

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) などを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を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ッショナルの皆様と 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

iv

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なんと対応をして下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

<b>1章 脊髄性筋萎縮症 (SMA) とは</b> (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
<b>2章 小児期発症 SMA (I, II, III型) の臨床症状と診断</b> (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
<b>3章 成人発症 SMA (IV型) の臨床症状と診断</b> (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
<b>4章 病理</b>	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
<b>5章 遺伝子疾患としての SMA</b>	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
● SMN1 遺伝子と SMN タンパク質	31
● SMN タンパク質と低分子量リガ核タンパク質合成	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・相楽有親子)	38
● SMA と診断された人の皆が SMN1 遺伝子検査により診断されるのでは ありません	39
<b>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 —</b> (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
- ① SMA患者さんの呼吸障害の病態 48
  - ② 呼吸の評価とモニタ 48
  - ③ 呼吸機能評価とリハビリテーション 50
  - ④ 咳介助・排痰処置 50
  - ⑤ 人工呼吸療法 51
- 7-2 栄養管理の問題 52
- ① 食事摂取障害・嚥下障害 52
  - ② 摂食様態の特徴 52
  - ③ 食事摂取障害・嚥下障害の心理的課題 53
  - ④ 食事摂取障害・嚥下障害の評価 53
  - ⑤ 食事摂取障害・嚥下障害のマネジメント 54
  - ⑥ 胃瘻 55
  - ⑦ 消化管機能障害 55
  - ⑧ 消化管機能障害の評価 56
  - ⑨ 胃食道逆流のマネジメント 56
  - ⑩ 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
- ① 評価・検査 57
  - ② 対策 57
  - ③ 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

- ① SMAの呼吸の特徴 61
- ② 慢性の呼吸ケア・マネジメント 62
- ③ 非侵襲的陽圧換気療法 65
- ④ NPPVの機器 66
- ⑤ NPPVの導入 68
- ⑥ 急性呼吸ケア・マネジメント 69
- ⑦ 挿管への移行 69
- ⑧ SMA I型の非侵襲的呼吸ケア 70
- ⑨ 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
- ① Hammersmith 運動機能評価スケールについて 72
  - ② 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
- ① 病型と症状 74
  - ② 筋力低下 75
  - ③ 関節拘縮・変形 75
  - ④ 脊柱側弯変形 75
  - ⑤ 呼吸・摂食障害 76
  - ⑥ 認知・知的機能は正常 76
  - ⑦ 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
- ① 機能訓練のポイント 77
  - ② 筋力低下・関節拘縮に対して 78
  - ③ 側弯に対して 81
  - ④ 無気肺・呼吸への対応 82
- 9-4 日常生活動作と補装具  
一車椅子・装具・コミュニケーション機器など一 (長谷川三希子) 85
- ① SMAの日常生活動作 (ADL: activities of daily living) について 85
  - ② 車椅子と坐位保持装置 85
  - ③ 装具について 89
  - ④ 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
- ① 胃瘻造設の適応 93
  - ② 胃瘻造設前の検査 94
  - ③ 胃瘻造設の実際 94
  - ④ 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

- ① 噴門形成術の適応 98
- ② 噴門形成術の実際 99
- ③ 噴門形成術後の諸問題 102

10-3 側弯—脊柱変形矯正手術  
(高根晶士・齋藤 亘・上野正喜・中澤俊之・井村貴之) 102

- ① 脊柱変形の治療方法 103
- ② 手術方法 103
- ③ 筆者らの経験 104
- ④ 筆者らの経験の結果 105
- ⑤ 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

- ① 手術方法 107
- ② 合併症 109
- ③ 日常管理 109

**11章 生活・福祉支援, QOLの向上 (富川由美子) 111**

- ① 公費負担制度 111
- ② 社会保障・福祉制度 112
- ③ 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

- ① 薬物治療の位置づけ 114
- ② 薬物による運動ニューロン治療の二大戦略 114
- ③ SMN2 遺伝子のスプライシング異常 115
- ④ 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
- ⑤ ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 116
- ⑥ パルプロ酸の臨床応用 117
- ⑦ 運動ニューロン保護を目指す治療戦略 117
- ⑧ 治験体制構築の必要性 117

12-2 ロボットスーツ HAL の開発研究の進歩 (中島 孝) 119

- ① ロボットスーツ HAL とは何か 119
- ② HAL の構造と動作メカニズム 119
- ③ HAL を SMA 治療に使う 121
- ④ 技術的な研究と将来 121
- ⑤ 有効性と安全性評価—HAL の治験 122
- ⑥ 倫理哲学的な考察 123

12-3 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 (野本明男・荒川正行) 125

- ① SMA における遺伝子治療研究の現状 125
- ② ウイルスベクター 126
- ③ 将来への展望 128

12-4 再生医療の進歩—iPS 細胞の可能性 (荒川正行) 129

- ① SMA-iPS 細胞の確立と再生医療研究の進歩 129
- ② SMA 再生医療に向けて 129
- ③ 将来への展望 130

**13章 SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会とともに 131**

- ① 母親から I 型 131
- ② 父親から II 型 132
- ③ 本人 III 型 133
- ④ 本人 IV 型 133
- ⑤ SMA 家族の会からのメッセージ 134

**14章 SMAの専門医療機関・ホームページ (伊藤万由里・梅野愛子) 136**

- ① SMA の専門医療機関・施設リスト 136
- ② SMA に関するホームページ 143

## 脊髄性筋萎縮症診療マニュアル

2012年5月21日 第1版第1刷発行

編 集 SMA診療マニュアル編集委員会  
編集責任者 齋藤加代子 SAITO, Kayoko  
発 行 者 市井輝和  
発 行 所 株式会社金芳堂  
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地  
振替 01030-1-15605  
電話 075-751-1111(代)  
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>  
組 版 株式会社データボックス  
印 刷 亜細亜印刷株式会社  
製 本 有限会社清水製本所

© SMA診療マニュアル編集委員会, 2012  
※丁、乱丁本は直接小社へお送りください。お取換え致します。

Printed in Japan  
ISBN978-4-7653-1327-2

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の複製・転写は著作権法上での例外を除き禁じられています。転写される場合は、その都度事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6960, FAX 03-3513-6970, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

※本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

＝ 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 幸俊<sup>1</sup>  
石垣 貴子<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。産前 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、胸郭の变形、四肢の関節拘縮、嚥下不能、誤嚥性肺炎を認めた。舌の錐体束性収縮を認め、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、四肢の近位部脱位の筋の筋力、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 週に前開破水のため、10 日間入院した。  
**現病歴** 他院にて、産前 41 週 2 日に、面顔不良、用手補助、頸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。出生時に嚔泣は認め

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
下腕>上腕
体幹および四肢
II. 異常徴
舌の錐体束性収縮、手の握拳
産後一索縮筋錐錐の群
電図一特異性変化
・除外項目
1. 中枢神経線維障害
2. 筋病拘縮
3. 外眼筋、横顔筋、心筋の障害、軽度薄さ、著しい顔面筋萎縮
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. 知覚神経伝導速度の異常

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 頃には哺乳量は 65～70 ml/回程度まで可能となった。しかし、その後、徐々に嚔下困難が認められた。日齢 23 に誤嚥性肺炎を認め、嚔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 に嚔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、口腔内より嚔液が吸出するようになった。日齢 40 にシーソー呼吸が認められた。日齢 46 に施行された胸部 X 線にて右上中肺野の無気胸を認めた。日齢 50 に nasal CPAP を開始され、顔面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)、肘囲 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/

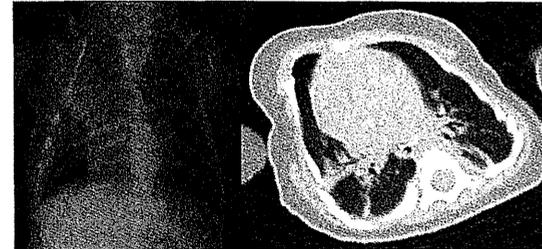


図 1 胸部 X 線 (正頭像) と胸部 CT (精野条件) 胸郭背側に気管支逸脱像を伴う捻転像を認めた。

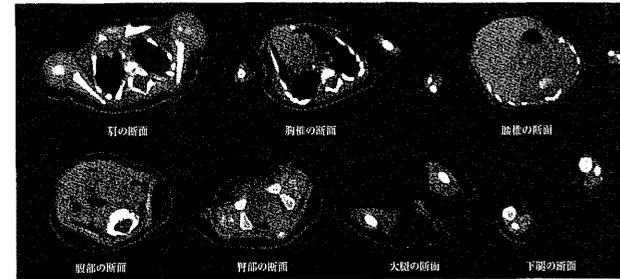


図 2 筋 CT 検査 (日齢 54, window レベル 30) 体幹筋・四肢・大股筋において X 線吸収係数は低く、筋量が少なく捻転が顕明であった。

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、吸気は後群であった。全身の著明な筋緊張低下、筋力低下がみられ、腱反射が弱かった。固い、追視がみられた。眼球運動制限はなかった。舌に錐体束性収縮を認めた。関節拘縮はなかった。嚔液時の表情も乏しかった。

