

原 著

## 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤眞木子教授）<sup>2</sup>東京女子医科大学附属遺伝子医療センターイトウマ ユリ<sup>1,2</sup>・ サイトウカ ヨコ<sup>2</sup>・ オオサワ マキコ<sup>1</sup>  
伊藤万由里<sup>1,2</sup>・ 斎藤加代子<sup>2</sup>・ 大澤眞木子<sup>1</sup>

（受理 平成24年12月20日）

## Clinical Epidemiological Investigation of Spinal Muscular Atrophy in Japan

Mayuri ITO<sup>1,2</sup>, Kayoko SAITO<sup>2</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

No clinical epidemiological investigations of spinal muscular atrophy (SMA) have been carried out in Japan. We performed a population-based study of SMA to survey the number of patients visiting the departments of pediatrics and internal medicine and to clarify clinical features. Simultaneously, we studied the clinical features and laboratory findings of 110 individuals from whom informed consent had been obtained. The number of patients visiting the hospital was estimated to be 0.5-1 per 100,000 people. The male to female ratio was 1 to 1.14. As to the maximum motor functional level, severity varied among SMA subtypes. Eighty-seven percent of patients with type I demonstrated poor head control. More than half of type II patients could sit unsupported at the same point. All patients with type III were able to walk. Patients with all types of SMA showed the same pattern of muscle weakness, with proximal and upper limb dominance. However, there were some patients showing atypical symptoms. Although most SMA patients have homozygous deletion of *SMN1*, the range of clinical severities is broad. We will continue with additional study to elucidate the disease mechanisms in both typical SMA patients and atypical individuals.

**Key Words:** spinal muscular atrophy (SMA), clinical investigation, maximum motor functional level, muscle weakness, epidemiology

## 緒 言

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy：SMA）は、脊髄前角細胞、脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す常染色体劣性遺伝性疾患である。1891年に Werdnig により最初の臨床例が報告されて以来、現在に至るまで病態解明のために様々な基礎研究が重ねられている。根本的な治療法はいまだに確立されていないが、各国で臨床研究が進められている。

SMA の臨床症状は多様であり、近年まで定義が統一されていなかった<sup>1)2)</sup>。1992年、International SMA Consortium により、診断基準と分類が確立された<sup>3)</sup>。I型（Werdnig-Hoffmann 病）は、生下時から

6ヵ月までの発症で坐位保持は不可能、人工呼吸管理をしなければ2歳までにほとんどが亡くなる重症型である。II型は、1歳6ヵ月頃までに発症し、起立または歩行が不可能であるが、2歳以降も生存可能な中間型とされている。III型は、小児期から成人期に発症し、歩行が可能な軽症型である。臨床的重症度は、それぞれの病型のなかでも多様性が認められ<sup>2)</sup>、III型は発症年齢により、IIIa型、IIIb型に分類されることもある<sup>4)</sup>。神経内科では、診断基準を満たすSMAのみならず、下位運動ニューロンが障害される病態を広くSMAとして認識していることが多く、診断が曖昧であることもあった。成人発症で、進行は緩徐であり、呼吸障害や嚥下障害をほとんど

認めない例は脊髄性進行性筋萎縮症と診断していたが、国際的な分類に合わせて2009年より脊髄性筋萎縮症IV型とされた。わが国では、2009年に、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班において、SMAの認定基準が作成された<sup>5)</sup>。同年、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたことにより、SMAにおいて医療社会福祉的な環境は改善されつつある。

SMAは、ほぼ全身の臓器に存在する蛋白質であるsurvival motor neuron (SMN)蛋白質の欠損あるいは機能障害によって生じる。SMN蛋白質はsurvival motor neuron (SMN)遺伝子(SMN1)によりコードされており、主にSMN1の欠失によりSMAが発症する。SMN遺伝子(SMN1)は5番染色体長腕5q13にあり、向反性に重複したコピー遺伝子(SMN2)も存在する<sup>6)</sup>。また、SMN遺伝子の近傍には、neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)遺伝子も存在し、重症度に関与するといわれている。SMAの遺伝子診断は、SMN1とSMN2のexon7とexon8の領域における塩基配列の5塩基の相違を利用して行われる<sup>7)</sup>。

