

第36回 小児神経筋疾患懇話会

プログラム・抄録集

テーマ：「基礎から理解する神経筋疾患治療の最前線」

【日時】 2019年8月24日(土) 13:00～17:35

【会場】 大崎ブライトコアホール
東京都品川区北品川5-5-15 大崎ブライトコア3F

【世話人代表】 山内 秀雄 埼玉医科大学

【会費】 1,000円

※日本小児神経学会専門医研修として出席2単位が認められています



【共催】 小児神経筋疾患懇話会 / エーザイ株式会社

【担当連絡先】 エーザイ(株) 脳・中枢神経領域担当：益田 宜忠
TEL 03-5228-7120 FAX 03-5228-7262

※当日は、茶菓をご用意しております。(国公立等のご施設にご所属の先生方におかれましては、事前にご所属施設の規則等をご確認の上、ご対応いただきますようお願い申し上げます。)

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

抗てんかん剤

薬価基準収載

 **イノベロン**® 錠 100mg
錠 200mg

〈ルフィナミド製剤〉

Inovelon®

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

INO1410M01

第36回 小児神経筋疾患懇話会

2019年8月24日(土) 13:00~17:35
大崎ブライトコアホール 3階

テーマ:「基礎から理解する神経筋疾患治療の最前線」

13:00~13:05

開会の辞

埼玉医科大学小児科 教授

山内 秀雄

13:05~14:05

第1部「教育講演」

座長: 埼玉医科大学小児科 教授

山内 秀雄

小児炎症性末梢神経疾患の診断と治療

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師

藤井 克則

…………… 休憩 14:05~14:15 ……………

14:15~15:15

第2部「教育講演」

座長: 宮城県立こども病院 神経科
主任科長・副院長

萩野谷 和裕

小児期発症重症筋無力症の治療を考える

— ガイドラインのmissing parts

東京女子医科大学医学部 小児科 准教授

石垣 景子

…………… 休憩 15:15~15:25 ……………

15 : 25～ 16 : 25

第3部「推薦演題」

座長：藤田医科大学 臨床遺伝科 准教授

池田 真理子

(15 : 25～ 15 : 40)

1. Clinicopathology of muscle-specific Dag1 knockout mice and effects of systemic transduction with AAV

Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Physiology and Biophysics, Department of Neurology,
University of Iowa Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine
Department of Pediatrics, Mie University Graduate School of Medicine

米川 貴博

(15 : 40～ 15 : 55)

2. 脊髄性筋萎縮症2、3型におけるnusinersenの安全性と効果：Real world dataの検証

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

本橋 裕子

(15 : 55～ 16 : 10)

3. 福山型先天性筋ジストロフィー患者に対するステロイド療法の有効性

東京女子医科大学医学部 小児科

村上 てるみ

(16 : 10～ 16 : 25)

4. 脊髄性筋萎縮症の尿中タイチン濃度は健常人に比べて高値である

神戸大学医学部附属病院 親と子の心療部 講師

粟野 宏之

16 : 25～ 17 : 25

第 4 部「特別講演」

座長：東京女子医科大学 名誉教授 大澤 眞木子

Therapeutic Era of Spinal Muscular Atrophy: Opportunities and Challenges

Professor & Dean, Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Yuh-Jyh Jong (鐘 育志)

17 : 25～ 17 : 30

第 37 回小児神経筋疾患懇話会のご案内

17 : 30～ 17 : 35

閉会の辞

埼玉医科大学 小児科 教授 山内 秀雄

抄 録

第1部「教育講演」

小児炎症性末梢神経疾患の診断と治療

藤井 克則

千葉大学大学院 医学研究院小児病態学 講師

【要旨】

小児の末梢神経疾患は電気生理診断の難しさもあり、苦手とする小児神経科医も多い。しかし治療法が確立されているものもあり、正しく診断し迅速に治療を行うことが求められる。小児の炎症性末梢神経疾患は末梢神経組織に免疫学的機序により脱髄ないし軸索損傷を来す疾患であり、Guillain-Barré症候群(GBS)と慢性炎症性脱髄性根ニューロパチー(Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: CIDP)がある。いずれも有名だが頻度はそれぞれ10万人人口あたり0.6-1.6および0.4人と比較的低く、臨床上経験することが少ない疾患である。

GBSは急性单相性の運動・感覚障害を呈する免疫性末梢神経疾患であり、末梢神経の脱髄を主体とする急性炎症性脱髄性多発根神経炎(AIDP)、軸索変性が主体の急性運動性軸索型神経炎(AMAN)、運動神経軸索の変性に感覚も障害される急性運動感覚性軸索型神経炎(AMSAN)の3型に分類される。病因は抗糖脂質抗体がAMANで検出され意義が確立している一方、AIDPやAMSANではほとんど検出されず病因は不明である。治療は経静脈的免疫グロブリン療法と血液浄化療法が同等の価値があるとされている。

CIDPは慢性進行性ないし再発寛解性の、左右対称性に運動感覚障害を呈する脱髄性疾患である。発症時は亜急性の経過をとることがありGBSとの区別が困難だが、2か月以上かけて進行し、寛解と増悪を反復し慢性経過をとることで診断される。ファーストライン治療は経静脈的免疫グロブリン療法、副腎皮質ステロイド、血液浄化療法であり、これらの治療で反応不良な場合や、副作用等で治療継続が困難な場合に免疫抑制薬等の補足的治療を検討する。小児期のCIDPはしばしば再発し治療方針に苦慮することが少なくない。

本講演ではこれら疾患の診断の要点をビジュアルに提示するとともに、後遺障害を来さないための診断のTipsとPitfallについても解説し、明日からの小児神経診療に役立てていただければ幸いである。

第2部「教育講演」

小児期発症重症筋無力症の治療を考える — ガイドラインのmissing parts

石垣 景子

東京女子医科大学 医学部 小児科 准教授

小児期発症重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)は、病態は成人発症と変わらないが、眼筋型、非胸腺種例、抗体陰性例が多く、成人と比較し自然寛解率が高いなどの特徴がある。2014年にMGガイドラインを発刊したが、小児単独の研究報告がほとんどなく、エキスパートオピニオンが主体となった。現在、ガイドラインは改定作業に入っているが、問題点のひとつは、成人の治療方針との乖離と考える。成人の目標が「経口プレドニゾン5mg/日以下でminimal manifestationsレベル」を謳っているのに対し、小児でのステロイド投与は体重換算であるため、高用量投与が基本になる。その最大の原因は、いずれの免疫抑制薬も小児の保険適用がないことがあげられる。特に思春期例では、成人か小児の方針かで大きく異なることから、本講演では、現場での現行のガイドライン使用の問題点について検討したい。

第3部「推薦演題」

1. Clinicopathology of muscle-specific *Dag1* knockout mice and effects of systemic transduction with AAV

Takahiro Yonekawa^{1,2)}, Sara El-Hattab¹⁾, Kevin P. Campbell¹⁾

¹⁾ Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Physiology and Biophysics, Department of Neurology, University of Iowa Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Iowa City, IA 52242 USA

²⁾ Department of Pediatrics, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie Japan

Abstract

Aim: To characterize clinicopathologic features of muscle-specific dystroglycan (*Dag1*) knock-out (KO) mice and to test effects of systemic transduction with AAV2/9CMV*Dag1* (AAV*Dag1*) on development of muscle phenotypes.

Methods: Muscle-specific *Dag1* KO mouse models were generated by breeding floxed *Dag1* mice to those expressing Cre recombinase controlled by the *Myf5* (*Myf5-Dag1* KO) or muscle creatine kinase (*MCK-Dag1* KO) promoters. AAV*Dag1* was systemically administered to *Myf5-Dag1* KO pups and growth, grip strength, spontaneous locomotion activity, and serum CK levels were assessed at 4, 8, 12, 16, and 20 weeks of age. Skeletal muscle pathology, biochemistry, and immunohistochemistry were also evaluated at the end point.

Results: *MCK-Dag1* KO mice showed a mild muscle phenotype and maintained regenerative capacity. In contrast, *Myf5-Dag1* KO mice displayed growth retardation and severe muscle weakness with consistently elevated CK levels that declined with age. In addition, end-stage pathology was observed in quadriceps and diaphragm muscles and expression of α - and β -dystroglycan (DG) was decreased to very low levels. Systemic delivery of AAV*Dag1* restored DG expression and was followed by significant improvement in muscle weakness and pathology at 20 weeks of age.

Conclusions: *Myf5-Dag1* KO mice exhibit clinicopathologic features compatible with congenital forms of α -dystroglycanopathies, however administration of AAV*Dag1* prevented the development of pathologic muscle phenotypes.

米川 貴博

2002年 3月 三重大学医学部医学科卒業

2002年 5月～2009年 3月

三重県下の病院で小児科医として勤務

2009年 4月 国立精神神経医療研究センター病院小児神経科 (レジデント)

2011年 4月 山梨大学大学院医学工学総合教育部博士課程入学

2012年 4月 国立精神神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 (流動研究員)

2014年 3月 山梨大学大学院医学工学総合教育部博士課程卒業 (博士 (医学))

2014年 11月 Howard Hughes Medical Institute、アイオワ大学 (博士後研究員)

2018年 7月 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座小児科学分野 (助教)

第3部「推薦演題」

2. 脊髄性筋萎縮症2、3型におけるnusinersenの安全性と効果: Real world dataの検証

Safety and effectiveness of nusinersen in SMA type 2 and 3: Assessment of the real world data

本橋 裕子¹⁾、矢島 寛之²⁾、石山 昭彦¹⁾、竹下 絵里¹⁾、小林 庸子²⁾、
小牧 宏文¹⁾、佐々木 征行¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション部

【背景】 Nusinersenは治験において脊髄性筋萎縮症(SMA) 2、3型に対する安全性と有効性が証明されている。ところが、この治験はある一定の参加条件を満たした患者のみを対象としており、特にnusinersenの治験では比較的合併症が軽い一部のSMA患者を対象としている。それゆえ、治験で得られた安全性や効果が実臨床においても期待できるかはまだ未確立である。

【目的】 Nusinersenの安全性と効果を、日本の実臨床現場、すなわちreal worldから得られたデータに基づいて検証する。

【方法】 国立精神・神経医療研究センターにてnusinersen投与を受けたSMA 2、3型患者において、運動機能評価指標であるHammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE)のデータを後方視的に収集した。HFMSSEスコアが3ポイント以上の上昇で、効果有りとして判定した。

【結果】 13名の患者(2型7名、3型6名)がnusinersen投与中であり、治療開始からの期間は平均348.5日(111 - 468日)であった。平均年齢は9.3歳(2.1 - 18.2歳)、HFMSSEスコアの平均は26(20)であり、過去に歩行を獲得したことがある患者は69%を占めた。経管栄養利用者は0%で、非侵襲的陽圧換気療法利用者は2名であった。平均cobb角は31度(2 - 118度)で高度側弯患者もおり、1名は側弯に対して外科的治療を実施されていた。初回投与時と最終投与時で評価したHFMSSEに基づいてその変化量を検討したところ、明らかに有効であった患者7名と効果が明瞭ではない患者6名が存在した。各群の臨床背景を比較した結果、統計学的有意差は見出せなかったが、明らかな有効性を示した群は、1)投与開始時年齢が低く、2)SMA 3型患者が多い、3)開始時HFMSSEスコアが高い、4)軽度の側弯である可能性が示唆された。安全性については52髄腔穿刺中8回で軽度の有害事象(15%)が見られた。

【考察】 Real worldにおいてもnusinersenは有効かつ安全である可能性が示された一方、一部の患者ではその効果が不明瞭であった。引続きデータを集積し、治療効果へ与える要因を検討していく必要がある。

本橋 裕子

2000年 横浜市立大学医学部卒業

同年 国立国際医療研究センター小児科

2005年 心身障害児総合医療療育センター小児科

2007年 国立精神・神経医療研究センター小児神経科レジデント

2010年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部

2011年 Boston Children's Hospital, Division of Genetics

2012年 University of Minnesota, Medical School, Department of Neurology

2014年 国立精神・神経医療研究センター小児神経科

第3部「推薦演題」

3. 福山型先天性筋ジストロフィー患者に対するステロイド療法の有効性

Efficacy of corticosteroids therapy for Fukuyama congenital muscular dystrophy

村上 てるみ^{1) 2)}、佐藤 孝俊¹⁾、安達 みちる³⁾、石黒 久美子¹⁾、
七字 美延¹⁾、永田 智¹⁾、石垣 景子¹⁾

1) 東京女子医科大学小児科

2) 国立病院機構東埼玉病院神経内科

3) 東京女子医科大学リハビリテーション科

【目的】ステロイド療法が、Duchenne型筋ジストロフィーの運動機能を短期的に改善させる効果については既にエビデンスが報告されている。福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)については、歩行可能なFCMDに対するステロイド有効例、FCMDのウイルス感染後の急激な筋力低下にステロイドが有効であったことは報告されているが、ステロイド療法がFCMDの運動機能を維持するというエビデンスは確立していない。FCMDに対するステロイド療法の有効性が確立すれば患者のQOLが向上するものと考え、FCMDに対するステロイド治療の有効性について検討した。

【方法】当院通院中の遺伝学的に確定診断されているFCMDのうち、粗大運動能力尺度(GMFM)の総合点が低下し臨床的に運動機能の低下を認めた3～10歳の患者で且つ、ステロイド療法に対する同意が得られた患者を対象とした。

プレドニン0.5mg/kg/日隔日投与から開始し1mg/kg/日隔日投与まで増量を行った。内服開始6か月後、GMFMにて運動機能を評価した。ステロイド療法開始前後でGMFMの各領域%点数合計点が改善したかをウイルコクソンの符号付順位検定(有意水準0.05以下)を行い検討した。(東京女子医科大学倫理委員会承認番号160104)

【結果】対象患者は10名で、FKTN遺伝子3kb挿入変異homo接合体を9名に、hetero接合体を1名に認めた。ステロイド療法開始年齢は 7.29 ± 2.23 歳(4.34～10.93)だった。ステロイド療法開始前後のGMFM各領域%点数合計点の差の平均は 6.15 ± 5.36 (0.2～14.0)だった。ウイルコクソンの符号付順位検定(有意水準0.05以下)の結果、 p 値=0.005でステロイド療法開始前後でGMFMの各領域%点数合計点に有意な差を認めた。

【結論】ステロイド療法により進行期のFCMD患者の運動機能が維持・改善することが示唆された。

村上 てるみ

2001年3月 東京女子医科大学医学部医学科卒業

2004年4月～2006年8月
国立精神・神経センター(現・国立精神・
神経医療研究センター)神経研究所 疾病
研究第一部 研究生

2007年3月 東京女子医科大学大学院医学研究科 医学
博士課程修了

2007年4月～現在 東京女子医科大学小児科 助教

2011年4月～現在
国立精神・神経センター(現・国立
精神・神経医療研究センター)神経
研究所 疾病研究第一部 客員研究
員

2016年7月～現在 国立病院機構東埼玉病院神経内科

第3部「推薦演題」

4. 脊髄性筋萎縮症の尿中タイチン濃度は健常人に比べて高値である

The level of urinary titin of SMA patients is higher than that of healthy control

粟野 宏之¹⁾、永井 正志¹⁾、坊 亮輔¹⁾、白川 卓²⁾、丸山 順裕³⁾、
西尾 久英²⁾、松尾 雅文²⁾

1) 神戸大学大学院医学研究科小児科学

2) 神戸学院大学総合リハビリテーション学部

3) 株式会社免疫生物研究所

【はじめに】タイチンはヒトで最も大きい蛋白であり、骨格筋の筋節において分子バネの役割を果たしている。我々は、尿中のタイチン分解断片が筋ジストロフィーの筋崩壊のマーカーであることを報告してきた。脊髄性筋萎縮症(SMA)は遺伝性の神経原性筋萎縮症で筋ジストロフィーとは全く原因を異にする。今回、SMAにおいても尿中タイチンが高値であるという結果を得たので報告する。

【方法】神戸大学附属病院に通院中のSMA患者13(1型4人、2型7人、3型2人；1-19歳)人から13検体、健常小児16人(4-16歳)から16検体の尿を採取した。診断は遺伝学的検査によりなされた。尿中タイチンを、ELISA法(株式会社免疫生物研究所)を用いて測定した。尿中クレアチンを測定し、尿中タイチン濃度はpmol/mg Crで表した。また血清クレアチンキナーゼ(CK)との相関を検討した。 $p<0.05$ を統計学的有意差とした。

【結果】尿中タイチン濃度の中央値(最小-最大)はSMAで18.3pmol/mg Cr(1.4-78.2)、健常人で1.1pmol/mg Cr(0.2-3.4)であり、SMA患者の尿中タイチン濃度は健常小児より高値であった($p<0.01$)。尿中タイチン値は85%で健常小児より高値であった。臨床型別の濃度の中央値は1型で15.0 pmol/mg Cr、2型で19.3pmol/mg Cr、3型で15.2pmol/mg Crと群間に差はなかった。SMAではCK値はすべて基準値内または以下であったが、尿中タイチン濃度は血清CK値と正の相関を認めた($p<0.01$)。

【考察】SMA患者で筋崩壊が活発であることが明らかとなった。CKが高値でない患者でも尿中タイチンは高値となり、尿中タイチンがSMAの診断に有用なバイオマーカーと考えられた。

粟野 宏之

2003年3月	福島県立医科大学卒業	2012年11月	Carolinas Medical Center, Muscular Dystrophy Research, (米国、ノースカロライナ州)、
2003年5月	神戸大学小児科入局、神戸大学附属病院 研修医		Postdoctoral Fellow
2004年5月	加古川中央市民病院 小児科 医員		
2006年4月	神戸大学医学部附属病院 小児科学分野 医員	2014年11月	神戸大学医学部附属病院 小児科 助教
	神戸大学大学院医学研究科(博士課程) 入学	2015年4月	神戸大学医学部附属病院 小児科 助教
2008年3月	国立病院機構八雲病院 小児科 医員		外来医長(3年間)
2008年4月	神戸大学医学部附属病院 小児科学分野 医員	2017年4月	神戸大学医学部附属病院 小児科 助教、 病棟医長
2009年4月	神戸大学医学部附属病院 小児科学分野 特定助教	2018年9月	神戸大学医学部附属病院 親と子の心療部 講師、病棟医長(-2019.3) 遺伝子診療部副 部長
2010年4月	神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野 こども急性疾患学部門 特命助教		

第 4 部「特別講演」

Therapeutic Era of Spinal Muscular Atrophy: Opportunities and Challenges

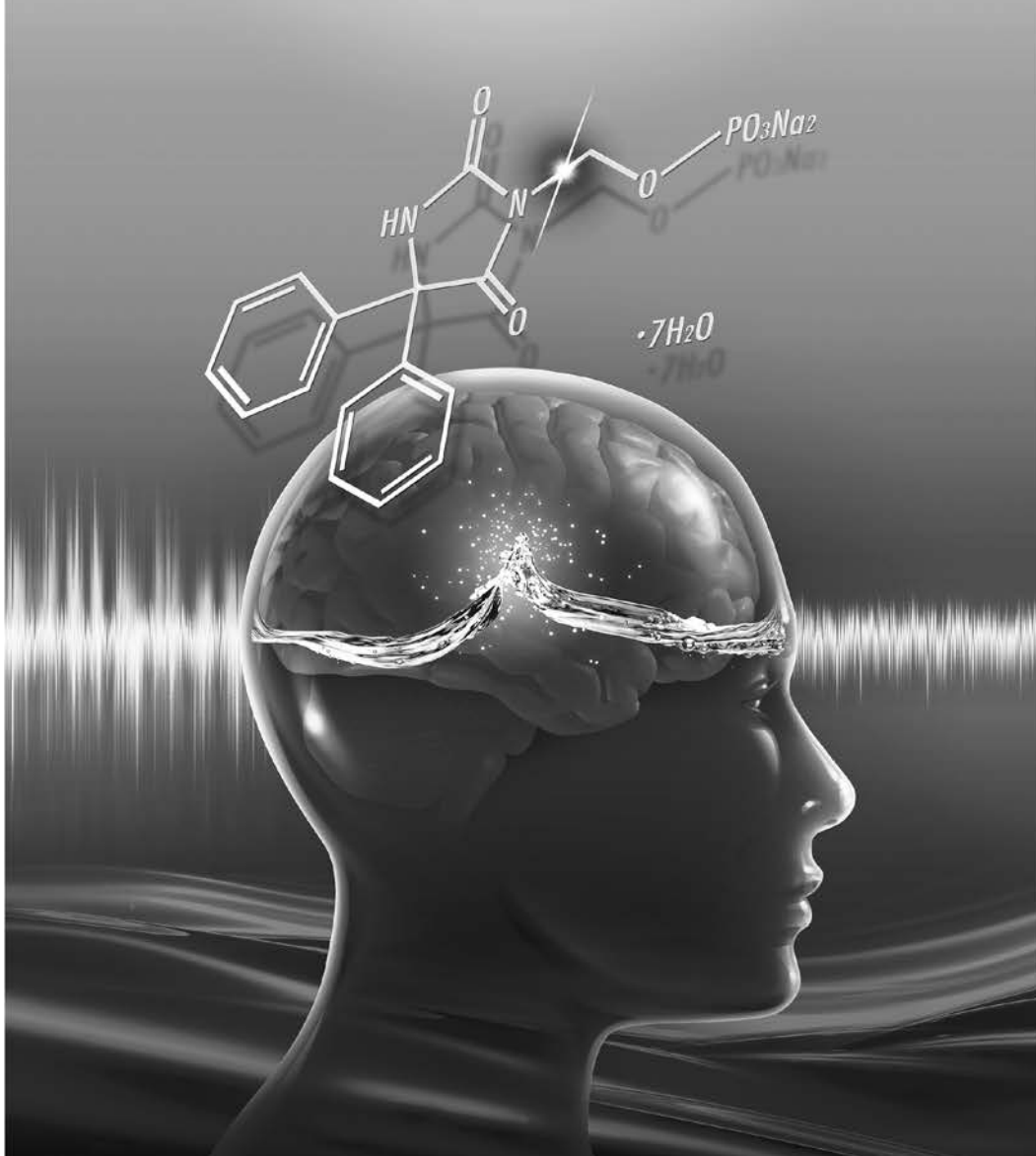
Yuh-Jyh Jong (鐘 育志)

Professor & Dean, Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Spinal muscle atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disease caused by mutations in survival of motor neuron (SMN1) gene that results in loss of SMN protein. To date, SMA is the leading genetic cause of infant mortality in the world. SMA is manifested as generalized hypotonia and muscle weakness, classified as type 1, 2, 3, and 4 by the age of onset and maximum motor function achieved. Infants, whose onset before 6 months are unable to sit unsupported (type 1) have the highest severity, and mostly die before 2 years.

Until recently FDA has approved nusinersen, an antisense oligonucleotide designed to target an hnRNP-A1/A2-dependent splicing silencer (ISS-N1) in intron 7 of the SMN pre-mRNA, the first treatment drug for children and adults with SMA in US (December, 2016). Successful clinical trials with nusinersen and gene-replacement therapy produced statistically significant increases in the motor function of infants and older children (NEJM 2017;377:1713-22 & 377:1723-32, and 2018;378:625-35). However, careful analysis of SMA animal models and patients has revealed some limitations that need to be taken very seriously, including a limited time-window for successful therapy delivery, making newborn screening (NBS) of SMA is mandatory.

In this presentation, we will outline the updated SMA treatment strategies, NBS that are currently developing in evolving SMA standard of care, and existing gaps in SMA therapeutic era.



劇薬 処方箋医薬品^注

抗けいれん剤

薬価基準収載

ホストイン[®] 静注750mg

ホスフェニトインナトリウム注射液 Fostoin[®] 750mg for Injection

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24



販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)



習慣性医薬品：注意－習慣性あり
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗てんかん剤

薬価基準収載

ファイコンパ®錠 2mg
錠 4mg

Fycompa®〈ペランパネル水和物製剤〉

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：
エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497
9～18時（土、日、祝日 9～17時）

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

FYC1705M01