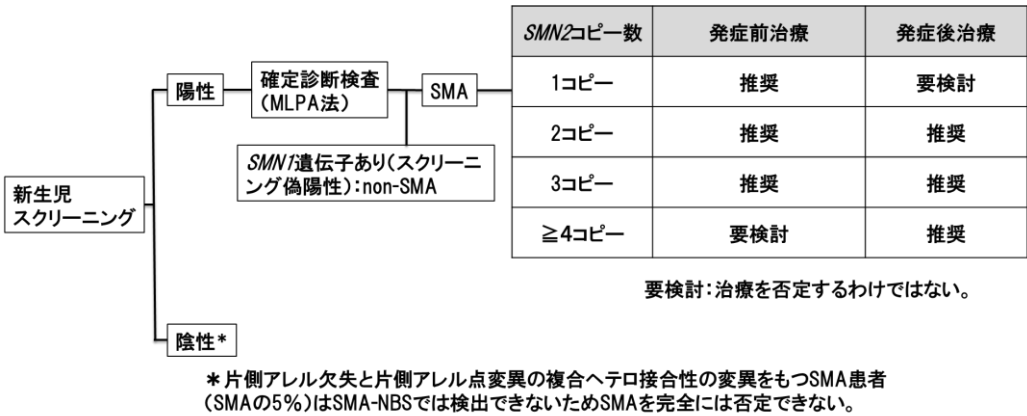


新生児マススクリーニングを通して診断された脊髄性筋萎縮症の児の治療とフォローアップの指針

日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会
脊髄性筋萎縮症マススクリーニングワーキンググループ

【はじめに】

これまで脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy ;SMA）に対して有効な治療法はなかったが、2017 年以降に複数の画期的な治療薬が市販され、SMA は治療可能な疾患となった。しかし脊髄前角運動神経細胞の変性と消失は不可逆的であり、特に早期発症の SMA では生後早期から急速に進行するため、治療が遅れるほど薬剤の有効性は低下してしまう[1]。従って SMA 診療において早期診断治療の実現が最重要事項と考えられる。海外の複数の国ですでに大規模な新生児マススクリーニング（newborn screening; NBS）が実施されており、その高い実践性と有効性が報告されている[2, 3]。本邦においても主に有料のオプションスクリーニングではあるが複数の自治体で SMA-NBS が開始されている。SMA-NBS 実施に関する未解決の問題がいくつか残されているが、その有効性は明らかであることや倫理的な観点からも検討され、その実施は認められている。今後も国内の実施自治体が増加していく見通しである。これらの SMA-NBS の実施に関する事項については「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニングの手引き」（以下「SMA-NBS の手引き」）を参照されたい。本指針は、主に SMA-NBS を通して診断された SMA 児の治療とフォローアップ方針について「SMA-NBS の手引き」の治療とフォローアップの項目内容に補足を加え診療上でより実践的な指針となるよう作成している。



J.Glascock, et al. J Neuromuscul Dis. 2018;145–158.Fig1 改変
J.Glascock, et al. J Neuromuscul Dis. 2020; 7(2): 97–100.

図 1 SMN2 遺伝子コピー数と疾患重症度の相関関係を利用した新生児マススクリーニングを通して診断された SMA 児の治療アルゴリズム

<SMA とは>

SMA は、進行性の脊髄前角細胞の障害による下位運動ニューロンの変性と筋力低下を特徴とする常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の神経筋疾患である。SMA の発生頻度は、海外の疫学調査では 1-0.5/10,000 出生、日本の疫学調査では 0.27-0.51/10,000 出生と報告され、保因者は 1/50-100 人と推定される[4-6]。

本疾患に関連する主要な遺伝子として、染色体 5q13 領域上の survival motor neuron 1 (*SMN1*) 遺伝子と *SMN2* 遺伝子が報告されている[7]。本疾患の原因の約 95% は運動ニューロンの生存に不可欠な SMN 蛋白質をコードする *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失（ホモ欠失）であり、残りの 5% は *SMN1* 遺伝子の片側アレル欠失と片側アレル点変異の複合ヘテロ接合性の異常であることがわかっている。*SMN1* 遺伝子のホモ欠失は生物にとって致死的な異常であるが、ヒトは唯一の例外であり、*SMN1* 遺伝子とほぼ同じ構造の *SMN2* 遺伝子をバックアップ遺伝子として持っている。ただし、*SMN2* 遺伝子から産生される機能性 SMN 蛋白質は 10% 程度であり、残りの 90% は非機能性であるため生存は可能となるものの明らかな機能性 SMN 蛋白質の不足により運動ニューロンが障害され SMA を発症する。*SMN2* 遺伝子コピー数は症例により異なり、基本的にはコピー数が増加すれば、発症年齢が遅く、症状が軽症化する傾向が分かっている[8]。SMA の臨床スペクトラムは非常に広く、発症年齢、臨床経過から胎児期発症の最重症型である 0 型から成人期発症の最軽症型である IV 型までの 5 型に分類される[9]。

<SMA の治療薬について>

これから治療指針を提示するにあたり各治療薬の概要を簡単に下記に示す。また、現在の治療薬には、onasemnogene abeparvovec (O)、nusinersen (N) risdiplam (R) があり、発症前治療の適応があるのは O と N のみである。O については、致死的な副作用が報告されているため薬剤概要の後に別項を設けて記載している。

【onasemnogene abeparvovec (O)：ゾルゲンスマ®（ノバルティス社）】

モダリティ：ウイルスベクター遺伝子治療薬

作用機序：*SMN1* 遺伝子補充

適応：2 歳未満の *SMN1* 遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認され、投与時体重 2.6 kg 以上で抗 AAV9 (Adeno-Associated Virus-9) 抗体が陰性の患者に投与可能。（発症が予想される症例も含む：発症前治療が可能）

投与方法：点滴静脈内 1 回投与

副作用：主要なものとして、発熱、嘔吐、肝機能障害、血小板減少症、稀に急性肝不全や血栓性微小血管症など重大な副作用の報告がある（*）。

投与準備期間：2～4 週間

その他：投与前日～1 か月はプレドニゾロン PSL1mg/kg/day、2 か月目から半減、その後

2 週間で半減し少なくとも 2 ヶ月 PSL 内服が必要。

【nusinerusen (N)：スピンラザ® (バイオジェン社)】

モダリティ：核酸医薬

作用機序：SMN2 遺伝子スプライシング修飾

適応：.遺伝子検査により、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者（発症が予想される症例も含む、ただし SMN2 遺伝子のコピー数が 4 以上の患者については適応がない。：2022 年 3 月に適応拡大となり発症前治療が可能となった）。