欧米では、その発症頻度は約10,000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人といわれている。わが国においては、1978年に福山、大澤らが81家系101例について臨床遺伝学的研究を行ったが<sup>8)</sup>、それ以降、本格的な臨床調査は実施されることがなかった。我々は、SMAの特定疾患治療研究事業の対象疾患への認定を目標として、2003年に臨床調査を施行した。今回は、その結果に基づき、患者数、病型別の臨床症状、などについて分析したので報告する。

### 対象および方法

#### 1. 推定患者数調査

東京女子医科大学倫理委員会の承認のもと、2003年に郵送によるアンケート方式で疫学調査を施行した。対象は、全国の国公立（当時）病院・療養所、大学病院、療育施設および無作為に抽出した全国の主要病院の小児科、内科または神経内科などで、総施設数は2,620であった。病床規模別にみた施設数は、500床以上は720、200～499床は1,455、199床以下は283、無床は162であった。一次調査として、まず、各施設における患者の有無を尋ねた。一次調査で返信のなかった医療機関へは、一次追加調査として同内容のアンケートを送付した。その結果を、橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」<sup>9)</sup>の方法に基づいて解析し、その時点でのわが

国における通院中の患者数を推定した。

#### 2. 臨床症状調査

一次調査、または一次追加調査で「患者あり」と返信のあった施設（科）に対して、二次調査としてアンケート方式の質問票を郵送した。質問票には、臨床病型、診断方法、最高到達運動機能（生涯で獲得し得た最高の運動能力）、筋力低下の状態、筋線維束性収縮の有無、中枢神経障害の有無、遺伝子検査所見などの質問項目を設けた。遺伝子検査に関しては、SMN遺伝子およびNAIP遺伝子の欠失について調査した。最高到達運動機能は、大川らの「Werdnig-Hoffmann病における運動機能レベル」<sup>10)</sup>を用いて、0（定額不可能）、1（定額可能）、2（坐位保持可能）、3（坐位保持可能かつ、その場まわり可能）、4（坐位での移動可能）、5（立位保持可能）、6（介助ありで歩行可能）、7（介助なしで歩行可能）、8（介助なしで階段昇降可能）と評価した。さらに、国際SMA協会による診断基準<sup>3)</sup>では、筋力低下の特徴を左右対称・近位筋優位・下肢優位・体幹筋罹患としていることから、筋力低下の評価についてはこれらを質問項目に入れた。

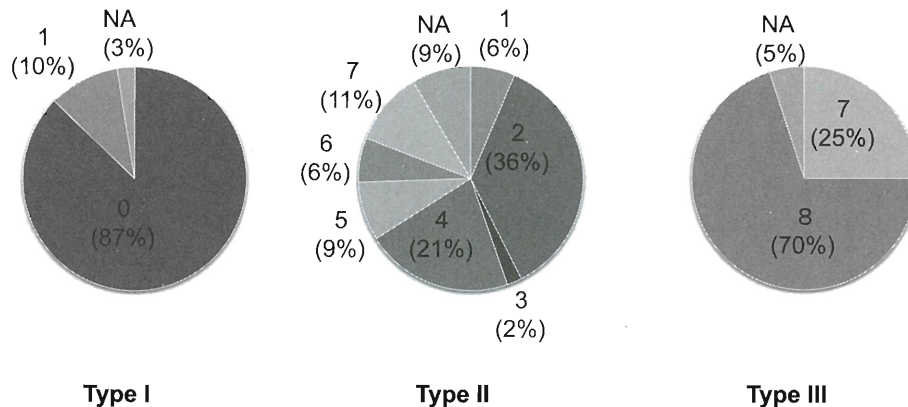
### 結 果

#### 1. 推定患者数調査

質問票の発送総数は2,620、返信数は888であり、無効（廃院、統合などにより返却）の数を除いて計算すると、回答率は34%となった。各施設から報告された患者総数は455例で、診療科別には、小児科365例、内科81例、整形外科5例、不明が4例であった。橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」の方法により、患者実数をもとにして、その時点での患者総数を求めた。対象の医療機関を病床数で分類して検討すると、2003年当時、通院中の国内の推定患者数は741～1,391人となった。総務省によると、2003年のわが国の総人口は127,619,000人であることから、SMAの患者数は100,000人当たり0.5～1人と概算できる。

#### 2. 臨床症状調査

二次調査で報告された患者総数455例のうち、臨床調査の項目別アンケートの返信があった110例について検討した。病型別で分類すると、I型は39例、II型は46例、III型は21例、不明は4例であった。男女比は全体では1:1.14で、各臨床病型別ではI型が1:1.43、II型が1:1.14、III型が1:0.75であった。SMAの発症に男女差はないとされているが、今回の調査でも有意な差異は認めなかった。



**Figure** Analysis of maximum motor functional level

The maximum motor functional level represents the patient's peak motor functional abilities. Motor functional level 0: designated as no head control, 1: head control feasible, 2: being able to sit, 3: being able to sit and turn on buttocks, 4: being able to shuffle on buttocks in sitting position, 5: standing with support, 6: walking with support, 7: walking unaided, 8: climbing up stairs without support. NA: (information) not available.

診断方法としては、遺伝子診断が64例(58%)、筋生検による病理診断が33例(30%)、電気生理学的診断が4例(4%)、臨床診断のみが2例(2%)、記載なしが6例であった。遺伝子診断は、72例(65%)において施行され、病型別では、I型は31例(74%)、II型は29例(63%)、III型は11例(52%)であり、診療科別では小児科においての実施が多かった。SMN遺伝子はI型の27例(遺伝子検査を施行したI型例の90%)、II型の24例(同II型例の86%)、III型の6例(同III型例の75%)に欠失を認めた。SMN遺伝子欠失例のうち、exon7,8欠失はI型で80%、II型で71%、また、exon7のみ欠失はI型で10%、II型で14%であった。NAIP遺伝子はI型の11例(37%)、II型の2例(7%)に欠失を認め、III型での欠失例はなかった。NAIP遺伝子欠失例は全例SMN遺伝子欠失を伴っていた。

最高到達運動機能についての結果をFigureに示す。I型では、定頸不可能例は34例(87%)、定頸可能例は4例(10%)であった。II型では、坐位保持可能まで到達した例が16例(36%)と最も多く、介助なしで歩行まで可能であった例は5例(11%)であった。III型では、介助なしで階段昇降まで可能であった例が15例(70%)と多数であり、歩行は全例で可能であった。

筋力低下の状態については、左右の対称性・遠近の優位性・上下肢の優位性・体幹筋罹患の有無を調査した。筋力低下が左右対称であるのは、I型で34例(87%)、II型で37例(80%)、III型で18例(86%)

に認めた。筋力低下が左右非対称であるのは、I型で4例(10%)、II型で9例(20%)、III型で3例(14%)に認めた。筋力低下が左右非対称で、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で3例(8%)、II型で5例(11%)、III型で2例(10%)存在した。近位筋優位の筋力低下はI型では23例(59%)、II型では26例(57%)、III型では15例(71%)に認め、遠位筋優位の筋力低下はI型で2例(5%)、II型で5例(11%)、III型で4例(19%)存在した。I型、II型では遠近の優位性が不明瞭な例はともに30%程度認めた。遠位筋優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で2例(5%)存在した。II,III型で遠位筋優位の筋力低下を認めた例では、筋生検による病理診断で確定診断されていた。筋力低下が下肢優位か否かについても検討したところ、I型は17例(44%)、II型は23例(50%)、III型は13例(62%)と大多数が下肢優位であり、上肢優位の症例もI型で1例(3%)、II型で5例(11%)、III型で1例(5%)存在した。上肢優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で1例(3%)認めた。体幹筋罹患は、I型で37例(95%)、II型で42例(91%)、III型で12例(57%)に認めた。また、顔面筋の罹患は、I型で17例(44%)、II型で2例(4%)にみられた。顔面筋罹患のある例は、I型では全例、II型では1例が人工呼吸管理を受けていた。舌の筋線維束性収縮は、I型で28例(72%)、II型で25例(54%)、III型で2例(10%)に認められた。中枢神経系障害は、I型では8例(21%)に認

められ、低酸素性脳症 1 例、顔面神経麻痺 1 例、球麻痺 1 例、詳細不明が 5 例であった。II 型では中枢神経系障害を 1 例(2%)に認めたが詳細は不明であり、III 型では認められなかった。

### 考 察

SMA の発症頻度は、欧米では約 10,000 出生に 1 人とされ、保因者頻度は約 50 人に 1 人といわれている<sup>11)</sup>。2003 年当時の総人口を基にして検討すると、わが国の推定患者数は 100,000 人当たり 0.5~1 人となった。今回の調査方法では、発症頻度や保因者頻度を算出するのは困難であったため、この結果は概算値にとどまる。諸外国から、発症率あるいは患者数が報告されているが<sup>12)~18)</sup>、調査方法や対象は統一されておらず、数値にも若干の違いがある。民族による発症率の差はないとされてきたが、近年では、その差異を示唆する報告例も散見される。今後、新しい認定基準を踏まえた上で、再度、わが国における患者数調査を施行することは意義のあることと考える。

