

治療可能な神経筋疾患 - 療育をきっかけとした早期診断 -

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

小児神経学・発達行動小児科学部門 特命助教 南部 静紀

療育施設で対象となる疾患

- ・知的発達症・・・言葉の遅れや理解力の遅れ
- ・運動発達の遅れ・・・独歩が遅い、走れない
- ・肢体不自由・・・身体の動きに制限がある
- ・発達障害・・・自閉スペクトラム症、注意欠陥多動性障害
- ・視覚・聴力障害

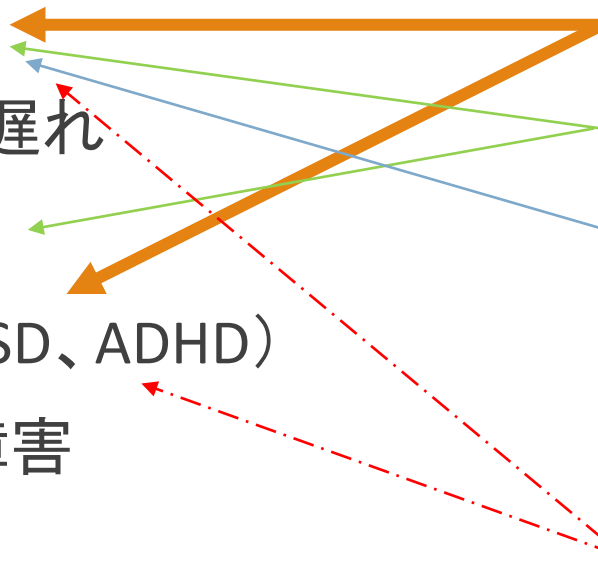
療育施設で対象となる特性と疾患

困っていること

- ・知的発達症
- ・運動発達の遅れ
- ・肢体不自由
- ・発達障害(ASD、ADHD)
- ・視覚・聴力障害

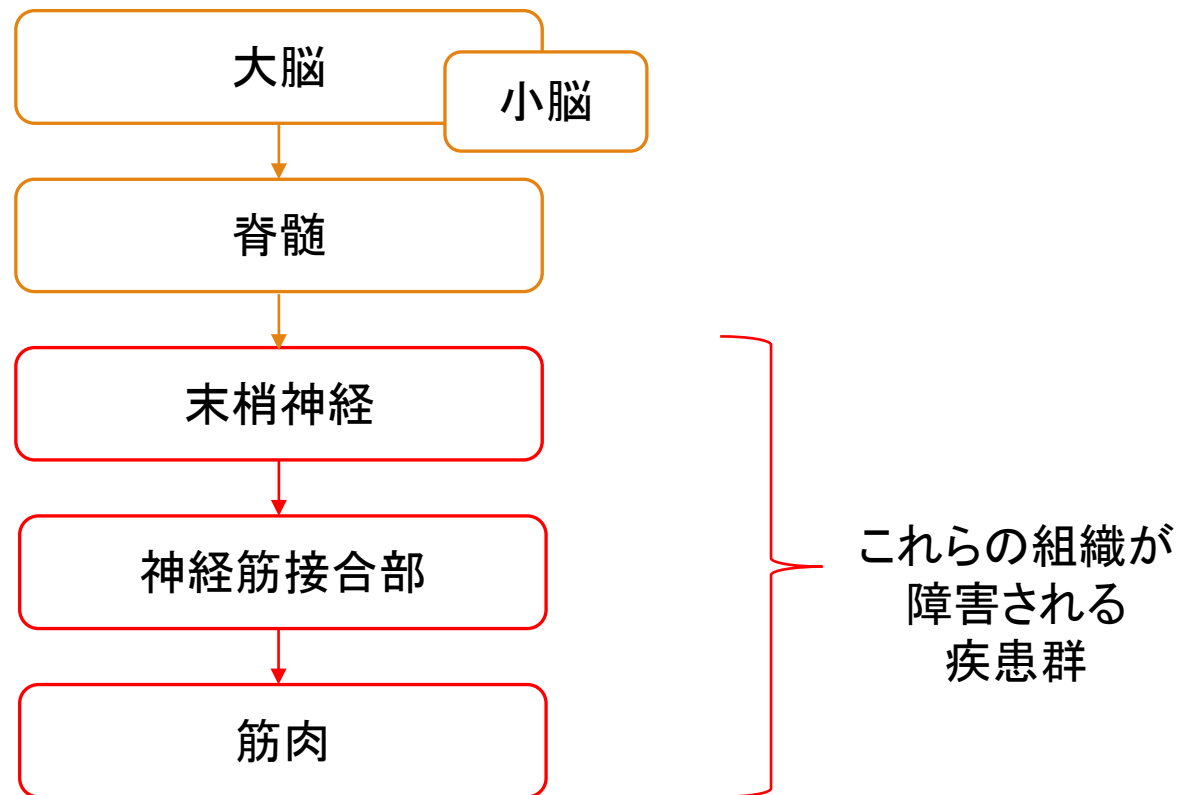
