

らかになった。とくに、特定の経験についてのアドバイスを求める、特定の症状や健康問題についてアドバイスする、共通点を基にした交流を育む、という3点についての意見交換が最も多いことが分かった。このことは我々の構築したシステムの基本理念に通じるものである。

疾患、症状ごとでも同様の報告がされており、患者間で健康データの共有することで疾病の自己管理を改善できる可能性も報告されている。さらにこのようなシステムを用いることは医療従事者にとっても健康情報管理の観点から有用とされている。

従来、外来受診で得られる情報は断片的なものであったが、このようなネットワークシステムを活用すれば連続的な日々の健康情報を得ることが可能となる。実際に、パーキンソン病患者の症状変化データを従来よりも短いスパンで取得することにより、新たな知見が得られている。7)患者の日々の語り（ナラティブデータ）がワクチンや薬剤の効果や副作用情報などを広く広めるのにも役立つ。

従来の治験の場ではしばしば、患者と医師の医療結果に対する認識の差異というものが問題となってきた。つまり、ある治療方法による症状改善度を調べる際に、血液データや画像データなどでは改善の傾向が見られるのにもかかわらず、患者自身にその自覚がないことがある。このような患者と臨床医間の治療法についての認識の比較についても、この PatientsLikeMe のシステムを用いて研究されている。

また新たな各疾患における診断基準や、症状の評価尺度の開発にもすでに同システムは利用されている。

薬剤の効果評価について、サンプリング方法を工夫することで無作為化試験と同等の結果も得られることが報告されており、この手法が普及すれば薬剤や医療方法の認可のスピード化も期待できる。

PatientsLikeMe はサイト内の広告展開などではなく、患者が更新するデータを定量的に分析し、製薬会社、医療機器メーカー、研究機関、保険会社や NPO 等に情報提供することで収益を得るといったビジネスモデルを展開している。

このため、登録者は無料で自分の健康情報を管理し、他の患者との情報共有ができる。さらには先に述べたような、臨床試験のマッチング検索も可能になっている。

このようなビジネスモデルを我々のシステムにも展開することで、この研究事業の最終目標である、長期にわたり継続可能な自立型システムの構築ができることとなる。

来年度はさらなる機能の改良・充実・拡大を行っていく予定である。まずは登録者を増やし、登録後の継続的な利用を促すためのコミュニケーションツールとして個々のライフヒストリーや難病知恵袋に対してコメントをやりとりできる機能を追加する。また情報提供ツールを開発し、最新の研究や治療のニュース配信、多くの登録者から需要があがっている就労情報や治験の情報を提供できる機能を実装していく。さらに、システムに蓄積された患者の情報データを各製薬会社や医療・医用機器メーカー、研究機関に提供していく予定である。

また情報提供以外からも収益を得られる手段を確立するために、治療・療養サポートとして服薬リマインダー機能を開発する。ここには、薬剤やサプリメントの処方・服薬状況（種類・服薬期間・副作用など）の記録や、飲み忘れ防止機能が搭載される。

4 国際的な研究協力体制

2011年4月、EUとNIHが中心となって、国際的に研究を推進するために、「国際希少疾患研究コンソーシアム」(IRDiRC)が設立された。今後5年間に約10億円以上の研究費を配分する計画のある機関を参加条件にしている。現在、15カ

国(地域)、35 機関が正式加盟している。定期的な会合と研究情報や研究資源の情報交換が中心で、加盟費用などの必要もなく、研究資源の提供義務などもない。

2013 年 4 月にはアイルランドのダブリンにおいて第 1 回の IRDIRC 学術大会が開催された。多くの関係者が集まり、希少疾患に関する各方面からの討論がなされた。

EU や米国における各種のプロジェクトでは、今後 IRDiRC で調整される研究方針にしたがって標準化されたデータ項目などでの情報収集や情報連携を行っていく方針を示しており、今後、この組織が希少疾患・難病研究の中心的役割を演じてくる体制作りが進んでいる。2014 年 1 月中旬、IRIDIRC 会長の Paul Lasko 氏が来日し、IRIDIRC に関する講演会を行ったが、日本からの参加を大いに期待しているとのことであった。

一方、RE(ACT)コミュニティという希少疾患研究の連絡会も 2013 年からはじまっている。2014 年 3 月にはスイスのバーゼルで第 2 回の RE(ACT) 会合が開催された。希少疾患に関する診断や治療の研究発表を中心としている。希少疾患に関する学会がないため、学術発表が様々な学会に分散している中で、本シンポジウムを聞くことによって希少疾患に共通する研究開発を考えることができる点、このような研究会を日本でも整備すべきと考える。(日本からの出席者は水島のみ)

5 患者主体の登録システム

これまで述べてきたように、国際的には様々な患者登録システムが様々な主体によって運営されており、研究者主体による学術的な登録が多い中で、患者主体の登録が増えてきている。患者主体の登録システムの優位点については、患者・患者会、製薬会社、学術研究者、政府それぞれにとって様々なメリットがある。

患者や患者会にとっては、臨床試験・研究のための患者集団を整理することが可能で、調査結果

を介して他の患者から学ぶことができる。また、患者と研究者の連携が可能で、アンケートの実施などが簡単に行うことができる。

製薬会社にとっては、複数の疾患をまたぐ匿名化患者情報の共有や、特定のプロフィールに基づいて患者情報を共有することが可能で、多言語機能による国際的な患者データを収集することもできる。これらは治験における迅速な適格患者のリクルートや、治験デザインに活用できる。