SMA の診断方法としては、今回の調査では遺伝子診断が 58%、筋生検による病理診断が 30%、電気生理学的診断が 3.6%、臨床診断のみが 1.8% という結果となり、遺伝子診断が多かった。これは、2003 年当時の結果であり、2008 年に SMN 遺伝子検査が保険収載されたことを考慮すると、現在では遺伝子診断の比率はさらに増加しているものと考えられる。遺伝子検査は、確定診断をする上では必須であるが、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。

診断基準を満たす SMA は、SMN 遺伝子の欠失を認めることが多い。わが国では、I 型の 98%、II 型の 95%、IIIa 型の 52%、IIIb 型の 42%、IV 型の 15% に SMN 遺伝子欠失を認めている<sup>19)</sup>。本調査では、I 型の 90%、II 型の 86%、III 型の 75% に SMN 遺伝子の欠失を認めた。前述の SMN 遺伝子欠失率より、I、II 型の欠失率が低いのは、各施設における SMA の診断そのものが若干曖昧であった可能性も示唆される。NAIP 遺伝子は I 型の 37%、II 型の 7% に欠失を認め、III 型での欠失例はなかった。NAIP 遺伝子欠失例は全例 SMN 遺伝子欠失を伴っていた。一般に、SMN 遺伝子とその近傍遺伝子 (NAIP 遺伝子など) の欠失範囲が広いほど、重症であることも明らかになっている<sup>20)</sup>。また、本調査において、SMN 遺伝子 exon7 のみの欠失を認めた例は、I 型では 10%、II 型では 14% 存在した。SMN 遺伝子 (SMN1)

exon7 のみの欠失を認める例の中には、SMN1 からコピー遺伝子である SMN2 への遺伝子変換を示す例も含まれる可能性もある。SMN1 から SMN2 への遺伝子変換を示す例では、臨床症状が軽症になる傾向もあることが示唆されている<sup>21)</sup>ことから、今回は未施行であるが、今後、このような SMN 遺伝子 exon7 のみの欠失を認めた例において更なる臨床像の分析を進めていくことは有意義である。

SMA の運動機能の評価法として、2003 年の調査時は、大川らの「Werdnig-Hoffmann 病における運動機能レベル」<sup>10)</sup>を用いた。このレベル 0 からレベル 8 までの分類により、病型別の大まかな臨床像をみることは可能である。今回の調査でも、各病型の最高到達運動機能を分析し、I 型は坐位保持不可能、II 型は起立または歩行が不可能、III 型は歩行が可能、という診断基準にほぼ合致する結果を得た。現在では、評価者 (医師や理学療法士など) による判定の相違を少なくするために、「Hammersmith 運動機能評価スケール (Modified Hammersmith Functional Motor Scale)」<sup>22)</sup>を用いて SMA の運動機能を評価することが試みられている。

SMA はその臨床病型の範囲が幅広く、前述の I 型から IV 型のほかに、胎児期発症の最重症例を 0 型とすることもある。SMN 遺伝子欠失があっても非典型的な症状を示す例や、SMN 遺伝子欠失 (あるいは同定困難な SMN 遺伝子変異) がなくてもほぼ典型的な症状を示す例も存在する<sup>20)22)</sup>。今回の調査において、筋力低下という臨床症状に限って検討しただけでも、SMN 遺伝子欠失があり、かつ、上肢優位、あるいは、遠位筋優位の筋力低下を示す非典型例の存在も明らかとなった。これらの非典型例の存在からも、SMA の病態の複雑さが示唆される。

遺伝子検査では診断できず、臨床診断により確定する例は成人発症例に多い<sup>23)</sup>。特定疾患治療研究事業の対象疾患としての認定を受けるためにも、臨床診断は非常に重要といえる。呼吸や嚥下機能障害、側弯症などの合併症へ早期に対応するためにも、早期診断は重要である。現在、SMA の治療法開発に向けて治験の開始準備も進められている。その一環として、希望者が罹患者リストに登録するシステムも構築されつつある。SMA およびその周縁疾患の臨床像を分析することは非常に重要であり、今後も継続していく予定である。

