

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班（分担）研究報告書

脊髄性筋萎縮症の疫学的検討（その2）：臨床実態の報告

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学 遺伝子医療センターゲノム診療科・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、臨床経過より 0～IV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。調査対象は、新生児から成人までの全臨床型とし、遺伝学的検査により確定診断された例について臨床実態を検討した。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 1、山内あけみ 1、加藤環 1、松尾真理 1、浦野真理 1、中島健二 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 国立病院機構松江医療センター

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療として 2017 年にアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬、2020 年には遺伝子治療が承認・製造販売された。適切な治療の開発促進と安全性の確保のために、「SMA 診療ガイドライン」の作成、患者レジストリー、バイオマーカーの開発を進めている。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。

令和元年度の有病率、発生率の報告に引き続き、運動機能および合併症などの臨床実態に関する解析結果を報告する。

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。「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。一次調査では、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などとした。

昨年度は一次調査結果および二次調査の遺伝学的検査実施の有無までを報告した。本年度は最高到達運動機能、現在の運動機能などの臨床実態の調査結果を報告する。

C.研究結果

1. 最高到達運動機能

1) 頸定：Nusinersen 髄腔内投与により著しく運動機能の改善が認められた例もあることから、薬剤の影響のない SMA の自然歴を調査する目的で、I 型 164 人のうち Nusinersen 髄腔内投与を施行していない 125 人について頸定の獲得時期を検討した。125 人のうち、頸定獲得できた児は 17 人で 13.6%、獲得時期は 0 歳 3 か月から 6 か月であった。この 17 人は Ib 型に分類できる。II 型 210 人について検討すると、全体の 93.8%は一時期でも頸定可能であったが、調査時点では 77.1%であり、21.9%は頸定不可能となったことが判明した。頸定獲得時期が 3 か月までの例は 3%、6 か月までは 68.5%、9 か月までは 1.5%、1 歳未満は 1%であった。

2) 支えなしで座位保持：II 型 210 人について、座

位獲得できた例は全体の 80.5%、調査時点では 39.0%であり、55.2%は座位保持不可能となっていた。全体の 51.5%は 6~9 か月で座位保持獲得しており、獲得平均時期は 10.1 か月であった。III 型 99 人について獲得時期をみると、全体の 39.2%は 6~9 か月で座位保持獲得しており、獲得平均時期は 7.2 か月であった。調査時点で座位保持不可能となっていた例は 16.2%みられた。

3) 独立歩行：III 型 99 人について、独立歩行獲得年齢は平均 1.4 歳であった。調査時点で独立歩行可能な例は 45.5%で、55.5%は独立歩行不可能となっていた。IV 型 7 人についてみると、調査時点で独立歩行可能な例は 57.1%で、42.9%は歩行不可能となっていた。

2. 人工呼吸器管理

二次調査の患者票を得られた 486 人について、人工呼吸管理の有無を臨床型別に検討した(図 1)。0 型では 1 人で 100%、I 型では 151 人で 92.1%、II 型では 121 人で 57.6%、III 型では 16 人で 16.2%が人工呼吸器管理を施行されていた。IV 型では人工呼吸器管理を要する患者はいなかった。

人工呼吸器の種類で検討したところ、0 型では TPPV を使用していた。I 型では TPPV を 77.5%、NPPV を 17.2%、II 型では TPPV を 7.4%、NPPV を 90.1%、III 型では TPPV を 6.3%、NPPV を 93.8%の患者が使用しており、II,III 型では NPPV の使用割合が高いことが明らかになった。

人工呼吸器の使用状況についても臨床型別に検討した。0 型では 1 日中使用、I 型では 82.1%が 1 日中使用、6.0%が間欠的に使用、7.3%が夜間のみ使用していた。II 型では 8.3%が 1 日中使用、20.7%が間欠的に使用、69.4%が夜間のみ使用、III 型では 31.3%が間欠的に使用、68.8%が夜間のみ使用していた。

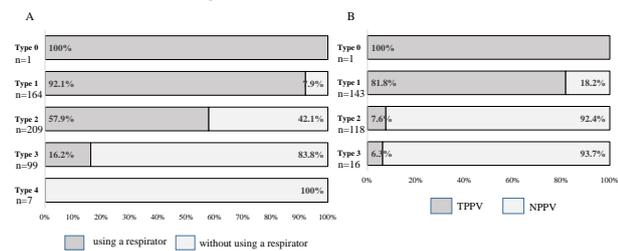


図 1 病型別の人工呼吸器使用状況

A: 人工呼吸器使用の有無

B: 人工呼吸器の種類

3. 脊椎変形と脊椎固定術実施の有無

二次調査の患者票を得られた 486 人について、脊椎変形の有無を検討した(図 2)。I 型では 58.5%、II 型では 86.2%、III 型では 29.3%に脊椎の変形が認められた。脊椎固定術は、II 型 23.2%、III 型 20.7%で施行されていた。II 型、III 型では 10~15 歳未満に手術を行った患者が半数を超えていた。