疾患

- 特に原因がない **一番多い**
- 低酸素性虚血性脳症
- West症候群
- 稀な疾患
- 神経筋疾患



神経筋疾患とは？

動くときにはこの経路で信号が伝達される



小児期発症 神経筋疾患

神経筋疾患は多くは難病

ほとんどの疾患は治療法がない

治療法が出現、または治療法が開発されている小児期発症神経筋疾患もある

Duchenne型筋ジストロフィー

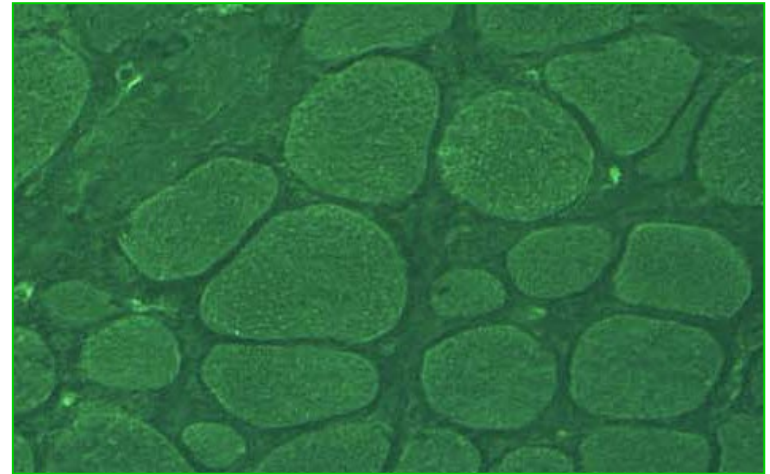
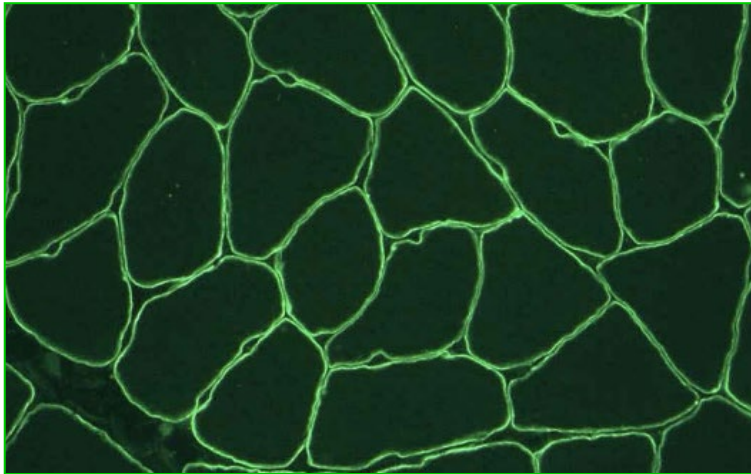
脊髄性筋萎縮症

Duchenne型筋ジストロフィー

最も多い遺伝性筋疾患

X連鎖性疾患(男性に発症)

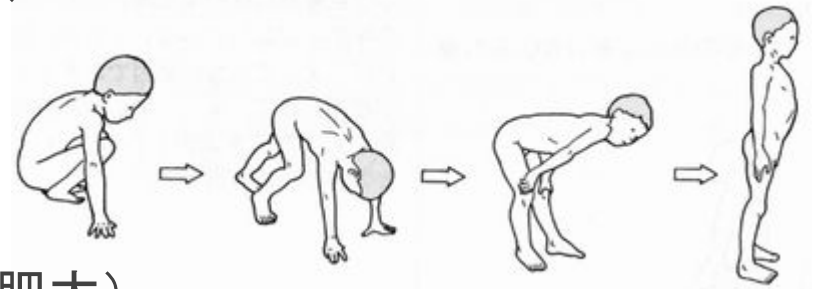
筋細胞膜の骨格タンパクであるジストロフィンの欠失



DMDの臨床症状(4-6歳)