投与方法：髄腔内投与 維持投与：乳児型（発症前）4 か月毎、乳児型以外：6 ヶ月毎

副作用：発熱、頻脈、腰椎穿刺に伴うもの等軽微なもの、稀に水頭症

投与準備期間：数日~1 週間以内

【risdiplam (R)：エブリスディ® (中外製薬)】

モダリティ：低分子薬

作用機序：SMN2 遺伝子スプライシング修飾

適応：生後 2 ヶ月以降の遺伝子検査により、SMN1 遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 以上であることが確認された患者（発症後治療のみ）

投与方法：経口投与 1 日 1 回

副作用：消化器症状（便秘、下痢）、発疹等

投与準備期間：数日~1 週間程度

（*：オナセムノゲンアベパルボベクの重大な副作用である急性肝不全と血栓性微小血管症について）

肝機能障害は軽症、重症含め頻度の高い副作用として報告されており、2022 年 8 月に海外で急性肝不全による 2 例の死亡例が認められ販売元のノバルティス社より重要な安全性情報に関するレターが配布されている。それぞれ生後 4 か月と生後 28 か月の症例で、いずれも投与後 1~2 週目にまず無症候性の肝酵素上昇があり、一旦改善したものの投与後 5~6 週後に肝酵素の再上昇を認め、その後急速に急性肝不全、肝性脳症、多臓器不全となり投与後 6~7 週で死亡している。

血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）は、種々の感染や薬剤等様々な原因で起こる非特異的な病態である。2021 年 7 月時点で、世界で 1400 例以上の投与があり 9 例の報告（内死亡 1 例）がある。治療としては、重症となれば血漿交換も含めた集中治療を要し、腎機能障害が後遺症として残った症例も報告されている。免疫機構がより発達し、薬剤（ウイルスベクター）投与量が多くなる 1 歳以降の比較的年長児でのリスク増加の懸念があるが、生後 5 ヶ月で発症した症例もあり、現段階では不明な点が多い[10, 11]。

肝機能障害と TMA はいずれも O のウイルスベクターに対する免疫応答が発症機序として推測されている。いずれも適宜慎重な定期血液検査を実施し発症を早期に捉え可能な限り早期の適切な治療介入（免疫調整治療）を実施することが重症化を抑えるための重要なポイントと考えられる。なお、生後 6 週未満の未発症の SMA 児への O 投与を実施した SPR1NT 臨床研究では TMA のみならず肝機能障害や血小板減少も含め重大な副作用は認められず新生児期、乳児期早期の免疫寛容によりウイルスベクターに対する免疫応答が生じにくいことが推測されている[12]。

＜SMA-NBS を実施するための診療体制構築＞

SMA は特に新生児期早期に発症する重症例において超早期治療導入の実現が必要となる。そのためには、SMA-NBS 陽性結果が NBS 検査施設から出産施設や紹介すべき専門医療機関へ迅速に伝達される連絡体制を作ることが必須であるし、専門医療機関は SMA についてはもちろん、遺伝子治療と有害事象への対応等について十分な理解を持ち、迅速に対応できる診療連携体制を構築しておかなければならない。SMA-NBS で見つかった SMA 児の診療では、生後間もない時期にわが子が SMA であることを告げられ混乱の中にある両親に短期間の内に十分な情報提供を行い治療についての理解と同意を得ることも重要事項として含まれる。その対応体制として SMA-NBS の流れを理解した多職種診療連携体制を構築することが出来れば、SMA 児と家族に対してより充実した診療が実施可能と考える。

＜SMN2 遺伝子コピー数と疾患重症度の相関関係を利用した新生児マススクリーニングを通して診断された SMA 児の治療アルゴリズム＞

SMA は *SMN2* 遺伝子のコピー数が多ければ重症度が軽くなるという相関関係から、*SMN2* 遺伝子コピー数により病型をある程度予測可能である^[13]、[8]。これを受けて、2018 年 Glascock ら（患者支援団体 CureSMA が組織した SMA NBS Multidisciplinary Working Group）によって SMA 新生児スクリーニング(newborn screening: NBS)で見つかった SMA 児の治療アルゴリズムが報告され[14]、2020 年には同グループの改訂版が報告されており[15]、この総論で示す治療アルゴリズムは主にこれらを参考にして作成している（図 1）。なお、SMA-NBS 検査は、乾燥血液濾紙から DNA を抽出し *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失をスクリーニングすることで実施され、SMA 患者の 95%を検出することができる。SMA-NBS 検査では残りの 5%を占める片側アレル欠失と片側アレル点変異の複合ヘテロ接合性の変異をもつ SMA 患者は検出できないことは知っておくべきことである。

●概要（図1：治療アルゴリズム参照）：

◎NBS で発見された SMA 児の *SMN2* 遺伝子コピー数と発症前後で分けた早期治療方針

①発症前治療の推奨：1 コピーの発症前、2,3 コピーの発症前

②早期治療の推奨：2,3 コピーと≧4 コピーの発症後

ただし、*SMN2* 遺伝子コピー数と疾患重症度は必ずしも相関するわけではない。②の早期治療導入にあたっては症例毎の重症度を考え、特に重症例については倫理コンサルテーションも含めた対応を適宜考える。

③ 治療について要検討

(1)1 コピーの発症後症例の早期治療について

(2)≧4 コピーの症例の発症前治療について

<*SMN2* 遺伝子コピー数別の発症前・発症後早期治療介入の実際>

治療薬である O、N、R の選択は、それぞれの特性を理解し、症例の全身状態も含めて総合的に適応を検討し、家族に十分な説明を行った上で相談しいずれかの使用を決定する事が基本となる。（下記◎部では治療方針案を提示しているが、参考にとどめ個々の症例に合わせて十分な検討が必要である。）*SMN2* 遺伝子コピー数に応じた治療開始についてはコピー数別に検討すべき問題があり下記に示す。なお、【発症の定義】については本指針内の<NBS 確定診断例の治療方針検討のための発症前であることの評価について>の項で記載している。

【*SMN2* 遺伝子が 1 コピーの場合】予想される病型：0 型または Ia 型

SMN2 遺伝子が 1 コピーの場合は、0 型または Ia 型（I 型のサブタイプで出生後早期に発症する比較的重症例）となることが予想される。もし、真に発症前であれば可能な限り早期の治療開始が推奨される。しかし、この遺伝子型の症例は最重症であることが予想され、胎生期に発症し出生時に（または初診の時点で）明らかな症状を呈する症例がほとんどと考えられる。そういった症例は NBS の結果を待たず積極的に SMA を疑い遺伝子検査に進むことが望ましいが、原因不明の神経筋疾患とされ NBS を介して診断に至る症例も存在すると予想される。