脊椎固定術実施の平均年齢は II 型 12.3 歳、III 型 16.0 歳であった。

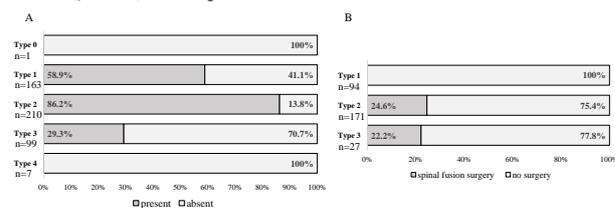


図 2 病型別の脊椎変形

A: 脊椎変形の有無

B: 脊椎固定術の実施割合

4. 経管栄養実施の有無

二次調査の患者票を得られた 486 人について、経管栄養の有無を検討した(図 3)。I 型では 84.8%、II 型では 9.5%で経管栄養が実施されていた。経管栄養を開始した年齢については、I 型で 3~6 ヶ月未満が 30.2%と最も多く、II 型では 5 歳以上が 35.0%と高かった。経管栄養の開始年齢の平均は I 型で 1.2 歳、II 型で 10.8 歳であった。

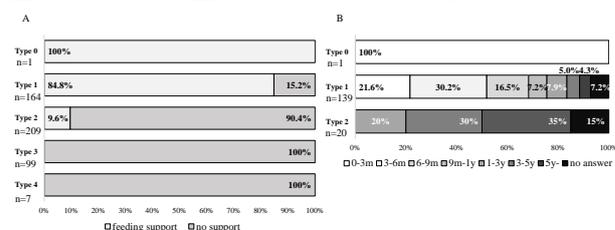


図 3 病型別の経管栄養

A: 経管栄養実施の有無

B: 経管栄養開始年齢

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。ヌシネルセン治療の影響を受けない自然歴調査となるように、すべての調査票を確認して薬剤の影響のない実態を見ることができた。治療による修飾のない調査は、今後、実施困難であると考えられる。I 型で頸定獲得の Ib 型は I 型の 13.6%であった。座位を獲得する II 型において、55.2%は座位機能を喪失し、21.9%は頸定不可能となる事が分かった。歩行可能となる III 型において、歩行不可能例が 55.5%、座位保持不可能が 16.2%であった。

人工呼吸器に関しては III 型でも 6.3%は気管切開を必要としていた。脊椎変形は座位で生活することが多い II 型に 86.2%と高率に認められた。経管栄養は II 型において 9.5%で実施されていた。

E. 結論

昨年度に引き続き、全国疫学調査の分析を実施した。本結果は新規薬剤の治療による修飾の

ない日本の SMA の臨床実態を示す。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Shieh PB, Tizzano E, Desguerre I, Quijano-Roy S, Saito K, Droegge M, Dabbous O, Khan F, Renault L, Anderson FA, Servais L. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(2),145-152
- 2) Hosokawa S, Kubo Y, Arakawa R, Takashima H, Saito K. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. *Brain Dev.* 2020;42(2):148-156.
- 3) 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; 86(5):801-802
- 4) 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 muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. *Brain Dev* 2019;41(1):36-42.
- 5) 齋藤加代子, 横村守. 脊髄性筋萎縮症I型と遺伝カウンセリング. 遺伝子医学 MOOK 別冊 シリーズ: 最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリングシリーズ 4 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング. 2019
- 6) 齋藤加代子. 本年の動向 脊髄性筋萎縮症に対する核酸医薬品治療と今後の展望. *Annual Review 神経.*2019
- 7) 齋藤 加代子. 【周産期の薬】 新生児編 疾患に対する薬剤の選び方・使い方・注意点 脳神経系疾患 脊髄性筋萎縮症治療薬. *周産期医学.*2020,50 巻増刊 p.578-582
- 8) 齋藤加代子, 加藤環, 松尾真理. 今後導入が予定・期待される新生児スクリーニング 脊髄性筋萎縮症. *周産期医学.*2021,51(2) p.260-263

学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 齋藤加代子. 医薬品開発における患者・家族

との協力の重要性について-治験責任医師の立場から-.第 17 回 DIA 日本年会.シンポジウム「臨床試験のデザインと実施におけるペイシエント・エンゲージメント・イニシアチブのインパクト」2020.11.9.東京

G.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1.特許取得 特許出願
出願番号: 2021-040682
本学番号: TW0347
シスメックス株式会社番号: PTM-16816
出願年月日: 2021 年 3 月 12 日
権特許出願人: 学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社
発明人: 齋藤加代子、大月典子、前川貴則
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし