

第39回 小児神経筋疾患懇話会

プログラム・抄録集

テーマ：「神経筋疾患の診断と治療の進歩」

【日 時】 2023年8月26日(土) 13:00～17:35

【会 場】 WEB配信 (Zoom)

【世話人代表】 福田 冬季子 浜松医科大学医学部
浜松成育医療学 特任教授

【会 費】 なし

※ 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

【担当連絡先】 エーザイ(株) 脳・中枢神経領域担当: 益田 宜忠

TEL 03-5978-5657

Email eisai-shounishinkei@hhc.eisai.co.jp

【 共 催 】 小児神経筋疾患懇話会／エーザイ株式会社

患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。

病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。

私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。

治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。

病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。

「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ

第39回 小児神経筋疾患懇話会

2023年8月26日(土) 13:00～17:35
WEB配信 (Zoom)

テーマ：「神経筋疾患の診断と治療の進歩」

13:00～13:05

開会の辞

浜松医科大学医学部 浜松成育医療学 特任教授 福田 冬季子

13:05～14:05

第1部「教育講演」

座長：東京女子医科大学医学部小児科 石垣 景子

Pompe病の診断と治療法の開発

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 遺伝子治療研究部
小林 博司

…………… 休憩 14:05～14:15 ……………

14:15～15:15

第2部「教育講演」

座長：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
西野 一三

VI型コラーゲン関連筋疾患の分子病態機序と治療法開発

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
野口 悟

…………… 休憩 15:15～15:25 ……………

15:25～16:25

第3部「推薦演題」

座長：埼玉医科大学病院 てんかんセンター長 小児科 教授 山内 秀雄

(15:25～15:40)

1. Diagnostic Odyssey Plot を用いた小児ギラン・バレー症候群の 診断遅延因子の検討

国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科

小林 揚子

(15:40～15:55)

2. 家族歴のないジストロフィン遺伝子変異を有する女兒における 母親の保因者頻度

兵庫医科大学小児科

李 知子

(15:55～16:10)

3. ジストロフィンタンパク質ドメインのHinge 3を欠失するDMD患者は、 歩行可能時期と心機能が保たれやすい。

自治医科大学 小児科神経内科 / 国際医療福祉大学病院 小児科

溝部 吉高

(16:10～16:25)

4. WDR45関連神経変性症におけるてんかんの臨床像

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター小児科

宮下 光洋

16:25～17:25

第4部「教育講演」

座長：国際医療福祉大学成田病院 藤井 克則

神経筋疾患の移行医療

国立病院機構大阪刀根山医療センター 小児神経内科部長
齊藤 利雄

17:25～17:30

第40回小児神経筋疾患懇話会のご案内

17:30～17:35

閉会の辞 浜松医科大学医学部 浜松成育医療学 特任教授 福田 冬季子

抄 録

第1部「教育講演」

Pompe病の診断と治療法の開発

小林 博司

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 遺伝子治療研究部

Pompe病は糖現病の中で唯一ライソゾーム病に分類され、ライソゾーム酵素である酸性 α -グルコシダーゼ(GAA)の遺伝子変異によりGAAが欠損または活性低下することで基質であるグリコーゲンが蓄積し、筋組織の破壊を引き起こす。全身の筋力低下や肥大型心筋症を呈する乳児型と、骨格筋、呼吸筋の筋力低下がみられるが心合併症は伴わない遅発型に分類される。2007年にヒトGAA遺伝子組換え製剤であるalglucosidase alfaによる酵素補充療法が導入され乳児型の生命予後は劇的に改善したが、長期効果には課題が残っている。これを受けて2021年には糖鎖修飾により細胞内への取り込み能を高めた酵素製剤avalglucosidase alfaが認可され、更に遺伝子治療など新規治療法も開発が進んでいる。一方で乾燥濾紙血による酵素活性測定を用いた新生児スクリーニングが日本でも開始されるなど診断面でも進歩が見られている。

