

分担研究課題名：脊髄性筋萎縮症スクリーニング体制の構築
新生児マススクリーニング事業化における医療体制整備

研究分担者：齋藤 加代子（東京女子医科大学ノム診療科・特任教授）

研究要旨

SMA における NBS の精査、治療、遺伝カウンセリングが整ってきた。SMN2 遺伝子 3 コピーの症例において、NBS は発症を抑え、有用性が示された。2 コピーの症例は、発症抑制には至らないが有用性はあると判断した。DMT 長期有効性・安全性の検証、とくに NBS の有効性の把握のため、難病プラットフォーム連携のアカデミア主体患者登録事業の推進が必要である。

研究協力者

- 加藤環¹、伊藤万由里²、清水舞³、横村守⁴
1) 東京女子医科大学ゲノム診療科・講師
2) 同・非常勤講師
3) 同・認定遺伝カウンセラー
4) 同・臨床検査技師

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の新生児マススクリーニング(NBS)事業化のための体制整備を目的として、SMAの臨床実態調査（疫学調査）を行った。また、医療体制の現状と課題に関して分析した。

B. 研究方法

1. 疫学・臨床実態調査：

大学病院小児科、脳神経内科、小児医療療育施設責任者、小児神経専門医、日本神経学会代議員を対象、2023年におけるSMAの臨床実態の一次調査(患者の有無、人数、臨床型、NBS実施の有無、薬物治療)、二次調査(居住地、発症年齢、現在年齢、初発症状、運動機能、遺伝学的検査、薬物治療)を実施した。

2. 医療体制の現状と課題：

NBS陽性者の精査医療機関、治療実施機関、遺伝カウンセリング実施機関について調査した。

(倫理面への配慮)

対象者に本研究の趣旨と内容、データの利用の説明を行い書面にて同意を得た。本

研究はヘルシンキ宣言に基づいて計画され、東京女子医科大学倫理委員会にて承認を得た(承認番号:4786、5639、2023-0113)。

C. 研究結果

1. 疫学・臨床実態調査：

2023年推計患者数は1,727人(95%CI: 1,427-2,028)、有病率は人口10万人当たり1.39人(95%CI: 1.15-1.63)。2018年調査より推計患者数が増加。発生率は出生1万人あたり1.30(95%CI:1.00-1.60)。報告患者数777人、臨床病型別人数と割合は、0型8人(1%)、I型205人(26%)、II型291人(38%)、III型219人(28%)、IV型33人(4%)、発症前21人(3%)であった。NBSにより発見されたSMAは20人、図1の医療施設から報告があった。

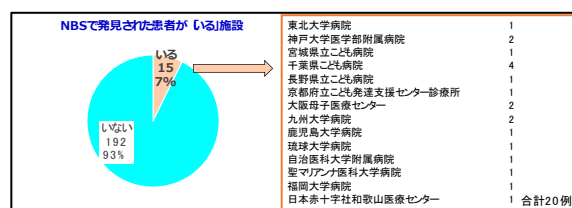
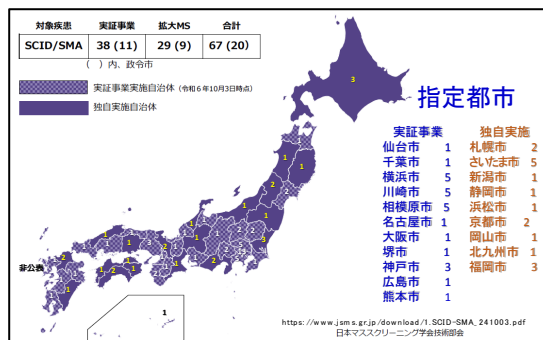


図 1. NBS により発見された患児報告施設

2. 医療体制の現状と課題：

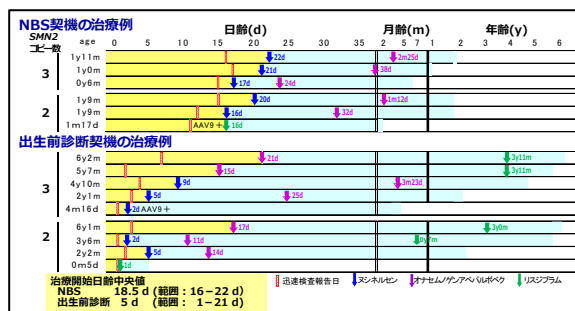
a) 診療体制の構築状況

令和6年10月3日現在、47都道府県・20政令市で拡大クリーニングとして実施されるようになった。実証事業27都府県・11政令市、独自事業20道府県・9政令市である(図2)。



b) 遺伝学的検査による確定診断

一刻も早い治療開始が必要であることが全国に周知されてきている。最短で検体到着の翌日に遺伝学的検査結果を精査医療機関に報告する体制が整ってきた。治療開始日齢中央値は 18.5 日（範囲：16–22 日）である（n=6）。一方、前児が SMA の場合、母親の妊娠中の出生前診断により SMA 罹患と診断され、出生直後に臍帯血で遺伝学的検査による確定診断を行い、治療開始が可能である。治療開始日齢中央値は 5 日（範囲：1–21 日）であった（n=9）（図 3）。