学術研究者にとっては、患者と家族から直接学ぶことができることや、臨床研究・治験のリクルートが容易なこと、臨床試験候補者リストによって、臨床試験のサイトプランニングが可能である。

政府にとってのメリットとしては、これまでむずかしかった患者の意見を直接収集することが可能となり、また研究資金をかけなくても自律的に患者登録が行える仕組みが構築可能となる。

D. 考察

国際的には様々な患者登録システムが様々な主体によって運営されており、研究者主体による学術的な登録が多い中で、患者主体の登録が増えてきている。患者主体登録では医学的妥当性が低くなる可能性が高い。患者自身の主観的な情報が中心となるため、客観性や統一性に欠ける点が課題となる。これらを解決するため、この米国のシステムにおいては、患者会に入力データの確認を行うクランクを置くなどして、医学的見地からの問題を解決する必要がある。

E. 結論

米国においてはじまった患者主体の登録システムの統合を行う GRDR では、患者会主体によるデータを匿名化して収集することによって、これまでできなかった患者に直接つながったデータベースの構築をめざしている。現在数十疾患で試験的運用研究が行われている。

Patient Crossroad 社のソフトウェアは Open

Source として無料で使えるようになる予定である。表皮水疱症のシステムの日本語化が行われており、我々と共同で一般的な日本語化システムを現在検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Katayama Y, Maeda M, Miyaguchi K, Nemoto S, Yasen M, Tanaka S, Mizushima H, Fukuoka Y, Arii S, Tanaka H. Identification of pathogenesis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma by expression profiling. *Oncol Lett.* 2012 Oct;4(4):817-823. Epub 2012 Jul 18. PMID: 23205106

(2) Mayinuer A, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Xieraili M, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Upregulation of Protein Tyrosine Phosphatase Type IVA Member 3 (PTP4A3/PRL-3) is Associated with Tumor Differentiation and a Poor Prognosis in Human Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct 13. [Epub ahead of print] PMID: 23064776

(3) Xieraili M, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Mayinuer A, Aihara A, Tanaka S, Mizushima H, Tanaka H, Arii S. Villin 1 is a predictive factor for the recurrence of high serum alpha-fetoprotein-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Sci.* 2012 Aug;103(8):1493-501. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02315.x. Epub 2012 May 25. PMID: 22530999

(4) Khamas A, Ishikawa T, Shimokawa K, Mogushi K, Iida S, Ishiguro M, Mizushima H, Tanaka H, Uetake H, Sugihara K. Screening for epigenetically masked genes in colorectal cancer Using 5-Aza-2'-deoxycytidine, microarray and gene expression profile.

Cancer Genomics Proteomics. 2012 Mar-Apr;9(2):67-75. PMID: 22399497

(5) Miyaguchi K, Uzawa N, Mogushi K, Takahashi K, Michikawa C, Nakata Y, Sumino J, Okada N, Mizushima H, Fukuoka Y, Tanaka H. Loss of NKX3-1 as a potential marker for an increased risk of occult lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2012 Jun;40(6):1907-14. doi: 10.3892/ijo.2012.1373. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22344708

(6) Obulhasim, G., Yasen, M., Kajino, K., Mogushi, K., Tanaka, S., Mizushima, H., Tanaka, H., Arii, S., Hino, O. (2012) Up-regulation of dbpA mRNA in hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. *Hepatol Int.* DOI 10.1007/s12072-012-9357-4

(7) 谷畑健生、奥村貴史、水島 洋、金谷泰宏 健康危機発生時に向けた保健医療情報基盤の構築と活用 「保健医療科学」第 61 巻第 4 号 p344-347 (2012)

(8) 水島 洋 モバイルヘルスケアとネットワークセンシング 電気学会論文誌 E Vol.132No.11. pp377-380 (2012.8)

(9) Kikuchi A, Ishikawa T, Mogushi K, Ishiguro M, Iida S, Mizushima H, Uetake H, Tanaka H, Sugihara K. Identification of NUCKS1 as a colorectal cancer prognostic marker through integrated expression and copy number analysis. *Int J Cancer.* 2013 May 15;132(10):2295-302. doi: 10.1002/ijc.27911. PubMed PMID: 23065711.

(10) 水島 洋 電子機器による環境制御：移動体通信端末とクラウドの可能性と課題 *Journal of Clinical Rehabilitation* 2013.Oct; 22 (10):1043-47

(11) Mizushima H, Ishimine Y, Kanatani Y.,

A health support system of disaster management using the cloud. World Disaster Report 2013 (Patrick Vinck Ed.)pp.81-83 (2013.Nov)

(12) 水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 Yakuzaku Zasshi in Press 2014.

