

第35回 小児神経筋疾患懇話会

プログラム・抄録集

テーマ：「神経筋疾患の過去・現在・未来」

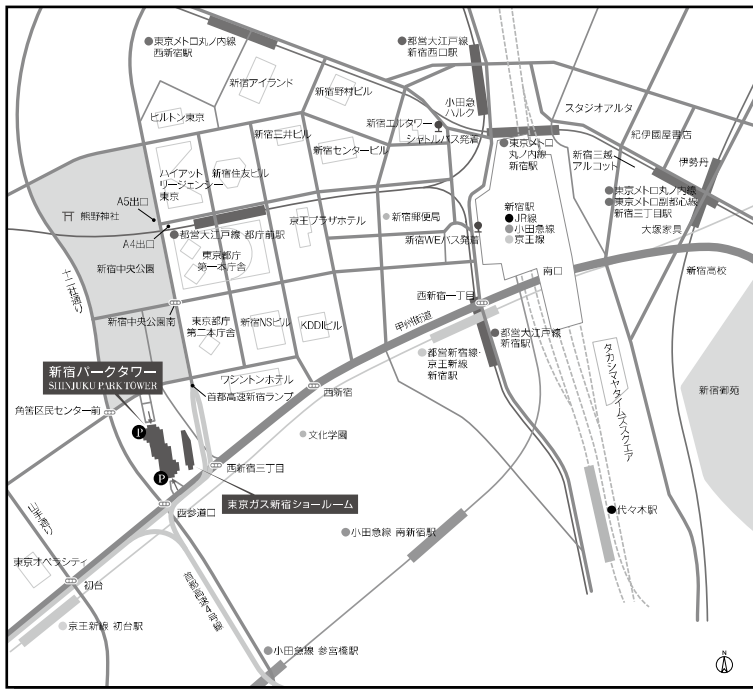
【日時】平成30年8月25日(土) 13:00～17:35

【会場】エーザイ株式会社 東京コミュニケーションオフィス
東京都新宿区西新宿3-7-1 新宿パークタワー 23階

【世話人代表】小牧 宏文 国立精神・神経医療研究センター

【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 ブランド担当：千々岩 雅子
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35回 小児神経筋疾患懇話会

平成30年8月25日(土) 13:00~17:35
エーザイ株式会社 東京コミュニケーションオフィス23階 会議室03

テーマ：「神経筋疾患の過去・現在・未来」

13:00~13:05

開会の辞

国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター長 小牧 宏文

13:05~14:05

第1部「教育講演」

座長：国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター長 小牧 宏文

筋ジストロフィーの診断・診療から学んだこと

国立精神・神経医療研究センター病院 名誉院長
埜中 征哉

…………… 休憩 14:05~14:15 ……………

14:15~15:15

第2部「教育講演」

座長：東京女子医科大学医学部 小児科 講師 石垣 景子

神経筋性脊柱変形に対する手術的治療の実際と問題点

北里大学医学部 整形外科学 主任教授
高相 晶士

…………… 休憩 15:15~15:25 ……………

15 : 25 ~ 16 : 25

第 3 部「推薦演題」

* 第 60 回日本小児神経学会 (平成 30 年, 千葉) にて発表

座長 : 浜松医科大学 小児科 准教授

福田 冬季子

(15 : 25 ~ 15 : 40)

1. 単線維筋電図を実施した小児 5 例の報告

A report of five children cases performed single fiber electromyography.

生涯医療クリニックさっぽろ

川村 健太郎

(15 : 40 ~ 15 : 55)

2. Duchenne型筋ジストロフィー患者を対象としたTAS-205 第I相単回・反復投与試験

A Phase I, single- and repeated-dose study of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

竹下 絵里

(15 : 55 ~ 16 : 10)

3. 四国における乳児型脊髄性筋萎縮症の発生率の調査

愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能領域 小児科学講座

岡本 健太郎

(16 : 10 ~ 16 : 25)

4. 脊髄性筋萎縮症患者のSMN蛋白質はいつから不足するのか?