胸部は胸郭が右方向に突出した変形があり、経皮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た。右上肺野の空気の入りか低下していた。両手の下蓋手はあったが、尺側指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。足関節は背屈制限があった。肘、股、膝関節の運動制限はなかった。両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 前因にて、腹部 MRI 検査、骨髄 MRI 検査、錐性脳脊液 (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 91 U/L であり、正常範囲であった。

胸部 X 線と胸部 CT 検査では、胸郭背側に気管支逸脱像を伴う捻転影を認めた (図 1)。日齢 54 の胸椎、腰椎、腎臓、大腸中央、下腸中央で捻転影を認めた。肘、股、膝関節の運動制限はなかった。大股筋において、X 線吸収係数は低く、筋量が少なく捻転が

審明であった(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(Déjérine-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覺神経障害は否定であった。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、非侵襲的腸内換気、排痰理学療法、嚥・除圧体外式人工呼吸器を施行した。日齢61に病室へ転院となった。

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>2)</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か月までの発症で、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、嘔下困難、嚥嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維性収縮がみられる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6〜9か月であり、18か月まではほぼ全例が死亡する<sup>2)</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

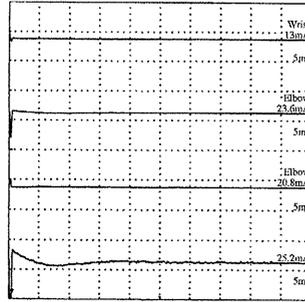


図3 運動神経伝導速度(左正中神経刺激) 有意な筋収縮やM波の出現を認めなかった。

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>9)</sup>。その4例全てで人工呼吸管理を必要とし、生存期間は数か月以内であった。

その他、在胎20週の胎児で、左室壁形成がみられ、剖検と遺伝子検査の結果によりSMAと診断された例<sup>9)</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>9)</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(学会誌を含む)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>9)~11)</sup>。2005年の報告<sup>10)</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、いずれも出生後より症状が出て、生後3か月までは呼吸障害を認め、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コピー数は劇定していないが、前述の少症例の報告において、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>10)</sup>。SMA I型の検討ではSMN2コピー数2個が多<sup>9)</sup>、SMN2コピー数1個である割合は、66例中4例(6.1%)<sup>9)</sup>、17例中3例(18%)<sup>10)</sup>、14例中4例(29%)<sup>11)</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

Table with 7 columns: 報告年度, 報告者, 出生時の症状, 病歴, 遺伝子検査, 検査法, 筋電図. It lists 6 cases from 1988 to 2005, detailing clinical symptoms and genetic findings.

いる。 実際には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>9)</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、少症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る。

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>11)</sup>や致死的な関節拘縮を認めた4人の新生児の剖検例<sup>2)</sup>にSMN1遺伝子の欠損を認めたという報告がみられる<sup>10)</sup>。このように最重症の場合、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、産前産後の関節拘縮、呼吸不全、顔面筋麻痺がみられた場合、国際SMA協会の診断基準の除外項目が該当してもSMA 0型も鑑別におけるべきである。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感謝申し上げます。遺伝子検査施行に際して、臨海連発門外・掛灘区による見解を行いました。ご家族の自由意思により同意を得た。 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)にて発表された。 この研究は厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)

「脊髄性筋萎縮症の臨床実験の分析、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

List of 14 references including: 1) Munst TL, Davies KR. 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 Pediatr Neurol 1999;3: 49-51. 3) 斎藤加代子, 伊藤万由良. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. 神経内科 2008;69:528-32. 4) Rudnik-Schubert 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;76:108-78. 5) Samal UB, Trevenen KR. Motor neuron degeneration in a 20-week male fetus: spinal muscular atrophy type 0. Clin J Neurol Sci 2007;24:215-20. 6) Riglin L, Amiel J, Viollot I, et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita spinal muscular atrophy association. J Clin Invest 1996;98:1130-2. 7) 竹島崇弘, 前田篤作, 久真真菜, 子宮内発症の Werdnig-Hoffmann 病の 1 例. 日児誌 1988;92:1017. 8) 越井英子, 岡田 寛, 中津忠則, 吉田啓也, 藤井孝幸, 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) 斎藤加代子, 吉田篤志, 村上清祐, 等. 呼吸障害を呈した最重症型乳児の病歴ある 2 例. 日児誌 2002;106:524. 10) 横濱賀とも子, 長谷川林秀, 齋藤良一, 等. 脊髄性筋萎縮症 1 型 3 例の呼吸器管理に関する検討. 神奈川医学会会報 2005; 32:216. 11) 斎藤加代子, 斎 玉彦, 水口 和, 五十嵐 隆. リアルタイム PCR による脊髄性筋萎縮症 SMN2 遺伝子型と臨床症状の相関. 原と発達 2005;37:407-12. 12) Wathayod MS, Pateman 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, Reunert H, et al. Arthrogryposis due to infantile neuronal degeneration associated with deletion of the SMN2 gene. Neurology 1997;49:848-51.

## 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査

\*東京女子医科大学医学部小児科学 (主任: 大澤眞木教授)

\*東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

伊藤万由里<sup>1,2</sup>・斎藤加代子<sup>1</sup>・大澤眞木<sup>1</sup>

(受理 平成24年12月20日)

## Clinical Epidemiological Investigation of Spinal Muscular Atrophy in Japan

Mayuri ITO<sup>1,2</sup>, Kayoko SAITO<sup>1</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

No clinical epidemiological investigations of spinal muscular atrophy (SMA) have been carried out in Japan. We performed a population-based study of SMA to survey the number of patients visiting the departments of pediatrics and internal medicine and to clarify clinical features. Simultaneously, we studied the clinical features and laboratory findings of 110 individuals from whom informed consent had been obtained. The number of patients visiting the hospital was estimated to be 0.5-1 per 100,000 people. The male to female ratio was 1 to 1.14. As to the maximum motor functional level, severity varied among SMA subtypes. Eighty-seven percent of patients with type I demonstrated poor head control. More than half of type II patients could sit unsupported at the same point. All patients with type III were able to walk. Patients with all types of SMA showed the same pattern of muscle weakness, with proximal and upper limb dominance. However, there were some patients showing atypical symptoms. Although most SMA patients have homozygous deletion of SMN1, the range of clinical severities is broad. We will continue with additional study to elucidate the disease mechanisms in both typical SMA patients and atypical individuals.

**Key Words:** spinal muscular atrophy (SMA), clinical investigation, maximum motor functional level, muscle weakness, epidemiology

## 緒言

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) は、脊髄前角細胞、脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す常染色体劣性遺伝性疾患である。1891年に Werdnig により最初の臨床例が報告されて以来、現在に至るまで病態解明のために様々な基礎研究が重ねられている。根本的な治療法はまだまだ確立されてはいないが、各国で臨床研究が進められている。

SMA の臨床症状は多様であり、近年まで定義が統一されていなかった<sup>1,2)</sup>。1992年, International SMA Consortium により、診断基準と分類が確立された<sup>3)</sup>。I 型 (Werdnig-Hoffmann 病) は、生下時から

6 ヶ月までの発症で坐位保持は不可能、人工呼吸管理をしなければ2歳までにほとんどが亡くなる重症型である。II 型は、1歳6ヶ月頃までに発症し、起立または歩行が不可能であるが、2歳以降も生存可能な中間型とされている。III 型は、小児期から成人期に発症し、歩行が可能な軽症型である。臨床的重症度は、それぞれの病型のなかでも多様性が認められ<sup>4)</sup>、III 型は発症年齢により、IIa 型、IIb 型に分類されることもある<sup>5)</sup>。神経内科では、診断基準を満たす SMA のみならず、下位運動ニューロンが障害される病態を広く SMA として認識していることが多く、診断が曖昧であることもあった。成人発症で、進行は緩徐であり、呼吸障害や嚥下障害をほとんど