2. 学会発表

(1) A. Ito, Y. Kanatani, H. Mizushima, Secure Medical Networking and future direction, 35th APAN Meeting (TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(2) L. Minh, A. Irisawa, H. Mizushima, A. Irisawa, Medial Cloud, 35th APAN Meeting(TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(3) H. Mizushima, Current Issue of Medical Network, 35th APAN Meeting(TIP2013) Medical WG session-Closed Medical Network (2013.1.14, Honolulu)

(4) E. Kimura, H. Nakamura, Y. Hayashi, H. Mizushima, M. Mori, H. Komaki I. Nishino, MKawai, D. Takeda. Current status of DMD/BMD patient registry in Japan: REMUDY - As an infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy - . International Workshop on Rare Disease and Orphan Drug Registries (2012.10.8-9 Rome)

(5) Y. Sato, A. Yamamoto, Y. Kawaguchi, M. Hashimoto, H. Mizushima. Establishment of research oriented portal web site for patients and advocacy group. International Workshop on Rare Disease and Orphan Drug Registries (2012.10.9 Rome)

(6) H. Mizushima, S. Kobayashi, E. Kimura, H. Nakamura, Y. Kanatani. Current status of National Intractable Disease

(Nambyo) registry in Japan. - History, current issues, new trials, and future directions. - International Workshop on Rare Disease and Orphan Drug Registries (2012.10.8 Rome)

(7) H. Mizushima I. Kanazawa, Orphanet Japan Business Plan. Annual Meeting Orphanet Europe Joint Action (2012.5.23 Brussels)

(8) Y. Fukuoka, K. Miyaguchi, H. Mizushima, H. Tanaka, Genome-Wide Integrative Analysis of Copy Number Segments and Corresponding Gene Expression Profile. Annual Conference of The Society of Instrumenta and Control Engineers(2012.08.21 Akita)

(9) 水島 洋 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 日本薬学会 第133年会一般シンポジウム「医療ITと医薬連携-変わりゆく医療・創薬とその課題」(2013.3.27 横浜)

(10) 水島 洋、金谷 泰宏、クラウドとモバイル端末を用いた災害時被災者健康支援システム モバイル学会年会 モバイル13シンポジウム (2013.3.8 東京)

(11) 水島 洋 患者登録の国際動向 市民・研究者シンポジウム 第3回「難病研究と創薬」(2013.1.27 大阪)

(12) 石峯康浩、水島洋、金谷泰弘 GIS技術を活用した災害時における医療情報共有システムの開発 公衆衛生情報研究協議会 (2013.1.24 沖縄)

(13) 水島 洋 遺伝子発現解析の臨床的応用 第2回臨床ゲノム医療学会学術大会(2012.12.18 名古屋)

(14) 佐藤 洋子, 山本 晃, 伊藤 篤史, 伊藤 史人, 川口 有美子, 橋本 操, 中島 孝, 水島 洋、研究支援を志向した患者および患者支援団体のためのポータルサイトの構築 第32回医療情報学連合大会 32nd JCMI 抄録集 P706-709

(2012. 11. 16 新潟)

(15) 水島 洋, 金谷 泰宏, 藤井 仁、クラウドを用いた災害時被災者健康管理システム 第32回医療情報学連合大会 32nd JCMI 抄録集 P544-545 (2012. 11. 15 新潟)

(16) 水島 洋, 金谷 泰宏, 藤井 仁 モバイル端末とクラウド、CRMを活用した災害時健康支援システムの構築 モバイルヘルスシンポジウム (2012. 7. 22 東京)

(17) 水島 洋, クラウドを活用した災害時における情報共有システム 日本医療情報ネットワーク協会 (JAMINA) 2012 年度講演会 (2012. 4. 17 東京)

(18) 水島 洋 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 希少疾患連絡会 (2013. 4. 2 東京)

(19) 水島 洋、田村麻衣、伊藤篤史、金谷 泰宏 難病・災害ネットワークの可能性-医療用閉域ネットワークとクラウド型災害時情報共有システム 第33回インターネット技術研究委員会研究発表会 (2013. 5. 24 大阪)

(20) 水島 洋 金谷泰宏 モバイルを活用した災害時における情報共有システム ITヘルスケア学会 (2013. 6. 29 東京)

(21) 水島 洋 患者参加による創薬支援プロジェクト モバイルヘルスシンポジウム (2013. 6. 29 東京)

(22) 田辺麻衣 金谷泰宏 水島 洋 難病登録の現状と課題 ITヘルスケア学会 (2013. 6. 29 東京)

(23) 水島 洋 国際的な患者登録の現状 難病・希少疾患患者登録国際ワークショップ (2013. 7. 26 東京)

(24) 水島 洋 医療クラウドの要件 クラウド医療・健康・福祉フォーラム (2013. 8. 30 東京)

(25) 水島 洋、金谷泰宏 H-CRISISの現状と今後 全国保健所長会 総会 (2013. 10. 22 津)

(26) 水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 難病登録の課題と国際的な動向 日本公衆衛生学会 (2013. 10. 24 津)

(27) 田辺麻衣、水島 洋、金谷泰宏 わが国における稀少・難治性疾患登録の現状と課題 難病医療ネットワーク学会 (2013. 11. 9 大阪)

(28) 水島 洋 飯島久美子 長寿遺伝子・がん関連遺伝子の mRNA 解析検査の新提案 臨床ゲノム医療学会 (2013. 11. 23 大阪)

(29) 水島 洋 インターネットによる難病・希少疾患情報の現状と課題 JIMA インターネット医療フォーラム (2013. 12. 5 東京)

(30) 水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 難病登録の現状・課題と国際的な動向 日本臨床薬理学会 (2013. 12. 6 東京)

(31) 水島 洋 田辺麻衣 金谷泰宏 ISO13606 アーキタイプに基づく難病データベース アーキタイプ研究会 (2014. 1. 13 東京)

(32) 水島 洋 難病・災害のためのクラウド型情報ネットワーク NORTH インターネットシンポジウム (2014. 2. 19 札幌)

