

図2 家系図の描き方  
症例：副腎白質ジストロフィー

セリングに習熟した臨床遺伝の専門家すなわち、臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）などにより被検者の心理状態をつねに把握しながら行われる。遺伝カウンセリングを担当する非医師の職種として、上記二学会の共同認定の認定遺伝カウンセラー育成も大学院教育としてなされており、遺伝医療、遺伝教育、さらに企業において活躍を開始している。遺伝カウンセリングでは、本人・家族・血縁者（クライアント）に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し支援する。クライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、様々なコミュニケーションが行われ、この過程で医療的・心理的・精神的援助がなされる。決して、一方的な情報提供だけではないことに留意すべきである。

## II 遺伝カウンセリングの実際

### 1 遺伝カウンセリングの進め方

図1に示すように、遺伝カウンセリングを希

望する場合には、電話で予約受付を受けることが多い。初回の遺伝カウンセリングにおいて、発端者（罹患者）とその家族（クライアント）の疾患に関する状況（主治医からの紹介状、発端者本人の症状、経過、検査所見など）、家族歴を聴取する。ここで、家系図は遺伝カウンセリングの基本である。図2に家系図を記録する場合に用いる記号の主なものと家系図の1例としてX連鎖劣性遺伝形式をとる副腎白質ジストロフィーの家系を図示した<sup>6)</sup>。できるだけ詳しく、3世代くらいは遡って情報を得ることが望ましい。家系図を分析することにより遺伝形式がわかり、疾患の診断がなされたり、否定されたりする。例えば、各世代の男女に同様の疾患の患者が認められるとき、常染色体性劣性遺伝は否定される。また、母親を介して疾患が遺伝していることが考えられるとき、X連鎖性疾患やミトコンドリア病を考える。父と息子が同様の疾患であるとき、X連鎖性の疾患は否定される。

遺伝カウンセリングにおいて、疾患の確定診断は重要である。確定診断が違えば遺伝形式が異なり、また、原因の遺伝子変異も同定できない。そして、誤った情報に基づく遺伝カウンセリングとなる。

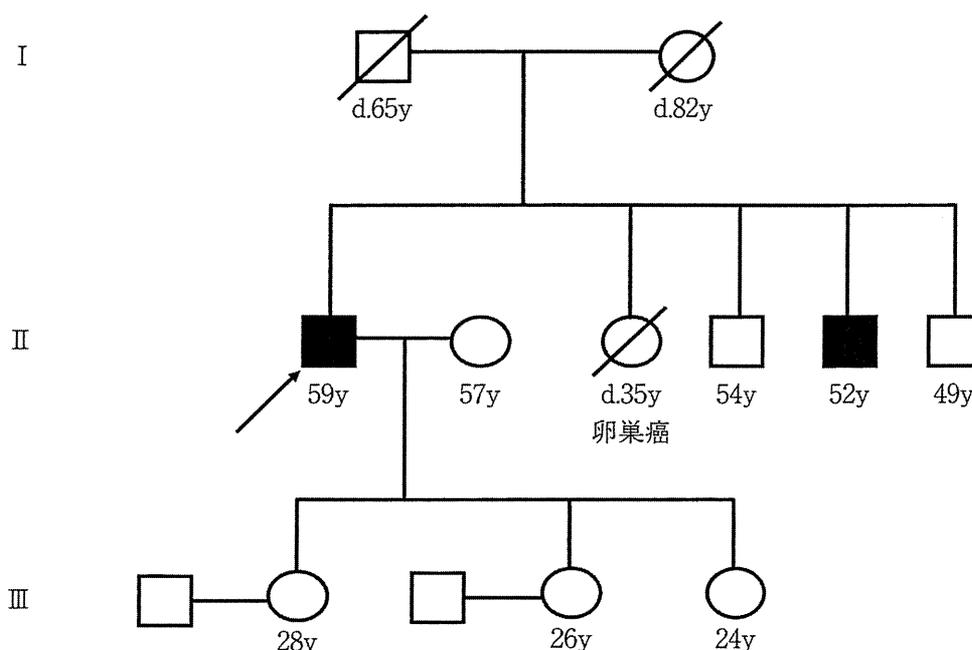


図3 筋強直性ジストロフィー (DM1) の遺伝カウンセリング

## 2 遺伝カウンセリングにおける情報提供

対象とする疾患は、どのような特徴を持っているか、どのように診断をするのか、診断がいついたらどのようにするかなどの情報提供を行う。我々は、疾患に関する簡単な文書を渡して説明をしている。また、必要に応じて医療社会福祉に関する情報提供またはソーシャルワーカーの紹介をする。

遺伝子検査においては、実施前の十分なインフォームドコンセントを行う。発端者の遺伝子検査により確定診断がつき、療育や治療の方針が決まる。遺伝子変異が明らかになったことは家族もその変異を共有することになる。保因者診断や出生前診断の実施が可能になる。遺伝子検査の結果が出た後、フォローアップと心のケアといった心理社会的支援を必要とする場合も多い。

## 3 遺伝カウンセリングの事例 (個人情報保護により一部変更箇所あり)

### 1) 本人の確定診断における遺伝カウンセリングの必要性

本人の遺伝子検査において、自分の病気の確定診断がなされることは大きなメリットがある。しかし、医療側から遺伝子検査の結果がもたらす意味を提供されなかったり、本人がよく理解しないまま遺伝子検査を受けることにより、問題が生じることがある。それは、家族にとって深刻な問題にもなり得る。

50歳前半からの「筋強直」を示す59歳の男性が、ある病院で筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy type 1 : DM1) を疑われ、DM1の確定診断のための遺伝子検査を勧められて遺伝子検査を受けた。男性には、結婚したばかりの娘が2人、未婚の娘が1人いた(図3)。本症は、父親から子どもへ遺伝する場合には症状が重くならないが、母親から子どもへ遺伝する場合には表現促進現象 (anticipation) により症状が重くなり、発症が早くなることが知られている。この症例では、娘たちは、もし父親からDM1を遺伝により受け継いでも、父親と同

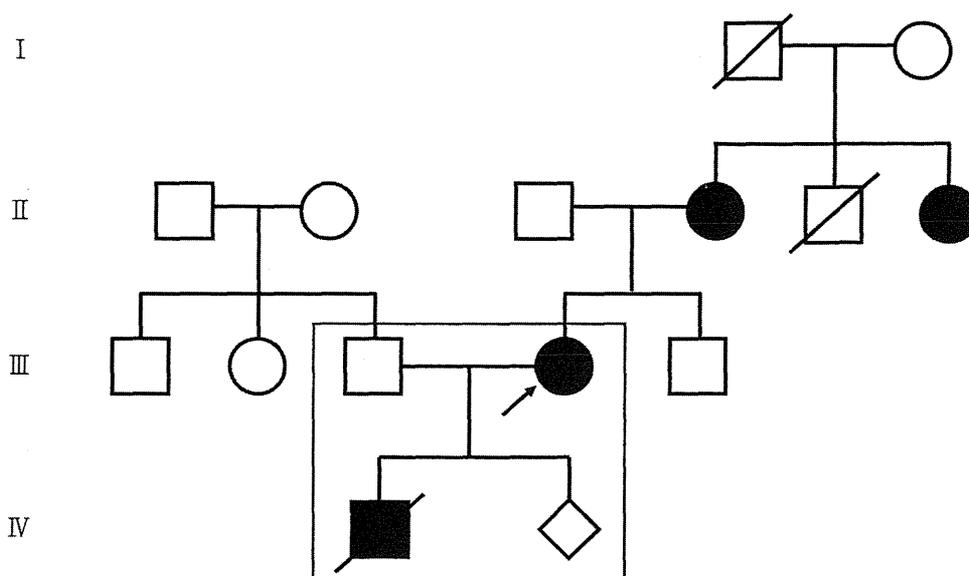


図4 先天型 DM1 の遺伝カウンセリング

年齢頃の発病となる。しかし、DM1 の遺伝子変異を有する娘の子どもは、2分の1の確率で、先天型 DM1 として重い症状を示すことがあり得る。ところが、本症例が検査を受けた病院では、娘たちのことについての話は何もされず、娘の子どもに起こり得ることについても何の説明もないまま、遺伝子検査を勧められ、本人は遺伝子検査を受けた。検査を受けて、結果を説明された後、自分でインターネットなどを調べ、「なぜ、自分は、この検査を受けてしまったのだろう、娘にどう説明すればいいのか」と悩み、遺伝カウンセリングを希望して、当センターを受診した。