近位筋優位(臀部から大腿)の筋力低下

- ガワーズ徴候(登攀徴候)
- 動揺性歩行

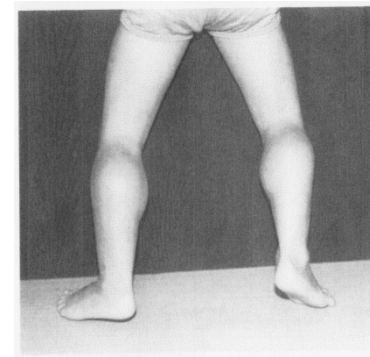


仮性肥大(筋力は低下するが浮腫性に肥大)

知的発達症(発語の遅れ、理解力の遅れ)

自閉症スペクトラム

ジストロフィンタンパクは脳にも発現している



進行性の筋力低下

つま先歩き

転びやすい
走れない

ガワーズ徴候
動揺性歩行

階段昇降不能
起立不能

歩行喪失

側弯

呼吸障害

心機能障害

5歳

10歳

15歳

20歳

DMD治療

ステロイドの内服

- 6カ月から2年間の短期間の筋力を改善

リハビリテーション

- 関節拘縮の予防

新しい治療が開発されつつあります

2020年にエクソスキッピング薬が日本で承認
DMD患者の約10%が治療適応

2023年にウィルスベクター薬が米国で承認

DMD患者のほぼ全例が対象となる

当初は4－5歳が対象であったが、2024年6月に4歳以上の歩行不能例も含めて適応拡大

日本でも承認申請中

承認されれば3－4歳の早期診断が重要になってきると考えられる

実際の症例 療育施設から診断に至った例

【臨床経過】

発語が33カ月と遅れ、多動傾向もあり、療育施設へ紹介。独歩は18カ月とやや遅め。

自閉スペクトラム症、知的発達症としてフォロー。

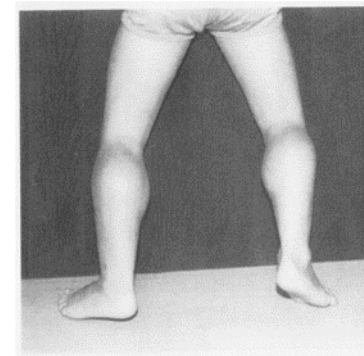
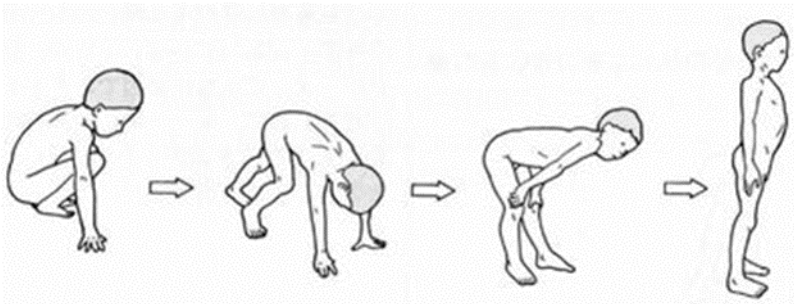
経過中に粗大運動、巧緻運動の苦手さがあり、発達性協調運動障害として作業療法を開始。

5歳時点で走れない、ガワーズ徴候を認めることから近医総合病院紹介。

当院を受診し、遺伝学的検査でDMDと診断。

DMD診断のポイント

- 3歳未満では運動発達遅滞よりも知的発達症や自閉スペクトラム症が目立つ症例もある
- 上記に加えて運動の苦手さがある場合は仮性肥大、立ち上がる際のガワーズ徴候に注意