神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野 こども総合療育学部門

西村 範行

16：25～17：25

第4部「教育講演」

座長：東京医科大学 病態生理学分野 主任教授

林 由起子

筋ジストロフィーに対する遺伝子細胞治療

日本医科大学 生化学・分子生物学(分子遺伝学) 大学院教授

岡田 尚巳

17：25～17：30

第36回小児神経筋疾患懇話会のご案内

17：30～17：35

閉会の辞

国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター長

小牧 宏文

抄 録

第1部「教育講演」

筋ジストロフィーの診断・診療から学んだこと

埜中 征哉

国立精神・神経医療研究センター病院 名誉院長

はじめに

私が熊本大学医学部を卒業したのは昭和39年。昭和44年に最初に就職したのが国立西別府病院であった。ある日恩師三吉野産治先生が一枚の写真を見せてくださった。デュシェンヌ型のお子さんで座敷牢に閉じ込められていた。やせ細り、関節は拘縮し、著明な側彎があった。その頃は病気に対する偏見が強かったのである。国は全ての子に教育と医療をとの方針で、全国27カ所の療養所に筋ジストロフィー病棟を設置した。子ども達は親許をはなれ、病棟に入り、病院内に設置された養護学校に通学するようになった。

ほぼ同時に筋ジストロフィー研究班が設置され、筋ジストロフィー研究に関心が集まるようになった。

筋ジストロフィー研究事始め

入院した子どもの多くはデュシェンヌ型であったが、分からない病気も多く、早速筋生検を始めた。全員局所麻酔である。随分痛い思いをさせたところどころが痛む。できた標本も人工胎産物が多く、筋線維に穴があき、多くのセントラルコア病ができた。

固定法の工夫、染色法の工夫

ちょっとした工夫(標本を冷却固定液の中で細かく動かす)、染色液のpHを変えるなどして次第に満足がいく標本ができるようになった。きれいな標本ができるようになると、学会にも出して恥ずかしくないようになり、また検索依頼が他施設からくるようになってきた。検索させていただいた検体は-80度で保管し、今や20,000を超え、遺伝カウンセリング、研究用に使用されている。治療研究にも大いに役立てて欲しいと願っている。

第2部「教育講演」

神経筋性脊柱変形に対する手術的治療の実際と問題点

高相 晶士

北里大学医学部 整形外科学 主任教授

神経筋性疾患(NMD)は高い確率で整形外科疾患を伴う。なかでも脊柱変形は患者のQOLとADL、そして時に生命も脅かす疾患となりうる。長きにわたりわが国では疾患の不理解と整形外科医のある意味無知、そして時に小児科医や神経内科医の理解不足により脊柱変形治療は適切に行われずにいたのが現状であった。

しかし、近年では適切な理解もが浸透しはじめ、適切な時期と適切な脊柱変形の程度で、また小児科医や神経内科医の患者への適切な説明の後に整形外科医に手術を勧めていただける傾向ができてきた。

手術の対象はドゥシャンヌ型、福山型、ウルリッヒ型のそれぞれの筋ジストロフィーが多く、その疾患の存在割合に応じて手術件数は多い。神経疾患はSMAが圧倒的に多い。

NMDといえども疾患にはそれぞれ特徴があり、手術においても注意点は異なる。また、目的も異なる。多くは歩行困難、もしくは歩行不能であるので未来永劫の車椅子での快適なQOL獲得のために手術を行っている。歩行可能な患者には歩行を容易にする目的と呼吸能力の維持を目標とする。

手術は決して容易ではない。インプラントという金属を用い、インストゥルメンテーション手術を行う。骨移植を行い脊椎を固定する。

われわれの経験では、現在のところ大きな合併症は呼吸器について生じたものの数件であったが、死亡につながるものはない。海外の文献では心臓、呼吸器にまつわる死亡例も多数報告されている。

本講演では、脊柱変形の実際の治療と手技、得られるもの失うもの、患者満足について講演し、説明したい。

第3部「推薦演題」

1. 単線維筋電図を実施した小児5例の報告

A report of five children cases performed single fiber electromyography.