本来ならば、検査を受ける前に、遺伝カウンセリングとして、娘の子どもへの遺伝の可能性に関して、医療サイドから十分な説明と情報を受け、遺伝子検査の実施に関しての同意をすべきである。家族の状況・心理的背景の分析、結果が家族（娘たち）に及ぼす影響の予測と対策、葛藤の解消などのために、夫婦での話合いや娘との話合いも必要になる。本人だけの問題ではない。このように、疾患の確定診断としての遺伝子検査においても、遺伝カウンセリングは重要であり、そのプロセスを経ることにより、疾患に対する心構えと自身が置かれた状況の受

容につながっていくことを医療側は認識しなければならない。

## 2) 先天型 DM1 の出生前診断

クライアントは32歳女性。家系図は図4に示す。28歳で第1子を妊娠。妊娠33週で羊水過多を他院の産婦人科医師に指摘され、羊水染色体検査をしたが異常はなく、原因はわからないと言われた。35週で破水、産婦人科医院にて緊急帝王切開で男児が出生。児は出生時から仮死、呼吸不全となり、他病院に緊急搬送され挿管呼吸管理を受けたが4時間後に死亡した。2年後、クライアントの母と叔母がDM1と診断されたことを聞き、自分もDM1であり、第1子は先天型DM1だったのではないかと考えた。第2子の希望があり、遺伝子診療外来に紹介され受診した。

遺伝カウンセリングの初診：以上の病歴と家族歴を聞き、診察にて grip myotonia, percussion myotonia を確認。クライアントの顔貌は頬がこけた haggard appearance を示していた。鼻声、ビンの蓋を回す力、缶のプルトップを開けることができない。第1子の診断の確定と第2子が欲しいことを聴取、クライアントは自身の遺伝子診断を希望した。1カ月に1回のペースで遺伝カウンセリング外来にて通院フォローとした。

第2回：第2子ができたら出生前遺伝子診断を受けたいとの希望を述べた。第3回までに、施設内倫理委員会の検討が必要なこと、夫に対しての遺伝カウンセリングの必要性を話した。

第3回：夫と共に来院。クライアントは第1子の妊娠中の不安、自殺も考えたこと、夫にサポートしてもらえなかったことを述べる。夫は「どんな子でも生まれたら育てられる、楽観している。妻が希望するなら出生前診断をしてもよい」と述べた。

第4回：クライアントのみの受診。熟慮した上、「出生前診断を受けたい。自分よりリピートが多いなら出産をしたくない。病気でも夫は産んで欲しいと言うが自分は産みたくない。夫は自分の気持ちを尊重してくれると思う」妊娠前にクライアント自身の遺伝子検査を受けることを希望する。

第5回：3カ月後、遺伝子検査結果の開示、もし妊娠したら出生前診断を希望するという意志を表明。

第6回：前回と同様、出生前診断の希望の意志を確認する。遺伝子検査は他大学に依頼する。クライアントは遺伝子検査の結果、罹患していたら中絶したいとの考えを述べる。ここで、もし罹患していたら、妊娠中から十分に注意をして、出産はNICUのあるスタッフと設備が整った病院が望ましいとの情報を提供。DM1の子どもたちは出生時に呼吸器のサポートが必要なほど重症でも、生後の運動発達は、他の先天型筋ジストロフィーより良好であることを話した。

その6カ月後、妊娠6週にて来院。出生前診断の希望の意志は変わらず、学内倫理委員会に申請し承認を受け、妊娠12週に絨毛膜穿刺を施行、出生前診断を実施した。その結果、DMPK遺伝子のCTGリピート数は、夫：5/13、クライアント：13/600、児：5/1,200であった。

遺伝子検査の結果開示後、夫婦で話しあい、妊娠継続、当院で出産することを決定。妊娠中、原疾患については医師が、心理面については心理職が適時フォローを行った。出産に際し、産

婦人科、新生児科とが連携し、母子それぞれに関わった。児は出生時に全身の筋緊張低下、軽度の呼吸障害、横隔膜の挙上を示したが、生後4日目から経口哺乳可能となった。生後9カ月にて座位可能、1歳にて立位可能、運動発達遅滞、軽度の精神発達遅滞はあるが、順調に成長し、現在、小学生である。

単一遺伝子病における遺伝子検査の目的は、疾患の確定診断であり、遺伝子検査により症状や臨床経過、予後の予測が可能になることも少なくない。診療の方針や療育方針が決まり、家族における遺伝に関する情報の提供が可能となる。さらに、近年では酵素補充療法、造血幹細胞移植、アンチセンスオリゴヌクレオチドなど根本治療の提供もできるようになり始めている。遺伝子検査が治療の方向性を導く側面を有する一方で、単一遺伝子病の多くは難病であり、出生前診断や保因者診断などのように、検査を受ける人たちに不安と葛藤を生じさせる側面もある。遺伝カウンセリングの現場では、このような患者・家族の心理的葛藤への理解と共感が重要であり、本人の確定診断、保因者診断、出生前診断、発症前診断など様々な状況におけるコミュニケーションの過程で提供される医療の質が、患者や家族を支えていく。

### III 遺伝子情報の取扱い

UNESCOの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言(2003)」第14条では、「プライバシー及び機密性」として、個人を特定できるヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料は(中略)第三者、特に雇用主、保険会社、教育機関及び家族に対して開示、若しくは入手可能とすべきではない。ヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料を使用する研究に参加する個人のプライバシーは保護され、これらの情報は機密情報として取扱われるべきである」と述べられている。厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(2004)」<sup>7)</sup>にも「これが

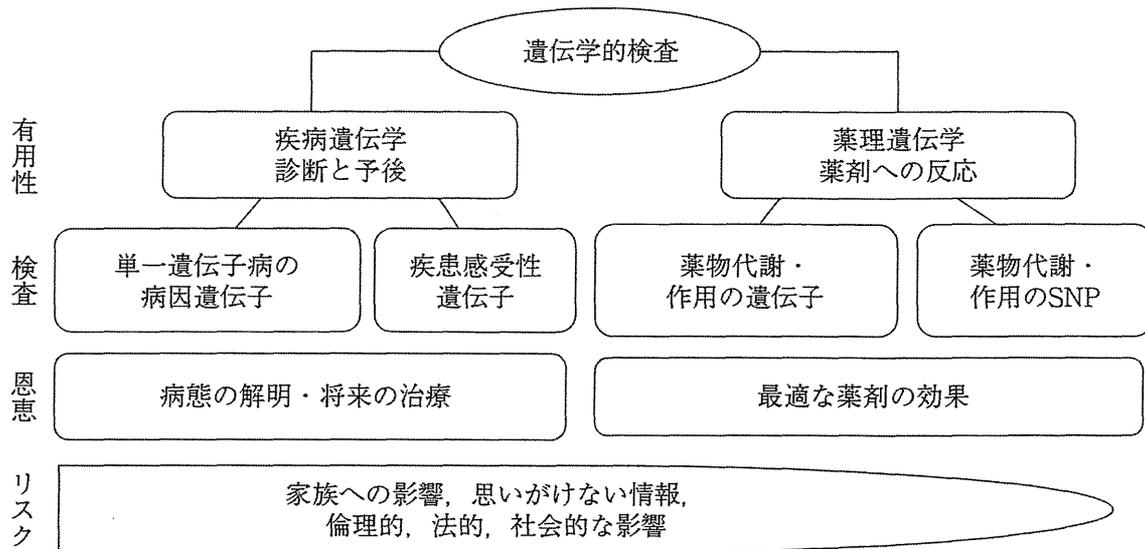


図5 遺伝学的検査と倫理的・法的・社会的影響：遺伝カウンセリングの必要性  
(文献<sup>8)</sup>より一部改変)

表1 一般医療情報、遺伝情報と薬理遺伝学情報の比較

	医療情報	PGx 情報	遺伝情報
疾病体質の予測	±	+	+
世代を越えた重大な影響	-	-	+
未知の情報を含み得る	-	+	+
文化的な重要性	-	-	+

漏えいした場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、検査結果及び血液等の試料の取扱いについては、UNESCO 国際宣言、医学研究分野の関連指針及び関連団体等が定めるガイドラインを参考とし、特に留意する必要がある」とされている。一方で、薬理遺伝学的検査 (PGx 検査) の臨床現場における普及により、薬剤の副作用の出現予測や薬剤必要量の予測が可能となった。被験者の薬物治療において、遺伝子情報である PGx 検査結果を医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などが共有することで、副作用の出現を防ぎ、適量を投与するオーダーメイド医療がなされる。PGx 検査は単一遺伝子病に比して、家族への影響、思いがけない情報、倫理的・法的・社会的な影響が少ないと言える(図5)<sup>8)</sup>。遺伝子情報ならば何もかも厳重なセキュリティーの下に置かなければならないとすると、

