

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  
栃木県におけるスクリーニング発見症例の診断・治療経験

研究分担者：山形 崇倫（自治医科大学医学部・客員教授）

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（SMA）は運動神経細胞が消失前の早期治療が重要である。栃木県で2022年度から新生児スクリーニング開始、2023年度から公費で実施された。陽性例が1例診断された。生後14日にスクリーニング陽性の報告を受け精査。SMN1コピー数0，SMN2のコピー数3，AAV9抗体陽性。ヌシネルセン治療開始し、8か月時に抗体陰性化確認し、オナセムノゲン治療実施。発達は正常範囲内（1歳4か月で独歩）。本例のようなスクリーニング有効例の蓄積が、全国で公費スクリーニング実施が進むことが期待される。

研究協力者

溝部 万里奈（自治医科大学病院・助教）  
村松 一洋（自治医科大学・教授）

事業団が実施した。方法は、濾紙血からDNA抽出し、SMN1遺伝子欠失および免疫不全症スクリーニングのためのKRECとTREC遺伝子をリアルタイムPCR法で検出した。陽性が疑われる例は、自治医科大学、獨協医科大学、宇都宮済生会病院の担当者が協議し、精査治療を行なった。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）は脊髄前角運動神経細胞が変性消失し、進行性の筋萎縮と筋力低下を示す疾患である。治療薬が承認されたが、治療効果は治療開始時期の残存運動ニューロンの割合に依存するため、早期診断・治療が重要である。早期診断のために拡大新生児スクリーニングが一部地域で始められ、栃木県でも2022年4月から拡大新生児スクリーニングを開始し、2023年度からは公費で実施されている。全国で拡大新生児スクリーニングが公費で実施されるためには、スクリーニングが有効であった例の蓄積が重要であり、スクリーニング検査陽性例の経過を報告する。

また、公費で実施のためには、国からの指導も必須であり、国への働きかけを行った。

（倫理面への配慮）

2022年度は研究事業として、中央施設である自治医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

B. 研究方法

栃木県では、2022年度の1年間は一般社団法人日本小児先進治療協議会の支援により、2023年度は県の支援による全額公費負担での拡大新生児スクリーニングを実施した。スクリーニングは、栃木県保健衛生

C. 研究結果

（1）栃木県におけるスクリーニング体制確立と協力、陽性例の診断と治療経過

栃木県内の全36産科施設が拡大新生児スクリーニングに参加した。2022年度の研究事業中に新生児スクリーニングを受検した11,323人中、拡大新生児スクリーニングの同意が得られたのは10,738人であり、同意率は94.8%であった。2023年度の公費実施期間は全例受検した。山形は、保険衛生事業団におけるスクリーニングの確立と事業実施に協力してきた。

スクリーニングを開始した直後の2022年5月に、SMA陽性例が検出された。生後14日の

女児で、*SMN1* Ct 値 100.00 (正常値;<31.24)、KREC 4736 (>500 コピー/ $10^5$ セル)、TREC 2202 (>500 コピー/ $10^5$ セル)であった。当日中に、ご家族に来院していただき、*SMA* 遺伝子検査とアデノ随伴ウイルス9型(AAV9)抗体価を提出した。生後16日に、*SMN1* コピー数0、*SMN2* のコピー数3、AAV9抗体価>200倍との速報を得た。AAV抗体陽性のため、ヌシネルセン治療を開始することとし生後21日に入院した。診察上、呼吸、筋緊張・筋力、深部腱反射正常で、舌の線維束性収縮は認めなかった。CHOP INTEND スコアは30点だった。正中神経の末梢神経伝導検査では複合筋活動電位(CMAP)が1.2mV (-1.93SD)と基準値よりも低下していた。ヌシネルセン治療は生後23日の初回髄注後、2、4、9週および4か月後に実施し、運動発達が得られマイルストーンも正常範囲内で獲得し、CMAPも正常化した。その後生後8か月にAAV9抗体価陰性化を確認し、オナセムノゲンの静注を実施した。静注後、一過性の肝機能障害が出現したが、全身状態は良好だった。CHOP INTEND は経時的に上昇し1歳3か月時点で64点であった。頷定は生後4か月、座位7か月、伝い歩き11か月と運動マイルストーンも正常範囲で推移し、軽度筋緊張低下はあるが、1歳4か月で独歩を獲得した。

(2) 国へのスクリーニング実施の働きかけ  
*SMA* 患者会の代表とともに、国会議員数名を訪問し、新生児スクリーニングの重要性を説明し、国の主導での実施をお願いした。子ども家庭庁が、2023年度、準備ができた県から、地方自治体と国が半額ずつ負担する実証事業としてのスクリーニングが開始された。

(3) 小児神経学会での *SMA* スクリーニングの手引き作成に協力し、また、各県での *SMA* 治療およびスクリーニング準備状況の調査実施に協力した。

#### D. 考察

本例は、明確な症状は出現していなかったが、CHOP intendedは低めで、CMAPが低下しており、検査上は発症していると考えられ、早期治療が重要であった。スクリーニング実施されていない場合は、発症後に診断・治療され、独歩は得られなかったと考えられる。今回の発症前診断治療例の報告を含めた症例の蓄積が、全国一律に公的事業として実施される一助となることを期待する。

#### E. 結論

栃木県で*SMA*の新生児スクリーニングが公費で開始された。

スクリーニングで1例診断され、早期治療が行われた結果、正常範囲内での発達が得られ、独歩が獲得された。新生児スクリーニングの有用性が示された例であり、全国での公費によるスクリーニング実施が望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 溝部万里奈, 村松一洋, 高瀬訓子, 関口梨沙, 高橋宏典, 吉原重美, 高橋努, 木内敦夫, 小坂仁, 山形崇倫. 栃木県における脊髄性筋萎縮症拡大新生児スクリーニングの公的事業化と抗 AAV9 抗体陰性化後に onasemnogene abeparvovec を静注した1例. 脳と発達 2024 (印刷中)

##### 2. 学会発表

溝部万里奈, 村松一洋, 高瀬訓子, 関口梨沙, 若江恵三, 高橋宏典, 吉原重美, 高橋努, 木内敦夫, 小坂仁, 山形崇倫. 栃木県における脊髄性筋萎縮症拡大スクリーニング開始と検査陽性例. 第65回日本小児神経学会学術集会, 2023年5月26日, 岡山市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: 該当なし

2. 実用新案登録: 該当なし

3. その他: 該当なし