認めない例は脊髄性進行性筋萎縮症と診断していたが、国際的な分類に合わせて2009年より脊髄性筋萎縮症 IV 型とされた。わが国では、2009年に、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班において、SMA の認定基準が作成された<sup>6)</sup>。同年、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたことにより、SMA において医療社会福祉的な環境は改善されつつある。

SMA は、ほぼ全身の臓器に存在する蛋白質である survival motor neuron (SMN) 蛋白質の欠損あるいは機能障害によって生じる。SMN 蛋白質は *survival motor neuron (SMN)* 遺伝子 (SMN1) によりコードされており、主に SMN1 の欠失により SMA が発症する。SMN 遺伝子 (SMN1) は5番染色体長腕5q13にあり、向反性に重複したコピー遺伝子 (SMN2) も存在する<sup>7)</sup>。また、SMN 遺伝子の近傍には、*neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)* 遺伝子も存在し、重症度に関与するといわれている。SMA の遺伝子診断は、SMN1 と SMN2 の exon 7 と exon 8 の領域における塩基配列の5塩基の相違を利用して行われる<sup>8)</sup>。

欧米では、その発症頻度は約10,000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人とされている。わが国においては、1978年に福山、大澤らが81家系101例について臨床遺伝学的研究を行った<sup>9)</sup>。それ以降、本格的な臨床調査は実施されることがなかった。我々は、SMA の特定疾患治療研究事業の対象疾患への認定を目標として、2003年に臨床調査を施行した。今回は、その結果に基づき、患者数、病型別の臨床症状、などについて分析したので報告する。

## 対象および方法

## 1. 推定患者数調査

東京女子医科大学倫理委員会の承認のもと、2003年に郵送によるアンケート方式で疫学調査を施行した。対象は、全国の国公立 (当時) 病院・療養所、大学病院、療育施設および無作為に抽出した全国の主要病院の小児科、内科または神経内科などで、総施設数は2,620であった。病床規模別にみた施設数は、500床以上は720、200~499床は1,455、199床以下は283、無床は162であった。一次調査として、まず、各施設における患者の有無を尋ねた。一次調査で返信のなかった医療機関へは、一次追加調査として同内容のアンケートを送付した。その結果を、橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」の方法に基づいて解析し、その時点でのわが

国における通院中の患者数を推定した。

## 2. 臨床症状調査

一次調査、または一次追加調査で「患者あり」と返信のあった施設 (科) に対して、二次調査としてアンケート方式の質問票を送付した。質問票には、臨床病型、診断方法、最高到達運動機能 (生涯で獲得し得た最高の運動能力)、筋力低下の状態、筋線維束性収縮の有無、中枢神経障害の有無、遺伝子検査所見などの質問項目を設けた。遺伝子検査に関しては、SMN 遺伝子および NAIP 遺伝子の欠失について調査した。最高到達運動機能は、大川らの「Werdnig-Hoffmann 病における運動機能レベル」<sup>10)</sup>を用いて、0 (定額不可能)、1 (定額可能)、2 (坐位保持可能)、3 (坐位保持可能かつ、その場まわり可能)、4 (坐位での移動可能)、5 (立位保持可能)、6 (介助ありで歩行可能)、7 (介助なしで歩行可能)、8 (介助なしで階段昇降可能) と評価した。さらに、国際 SMA 協会による診断基準<sup>3)</sup>では、筋力低下の特徴を左右対称・近位筋優位・下位筋優位・体幹筋優位としていることから、筋力低下の評価についてはこれらを質問項目に入れた。

## 結果

## 1. 推定患者数調査

質問票の発送総数は2,620、返信数は888であり、無効 (廃院、統合などにより返却) の数を除いて計算すると、回答率は34%となった。各施設から報告された患者総数は455例で、診療科別には、小児科365例、内科81例、整形外科5例、不明が4例であった。橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」の方法により、患者実数をもとにして、その時点での患者総数を求めた。対象の医療機関を病床数で分類して検討すると、2003年当時、通院中の国内の推定患者数は741~1,391人となった。総務省によると、2003年のわが国の総人口は127,619,000人であることから、SMA の患者数は100,000人当たり0.5~1人と概算できる。

## 2. 臨床症状調査

二次調査で報告された患者総数455例のうち、臨床調査の項目別アンケートの返信があった110例について検討した。病型別で分類すると、I 型は39例、II 型は46例、III 型は21例、不明は4例であった。男女比は全体では1:1.14で、各臨床病型別ではI 型が1:1.43、II 型が1:1.14、III 型が1:0.75であった。SMA の発症に男女差はないとされているが、今回の調査でも有意な差異は認めなかった。

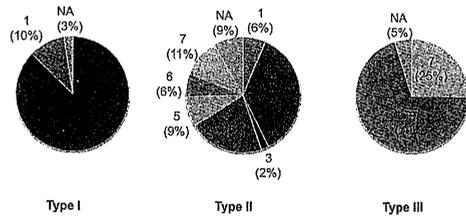


Figure 2 Analysis of maximum motor functional level  
The maximum motor functional level represents the patient's peak motor functional abilities. Motor functional level 0 designated as no head control, 1: head control feasible, 2: being able to sit, 3: being able to sit and turn on buttocks, 4: being able to shuffle on buttocks in sitting position, 5: standing with support, 6: walking with support, 7: walking unaided, 8: climbing up stairs without support. NA: (information) not available.

診断方法としては、遺伝子診断が64例(58%)、筋生検による病理診断が33例(30%)、電気生理学的診断が4例(4%)、臨床診断のみが2例(2%)、記載なしが6例であった。遺伝子診断は、72例(65%)において施行され、病型別では、I型は31例(74%)、II型は29例(63%)、III型は11例(52%)であり、診療科別では小児科においての実施が多かった。SMN遺伝子はI型の27例(遺伝子検査を施行したI型例の90%)、II型の24例(同II型例の86%)、III型の6例(同III型例の75%)に欠失を認めた。SMN遺伝子欠失例のうち、exon7, 8欠失はI型で80%、II型で71%、また、exon7のみ欠失はI型で10%、II型で14%であった。NAIP遺伝子はI型の11例(37%)、II型の2例(7%)に欠失を認め、III型での欠失例はなかった。NAIP遺伝子欠失例は全例SMN遺伝子欠失を伴っていた。

最高到達運動機能についての結果をFigureに示す。I型では、定額不可能例は34例(87%)、定額可能例は4例(10%)であった。II型では、座位保持可能まで到達した例が16例(36%)と最も多く、介助なしで歩行まで可能であった例は5例(11%)であった。III型では、介助なしで階段昇降まで可能であった例が15例(70%)と多数であり、歩行は全例で可能であった。

筋力低下の状態については、左右の対称性・遠近の優位性・上下肢の優位性・体幹筋罹患の有無を調査した。筋力低下が左右対称であるのは、I型で34例(87%)、II型で37例(80%)、III型で18例(86%)

に認めた。筋力低下が左右非対称であるのは、I型で4例(10%)、II型で9例(20%)、III型で3例(14%)に認めた。筋力低下が左右非対称で、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で3例(8%)、II型で5例(11%)、III型で2例(10%)存在した。近位筋優位の筋力低下はI型では23例(59%)、II型では26例(57%)、III型では15例(71%)に認め、遠位筋優位の筋力低下はI型で2例(5%)、II型で5例(11%)、III型で4例(19%)存在した。I型、II型では遠近の優位性が不明瞭な例はともに30%程度認められた。遠位筋優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で2例(5%)存在した。II, III型で遠位筋優位の筋力低下を認めた例では、筋生検による病理診断で確定診断されていた。筋力低下が下肢優位か否かについても検討したところ、I型は17例(44%)、II型は23例(50%)、III型は13例(62%)と大多数が下肢優位であり、上肢優位の症例もI型で1例(3%)、II型で5例(11%)、III型で1例(5%)存在した。上肢優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で1例(3%)認めた。体幹筋罹患は、I型で37例(95%)、II型で42例(91%)、III型で12例(57%)に認められた。また、顔面筋の罹患は、I型で17例(44%)、II型で2例(4%)にみられた。顔面筋罹患のある例は、I型では全例、II型では1例が人工呼吸管理を受けていた。舌の筋線維束性収縮は、I型で28例(72%)、II型で25例(54%)、III型で2例(10%)に認められた。中枢神経系障害は、I型では8例(21%)に認

められ、低酸素性脳症1例、顔面神経麻痺1例、球麻痺1例、詳細不明が5例であった。II型では中枢神経系障害を1例(2%)に認めたが詳細は不明であり、III型では認められなかった。