むしろ弊害が出現することになる。遺伝子情報の内容に合わせた適切なレベルの取り扱いが求められる。表1に示すように、薬理遺伝学的検査は単一遺伝子病の遺伝情報ほど特別な地位のものではないが、非遺伝的検査よりは高い基準の配慮が求められる。

#### IV 電子カルテにおける遺伝子情報の取扱い

東京女子医科大学病院では、表2のように遺伝子情報を階層化して、その取り扱いレベルを決めた。高いアクセス制限を要するレベル (レベル A, B) では、遺伝子情報サーバー (図6) に遺伝子検査データを格納し、ID とパスワードにてアクセスする権限を定めた。単一遺伝子病、染色体検査などの患者本人の確定診断はレベル A とした。保因者診断、発症前診断は将来的

表2 遺伝学的検査の個人情報取扱レベル基準

レベル	対象	取扱い
A	単一遺伝子疾患，染色体異常 多因子疾患，易罹患性検査	臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが必須 電子カルテ上の記載，閲覧を制限
B	薬理ゲノム，薬理遺伝学 PGx (pharmacogenetics)	主治医が十分な説明をした上で，文書によるIC取得 臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが可能 電子カルテ上の記載，閲覧が可能
C	癌細胞の特性評価 体細胞遺伝子検査 感染症（細菌，ウイルス診断）	文書によるICは主治医の判断に任せる 電子カルテ上にその記録が残って構わない項目
X	性格，知能，暴力性，運動適性 個人識別，親子鑑定 人種・祖先の由来	医療の対象としない

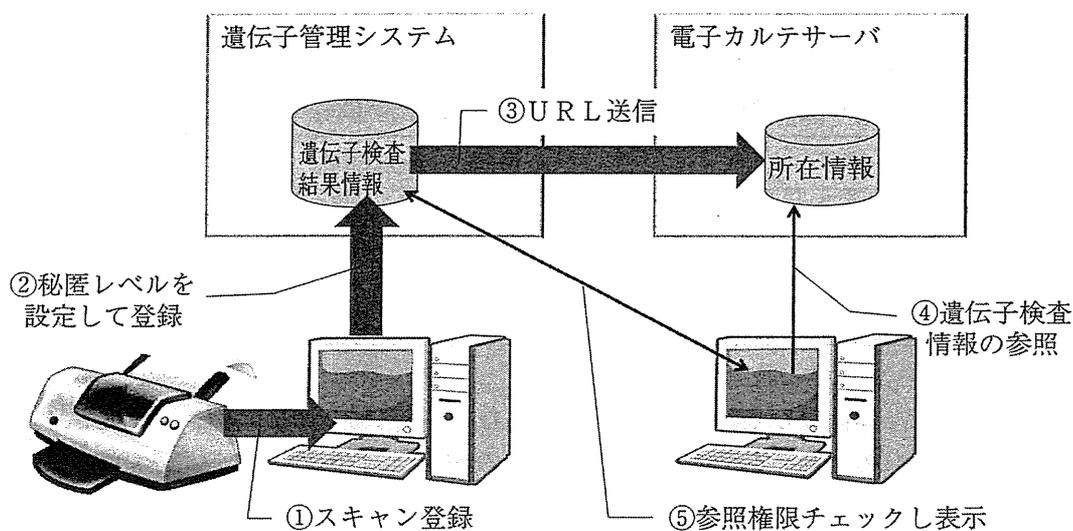


図6 遺伝子情報の電子カルテシステムへの取込方式の概要図

にはレベル A の中でさらに高いアクセス制限とする計画であるが，その設定がなされるまでは遺伝子医療センターにおける紙カルテの管理としている。PGx 検査の結果は遺伝子情報サーバに格納する一方で，そのアクセスは医師，看護師，薬剤師，臨床検査技師など職種により可能とした（レベル B）。さらに，白血病やがん細胞における遺伝子発現などの細胞特性を調べる体細胞遺伝子検査については，遺伝子情報サーバには格納せず通常の医療情報と同等の扱いとした（レベル C）。

当院の電子カルテでは障害時用に参照専用の

システムがあり，このシステムは Web アプリケーションとして実装されている。したがって，専用端末以外からも Web ブラウザ経由で参照可能であり，遺伝子情報を参照可能とするには情報管理の観点から問題がある。遺伝子情報としてレベル A，レベル B は Web にて参照不可とした。

遺伝子関連 10 学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』では，「遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託するときには，試料を事前に匿名化し，個人識別情報を秘匿しなければならない」と規定されている。したがっ

て、オーダされた項目が外注検査対象項目であれば、検体採取容器および依頼状を匿名化する必要がある。当院では、患者情報の一部を用いて暗号ラベルを出力し、これを検体採取容器と依頼状に貼付することとした。検査結果が返信されてきたときには、暗号化された ID を元に復号ラベルを出力貼付し、遺伝子情報管理システムにスキャン取り込みを行っている。

## おわりに

遺伝カウンセリングは、遺伝に関する不安に対してメンデル遺伝の法則、経験的再発率、Bayes 分析などにより確率的回答をする時代を超えて、正確な専門的情報を求めて遺伝子検査を行い、同定された遺伝子変異から疾患の確定診断・治療方針の決定を行い、本人および血縁者の発症前診断、保因者診断、出生前診断がなされる時代になってきた。主治医、臨床遺伝の専門家、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどが協力をしてチーム医療を行い、遺伝学に関する正しい知識と情報を共有し、本人・家族への医療、心理、社会的支援を行うことが、新たな時代の遺伝カウンセリングである。

## ●文 献●

- 1) Maher B. News human genetics : genomes on prescription. The first clinical uses of whole-genome sequencing show just how challenging it can be. *Nature* 2011 ; **478** : 22-4.
- 2) Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A new definition of Genetic Counseling : National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006 ; **15** : 77-83.
- 3) UNESCO「ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (2003)」  
[http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=17720 & URL\\_DO=DO\\_TOPIC & URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720 & URL_DO=DO_TOPIC & URL_SECTION=201.html)
- 4) 遺伝医学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン (2003)」  
<http://jshg.jp/resources/index.html>
- 5) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2011)」,  
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 6) Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature : update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008 ; **17** : 424-33.
- 7) 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004)」 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>
- 8) Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000 ; **405** : 857-65.

## III. ALS と関連運動ニューロン疾患

## 脊髄性筋萎縮症

spinal muscular atrophy : SMA

## Point

- 脊髄性筋萎縮症 (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の下位運動ニューロン疾患である。
- SMA は、発症年齢、臨床経過に基づき、I 型 (重症型, 急性乳児型), II 型 (中間型, 慢性乳児型), III 型 (軽症型, 慢性型) と、IV 型 (成人発症型) に分類される。
- 小児期発症 SMA の原因遺伝子は 5 番染色体 5q13 に存在する SMN 遺伝子であるが、成人発症 SMA は、原因遺伝子が未確定な症例が多い。
- 小児期発症 SMA の原因遺伝子が明らかになったことによって、臨床症状や経過から SMA の可能性がある場合に、侵襲的な検査より優先して確定診断としての遺伝子検査を行うことが可能になった。SMA 家系では SMN 遺伝子のエクソン 7,8 領域の異常が検出されている。
- SMA の臨床症状の重症度は、SMN 遺伝子によって産生される SMN 蛋白量と関連することが示唆されている。
- SMA の根本治療としては、運動ニューロンの消失に対する治療法から SMN 転写産物量を増やす目的のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、酪酸ナトリウム、フェニル酪酸、バルプロ酸などが検討されている。
- 脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現、その機能の解明とともに、成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明が求められる。

## Key words

## 国際 SMA 協会

欧米の SMA の診療と研究に携わっている研究者たちが、SMA の病因解明のために組織した学術組織。

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : 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、**1**に示す診断基準が作成された<sup>1)</sup>。さらに 2009 年にはわが国の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 (主任研究者: 中野今治教授) において**2**のような診断基準が作成された<sup>2)</sup>。

従来、広義の脊髄性進行性筋萎縮症 (spinal progressive muscular atrophy : SPMA) として、小児期発症の SMA と成人発症の SPMA を総称して SPMA としており、わが国の難治性疾患克服研究事業において、SPMA の疾患名が使用されていた。海外の成書や論文では、「広義の SPMA」という表現は使用されておらず、「広義の SMA」として表されている。さらに、ICD-10 では、「G-12 脊髄性筋萎縮症及び関連症候群」の中に、G-122 脊髄性進行性筋萎縮症、G-129 脊髄性筋萎縮症が含まれている。そこで 2009 年に国際的な表現に統一を図るため、「脊髄性筋萎縮症 (SMA)」となった。

小児期特に乳幼児期発症の SMA の多くは survival motor neuron (SMN) 遺伝子に変異を示す SMA であり、成人発症例や**1**の除外項目にあてはまるよ

■ 脊髄性筋萎縮症の診断基準

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

(国際 SMA 協会報告, 1992 より)

■ 脊髄性筋萎縮症の特定疾患診断基準

1. 主要項目
(1) 臨床所見 ①下記のような下位運動ニューロン症候を認める 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 ②下記のような上位運動ニューロン症候は認めない 痙縮 腱反射亢進 病的反射陽性 ③経過は進行性である
(2) 臨床検査所見 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
(3) 遺伝子診断 survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める
2. 鑑別診断
(1) 筋萎縮性側索硬化症 (2) 球脊髄性筋萎縮症 (3) 脳腫瘍・脊髄疾患 (4) 頸椎症, 椎間板ヘルニア, 脳および脊髄腫瘍, 脊髄空洞症など (5) 末梢神経疾患 (6) 多発性神経炎 (遺伝性, 非遺伝性), 多発限局性運動性末梢神経炎 multifocal motor neuropathy など (7) 筋疾患 筋ジストロフィー, 多発筋炎など (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害 ポリオ後症候群など (9) 傍腫瘍症候群 (10) 先天性多発性関節拘縮症 (11) 神経筋接合部疾患
3. 診断の判定
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

(厚生労働省神経変性疾患調査研究班 (研究代表者: 中野今治), 2009 より)

うな所見を示す場合, 遺伝子的に異質である可能性が高い. ここでは遺伝子診断が可能である SMA として, SMN 遺伝子に変異を示す SMA を中心に述べる.

### 3 SMA の分類

型	病名	発症経過	最高到達運動機能	遺伝
I	ウェルドニッヒ・ホフマン病 急性乳児型 SMA	発症 < 6 か月 死亡 < 2 歳	never sit	常染色体劣性
II	デュボヴィッツ病 慢性小児型 SMA	発症 < 1 歳 6 か月 経過 < 10 歳 (> 90%)	never stand	常染色体劣性
III	クーゲルベルク・ウェランダー病 若年型 SMA	IIIa: 発症 < 3 歳 IIIb: 発症 > 3 歳 経過: 緩徐 寿命: 短くない	stand & walk alone	常染色体劣性 まれに常染色体優性
IV	成人型 SMA	発症 > 20 歳 重症度: 多彩 寿命: 正常	normal	多くは孤発性 常染色体優性か 常染色体劣性

(厚生労働省神経変性疾患調査研究班 (研究代表者: 中野今治), 2009 より)

### 疾患概念と病型

脊髄性筋萎縮症 (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下位運動ニューロン疾患である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。SMA の分類<sup>1)</sup>としては、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 (3)。III 型に関しては、Zerres ら<sup>3)</sup>が 3 歳未満の発症を IIIa 型、3 歳以上の発症を IIIb 型としている。一方 IV 型は、成人期に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害はまれである<sup>4)</sup>。I 型、II 型、III 型の大部分および IV 型の一部で SMN 遺伝子変異を認める。各型について以下に述べる。

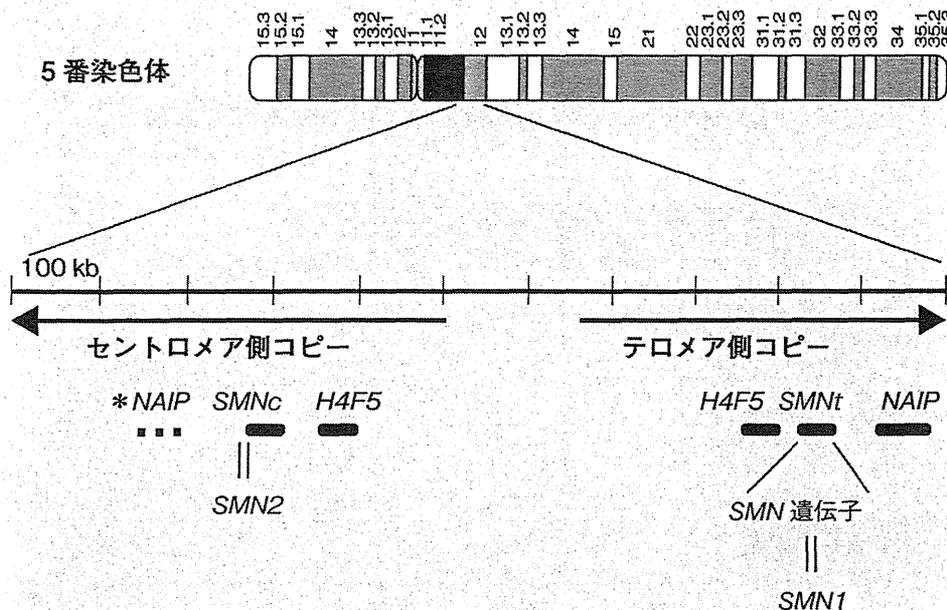
#### I 型: 重症型, 急性乳児型, ウェルドニッヒ・ホフマン (Werdnig-Hoffmann) 病

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柔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柔らかく屈曲する形の wrist-drop (垂れ手) 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。

#### II 型: 中間型, 慢性乳児型, デュボヴィッツ (Dubowitz) 病

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する。次第に側彎が著明になる。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。

**4 SMAの原因遺伝子—SMN 遺伝子**



上段に 5 番染色体, 下段に染色体 5q13.1 における遺伝子地図を示す.

SMN : survival motor neuron (運動神経生存)

(Lefebvre S, et al. *Cell* 1995<sup>7)</sup> より)

**III型：軽症型, 慢性型, クーゲルベルク・ウェランダー (Kugelberg-Welander) 病**

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出てくる. 後に, 上肢の挙上も困難になる.

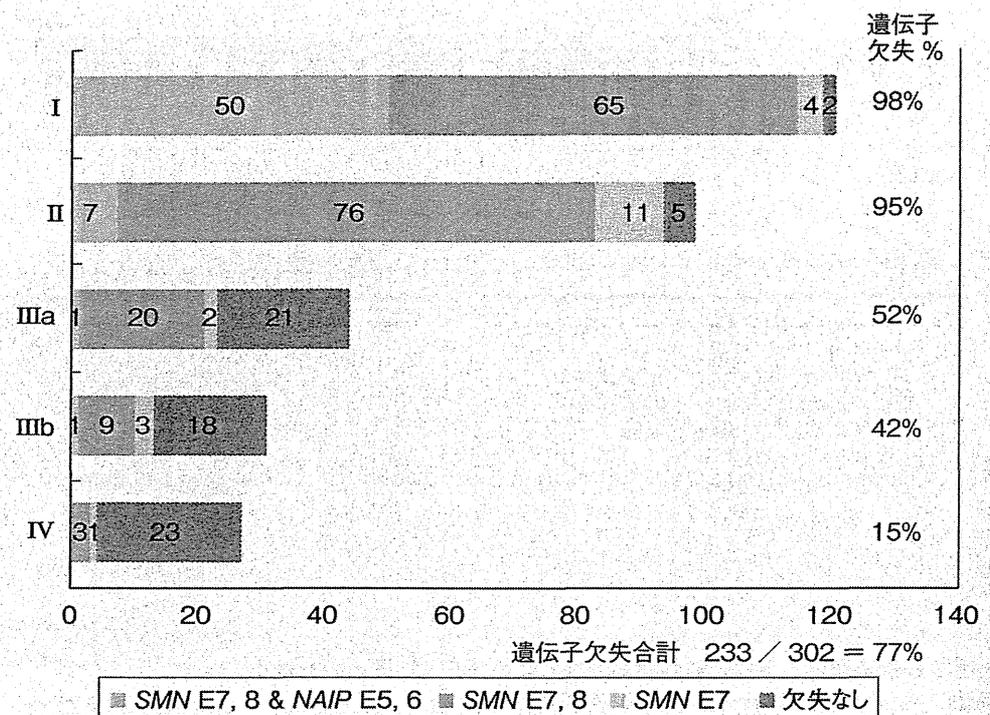
**IV型：成人発症型**

発症を 20 歳以上<sup>5)</sup>, 30 歳以上<sup>4)</sup>, 35 歳以上<sup>6)</sup> とする報告がある. 小児期や思春期に筋力低下を示す III 型の小児は側彎を示すが, 成人発症の SMA 患者では側彎は生じない. 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.

