

分担研究課題：脊髄性筋萎縮症スクリーニング体制の構築

研究分担者：加藤 環（東京女子医科大学ゲノム診療科・講師）

研究要旨

疫学調査の結果、SMA の発生率は出生 1 万人あたり 1.33 人であった。出生数を鑑みると、年間 94 人程度出生すると見込まれる。NBS を契機に診断された症例では、SMN2 コピー数が、2,3 の症例とともに自然歴と比して、運動発達が改善しており、有用性が示唆された。疾患修飾治療薬の長期有効性・安全性の検証、とくに NBS の有効性の把握が継続的にできる仕組みの構築が必要である。

研究協力者

横村守¹，伊藤万由里²，齋藤加代子³

1. 東京女子医科大学ゲノム診療科臨床検査技師
2. 同非常勤講師
3. 医療法人社団社団昌仁醫修会瀬川記念小児神経学クリニック

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症 (SMA) の新生児マスキリーニング (NBS) 事業化のための体制整備を目的として実施した SMA の臨床実態調査 (疫学調査) を分析した。

B. 研究方法

2024年実施 SMAの疫学_臨床実態調査	
研究対象者	全国の小児科、脳神経内科、専門医療施設に通院または入院のSMAの患者(患児)
調査票送付対象者	国内大学病院の小児科、脳神経内科、国公立小児医療・療育施設の責任者 小児神経専門医 および 日本神経学会代議員
研究方法	郵送によるアンケート方式 「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」による
一次調査質問項目	SMA患者の有無 人数 臨床型 性別 薬物治療を受けた患者数など
二次調査質問項目	居住地(都道府県のみ) 発症年齢 現在年齢 性別 初発症状 運動機能 遺伝学的検査 薬物治療など(同意書を取得の上で)
評価項目	日本における SMA 患者の患者数 有病率 発生率 臨床症状の自然歴 など

図 1. 臨床実態調査の対象者、方法、評価項目

(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、2025-0197)

C. 研究結果

有効な患者票322例を解析した。型別は、発症前9例(3%)、0型4例(1%)、I型85例(26%)、II型110例(34%)、III型102例(32%)、IV型12例(4%)、性別は、男性160例(49.7%)、女性162例(50.3%)、国籍は、日本306例(95%)、中国12例(4%)、他4例(1%)。

疾患修飾治療薬の使用内訳は有効票315例で解析した(重複投与を含む)。

- ・発症前9例中：ヌシネルセン(N)7例，オナセムノゲンアベパルボベク(OA)8例，リスジプラム(R)4例
- ・0型3例中：N 2例，OA 1例，R 2例
- ・I型82例中：N 54例，OA 16例，R 49例
- ・II型107例中：N 55例，OA 6例，R 81例
- ・III型102例中：N 67例，OA 2例，R 67例
- ・IV型12例中：N 3例，OA 0例，R 2例

薬剤治療未施行例は、発症前 0例，0型 0例，I型 6例，II型 3例，III型 5例，IV型 8例であった。

2024年実施 SMAの疫学_臨床実態調査		一次調査結果
報告患者数	785 人 (男性408 人 女性377 人)	
患者推計数	1761.9 人 (95% CI, 1458.5-2067.2)	CI: confidence interval
有病率	人口10万人当たり 1.42 人 (95% CI, 1.17-1.66)	
発生率(0-III型)	2021-2023	
0-III合計		出生1万人当たり1.33 (95% CI, 1.03-1.64)
0型		0.019 (95% CI, 0.000-0.039)
I型		0.398 (95% CI, 0.283-0.514)
II型		0.418 (95% CI, 0.253-0.582)
III型		0.379 (95% CI, 0.253-0.505)
IV型	人口1万人当たり	0.107(95% CI, 0.026-0.188)

「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」
(2017年厚生労働科学研究費補助金難病性疾患等政策研究事業中村班による) に基づき算出

図 2. 一次調査結果

金子らが発表した日本の SMA 患者の運動機能の自然歴報告と比較として、NBS を契機に診断された症例の運動機能の推移を評価した。

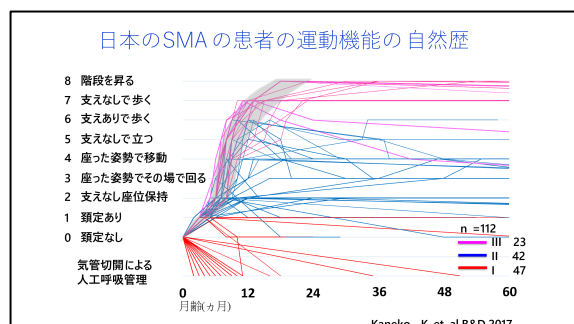


図 3. 日本の SMA の患者の運動機能の自然歴 (金子ら)

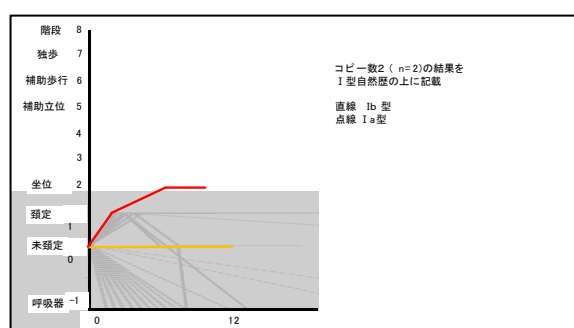


図 4 SMN2 コピー数=2 の運動機能の経過 (疫学調査及び患者レジストリーから)

