

- 6) Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet A* (in press)
- 7) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Nijima S, Urao M, Yamamoto T. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenit Anom* (in press).
- 8) Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* (in press)
- 9) 山本俊至 編. 1p36欠失症候群ガイドブック. 診断と治療社, 東京, (2012).
- 10) 山本俊至. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクローレイ染色体検査. 診断と治療社, 東京, (2012).
- 11) Miya K, Shimojima K, Sugawara M, Shimada S, Tsurui H, Harai-Tanaka T, Nakaoka S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamamoto T. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features. *Gene* (2012) 506: 146-9.
- 12) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* (2012) 57: 593-600.
- 13) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* (2012) 57: 580-6.
- 14) Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* (2012) 158A: 2272-6.
- 15) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T. An unmasked mutation of EIF2B2 due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet* (2012) 158A: 1771-7.
- 16) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* (2012) 55: 400-3.
- 17) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y, Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* (2012) 21: 295-9.
- 18) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto

- N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012.
- 19) Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T, Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* 34: 230-233, 2012.
- 20) Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-7, 2012.
- 21) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet* 158A, 220-3, 2012.
- 22) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet* 158A, 220-3, 2012.
- 23) Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet* 155A: 2997-3001, 2011.
- 24) Shimojima K, Okamoto N, Inazu T, Yamamoto T. Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis. *J Hum Genet* 56: 810-2, 2011.
- 25) Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet* 155A: 2584-8, 2011.
- 26) Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Iinuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extra axial space. *Neuropediatrics* 42: 163-6, 2011.
- 27) Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet* 155A: 1568-73, 2011.
- 28) Shimojima K, Okanishi T, Yamamoto T. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 155A: 2293-97, 2011.
- 29) Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Honda Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 52: e66-9, 2011.
- 30) Yamashita S, Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Tanabe T, Shimizu T. SCN1B is Not Related to Benign Partial Epilepsy in Infancy or Convulsions with Gastroenteritis. *Neuropediatrics* 42: 135-7, 2011.
- 31) Siggberg L, Peippo M, Sipponen M, Miikkulainen T, Shimojima K, Yamamoto T, Ignatius J, Knuutila S. 9q22 Deletion—first familial case. *Orphanet J Rare Dis* 6:45, 2011.
- 32) Shimojima K, Sugawara M, Shichiji M, Mukaida S, Takayama R, Imai K, Yamamoto T. Loss-of-function mutation of collybistin is

- responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* (2011) 56: 561-6.
- 33) Liang J-S, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* (2011) 52: 1835-42.
- 34) Kitoh H, Kaneko H, Nishimura G, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. A case report. *Am J Med Genet* (2011) 155A: 845-9.
- 35) Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet* (2011) 155A: 732-6.
- 36) Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* (2011) 48: 205-9.
- 37) Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet* (2011) 48: 117-22.
- 38) Kibe T, Mori Y, Okanishi T, Shimojima K, Yokochi K, Yamamoto T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet* (2011) 155A: 215-20.
- 39) Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K: Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet* (2011) 155A: 113-9.
- 40) Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet* (2011) 152A: 2103-9.
- 41) Otsuka M, Oguni H, Liang J-S, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, Imai K, Tachikawa E, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome—Result of Japanese cohort study. *Epilepsia* (2010) 51: 2449-52.
- 42) Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T. Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* (2010) 86: 665-7.
- 43) Shimojima K, Imai K, Yamamoto T. A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. *Am J Med Genet* (2010) 152A: 2820-6.
- 44) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* (2010) 89: 303-9.
- 45) Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N,

Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K,
Shimizu T, Yamamoto T. Phenotypic
overlapping of trisomy 12p and
Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet*
(2010) 53: 159-61.

46) Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K,
Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto
T. Severe pulmonary emphysema in a girl with
interstitial deletion of 2q24.2q24.3
including ITGB6. *Am J Med Genet* (2010) 152A:
1020-5.