(33) 石峯康浩、水島 洋、金谷泰宏 災害時健康支援情報共有システムの開発と国立保健医療科学院の研修における利活用 第19回日本集団災害医学会総会 (2014. 2. 26 東京)

(34) Mizushima H, Kimura E, Tanabe M, Sato Y, Kanatani Y. Current status of Rare Disease (Nambyo) registry in Japan. RE(ACT) Congress (2014. 3. 5-8 Basel)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

※平成 24 年度分のみ（平成 25 年度分は p 98～に掲載）

平成 24 年度 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 25 年度は p 98～に掲載)

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 診療マニュアル 第 1 版	SMA診療マニ ュアル編集委員会	脊髄性筋萎縮症診療 マニュアル第 1 版	金芳堂	京都	2012/05	pp150
斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症	遠藤文夫(熊本大 学)	脊髄性筋萎縮症. 小 児科診断・治療指針 初版	中山書店	東京	2012/08	764-766
		サトウタツヤ・若 林 宏輔・木戸彩 恵	社会と向き合う心理 学	新曜社	東京	2012	全 340 頁
福田茉莉	クオリティ・オ ブ・ライフとは 何か?	サトウタツヤ・若 林宏輔・木戸彩恵	社会と向き合う心理 学	新曜社	東京	2012	pp.135- 150
赤阪麻由	当事者研究の あり方	サトウタツヤ・若 林宏輔・木戸彩恵	社会と向き合う心理 学	新曜社	東京	2012	pp167- 180
		安田裕子・ サトウタツヤ	TEM でわかる人生 の径路 質的研究の 新展開	誠信書房	東京	2012	全 262 頁
Tatsuya Sato, Mari Fukuda, Tomo Hidaka, Ayae Kido, Miki Nishida and Mayu Akasaka	The Authentic Culture of Living Well: Pathways to psychological well-being	Jaan Valsiner	Oxford Handbook of Culture and Psychology	Oxford Universit y Press	oxford	2012	pp1078- 1092

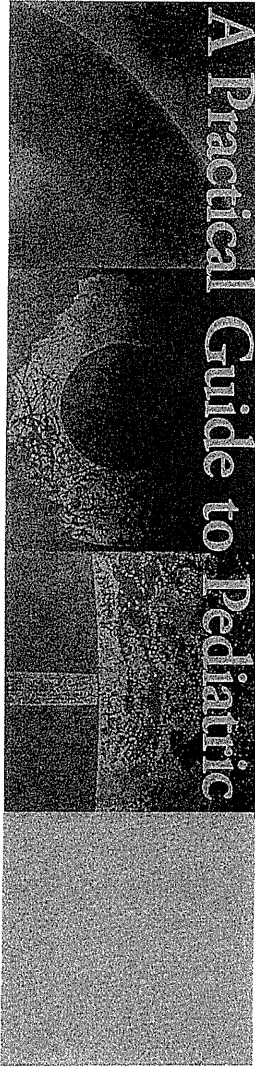
平成 24 年度 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 25 年度は p 98～に掲載)

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
斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症0型の1例	脳と発達	Vol. 44 No.5:	31-34	2012
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	vol. 18, No. 9	pp. 40-43	2012/12
斎藤加代子	日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査	東京女子医科大学雑誌	;83(臨時増刊号)	E52-E57	2013
川口有美子	「前代未聞!患者団体による研究班を立ち上げて」	難病と在宅ケア	vol. 18, No. 1 1	pp. 60-61	2013/2
荒川歩・安田裕子・サトウタツヤ	複線径路・等至性モデルの TEM 図の描き方の一例	立命館人間科学研究	25	95-107	2012
Mayu Akasaka	Place and Relationship in Which Narratives of Illness are Produced: Stories from the Multiple Self.	Ars Vivendi Journal	2	22-27	2012
福田茉莉・サトウタツヤ	神経筋難病患者の Individual QoL の変容—項目自己生成型 QOL 評価法である SEIQoL-DW を用いて—	質的心理学研究 (原著論文)	11	81-95	2012
松田純	生の自由を支える事前指示——ドイツにおける事前指示の法制化と医師による自殺幫助をめぐる議論のなかから	難病と在宅ケア	vol. 18 No. 2	17-21	2012
松田純	在宅医療における医療倫理——尊厳死法と事前指示	薬局 2012 年 8 月号	vol. 63 No. 9	29-35	2012
松田純	医療による願望実現	倫理学年報(日本倫理学会)	61 号	64-67	2012
松田純	薬剤師の“臨床倫理” 科学知と人文知の統合を、	医薬ジャーナル 編集長 VISITING (349)	Vol. 48, No. 1 2、2012 年 12 月号	150-157	2013

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

※平成 24 年度分のみ（平成 25 年度は p104～に掲載）



A Practical Guide to Pediatric

最新ガイドライン準拠

小児科 診断・治療指針

総編集◎遠藤文夫 熊本大学・教授

中山書店

19章 神経・筋疾患

◎ 外来での診察のポイント

かかと足歩行 脛骨神経の障害から前脛骨筋の筋力低下をきたすため、かかと足で歩行することが困難になる。したがって、外来で膝下を張らせて、つま先を上げて歩行させてみると前脛骨筋の筋力低下がわかりやすい。

