

# バルプロ酸ナトリウムとリスジプラム併用が功を奏している SMA2 型の成人女性の一例について

発達医療センター花北診療所  
小児科 医師 小寺澤敬子

## 【はじめに】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は、常染色体潜性遺伝形式をとる運動ニューロン病である。脊髄前角細胞の変性・脱落に伴い、体幹・四肢近位部優位の筋緊張低下と筋力低下を生じる。

1995 年に疾患の責任遺伝子である SMN1 遺伝子、修飾遺伝子である SMN2 遺伝子が同定されて以降、急速に治療法の開発が進んだ。現在は、ヌシネルセン、オナセムノゲン・アベパルボク、リスジプラムによる早期治療により、生命予後、運動機能の予後は、著しく改善されることが明らかになった。

けれども、現在すでに成人している患者に対しては、これらの新規治療薬による単独療法は必ずしも有効でなく、運動機能の改善・維持が認められない例も多い。今回、幼児期に TRH 療法を受け、18 歳を過ぎてからバルプロ酸ナトリウム (VPA)、ヌシネルセン、リスジプラムによる治療を受け、現在も VPA とリスジプラムの併用療法を実施し、生活機能を維持している SMA2 型女性を経験したので報告する。

## 【症例】 25 歳女性

**周産期歴：**在胎 38 週 2560g にて出生。周産期に特記すべきことなし。

**家族歴：**2 人姉妹の第 2 子。家系に神経筋疾患なし。血族結婚なし。

**現病歴：**寝返り 7 カ月、つかまり立ち 10 カ月、伝い歩き 14 カ月で可能となったが、1 歳 4 か月ごろから立

ち上がることが困難となった。1 歳 6 か月健診時に筋力低下を指摘されたために、遺伝子検査を含めた精査を受け、2000 年 7 月に SMA2 型と診断を受けた。

2001 年 1 月、7 月、2002 年 3 月に TRH 療法を受けるが変化はなかった。

2002 年 6 月 (3 歳 4 か月) リハビリテーションを目的として当センター初診した。

## 初診時現症 (3 歳 4 ヶ月)

全身の筋緊張低下を認める。頸部、体幹、股、肩関節周囲は MMT2 レベル、膝、足、肘、手関節周囲は 3 レベル。呼吸音軽度減弱。深部腱反射消失。座位は下肢を外転、外旋位、頸部後屈して短時間可能。腹臥位姿勢では、顔を挙げることは不可。寝返りは不可。

座位姿勢で、上肢を肩まで挙上することは困難。机の上に前腕を置いて遊ぶ。質問応答は年齢相当であった。

## 初診後経過

2002 年 11 月、座位耐久性低下、アップライトでの座位保持困難。

2004 年 6 月から電動車いす使用開始。側弯出現。

2005 年 4 月 地域の小学校に入学。食事、書字操作に変化なし。

2006 年 3 月から 2012 年 1 月までの間に、肺炎のために 6 回の入院歴あり。それぞれ 1 ~ 2 週間入院し、酸素投与も受けていた。

2009 年 5 年生になったころから、首が

動かしにくくなったと自分自身で感じるようになる。

2011年4月 地域の中学に入学。自分の身体障害者手帳を見て病名を知り、疾患について自分で調べ始めた。

2014年4月 養護学校高等部に入学。スクールバスで登校。

2015年11月 側弯増強 (Cobb角96)

2017年3月 VPA を内服開始。

2017年4月 大学入学。公共交通(バス、電車)を利用して約1時間30分かけて通学。

2018年3月から2020年2月まで、ヌシネルセン投与を受ける。(VPAを併用)

2021年4月 事務職員として働き始める。

2021年9月 VPA を併用しながら、リスジプラム投与開始。

2023年5月 訪問看護を利用しながら、一人暮らしを始める。

2024年6月 同状態が続いている。

### 治療経過 (図1 図2 表1)

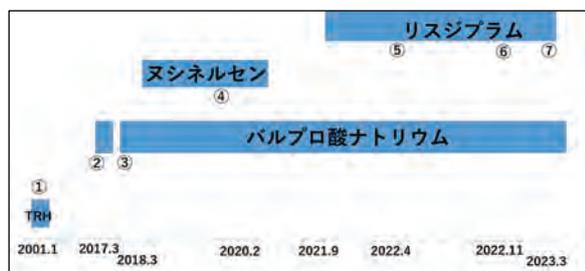


図1 治療経過

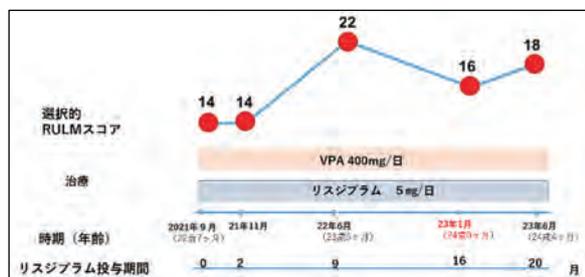


図2 VPA・リスジプラム併用療法後の選択的RULMスコアの経過

表1 リスジプラム内服前後の選択的RULMスコア

RULM項目	内服前 (2021.9.14)		2か月後 (2021.11.16)		7か月後 (2022.6.21)		14か月後 (2023.1.17)		16か月後 (2023.1.17)		22か月後 (23.6.1)	
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
B:手をテーブル上へ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
C:道筋をなぞる(右)	2		2		2		2		2		2	
D:コインを拾い上げる	0	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
J:200gの重りを口元へ	0	2	0	2	2	2	0	2	0	2	0	2
K:200gの重り水平移動	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2
J:200gの重り斜め移動	0	0	0	0	2	2	1	1	1	1	2	2
O:肘関節外転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	14		14		22		16		16		18	

自覚症状  
 右手の咄嗟の反応が良くなった  
 手足が冷え、動き難くなった  
 動かしやすくなった

### 1) TRH療法

2001年1月、7月 (0.1mg/kg/day4週間静注)、2002年3月(0.1mg/kg/day2週間静注)を受けたが、変化はなかった。図1-①

### 2) バルプロ酸ナトリウム (VPA)

2017年3月 本人と保護者にVPAが適応外使用であることと副作用を説明し、同意を得た上で、400mg/日投与開始。内服4日目から手が動かしやすい、拍手がしやすい、咄嗟の動きもできると本人が感じるようになった(血中濃度47.0μg/ml)。同年10月頃に約2週間中断すると、すっきりしない、手が動きにくいと本人が訴えたために、VPAを再開すると手が動く感覚は戻った。図1-②, ③

### 3) ヌシネルセン

2018年3月から2020年2月まで、VPAを併用しながらヌシネルセン投与を受けるが、明らかな変化はなかった。図1-④

### 4) リスジプラム

2021年9月 VPAを併用しながら、リスジプラム投与開始(リスジプラム内服前選択的RULM:14以下RULM)。内服開始7か月ごろから、手を動かしやすくなった(RULM:22) 図1-⑤ けれども、2022年秋ごろから、手足が冷えて、手が動かしにくくなったと本人からの訴えあり(RULM:16) 図1-⑥。2023年3月になり、少し暖かくなると、手の動きが少し良くなった。

2023年6月、同状態が続いている(RULM:18) 図1-⑦。

**【考察】**

SMA の治療については、1) 運動ニューロンを保護する、2) 内在性 SMN2 遺伝子を利用する、3) 外来性 SMN1 遺伝子を導入する、以上の3通りの方法が行われている。本症例は、遺伝子検査で SMA2 型と診断を受けた直後に TRH 療法を受けた。TRH 療法は、1994 年に Takeuchi らが、改善を認めた症例を報告しているが、本症例には効果を認めなかった。

2) については、SMN2 由来の SMN タンパク質の発現増加を目的として、① SMN2 遺伝子エクソン7のスプライシング異常を修正し、全長型 SMN2mRNA を増加させ、全長型 SMN タンパクを増加させる。② SMN2 遺伝子のプロモーターを活性化させて、SMN2 遺伝子の転写を促進し、全長型 SMN2mRNA を増加させ、全長型 SMN タンパクを増加させる。③①②の機序で全長型 SMN タンパクを増加させる。以上が考えられている。(図3, 図4, 図5, 図6)