SMA0 型は胎生期発症の最重症型として報告されており、重度の筋緊張低下と筋弱力、呼吸障害、嚥下機能障害、多発性関節拘縮、そのほか SMA としては一般的でない合併症（心奇形や皮膚障害等）もあり、気管切開等の侵襲的な治療介入を要する可能性が高く、積極的な治療介入がなければ生命予後は 1 ヶ月未満と考えられる[16, 17]。SMA0 型は約 30 万出生に 1 人と非常に稀であり、現時点では治療報告は限られその診療方針は定まっていない。そのため本病型についても、治療方針決定には十分な倫理的配慮（各施設での倫理コンサルテーションの実施等）と医療者とご家族との話し合いが必要と考えられる。

ただ、治療介入を否定するわけではなく、最重症型の 0 型でも早期治療により予後の改善

が得られている症例も報告されている。Matesanz らは *SMN2* 遺伝子が 1 コピーの SMA0 型の治療経験を報告している[18]。症例は保因者と判明している両親から生まれ、生直後から呼吸障害を呈し人工呼吸管理を含めた呼吸管理を要した。生後 2 日に遺伝子検査を実施し SMA0 型の診断のもと保護者とともに治療方針の検討を行い、まず 1 ヶ月の治療を行いその後の方針はその効果を見てから検討する事とし、生後 14 日から N で治療を開始している。その後生後 4 カ月で OA を追加投与している。CHOP INTEND は治療開始前 14 点から 44 点（1 歳 1 ヶ月）に上昇し、気管切開、人工呼吸管理や手指の壊死や皮膚障害を認める経過であるが、児なりの発達を認めている。

国内の症例報告でも、*SMN2* 遺伝子が 2 コピーの SMA0 型の症例において、生後 10 週より N で治療を開始し、生後 4 ヶ月で咽頭軟化症のために気管切開とその後の在宅人工呼吸管理導入が必要となったが、現在 2 歳 8 ヶ月で 15 分程度の座位保持と 1 時間程度なら呼吸器からの離脱も可能となり、CHOP INTEND は治療開始前の 3 点から 54 点まで改善している[19]。

◎治療方針案

限られた情報しかないが SMA0 型に対しても N の有効性は認められ、週単位での改善が認められている。O は 2 週間程度の準備期間を要し、呼吸障害を呈し全身状態が不安定な児への投与は安全性への懸念からも適応としづらいため、現状では、可能な限りの早期治療が望まれる発症後の SMA0 型または Ia 型の初期選択薬としては N の髄腔内投与を選択すべきと考える。N は投与経験のある施設であれば、数日以内に薬剤準備が整うと考えられる。また、本邦では O と N の併用は認められていないこともあり、O 投与する場合は先行する N を中止する必要がある。

<補足>スクリーニング検査機関、専門医療機関として陽性連絡時にすでに症状がある、または発症し入院している場合の対応。

電話での陽性連絡時に症状の訴えがあれば、速やかに専門医療機関を受診し診察を受けるよう促す。発症後他院で入院加療を要している場合、既に SMA の遺伝子検査を実施しているかどうかを確認し、未実施であれば検査実施を提案する（BML、LSI メディエンスまたは、検査実施可能な研究機関のいずれか）。診断後の治療方針決定とその実施には専門的知識と準備が必要となるため可能な限り早期の専門施設への転院を提案する。専門医療機関の医師は SMA であった場合を想定し、遺伝子検査提出から診断確定までの期間中に具体的な診療計画を立てる。並行して N と O の早期導入が出来るよう製薬会社に交渉し準備する。（状態が不安定なら基本的に N が考えやすいが、全身状態が保たれている場合には O の選択もあり得るため抗 AAV-9 抗体検査の実施のタイミングも重要な検討事項である。遺伝子検査提出時に同時に抗 AAV9 抗体も出しておくことが良いだろう。）なんらかの理由で他院転院が困難な場合において専門施設は可能な限りの情報提供を行い診療を支援する。

【*SMN2*遺伝子が2, 3コピーの場合】予想される病型：I型またはII型（一部III型）

*SMN2*遺伝子のコピー数が2コピーまたは3コピーの症例の多くがSMA I型やII型（一部III型）となることが予想される。I型の90%における自然歴は積極的な介入がなければ生命予後は2歳未満で、積極的な支持療法を行っても生涯寝たきりである。II型は生命予後が比較的良く知能も保たれるが、運動機能は座位までで多くの症例で運動機能を喪失し寝たきりで重度の障害となる場合もあることが分かっている。III型は歩行可能となるが、思春期前に歩行不能となる症例も存在する。これらの遺伝子型のSMA患者を対象としたNによる発症前治療を行った臨床研究（NURTURE 臨床研究）において、永続的な人工呼吸管理を要する例は認めず、対象者の88%が自力歩行を獲得した。Oによる発症前治療を行った臨床研究（SPRINT 臨床研究）でも*SMN2*遺伝子が2コピーの対象者において全例で永続的な人工呼吸管理を要せず、64%が自力歩行を獲得し、3コピーの対象者では94%が自立歩行を獲得したという非常に良好な結果が示されており、発症前・早期治療を推奨する根拠となっている[12, 20, 21]。

＜補足＞*SMN2*遺伝子コピー数と疾患重症度の相関関係からの逸脱症例

1. コピー数に関わらず発症後で重症度が高い症例について

SMA0型の記述の際に*SMN2*遺伝子2コピーのSMA0型症例を提示したが、海外では*SMN2*遺伝子コピー数が5コピーのI型症例も報告されており[22]、こういった*SMN2*遺伝子コピー数と疾患重症度の相関関係からの逸脱症例が一定数存在する。また、海外のSMA-NBSの報告を見ると、2コピー症例の約半数（全体の約20%）はスクリーニング陽性通知の受診（初診）の段階ですでに発症しており、こういった症例は可能な限り早期の治療導入を検討することになるが、家族が積極的な医療介入を希望されなかった症例も報告されている[2, 23, 24]。