脊髄性筋萎縮症

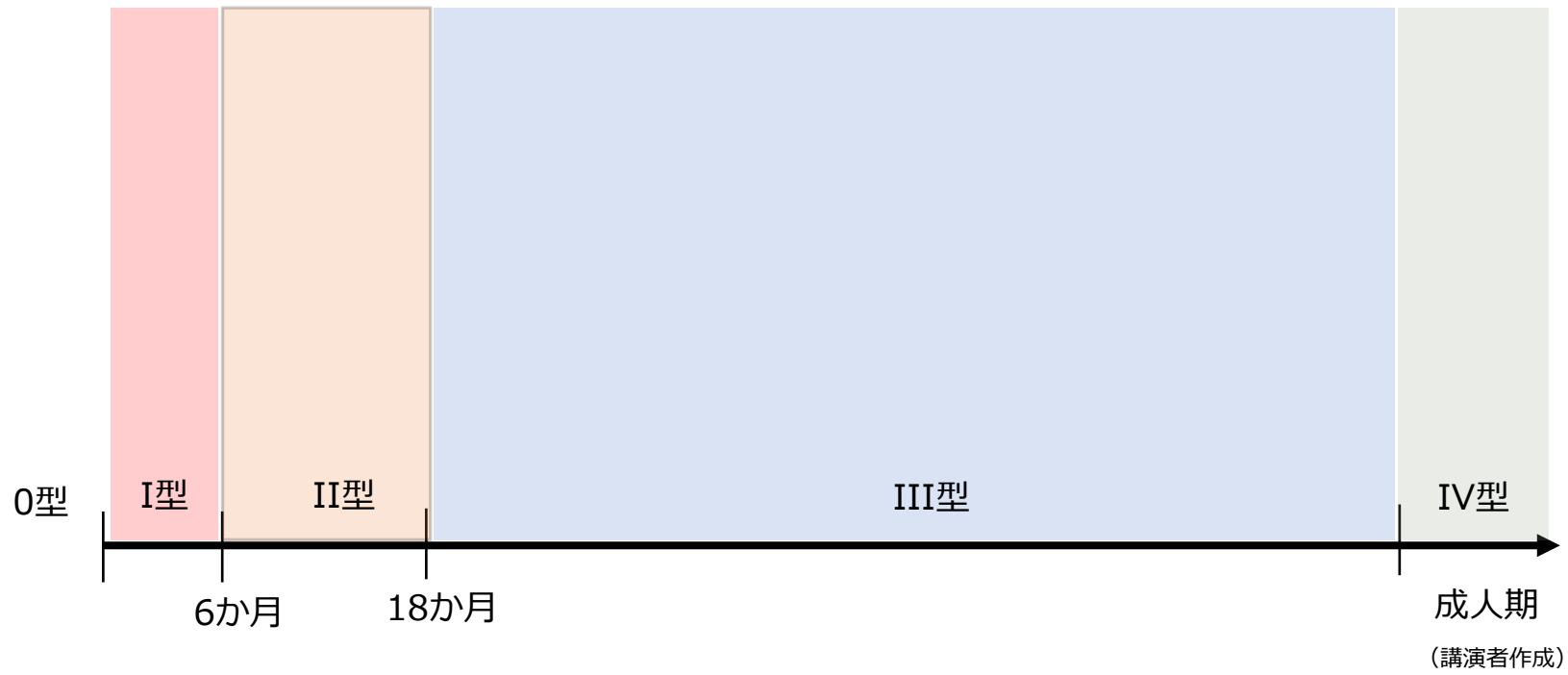
(SMA: spinal muscular atrophy)

