

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%に *SMN1* 遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1~2割において *SMN1* 遺伝子変異を認める。*SMN1* 遺伝子に変異がなく早期に呼吸障害を来すI型において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を認めることがある。

2. 原因

原因遺伝子は、1995年、*SMN1* 遺伝子として同定された。I、II型のSMAにおいては、*SMN1* 遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、*SMN1* 遺伝子の近傍には、*NAIP* 遺伝子、*SERF1* 遺伝子などが存在し、それらはSMAの臨床症状を修飾するといわれている。早期に重症な呼吸障害を示すI型の一部において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を示す例がある。III、IV型においては、*SMN1* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

3. 症状

I型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6か月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6~9か月である。

II型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6か月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6か月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、II型と同様に側彎などの脊柱変形が顕著となりやすい。

IV型:成人期以降の発症のSMAをIV型とする。

小児期発症のI、II、III型と同様の *SMN1* 遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射

低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMAにおいては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

4. 治療法

遺伝学的検査によりSMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者へのアンチセンスオリゴ核酸(ASO)薬であるヌシネルセン(Nusinersen)髄腔内投与の適応が認められている。2歳未満においてはオナセムノゲン・アベパルボベク(onasemnogene abeparvovec)静脈内単回投与が、生後2か月以上においてはリスジプラム(risdiplam)経口投与が認められている。I型、II型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。I型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。I型、II型において、非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV)は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。III型、IV型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

5. 予後

I型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状を来す。上記の治療薬投与をせず、人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。II型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。III型、IV型は生命的な予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

884人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異の機序が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
 - 筋力低下(対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、軀幹および四肢)
 - 筋萎縮
 - 舌、手指の筋線維束性収縮
 - 腱反射減弱から消失
 - 運動発達遅滞(I型、II型の場合)
 - 筋緊張低下
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない。
- (3) 経過は進行性である。
- (4) 参考所見として小児期発症例では下記を認める。
 - 関節拘縮、側弯(I型、II型、III型)
 - 摂食・嚥下障害(I型、II型)
 - 呼吸障害(I型、II型、III型)

B. 臨床検査所見

- (1) 血清 creatine kinase(CK)値が正常上限の10倍以下である。
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である。

C. 以下を含む鑑別診断ができています。

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄腫瘍
- (4) 脊髄疾患(頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄空洞症など)
- (5) 末梢神経疾患、多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーなど
- (6) 筋疾患
 - 筋ジストロフィー、多発性筋炎など
- (7) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害
 - ポリオ後症候群など

- (8) 傍腫瘍症候群
- (9) 先天性多発性関節拘縮症
- (10) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下のいずれかが認められる。

- (1) *SMN1* 遺伝子が2アレルとも欠失(0コピー数)
- (2) *SMN1* 遺伝子が1コピーかつ病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (3) *SMN1* 遺伝子の両アレルに、病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (4) *IGHMBP2* の両アレル性の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite 2: A(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつDを認め、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Probable : Dの(1)～(3)のいずれかを認め(※)、I型・II型およびそれに準じた発症が予測されるもの
※遺伝学的検査に関するレポート添付を必要とする。

<注意>

- 1) Probable においては、精度の高い検査に基づき、*SMN2* 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考:「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会(2011年2月)

<重症度分類>

生活における重症度分類で2以上または、modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

生活における重症度分類

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養(N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。