SMN2 コピー数が 2 の症例の運動機能の推移を I 型の自然歴の上に記載した。I 型は自然歴で坐位を獲得することは無い。一方、NBS を契機に診断された症例では、坐位を獲得した症例が 2 例中 1 例で認められた。

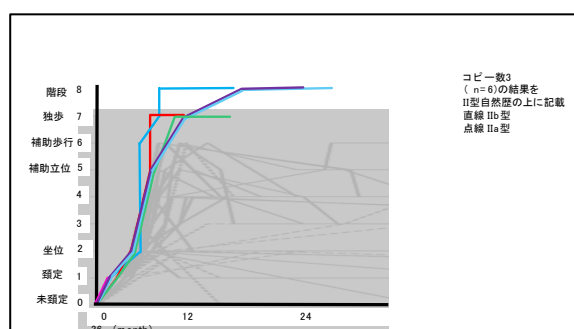


図 5 SMN2 コピー数=3 の運動機能の経過 (疫学調査及び患者レジストリーから)

SMN2 コピー数が 3 の症例の運動機能の推移を II 型の自然歴の上に記載した。独歩可能な症例が 5 例、階段昇降可能な症例が 3 例であった。

1 例は調査票記載時が生後 5 か月であり、獲得運動機能は寝返りまでであった。

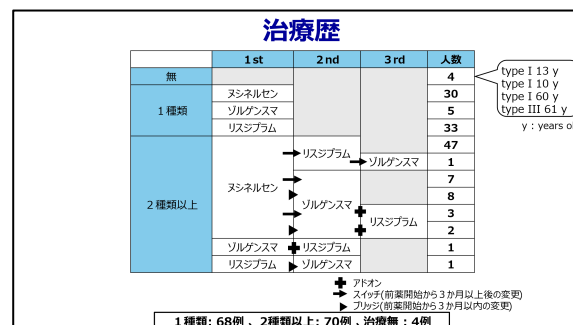


図 6 治療歴 (患者レジストリーから)

治療歴が 1 種類のための症例が 68 例、2 種類以上が 70 例、治療無が 4 例であった。

治療歴が 2 種類以上の症例でも、その組み合わせ方は多種にわたり、8 通り存在していた。最多が「ヌシネルセン switch リスジプラム」47 例、次が「ヌシネルセン bridge ゾルゲンスマ」8 例、その次が「ヌシネルセン switch ゾルゲンスマ」7 例であった。

3 剤使用歴があった症例が 6 例で、「ヌシネルセン switch ゾルゲンスマ add-on リスジプラム」3 例、「ヌシネルセン bridge ゾルゲンスマ add-on リスジプラム」2 例、「ヌシネルセン switch リスジプラム switch ゾルゲンスマ」1 例であった。

D. 考察

疫学調査の結果、SMA の発生率は出生 1 万人あたり 1.33 人であった。出生数を鑑みると、年間 94 人程度出生すると見込まれる。NBS を契機に診断された症例では、SMN2 コピー数が、2, 3 の症例ともに自然歴では見られなかった運動発達の獲得を認め、NBS の有用性を示した。

新生児スクリーニングの実証事業 (R6.3-R7.9 までの暫定集計) では、実証事業参加自治体全体で 651,497 検体のスクリーニングを実施し、陽性者が 20 例、確定診断例が 18 例 (発生率: 約 4 万出生に 1 人)、偽陽性が 2 例 (偽陽性率: 30 万分の 1、検体不良が原因と推測) であった。確定診断例はいずれも診断後、速やかな治療開始となった。R7 年 6 月時点で実証事業が全国 38 都道府県・20 政令市で実施され、9 県で独自に実施されている。さらに各都道府県に精査医療機関は少なくとも 1 施設

存在することが確認出来た。

日本小児神経学会では、小慢・指定難病に関する委員会脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ（佐久間 啓委員長、現在村松一洋委員長）において「脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの手引き」（2025 年 12 月改訂）、「新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針」（2026 年 1 月改訂）、脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの導入手引き」が作成され、公開されている。

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。疾患修飾治療薬の長期有効性・安全性の検証、とくに NBS の有効性の把握が継続的にできる仕組みの構築が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato T, Otsuki N, Yokomura M, Shima N,

Kajima K, Shioya M, Suzuki H, Wakabayashi H, Saito K. Survival motor neuron protein is the optimal biomarker for evaluating the risdiplam treatment. Brain Dev 2025;47(5):104410

- 2) Kato T, Yokomura M, Osawa Y, Matsuo K, Kudo Y, Homma T, Saito K. Genomic analysis of the SMN1 gene region in patients with clinically diagnosed spinal muscular atrophy: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2025;20(1):55.

2. 学会発表

加藤環, 他. Genomic analysis of the SMN1 gene region in patients with clinically diagnosed spinal muscular atrophy. 日本人類遺伝学会第 70 回大会, 横浜市, 2025.12.20.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） 該当案件なし