47) Komoike Y, Shimojima K, LiangJ-S, Fujii H,
Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, Higashinakagawa
T, Yamamoto T. A functional analysis of
GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish.
J Hum Genet (2010) 55: 155-62.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症		小児科診断・治療指針	中山書店	東京	2012	764-766
斎藤加代子	1章 脊髄性筋萎縮症 (SMA) とは	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	1-5
斎藤加代子、相楽有規子	5章-3 遺伝子検査はどのようなことをするのですか	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	38-40
浦野真理	6章 SMAと診断されたとき—遺伝カウンセリングを含む心理社会的支援について—	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	41-46
荒川玲子	9章-1 運動機能の評価法 (Hammersmith運動機能評価スケール)	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	72-74
松尾真理	10章-4 気管切開および気管喉頭分離術	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	107-110
伊藤万由里、梅野愛子	14章 SMAの専門医療機関・ホームページ	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	136-143
益子貴史、森田光哉、中野今治	3章 成人発症SMA (IV型)の臨床症状と診断	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	14-22
森田光哉	5章-2 成人発症SMAの原因と病態は何ですか	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	36-37
小牧宏文	2章 小児期発症SMA (I, II, III型)の臨床症状と診断	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	6-13
齊藤利雄	7章 SMAの合併症	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	47-60
西尾久英	5章-1 小児期発症SMAの原因と病態は何ですか.	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	31-35
西尾久英	12章-1 薬物治療の研究の進歩	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	114-118
中島孝	12章-2 ロボットスーツHAL開発の進歩	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	119-125

野本明男、 荒川正行	12章-3 ウイルスベクターを用いた治療研究の展開-SMAに対する遺伝子治療の可能性とその展望	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	125-128
荒川正行	12章-4 再生医療の進歩-iPS細胞の可能性	SMA診療マニュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	金芳堂	京都	2012	129-130

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A.	Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy	J Cell Physiol	223(3)	695-702	2010
Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, Matsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K	Recessive <i>RYR1</i> mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing	Am J Med Genet A	158(A)	772-778	2012
Arakawa R, Aoki R, Arakawa M, Saito K	Human first-trimester chorionic villi have a myogenic potential	Cell Tissue Res	348(1)	189-197	2012
岡本健太郎、斎藤加代子、佐藤孝俊、石垣景子、舟塚真、大澤真木子	脊髄性筋萎縮症0型の1例	脳と発達	44(5)	31-35	2012
荒川玲子、松尾真理、斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症の診断とケア	難病と在宅ケア	18(9)	40-43	2012
Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K.	Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of <i>MYOD1</i>	Brain Dev	35	349-355	2013
伊藤万由里、斎藤加代子、大澤真木子	日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査	東女医大誌	83	52-57	2013
Yonekawa-T, Komaki-H, Saito-Y, Sugai-K, Sasaki-M.	Peripheral nerve abnormalities in pediatric patients with spinal muscular atrophy.	Brain Dev	35	165-171	2013

齊藤利雄	神経筋疾患による脊柱変形に対する脊椎外科治療アンケート調査	J Spine Res			In press
Harahap IS, Saito T, San LP, Sasaki N, Gunadi, Nurputra DK, Yusoff S, Yamamoto T, Morikawa S, Nishimura N, Lee MJ, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H.	Valproic acid increases SMN2 expression and modulates SF2/ASF and hnRNPA1 expression in SMA fibroblast cell lines.	Brain Dev.	34(3)	213-222	2012
Morikawa S, Harahap IS, Kaszynski RH, Yamamoto T, Pramudya DK, Van Pham HT, Hartomo TB, Lee MJ, Morioka I, Nishimura N, Yokoyama N, Ueno Y, Matsuo M, Nishio H.	Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Via High-Resolution Melting Analysis Symmetric Polymerase Chain Reaction Without Probe: A Screening Evaluation for SMN1 Deletions and Intragenic Mutations.	Genet Test Mol Biomarkers.	15(10)	677-684	2011
Harahap NI, Harahap IS, Kaszynski RH, Nurputra DK, Hartomo TB, Pham HT, Yamamoto T, Morikawa S, Nishimura N, Rusdi I, Widiastuti R, Nishio H.	Spinal muscular atrophy patient detection and carrier screening using dried blood spots on filter paper.	Genet Test Mol Biomarkers.	16(2)	123-129	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

脊髄性筋萎縮症

定義, 概念

- 脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は, 脊髄前角細胞の変性によって起こる筋萎縮と筋の脱力を特徴とする常染色体劣性遺伝病である。
- 発症年齢, 臨床経過に基づき, I 型, II 型, III 型, IV 型に分類される (6)。
- 線維束性収縮などの脱神経の症状と近位筋優位の骨格筋の筋萎縮を伴った筋力低下の症状を示す。