川村 健太郎^{1, 2}、山本 晃代²、土田 晃輔²、福村 忍²、
今井 富裕³、堤 裕幸²

¹生涯医療クリニックさっぽろ、²札幌医科大学医学部小児科、³札幌医科大学保健医療学部

【背景】単線維筋電図(SFEMG)は単一筋線維の発火に伴う時間的ゆらぎ“jitter”を計測し、神経筋接合部機能を評価する。高い感度が特徴だが、広く普及しているとは言えず、小児での報告は少ない。

【症例1】13歳男児。日内変動のある複視が出現し、重症筋無力症(MG)を疑ったが、抗AChR抗体と抗MuSK抗体は陰性で、反復刺激試験でもabnormal decrementは認めなかった。しかし、4ヶ月後から左上肢の筋力低下を伴い、SFEMGを実施したところjitterの増大を認め、MGと診断した。ステロイドが有効で、症状は改善した。

【症例2】7歳女児。生下時より全身の筋力低下を指摘され、運動発達遅滞を認めた。神経伝導検査は正常で、筋生検でも異常所見はなかった。SFEMGを試みたところ、痛みのため2ペアのみの記録であったが、1ペアでblockingを認めた。テンシロン試験でも歩容が改善し、先天性筋無力症候群(CMS)として、プロカテロールを投与したところ症状改善を認めた。

【症例3】12歳男児。登校中に左眼瞼下垂が出現した。自己抗体は陰性。アイスパック試験やテンシロン試験で症状改善を認めたためMGと考えたが、SFEMGではjitter増大を認めず否定した。無治療で症状は消失した。

【症例4】13歳女児。日内変動のある左眼瞼が重たくなる感覚が出現した。自己抗体は陰性。SFEMGでjitter増大を認めず、MGを否定した。その後、症状は改善した。

【症例5】6歳女児。母がMGで加療中。夕方に横になりがちだったり、転びやすくなるなどの症状を認めていた。自己抗体は陰性。SFEMGでjitter増大を認めず、児のMGは否定した。

【考察】自己抗体陰性のMGやCMSでは診断に苦慮することも多い。SFEMGは、高い感度で客観的に神経筋接合部機能を評価出来、確定診断および疾患の否定に有用であった。7歳女児では痛みのため十分な検査とならなかったが、その他の所見と併せて診断に至った。

【結語】SFEMGは神経筋接合部障害の診断に有用であり、小児領域でも普及が望まれる。

川村 健太郎

2006年 札幌医科大学医学部 卒業
2006年 札幌医科大学附属病院 初期臨床研修医
2007年 苫小牧市立病院 初期臨床研修医
2008年 苫小牧市立病院 小児科
2010年 市立室蘭総合病院 小児科
2011年 製鉄記念室蘭病院 小児科
2012年 浦河赤十字総合病院 小児科
2013年 札幌医科大学附属病院 小児科 神経グループ
2015年 生涯医療クリニックさっぽろ
2017年 札幌医科大学附属病院 小児科 神経グループ
2018年 生涯医療クリニックさっぽろ

第3部「推薦演題」

2. Duchenne型筋ジストロフィー患者を対象とした TAS-205第I相単回・反復投与試験

A Phase I, single- and repeated-dose study of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy

竹下 絵里¹、小牧 宏文^{1, 2}、本橋 裕子¹、石山 昭彦¹、三好 和久³、
山宮 育郎³、山田 延子³、南 奈央子³、佐々木 征行¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