発症後のSMA I型症例の治療方針決定については、生後6か月以内に発症した乳児型SMA症例121例を対象とした臨床試験（ENDEAR 臨床試験）が参考になる[25]。発症後早期の治療により過半数（61%）の症例でQOLの向上と生命予後の改善が期待でき早期治療を推奨する根拠となる結果であるが、一方で、残りの39%の症例で死亡または人工呼吸管理の継続が必要であったと報告されている。この研究では、約1年の短期的な治療報告であり発症後に診断された重症SMA患者のすべてに積極的な治療を行うことが正しいのかどうかという疑問に対する答えは示されていない。NBSで積極的に診断していく場合、その診断時期はENDEAR臨床試験と比較し早まり、治療予後もENDEAR臨床試験と比較し改善する可能性がある。また、OのSTART臨床研究結果では、対象となった発症後のSMA I型：12例の全例で侵襲的な呼吸管理を要しなかったと報告されている[26]。

担当する医師は、症例の重症度に応じて各施設で倫理コンサルテーションを含めた治療方針の検討を行い、十分な家族との話し合いを行う必要がある。

2. コピー数から予想される病型より重症度が軽い症例について

SMN2 遺伝子 1 コピーであれば、0-1a 型が予想される病型であるが、II 型や III 型を呈する症例等 *SMN2* 遺伝子コピー数から予想される病型より軽症な症例が報告されている[8]。Casco I らはこういった症例の対応指針を示しており、まず考えるべきは MLPA 法による *SMN2* 遺伝子コピー数の誤解析であり、(他の検査手法や別の検査会社や研究機関での) 再検査を検討すべきであるとしている。また、それが誤解析でなければ、*SMN2* 遺伝子に軽症化に関わる一塩基変異をもつ症例の報告[27, 28](e.g., c.859G>C and c.835-44A>G)があるため、single nucleotide variants(SNVs)を疑い追加検査を検討すること、それも違うようなら、next-generation sequencing (NGS) による疾患修飾変異の検索も検討候補に挙がるとしている[29]。本邦の検査体制から別施設での MLPA 法による *SMN2* 遺伝子コピー数解析の再検査は依頼可能と考えるが、それ以降は研究機関との連携が必要だろう。

【*SMN2* 遺伝子が ≥ 4 コピーの場合】 予想される病型：III 型または IV 型

SMN2 遺伝子コピー数が 4 以上の症例は、III 型または IV 型が予想される。いずれも生命予後の良い軽症型に分類される。2018 年の Glascock らの新生児スクリーニングを通して診断された SMA 児の治療アルゴリズムでは 4 コピー以上の場合、すぐに治療実施せず、種々の検査(電気生理学的検査、運動機能評価等)を用い経過を見る中で発症を認めた場合に治療を開始することが推奨されていた[14]。しかし、2020 年に報告された同グループからのアルゴリズム改訂版では、4 コピー以上でも診断後すぐの治療実施を推奨すると改訂された[15]。理由としては、運動神経細胞の損失は不可逆的であり、2 または 3 コピーの症例が症状発現前(神経細胞損失前)の治療推奨であるのに、4 コピー以上の症例だけ症状出現後(神経細胞損失後)という設定には問題があること、そして、現行の遺伝子検査法(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification: MLPA 法)では *SMN2* 遺伝子のコピー数が多い場合(4 コピー以上)に正確なコピー数が測定困難であること、唯一 4 コピー以上の症例に対する発症前治療の適応がある O については、年齢を重ねるとウイルスベクターとして使用されるアデノ随伴ウイルスに対する抗体を獲得し治療の機会を失う可能性があることの 3 点が挙げられている。

今後、Glascock らの提唱する 4 コピー以上症例の治療アルゴリズム改訂版を検証するために研究の集積が必要である。4 コピー症例に限定すると、III 型を呈する 4 コピー症例の自然歴は、そのほとんどが 10 歳未満(中央値 6.7 歳)で発症し、その半数が 20 歳から 30 歳台で独歩不可となる[30]。また、症状を持つ 4 コピー症例の 11%が II 型を呈する[8]。さらに、2022 年のドイツの報告では SMA-NBS で発見され経過観察できている 4 コピー症例の 15 例中 8 例が発症前治療を行い全例が未発症を維持している。そして、その他の 7 例は無治療経過観察となり、その 7 例中 5 例が 1.5 歳から 4 歳の間で発症し治療を開始している。観察期間は短い、その 5 例の中で治療開始後も症状の残存を認めている症例が報告されている[31]。これらの結果は 4 コピーの症例に対する発症前治療の実施を推奨することの

妥当性を支持している。一方、4 コピー以上の症例においては、成人期発症のIV型や健常者と同等の運動発達を呈し治療の必要のない症例も含まれてくる[32]。また、O には稀ではあるが投与後の重大な副作用（急性肝不全や TMA）が生じる可能性があり考慮すべき点である[33]。現時点では、O の 4 コピー以上の症例への発症前治療の適応を有するのは日本と米国のみで、EU やオーストラリア等では 4 コピー以上の症例は適応外となっており適応基準は世界的に統一されてはいない[34]。現状では 4 コピー以上の症例における発症前治療の有益性を示すエビデンスは十分には得られていない。しかし、4 コピー症例においては、少数ながらその有益性を示すエビデンスが得られてきている。今後も遺伝子治療の長期効果や NBS に基づく治療の費用対効果等も含めその有益性を検討するためのデータを集積しエビデンスを積み重ねていく必要がある。

日本においても 4 コピー以上の症例に対する発症前治療の実施は肯定される意見が多い。いつ発症するか判らない状況で診察、検査を継続される患者、家族の肉体的、心理的負担についても考慮する必要がある。ただ、無治療で経過観察する方向性もあることも含め情報提供を行い、その実施については家族との十分な話し合いの上で決定されるべきである。また、今後の SMA-NBS 陽性者の長期フォローアップデータに基づき、4 コピー以上の症例に対する治療方針が再検討されることが望ましい。

<具体的な診断後の発症前、発症後の治療薬の選択肢>

発症前治療を行う場合には、2022 年 4 月時点で O と N の選択肢がある。各薬剤の特徴と適応条件を考慮し治療方針を選択する必要がある。N は *SMN2* 遺伝子が 4 コピー以上の症例に対する適応がないため、①*SMN2* 遺伝子<4 コピーと②*SMN2* 遺伝子 $\geq$ 4 コピーで選択肢が変わってくる。①の場合は、O と N が選択肢となり、即時治療の対象であるため確定診断後すぐに (1) O のみ投与する場合、(2) N のみ継続投与する場合、(3) N を先行投与しその後 O を投与する場合 (*) が考えられる。ただし、(新生児期には重大な副作用が少ない可能性が報告されてはいるが) 重大な副作用報告のある O の投与をご家族が迷い①-(1)~(3) について即決できない場合も想定される、この場合は O 投与についての議論を継続しつつ、治療開始の遅れが生じないように、まずは N での治療開始を提案することは肯定されるだろう。②の場合は、O のみが選択肢となり、(1) 確定診断後すぐに治療を行う、(2) 確定診断後すぐには行わないが慎重な経過観察と十分な話し合いの時間を持って 2 歳未満で治療を実施する。が選択肢としてある。