病態, 臨床像

- 原因遺伝子は 5 番染色体長腕 5q13 に存在する

SMN1 (survival motor neuron) 遺伝子¹⁾である。同領域に向反性に重複した配列の *SMN2* 遺伝子も存在する。

- I 型から IV 型の臨床的重症度の幅については, *SMN* タンパク質の発現量, すなわち *SMN2* 遺伝子がどの程度, *SMN* タンパク質を産生するかで説明できる。臨床像が軽症の場合, *SMN* 遺伝子欠失ではなく遺伝子変換により *SMN1* 遺伝子が *SMN2* 遺伝子になること, すなわち *SMN2* 遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっている。正常では *SMN* タンパク量が 100% であるとする, SMA I 型は 20%, II 型は 30%, III 型は 40% と考えられ, 臨床症状の重症から軽症の幅を説明するもの

61 SMA の分類

型	病名	発症年齢	最高到達運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann 病 急性乳児型 SMA	0~6 か月	never sit	常劣
II	Dubowitz 病 慢性小児型 SMA	<1 歳 6 か月	never stand	常劣
III	Kugelberg-Welander 病 若年型 SMA	1 歳 6 か月~20 歳	stand & walk alone	常劣 まれに 常優
IV	成人型 SMA	20 歳<	normal	多くは孤発 常優か常劣

常劣：常染色体劣性，常優：常染色体優性。

62 脊髄性筋萎縮症の臨床像

<p>I 型：重症型，急性乳児型，Werdnig-Hoffmann 病</p> <p>筋力低下が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。発症は生後 6 か月まで。発症後，運動発達は停止し，体幹を動かすこともできず，筋緊張低下のために体が軟らかいフロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ，胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。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。深部腱反射は消失，上肢の末梢神経の障害によって，手の尺側偏位と手首が軟らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合，死亡年齢は平均 6~9 か月であり，24 か月までにほぼ全例が死亡する。</p>
<p>II 型：中間型，慢性乳児型，Dubowitz 病</p> <p>発症は 1 歳 6 か月まで。支えなしの起立，歩行ができないが，座位保持が可能である。舌の線維束性収縮，手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失。次第に側弯が著明になる。II 型のうち，より重症な症例は呼吸器感染に伴って，呼吸不全を示すことがある。</p>
<p>III 型：軽症型，慢性型，Kugelberg-Welander 病</p> <p>発症は 1 歳 6 か月以降。自立歩行を獲得するが，次第に転びやすい，歩けない，立てないという症状がでてくる。後に，上肢の拳上も困難になる。</p>
<p>IV 型：成人発症型</p> <p>20 歳以上の発症。小児期や思春期に筋力低下を示す III 型の小児は側弯を示すが，成人発症の SMA 患者では側弯は生じない。それぞれの型のなかでも臨床的重症度は多様であり，分布は連続性である。</p>

となっている²⁾。

●臨床像を 62 に示す。

診断 (63)

- 左右対称性で近位筋優位の筋力低下，筋萎縮，舌・手指の線維束性収縮 (fasciculation)，腱反射減弱~消失などの下位運動ニューロン徴候から SMA を疑う。
- 中枢神経機能障害，関節拘縮症，外眼筋・横隔膜・

63 脊髄性筋萎縮症の認定診断基準

<p>1. 主要項目</p> <p>(1) 臨床所見</p> <p>① 下記のような下位運動ニューロン症候を認める。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>② 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 痙縮 腱反射亢進 病的反射陽性 <p>③ 経過は進行性である。</p> <p>(2) 臨床検査所見</p> <p>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。</p> <p>(3) 遺伝子診断</p> <p>survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。</p>
<p>2. 鑑別診断</p> <p>筋萎縮性側索硬化症，球脊髄性筋萎縮症，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，末梢神経疾患，筋疾患，感染症に関連した下位運動ニューロン障害，傍腫瘍症候群，先天性多発性関節拘縮症，神経筋接合部疾患</p>
<p>3. 診断の判定</p> <p>上記の 1 (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。</p>

(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 (中野班 2009) より)

心筋の障害，聴覚障害，著しい顔面筋罹患，知覚障害，血清クレアチンキナーゼ値が正常上限の 10 倍以上，運動神経伝導速度が正常下限の 70% 以下，知覚神経活動電位の異常などの所見がある場合，SMA とは考えにくい。

- 筋生検で小径萎縮筋線維の大集団，群萎縮 (group atrophy)，I 型線維の肥大，筋電図では高電位で幅が広い giant spike などの神経原性変化を示す。
- SMA において，遺伝子診断は最も広く行われる非侵襲的診断方法である。末梢血リンパ球より

DNAを抽出し、SMN1遺伝子のexon 7, 8の欠失の有無を確認することにより診断する。SMN1遺伝子のホモ接合性の欠失はSMA I型, II型では90%以上に認められるが、III, IV型では50%以下となる³⁾。