足の萎縮 足底筋の萎縮による pes cavus (◎) を観察する*。

深部腱反射 CMT では通常、深部腱反射（とくにアキレス腱反射）が消失する。

これらの点に注目して診察を行い、疑わしければ次の検査により診断を確定する。

- 電気生理検査を行い、神経伝導速度遅延と時間的分散の脱髄性変化を認察する (◎)。
- FISH 検査を行い、PMP22 遺伝子の重複を確認する (◎)。
- * pes cavus は緩徐に出現するため、幼少期には明らかでないことが多い。

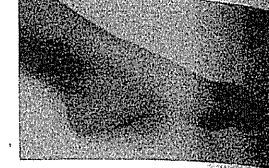
- 下垂萎縮は経年的に進行し、成人期にはシャンパンボトル様と称される大腿下 1/3 の特徴的筋萎縮が出現する。

(藤井克則)

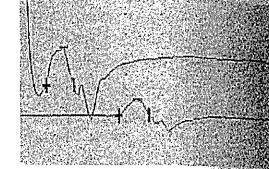
◎ 参考文献

- 1) 藤井克則ほか. Charcot-Marie-Tooth 病 1A 型に対する新たな治療法—アスコルビン酸治療の有効性. 小児科臨床 2009; 72: 762-3.
- 2) Gallardo E, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging in leg and foot muscles. Brain 2006; 129: 426-37.
- 3) Passage E, et al. Ascorbic acid treatment of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 2004; 10: 396-401.

◎ 足の萎縮 (pes cavus)



◎ 電気生理検査 (脛骨神経)



影響所見 (時間的分散, 伝導速度遅延) を示す。

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の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 (◎)。
- 線維束性取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) 遺伝子と 5 号染色体の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は SMN2 SMN タンパク質の発現量, すなわち SMN2 遺伝子がどの程度, SMN タンパク質を産生しているかで説明できる。臨床像が軽症の場合, SMN1 遺伝子の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ことにより SMN タンパク量が 100% であると推定される。I 型は 20%, II 型は 30%, III 型は 40% 程度であり, 臨床症状の重症から軽症の幅を説明できる。

③ 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	常染色体劣性
II	Dubowitz 病 (慢性小児型 SMA)	<1 歳 6 か月	never stand	常染色体劣性
III	Kugelberg-Welander 病 (青年型 SMA)	1 歳 6 か月~20 歳	stand & walk alone	まれに常染色体劣性
IV	成人型 SMA	20 歳<	normal	多くは孤発常染色体劣性

常劣: 常染色体劣性, 常優: 常染色体優性

脊髄性筋萎縮症の臨床像

急性乳児型 (Werdnig-Hoffmann 病)
全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。生後 6 か月まで、発症後、運動発達は停止し、体重も増えず、筋萎縮症のために体が軟らかいフリンクの状態を呈する。訪問部に対して横隔膜が弛緩しているため呼吸時に腹部が膨らみ、胸部が陥凹する。文えなしに座ることができず、嚥下困難、嘔吐、呼吸不全を伴う。舌の線維索性収縮がみられる。腱反射は消失。上肢の末梢神経の脱髄によって、手指が軟らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。呼吸管理を行わない場合、死に年齢は平均 6~12 か月までにほぼ全例が死亡する。

慢性小児型 (Dubowitz 病)
生後 6 か月まで、文えなしの起立、歩行ができないが、運動発達は遅延する。舌の線維索性収縮、手指の軟らかい腕下垂が認められる。次第に側弯が著明になる。II 型重症症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を

呈する。**Kugelberg-Welander 病**
生後 6 か月以降、自立歩行を獲得するが、次第に軟びやがたを呈し、立てないという症状がでる。後に、上肢の筋力低下を認める。

成人型 SMA
小児期や思春期に筋力低下を示す III 型の小児発症型の SMA 患者では側弯は生じない。II 型のなかでも臨床的重症度は多様であり、分布は選

んでいる。
③に示す。

④ 診断

① 近位筋優位の筋力低下、筋萎縮、舌・手指の線維索性収縮 (asciculation)、腱反射減弱などの下位運動ニューロン徴候から SMA の診断が可能である。筋萎縮、外眼筋・横隔膜・

⑤ 脊髄性筋萎縮症の認定診断基準

- 主要項目
- 臨床所見
 - 下記のような下位運動ニューロン徴候を認める。
筋力低下
筋萎縮
舌、手指の線維索性収縮 (asciculation)
腱反射は減弱から消失
 - 下記のような上位運動ニューロン徴候は認めない。
痙攣
腱反射亢進
病勢反跳性
 - 経過は進行性である。
 - 遺伝子診断
筋萎縮で高頻度常位や多相性常位などの神経原性所見を認める。
 - 遺伝子診断
survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

① 筋力低下
② 筋萎縮
③ 舌の線維索性収縮
④ 腱反射減弱
⑤ 手指の軟らかい腕下垂

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³³⁾。

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歪めることにより 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、患者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、社会的に満足いく生活を送ることが可能である。彼らの能力を發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 型の患者の最大の問題は、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 型の患者も増加している。
- 座位保持が可能な II 型の患者は、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 型の患者は、鼻マスクを用いた非侵襲的陽圧換気 (間欠的陽圧換気) の使用により、呼吸不全の予防が可能である。インフルエンザや肺炎などの呼吸器感染の予防も積極的に行う必要がある。