*SMN1*遺伝子異常

常染色体劣性遺伝

脊髄前角細胞の変性により、運動ニューロンが障害
体幹、四肢の筋力低下

SMAの症状と臨床病型

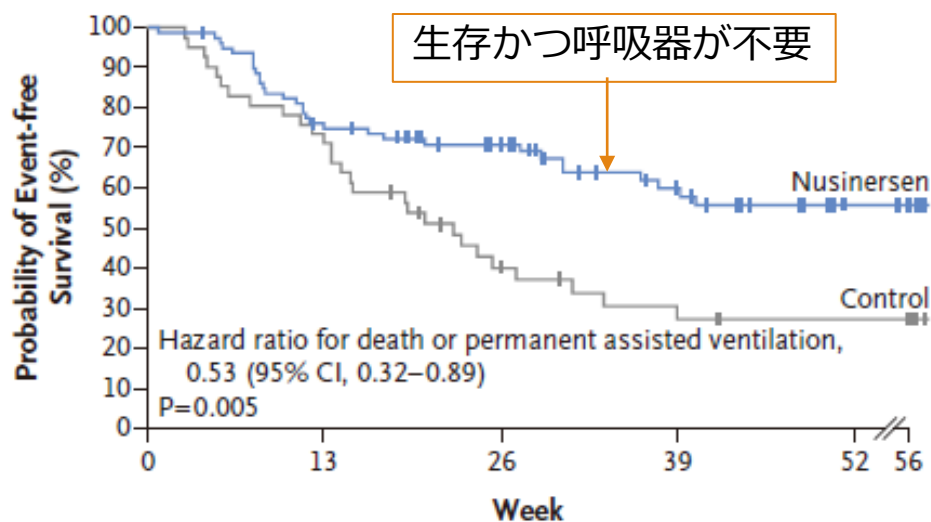


治療薬の種類

商品名 (一般名)	スピンラザ® (ヌシネルセン)	ゾルゲンスマ® (オナセムノゲンアベパルボベク)	エブリスディ® (リスジプラム)
発売年	2017	2020	2021
モダリティ	核酸治療薬	遺伝子治療薬 (ウイルスベクター製剤)	低分子化合物
投与経路	腰椎穿刺	点滴静脈	経口
用法	3~4回の初期投与のあと 4 or 6か月毎	単回	1日1回
薬価*	約9,50万円 (1瓶)	約1億6700万円 (1患者あたり)	約97万円(1瓶)

治療薬の有効性

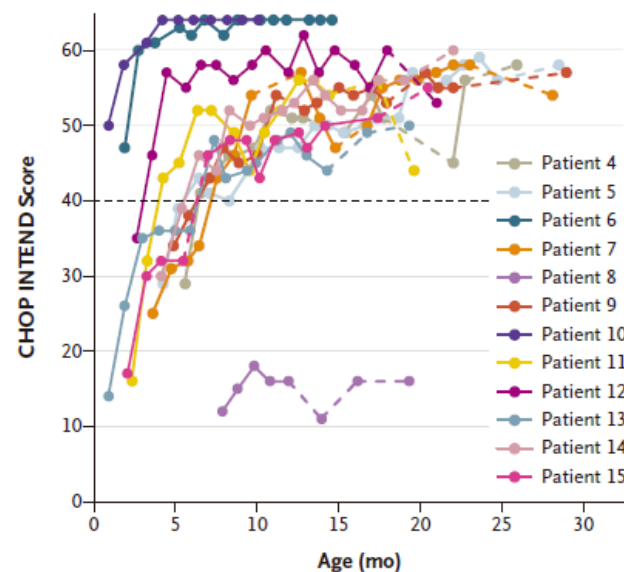
スピンラザ®



(Finkel RS, Mercuri E, et al. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-32)