治療と医療管理

- SMAに対する根本的な治療は、いまだ確立していない。SMN2遺伝子のexon 7のスプライシングパターンを変えることによりSMN2由来の全長mRNAを増やす方法、SMNの転写のレベルを全体的に上げる方法、SMNタンパクを安定化させる方法、変性した運動ニューロンを幹細胞によって修復する方法などが研究されている。
- SMAは現在の社会的環境では日常生活の多くの活動を他人に頼らなければならない疾患である一方、患児はしばしば高度な能力を有し、正常の心臓機能を示している。適切な道具や訓練により、社会的に満足のいく生活を送ることが可能である。彼らの能力を発揮できる環境を整備していくことが必要である^{*33)}。

呼吸

- SMAのI型, II型の患児の最大の問題は、呼吸器感染や誤嚥に伴う呼吸不全である。
- I型は気管挿管と人工呼吸管理を行わなければ死亡する疾患である。人工呼吸器はコンパクトで便利になり人工呼吸管理を受けつつ病院や在宅にてQOLの向上をめざしているI型の患児も増加している。
- 座位保持が可能なII型の患児は、呼吸不全状態のため気管挿管と人工呼吸管理が必要になっても、永続的な使用とはならないことも多い。肺の低換

気を示すII型の患児は、鼻マスクを用いたIPPV(間欠的陽圧換気)の使用により、呼吸不全の治療と予防が可能である。インフルエンザの予防接種など、呼吸器感染の予防も積極的に行うべきである。

理学療法

- I型で人工呼吸管理を受けている患児やII型で車椅子の生活をしている患児は、関節の拘縮に対して予防が必要である。II型では座位の保持が可能であるが、次第に側弯や関節拘縮が著明になるために、III型では起立や歩行が困難になった場合も、リハビリテーションによる拘縮の予防が必要である。
- II型では側弯に対して、手術的治療として脊柱固定術が行われ始めている。
- 呼吸器感染時には、カフマシンの使用や、肺の理学的療法によって排痰ドレナージを行う。

移動

- I型, II型では一人で起立や歩行が不可能であり、車椅子が必要である。上半身の力がなくて、手動ではなく電動の車椅子を必要とする。
- 欧米では2~3歳で電動車椅子を安全に動かすことを教えており、家や外で家族や友達と一緒に活動できるようになる。

(斎藤加代子)

引用文献

- 1) Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995; 80: 155-65.
- 2) Wirth B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. Hum Genet 2006; 119: 422-8.
- 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.

*33 患者サポート組織：SMAの人々をとりまく環境を快いものにして、ともに支え合う場をもつことを目的として、1999年10月に「SMA家族の会」が結成され、全国レベルの活動をしている。

脊髄性筋萎縮症 診療マニュアル

spinal muscular atrophy (SMA)

SMA診療マニュアル編集委員会 編



 Kinpodo

発刊に際して

SMA を知ろう！

脊髄性筋萎縮症（SMA）の特徴のひとつは、生後すぐの新生児から高齢者まで、幅広い年齢の患者さんがいることです。共通して、運動機能の障害と筋緊張低下を示しますが、その程度はさまざまです。I型からIV型に分類されていて、I型は never sit（坐らない）、II型は never stand（立たない）、III型は stand and walk alone（立ったり歩いたりできる）、IV型は adult onset（成人発症）です。初めて診断される医療機関が新生児室、小児科、神経内科と各科にまたがっており、診断後に外科、整形外科、リハビリテーション科、口腔外科（歯科）なども受診することがあります。2009年から原因遺伝子のひとつである SMN 遺伝子検査が保険収載され、筋生検によらずに確定診断がなされるようになってきていることから、遺伝子検査と遺伝カウンセリングを希望して遺伝子医療の専門施設に受診する方も増えてきています。

このような幅広い年齢層の患者さんを診療する医療施設が、高いレベルで診療できること、また根本治療を目指す研究の発展について、本人、家族、医療関係者が情報を共有することを目的として、日本の SMA の診療・研究の第一線にいるプロフェSSIONナルの皆様と SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会の皆様に、分担執筆をお願いしました。

SMA の歴史を紐解くと、1891年（日本では明治24年に相当します）、1894年にオーストリアのグラーツの神経科医師である Werdnig が症例を報告し、病理解剖において脊髄の運動神経と三叉神経核、顔面神経核の萎縮を見出し、神経原性であることを提唱したのが SMA の疾患概念の最初です。一方、1893年に Hoffmann による剖検例も含んだ報告で、乳児期に発症、急速に進行し、脊髄前角細胞、脳神経核の変性と脱落を示す疾患として小児の SMA が位置づけられました。彼らの名前を冠して、SMA のうち最も重症なタイプ（I型）を Werdnig-Hoffmann 病と呼んでいます。しかし、彼らの報告した症例は、実は現在の分類から判断するとII型に相当しています。1897年の Hoffmann の論文ではII型の可愛らしい聡明そうな

女性の患者さんの4歳4か月から5歳10か月までの写真が載っています。彼女の、脊柱の側弯が進行し、笑顔のない悲しい表情に胸を打たれます。それから約120年を経過して、今、皆さんは笑顔を見せてくれています。

SMAをもちつつ人生を前向きに、エネルギーに生きていく素晴らしい人々に接し、専門職として、何とかしてSMAを治したい、進行を止めたいと熱望します。欧米からも、たびたび明るい治療研究の情報が届いています。皆がSMAを理解して、患者さん・家族の方たちが人生を楽しみ、最善の治療を受けることができるように、執筆者一同、努力を続けて参ります。その願いを込めて、春の訪れとともに、このたび「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」を発刊致します。

本書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」の研究者を中心としたSMAの専門職の皆様、SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会の東良弘人会長と会員の皆様のご尽力により発刊することができました。短い時間に無理を申しあげましたが、快く執筆をしてくださいました分担執筆者の皆様、夜遅くまで企画、構成、デザイン、連絡などなど、細部にわたって貢献して下さいました梅野愛子様、我儘をお聞き下さりながら京都弁ではんなりと対応をしてくださいました金芳堂の三島民子様、鳥羽匠様に心からの感謝を申し上げます。

平成24年3月31日

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

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授 齋藤加代子

目 次

1章 脊髄性筋萎縮症 (SMA) とは (齋藤加代子) 1

- SMA とは 1
- 発病のメカニズム：下位運動ニューロン病 2
- SMA と遺伝子 2
- 診断の進歩 3
- 診断基準，認定基準 3
- 治療と予後 3
- 研究の進歩 4

2章 小児期発症 SMA (I, II, III型) の臨床症状と診断 (小牧宏文) 6

- 小児期発症 SMA (I, II, III型) はどのような違いがあるのですか 6
- 小児期発症 SMA (I, II, III型) の患者さんはどのような症状をもっていますか 8
- どのようにして診断がなされるのですか 9
- 小児期発症 SMA (I, II, III型) と似た症状の疾患には何があるのですか 12

3章 成人発症 SMA (IV型) の臨床症状と診断 (益子貴史・森田光哉・中野今治) 14

- 成人発症 SMA (IV型) はどのような人になるのでしょうか 14
- 小児期発症 SMA (I, II, III型) と成人発症 SMA (IV型) の違いは何ですか 14
- 成人発症 SMA (IV型) の患者さんはどのような症状をもっていますか 15
- 診察では何がわかりますか 16
- どのようにして診断がなされるのですか 17
- 成人発症 SMA (IV型) と似た症状の疾患には何があるのですか 18

4章 病理 23

- 4-1 神経病理 (林 雅晴) 23
 - 脳の構造 23

- 運動神経 24
 - 下位運動ニューロンの障害 25
 - 下位運動ニューロン以外の病変 26
 - 視床の病変 27
 - SMN タンパク質の低下との関係 27
- 4-2 筋病理 (宍倉啓子) 28
- 筋病理の基本 28
 - I 型, II 型の筋病理 28
 - III 型の筋病理 29

5 章 遺伝子疾患としての SMA

31

- 5-1 小児期発症 SMA の原因と病態は何ですか (西尾久英) 31
- *SMNI* 遺伝子と SMN タンパク質 31
 - SMN タンパク質と低分子量リボ核タンパク質合成 32
 - SMN タンパク質と運動ニューロン回路形成 34
 - まとめ 35
- 5-2 成人発症 SMA の原因と病態は何ですか (森田光哉) 36
- 成人発症 SMA の分類上の位置づけについて 36
 - 成人発症 SMA の原因と病態の解明に向けて 36
- 5-3 遺伝子検査はどのようなことをするのですか (齋藤加代子・相楽有規子) 38
- SMA と診断された人の皆が *SMN* 遺伝子検査により診断されるのではありません 39