c) スクリーニングの有用性に関するエビデンス

疫学調査と患者レジストリー (SMART コンソーシアム) の重複を整理して、NBS に関連した症例を図 4 にまとめた。

NBS	NBS症候 出現時期	遺伝学的検査 結果提示 時期	検査の 結果提示 時期	初診時発症 時期	初診時受診 時期	診断結果提示 時期	経過観察 時期	呼吸器科 受診時期	栄養管理 開始時期	言語療法(嚥下)と 訓練 開始時期	有効性
1	14	19	35MN2	2y7m	発症後	-	自力歩行	2y	無	無	非発症
2	15	21	35MN2	1y6m	発症後	-	自力歩行	1y	無	無	非発症
3	9	3	35MN2	1y6m	発症後	-	自力歩行	1y	無	無	非発症
4	7	12	35MN2	1y1m	非発症	-	自力歩行	0y1m	無	無	非発症
5	受検	11	13	35MN2	1y10m	非発症	自力歩行	1y	無	N(26d)-O(316d)	非発症
6	7	3	35MN2	0y9m	非発症	-	補助歩行	0y	無	N(17d)-O(35d)	非発症
7	8	11	35MN2	0y5m	非発症	-	補助歩行	0y4m	無	無	非発症
8	16	23	25MN2	1y3m	発症後	運動器低下	高度歩行	1y	無	無	運動器向上
9	11	23	35MN2	1y2m	発症後	下位肢節低下	高度歩行	0y10m	無	無	運動器向上、言語発達
10	才覚計	22m	25MN2	2y2m	発症後	高度歩行	2y2m	TPPV	経管栄養	非-O-R	拡大治療中
11	35MN2	2y2m	25MN2	2y2m	発症後	運動器低下	2y7m	無	無	無	拡大治療中
12	非発症	25MN2	2y2m	発症後	運動器不良 非発症	高度歩行	2y0m	NPVV カプツ	経管栄養	非-O-R	能力、運動発達 低下、嚥下
13	25MN2	2y0m	25MN2	2y0m	発症後	運動器不良 非発症	2y0m	TPPV	経管栄養	非-O-R	発症なし
14	25MN2	1y11m	25MN2	1y11m	発症後	高度歩行	1y7m	無	N(36d)-O(14d)	無	発症なし

NBSを受検者は35MN2遺伝子2コピー例は、通常、2y7mにて発症抑制
 1. SMN2遺伝子2コピー例にて22例と25MN2に発症、発症後保持する発症
 2. SMN2遺伝子2コピー例、日齢5日治療開始例にて、1y7mに歩行獲得
 4. SMN1遺伝子1コピー例とNBSをすり抜け、発症後の治療となつた

*増強型には発症症

25MN2: SMN2遺伝子2コピー
 35MN2: SMN2遺伝子3コピー

合計 14 例のうち、NBS 受検を通して確定診断がついた症例は 9 例 (*SMN2* 遺伝子 3 コピー 7 例、2 コピー 2 例) NBS で陰性だが発症した例 1 例、独自事業の NBS 受検を断って発症した例 3 例、前児が SMA のため出生前診断をして生後 5 日目に治療開始した例は 1 例であった。NBS 受検例では *SMN2* 遺伝子 3 コピーの症例は全例 (0y5m～2y7m) 発症していない。*SMN2* 遺伝子 2 コピーの 2 例とも治療開始時には発症していた。生後 5 日に治療開始例は *SMN2* 遺伝子 2 コピーであるが、1 歳 7 か月時で歩行可能となったことから、2 コピー症例は、できる限り早くの治療開始が望まれる。郵送の週末停滞も考慮すると、ろ紙血採血の 1 日前倒しが望まれる。

NBS 検査偽陰性（すり抜け）の 1 例は、*SMN1* 遺伝子 1 コピーと点変異の複合ヘテロ接合であり、保因者の同定を避けることにより、*SMN1* 遺伝子 1 コピーの症例の治療開始が手遅れになることの倫理的問題を考察すべきである。

D. 考察

2023年においてNBSにより発見された患者数は20人であった。SMAにおけるNBSは47都道府県・20政令市の全てで始まり、うち27都道府県・11政令市は実証事業に参加している。実施主体である67自治体の全てに、少なくとも1箇所の精査医療機関が設定されている。SMN2遺伝子3コピー例では日齢17-26のヌシネルセンからbridgingで遺伝子治療実施にて、発症せず、9例全例が(最高2歳7カ月)発症していない。一方、2コピー例は生後23日の遺伝子診断結果開示の際には発症していなかった例が治療開始時には発症し、運動機能獲得はあるものの1歳3か月時にも未予定であった。NBSの有用性は明らかであるが、一刻も早い診断・治療開始が必要であることの全国周知が必要である。

E. 結論

SMA における NBS の精査、治療、遺伝カウンセリングが整ってきている。SMN2 遺伝子 3 コピーの症例において、NBS は発症を抑える事に寄与しており、大きな有用性が示された。SMN2 遺伝子 2 コピーの症例は、治療時発症はしていたが、治療により運動機能の向上が記載されており、発症抑制には至らないが有用性はあると判断した。

DMT 長期有効性・安全性の検証、とくに NBS の有効性の把握のため、難病プラットフォーム連携のアカデミア主体患者登録事業の推進が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki N, Kato T, Yokomura M, Urano M, Matsuo M, Kobayashi E, Haginoya K, Awano H, Takeshima Y, Saito T, Saito K. Analysis of SMN protein in umbilical cord blood and postnatal peripheral blood of neonates with SMA - a rationale for prompt treatment

initiation to prevent SMA development.

Orphanet J Rare Dis. 2025 ;20(1):91.

2. 学会発表

- 1) Real-World Revelations: How Risdiplam is Changing SMA Treatment in Japan. 2024 International Spinal Muscular Atrophy (SMA) Conference. Taiwan Pediatric Association, Taiwan Neurological Society, Taiwan Society of Pediatric Pulmonology and Critical Care Medicine. 2024.7.20. Taiwan.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当案件なし