² 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部

³ 大鵬薬品工業株式会社

【はじめに】Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)患者の病態にプロスタグランジンD₂(PGD₂)を介する炎症の関与が考えられており、壊死筋での造血器型PGD合成酵素(HPGDS)発現、尿中PGD₂代謝物増加、モデルマウスでHPGDS阻害剤投与により筋壊死抑制の報告がある。

【目的】DMD患者に新規HPGDS阻害剤TAS-205を投与した際の安全性、薬物動態、薬力学を検討する。

【対象・方法】臨床試験審査委員会の承認を得た上で、当院のDMD患者23例(5~14歳、男性)を対象に、第I相、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験を行った。対象を3つのステップに無作為に割り付け、各ステップともTAS-205群5例、プラセボ群2例の計7例とした。TAS-205群は、ステップ1は1.67-3.33mg/kg、ステップ2は3.33-6.67mg/kg、ステップ3は6.67-13.33mg/kgの用量で単回および1日2回7日間の反復経口投与を行った。TAS-205群とプラセボ群における有害事象、TAS-205血中濃度、尿中PGD₂代謝物(tPGDM)およびPGE₂代謝物(tPGEM)、クレアチニン(Cre)排泄量を比較検討した。

【結果】TAS-205群の各ステップに共通および用量依存的な有害事象はなかった。TAS-205の血中濃度は用量依存性に上昇し、反復投与では4日目に定常状態に達した。TAS-205は用量依存性に尿中tPGDM排泄量およびtPGDM/Cre比を減少させ、tPGEM排泄量およびtPGEM/Cre比には影響しなかった。

【考察】DMD患者においてTAS-205は13.33mg/kgまでの1日2回7日間の反復投与で安全性、忍容性に問題なく、PGD₂産生を選択的、用量依存性に阻害することを示唆した。現在、前期第II相試験で有効性および有効性との関連性を探索的に検討中である。

【結語】TAS-205は安全性、忍容性に問題なく、選択的、用量依存性にPGD₂産生を阻害し、DMD患者の治療候補になる可能性がある。

竹下 絵里

2003年 獨協医科大学医学部卒業

2003年 獨協医科大学越谷病院小児科臨床研修医

2005年 さいたま市立病院周産期母子医療センター小児科医員

2006年 獨協医科大学越谷病院小児科医員

2008年 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部レジデント

2011年 獨協医科大学越谷病院小児科助教

2012年 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部レジデント

2014年 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部医師

第3部「推薦演題」

3. 四国における乳児型脊髄性筋萎縮症の発生率の調査

岡本 健太郎^{1, 2}、福田 光成^{2, 3}、斉藤 功⁴、浦手 梨紗子⁵、眞庭 聡⁶、
白井 大介⁷、元木 崇裕²、城賀本 敏宏²、相原 香織²、細川 卓利^{8, 9}、
小西 行彦¹⁰、荒川 玲子¹¹、森 健治¹²、石井 榮一²、斎藤 加代子¹¹、
西尾 久英^{13, 14}

¹ 愛媛県立今治病院小児科、² 愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能領域小児科学講座
³ 東京都立神経病院神経小児科、⁴ 愛媛大学大学院医学系研究科地域健康システム看護学
⁵ 愛媛大学医学部医学科、⁶ 松山赤十字病院小児科、⁷ 田野病院小児科、⁸ 細木病院小児科
⁹ 高知大学医学部小児科、¹⁰ 香川大学医学部小児科、¹¹ 東京女子医科大学附属遺伝子医療
センター、¹² 徳島大学大学院医歯薬学研究部子どもの保健・看護学分野、¹³ 神戸大学大
学院医学系研究科地域社会医学・健康科学講座疫学分野、¹⁴ 神戸学院大学総合リハビリ
テーション学部作業療法学科