#### 考察

SMAの発症頻度は、欧米では約10,000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人とされている<sup>10)</sup>。2003年当時の総人口を基にして検討すると、わが国の推定患者数は100,000人当たり0.5~1人となった。今回の調査方法では、発症頻度や保因者頻度を算出するのは困難であったため、この結果は概算値にとどまる。譜外園から、発症率あるいは患者数が報告されているが<sup>10)</sup>、調査方法や対象は統一されておらず、数値にも若干の違いがある。民族による発症率の差はないとされてきたが、近年では、その差異を示唆する報告例も散見される。今後、新しい認定基準を踏まえた上で、再度、わが国における患者数調査を施行することは意義のあることと考えられる。

SMAの診断方法としては、今回の調査では遺伝子診断が58%、筋生検による病理診断が30%、電気生理学的診断が3.6%、臨床診断のみが1.8%という結果となり、遺伝子診断が多かった。これは、2003年当時の結果であり、2008年にSMN遺伝子検査が保険収載されたことを考慮すると、現在では遺伝子診断の比率はさらに増加しているものと考えられる。遺伝子検査は、確定診断をする上では必須であるが、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。

診断基準を満たすSMAは、SMN遺伝子の欠失を認めることが多い。わが国では、I型の98%、II型の96%、IIIa型の52%、IIIb型の42%、IV型の15%にSMN遺伝子欠失を認めている<sup>10)</sup>。本調査では、I型の90%、II型の86%、III型の75%にSMN遺伝子の欠失を認めた。前述のSMN遺伝子欠失率より、I, II型の欠失率が低いのは、各施設におけるSMAの診断そのものが若干曖昧であった可能性も示唆される。NAIP遺伝子はI型の37%、II型の7%に欠失を認め、III型での欠失例はなかった。NAIP遺伝子欠失例は全例SMN遺伝子欠失を伴っていた。一般に、SMN遺伝子とその近傍遺伝子(NAIP遺伝子など)の欠失範囲が広いほど、重症であることも明らかになっている<sup>10)</sup>。また、本調査において、SMN遺伝子exon7のみの欠失を認めた例は、I型では10%、II型では14%存在した。SMN遺伝子(SMN1)

exon7のみの欠失を認める例の中には、SMN1からコピー遺伝子であるSMN2への遺伝子変換を示す例も含まれる可能性もある。SMN1からSMN2への遺伝子変換を示す例では、臨床症状が軽症になる傾向もあることが示唆されている<sup>10)</sup>ことから、今回は未施行であるが、今後、このようなSMN遺伝子exon7のみの欠失を認めた例において更なる臨床像の分析を進めていくことは有意義である。

SMAの運動機能の評価法として、2003年の調査時は、大川らの「Werdnig-Hoffmann病における運動機能レベル」<sup>11)</sup>を用いた。このレベル0からレベル8までの分類により、病型別の大まかな臨床像をみることは可能である。今回の調査でも、各病型の最高到達運動機能を分析し、I型は座位保持不可能、II型は起立または歩行が不可能、III型は歩行が可能、という診断基準にはほぼ合致する結果を得た。現在では、評価者(医師や理学療法士など)による判定の相違を少なくするために、「Hammersmith運動機能評価スケール(Modified Hammersmith Functional Motor Scale)」<sup>12)</sup>を用いてSMAの運動機能を評価することが試みられている。

SMAはその臨床病型の範囲が幅広く、前述のI型からIV型のほかに、胎児期発症の最重症例を0型とすることもある。SMN遺伝子欠失があっても非典型的な症状を示す例や、SMN遺伝子欠失(あるいは同定困難なSMN遺伝子変異)がなくともほぼ典型的な症状を示す例も存在する<sup>10)</sup>。今回の調査において、筋力低下という臨床症状に限って検討しただけでも、SMN遺伝子欠失があり、かつ、上肢優位あるいは、遠位筋優位の筋力低下を示す非典型例の存在も明らかとなった。これらの非典型例の存在からも、SMAの病態の複雑さが示唆される。

遺伝子検査では診断できず、臨床診断により確定する例は成人発症例に多い<sup>10)</sup>。特定疾患治療研究事業の対象疾患としての認定を受けるためにも、臨床診断は非常に重要といえる。呼吸や嚥下機能障害、側弯症などの合併症へ早期に対応するためにも、早期診断は重要である。現在、SMAの治療法開発に向けて治療の開始準備が進められている。その一環として、希望者が罹患者リストに登録するシステムも構築されつつある。SMAおよびその関連疾患の臨床像を分析することは非常に重要であり、今後も継続していく予定である。

#### 結論

2003年当時のわが国におけるSMAの推計通院

患者数は0.5~1人/100,000人であり、諸外国からの既報告例と概ね同様であった。発症者数、保因者数などについては、引き続き検討を要する。今回の調査では、SMAの確定診断には遺伝子検査を用いた例が半数を占めることが明らかとなった。最高到達運動機能を検討すると、I型では定額不可能例が、II型では坐位保持可能例が最も多く、III型では歩行は全例で可能であった。臨床症状については多様性が認められた。罹患年齢が幅広いSMAの臨床像の分析は、複数の診療科による協力が不可欠である。診断基準を満たす例のみではなく、SMAの周縁疾患の範疇にある例も含めて、今後も臨床研究を進めていく必要がある。わが国でも統一基準をもって多施設共同研究が可能となるような基盤ができれば、医療的ケアの充実、治療法開発に向けての研究が今後とも進展していくと思われる。

本研究は、平成15年度文部省科学研究費基盤研究(課題番号B12470173)の助成によって開始され、平成20年度本学女性医学研究者支援室の助成を受けて進められた。現在は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究班」(研究代表者 中野今治, 分担研究者 齋藤加代子), および、平成22-24年度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 齋藤加代子)において継続して行われている。

本研究の臨床実態調査を施行するに当たり御指導頂きました東京女子医科大学公衆衛生学教室 小高辰典子先生に感謝申し上げます。また、アンケートにご回答を頂きました全国の医療機関の先生方にも感謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文献

- Osawa M, Shishikura K: Werdnig-Hoffmann disease and variants. In: *Handbook of Clinical Neurology*, vol 15 Disease of the Motor System (Virken FJ, Bruyn GW eds), pp51-80, Elsevier, Amsterdam New York (1991)
- Dubowitz V: Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 5: 3-5, 1995
- Munsat TL: Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromuscul Disord* 1: 81, 1991
- Wirih B, Brichth L, Halinen E: Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol* 13: 121-131, 2006
- 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症(SMA)とは、「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」(SMA診療マニュアル編集委員会編), pp1-5, 金芳堂, 東京 (2012)
- Lefevre S, Burglen L, Reboulet S et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 88: 155-165, 1995
- Van der Steege G, Grootsholten PM, van der Vlies P et al: PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 345: 985-986, 1995
- 福山幸夫, 大澤真木子, 原田淳子ほか: 小児脊髄性進行性筋萎縮症の臨床遺伝学的研究「厚生省筋ジストロフィー症の病因に関する研究 昭和52年度研究報告書」, pp201-205 (1978)
- 橋本修二, 横田和夫, 永井正規ほか: 難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定. *日本公衛誌* 11: 880-883, 1991
- 大川弥生, 江藤文夫, 上田 敏: Werdnig-Hoffmann病(慢性経過型)の障害経過についての検討. *リハ医学* 23: 115-120, 1986
- Ogino S, Wilson RB: Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 110: 301-307, 2002
- Mostacciuolo ML, Daniell GA, Trevisan C et al: Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology* 11: 34-38, 1992
- Thieme A, Mitulla B, Schulze F et al: Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum Genet* 91: 285-297, 1993
- Burd L, Short SK, Martsoff JT et al: Prevalence of type I spinal muscular atrophy in North Dakota. *Am J Med Genet* 41: 212-215, 1991
- Zaldívar T, Monteiro Y, Acevedo AM et al: Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy in the Cuban population. *Neurology* 65: 636-638, 2005
- Jedrzejska M, Milewski M, Zimowski J et al: Incidence of spinal muscular atrophy in Poland: more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* 34: 152-157, 2010
- Arklblad E, Tulinius M, Krokmark AK et al: A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatrica* 98: 865-872, 2009
- Mullman MD, Heinz JW, Papp AC et al: Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 4: 20-26, 2002
- 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* 69: 528-532, 2008
- Saito K: Clinical features and molecular genetics in spinal muscular atrophy. *J Tokyo Wom Med Univ* 70: 2-9, 2000
- Ito M, Saito K, Du J et al: Phenotype-genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients: Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* 74: 167-178, 2004
- Krosschell KJ, Maczulski JA, Crawford TO et al: A modified Hammersmith functional motor scale

for use in multicenter research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 16: 417-426, 2006