理学療法

- I 型で人工呼吸管理を受けている患者は、椅子の生活をjしている患者は、関節の拘縮を予防するために座位の理学療法が必要である。II 型では座位の理学療法であるが、次第に側弯や関節拘縮が出現するために、III 型では起立や歩行が困難になった患者のリハビリテーションによる拘縮の予防が期待される。
- II 型では側弯に対して、手術的治療や座位の理学療法が必要である。呼吸器感染時には、カフマシンの使用や呼吸器学的療法によって排痰ドレナージを行う必要がある。

移動

- I 型、II 型では一人で起立や歩行が不可能な患者は、車椅子が必要である。上半身の力が乏しい患者は電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使用できると教えており、家や外で家族や友達と一緒に活動できるようになる。

引用文献

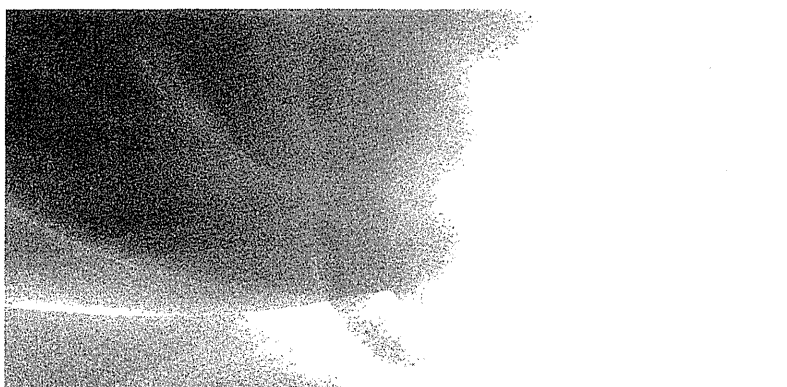
- 1) Lefebvre S, et al. Identification and characterization of the spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1983; 80: 155-65.
- 2) Wirth B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. Hum Genet 2006; 119: 429-34.
- 3) 斎藤加代子, 伊藤万山風. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. 神経内科 2008; 69: 528-32.

*33 患者サポート組談: SMA の人々をとりまく環境を扶けものにして、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j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



SMAを知ろう!

患者さん、ご家族、医療従事者…脊髄性筋萎縮症
に関わる人へ。基礎知識から最新治療まで網羅の
必携ガイドブック。

金芳堂 定価(本体4,000円+税)

執筆者一覧

編集 齊藤加代子

執筆者 (五十音順)

- | | |
|--------|--|
| 安達みちる | 東京女子医科大学病院リハビリテーション部 理学療法士 主任 |
| 荒川正行 | 公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所基礎生物研究部 研究員 |
| 荒川玲子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 助教 |
| 猪飼哲夫 | 東京女子医科大学リハビリテーション科 教授 |
| 石川悠加 | 独立行政法人国立病院機構八雲病院小児科 医長 |
| 伊藤万由里 | 東京女子医科大学小児科 非常勤講師 / 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター非常勤講師 |
| 井村貴之 | 北里大学整形外科 診療講師 |
| 上野正喜 | 北里大学整形外科 助教 |
| 梅野愛子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター |
| 浦野真理 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 臨床心理士・認定遺伝カウンセラー |
| 小牧宏文 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病態小児神経科 医長 |
| 齊藤加代子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授 |
| 齊藤利雄 | 独立行政法人国立病院機構徳島病院神経内科・小児神経内科 医員 |
| 齊藤亘 | 北里大学整形外科 助教 |
| 相楽有親子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 臨床検査技師 主任 |
| 穴倉啓子 | 社会福祉法人訪問の家則診療所 所長 / 東京女子医科大学小児科 非常勤講師 |
| 世川修 | 東京女子医科大学小児外科 臨床教授 |
| 高相晶士 | 北里大学整形外科 教授 |
| 竹内伸太郎 | 独立行政法人国立病院機構八雲病院 看護師・呼吸療法認定士 |
| 富川由美子 | 東京女子医科大学病院医療社会福祉室 ソーシャルワーカー |
| 中澤俊之 | 北里大学整形外科 講師 |
| 中島孝 | 独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科 副院長 |
| 中野今治 | 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 教授 |
| 西尾久英 | 神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学課感染症学分野 教授 |
| 野本明男 | 公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所 所長 |
| 長谷川三希子 | 東京女子医科大学病院リハビリテーション部 理学療法士 主任 |
| 林雅晴 | 公益財団法人東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクトリーダー |
| 益子貴史 | 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 臨床助教 |
| 松尾真理 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 講師 |
| 三浦利彦 | 独立行政法人国立病院機構八雲病院 理学療法室長・呼吸療法認定士 |
| 森田光哉 | 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 講師 |

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 SMN2 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髄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 齊藤加代子

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 (矢倉啓子)	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 (西尾久美)	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・相楽有希子)	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— (前野真理)	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 慢性的呼吸ケア・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 褥瘡に対して 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 (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 車椅子と座位保持装置 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
- ◎ 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 (西尾久美) 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
 - ◎ パ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
 - ◎ 治療体制構築の必要性 117

- 12-2 ロボットスーツ HALの開発研究の進歩 (中島 孝) 119
- ◎ ロボットスーツ HALとは何か 119
 - ◎ HALの構造と動作メカニズム 119
 - ◎ HALをSMA治療に使う 121
 - ◎ 技術的な研究と将来 121
 - ◎ 有効性と安全性評価—HALの治験 122
 - ◎ 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 (野木明男・荒川正行) 125
- ◎ SMAにおける遺伝子治療研究の現状 125
 - ◎ ウイルスベクター 126
 - ◎ 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
- ◎ SMA-iPS細胞の確立と再生医療研究の進歩 129
 - ◎ SMA再生医療に向けて 129
 - ◎ 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

