

脊髄性筋萎縮症の疫学的検討

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学 臨床ゲノムセンター所長・特任教授

研究要旨

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、臨床経過より 0~ 型に分類される。新たな治療法の普及を背景として、日本における SMA の疫学調査を施行した。遺伝学的検査により確定診断された例については、臨床実態についても検討した。調査対象は、新生児から成人までの全臨床型とし、遺伝学的検査を施行されている対象においては、詳細な臨床実態を分析した。臨床診断は、専門医資格を持つ小児神経科医、神経内科医によって診断基準に基づいて行われた。

研究協力者

伊藤万由里

東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム
診療科

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療として2017年にアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認・製造販売され、2020年には遺伝子治療も承認され実用も間近となった。適切な治療の開発促進と普及のために、「SMA診療ガイドライン」の作成を進めている。その目的のもとに SMA の実態に関して全国疫学調査を実施した。

B.研究方法

東京女子医科大学倫理委員会の承認のもと、2018年に疫学調査を施行した。調査方法は、有病率、発症率を推計するために、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に準拠した。対象医療機

関は、全国の大学病院と、日本病院会一覧に掲載されている施設の神経内科2,535、小児科1,480、専門医療機関28から、病床数に応じて神経内科1,039、小児科869、専門医療機関28を抽出した。総数1,936の施設・診療科の責任者に、アンケート方式での質問票を郵送した。一次調査としては、患者の有無を質問し、「有」の場合は、型別人数、過去1年間(2017年1月1日から12月31日)の発症数、過去3年間(2015年1月1日から2017年12月31日)の発症数、遺伝学的検査の実施人数、Nusinersen 髄腔内投与治療実施人数、同治療希望人数、新規治験希望人数の項目について回答を依頼した。また、二次調査も同時に施行し、各患者の臨床像について質問した。質問項目は、臨床型、性別、生年月、年齢、発症時期(発症年、発症年齢)、居住地、遺伝学的検査実施の有無、最高到達運動機能、現在の運動機能、人工呼吸管理の有無、脊柱変形の有無、経管栄養実施の有無、治験への参加経験、参加意向、Nusinersen 治療の有無、

通院医療機関の所在地（都道府県別）などとした。

C.研究結果

1.回収率

調査票は総数 1,936 施設に送付した。患者の有無を質問した一次調査の回収は、全体で 1,005 件(51.9%)、内訳は神経内科 466 件(44.9%)、小児科 522 件(60.1%)、専門医療施設 17 件(60.7%)で、小児科からの回収が高い傾向にあった。患者「有」との返答があった施設からは、各患者についての調査票を回収した。

2.一次調査による推計値

1)患者実数:施設間の重複例を除いて患者実数を算出したところ、2017 年末時点での日本における SMA の患者実数は 622 人との結果を得た。

2)推計患者数:「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」に基づいて算出し、日本における SMA の推計患者数は 1,478 人と判明した。

3)有病率:厚生労働省の統計によると、2017 年の日本の総人口は 1 億 2670 万 6 千人であるので、人口 10 万人当たりの有病率は 1.17 と推定された。I 型の人口 10 万人当たりの有病率は 0.03 であった。

4)発生率:2017 年 1 年間の日本全土における SMA の発生患者数は 57 人であった。2017 年の日本人出生数は 946,065 人であることから、SMA の発生率は 1 万出生当たり 0.6 と推計された。

5)遺伝学的検査実施人数、割合:遺伝学的検査実施済みの患者は 523 人(0 型 1 人、I 型 171 人、II 型 229 人、III 型 108 人、IV 型 9 人、型不明 5 人)、そのうち第 2 次調査の患者票を得られたのは 486 人で全体の 78.1%であった。未実施は 98 人、15.8%であり、実施の有無不明が 29 人、4.7%、無回答は 9 人、1.4%であった。過去 3 年間での遺伝学的検査による診