23) 齋藤加代子, 伊藤万由里: 成人の脊髄性筋萎縮症, 脊髄性進行性筋萎縮症の臨床の分析「厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 2008年度(分担)研究報告書」, pp39-44 (2009)

学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 2008年度(分担)研究報告書」, pp39-44 (2009)

# 難病と在宅ケア

Home Health Care for Intractable Diseases

2012.12月号 VOL.18, NO.9



## 特集 神経筋疾患のリハビリテーション

- 第1部 四肢のリハビリテーション  
小川 玲子 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)
- 第2部 ALSに対する在宅でできるリハビリテーション  
栗田 真 (国立川崎病院)
- 第3部 神経疾患から学ぶリハビリテーション  
松尾 真理 (北海道大学病院)
- 第4部 在宅で出来るリハビリテーション  
中山 友里 (岡山県東病院)
- 第5部 歩行障害への下肢装具作成による在宅支援  
矢島 寛文 (国立精神神経医療研究センター病院)

- 訪問医療** 在宅療養支援における具体例  
藤本 良文 (徳島県/あまそら内科)
- ロボット** 代替意思伝達手段 (AAC) 導入の試み  
浮田 雅 (神奈川県/湯島温泉病院)
- 工口呼吸療法** 筋ジストロフィー患者に対する有効な体位ドレナージ  
藤村 晴俊 (国立病院機構横山病院)
- 再生医療** 現代遺伝学における筋ジストロフィーという病氣  
斎藤 成也 (国立遺伝学研究所)
- 神経/神経遺伝性** SCD・MSAの最近の話題と療養の要点  
原谷 真 (北海道大学病院)
- 各種難病** 脊髄性筋萎縮症の診断とケア  
荒川 玲子 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)



- 【編集委員】**
- 金澤 一郎 (国立精神・神経センター名誉院長)
  - 横倉 義武 (日本医師会会長)
  - 坂本 すが (日本神経学会会長)
  - 児玉 孝 (日本神経病学会会長)
  - 西澤 寛俊 (全日本病院協会会長)
  - 山林 良夫 (日本臨床神経遺伝学研究会)
  - 川村佐和子 (聖隷クリスティーア大学教授)

<http://www.inci.jp>

## 各種難病の最新治療情報

### 脊髄性筋萎縮症の診断とケア

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 助教 荒川 玲子  
同 講師 松尾 真理  
同 所長・教授 斎藤 加代子



小児期発症の遺伝性神経筋疾患においては、日常診療、治療、リハビリテーションから、遺伝学的検査による診断、疾患の自然歴や最新の治療に関する情報提供、次子の再発率や出生前診断に関する遺伝カウンセリングなど、疾患と患者さんの状況に合わせたオーダーメイド医療が必要となります。当センターでは、臨床遺伝専門医、小児神経専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士、看護師が、診療、情報提供、遺伝カウンセリングの全てにおいてチームで対応しています。また、遺伝性神経筋疾患の病態解明、治療法開発を目指して、末梢血、胎盤由来の細胞、絨毛細胞などを用いた研究を患者さんとご家族の同意のもとで推進しています。今回は、当センターで遺伝子診断、遺伝カウンセリングを多く行っている脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) の診断とケアについてまとめます。

り下肢でより明らかに認められます。また体幹および四肢のいずれでも症状が認められるという特徴があります。脱神経の症状としては、舌の總攣束性収縮や手指の細かい震えが特徴的です。知能発達は年齢相当もしくは高い方が多く、Ⅱ型のお子さんの中には、3歳頃から電動車椅子をハツラツと乗りこなす方もいます。

Ⅰ型 (Werdnig-Hoffmann病: 重症型):  
生後6か月ごろまでに発症し、全身性の筋力低下がみられ、支えなしに座位を保持することが困難で

#### 1. SMAについて

SMAは、脊髄の前角細胞の病変によって起こる筋萎縮症であり、運動ニューロン病のひとつです (図1)。体幹、四肢の近位筋優位に筋力低下と筋萎縮を示します。発症年齢と重症度によってⅠ型からⅣ型に分類されます。生後すぐの新生児から高齢者まで、幅広い年齢層の患者さんがいます。最近の調査では、日本におけるSMAの患者さんは1,000人~2,000人と推定されています。本稿では、小児期に発症するⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型を中心に解説します。

#### 2. 症状

脊髄前角細胞の消失により、骨格筋萎縮を伴う筋力低下と脱神経の症状を示します。症状は左右対称性で、遠位筋よりも近位筋でより明らかに、上肢よ

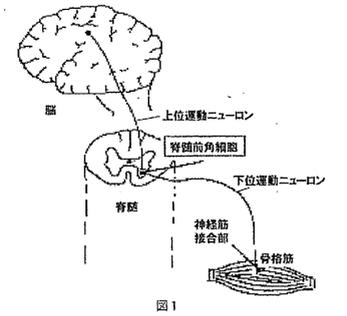


図1

す。発症後には運動発達がとまり、体幹を動かすことができません。哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴います。人工呼吸器を用いない場合の寿命は生後6-9か月とされ、95%は18か月までに亡くなるといわれています。したがって多くの場合では、生命を救うために気管内挿管または気管切開と、人工呼吸器管理が必要となります。

II型 (Dubowitz病：中間型)：

生後1歳6か月までに発症し、支えなしに立ったり、歩いたりすることができません。成長とともに、関節拘縮と脊柱側弯が著明になります。上気道感染から肺炎や無気肺へと進展し、呼吸不全に陥ることがあります。

III型 (Kugelberg-Welander病：軽症型)：

生後1歳6か月以降に発症し、立ったり歩いたりできていたのに転びやすくなる、歩けない、立てないという症状が見られます。次第に、上肢の挙上が困難になります。思春期以前に歩行不可能になった方では脊柱側弯が生じます。

IV型 (成人型)：

成人期に発症し、筋力低下が認められます。発症年齢が遅いほど、症状進行のスピードは緩やかとなります。下位運動ニューロンのみが障害されます。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では上位運動ニューロンも障害され、この点が異なります。脊柱側弯は見られません。

3. 診断

筋萎縮を伴う筋力低下と脱神経の所見により、臨床的に本症と診断が可能です。また末梢神経伝導速度検査、針筋電図、骨格筋画像検査が、診断の一助となります。しかしこれらの検査は鎮静が必要となったり、苦痛を伴うものが含まれるため、近年ではこのような検査より優先して、適切な遺伝カウンセリング後の遺伝子検査で診断を確定する例が増えています。小児期発症のSMAは、ほとんどの場合SMN1 (survival motor neuron 1) 遺伝子の変異により発症します。SMN1遺伝子は、5番染色体長腕q13領域に存在し、SMNタンパク質をコードします。多くのSMA患者さんでは、二つあるSMN2遺伝子

子の両方に欠失が認められます。また一部の方では、一方のSMN2遺伝子に欠失があり、他方のSMN2遺伝子に遺伝子内の微小変異が認められます。

遺伝子解析では5-10mlの末梢血を採取し、血液に含まれるリンパ球からDNAを抽出して検査を実施します。SMN2遺伝子のエクソン7とエクソン8をそれぞれ独立にポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で増幅し、SMN1遺伝子欠失の有無を判定します。この方法で欠失が明らかにならない場合でも、臨床的にSMAが疑われる場合には、MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法により、SMN2遺伝子の各エクソンを調べることも可能となってきました。しかしSMA患者さんの全ての方で、SMN2遺伝子変異が確認されるわけではなく、SMN1遺伝子以外の原因遺伝子が存在すると推測されます。現行の方法でSMN2遺伝子変異が検出されない患者さんにおいては、次世代シーケンサーを用いた解析によりSMN2遺伝子のみならず、さらに広い範囲での詳細な研究が開始されています。

4. 遺伝カウンセリング

SMAの原因として、乳児期発症のI、II型については95%以上、幼児期・小児期発症のIII型の40-50%にSMN1遺伝子欠失が認められます。SMN1遺伝子変異により発症するSMAは、常染色体劣性遺伝形式に従います。すなわち、父由来のSMN1遺伝子と母由来のSMN1遺伝子の両方に欠失がある場合に、SMAを発症します。父由来または母由来の遺伝子のどちらか一つだけに欠失がある場合には、この方は全く無症状であり「保因者」と呼ばれます。保因者は、生涯無症状がありません。