6 章 SMA と診断されたとき

— 遺伝カウンセリングを含む心理社会的支援について — (浦野真理) 41

- 病名を告知されたとき 41
- 遺伝カウンセリングを受ける 42
- 社会とつながりをもつ 43
- SMA と診断された兄弟姉妹とともに 44
- SMA とともに 46

7章 SMAの合併症 (齊藤利雄)

47

- 7-1 呼吸不全 47
 - SMA患者さんの呼吸障害の病態 48
 - 呼吸の評価とモニタ 48
 - 呼吸機能評価とリハビリテーション 50
 - 咳介助・排痰処置 50
 - 人工呼吸療法 51

- 7-2 栄養管理の問題 52
 - 食事摂取障害・嚥下障害 52
 - 摂食様態の特徴 52
 - 食事摂取障害・嚥下障害の心理的課題 53
 - 食事摂取障害・嚥下障害の評価 53
 - 食事摂取障害・嚥下障害のマネジメント 54
 - 胃瘻 55
 - 消化管機能障害 55
 - 消化管機能障害の評価 56
 - 胃食道逆流のマネジメント 56
 - 発育障害, 低栄養・過剰栄養の問題 56

- 7-3 整形外科的問題 57
 - 評価・検査 57
 - 対策 57
 - 脊柱変形の問題 58

8章 SMAの呼吸ケア (石川悠加・三浦利彦・竹内伸太郎)

61

- SMAの呼吸の特徴 61
- 慢性の呼吸ケア・マネジメント 62
- 非侵襲的陽圧換気療法 65
- NPPVの機器 66
- NPPVの導入 68
- 急性呼吸ケア・マネジメント 69
- 挿管への移行 69
- SMA I型の非侵襲的呼吸ケア 70
- 気管切開人工呼吸 70

9章 リハビリテーション

72

- 9-1 運動機能の評価法 (Hammersmith 運動機能評価スケール) (荒川玲子) 72
- Hammersmith 運動機能評価スケールについて 72
 - 運動機能評価を行うということ 74
- 9-2 リハビリテーションの立場からみた SMA (猪飼哲夫) 74
- 病型と症状 74
 - 筋力低下 75
 - 関節拘縮・変形 75
 - 脊柱側弯変形 75
 - 呼吸・摂食障害 76
 - 認知・知的機能は正常 76
 - 立位・歩行障害 76
- 9-3 SMA のリハビリテーション (機能訓練) (安達みちる) 77
- 機能訓練のポイント 77
 - 筋力低下・関節拘縮に対して 78
 - 側弯に対して 81
 - 無気肺・呼吸への対応 82
- 9-4 日常生活動作と補装具
- 車椅子・装具・コミュニケーション機器など— (長谷川三希子) 85
- SMA の日常生活動作 (ADL: activities of daily living) について 85
 - 車椅子と座位保持装置 85
 - 装具について 89
 - パソコン・コミュニケーション機器 90

10章 手術療法

93

- 10-1 食べられない, 飲みこめない—胃瘻 (世川 修) 93
- 胃瘻造設の適応 93
 - 胃瘻造設前の検査 94
 - 胃瘻造設の実際 94
 - 胃瘻造設後の問題点 96

- 10-2 胃食道逆流—噴門形成術 (世川 修) 98
- 噴門形成術の適応 98
 - 噴門形成術の実際 99
 - 噴門形成術後の諸問題 102
- 10-3 側弯—脊柱変形矯正手術
(高相晶士・齋藤 亘・上野正喜・中澤俊之・井村貴之) 102
- 脊柱変形の治療方法 103
 - 手術方法 103
 - 筆者らの経験 104
 - 筆者らの経験の結果 105
 - 考察と今後の展望 105
- 10-4 気管切開および気管喉頭分離術 (松尾真理) 107
- 手術方法 107
 - 合併症 109
 - 日常管理 109

11章 生活・福祉支援, QOLの向上 (富川由美子) 111

- 公費負担制度 111
- 社会保障・福祉制度 112
- 在宅サポート 112

12章 SMAの新しい治療法の開発研究 114

- 12-1 薬物治療の研究の進歩 (西尾久英) 114
- 薬物治療の位置づけ 114
 - 薬物による運動ニューロン治療の二大戦略 114
 - SMN2 遺伝子のスプライシング異常 115
 - 運動ニューロン内の SMN タンパク質の発現増加を目指す治療戦略 115
 - ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 116
 - バルプロ酸の臨床応用 117
 - 運動ニューロン保護を目指す治療戦略 117
 - 治験体制構築の必要性 117