小林 博司

1991年 山形大学医学部卒業

1994年 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 助手

2002年 ロサンゼルス小児病院 研究留学

2006年 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 講師

2012年 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 遺伝子治療研究部 准教授

2021年 同 教授

第2部「教育講演」

VI型コラーゲン関連筋疾患の分子病態機序と治療法開発

野口 悟

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

VI型コラーゲン関連ミオパチーは、小児期より関節拘縮を伴う筋力低下を示す遺伝性の筋疾患である。VI型コラーゲンサブユニットをコードする*COL6A1-3*遺伝子の変異による。これまでに、イタリアのグループにより本疾患は骨格筋でオートファジーの不全により変性ミトコンドリアが除去出来ないために筋変性にいたるという仮説が提唱され、それに対する治験が行われたが、治療法の開発には至っていない。我々は独自に潜性及び顕性遺伝型のモデルマウスを作製し、ヒト疾患の症状の再現に成功した。間質細胞の形態解析やシングルセルRNAseqを組み合わせ、VI型コラーゲンの基底膜付近での欠損により間質前駆細胞が活性化し、線維化細胞や脂肪細胞へ分化することが本疾患の中心病態であると考えている。さらに、治療法の開発を目ざし、解明した詳細な分子病態に基づく治療法や顕性遺伝に幅広く応用可能なallele-specific gene silencingなど、いくつかのアプローチを探索している。

野口 悟

1993年3月 千葉大学自然科学研究科数理物質科学専攻修了
1993年4月～ 国立精神・神経センター神経研究所流動研究員
1996年10月～ 科学技術振興事業団さきがけ研究21研究員
2000年4月～ 科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業研究員
2003年6月～ 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 第二研究室長

第3部「推薦演題」

1. Diagnostic Odyssey Plotを用いた小児ギラン・バレー症候群の診断遅延因子の検討

小林 揚子¹⁾²⁾, 早川 格¹⁾, 阿部 裕一¹⁾

1)国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部 神経内科

2)国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科

【目的】

ギラン・バレー症候群(GBS)は早期診断、早期治療が重要である。診断は病歴と臨床症候に基づくが、小児では症状が非特異的であることが多くしばしば診断が遅延する。本研究では、診断過程を評価するツールであるDiagnostic Odyssey Plotを用い、小児GBSの診断プロセスを明らかにし、診断遅延のリスク因子を同定することを目的とした。

【方法】

2003年3月から2020年7月にGBSと診断され、国立成育医療研究センターで入院治療を受けた18歳以下の小児患者とし、患者基本情報、臨床症状とその経過、検査結果を後方視的に検討した。早期診断群を発症から最終診断までの期間が9日以内、診断遅延群を10日以上と定義し、2群間で単変量解析を行った。カテゴリカル変数はフィッシャーの正確確率検定、連続変数はスチューデントt検定を用い、有意水準 $\alpha = 0.05$ とした。

【結果】

解析対象となった21例の年齢の中央値は4.5歳(四分位(IQR); 2.3-8.9歳)であり、発症から最終診断までの日数は中央値で9日間(IQR; 6-17)であった。最終診断に至るまでに中央値で2つの代替診断を受けていた。11人(52%)が早期診断群、10人(48%)が診断遅延群に割り振られた。早期診断群では6日間(IQR; 5-8)で診断にたどり着いたのに対し、診断遅延群では17.5日(IQR; 13-23)を要していた($p < 0.001$)。医師が初診から最終診断に至るまでの期間は診断遅延群で有意に長かった(3日(IQR; 1-5) vs 12日(IQR; 7.8-20), $p = 0.002$)。診断遅延群では、嚥下構音障害の頻度が低く(46% vs 20%, $p = 0.072$)、また筋力低下や感覚異常の発症時期が有意に遅かった。また、診断遅延群では、代替診断の数が多く、関節炎および筋炎と誤診される頻度が多かった。

【結論】

小児GBSは、嚥下構音障害がない場合、筋力低下や感覚異常の出現が遅い場合、整形外科疾患と誤診された場合に診断が遅延する。診断プロセスの特徴を理解することで早期診断につなげることができる。

小林 揚子

2017年 東北大学医学部卒業
2017-2019 亀田総合病院 初期研修医
2019-2022 国立成育医療研究センター 小児科専攻医
2022- 国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科

第3部「推薦演題」

2. 家族歴のないジストロフィン遺伝子変異を有する女兒における母親の保因者頻度

李 知子、徳永 沙知、谷口 直子、下村 英毅、竹島 泰弘

兵庫医科大学 小児科学

【緒言】Duchenne/Becker型筋ジストロフィー(DMD/BMD)はジストロフィン遺伝子変異によるX連鎖性遺伝性疾患である。理論的にはDMD男児の母親の約2/3が保因者とされ、実際に我々はDMD/BMD男児において母親の保因者頻度が57.6、89.5%であることを報告した(Lee T, et al. J Hum Genet. 2014)。一方、家族歴のないジストロフィン遺伝子変異を有する女兒の遺伝学的背景についての情報は乏しい。今回、家族歴のないジストロフィン遺伝子変異を有する女兒において母親の保因者頻度を検討した。