経過観察を行った上で発症後に治療を行う場合には、(3) 発症年齢が生後 2 か月未満なら O と N、(4) 生後 2 か月以上 2 歳未満であれば、3 剤 (N、R と O) の中から治療薬を選択、(5) 発症が 2 歳以降であれば N と R の中から治療法を選択する。

いずれもメリット、デメリットが存在するため専門医機関は情報を提供した上で家族と十分話し合い治療方針を決める。

(*) N と O の投与間隔についての十分なエビデンスがないため、ご家族の意向を含め十

分説明、検討した上で投与計画を立てる。副作用の有無を確認するため（安全性の観点から）N と O の間隔は少なくとも 2 週間は開けることを推奨するエキスパートオピニオンがあり[34]、N 投与から 1～3 カ月程度開けているケースシリーズもあるが[35]、N の先行投与後に明らかな副作用（血小板減少等）を認めず、投与基準を満たす状態であれば 2 週間以内でも O の投与は可能であり、投与間隔が 2 週間以内の症例報告もある[36]。

ただし SMN2 遺伝子を 3 コピー有する患者（3 コピー患者）の発症時期は乳児期早期ではない場合も多く、本手引き作成の段階において SMA-NBS で発見され SMA の診断に至った、発症前で O の投与が決定している 3 コピー患者に対して、その投与を待つ間に追加でおこなう行うヌシネルセンの治療（いわゆる bridging therapy）については有効性や安全性に関する情報が不足している。更なるエビデンスの蓄積が必要な状況にあり必要性を十分検討した上で投与を決定する必要がある。例えば、通常よりも O の準備に時間がかかる状況がある場合等においてはヌシネルセン治療から開始することの問題はない。もちろん、O 治療までの待機期間中に、後述する電気生理検査等で発症を示唆する所見が認められる場合には、重症例と考えられるため早期の治療開始が必要である。SMN2 遺伝子を 1 コピーまたは 2 コピー有する患者で積極的な治療を実施する場合においては、前述のように生後から可能な限り早期の治療介入が望ましいと考えられるため、発症前と判断した症例であっても bridging therapy の実施は肯定され则认为る。

<NBS 確定診断例の即時治療の方針検討のための発症前であることの評価について>

【発症の定義】

遺伝子検査で診断が確定しており、下記に示す身体診察上の異常、検査の異常が一つでも認めれば発症とする。

・身体診察

神経学的所見を確認する。特に全身性の筋緊張低下、下肢優位の近位筋優位の筋力低下、深部腱反射消失、舌や手指の線維束性収縮の出現がないかを確認する。問診にて、哺乳力の低下や誤嚥による咳嗽の増加はないか、発声の変化や啼泣が弱くなっていないか、四肢の動きの活動性低下がないか、呼吸様式の変化、運動発達の停滞等の状況を確認することも参考所見の一つとして重要である。

・検査（*）

電気生理学的検査：複合筋電位(compound motor action potential : CMAP)の振幅の測定を上肢の神経（正中神経または尺骨神経）と下肢の神経（脛骨神経または腓骨神経）を用いて評価する。尺骨神経または正中神経の CMAP が<1.5mV であれば発症とする。Vill らはドイツの 2 年の SMA-NBS の経験から NBS で診断された SMA 患児の初回検査時の尺骨神経の CMAP 値の発症を評価するカットオフ値について、O の発症前治療を評価した NUTURE 研究で使ったカットオフ値 1.0mV は低すぎるため、1.5mV がより信頼性のあるカットオフ値であると述べている[37]。過去の小児の正常 CMAP 値を示す論文も参考にし、およそ

生後1か月付近での検査となるため、本指針でも尺骨または正中神経で CMAP<1.5mV を発症として妥当であると考えた[38]。上肢が困難な場合は下肢の脛骨神経で代用可能と考えるが、脛骨神経刺激の CMAP についてのエビデンスはなく、一般的に脛骨神経刺激の CMAP は尺骨神経刺激の CMAP より高値であることからそれが<1.5mV 未満であれば発症と考えて矛盾はないと考える[38, 39]。また、実施可能であれば、筋電図を前脛骨筋等で実施し自発放電等の脱神経所見の有無を確認する。

運動機能評価：

The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)を用いて、生後1か月未満の児において CHOP INTEND>35 であるかを確認する。<35 であれば発症とする[37]。

(*)ただし、電気生理検査、運動機能評価は施設状況によって実施困難である場合が考えられるため、SMA-NBS を実施するに当たっての必須の検査とはしていない。

<治療後症例および無治療の *SMN2* 遺伝子 ≥ 4 コピー症例のフォローアップ方法について>

SMA は5病型に分類され臨床スペクトラムが広く、重症度に応じて必要なフォローアップは変わってくる。一般的に重症例になるほど複数科多職種が関わるより集学的なフォローアップが必要である[40, 41]。SMA-NBS を通して診断された症例は早期治療により生涯発症しないか、多くの症例で発症しても遺伝子型から予想される自然歴より軽症となり症例毎に様々な運動発達の過程を示すと考えられる[42]。

しかし、現時点では長期的な情報の蓄積がないため、軽微な症状のみかもしれないが NBS を通して診断され治療された症例に対しては、家族の理解を得た上で治療を担う専門医療機関が中心となって長期継続的なフォローアップを実施する必要がある。また、NBS 陽性例の中で *SMN2* 遺伝子が4コピー以上ある症例は、無治療で経過観察となる症例もあり得る。その場合は、発症を早期にとらえ遅滞なく治療に繋げるためのフォローアップが必要になる。こういったフォローアップの方法についても明確な方針は定まっていない現状であるが、CMAP の振幅や筋電図の脱神経所見が発症を示唆するバイオマーカーの1つになると考えられ、電気生理学的検査を含めたフォローアップ体制の構築が求められる[37, 43]。また、フォローアップにはその他に、小児の発達全般(身長、体重、二次性徴等の身体的発達や精神発達等)の定期評価や遺伝学的なフォローアップも重要である。両親が疾患理解を深められるよう、SMA児が遺伝子治療を受けたなら、児が遺伝子治療について年齢に応じた疾患理解と受容が得られるように継続的な遺伝カウンセリングが実施できる体制構築が必要である。以下に要点をまとめフォローアップの具体的な方法を以下に示す。

【O 投与後症例】

O 治療後症例については、血液検査等を含めた各実施施設の O の投与後のフォローアップ

スケジュールがあると考えられ、そちらを優先してフォローアップを実施し、下記と組み合わせて長期的なフォローアップを行う。

【無治療経過観察症例】

無治療経過観察中の発症の定義についても臨床症状の出現、電気生理学的検査の異常の出現、運動機能評価指標の低下のいずれか 1 つでもあれば発症と考える。治療実施症例よりも慎重なフォローアップが必要となるだろう。

【フォローアップの間隔】

治療の有無に関わらず、特に乳・幼児期の間は慎重に生後から 3 カ月毎を目安として患者の状態に合わせて定期的に実施する。治療実施症例は安定していれば徐々にフォローアップの間隔を開けていくことが可能と考える。無治療経過観察の場合は、個々の患者の条件（SMN2 コピー数や検査の負担等）を家族と良く相談しフォローアップ間隔（3 か月毎を目安として）を決めていく必要があるだろう。

【定期評価項目】

- ① 問診：哺乳力の低下や誤嚥による咳嗽の増加はないか、発声の変化や啼泣が弱くなっていないか、四肢の動きの活動性低下がないか、呼吸様式の変化、運動発達の停滞等の状況を確認する。歩行獲得例では歩容、転倒しやすさ、階段昇降、ジャンプ可能か確認する。
 - ② 身体診察：神経学的所見を確認する。特に全身性の筋緊張低下、下肢優位の近位筋優位の筋力低下、深部腱反射消失、舌や手指の線維束性収縮の出現がないかを確認する。立位・歩行可能な例では Gowers 徴候の有無、X 脚、歩行時の下肢の外旋または内旋を確認する。
 - ③ 電気生理学的検査：CMAP の振幅の測定を上肢の神経（正中神経または尺骨神経）と下肢の神経（脛骨神経または腓骨神経）を用いて経時的に評価する。各月齢での基準値（図 1）の -1SD 値（例えば、生後 1 か月なら尺骨または正中神経で CMAP < 1.5mV）を下回る結果[37, 38]、または、経過中各 CMAP が年齢正常値下限の 80% 以下になった場合を発症とする[44]。実施可能であれば、筋電図を前脛骨筋等で実施し自発放電等の脱神経所見の有無を確認する。
 - ④ 運動機能評価：生後から 2 歳程度または座位保持確立までは、CHOP INTEND を用いる。生後 1 か月未満の児において CHOP INTEND > 35 であるかを確認する。< 35 であれば発症とする。> 35 であれば経時的に評価し、前回の評価からの低下・停滞はないか期待される運動発達からの逸脱がないか確認する[37]。（3 ヶ月毎だが、運動機能低下等を疑う場合は評価間隔を 1 ヶ月以内に短縮する等も考慮すべきである。）
- 2 歳以降または座位保持確立後は、Hammersmith Functional Motor Scale Extended (HFMSSE) を使用し運動機能評価を継続する。

無治療の $SMN2 \geq 4$ コピーのSMA症例のフォローアップ検査

検査、評価方法		治療導入を検討すべき所見	適応年齢
電気生理検査	筋電図	神経原性変化 年齢正常値下限以下	全年齢
	CMAP		全年齢
身体診察と 運動機能評価	腱反射等の 神経学的診察	マイルストーンからの逸脱、 腱反射の減弱/消失、筋緊張 低下等認めた場合	全年齢
	CHOP INTEND	正常発達からの逸脱、前回評 価からの明らかな低下	乳児
	HINE2	同上	乳児
	HFMSE	同上	2歳以降
	6分間歩行	同上	5歳以降

CMAP = compound motor action potential

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

HINE2 = Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded

Glascock J, et al. J Neuromuscul Dis. 2018:145–158. より抜粋和訳

	振幅 (mV)		
	平均 (SD) , 2 SD以下	5th percentile	N
腓骨運動神経			
0 to <1 mo	2.1(1.1),0.0	0.7	7
1 to 6 mo	2.8(1.7),0.0	1.0	9
6 to 12 mo	3.4(1.2),1.0	1.4	24
12 to 24 mo	3.7(1.5),0.7	0.9	65
脛骨運動神経			
0 to <1 mo	5.3(1.6),2.1	3.2	4
1 to 6 mo	9.5(0.9),7.7	8.3	4
6 to 12 mo	10.0(2.8),4.4	6.2	8
12 to 24 mo	11.1(3.0),5.0	4.7	22
尺骨運動神経			
0 to <1 mo	3.8(1.6),0.6	0.8	7
1 to 6 mo	4.5(1.9),0.7	1.7	13
6 to 12 mo	5.4(1.5),2.4	2.1	29
12 to 24 mo	5.8(1.8),2.2	3.5	41
正中運動神経			
0 to <1 mo	2.2(1.6),0.0	0.2	5
1 to 6 mo	3.3(0.8),1.7	2.3	4
6 to 12 mo	5.9(2.5),0.9	3.2	12
12 to 24 mo	5.7(1.9),1.9	2.4	18

各月齢における CMAP の正常値

Ryan C, et al. Muscle Nerve 2019:155-160 より引用和訳

<補足>

① 【国内および海外での SMA-NBS の報告のまとめ】

神戸[45]、台湾[2]、ニューヨーク[3]、ドイツ[23]、オーストラリア[46]、ベルギー[47]での SMA-NBS の状況を表に示す。

・SMA-NBS で見つかった症例の経過（記載があるもののみ）

ドイツ：

SMN2 遺伝子 2 コピーの 2 例は積極的な治療介入なし。3 コピーの双子は両親が経過観察を希望された。10 例でヌシネルセン投与を開始[15~39 日（中央値 24 日）]。初診時すでに症状ありが 2 コピーのうちの 4 例で、4 例とも CMAP<1mV だった。4 例中 2 例は軽度低緊張あり（CHOP INTEND はそれぞれ 35 と 33）。1 例は重度の近位筋の筋力低下で CHOP INTEND9 点、もう一例は家族が症状に気づいており 3 週間で CHOP INTEND47 点から 21 点に低下。SMN2:4 コピーの 8 例中 1 例は未受診となる。1 例は 8 ヶ月でⅡ型として発症、家族が症状に気付いて 14 日までは電気生理検査も正常だった。1 例で 5 歳のⅢ型の兄弟が見つかった。

オーストラリア：

10 例中 4 例（2 コピーの 3 例と 3 コピーの 1 例）が初診時に既に症状あり。4 例とも頭頸部の筋力低下と筋緊張低下あり。2 例で CMAP 低値、4 例とも EMG 異常あり。1 例で EMG 異常あるも CMAP は正常であったが 5 日後に頭頸部の筋力低下が出現した。

9 例中 8 例でヌシネルセン、1 例は治療なし。症状ありはヌシネルセンをまず投与している。Day16 で症状ありの最も重度な 1 例は、CHOPINTEND 初診時 36 で 1 ヶ月後に 27 に低下。ヌシネルセン治療にも関わらず、非侵襲的陽圧換気と経管栄養が必要となる。

② 【NBS 陽性者報告から治療に至るまでの治療担当医対応フロー（2022 年 6 月時点）】

③ 【NBS 陽性者対応チェックリスト】

（表、図は次ページ以降）

＜指針内の議論点についてのアンケート調査＞

本指針の記載事項の中でエビデンスが不足し明確な記載が困難な項目についてのアンケート調査を行った。国内の SMA-NBS に関連する医師で本調査への協力について承諾が得られた 22 名を対象に実施した（返答率 100%）。2022 年 10 月 17 日に回答を締め切り集計を行ったのでその結果を記載する。各質問項目について指針と強く同意見であれば◎、同意見であれば○を、どちらともいえないは△を、同意できないは×としている。

質問 1. SMN2 遺伝子 4 コピー以上の症例の発症前治療について

（P7 26 行目～P8 23 行目）

結果 ◎：60% ○：21% △：14% ×：5%

質問 2. NBS 陽性症例の治療スピナラザの先行投与とゾルゲンスマの投与間隔について

（P8 19～P9 15 行目）

結果 ◎：63% ○：32% △：5% ×：0%

質問 2-①. 未発症の NBS 陽性症例において SMN2 遺伝子コピー数が 2 コピーは即時治療対象ではあるが、ゾルゲンスマ投与を選択された場合にスピナラザの先行投与(bridging therapy)を実施するかについてどう考えますか？

結果 ◎：63% ○：32% △：5% ×：0%

質問 2-②. 未発症の NBS 陽性症例において SMN2 遺伝子コピー数が 3 コピーは即時治療対象ではあるが、ゾルゲンスマ投与を選択された場合にスピナラザの先行投与(bridging therapy)を実施するかについてどう考えますか？

結果 ◎：50% ○：45% △：5% ×：0%

質問 3. 未発症をどのように定義していますか？CMAP の導出神経、振幅下限設定値はどのように考えますか？

（P9 28～P10 3 行目）

結果 ◎：50% ○：41% △：9% ×：0%

【アンケート調査の結果について】

すべての項目で 80%以上の同意率（◎+○）であった。各項目について指摘のあった箇所はその意見を指針に反映している。また、2023 年 2 月末まで「脊髄性筋萎縮症に対する新生児マススクリーニングの手引き」のパブリックコメントを募集し、その後にパブリックコ

メントに応じた手引きの修正があったため、本指針についてもその内容を反映し 2023 年 4 月に再修正している。

【謝辞】

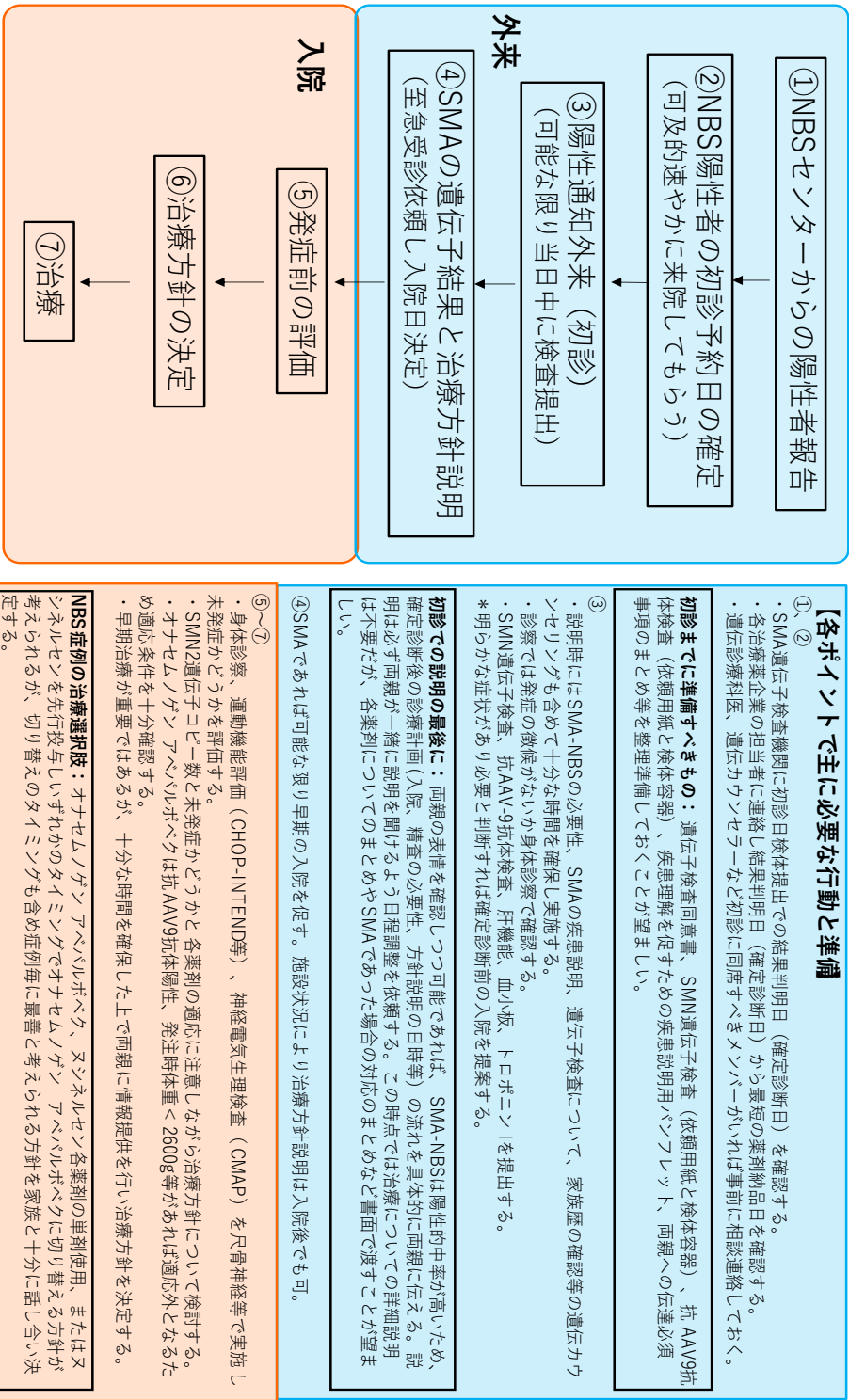
アンケートにご協力頂いた方々に深謝する。以下に氏名と施設名を記載する。(敬称略、50 音順)