【背景】脊髄性筋萎縮症(SMA)は臨床型により、1型から4型まで分類される。このうち、1型と2型は乳児期に発症するため、あわせて乳児型SMAと呼ばれることが多い。そのうち重症型である1型は6か月までに発症し、呼吸サポートがなければ2歳までに死亡すると言われ、遺伝疾患における乳幼児の死亡原因の一つである。新規治療薬が利用できるようになり、SMAの発生率を把握することがより重要となってきている。しかし、日本において遺伝子検査を用いたSMAの発生率の調査はなかった。

【目的】四国における乳児型SMAの発生率を調査する。

【方法】四国は4県からなり、総人口は約380万人である。四国は海で囲まれて、地理的に隔離されており、このような疫学調査に適している。四国の小児科のある91の病院に一次調査票を送付し、2011年から2015年に出生したSMA患者の有無について調べた。症例がいる場合は二次調査票を送付し、症例の詳しい臨床情報や遺伝子情報を調査した。本研究は愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けた(愛大医病倫1610003号)。また、全てのSMA患者さんのご両親より書面にて同意を得た。

【結果および考察】調査票を送付した91全ての病院より回答を得た。4人のSMA患者が同定された。4人は全て1型であった。2011年から2015年に四国では147,950人の出生があり、発生率は10万出生あたり2.7(95%信頼区間0.1-5.4)であった。海外での遺伝子検査を用いた疫学調査では、SMA全体の発生率は10万出生あたり5.0-11.9人、SMA1型では10万出生あたり3.5-7.1人と報告されている。海外のSMA1型の報告と比較すると、我々の結果はやや低かった。症例は愛媛県で3例、徳島県・高知県・香川県の3県で1例と地域差がみられた。愛媛県における発生率は5.6とほぼ海外と同等であったが、他の3県では1.1と低い値となった。SMAでは診断が遅れる症例があることが指摘されている。今回の結果からは診断が遅れている症例があることが示唆された。乳児型SMAでは早期治療により、高い効果が得られることが報告されている。今後、新生児スクリーニングを含めた早期診断や早期治療が望まれる。

岡本 健太郎

1998年 愛媛大学医学部医学科 卒業
同年 愛媛大学医学部附属病院 研修医
2000年 松山市民病院 小児科
2002年 愛媛県立今治病院 小児科
2004年 愛媛県立新居浜病院 小児科
2008年 東京女子医科大学 小児科 助教(国内留学)

2010年 愛媛県立中央病院 小児科 医長
2013年 市立宇和島病院 小児科 医長
2015年 愛媛大学大学院医学系研究科 地域小児・周産
期学講座 講師
2017年 愛媛県立今治病院 小児科 医監部長

第3部「推薦演題」

4. 脊髄性筋萎縮症患児のSMN蛋白質はいつから不足するのか？

西村 範行¹、岩谷 壮太¹、山名 啓司¹、永井 正志¹、坊 亮輔¹
栗野 宏之¹、前山 花織¹、西山 将広¹、永瀬 裕朗¹、溝渕 雅巳²
藤岡 一路¹、森岡 一郎³、飯島 一誠¹、西尾 久英⁴

¹ 神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野

² 静岡県立こども病院 発達小児科

³ 日本大学医学部 小児科学分野

⁴ 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部

【はじめに】

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、SMN1遺伝子の欠失による運動ニューロンのSMN蛋白質の減少によって発症し、乳児死亡をきたす最も頻度の高い遺伝性神経筋疾患である。SMA患児の重症度は、SMN2遺伝子の転写・翻訳によるSMN蛋白質の発現量に依存しており、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ヌシネルセン)は、SMN蛋白質自体を増加させる世界初の治療薬として2017年に承認された。マウスのSMAモデルでは、SMN蛋白質の不足を出生直後の極めて限られた期間に補う必要があることが示されたが、ヒトのSMA患児では、いつSMN蛋白質が不足し、いつ補う必要があるのかが不明である。