**SMAの遺伝子, 遺伝子診断**

小児期発症 SMA (I 型, II 型, III 型の一部) の原因遺伝子は SMN1 (survival motor neuron 1) 遺伝子<sup>7)</sup> であり, 5 番染色体長腕 5q13 に存在し, 同領域に向反性に重複した配列の SMN2 遺伝子も存在する (4). SMN1 遺伝子は両親から受け継いだ欠失により発症する場合が多い. SMN1 遺伝子の下流には NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) 遺伝子<sup>8)</sup> が存在する. NAIP 遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため, SMA の病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられている. 成人発症 SMA (IV 型) は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) との関連が議論される. ALS において上位運動ニューロン徴候を伴わない例は SMA IV 型の可能性

### 5 SMAにおけるSMN遺伝子欠失とNAIP遺伝子欠失(自験例)

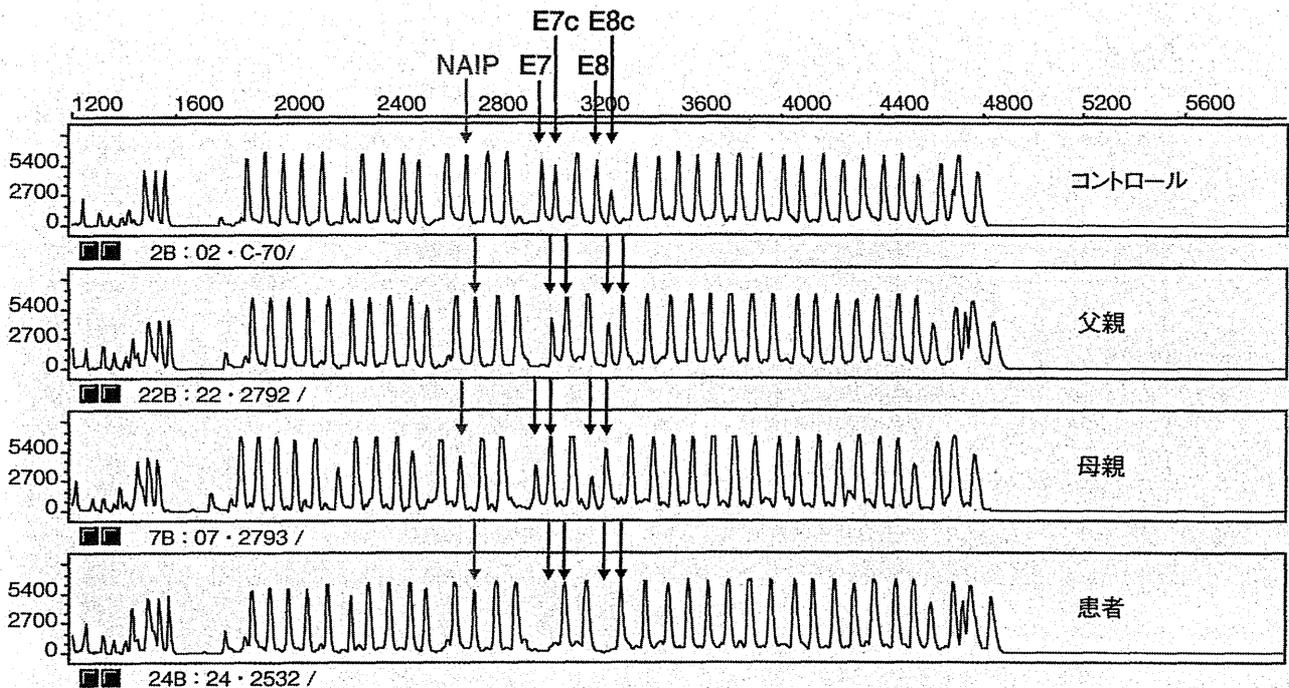


がある。原因遺伝子は *SMN1* 遺伝子変異（欠失または遺伝子変換）が約 15% に認められるが、原因遺伝子が未確定な症例が多い。ALS 患者では *SMN1* 遺伝子重複の報告もある<sup>9)</sup>。

小児期発症 SMA の原因遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過から SMA の可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になった<sup>10,11)</sup>。われわれは SMA302 家系のうち 233 家系 (77%)、I 型 101 家系中 99 家系 (98%)、II 型 99 家系中 94 家系 (95%)、IIIa 型 44 家系中 23 家系 (52%)、IIIb 型 31 家系中 13 家系 (42%)、IV 型 27 家系中 4 家系 (15%) に *SMN1* 遺伝子のエクソン 7, 8 の両者またはエクソン 7 のみの欠失を認めた (5)。NAIP 遺伝子のエクソン 5, 6 の欠失はわれわれの結果では、302 家系中 59 家系 (20%)、I 型 50 / 101 家系 (50%)、II 型 7 / 99 家系 (7%)、IIIa 型 1 / 44 家系 (2%)、IIIb 型 1 / 31 家系 (3%)、IV 型 0 / 27 家系であり、これらの例は *SMN* 遺伝子も欠失していた。

一方、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 のみが欠失している SMA の II 型と III 型において、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 の 1 塩基が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 の配列と同様に変換されていたことが明らかになった<sup>11)</sup>。したがって、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 は欠失していたのではなく遺伝子変換されており、重症な I 型ではホモ接合性に *SMN1* 遺伝子のエクソン 7 とエクソン 8 の欠失を有しているが、軽症の II・III 型では *SMN1* 遺伝子のエクソン 7 が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 に変換されることによって症状が軽症である例も存在する。

## 6 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による SMA の遺伝子診断



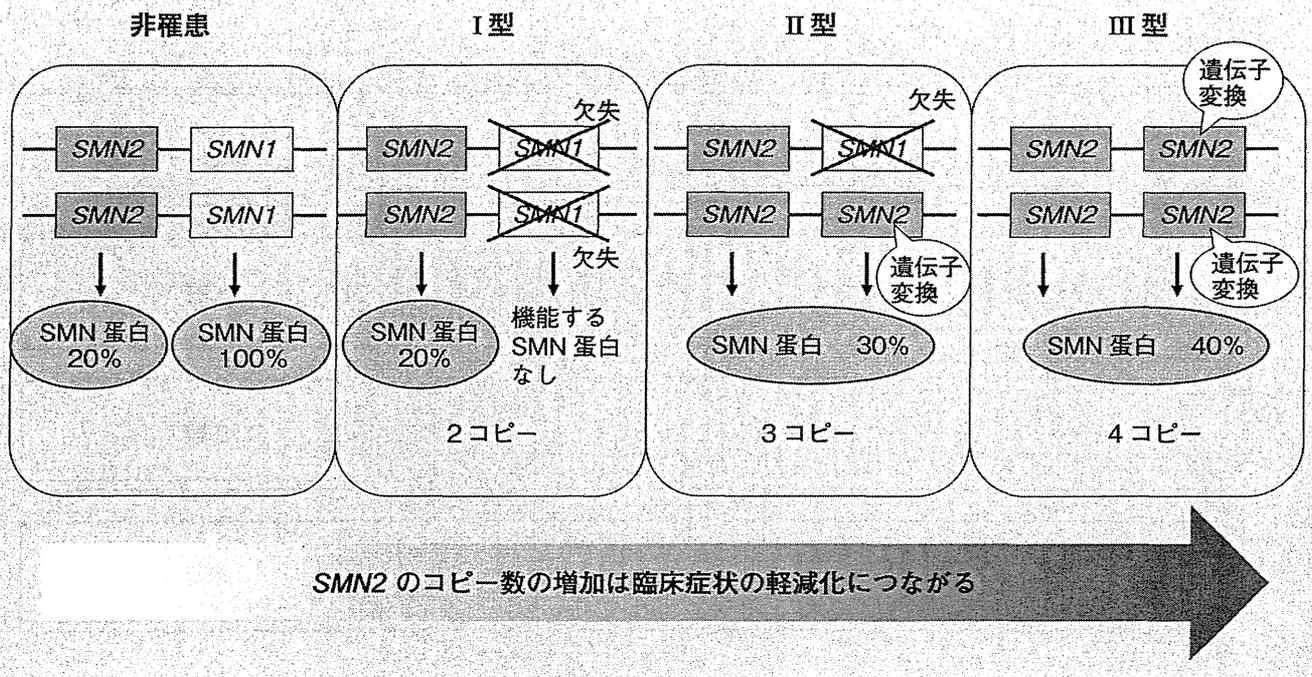
最近では、**6**のように Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法によって、遺伝子量も明らかにできるようになり、保因者診断も可能となってきている。

