエクソン6のc.748T>G, p.Cys250Gly(ミスセンス変異)(図5B)を示す<sup>7)</sup>。また、創始者変異をホモ接合に有する症例は臨床的に典型的または軽症であるのに対し、ヘテロ接合にノンセンス変異を示す例は重症の臨床像を示す傾向がある<sup>8)</sup>。

### Ⅲ. 先天性ミオパチー

先天性ミオパチーは、出生時または乳児期早期

にフロッピーインファントとして発症し、筋力低下、筋緊張低下が続く筋疾患である。特徴的な骨格筋病理組織学的所見から、ネマリンミオパチー、ミオチューブラーミオパチー、セントラルコア病などが診断される。

共通の臨床的特徴として、以下のことがあげられる。

- 1) 出生時または乳児期早期からの筋力低下、筋緊張低下、運動発達遅滞
- 2) 乳児期に呼吸障害・嚥下障害を示すことがある
- 3) 非進行性または緩徐進行性の経過(例外はある)

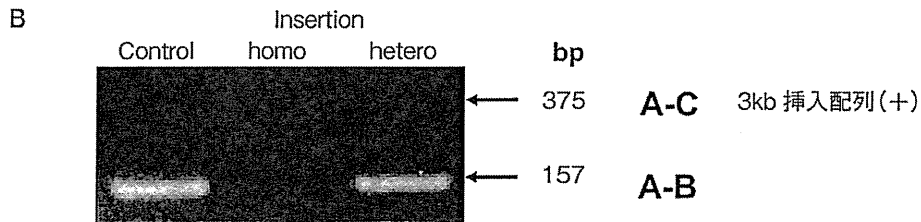
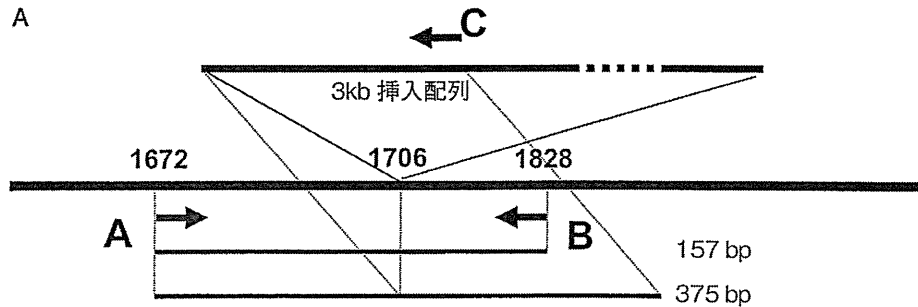


図 4 FCMD における 3 kb 挿入配列の同定

A : 3 kb 挿入配列を挟んだ領域 (A, B) と挿入配列の中 (C) にプライマーを設計する。A, B, C のプライマーをいれて PCR 法にて増幅する。3 kb 挿入配列があるアレルは A-C のシグナルにて示され、挿入配列がないアレルは A-B のシグナルで示される。  
 B : 実例を示す。コントロールは A-B のシグナルのみ、3 kb 挿入のホモ接合では A-C のシグナルのみ、3 kb 挿入のヘテロ接合では A-B と A-C のシグナルを示すことで診断できる。遺伝子型としては c.\*4287\_\*4288ins3062 と示す。

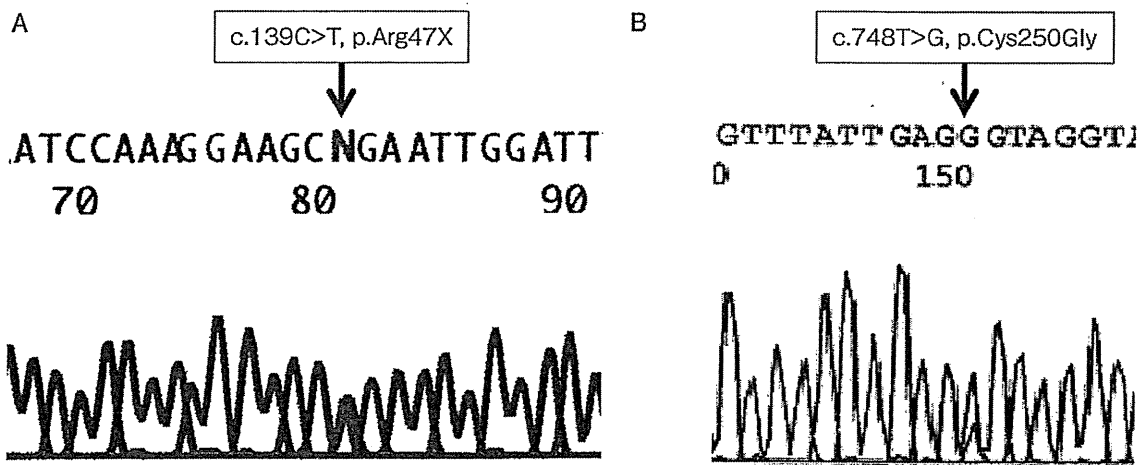


図 5 FCMD における点変異の検出 直接シーケンス法にて塩基配列を解析した。

A : エクソン 3 において C が T に置換するノンセンス変異 (c.139C>T, p.Arg47X) が確認できた。  
 B : エクソン 6 において T が G に置換するミスセンス変異 (c.748T>G, p.Cys250Gly) が確認できた。

- |  |  |
|--|--|
| 4) 近位筋優位, 痩せてきゃしゃな体つき                            | 漏斗胸などの骨格の異常を伴う                                   |
| 5) 細長い顔, ミオパチー顔貌, テント状の上<br>口唇 (fish-like mouth) | 8) 腱反射は減弱または消失                                   |
| 6) 眼瞼下垂, 眼球運動制限を示すこともある                          | 9) 血清 CK 値は正常か軽度高値                               |
| 7) 高口蓋, 側彎, 股関節脱臼, 甲の高い足,                        | このように先天性ミオパチーは臨床像に共通点<br>が多く, 筋生検所見により確定診断がなされてき |