【方法と結果】

倫理委員会の承認および両親の同意のもと、胎児遺伝子診断ののちに人工妊娠中絶となったSMA胎児(在胎19週)および健常児(在胎22週～40週)の臍帯から間葉系幹細胞(UC-MSCs)を単離した。定常状態では、SMA患児のUC-MSCsにおけるSMN mRNAおよび蛋白質の発現量は、健常児のUC-MSCsに比して少なかった。48時間のバルプロ酸(1mMおよび10mM)処理によって、SMA患児のUC-MSCsにおけるSMN mRNAおよび蛋白質の発現量は、繊維芽細胞と同様に顕著に増加した。健常児のUC-MSCsにおけるSMN mRNAおよび蛋白質の発現量は、在胎週数に伴って増加し、両者の間に有意な相関を認めた。

【結語】

臍帯由来MSCsはSMA患児の病態解析に利用可能であり、健常児の臍帯由来MSCsにおけるSMN mRNAおよび蛋白質の発現量は、在胎週数に伴って増加した。

西村 範行

1989年 神戸大学医学部卒業
1989年 神戸大学医学部附属病院 小児科
1990年 兵庫県立淡路病院 小児科
1995年 神戸大学大学院医学研究科修了
1995年 The Scripps Research Institute, Department of Cell Biology
1999年 国立精神神経センター神経研究所 遺伝子工学研究部
2001年 徳島大学医学部 生化学講座
2009年 神戸大学大学院医学研究科 疫学分野
2015年 神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野こども総合療育学部門