### SMA の臨床的多様性と遺伝子的多様性

SMA の I～IV 型の臨床像の幅については、**7**のように SMN 蛋白質の発現量、すなわち *SMN2* 遺伝子がどの程度、SMN 蛋白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 蛋白質量が 120% であるとすると、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の説明となっている<sup>12)</sup>。

SMA に似ているが、典型的 SMA とは異なった病因、病態の疾患が存在する。染色体 5q のマーカーに連鎖しておらず、また *SMN* 遺伝子の欠失も示さず、SMA プラスバリエーションというカテゴリーに入る例が存在している<sup>13)</sup>。これらには、SMA + 横隔膜麻痺、SMA + オリーブ橋小脳萎縮症、SMA + 先天性関節拘縮などがあり、これらの遺伝子は染色体 5q13 にはない。また、常染色体性優性遺伝形式の SMA の報告もあるが、この遺伝子も 5 番染色体にはない。このうち、SMA + 横隔膜麻痺の遺伝子は染色体 11q13.2-q13.4 に存在する免疫グロブリン結合蛋白 2 (*IGHMBP2*)、SMA + 先天性関節拘縮は染色体 5q35 のマーカーとの連鎖が報告されている。さらに IV 型については、複数の病因が考えられる。その一つとして、上肢の遠位筋優位なデュシェンヌ・アラン型、distal SMA、progressive muscular atrophy (進行性筋萎縮症)

## 7 SMA の型による症状の差の説明

(Wirth B, et al. *Hum Genet* 2006<sup>12)</sup> より)

とされる症例の存在があり、vesicle-associated membrane protein-associated protein B / C が原因遺伝子の ALS である Finkel type SMA (ALS8) との異同が興味深い。

## 治療研究

SMN 遺伝子は、その full length として蛋白質 SMN の合成に関わる SMN1 遺伝子と、エクソン7がスプライシングにより抜けて SMN 蛋白質の合成に至りにくい SMN2 遺伝子から成っている。SMA の根本治療は、ALS の治療法の開発と並列した運動ニューロンの消失に対する治療法から SMN 転写産物量を増やす目的のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、酪酸ナトリウム、フェニル酪酸、バルプロ酸 (デパケン<sup>®</sup>、バレリン<sup>®</sup>) などが検討されている。さらに、SMN2 RNA の選択的スプライシングに対して、エクソン7をスプライスさせない薬剤としてアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発が進んでいる (8)<sup>14)</sup>。欧米に続きわが国も国際共同治験への参加を検討している。

## 結論

脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である SMA の臨床、原因遺伝子、遺伝子診断に関する臨床的意義に関する最近の知見を述べた。小児期発症例の I 型、II 型では SMN 遺伝子のホモ接合性欠失は SMA 患者の 90% 以上で認めている。3 歳未満発症の IIIa 型より 3 歳以上の発症の IIIb 型のほうが SMN 遺伝子欠失の割合は低く、成人発症例である IV 型では、さらに SMN 遺伝子欠失例は少なかった。成人

## 8 SMA の分子病態の標的治療への発展

(分子) 病態	治療ターゲット	治療アプローチ	治験・臨床研究
臨床症状	対症療法	理学療法, 内科・外科治療	—
運動ニューロンの喪失	神経保護	神経栄養因子	ガバペンチン, リルゾール, オレソキサים (TRO19622)
SMN 蛋白質の欠損	SMN 蛋白質の安定化	インドプロフェン, プロテアソーム抑制剤, ポリフェノール	—
全長 SMN 転写産物の減少	SMN 転写産物量を増やす	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤, キナゾリン, RG3039, 酪酸ナトリウム, フェニル酪酸, サルブタモール, プロラクチン	フェニル酪酸, バルプロ酸, ヒドロキシカルバミド, サルブタモール
SMN2 RNA の選択的スプライシング	エクソン7をスプライスさせない	アンチセンスオリゴヌクレオチド, PTC Therapeutics 新薬, テトラサイクリン	ISIS Pharmaceuticals の新薬開発
SMN 遺伝子変異	SMN1 の補充	—	—
運動ニューロンの喪失	細胞治療	幹細胞	—

発症の SMA IV 型の成因は遺伝子学的にも heterogeneous であると推定される。NAIP 遺伝子欠失は、IV 型では認められなかった。小児期発症の SMA において SMN 遺伝子の役割を明らかにすることは本症の治療法の開発においても重要である。また、成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現、その機能の解明とともに、成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明が求められる。

(齋藤加代子, 久保祐二)

## 文献

- 1) Munsat TL, Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 81.
- 2) 齋藤加代子ほか. 脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析. 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 平成 21 年度研究報告書. 2010, pp.104-107.
- 3) Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52: 518-523.
- 4) Zerres K, et al. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346: 1162.
- 5) Brahe C, et al. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346: 741-742.
- 6) Pearn JH, et al. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset: The autosomal recessive form as a discrete disease entity. *Brain* 1978; 101: 591-606.
- 7) Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995; 80: 155-165.
- 8) Roy N, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80: 167-178.
- 9) Blauw HM, et al. SMN1 gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2012; 78: 776-780.
- 10) 齋藤加代子ほか. 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学. 東京女子医科大学雑誌 2000; 70(臨増 1): E2-E9.

- 11) Ito M, 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* 2004 ; 74 : 167-178.
- 12) Wirth B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006 ; 119 : 422-428.
- 13) Rudnik-Schöneborn S, et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996 ; 27 : 8-15.
- 14) Hua Y, et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature* 2011 ; 478 : 123-126.

神経筋疾患 neuromuscular disorders とは、大脳から骨格筋にいたる経路のいずれかを主体とする疾患をさす(図 23-1)。大脳皮質の運動野である中心前回から出た上位運動ニューロンは、内包、視床を通り、延髄で左右交叉したのち、脊髓の側索を下行し、脊髓前角に達する。脊髓前角細胞からの下位運動ニューロン(末梢神経)は骨格筋に到達し、その接合部を神経筋接合部という。上位運動ニューロンが障害されると、筋緊張と深部腱反射は亢進し、病的反射が出現する。一方、下位運動ニューロンが障害されると、筋緊張と深部腱反射は逆に減弱し、筋萎縮がみられる。成人の筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、下位運動ニューロンに加えて、上位運動ニューロンも冒されるが、脊髓性筋萎縮症(SMA)では下位運動ニューロンの病変が主体となる。

脊髓前角細胞や末梢神経が障害されると骨格筋は萎縮し、筋力低下が生じる。神経に原因がある疾患を神経原性 neurogenic 疾患、骨格筋そのものの原因により筋力低下、筋緊張低下、筋強直、筋痛などの症状を来す疾患を筋原性 myogenic 疾患という(表 23-1)。

## A 骨格筋の微細構造

骨格筋は多数の筋線維の集合であり、筋線維は多核である。成長した筋線維 1 mm 当たり 100 個の核を含み、核分裂は行わない。細胞膜から規則的に陥入して筋線維の長軸と直角方向、つまり横断 transverse 方向に入り込みシグナルを細胞内に伝える横管(T管)がある。また、筋小胞体は、すべての筋原線維を取り巻いて、膜性に網状構造を形成している。筋小胞体膨大部と縦走管部より

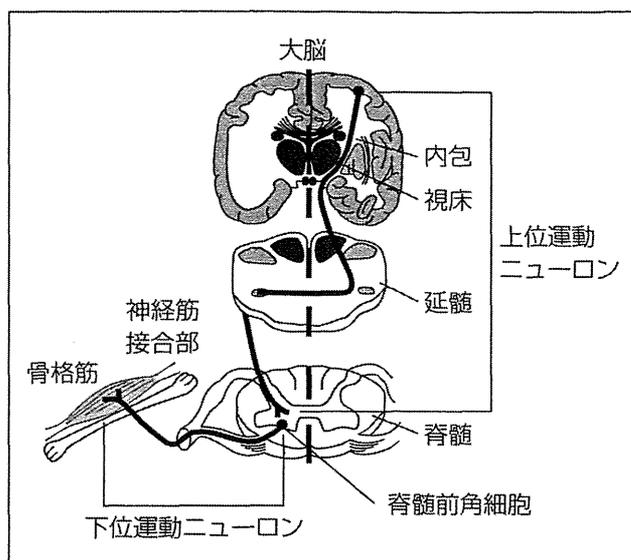


図 23-1 上位運動ニューロンと下位運動ニューロン

成り、膨大部は細胞膜(形質膜)の陥入した T 管とともに三つ組 triad を構成している。筋小胞体の T 管との接点から Ca イオンが放出され、細胞膜の電氣的興奮を筋収縮系に伝えている(図 23-2)。

## B 筋細胞膜の分子病理と疾患

筋細胞(筋線維)の膜は、外側の基底膜と内側の筋細胞膜によって成り立っている。図 23-3 は骨格筋の膜の部分の拡大の模式図である。細胞膜の内側に膜の裏打ち蛋白質として存在しているジストロフィン(Dystrophin)は、Duchenne 型筋ジストロフィー Duchenne muscular dystrophy (DMD) の原因蛋白質である。ジストロフィン(N-末端)は F-アクチンに、C-末端が  $\beta$ -ジストログリカンを介して骨格筋細胞膜に結合している。ジストログリカンは細胞外の基底膜の主要構成蛋白質であるラミニン

表 23-1 神経原性疾患と筋原性疾患の鑑別

障害部位	神経原性		筋原性
	脊髄前角細胞	末梢神経	骨格筋
疾患	脊髄性筋萎縮症	Charcot-Marie-Tooth 病	筋ジストロフィー, 筋炎
筋力低下	近位筋	遠位筋	近位筋>遠位筋(遠位型ミオパチー, 筋強直性ジストロフィー)
顔面筋罹患	-	-	+~-
足の形	X脚	シャンパンボトル型, 凹足	内反尖足
歩容	動揺性歩行	鶏歩	動揺性歩行
線維束性収縮	+	-	-
血清クレアチンキナーゼ(CK)上昇	±	-	+
筋電図	giant spike=高電位, 高振幅波 (high voltage, long duration)	振幅の低下と刺激潜時の延長	低電位, 低振幅波 (low voltage, short duration NMU)
末梢神経伝導速度の遅れ	±	+	-
筋コンピューター断層撮影(CT)	筋束が細い	筋束が細い	虫食い様
筋病理	大群萎縮	小群萎縮	筋線維の大小不同

NMU: 神経筋単位.

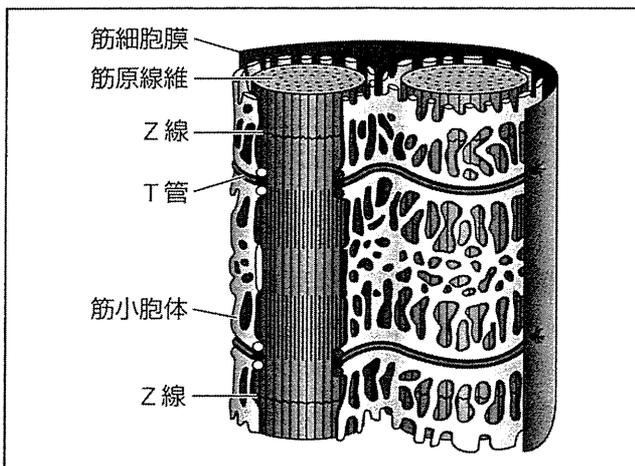


図 23-2 骨格筋の筋線維の縦断面の模式図

(Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. p1029, Garland Science, 2008 より転載)

$\alpha 2$ (メロシン)に結合している。このように、細胞骨格の F-アクチン、ジストロフィン、ジストログリカン、メロシンは順に連結して、基底膜とつながっている。肢帯型筋ジストロフィーの中には、細胞膜の蛋白質であるサルコグリカン複合体の欠損により生じるものがある。先天性筋ジストロフィーのうち、欧米に多く認められ、大脳白質のミエリン形成障害を示す疾患は、メロシン欠損によって生じる。表 23-2 に骨格筋の細胞外、細

胞膜、細胞内、核膜に関連した蛋白質とその異常による筋ジストロフィーの分類を示す。細胞膜の構成成分の蛋白質の欠損が各型の筋ジストロフィーの病態を形成していることが、臨床の症例で証明されている。

## C 症候

### 1 フロッピーインファント floppy infant, 筋緊張低下 hypotonia, 筋力低下

筋緊張 muscle tone は四肢の受動運動において、検者に感じられる抵抗や張力である。筋緊張には 3 つの要素がある。筋の硬さ consistency, 可動性 passivity, 伸展性 extensibility である。筋緊張の低下とは、これらの要素について、それぞれ筋肉を触れたときに硬さが低下しており、手や足を振ったときに可動域が亢進しており、関節の伸展性が増加している状態である。新生児期あるいは乳児期に筋緊張低下を示す場合、フロッピーインファント floppy infant といい、「からだが軟らかい」ことにより気づかれる。フロッピー

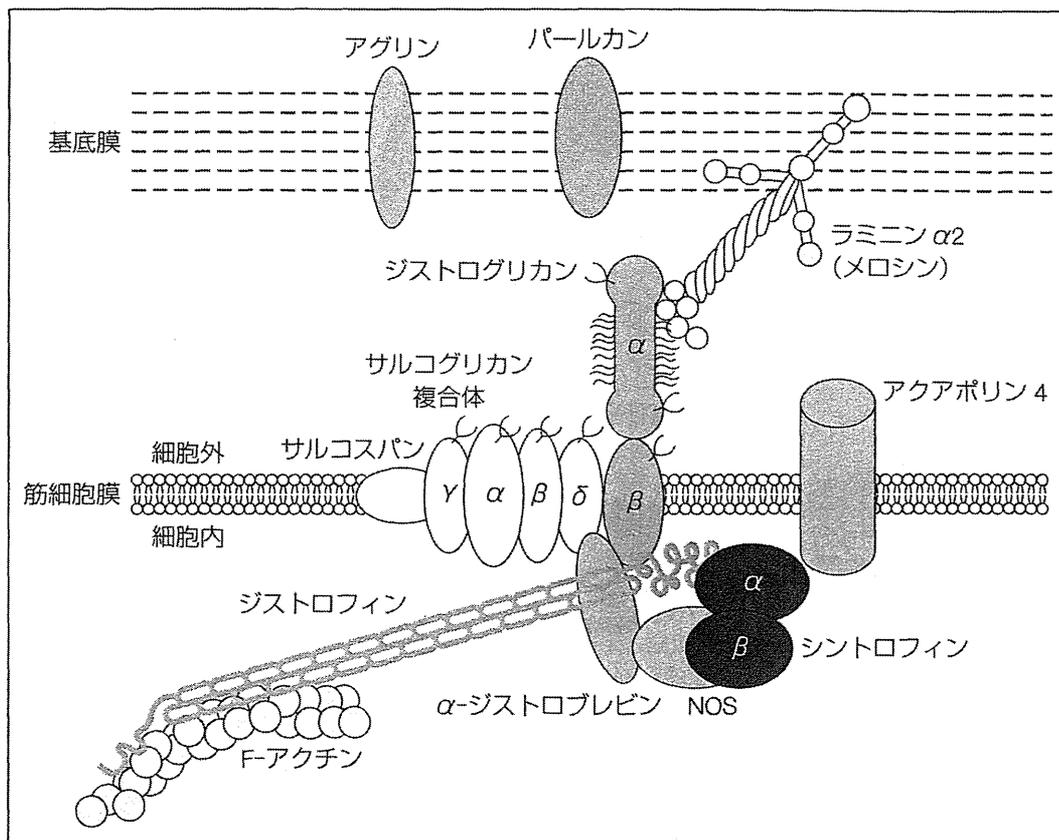


図 23-3 筋細胞膜の分子病理

(Michele DE, Campbell KP: Dystrophin-glycoprotein complex: post-translational processing and dystroglycan function. J Biol Chem 278: 15457, 2003)