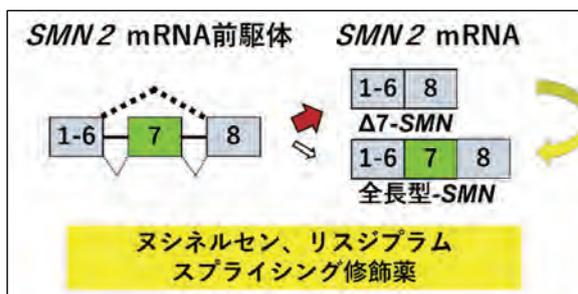


図5 2. スプライシングを変化させる①

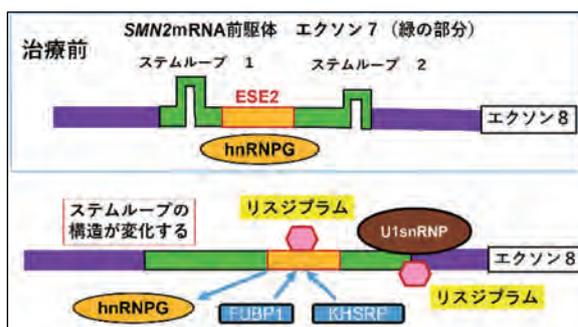


図6 2. スプライシングを変化させる②

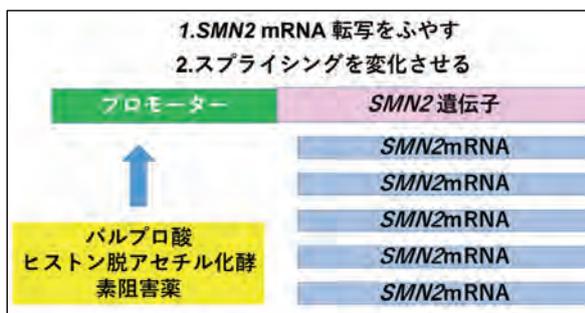


図3 SMA : 2つの治療戦略

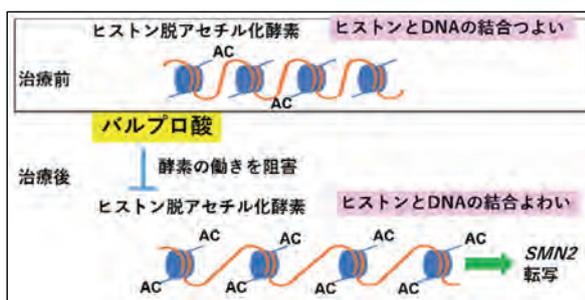


図4 1. SMN2mRNA 転写をふやす

当センターにおいて、まず VPA による治療を行った。本症例において、客観的な評価を行っていないが、本人の自覚症状として VPA 内服後 4 日目に効果を実感し、中断により動きは悪くなり、再投与により機能が戻ったことから、VPA は臨床的に効果があったと考える。VPA は従来から抗てんかん薬として用いられていた薬剤であるが、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬としても注目されている。SMA への効果として、SMN2 遺伝子の転写が促進されることに加えて、SMN2 エクソン7のスプライシングも促進されると言われている。臨床試験においても、運動能力を改善するという報告もあったが、大規模な研究では SMA 患者の運動機能の改善には無効という結果になり、SMA 患者への VPA 効果についてはコンセンサスを得られていない。

次に VPA との併用について、2018 年 3 月から 2020 年 2 月までヌシネルセンを使用し、2021 年 9 月からリスジプラムによる併用治療を行った。併用療法について、ヌシ

ネルセンは、VPA との併用で、SMA モデルマウスの SMN タンパク質の発現、生存、神経筋機能の改善が単剤投与より認められたという報告がある。VPA とリスジプラム併用の報告は臨床においてみられないが、本症例では両者の効果が重なり合い、生活機能を維持出来ているのではないかと考える。

表 2 SMA 病型の内訳  
(遺伝学的検査で診断を受けた 486 人について)

病型	人数 (人)	割合 (%)	平均年齢 (歳)
0 型	1	0.2	
I 型	165	34.0	8.7
II 型	211	43.4	18.2
III 型	101	20.8	33.8
IV 型	8	1.6	60.5

難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版に基づいて実施されたアンケート調査より (回収期間: 2018 年 1 月 30 日～3 月 31 日)

2018 年に実施された疫学調査 (表 2) では、各臨床型別平均年齢は、0 型 0.7 歳、I 型 8.7 歳、II 型 18.2 歳、III 型 33.8 歳、IV 型 60.5 歳であった。新規治療薬は臨床に導入され、新生児マススクリーニングも実施されるようになり、出生直後から治療が行われている。けれども、SMA 患者は本症例のように成人例も多い。薬剤の効果判定は、機能の改善を目標にすることが多いが、本症例自身のことばのように、機能の向上という医学的な視点に加えて、社会的な視点も併せて、総合的に判断をしていきたいと思う。

今回は一例のみの報告であるが、併用療法も考えるべき治療法と考える。今後、多施設での研究が望まれる。

SMA の自然歴は呼吸機能に左右されると報告されている。本症例も 7 歳から 6 年間の間に肺炎で 6 回入院加療を受けた。現在も呼吸音は弱く、胸郭の動きも小さいが、感冒に罹患しても、肺炎にまで進展していない。現在、日常生活では同じ状態を維持できおり、一人暮らしを楽しんでいる。

## 【付記】

資料を提供していただいた国民健康保険家島診療所の皆様に深謝いたします。

また、本稿の内容について、助言をいただいた神戸学院大学西尾久英先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第 66 回日本小児神経学会学術集会 (2024 年 5 月、名古屋) で報告した。

## 【参考】

Koterazawa K, Nishio H, Kitayama S. Combined therapy of Valproic acid and an SMN2 splicing modifier for an adult patient with SMA type II Brain and Development Case Report 1 (1) ,2023