断済みの新規発症者は、大学病院、専門施設、500 床以上の医療施設からの報告のみで認められた。

3. 遺伝学的検査により確定診断された SMA 患者の臨床実態

遺伝学的検査により確定診断された 523 人のうち第 2 次調査の患者票を得られた SMA 患者 486 人について臨床実態を検討した。検討した項目は、性別割合、臨床型別割合、居住地別患者数、現在年齢、発症年齢、最高到達運動機能、現在の運動機能、人工呼吸管理の有無(種類、時間帯も含む)、脊柱変形の有無、脊柱固定術施行の有無、経管栄養実施の有無、治験への参加意向の有無などである。

1)性別:性別内訳は、男性 238 人(49.0%)、女性 247 人(50.8%)、無回答 1 人(0.2%)であり、性差はほぼ認められない。

2)臨床型別:0 型は 1 人(0.2%)、I 型は 164 人(33.7%)、II 型は 210 人(43.2%)、III 型は 99 人(20.4%)、IV 型は 7 人(1.4%)、不明は 5 人であった。

3)居住地別の患者分布:2017 年度の都道府県別の患者実数は、東京都 44 人、大阪府 32 人、愛知県 30 人、兵庫県 29 人、北海道 28 人、福岡県 25 人、神奈川県 24 人と人口の多い地域で多い傾向にあり、山形県、山梨県では 0 人であった。

単位人口当たりで除して比較すると、人口 10 万人当たりの患者人数は、島根県 1.296 人、佐賀県 0.84 人、鹿児島県 0.789 人、滋賀県 0.778 人、新潟県 0.738 人、宮崎県 0.725 人との結果を得た。実数で多かった地域の人口 10 万人当たりの患者数は、東京 0.326 人、大阪府 0.362 人、愛知県 0.401 人、兵庫県 0.524 人、北海道 0.52 人、福岡県 0.49 人、神奈川県 0.263 人であった。

日本を東西に分けて検討すると、10 万人当たりの実在患者人数は東日本で 0.33 人、西日本で 0.43 人となり、西日本で多い傾向を認めた

(NTTによる東西日本の分け方をもとに、北海道、東北、関東地方および新潟、山梨、長野県を東日本とし、静岡、岐阜、富山、石川、福井県および近畿、中国、四国、九州地方を西日本とした)。

4)臨床型別の現在年齢:各臨床型別の平均年齢は、0型0.7歳、I型8.7歳、II型は18.2歳、III型は33.8歳、IV型は60.5歳であった。

5)発症年齢:1歳未満での発症が52.7%(256人)で、最年少が0歳0ヶ月、最年長は76歳、発症年齢の平均は2.5歳であった。

6) Nusinersen 髄腔内投与未施行のI型患児の最高到達運動機能と現在の運動機能:Nusinersen 髄腔内投与を受けていないI型患児は125例で、そのうち、顎定獲得できた児は17例で13.6%、獲得時期は0歳3か月から6か月であった。このうち4例は現在も顎定可能で、現年齢は3歳、5歳、16歳、40歳と幅がみられた。また、座位保持が可能となった児は2例で1.6%であった。このうち1例は0歳10か月発症、現在は7歳で顎定不可能、他の1例は0歳1か月発症、現在は37歳で顎定不可能、2例とも人工呼吸器管理下にある。

7)人工呼吸管理:人工呼吸管理を施行している割合は、0型は1人で100%、I型は151人で92.1%、II型は121人で57.6%、III型は16人で16.2%、IV型は0人であった。人工呼吸器の種類は、0型はTPPV1人(100%)、I型ではTPPVが117人(77.5%)、NPPVは26人(17.2%)、II型ではTPPVが9人(7.4%)、NPPVが109人(90.1%)、III型ではTPPVが1人(6.3%)、NPPVが15人(93.8%)であった。IV型では呼吸管理施行例はなかった。I型で人工呼吸管理をしていない割合は13人(7.9%)との結果を得た。人工呼吸器の使用状況については、I型では一日中使用が124人(82.1%)、夜間のみ使用が11人(7.3%)、間欠的に使用が9人(6.0%)、II型では一日中使用が10人

(8.3%)、夜間のみ使用が84人(69.4%)、間欠的に使用が25人(20.7%)、III型では一日中使用が0人、夜間のみ使用が11人(68.8%)、間欠的に使用が5人で(31.3%)であった。