表 23-2 原因蛋白質の局在部位による筋ジストロフィーの各型

部位	原因蛋白質	型	遺伝子座	遺伝	
細胞外	分泌	フクチン	先天型(福山型)	9q31	常-劣
		フクチン	肢帯型 LGMD2L	9q313	常-劣
		POMGnT1	Muscle-Eye-Brain 病	1p34-p33	常-劣
		POMT1	Walker-Warburg 症候群	9q34.1 14q24.3	常-劣
	基底膜	メロシン(ラミニンα2)	先天型(メロシン欠損型)	6q22.33	常-劣
細胞膜	筋細胞膜	ジストログリカン-α	—	3p21	—
		ジストログリカン-β	—	3p21	—
		カベオリン-3	肢帯型 LGMD1C	3q25	常-優
		ジスフェルリン	肢帯型 LGMD2B	2p13	常-劣
		サルコグリカン-γ	肢帯型 LGMD2C	13q12	常-劣
		サルコグリカン-α	肢帯型 LGMD2D	17q21	常-劣
		サルコグリカン-β	肢帯型 LGMD2E	4q12	常-劣
		サルコグリカン-δ	肢帯型 LGMD2F	5q33	常-劣
細胞内	筋細胞膜の裏打ち	ジストロフィン	Duchenne 型	Xp21.2	X-劣
		ジストロフィン	Becker 型	Xp21.2	X-劣
	筋原線維	ミオチリン	肢帯型 LGMD1A	5q31	常-優
		テレソニン	肢帯型 LGMD2G	17q12	常-劣
		タイチン=コネクチン	肢帯型 LGMD2J	2q24.3	常-劣
カルパイン-3		肢帯型 LGMD2A	15q15	常-劣	
ゴルジ装置	フクチン関連蛋白	肢帯型 LGMD2I	19q13.3	常-劣	
核膜	エメリン	Emery-Dreifuss 型	Xq28	X-劣	
	ラミン A/C	Emery-Dreifuss 型	1q21.2	常-優	
	ラミン A/C	肢帯型 LGMD1B	1q21.2	常-優	
その他	D4Z4 反復配列	顔面肩甲上腕型	4q35	常-優	
	DMPK 反復配列	筋強直性ジストロフィー	19q13.3	常-優	

23 神経筋疾患

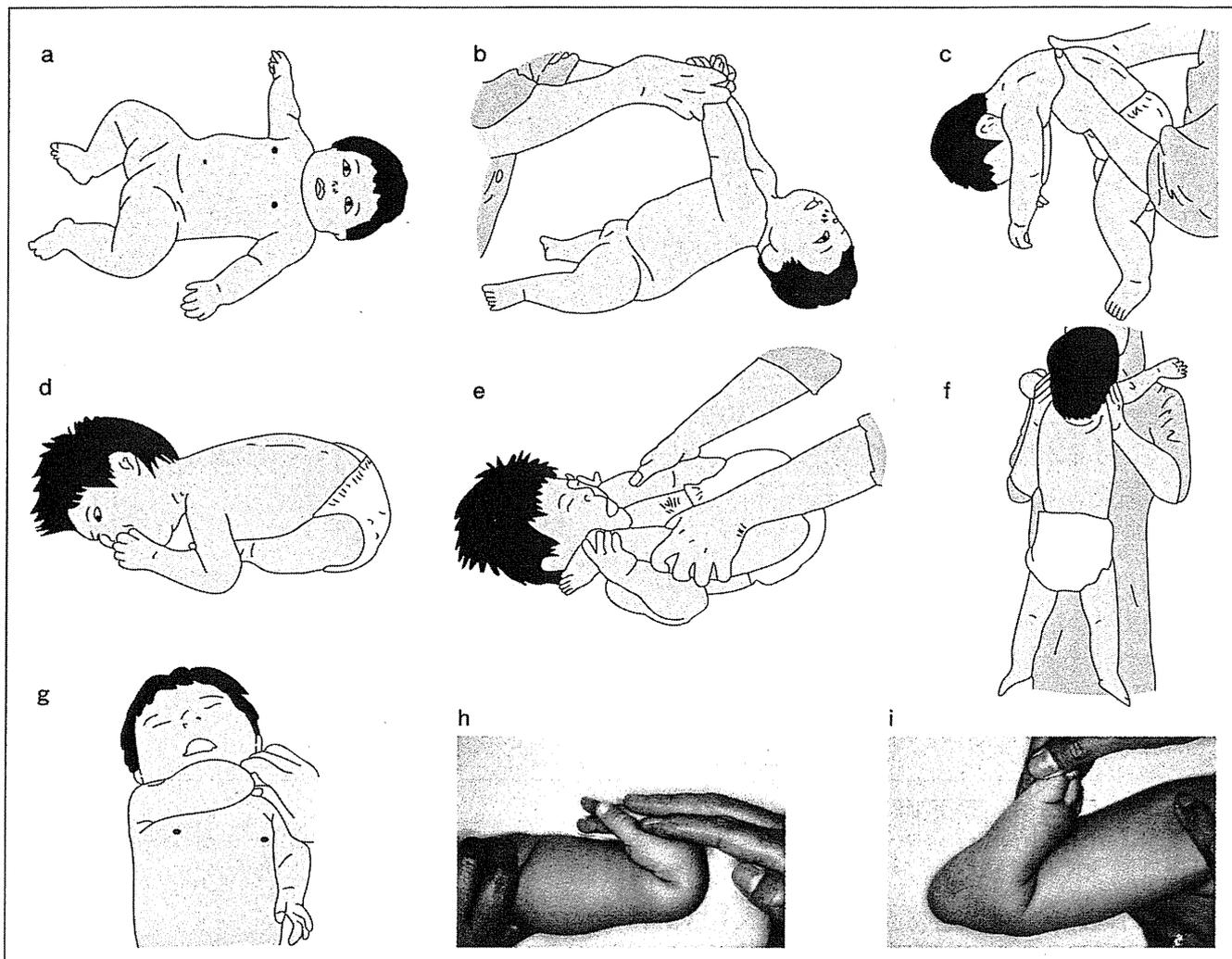


図 23-4 フロッピーインファント(floppy infant)

a: 仰臥位における、蛙足肢位(frog-leg posture), b: 起こし反応(traction response), head-lag がみられる, c: 逆U字型姿勢 inverted U shape, d: 二つ折れ現象 double folding, e: 踵耳徴候 heel to ear sign, f: 弛緩肩 loose shoulder, g: スカーフ徴候 scarf sign, h: 手関節の過屈曲 window sign, i: 足関節の過背屈.

インファントでは、図 23-4 のような診察所見が得られる。仰臥位においては、四肢はダランとして開排し、蛙足肢位 frog-leg posture をとる。手首を持ち、児を背臥位から 15~20 cm 引き起こす起こし反応 traction response では、頭部を重力に抗して挙げようとせず、head-lag がみられる。腹臥位で児の前胸部に手を当ててしっかりと支え、診察台から持ち上げると、正常の筋緊張の乳児では下肢を挙げ、頭を挙げて、背部を伸展しようとする。このとき逆U字型の姿勢をとる場合にフロッピーインファントと言える。さらに、関節の可動域が亢進するので、二つ折れ現象 double folding, 弛緩肩 loose shoulder, スカーフ徴候 scarf sign が認められる。末梢の関節でも手関節、足関節の可動域の亢進(過屈曲や過伸展)

が認められる。

筋緊張低下は、脳、脊髄、末梢神経、筋のいずれのレベルの障害でも生じうる。筋緊張低下を示す場合に、筋力低下があるか(paralytic), ないか(non-paralytic)を診ることは重要である。筋力低下を示す場合、重力に抗して四肢、特に大腿や上腕などの近位筋を動かすことが困難である。足の裏をくすぐったりして逃避反応の力や抗重力の動きの有無をみる。

フロッピーインファントを認め筋力低下を示す疾患としては、図 23-5 のように脊髄性筋萎縮症(SMA I 型)、福山型筋ジストロフィー、先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、ミオチューブラーミオパチー、セントラルコア病、先天性筋線維型不均等症など)、先天性筋強直性ジストロ