第4部「教育講演」

筋ジストロフィーに対する遺伝子細胞治療

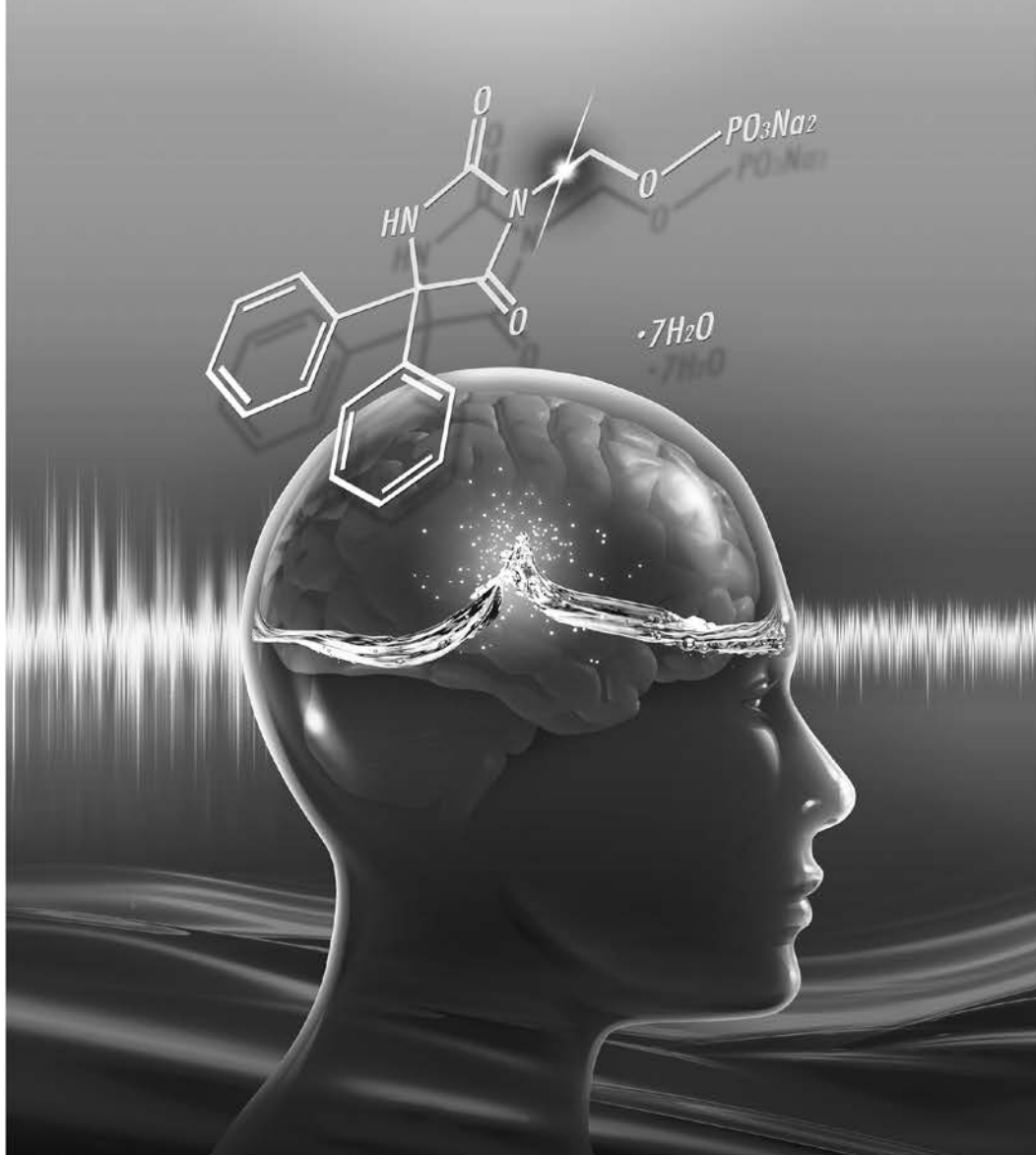
岡田 尚巳

日本医科大学 生化学・分子生物学(分子遺伝学)大学院教授

筋ジストロフィーは、骨格筋の変性・壊死を主病変とし進行性の筋力低下を示す遺伝性筋疾患である。ジストロフィン遺伝子の異常により発症するDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)は発症率が高く重篤なX連鎖劣性遺伝の疾患であるが、有効な治療法がなく遺伝子治療の実用化が期待されている。欧米では、人工核酸を用いたエクソン・スキップ療法や、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを応用したジストロフィン発現回復療法の臨床試験が活発に推進されている。また、これらのツールを活用し、脊髄性筋萎縮症(SMA)に対するエクソン・インクルージョン療法や遺伝子補充療法の開発が期待されている。AAVベクターは代謝性疾患や網膜疾患に対する遺伝子治療薬として既に欧米で販売承認の実績があり、様々な遺伝性疾患に対する臨床試験が推進されている。我々は本格的実用化に向け、高規格ベクター製造法やジストロフィン補充療法への応用について研究を推進している。

近年、様々な遺伝性疾患においてゲノム編集を応用した治療研究の期待が高いが、安全性や医療コストの観点からは、ゲノム編集の研究対象はタンパク質補充療法の対象となりにくいウイルス感染症や常染色体優性遺伝性の疾患が優先されるべきであると考えられる。また、生殖細胞系列のゲノム編集は、生存に有利な多様性まで修正してしまい人類に不利な影響をもたらす可能性があり、十分な議論と規制整備が求められる。社会への警鐘として、人のゲノム編集に関する関連4学会からの提言が日本産科婦人科学会や日本人類遺伝学会などから出されたほか、日米の遺伝子細胞治療学会からも日米共同声明が発信された。

一方、常染色体劣性やX連鎖劣性の疾患に対するベクター系を活用したタンパク質補充療法には既に永年の実績がある。ジストロフィン補充療法の治療効果は、免疫機能が高度なDMD犬での検証が困難であったが、我々は先天性免疫寛容誘導により長期的効果を世界に先駆け証明した。さらに、免疫抑制剤や骨髄間質細胞を活用した免疫応答調節により、少量のベクターで効果的発現を維持するための関連技術の開発を推進している。また、間葉系幹細胞は炎症制御作用が高く、ステロイド抵抗性GVHDに対する再生医療等製品として国内でも承認を受けており、DMDにおいてもこれを活用した炎症制御再生療法が期待される。



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
東京都中央区日本橋小舟町12番地10



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