両親がいずれも保因者の場合、お子さんがSMAになる確率は1/4 (25%)です。I型の保因者の頻度は欧米では60-80人に1人、II型、III型は76-111人に1人ですが、日本では欧米よりその頻度が少ないといわれています。SMAの自然歴など疾患概要や遺伝のことをより詳しく知りたい場合には、遺伝カウンセリングを受けるといった方法もあります。「病気になるまで、治療を含めた今後のことを知りたい」、「次の子を希望しているのだから、検査が可能かどうか知りたい」など、来院された方の状況に応じて、遺伝カウンセリングが提供されます。日本では、2012年1月現在76の大学病院を含む91施設に、遺伝カウンセリングを受けられる外来があります。遺伝

カウンセリングを担当するのは、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、臨床心理士などで、遺伝性疾患について詳しい知識を持っています。

5. 治療

SMAでは根本治療はいまだ確立していませんが、小児神経科医、神経内科医、整形外科医、理学療法士などが連携をとり、チーム医療による継続的な医療管理を受けられる体制が望まれます。乳児期に発症するI型やII型の方では、哺乳や嚥下が困難なため経管栄養や胃瘻が必要となる場合があります。また、呼吸器感染症、無気肺を繰り返す方が多く、これらが予後を大きく左右します。鼻マスク人工換気法 (非侵襲的陽圧換気法; non-invasive positive pressure ventilation: NIPPV) は有効ですが、乳児期には使用困難な場合が少なくありません。

また、筋力にあわせて運動訓練、関節拘縮の予防などのリハビリテーションが必要です。III型の方では歩行可能な状態をなるべく長期に維持し関節拘縮を予防する目的で、リハビリテーションを行います。器具の使用が日常生活動作の向上や機能維持に有用な場合もあります。

SMAの治療法開発については、世界中で精力的に研究が行われています。5番染色体長腕q13には、SMN1遺伝子とSMN2遺伝子が存在します (図2)。SMN2遺伝子は、SMN1遺伝子とその配列がとてもよく似ていて、SMNタンパク質の遺伝情報をもっています。しかしSMN1遺伝子と5塩基のみ異なる部分があることにより、エクソン7が組み込まれな

い短縮型SMN2 mRNAが多く産生され、エクソン7が組み込まれている機能的な完全長SMN2 mRNAは少ししか作られません。エクソン7がmRNAに組み込まれることを、スプライシングといいます。SMN2遺伝子の場合、エクソン7がうまくスプライシングされない状態にあると考えられます。

エクソン7が組み込まれない短縮型SMN2 mRNAからは、機能的なSMNタンパク質はできません。これまでの分子遺伝学的研究から、SMN1遺伝子の欠失があるSMA患者さんには必ずSMN2遺伝子が存在していることがわかっています。SMAモデルマウスの研究からはSMN2遺伝子のコピー数が多いほど、SMAの症状は軽くなるということが示唆されています。これらの知見から、「SMN2遺伝子から機能的なSMNタンパク質を十分産生させる」ための研究が進められています。この順序に基づいて、バルプロ酸ナトリウムなどヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を用いた研究が行われています。

この他にもSMNタンパク質の産生増加を目指して、ウイルスベクターを用いてSMN1遺伝子を導入する研究が進められています。また運動ニューロン保護を目的とした治療として、神経保護作用が期待されるグルタミン酸遊離抑制剤のガバペンチン、リルズール、神経栄養因子としてのTRH (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン) などの検討がなされています。

再生治療の分野では、2009年に米国でSMA患者由来皮膚細胞からヒトiPS細胞が作製されました。SMA患者由来iPS細胞においては、細胞移植治療へ

SMN 遺伝子

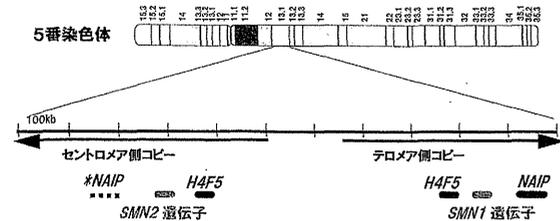


図2

の応用が期待されることに加え、SMAの病態を再現できるモデル作製につながる可能性が広がりました。疾患モデルの作製により、病態を解明する研究や薬物スクリーニングへの寄与が期待されています。

SMAにおけるロボットスーツ HAL (hybrid assistive limb) の使用についての検討も進行中です。HALは装着者の運動意図を基にしてリアルタイムに四肢の運動機能を増強する機能を持つ装着型ロボットです。神経・筋難病患者さんが希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボットであるHAL神経・筋難病下肢モデルを定期的、間欠的に治療的に装着し、適切に筋収縮を助けられることで、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制されると考えられています<sup>9)</sup>。現在、医師主導治験の準備が進められています。

欧米では、神経保護剤のOlesoxime、RNAプロセシング酵素阻害剤のRG3039、アンチセンス・オリゴヌクレオチド製剤のISIS-SMNRx等の治療が公表されています。更に詳しい国際的な治療の情報については、アメリカ合衆国のThe U.S. National Institutes of Healthが提供しているClinical Trials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>)に掲載されています。

## 6. SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会

SMAの患者さんを取りまく環境を快いものにして、共に支えあう場をもつために、1999年に、

「SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会」 (<http://www.sma.gr.jp/>) が発足されました。現在、会員数は約300世帯にのぼり、全国レベルでの活動をしています。ホームページや機関誌の発行を通じて関連情報を発信し、定例会の開催やミーリングリストを通じて知識の共有などが行われています。

### おわりに

臨床現場では患者さんの治療への熱意が高く、患者さんやご家族に説明の上、それぞれの医師の裁量でバルプロ酸ナトリウムやTRHなどの薬剤が投与されることがあります。しかし、これらの薬剤の健康保険の対象疾患としてSMAが認められているわけではありません。そして、薬剤の投与方法や評価基準が統一されていないために、薬剤の効果を正確に評価することは困難です。できるだけ早く、承認を受けたSMA治療薬を届けるためには、日本におい

ても治療を進めていく必要があります。

有効な治療を行うためにも、患者さんの臨床情報、遺伝子情報を合わせた調査研究を行うことは重要な課題となっています。これらの課題を解決する目的で、現在、「脊髄性筋萎縮症患者登録システム」の構築および、多施設間で統一した運動機能評価法の導入について、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」の研究者を中心に、検討を進めています (<http://plaza.umin.ac.jp/~SMART/>)。今後、研究や治療への参加など、治療法開発の発展のために患者さんにご協力いただく機会が多くなっていくと思えます。

本年3月に、SMAの患者さんを診察する医療施設が、高い水準で診療できること、また根本治療を目指す研究の発展について、患者さん、ご家族、医療関係者が情報を共有することを目的として、「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」を発刊いたしました<sup>9)</sup>。疾患の基本知識から、ケア、治療研究などが網羅されたものとなっておりますので、是非、参考にして下さい。

附録 本原稿の一部の内容は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(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) および、文部科学省グローバルCOEプログラム「再生医療本格化のための集学的教育研究拠点」の一環として実施したものです。

### 文献

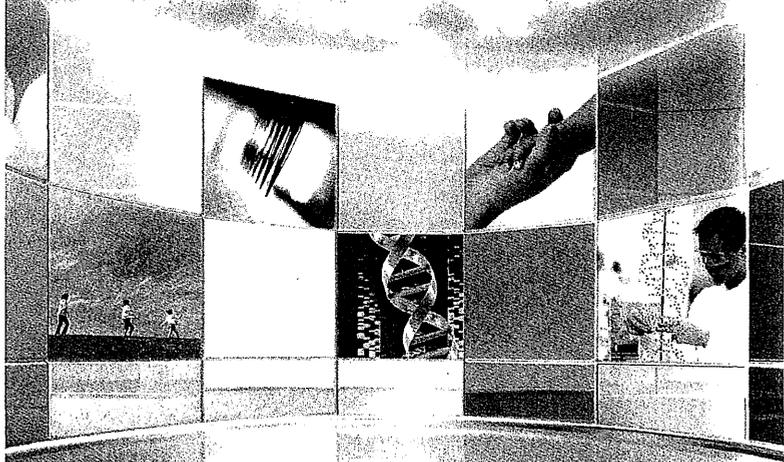
- 1) Lefebvre S et al : Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80 : 155-165, 1995
- 2) Kissel JT et al : SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-Carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PLoS One* 6 : e21296, 2011
- 3) Foust KD et al : Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol* 28 : 271-274, 2010
- 4) Merlini L et al : Role of gabapentin in spinal muscular atrophy: results of a multicenter, randomized Italian study. *J Child Neurol* 18 : 537-541, 2003
- 5) Russman BS et al : A phase I trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 60 : 1601-1603, 2003
- 6) Takeuchi Y et al : Efficacy of thyrotropin-releasing hormone in the treatment of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 9 : 287-289, 1994
- 7) Ebert AD et al : Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature* 457 : 277-280, 2009
- 8) 中島孝：神経・筋難病患者が装着するロボットスーツHALの医学応用に向けた進捗、期待される臨床効果。 *疫学臨床科学* 60 : 130-137, 2011
- 9) SMA診療マニュアル編纂委員会編：脊髄性筋萎縮症診療マニュアル。金芳堂, 2012.5