ゾルゲンスマ®

運動機能スコアの上昇

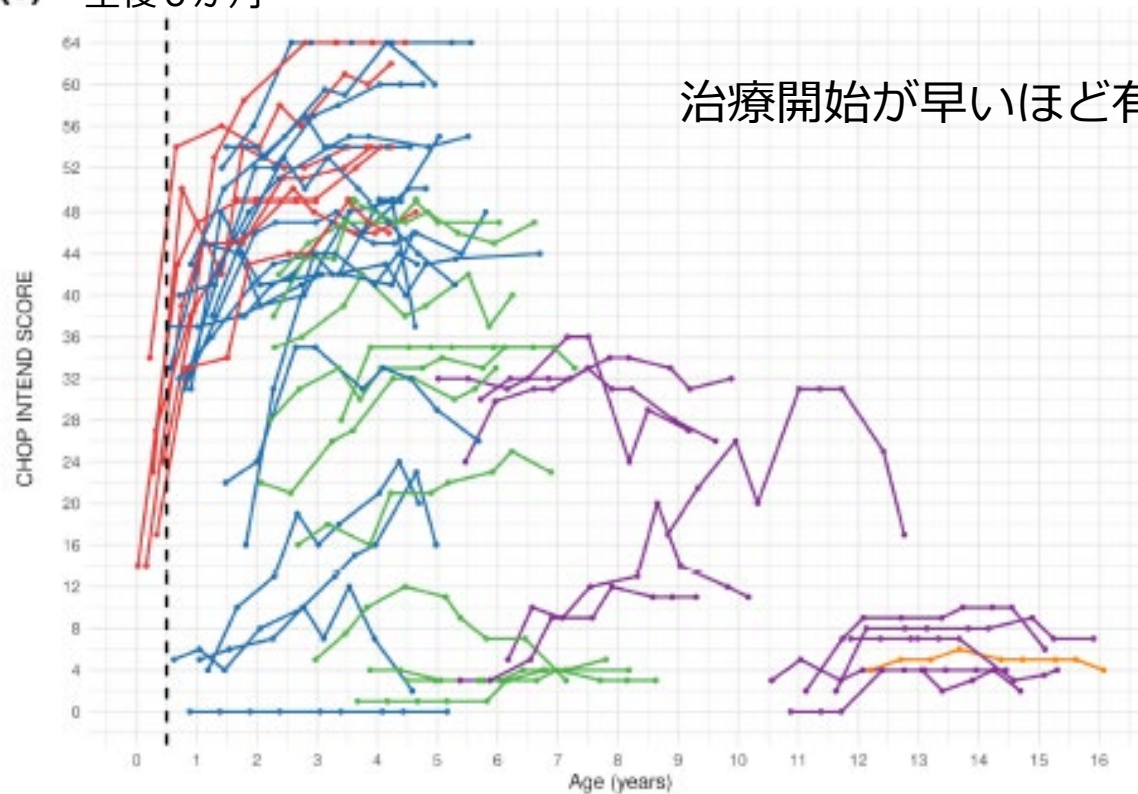


(Mendell JR, Al-Zaidy S, et al. N Engl J Med. 2017;377(18):1713-22)

新規治療薬は生命予後、QOLを改善

SMA 1型に対するヌシネルセン治療 4年間の運動機能スコアの変化

(c) 生後6か月



(Pane M, Coratti G, et al. Eur J Neurol. 2023;30:1755-63)

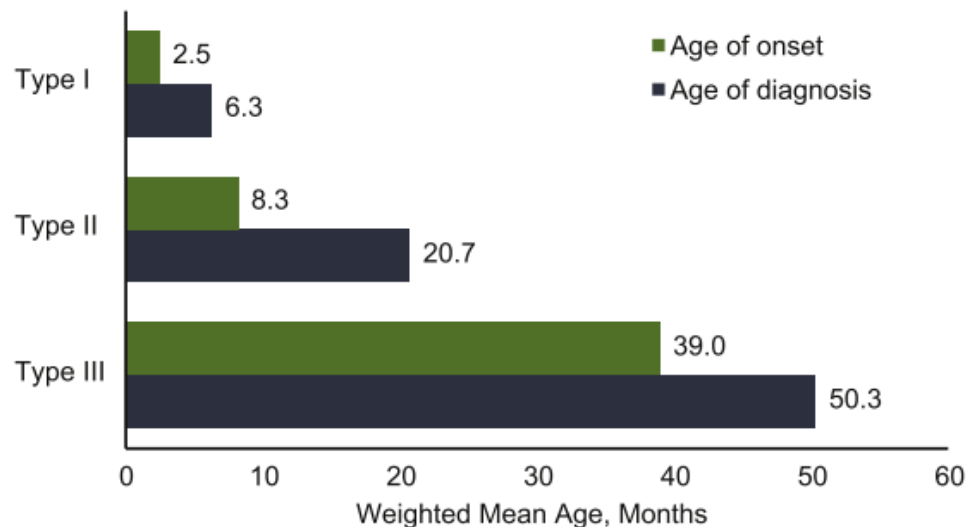
SMAは診断が遅れる＝運動発達の遅れ以外に 特異的な症状がなく診断が難しい

発症から診断の期間

3.8か月

12.4か月

11.3か月

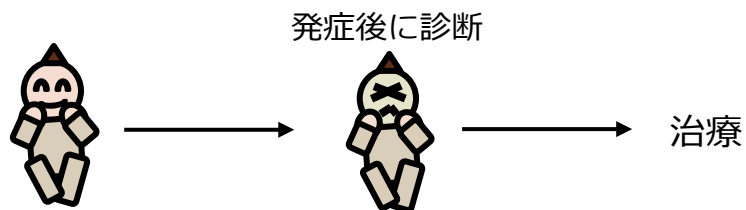


(Lin, Kalb et al. 2015)