- ◎ 母親から I型 131
- ◎ 父親から II型 132
- ◎ 本人 III型 133
- ◎ 本人 IV型 133
- ◎ 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

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

索引 145

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
落丁、乱丁等は直接小社へお送りください。お取換え致します。

Printed in Japan
ISBN978-4-7652-1527-2

COPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、その複製前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5513-6969, FAX 03-5513-6979, e-mail: info@copy.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^{1,2} 斎藤加代子³ 佐藤 孝俊¹
石垣 景子¹ 舟 塚 真¹ 大澤真水子¹

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, 嚥下不備, 誤嚥性肺炎を認めた。舌の線維索性収縮を認め, 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, N1P1 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, 脊髄の前角細胞の喪失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)¹⁾。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, 最重症度である 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 週に前刺破水のため, 10 日間入院した。
現病歴 他院にて, 在胎 41 週 2 日に, 回転不良, 用字補助, 両腕経絡分娩にて出生した。出生体重は 2,558 g, Apgar score は 2 点 7 点 (1 分 5 分) であった。出生時に呼吸は認め

表 1 国際 SMA 協会の脊髄性筋萎縮症の診断基準 (1992)

Table with 2 columns: 包含項目 (Inclusion criteria) and 除外項目 (Exclusion criteria). The inclusion criteria list motor unit number estimation, muscle strength, and EMG findings. The exclusion criteria list conditions like myotonic dystrophy, congenital myasthenic syndrome, and congenital myopathies.

られず, 気管挿管を施行され, 人工呼吸管理が 1 日両行われた。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), 頭圍 37 cm (+0.69 SD), 胸圍 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/

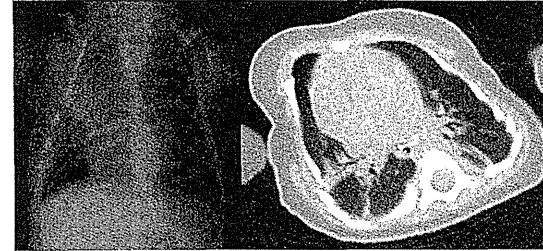


図 1 胸部 X 線 (正面像) と胸部 CT (肺野条件) 両肺野側に気管支過充像を伴う過膨張を認めた。

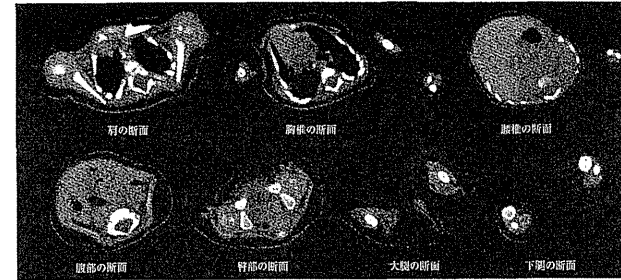


図 2 第 5 胸椎 (日齢 54, window レベル 30) 体幹部・胸腔・大腹腔において X 線透視取像は認めず, 肺萎縮が少なく膨張が著明であった。

分, SpO₂ 90～99% (鼻マスク式非侵襲的飽和度測定, 酸素使用下) であった。全身状態は不良で, 眼瞼は微閉であった。全身の著明な筋緊張低下, 筋力低下がみられ, 無緊張であった。面視, 追視がみられた。眼球運動制限はなかった。舌に線維索性収縮を認めた。閉鎖可能であるが実質は乏しく, 嚥下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, 軽度のベル様変形を認めた。常時呼吸を認め, 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か低下していた。両手の下蓋手はあったが, 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 前院にて, 頭部 MRI 検査, 脊髄 MRI 検査, 聴性脳幹反応 (ABR), 脳波一般検査, 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。
当科での未検査では, 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, 両肺野側に気管支過充像を伴う過膨張を認めた (図 1)。
日齢 54 の頸椎, 腰椎, 臀部, 大腿中央, 下脚中央で撮影された胸部 CT 検査 (window レベル 30) 上, 体幹部・四肢・大腹腔において, X 線透視取像は認めず, 肺萎縮が少なく膨張が

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)、重症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-Scotts 症候群、congenital hypomyelinating neuropathy)、新生児仮死の影響、先天性ミオパシーなどを考えた。末梢神経障害は筋力低下への反応から感覺神経障害は否定的であった。新生児仮死の影響は頭脳と頸部MRI検査や脳波検査が正常なことより、先天性ミオパシーは筋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、NAP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、Dubowitz⁹の述べるSMA 0型と診断した。

入院後、非侵襲的換気装置、排痰理学療法、常・除圧体外式人工呼吸器を施行した。日齢61に病院へ転院となった。

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⁹。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、嚔症乳児型、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、春齢を越すこともできず、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。変えなしに強くなることはできず、哺乳困難、嚔下困難、嚔喘、呼吸不全を伴う。舌の線維索性収縮がみられる。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カ月までにはほぼ全例が死亡する⁹。

I型(重症型)の中で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、進行性で致死性の臨床経過をたどるSMAの最重症型を0型と提唱している⁹。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。その経過の中で新生児仮死、重症の筋力低下、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という言葉は、SMA I型のL3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