### 結 論

2003 年当時のわが国における SMA の推計通院

患者数は0.5~1人/100,000人であり、諸外国からの既報告例と概ね同様であった。発症者数、保因者数などについては、引き続き検討を要する。今回の調査では、SMAの確定診断には遺伝子検査を用いた例が半数を占めることが明らかとなった。最高到達運動機能を検討すると、I型では定額不可能例が、II型では坐位保持可能例が最も多く、III型では歩行は全例で可能であった。臨床症状については多様性が認められた。罹患年齢が幅広いSMAの臨床像の分析は、複数の診療科による協力が不可欠である。診断基準を満たす例のみではなく、SMAの周縁疾患の範疇にある例も含めて、今後も臨床研究を進めていく必要がある。わが国でも統一基準をもって多施設共同研究が可能となるような基盤ができれば、医療的ケアの充実、治療法開発に向けての研究が今後も進展していくと思われる。

本研究は、平成15年度文部省科学研究費基盤研究(課題番号B12470173)の助成によって開始され、平成20年度本学女性医学研究者支援室の助成を受けて進められた。現在は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究班」(研究代表者 中野今治, 分担研究者 齋藤加代子)、および、平成22-24年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」(研究代表者 齋藤加代子)において継続して行われている。

本研究の臨床実態調査を施行するに当たり御指導頂きました東京女子医科大学公衆衛生学教室 小島原典子先生に深謝申し上げます。また、アンケートにご回答を頂きました全国の医療機関の先生方にも深謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文 献

- 1) Osawa M, Shishikura K: Werdnig-Hoffmann disease and variants. In Handbook of Clinical Neurology, vol 15 Disease of the Motor System (Virken PJ, Bruyn GW eds), pp51-80, Elsevier, Amsterdam New York (1991)
- 2) Dubowitz V: Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* **5**: 3-5, 1995
- 3) Munsat TL: Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* **1**: 81, 1991
- 4) Wirth B, Brichta L, Hahnen E: Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol* **13**: 121-131, 2006
- 5) 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症(SMA)とは。「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」(SMA診療マニュアル編集委員会編), pp1-5, 金芳堂, 東京(2012)
- 6) Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* **80**: 155-165, 1995
- 7) Van der Steege G, Grootsholten PM, van der Viles P et al: PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* **345**: 985-986, 1995
- 8) 福山幸夫, 大澤真木子, 原田淳子ほか: 小児脊髄性進行性筋萎縮症の臨床遺伝学的研究。「厚生省筋ジストロフィー症の病因に関する研究. 昭和52年度研究報告書」, pp201-205 (1978)
- 9) 橋本修二, 福富和夫, 永井正規ほか: 難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定. *日本公衛誌* **11**: 880-883, 1991
- 10) 大川弥生, 江藤文夫, 上田 敏: Werdnig-Hoffmann病(慢性経過型)の障害経過についての検討. *リハ医学* **23**: 115-120, 1986
- 11) Ogino S, Wilson RB: Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* **110**: 301-307, 2002
- 12) Mostacciolo ML, Daniell GA, Trevisan C et al: Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology* **11**: 34-38, 1992
- 13) Thieme A, Mitulla B, Schulze F et al: Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum Genet* **91**: 295-297, 1993
- 14) Burd L, Short SK, Martsof JT et al: Prevalence of type 1 spinal muscular atrophy in North Dakota. *Am J Med Genet* **41**: 212-215, 1991
- 15) Zaldivar T, Monteio Y, Acevedo AM et al: Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy in the Cuban population. *Neurology* **65**: 636-638, 2005
- 16) Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J et al: Incidence of spinal muscular atrophy in Poland-more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* **34**: 152-157, 2010
- 17) Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK et al: A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatrica* **98**: 865-872, 2009
- 18) Mailman MD, Heinz JW, Papp AC et al: Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* **4**: 20-26, 2002
- 19) 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* **69**: 528-532, 2008
- 20) Saito K: Clinical features and molecular genetics in spinal muscular atrophy. *J Tokyo Wom Med Univ* **70**: 2-9, 2000
- 21) Ito M, Saito K, Du J et al: Phenotype-genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients: Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* **74**: 167-178, 2004
- 22) Krosschell KJ, Maczulski JA, Crawford TO et al: A modified Hammersmith functional motor scale

- for use in multicenter research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* **16**: 417-426, 2006
- 23) 斎藤加代子, 伊藤万由里: 成人の脊髄性筋萎縮症, 脊髄性進行性筋萎縮症の臨床の分析. [厚生労働科

学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 2008年度(分担)研究報告書], pp39-44 (2009)