# 日本人類遺伝学会 第57回大会

## 解析から応用へ、そして未来への飛躍

### プログラム・抄録集



平成24年10月24日(水)~27日(土)

京王プラザホテル (東京都新宿区)

斎藤加代子 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長)

菅野 仁 (東京女子医科大学輸血・細胞プロセシング科 准教授)

岩崎 直子 (東京女子医科大学糖尿病センター内科 准教授)

#### 基本講義11 いまさら聞けない「遺伝医学」

日時: 10月26日(金) 14:45~15:45 第5会場(本館4階 花D)

#### BL-11 肥満遺伝子検査って、信頼していいの?

○高田 史男 (たかだ ふみお)

北里大学大学院医療系研究科 臨床遺伝医学講座

90年代後半より興ってきた、遺伝学的検査を商業ベースで提供する、いわゆる「遺伝子検査」ビジネスが普及しつつある。当初はインターネット通販、デパートの健康製品売り場、ドラッグストア等での販売形態が主流であったため、医療機関を介さず消費者に直接販売するところから、DTC (direct-to-consumers) genetic testing、つまり「DTC遺伝子検査ビジネス」と呼ばれるようになった。しかし昨今は、主に臨床遺伝専門医ではない医師が経営するクリニックなどの医療施設でも「販売」される様になってきている。遺伝子検査ビジネスには、肥満遺伝子検査をはじめ、様々な疾患易罹患性検査、血縁(父子)鑑定検査、芸術・スポーツ・知能等の才能や性格を測る遺伝子検査、自分の出自・祖先を調べるループ検査等、様々なものがある。これらのビジネスは消費者へのセールスポイントとして、お金さえ払えば病院にも行かずにインターネットでも行わずに検査を伴わず且つ医療行為を介さずに検体の採取が可能。採取した検体は唾液・宅配便で送るだけ。結果も自宅で待つていれば郵送で届く。このように遺伝子検査ビジネスは、簡便・容易・秘密保持を「売りに」販路を拡大してきている。しかし一方で、中には科学的根拠・信頼性に欠けるものや倫理的に問題のあるものも存在し、加えてほとんどの遺伝子検査ビジネスは遺伝カウンセリングを提供するシステムを採用しておらず、臨床遺伝の専門家が関与しないなど、問題点も少なくない。肥満遺伝子検査を糸口として、遺伝子検査ビジネスの抱える問題点を、その背景とともに掘り下げてみたい。

#### 基本講義12 いまさら聞けない「遺伝医学」

日時: 10月27日(土) 10:00~11:00 第5会場(本館4階 花D)

#### BL-12 小児神経筋疾患の遺伝医学

○近藤 恵里 (こんどう えり)、斎藤 加代子

東京女子医科大学 附属遺伝子医療センター

筋力低下を主症状とする疾患は、筋そのものに原因がある筋原性疾患と、筋を支配する神経系に異常があって骨格筋が萎縮する神経原性疾患に大別され、両者を合わせて神経筋疾患と称する。多くは遺伝性であり、小児期早期より発症し、重症な経過をとるものが少なくない。筋原性疾患で大きな割合を占めるのは筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、代謝性ミオパチーなどであり、神経原性疾患では脊髄性筋萎縮症が代表的である。1980年代のジストロフィーの発見をきっかけに、古くから分子遺伝学的研究が盛んだった疾患分野であるが、研究進歩は1対1対応ではなく、一つの原因遺伝子が幅広い臨床像を来とし、逆に一つの臨床像を生じる原因遺伝子は複数存在することも判明している。診断は臨床経過と身体所見、および非侵襲的検査で鑑別診断を絞り、筋病理所見または遺伝子検査で確定診断という過程が一般的であったが、近年は筋生検など侵襲性の高い検査は検査法によって、比較的速やかに結果が得られるようになってきている。しかし実際、各病型間では臨床像・筋病理像に共通点が多く、典型的な所見を示す症例ばかりではない。保険収載された遺伝子検査で有用な結果が得られなかった場合、それ以外に考えられる多数の候補遺伝子検査は、大半が研究レベルで進められている。膨大な労力と時間と費用がかかる様々な治療研究は盛んに行われている。遺伝子変異型に応じた分子(遺伝子)治療研究も実用の可能性が見えてきた。患者ごとに異なる遺伝子型・表現型を効率的に登録・データベース化し、今後行われる治療の効率的な適用を目的とした体制構築(患者登録システム)も進められている。検査結果が治療法選択に影響する段階を迎え、遺伝子検査の有用性も高まっている。一方、依然として根本治療は難しいこの難病を本人・家族が受容し、前向きな生活をおくるためには、医療的なサポート体制や遺伝カウンセリングの役割は大きい。遺伝カウンセリングでは、本人・家族に正確かつ十分な説明を行い、診断的検査や新しい治療の試みに関する進歩の情報を提供していく。さらに、保険診療、出生前診断への対応を必要とする場合もあり、本人・家族への継続的サポートとフォローが大切である。本講座では、小児神経筋疾患における鑑別診断のポイント、遺伝子検査の現状と課題、遺伝カウンセリングにおける留意点などの基礎知識をわかりやすく解説する。





## 前代未聞！患者団体による 研究班を立ち上げて

NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会事務局長  
日本ALS協会理事 かわぐち ゆみこ  
(南)ケアサポートモモ代表 **川口 有美子**

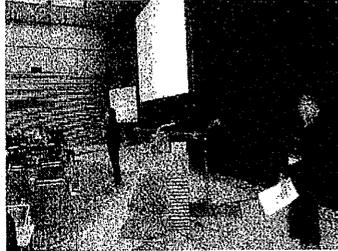


中島研・橋本組の主要メンバー

ちょうど去年の今頃のことだ。もうすぐクリスマスだというのに、厚労省では患者および患者団体が主任研究者を務める難治性疾患克服研究事業の構想があるという。この噂を聞いた橋本は私を呼び出し企画書を書かせ応募させることにした。これでクリスマスも返上が決定だ。というのも、我々はこれまで疾病対策課には何度もお願ひしてきた経緯があったから、橋本にしてみればこれは「自分のために用意された研究費」と考えて当然だった。さっそく厚労省に出かけていき疾病対策課に挨拶をして、さくら会がもったもこの研究に達成だとPRした。

青写真の構想は2年前から

方、難病のQOL研究で実績のある中島孝先生の班では、一昨年からつくばのサイバードイン社の山海嘉之先生と部下のお弟子さんにあたる新齊さんや林さんら若手科学者を班員に招き入れ、難病のリハビリにHAL(山海先生が開発した装着型ロボット)を使用する原因中樞型治療を難治性疾患克服研究事業としてスタートさせていた。私は中島班の分担研究者として参加していたが、HALという「頭脳」を持たない装着型ロボットには、別の期待もしていた。



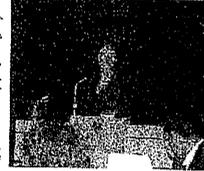
あいさつする山本厚労省課長(右端=筆者)

というのも、通ることさらにそこから5年ほど前。山海先生はHALをALSの超重度のコミュニケーション状態であるT L S (完全なる閉じ込め症候群)の意思伝達装置に利用できるかと我々に断言していたからだった。私の母は2000年になる直前から亡くなる2007年までの間、ほぼどの部位もまったく動かさないT L Sで8年間も生きた。(拙著『逝かない身体』には、山海先生への期待が書かれている)。それを聞いた山海先生はHALを用いれば、どこも動かさずとも頭の中で考えただけで、パソコンに文字を打てるかと公言していたのだ。

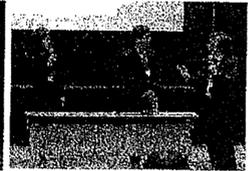
患者(会)の役割にはいろいろあるが、優秀な科学者に難病患者のニーズをきちんと伝えることが最重要課題である。科学者がいつか治癒という夢を叶えてくれる。我々の希望を聞いて山海先生の頭の中には、考えただけで意思を伝達できる装置の設計図が出来上がっているようだった。ただそれを製品として患者家族に届けるまでが、いろいろと面倒なのである。