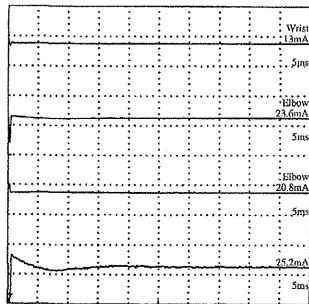


図3 運動神経伝導速度(左正中神経刺激)有意な筋収縮やM波の出現を認めなかった。

の診断基準は存在しない。

ドイツの疫学的な検討では、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型と診断された⁹。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⁹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⁹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^{9,10}。2005年の報告¹¹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現れ、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、SMN1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¹¹。SMA I型の検討ではSMN2コピー数が多く、SMN2コピー数1個である割合は、66例中4例(6.1%)⁹、17例中3例(18%)¹¹、14例中4例(29%)¹²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	病因	遺伝子検査	筋検査	備考
1988	行島ら(学会抄録) ⁹	全身の筋緊張低下、顔面筋反射消失、舌の線維索性収縮	ABR筋束より第8-11脳神経障害も併発	不明	施行	施行
2000	藤井ら(学会抄録) ¹¹	先天性多発性関節拘縮、羊水過多	先天性多発性関節拘縮と診断	不明	不明	不明
2002	武隈ら(学会抄録) ⁹	not doing well	症例2 日齢117死亡	不明	施行	不明
2005	楢原貴ら(学会抄録) ¹¹	新生児仮死、一過性多呼吸	症例3 手の尺側屈伸、肘部のペル母家屈、生後80日で没	不明	不明	不明
2005	斎藤ら ¹⁰	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、NAP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NAP遺伝子の欠失を認めたと報告しており⁹、より重症型でNAP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NAP遺伝子の欠失率が高いことが示唆され、本症例でもNAP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¹³や致死性関節拘縮を認めた4人の新生児の剖検例で2人にSMN1遺伝子の欠損を認めたという報告がみられる¹⁴。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、高頻期の関節拘縮、呼吸不全、顔面筋弛緩がみられた場合、国際SMA協会の診断基準の除外項目が該当してもSMA 0型も鑑別にあげらるべきである。SMA 0型は非常に予後不良であるため、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りうる。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。

「腎臓性筋萎縮症の臨床経過の分析、遺伝子診断、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

- Munton TL, Davies KR. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
- Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999;3:49-51.
- 斎藤加代子, 伊藤万由良. 腎臓性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* 2008;69:528-32.
- Rudnik-Schubert B, 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;76:168-76.
- Saoni HB, Iwawata CL. Motor neuron degeneration in a 20-week male fetus: spinal muscular atrophy type 0. *Can J Neurol Sci* 2007;34:215-20.
- Blight L, Amiel J, Viollet L, et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthropoiesis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 1996;98:1130-2.
- 行島泰弘, 前田篤作, 久保真幸, ら. 子宮内発症のWerdnig-Hoffmann病の1例. *日児誌* 1988;92:1017.
- 藤井英子, 岡野 聖, 中津島誠, 吉田智也, 藤井義孝, 西木貴文. 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;104:371.
- 斎藤泰幸, 吉田智也, 村上謙哉, ら. 呼吸障害を呈した致死性新生児の死因の2症例. *日児誌* 2002;106:524.
- 楢原貴とも子, 長谷川林寿, 福島慎二, ら. 腎臓性筋萎縮症1例3例の呼吸器管理に関する検討. *神経医学学会総会* 2005;32:216.
- 斎藤真木子, 篠 正彦, 水口 雅, 五十嵐 隆, リアルタイムPCRによる腎臓性筋萎縮症SMN2遺伝子発現と臨床経過の相関. *脳と神経* 2005;37:407-12.
- Waltayati MS, Pichartz H, Marini M, et al. Combination of SMN2 copy number and NAP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2009;31:42-5.
- Byers RK, Banker BQ. Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 1961;15:140-64.
- Bingham FM, Shiu N, Rembert H, et al. Arthropoiesis due to infantile neuronal degeneration associated with deletion of the SMN1 gene. *Neurology* 1997;49:848-51.

最後に、読者のご賞読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御礼申し上げます。遺伝子検査費用を戻していただき、臨床遺伝学部門・胎児科による説明を行いました。ご家族の自由意志により同意を得ました。本誌表の裏頁は第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省科学研究費補助金(脳神経疾患基礎研究事業)

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: 大澤眞木子教授)

*東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

伊藤万由里¹⁾・齋藤加代子²⁾・大澤眞木子³⁾

(受理 平成24年12月20日)

Clinical Epidemiological Investigation of Spinal Muscular Atrophy in Japan

Mayuri ITO¹⁾, Kayoko SAITO²⁾ and Makiko OSAWA¹⁾¹⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²⁾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。根本的な治療法はいまだに確立されていないが、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¹⁾。1992年, International SMA Consortium により、診断基準と分類が確立された²⁾。I型 (Werdnig-Hoffmann 病) は、生下時から

6ヵ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ヵ月頃までに発症し、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³⁾、III型は発症年齢により、IIIa型、IIIb型に分類されることもある⁴⁾。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

【英医大誌 第83巻 臨時増刊号】
頁 E52-E57 平成25年1月

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⁵⁾。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) 遺伝子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⁶⁾。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⁷⁾。

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人といわれている。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⁸⁾、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、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郵送した。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」⁹⁾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²⁾では、筋力低下の特徴を左右対称・近位筋優位・下肢優位・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898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人と算定できる。

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。