8) 脊椎病変:脊椎変形のある割合は、0型では0人、I型では96人(58.5%)、II型では181人(86.2%)、III型では29人(29.3%)、IV型では0人であった。脊椎固定術を実施した割合はI型で0%、II型では42人(23.2%)、III型では6人(20.7%)であった。脊椎固定術の手術時年齢は、II型では5歳未満2.4%、5歳以降10歳未満14.3%、10歳以降15歳未満57.1%、15歳以降20歳未満19.0%であった。III型では、10歳以降15歳未満66.7%、20歳以降25歳未満33.3%であった。平均はII型12.3歳、III型16.0歳であった。

9) 経管栄養の有無:胃瘻などの経管栄養は、0型では1人(100%)、I型で139人(84.8%)、II型20人(9.5%)が施行している。経管栄養の開始年齢は、0型は0歳0ヶ月、I型は3ヶ月未満が21.6%、6ヶ月未満が30.2%、9ヶ月未満が16.5%、1歳未満が7.2%、3歳未満が7.9%、5歳未満が5.0%、5歳以上が4.3%であった。II型では、1歳以降3歳未満が20.0%、5歳未満が30.0%、5歳以上が35%との結果を得た。

10) 治験:486人中、治験への参加経験がある人の割合は、2018年1月時点で、VPA 経口投与は40人(8.2%)、Nusinersen 髄腔内投与は17人(3.5%)、BP39056 経口投与は5人(1.0%)であった。治験への新規の参加意向については、BP39056 経口投与に参加希望ありは73人(15.0%)、AAV9 遺伝子治療に参加希望ありは44人(9.1%)であった。Nusinersen 治療の希望の有無に関しては、治療中が57人(11.7%)、治療希望ありが226人(46.5%)、治療希望なしが68人(14.0%)、不明が125人(25.7%)、無回答が10人(2.1%)であった。

D. 考察

2018年1月より実施したSMAの全国疫学調査の結果を報告した。日本のSMA有病率は人口10万人当たり1.17人、発生率は1万出生当たり0.6人と判明した。10万人当たりの実在患者人数は東日本より西日本で多い傾向を認めた。

E. 結論

全国疫学調査を実施した。本結果を診療ガイドラインに反映させたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kaneko K, Arakawa R, Urano M, Aoki R, Saito K. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain & Dev.* 2017; 39:763-773

2) Maeda K, Chong PF, Yamashita F, Akamine S, Kawakami S, Saito K, Takahata Y, Kira R. Global Central Nervous System Atrophy in Spinal Muscular Atrophy Type 0. *Ann Neurol.* 2019 Sep 9. [Epub ahead of print]

3) Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urate R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. *Brain Dev* 2019;41(1):36-42.

2. 学会発表

1) 齋藤加代子. 日常診療で遭遇する神経筋疾患. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017.4.14-4.16, 東京.

2) 齋藤加代子. 小児の難病、脊髄性筋萎縮症：その診断から最新治療そして発症予防の可能性. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017.6.15, 大阪.

3) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の病態と治療の進歩. 第178回東北小児神経学研究会, 2017.7.2, 仙台

4) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における新生児マススクリーニングの可能性. 第44回日本マススクリーニング学会学術大, 2017.8.18, 秋田.

5) 金子芳, 荒川玲子, 浦野真理, 青木亮子, 齋藤加代子. 日本人における小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴および原因遺伝子領域のゲノム構造と臨床症状に関する研究. 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017.11.15-11.18, 神戸.

6) 荒川玲子, 金子芳, 荒川正行, 浦野真理, 青木亮子, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症1型患者由来リンパ芽球におけるSMN蛋白発現量の解析. 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017.11.15-11.18, 神戸.

7) 日野香織, 北村裕梨, 細川真一, 近藤恵里, 荒川玲子, 江口真理子, 福田光成, 齋藤加代子. 神経筋疾患のNGSを用いた臨床ゲノム解析. 日本人類遺伝学会第62回大会. 2017.11.15-11.18, 神戸.

9) 齋藤加代子. 遺伝性疾患の治療の最新動向. 臨床遺伝2019 in Sapporo(第43回日本遺伝カウンセリング学会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会)2019.8.2-8.4 札幌

G. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし