

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
(分担)研究報告書

脊髄性筋萎縮症における患者レジストリ と臨床実態

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（10～12ポイント程度）400字程度

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ある。根本治療としてアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が2017年8月に保険収載され治療のbreak throughとなった。適切な治療の選択、普及のために「SMA診療ガイドライン」の作成を進めている。レジストリは難病プラットフォームへの参加を進めている。このような目的のもと、1)国内のSMA患者レジストリの充実、評価、2)治療薬についてのアンケート調査を実施した。2020年3月時点での登録人数は277人、病型は、I型110(40%)、II型111(40%)、III型41(15%)、IV型10(4%)、未発症3(1%)であった。治療薬に関するアンケートでは、全体の74%が治療を行っており、アンチセンス核酸の治療を受けている患者の半数以上が手指の動き、腕の動き、足の動きの改善を認めていた。

研究協力者

加藤 環¹⁾²⁾、上田 明子²⁾

1)東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

2)東京女子医科大学臨床ゲノムセンター

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療としてアンチセンス核酸(ヌシネルセン)の脳脊髄腔内投与薬が、2017年8月に保険収載されSMAの治療のbreak throughとなった。高い効果が期待されるAAV9ベクターによる遺伝子治療薬の静脈内投与も近日中に保険収載される。さらには低分子化合物経口薬の治験も進んでいる。このように、SMAはここ数年で治療の無い時代から、臨床診断と遺伝学的検査による早期診断、早期治療、さらには複数の治療法候補からの選択が可能時代へと大きく変化した。このような変化の中で、適切な治療の選択、普及のために「SMA診療ガイドライン」の作成を進める。また、レジストリは難病プラットフォームへの参加を進める。このような目的のもと、1)国内のSMA患者レジストリの充実、評価、

した。

B. 研究方法

1)SMAの患者レジストリの充実

SMA患者登録システムの登録システム登録者の登録内容を集計し、難病プラットフォームへの参加のための準備を行った。

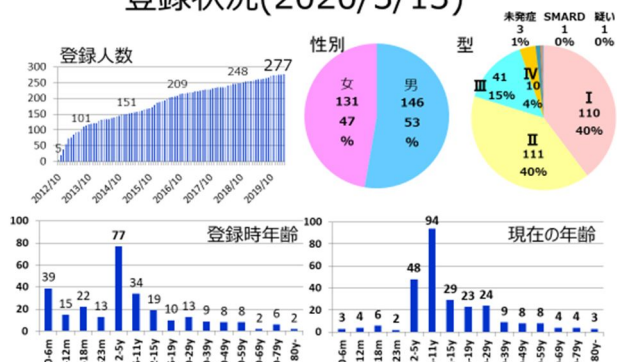
2)治療薬についてのアンケート調査

治療薬の効果や最高到達運動機能の変化について患者本人へのアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

1)SMAの患者レジストリの充実

登録状況(2020/3/13)

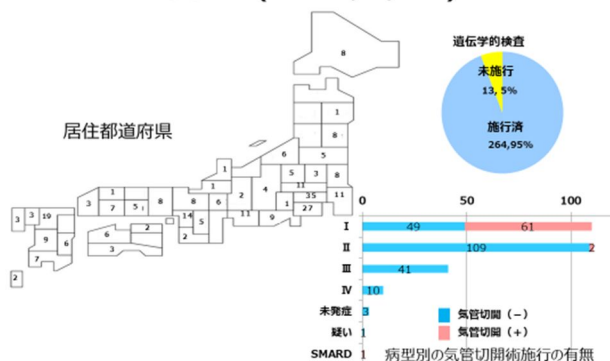


2020年3月時点での登録人数は277人、男性146(53%)、女性131(47%)であった。病型は、I

型 110(40%)、II 型 111(40%)、III 型 41(15%)、IV 型 10(4%)、未発症 3 (1%) であった。

登録時年齢は 2-5 歳、現在の年齢は 6-11 歳が最多となっていた。

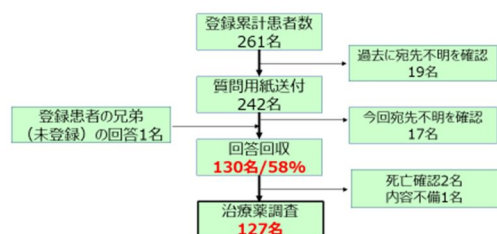
登録状況(2020/3/13)