- 知的発達症の合併がないことが多い
- 理学療法を行っても運動発達が伸びない、もしくは低下する

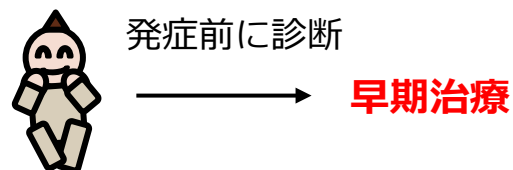
早期診断・治療を目指した取り組み 新生児マススクリーニング

従来の難病の診断・治療



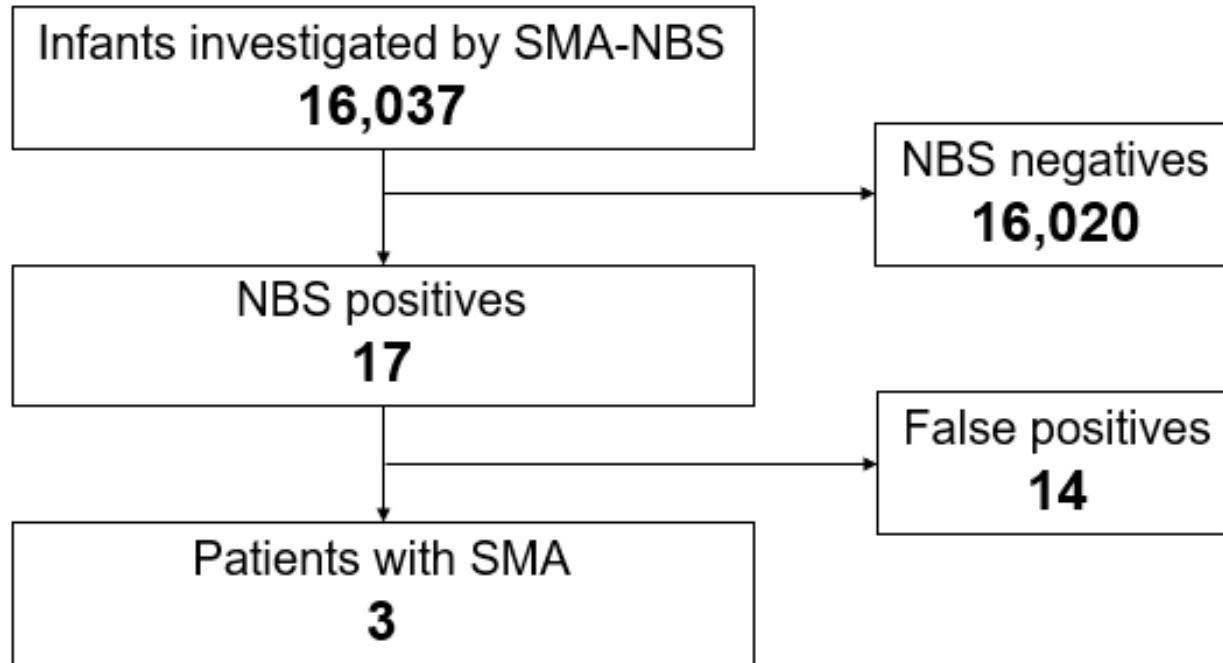
早期治療を目指した診断・治療戦略

新生児マススクリーニング



発見されたSMA患者

拡大マスクリーニングに参加した新生児



診断されたSMA患者

(Sonehara S, Awano H et al. 2023. *Genes (Basel)*, 14;12)

拡大マススクリーニング(eNBS)発見例 (発症前)

在胎41週3日、3120gで出生

生後、筋緊張低下は認めなかった

日齢18 eNBSでSMAが疑われ当院紹介受診

日齢20 SMAと確定診断(*SMN1* ホモ欠失、*SMN2* 2コピー) ⇒ I型と推測

日齢22 初回治療

(紹介する症例は臨床症例の一部を紹介するもので、全ての症例が同様な結果を示す訳ではありません)

eNBS発見例 (発症前)