【対象と方法】2014～2021年に当科を受診し、ジストロフィン遺伝子変異を同定した女兒を対象とした。DMD/BMDの家族歴がある症例は除外した。母親の保因者診断は遺伝子解析にて行なった。

【結果】対象は9例、初診時年齢0～11歳、診断時年齢2～15歳、高CK血症や筋症状を契機に診断された。遺伝子変異は、エクソン単位の欠失:3例、ナンセンス変異:3例、微小欠失挿入変異:1例、スプライスサイト変異:1例、染色体異常:1例であった。9例のうち6例の母親において保因者診断を実施した。5例の母親は保因者ではなかったが、スプライスサイト変異を有する1例の母親が保因者と判明した。発端者女兒では高CK血症や運動発達の遅れを認めたが、同変異を有する母親は高CK血症や筋症状は認めなかった。

【考察と結語】ジストロフィン遺伝子変異を有する女性の臨床像にはX染色体不活化の偏りが影響するため、同一家系内においてもCK値や筋症状から保因者かどうかを判断するのは困難であった。ジストロフィン遺伝子変異を有する女兒の遺伝学的背景の解明は適切な遺伝カウンセリングのために重要であり、今後さらなる検討が必要である。

李 知子

2005年(H17)	神戸大学医学部卒業(2005年4月医師免許取得)
2010-2014年	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野(大学院) (2014年3月卒業、医学博士取得)
2014年～	兵庫医科大学 小児科教室 助教
2020年～	同 講師
2023年7月～	臨床准教授

第3部「推薦演題」

3. ジストロフィンタンパク質ドメインのHinge 3を欠失するDMD患者は、歩行可能時期と心機能が保たれやすい。

溝部 吉高

自治医科大学 小児科神経内科 / 国際医療福祉大学病院 小児科

近年、神経難病への遺伝子治療開発が目覚ましい。これに伴い、遺伝子多型と表現型の関連性をより詳細に検討する必要性が高まっている。Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)は、変異の種類と、進行に伴う表現型の間に大きな差があり、自然歴情報は、遺伝子治療効果判定において重要な情報となる。

自治医科大学小児科で経験した欠失変異が判明しているDMD患者において、欠失領域ごとのジストロフィンタンパク質ドメインの有無や立体構造に着目し、それぞれ歩行可能期間(車椅子使用開始時年齢)、呼吸不全(呼吸器装着時点)、心不全(心収縮率<40%)時期を後方視的に検討した。

対象症例は8例で、診断時年齢は平均3.5歳、欠失領域は、エクソン8-13; 1例, 44; 1例, 44-52; 1例, 46-47; 1例, 47-52; 3例, 52; 1例だった。ジストロフィンタンパク質ドメインのHinge 3(エクソン50-51)を含む欠失群(Hinge 3-)では、含まない群(Hinge 3+)と比較して有意に歩行可能期間が長かった(Hinge 3- vs Hinge 3+ = 8.5歳 vs 11歳, $p = 0.008$)。心不全発症時期もHinge 3-群で有意に遅かった(Hinge 3- vs Hinge 3+ = 14.5歳 vs 19.5歳, $p = 0.033$)。欠失の大きさや、コイルドコイル構造に着目した検討では、有意な差はなかった。

欠失領域にHinge 3を持つDMD患者は歩行可能期間が長い報告があり、本検討で新たに心機能が保たれやすいことが示唆された。Revertant fiberと呼ばれる内因性にジストロフィン染色性を示す筋線維がDMD患者で認められ、変異の種類で発現が異なることも報告されており、本結果との関連性について考察する。

溝部 吉高

平成23年3月23日	山梨大学医学部医学科 卒業
平成23年4月1日	京都第二赤十字病院 初期研修医
平成25年4月1日	神奈川県立こども医療センター 小児総合研修医
平成28年4月1日	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 科研費研究補助員
令和2年4月1日	自治医科大学小児科 病院助教
令和4年4月1日	自治医科大学小児科 助教
令和4年7月1日	国際医療福祉大学病院小児科 病院助教