都道府県別患者数では、東京 35、神奈川 27、福岡 19、愛知 11 が多かった。気管切開が必要な患者は I 型の半数強であった。また遺伝学的検査は全体の 95% で施行されていた。

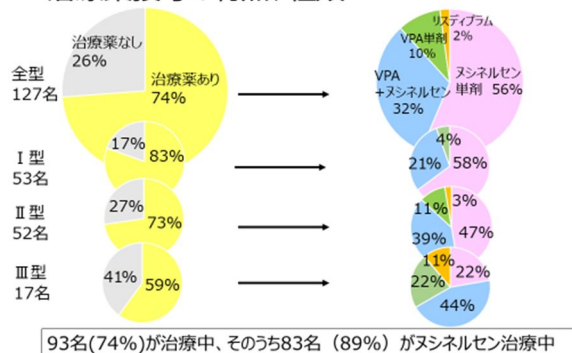
2) 治療薬についてのアンケート調査

治療薬に関する追加調査 2019.6



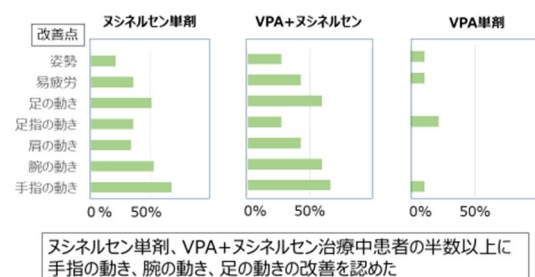
患者レジストリは、登録時の情報が登録された後の更新が無い状態である。登録開始から 9 年以上が経過し、治療薬の保険収載など患者を取り巻く状況は大きく変化した。そのため、患者の現状を確認する目的で、治療薬についてのアンケート調査の質問用紙を送付し、患者もしくはその保護者から回答を得た。2019 年 9 月時点における登録患者数累計 261 名のうち、242 名に質問用紙を送付し、回答回収出来たのは 130 名 (回収率 58%) で調査対象となったのが 127 名であった。

治療薬投与の有無、種類



全体の 74% が治療を行っており、ヌシネルセンが 56%、バルプロ酸(Valproic acid : VPA)が 10%、ヌシネルセンとバルプロ酸の両方の治療経験のある患者が 32% であった。

治療薬それぞれの効果



ヌシネルセン単剤、ヌシネルセン+バルプロ酸治療中患者の手指の動き、腕の動き、足の動きの改善を半数以上に認めた。

D. 考察

患者レジストリの登録内容を集計した。さらに、患者の現状を確認するため、治療薬についてのアンケートを実施し、解析した。その結果、全体の 3/4 弱の患者が治療を受けており、ヌシネルセン投与を受けている患者の半数以上がその治療効果を感じている実態が判明した。現在、患者レジストリは、難病プラットフォームへの参加の手続きを進めている。

本研究の成果も踏まえ、脊髄性筋萎縮症の診療ガイドラインを作成中である。

E. 結論

脊髄性筋萎縮症の患者レジストリの登録内容

を集計した。患者の現状を確認するため、治療薬についてのアンケートを実施した。患者レジストリは、難病プラットフォームへの参加の手続きを進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosokawa S, Kubo Y, Arakawa R, Takashima H, Saito K. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. *Brain Dev* 2020;42:148–156
2. 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
3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635.
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
5. 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

Dev 2017;39:763–773

6. Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *J Hum Genet* 2016;61(11):931-42.

2. 学会発表

1. 加藤環、松尾真理、上田明子、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における患者登録システムの構築. 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
2. 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
3. 齋藤加代子. From the Principal Investigator's Perspective-Focusing on Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy. 第 23 回 DIA クリニカル データ マネジメント・ワークショップ;2020.2.5,東京

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