

## 神経筋疾患の臨床実態調査と支援体制の構築

脊髄性筋萎縮症における臨床的検討と神経筋疾患をもつ子どもたちの思春期の課題と対応  
研究分担者 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・教授

### 研究要旨

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として、平成 24 年度は第一段階として神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床実態を明らかにするために、4 都道府県の臨床調査個人票のデータベース化とその解析を行った。さらに、医師主導治験・国際共同治験の開始を目指して、患者登録システムおよび運動機能評価スケールの導入を開始した。2 年目の平成 25 年度は SMA をはじめとした、神経筋疾患の子ども達のサポートシステムを確立することを試みた。質問紙により、この時期に生じる課題を分析し、子どもたちの心身の成長・発達のために支援すべきことを明らかにし、どのような支援体制が必要かを検討した。

### 共同研究者

伊藤万由里、松尾真理、荒川玲子、浦野真理  
(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)

### A．研究目的

患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築をめざし、第一段階として脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床実態、病態、発生機序の解明、そして根本治療法開発の基盤の確立を目標とし、臨床実態を明らかにするために、臨床調査個人票の分析を行い、医師主導治験・国際共同治験の開始を目指して、患者登録システムおよび運動機能評価スケールの導入を開始することを目的とした。

さらに、慢性疾患を抱える子ども達をサポートするために、情緒が不安定になる思春期に生じる課題を分析し、どのようなサポートが必要かを考え、子どもたちの心身の成長・発達のために支援すべきことを明らかにしたいと考えた。神経筋疾患を抱える子どもたちにとって、この時期は特に、成長と共に運動機能障害が顕著になり、自由な行動に制限が生じる事が多い。筋力低下を強く自覚するようになると、他児と自分を比較して劣等感を抱くこともあり、同時に将来への不安が増大する。家族への反抗、不登校などの問題も生じることがある。一方、親は、子どもが障害を持つこと

への否定的な感情を抱え、またその反動として過保護に接してしまうことも少なくない。

本人と親への支援を考える上で、現状を把握することは重要であると考えられた。

### B．研究方法

1) 臨床調査個人票の分析：特定疾患治療研究事業対象疾患としての臨床調査個人票を元に SMA 患者データベースを構築し、北海道、東京、埼玉、大阪における新規申請分、合計 104 件（性別：男/女 = 70/34、年齢：0 ~ 83 歳）を入力し分析した。

2) 患者登録システムの開始：患者の臨床情報・遺伝子情報などを患者がダウンロードできるように Web 上に掲載した。患者と主治医が記載した登録用紙を本研究班事務局に郵送するする方法で、患者登録システムを構築した。

3) 運動機能評価スケールの導入：平成 23 年 10 月から平成 24 年 12 月の間に東京女子医科大学附属遺伝子医療センターを受診した SMA 患者延べ 25 人（型 13 人、型 12 人）に Modified Hammersmith Functional Motor Scale(MHFMS) score (表 1)を用いて運動機能評価をおこなった。評価項目は、坐位から始まり、臥位と寝返り、立位、歩行の領域に分類し、全

20 項目をスコア 0(全くできない)からスコア 1、スコア 2 の 40 点満点で採点した。

4) 思春期の患者家族を対象としたアンケート：平成 24 年 12 月～平成 25 年 1 月の期間に実施し、対象は東京女子医科大学附属遺伝子医療センターに通院する神経筋疾患をもつ 10 歳以上の患児がいる家庭。質問紙を 110 通郵送し、選択回答と自由記述にて回答を得るようにした。質問項目は、以下の大項目から構成した。1.成長に関して：身体的成長（二次性徴について）、精神的な成長、具体的な変化：家族関係、学校生活、病気について 2.親の子どもへの感情 3.病名告知について 4.学校の対応 5.サポートシステムについて、等で構成し、検討を行った。

（倫理面への配慮）

特記事項なし

## C. 研究結果

1) 臨床調査個人票の分析：I 型 13 例、II 型 16 例、III 型 19 例、IV 型 53 例、その他（SMARD: SMA with respiratory distress 2 例、遠位型 1 例）であった。年齢分布は 0～9 歳 18 例、10～19 歳 8 例、20 歳以上が 78 例であった。発症年齢は I 型 生後 6 か月以内、II 型 1 歳 6 か月以内、III 型 1 歳 6 か月～20 歳、IV 型 20 歳以上であった。歩行不可能になった年齢は III 型 2～49 歳、IV 型 50 歳以上であった。経過は 92%で進行性、うち 75%は緩徐または極めて緩徐であった。

初発症状は下肢筋力低下が 70 例、上肢筋力低下が 61 例に認められた。舌の線維束性収縮は 29 例に認められ、内訳は I、II 型に各 9 例、III 型 2 例、IV 型 6 例であった。手指の振戦は 50%にみられ、IV 型に 31 例と多かった。呼吸不全は挿管・気管切開・人工呼吸管理は 21 例で実施され、I 型 13 例全例、II 型 1 例、III 型 1 例、IV 型 4 例、SMARD 2 例であった。運動機能分離では、起立位の保持が不可能なレベル 6、7 は各 24、37

例と半数以上を占めていた。

2) 患者登録システムの開始：平成 24 年 10 月から本研究班 Web ページ <http://plaza.umin.ac.jp/~SMART/>、または「SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会」Web ページ <http://www.sma-kazoku.net/> を介して登録用紙をダウンロードし、臨床情報と遺伝子情報を主治医が記入して、本研究班の事務局に郵送する患者登録システムを開始した。平成 24 年 2 月末現在 70 件である。事務局から研究の進捗等の情報を研究班 Web ページのみならず、登録者ヘニューズレターとして配信を開始する。

3) 運動機能評価スケールの導入：

MHFMS score は、SMAII 型では平均 14.1 点、型では平均 31.1 点であった。期間中、2 回の評価を行ったのは、II 型は 1 人で、2 歳 7 か月時に 13 点であり、5 か月後の 3 歳 2 か月時点では 18 点であった。運動機能としては、足を伸ばしての坐位保持が、両手の支持が必要であった状況から、手の支持が不要になるなどの機能獲得を認めた。III 型では 2 人に対して、2 回の評価を行い、38 点(4 歳 9 か月)→40 点(5 歳 3 か月)、22 点(12 歳 3 か月)→21 点(12 歳 10 か月)であった。前者では支持なし歩行が不可能であった状態から、6 か月後には 5 歩以上の歩行が可能となり、40 点満点となった。後者では、仰臥位から腹臥位への寝返りが出来なくなった。

4) 思春期の患者家族を対象としたアンケート：110 通の家庭に郵送したが、有効回答数は 72 通、回答率 65.5%、回答者は母親が 93%（67 名）、父親が 7%（5 名）であった。患児の性別は 79%（57 名）が男児、21%（15 名）が女児で、年齢層は 10～12 歳が 39%（28 名）、13～15 歳 23%（17 名）、16～19 歳が 21%（15 名）、20 歳以上が 17%（12 名）であった。疾患の内訳は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーが 38%（28 名）、脊髄性筋萎縮症が 18%（13 名）、福山型筋ジストロフィーが 16%（10 名）、ベッカー型筋ジス

トロフィーが13%（9名）、筋強直性ジストロフィー、先天性ミオパチーが4%（3名）、肢体型筋ジストロフィーがそれぞれ3%（2名）、メロシン欠損型、FSHD（顔面肩甲上腕型）が1%（1名）の割合であった。患児の所属しているのは、約半数（49%）が普通学級に在籍しており、続いて、特別支援学校（33%）、特別支援学級（14%）、専門学校・大学院に通学している者が3%となっていた。

54名（75%）が二次性徴を迎えており、精神的な成長を6割の親が感じていた。精神的な成長を感じるのは友人との関係の変化であり、親には反発が増えた一方で、社会的には感情のコントロールができるようになったと理解している親が多かった。

病名の告知をうけている児が50名（75%）で疾患ごとに見ると、脊髄性筋萎縮症が13名中92%（12名）と高く、告知していない1名も年齢を見て開示予定と回答していた。続いて、デュシェンヌ型・ベッカー型筋ジストロフィーが63名中26名（70%）、福山型筋ジストロフィーは9名中3名（30%）であり、告知していない児の方が多かった。疾患の受け入れには知的能力が関わり、知的に問題のない児には適切な開示が必要だろうと考えられた。

そして、様々な成長をとげる思春期の児に対応するために、親の苦悩は大きく、サポート体制はないと感じている親が82%（51名）もあり、子どもだけでなく、親をサポートするグループの必要性やライフステージを通して、教育と医療が連携をとれることを望んでいた。

#### D．考察

臨床調査個人票の抽出対象として、4都道府県とした。これら4都道府県の占める人口は平成17年の人口調査によると日本の26.5%を占めている。従って、今回のパイロット調査は全国の約1/4の状態を表していると解釈できる。平成24

年5月に「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」を出版し、稀少性疾患であるSMAの診療レベルの均霑化と向上をめざしている。また、患者主導で臨床情報と遺伝子情報を登録する患者登録システムを構築したことにより、患者と医療との繋がりが強化され、遺伝子変異型別の治療研究・臨床研究が推進される。

運動障害に対する経時的な経過の観察および治療効果判定に使用する方法は、反応性という側面を確保するために、機能レベルに合わせて選択する必要がある。MHFMSは歩行が困難となり、独坐が可能なSMA II型、III型の患者に対して、運動機能を評価するのに適している。小児期のSMA患者は、成長、発達に伴う運動機能の獲得と、病勢による筋力低下、運動機能喪失が同時に進行するため、運動機能評価の際には、本来の発達により期待される機能獲得について考慮する必要がある。そのためにも、多くのSMA患者の運動機能の推移について自然歴を数値化しておくことは、今後、治療介入による効果を判定するために必要である。また、経時的に適正な評価を行うことは、適切な治療介入による生活の質の向上に寄与し、治療法開発の礎にもなると考えられる。

今回、神経筋疾患の思春期の子どもたちの実状を把握したが、疾患により身体の受け入れや思春期の課題には幅があった。

医療・教育との連携について親は望んでおり、まず第一段階として、患者登録システムを構築し、登録された患者家族への定期的な情報発信を行うことを計画した。家族が症状や対応を理解することで、教育現場と情報共有しやすくなると考えられた。

#### E．結論

- 1) 4都道府県のSMA 104例について臨床調査個人票のデータベース化とその解析を行った。
- 2) 患者登録システムが開設でき、患者が自発的

に登録をするシステムとして、家族会との連携の下に、今後の SMA の臨床実態の把握のための基盤ができた。

3) MHFMS を用いて SMA 患者について運動機能の数値化を行った。MHFMS は歩行が困難となり、独坐が可能な SMA 型、型の患者に対して、運動機能を評価するのに適している。引き続き、自然歴についての検討を重ねていくことにより、治療介入による運動機能への影響について、評価する際の指標になりえると考えられた。

4) 神経・筋疾患を抱える親の以下のような意見や希望を把握した。親たちは思春期の児に対するサポート体制はほとんどないと思っており、子どもだけでなく、親をサポートするグループの必要性を実感し、また児の成長過程において、一貫した医療と教育の連携を望んでいた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 2012;44(5):31-35.
- 2) 斎藤加代子、近藤恵里、青木亮子. 筋疾患の診断における遺伝子検査の役割. 小児内科 2012;44(9):1442-1448.
- 3) 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 2012;18(9):40-43.
- 4) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 小児科診断・治療指針 2012;764-766, 中山書店, 東京.
- 5) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita

T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. Am J Med Genet A. 2013;161(9):2234-2243.

6) Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, Saito T, Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H. Spinal Muscular Atrophy: From gene discovery to clinical trials. Ann Hum Genet. 2013;77(5):435-463.

7) Iwasaki N, Fukawa K, Matsuo M, Urano M, Watanabe M, Ono Y, Tanabe K, Tanizawa Y, Ogata M, Ide R, Takizawa M, Nagata S, Osawa M, Uchigata Y, Saito K. A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in *WFS1*. Diabetol Int. 2013; 10.1007/s13340-013-0145-8.

8) Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K. Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function. Pediatr Neurol. 2014;50:31-37

9) 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. 2013;83(臨時増刊):E52-E57.

10) 高澤みゆき、舟塚真、石垣景子、斎藤加代子、大澤真木子. 筋ジストロフィー患者と家族の震災体験について～家族会での報告および症例を通して～. 東女医大誌. 2013;83(臨時増刊):E236-E243.

11) 山内あけみ、斎藤加代子. 神経線維腫症 1 型の健康管理. 小児科診療. 2013;76(7):1111-1115

12) 浦野真理、斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング. 東女医大誌. 2013;83(臨時増刊):E651-E655.

13) 斎藤加代子、浦野真理. 神経筋疾患における

小児医療から成人医療への移行：遺伝子診断および遺伝カウンセリングを通じた介入．診断と治療．2013；101(12)：1887-1890

14) 斎藤加代子、久保祐二．脊髄性筋萎縮症．すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患．2013；116-124，中山書店，東京

15) 斎藤加代子、第 23 章神経筋疾患，内山聖監、原寿郎・高橋孝雄・細井創編，標準小児科学第 8 版，2013；671-689，医学書院，東京

## 2．学会発表

1) 斎藤加代子，脊髄性筋萎縮症（SMA）診療と研究の最前線，SMA 家族の会関西支部第 20 回定例会，2012.8.4，京都

2) 伊藤万由里、斎藤加代子、浦野真理、相楽有規子、大澤真木子，日本における脊髄性筋萎縮症（SMA）の臨床・疫学調査，日本人類遺伝学会第 57 回大会，2012.10.24-27，東京

3) 斎藤加代子，神経筋疾患を抱える子ども達の思春期の課題，第 116 回日本小児科学会学術集会，2013.4.20，広島

4) 斎藤加代子，遺伝の基礎知識，第 93 回東京小児科医会学術講演会，2013.6.16，東京

5) 斎藤加代子，遺伝医療の現在と将来，第 4 回遺伝カウンセリング研修会，2013.7.13，京都

6) 斎藤加代子，SMA 患者登録，稀少性疾患登録/国際ワークショップ，2013.7.25，東京

## 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