在胎41週3日、3120gで出生

生後、筋緊張低下は認めなかった

日齢18 eNBSでSMAが疑われ当院紹介受診

日齢20 SMAと確定診断(*SMN1* ホモ欠失、*SMN2* 2コピー) ⇒ I型と推測

4日後

日齢22 初回治療

運動発達: 定頸 4か月、座位 8か月、独歩 14か月

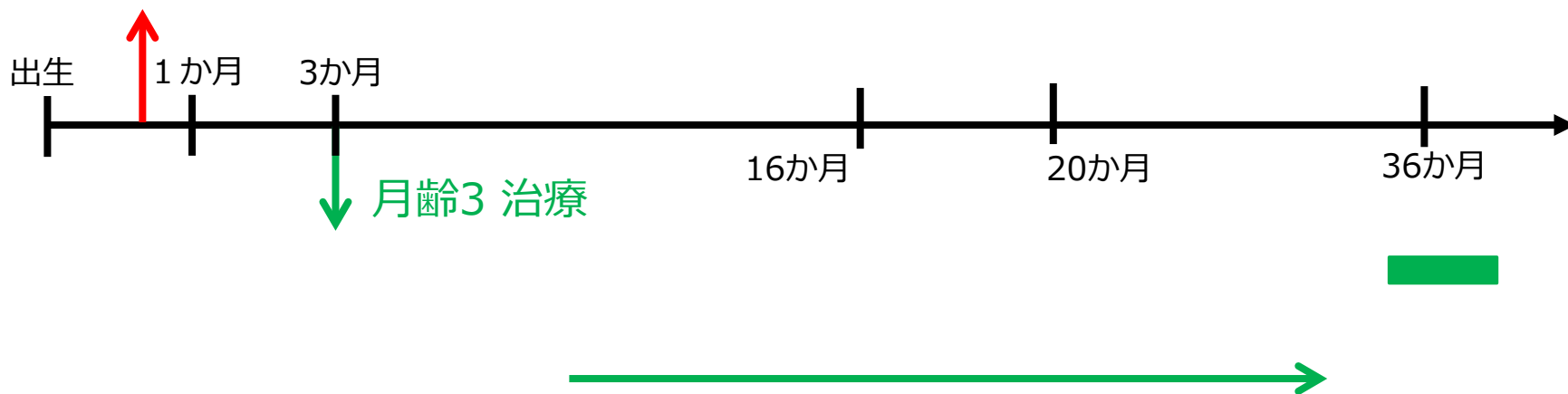
呼吸: 呼吸サポートなし

栄養: 経口摂取

(動画の使用について保護者の承諾を得ています)
(紹介する症例は臨床症例の一部を紹介するもので、全ての症例が同様な結果を示す訳ではありません)

日齢19

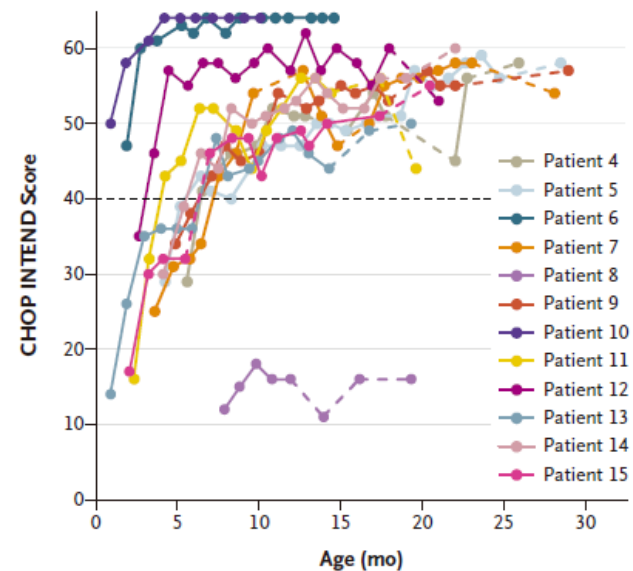
日齢22
治療



(自験例、動画の使用について、保護者の承諾を得ています)
(すべての症例が同様の経過をたどるわけではありません)

ゾルゲンスマ®治療(遺伝子補充療法)の注意点

- ・ゾルゲンスマ®は単回治療で有効性が認められているが、長期的な効果はまだ分かっていない
- ・症例によっては経過中に他の治療薬を追加した例も報告されている
- ・リハビリ経過中に運動発達の低下を認めた場合は早めに受診を



(Mendell JR, Al-Zaidy S, et al. N Engl J Med. 2017;377(18):1713-22)

SMA診断のポイント

- 重症度にばらつきがある、特異的な症状がないことから臨床症状から診断することはかなり難しい
- 知的発達症を伴わない運動発達遅滞、リハビリ開始後も運動発達が伸びないことが特徴
- 拡大マスキングの検査歴を確認し、検査済であれば否定的と考える