ノーベル賞の満中の山中先生にも3、4年ほど前、京大にあるCIRA(サイラ)にお邪魔してちゃっか

りお会いしていた。iPS細胞研究では人体部位の複製となる創薬もできるといふ。これで新薬の治験は飛躍的に進む。科学者も患者(会)主体の研究班の設立を望んでいるのは、様々なプライバシーの問題をクリアできる可能性があるからだ。科学者と患者の二人三脚による研究体制は夢のプロジェクトへの駆け橋であり、世界的潮流になりつつある。



演壇での筆者



中島班長らと喝上で

遂に「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関する研究」班を構築

研究公募名は「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関する研究」では患者(会)が集まって何をやるかだ。e-Radという研究企画書の応募サイトがある。締切りぎりぎりまで粘って、上場場で何とか企画書を書き上げて、慣れない作業でWEB提出した。先生方のご要望もあり、当方は『難病患者の語り』を大量に集めるために、インターネット上に登録サイトを立ち上げるようになった。そして、サイト構築の山本晃技術者、国際的な患者組織に知見のある水高洋先生を中心に、ワーキングチームを結成。患者7団体の意見も丁寧に拝聴して、研究者と患者、現実と夢の「かけはし」班という別名もできた。難病患者の発症から現在までのヒストリーが構想としてまず浮かんだ。これは発症から現在まで、幾多の悩みや危機を乗り越えた生半生しい体験を、一般公開し、「何に困っているか」を理解してもらうことにより、初期の難病患者に生きる意欲と希望を与えることができるからだ。とりあえず研究協力団体は7団体。(日本ALS協会、SMA(脊髄性筋萎縮症)家族会、CMT(シャルコー・マリー・トゥース病)友の会、PADM(遺伝型ミオパチー)患者会、MS(多発性硬化症)キャンピン、FOP(進行性骨化性繊維異形成症)。多様な難病を網羅する視察項目は何か。個人データの匿名化はどうしたらいいかなど、何度もあつまり議論を繰り返した。研究者が欲しいデータと患者が求める情報は必ずしも一致していない。血液や遺伝子データを提供する研究班もあるが、こちらではそれは行わず、患者の語りの集積から、疾患を横断したニーズを抽出、政策に活かせるかもしれない。新薬開発に有用なデータを集めることができそうだ。

走り出してまだ1年にも満たないが、各方面から期待は高まっている。海外では同様の患者登録が瞬時に成果をあげている。製薬会社も独自には集められない個人情報や投薬の効き目などアンケート機能に注目している。この研究は日本人患者のデータの集積となれば国際的な役割も担うことになる。

○当該年度として新しく開始する事業としては、

- 1) テレビ・ラジオ等のメディアとの共同による難病の啓発・宣伝活動
  - 2) 他研究班(リハビリロボットHALの中島班、HGFの治療薬開発研究の青木班、国際的な患者組織の研究の木村班など)との連携による実際の支援活動の始動
  - 3) 「難病の物語」の募集をサイト上やラジオ・テレビ番組等の協力において行い、一般市民も巻き込んだ難病理解のイベントとして実施する
  - 4) 登録サイトに組み込まれているSEIQoL-DWのデータの集積から、病名疾患の枠を超えた難病共通のあるいは各疾患ごとのQOL評価を目指す。(SEIQoL-DW)とは難病ケア緩和ケア領域など、根治できない疾患において患者のQOLを評価し、ケア内容の質の改善を試みる際に、利用可能と期待されている)
  - 5) 4)の研修会を各患者会・団体ごとに各地で主催する。
  - 6) 患者登録サイトについて国際的な研究機関との交流および、国内外の学会(ALS/MND International Symposium、等)で報告する。
  - 7) 患者登録サイト「We Are Here」の説明書(日本語・英語)を作成し、世界40か国が加盟しているALS/MND International Allianceの関係者に配布、紹介する。
- 風呂敷は大きく広げよう。難病患者が大きく羽ばたくために、私はこれから何をしたらいいのか。社会のために患者のために、そして自分自身のために。

## VI. 資料

厚生労働省科学研究 難治性疾患克服事業

「患者および患者支援団体等による  
研究支援体制の構築に関わる研究」班  
(H24-難治等(難)一般-018)

第1回 班員会議

インターネットで同時中継・録音いたします。

平成24年7月1日  
於 ホテル グランヴィア京都  
13:00~17:00

プログラム

- 研究代表者 挨拶 及び 研究趣旨の説明 (10分) 13:00~13:10
  - 研究の目的と方法
  - NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会について
  - 研究班のマーク、ポスター、パンフ
- 患者会の自己紹介と分担研究者(専門医)の紹介(各団体10分ずつ) 13:10~
  - SMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会 東良 弘人 様
  - FOP 明石 藤本 浩修 様
  - ほっとChain 新聞 真由美 様
  - MS キャンピン 中田 郷子 様
  - CMT(シヤルコマリー・トウース)友の会 大竹 弘哲 様
  - PADM 遠位型ミオパチー患者会 織田 友理子 様
  - 日本ALS協会近畿ブロック 小林 貴代 様

青木先生、吉良先生、斎藤先生、穂印先生、高橋先生、中川先生、中島先生、西川先生

\* 現在進行中の治療およびご専門の研究について

Break time  
(14:20~)



- 患者による研究支援体制の構築について
  - 海外の患者(支援)団体による研究支援体制について 水島 洋 先生 14:40~
  - レジストリーシステムを備えたポータルサイトについて 山本 晃 様 15:00~  
ドメイン発表、デモンストレーション
  - 難病のコミュニケーション支援について 伊藤 史人先生 15:20~

<ディスカッション>

- \* 患者(団体)からどのような情報をどのように収集/提供していただくか
- \* 患者団体からの要望(こういう情報が欲しい/提供できる)
- \* 患者の語り(Patient Reported Outcome)をどのように組み込むか
- \* SBIQol-DWを組み込めるか。
- \* 倫理的な課題・注意すべき点について

- 学会・研究会、研究班等での報告について 16:00~
  - 日本質的心理学会 サトウ タツヤ先生
  - 日本生命倫理学会 立岩 真也先生
  - 日本難病看護学会 中山 優季先生
  - 医療情報学会 水島 洋先生
  - 難病医療ネットワーク 岩木 三保様
  - 患者会、専門職研究会での企画
- 研究班との連携 16:30~
  - 中島班、HALによるリハビリ
  - 立命館大学生存学 「患者の語り」
  - その他研究会・イベント(来年度の学会等)
  - マスコミへの関知、取材等への対応
- 年間スケジュール
  - 11月or1月に報告会(プレス発表)
  - 各患者会から登録数を報告(会の規模によるが総計 名))
- 研究報告書について
  - 2月末にはご提出頂く

以上

(お時間のある方は、ぜひ第2部へご参加ください)

## 本研究班での患者レジストリシステムとは(2012年～2013年)

### 初年度の研究活動

呼びかける患者団体

- 日本ALS協会
- SMA(脊髄性筋萎縮症)家族会
- CMT(シャルコー・マリー・トゥース病)友の会
- PADM(遠位型ミオパチー)患者会
- MS(多発性硬化症)キャビン
- FOP(進行性骨化性線維異形成症)患者会
- VHL病患者会(ほっとChain)

患者・家族が語るナラティブPRO (Patient Reported Outcome: 患者の報告するアウトカム)をWWWで収集。希少疾患患者の登録を進め、データベース化する。



研究班で構築

### 次年度の研究活動

- ナラティブをカテゴライズし、データベース化する。
- 疾患専門医の立場で、PRO評価法を作成する(治験にも利用できる)。
- PRO評価法を英字に翻訳することで、本邦の難病医療システムの国際的評価を得る。
- 他の希少疾患患者(団体)の参加を呼びかける。
- 海外の希少性疾患PROデータベースと連動させる。

### 研究から实用へ

インターネット上に患者が個人でレジストリできるサイトを立ち上げ、患者支援団体を中心に運営し、症例レジストリとして収集



患者サイドへのメリット: 治験や療養に関する情報を得ることができ、最新の研究および研究者の情報にアクセスし、選択的に支援することができる。治験へつなげる。

2014年以降の計画

- 情報の共有・選択
- 治験へのアクセス
- 患者による研究者の支援
- 患者会の自立



医療サイドへのメリット: 難治性疾患に対する全人的、個別、継続的データが得られ、治験を行う際の臨床評価項目を構成し、医療内容を改善することができる。

2014年以降の計画

- 創薬・治療薬の開発
- 医療機器の開発
- 医療の質の向上