第3部「推薦演題」

4. *WDR45* 関連神経変性症におけるてんかんの臨床像

宮下光洋, 高橋幸利, 水谷聡志, 石田倫也, 福岡正隆, 山口解冬,
美根潤, 大谷英之, 今井克美

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター小児科

【はじめに】

WDR45 遺伝子はXp11.23に位置しており, オートファジーに必須であるWIPI4をコードしている。*WDR45* 関連神経変性症は幅広い表現型を示し, その中の代表的な疾患である β -propeller蛋白関連神経変性症(BPAN)は脳MRIで黒質と淡蒼球に鉄沈着を認めることが特徴的である。*WDR45* 関連神経変性症は乳児期より発達遅滞を認め, てんかんを発症し難治に経過する例も存在する。

【対象と方法】

WDR45 関連神経変性症におけるてんかんの臨床像を調査することを目的として, 当院でフォローアップ中の*WDR45* 遺伝子変異をもつてんかん患者9例を対象に, 発達歴, 発作症状, 発作間欠期および発作時の脳波所見, 脳MRI所見, 発作転帰を診療録に基づいて後方視的に検討した。

【結果】

症例: 男児3例, 女児6例。てんかん発症時期は0歳5か月～2歳4か月(中央値0歳7か月)。全例が周産期歴は異常なく, 乳児期より発達遅滞を呈するようになり, 特に男児2例は重度の精神運動発達遅滞を認めた。てんかん発作: 男児2例、女児1例はIESSで発症した。7例が経過中に複数の発作症状を認め, 年齢増加に伴って発作が変容する例も存在した。脳波所見: 8例は発作間欠期に20～40Hz、50～150 μ Vの広汎性速波律動を認めた。6例はビデオ脳波同時記録中に発作を捕捉し、広汎性速波律動の出現に伴ってES、強直発作、動作停止発作を認めた。発作転帰: 男児3例は日～週単位の発作が残存しており, 女児のうち1例は日単位の発作が残存し, 5例は発作寛解に至っている。

【結論】

WDR45 関連神経変性症のてんかんは男児においてIESS発症例や難治例が多い傾向にあった。*WDR45* 関連神経変性症は特徴的な発作間欠期および発作時脳波所見を有することが示唆され, 脳波所見は本疾患を想起する一助となりうる。

宮下 光洋

2015年3月	大阪市立大学(現大阪公立大学)医学部医学科卒業
2017年4月	大阪市立総合医療センター小児科専攻医
2020年4月	大阪市立大学医学部附属病院とその関連病院
2022年4月	静岡てんかん・神経医療センター小児科

第4部「教育講演」

神経筋疾患の移行医療

齊藤 利雄

国立病院機構大阪刀根山医療センター 小児神経内科部長

小児期発症慢性疾病に対する治療法の向上に伴い、小児期から成人期に至る生涯を支える医療体制が求められるようになっていく。主に小児科主導で進められてきた移行医療に対する取り組みは、循環器、腎臓、内分泌疾患など複数の領域で体制整備が進められてきたが、神経内科領域での移行医療に取り組むべく、2020年7月、日本神経学会は日本小児神経学会と連携し、小児－成人移行医療対策特別委員会を設置した。

これまで、委員会は、学術大会などでのシンポジウムやセミナー、移行医療に関するフライヤーの配布、会員アンケート調査などさまざまな活動を行ってきたが、神経筋疾患領域でも徐々に認知度は上がり、移行医療は対応すべき課題としてとらえられるようになってきていると思われる。

日本小児科学会からは、2014年に出された「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」に続き、2022年には「小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言」が作成された。今後の小児科、成人診療科が協働した移行医療の確立を期待したい。

齊藤 利雄

平成5年(1993年)4月～平成5年12月1日	大阪大学医学部附属病院 神経内科
平成5年12月2日～平成7年5月31日	大阪府立成人病センター 第2内科
平成7年(1995年)6月1日～平成8年5月31日	淀川キリスト教病院 小児科
平成8年(1996年)6月1日～平成16年3月31日	国立療養所刀根山病院 神経内科
平成16年(2004年)4月1日～	独立行政法人国立病院機構刀根山病院 神経内科 (平成31年4月1日、国立病院機構刀根山病院 →国立病院機構大阪刀根山医療センターに改称)



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

フィコンパ® 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