荒木まり子	高知大学医学部 小児思春期医学
粟野宏之	鳥取大学研究推進機構研究基盤センター
伊藤哲哉	藤田医科大学医学部 小児科
稲葉雄二	長野県立こども病院 神経小児科
井上貴仁	福岡大学筑紫病院 小児科
岩瀬孝志	香川大学医学部 小児科
植松 貢	東北大学 小児科
榎園 崇	筑波大学附属病院 小児科
大石公彦	東京慈恵会医科大学 小児科学講座
大野 武	新潟大学医歯学総合病院 小児科
小俣 卓	東京女子医科大学八千代医療センター 神経小児科
木許恭宏	宮崎大学 小児科
小林弘典	島根大学医学部附属病院 小児科
佐久間 悟	大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学
下澤伸行	岐阜大学高等研究院科学研究基盤センターゲノム研究分野
白石秀明	北海道大学病院 小児科
伊達木澄人	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学
知念安紹	琉球大学大学院医学研究科育成医学講座(小児科)
	琉球大学病院遺伝カウンセリング室
濱田 淳平	愛媛大学大学院医学系研究科小児科学
松尾宗明	佐賀大学 小児科
丸山 慎介	鹿児島大学病院 小児科
渡辺圭介	秋田大学医学部附属病院 小児科

国内および海外での SMA-NBS の報告のまとめ

	神戸	台湾	ニューヨーク	ドイツ	オーストラリア	ベルギー
同意方法	書面による同意取得	書面による同意取得	リーフリップ、説明ビデオ、電子同意	書面による同意取得	従来のNBSと同様	従来のNBSと同様
スクリーニング方法	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR
検査施設	1施設	1施設	1施設	1施設	1施設	1施設
料金	-	-	-	-	-	2.5 euros/sample
検査期間	2018-1~2019-4	2014-11~2016-9	2016-1~2017-1	2018-1~2019-2	2018-8~2019-7	2018-3~
検査人数	4157	120267	3826	165525	103903	42000
同意率	nd	nd	93%	nd	nd	nd
1次検査判明までの日数(中央値)	6~14(10)	4~11(8)	3~11(6)	nd	5~18(10)	nd
二次検査(確定診断検査)	ddPCR and MLPA	MLPA	MLPA	MLPA	ddPCR and MLPA	MLPA
診断の日齢(中央値)	-	nd	nd	nd	13-24(18.5)	nd
治療までの日齢(中央値)	-	nd	nd	15-39(24)	16-37(26.5)	nd
陽性者数	0	15	1	22	10	6
確定診断者数	0	7	1	22	9	6
治療対象	-	SMN2≤3コピー	すべてのSMA	SMN2≤3コピー	SMN2≤3コピー	SMN≤4コピー
SMN2コピー数別の患者数	0	2コピー:3, 3コピー:2, 4コピー:2	2コピー:1	2コピー:10, 3コピー:4, 4コピー:8	2コピー:6, 3コピー:3	2コピー:2, 3コピー:2, 4コピー:2
RT-PCR: real time polymerase chain reaction, ddPCR: droplet digital PCR, MLPA: Multiple Ligation-dependent Probe Amplification						

NBS陽性者報告から治療に至るまでの治療担当医対応フロー（2023年4月時点）



NBS: newborn screening, SMA: spinal muscular atrophy, AAV9: adeno - associated virus serotype 9

NBS 陽性者対応のチェックリスト

項目		可及的すみやかに		各施設で、電話番号、e-mail等連絡先、その他記入
(1) NBSセンターから陽性の連絡	☐ 家族に連絡し、至急の受診依頼 ☐ ノバルテックファーマ社／バイオジェン社連絡	念のためスピンラザは最短納品できる準備依頼を		
(2) 初診	☐ 疾患と治療についての概略説明 ☐ 検査について説明 ☐ <i>SMN1</i> , <i>SMN2</i> 遺伝子検査 ☐ 抗AAV9抗体価の測定 ☐ 高感度トロポニンT、CRP、肝機能、血小板 ☐ 小児慢性特定疾病申請準備	数日で結果が出ること、早急に面観での受診準備 検査実施施設(BML, USJ/AEHS、東京女子医大、神戸大学) 検査実施施設 (SIS/AEHS) 一般検査で提出 小児慢性特定疾病申請用紙の入手依頼	説明資料準備 事前に契約し、伝票、スピンラザは常備	○
(3) 再診	☐ 診断確認 ☐ 治療法の決定 ☐ 説明と同意 ☐ 遺伝カウンセリング実施 ☐ 体重測定 ☐ 小児慢性特定疾病申請	SMN1コピー数 ☐ 0 SMN2コピー数 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5以上 抗AAV9抗体 ☐ 陽性(抗体価) 入院評価後の最終決定でも可 説明資料用意、入院日決定 入院後実施でも可 治療量確認 申請書記載し提出依頼	市役所等	
2. 説明	☐ 治療法の決定 ☐ 説明と同意 ☐ 遺伝カウンセリング実施 ☐ 体重測定 ☐ 小児慢性特定疾病申請		説明資料準備	
(4) 再診・同意取得後至急実施 3. 治療薬準備	☐ 限定採用申請 ☐ 薬剤部、医事課への連絡 ☐ ノバルテックファーマ社／バイオジェン社連絡 ☐ 発注 ☐ バイオセーテイクヤビネット確保 ☐ 投与日の決定 ☐ 病棟への連絡、入院日程調整 ☐ カルタヘナ対応の確認	体重を元に発注 記載して薬剤部に提出する 納品日の再確認 ソルゲンズエフ分注用		○ ○ ○
(5) 入院			カルタヘナ対応マニュアル作製しておく	
5-1. 治療前日	☐ 入院、体調確認、評価 ☐ 神経伝導速度検査 ☐ 神経(薬剤部) ☐ 家族へのカルタヘナ対応の説明 ☐ PSL 1mg/kg内服(投与24時間前)	CHOP INTEND、HINE、可能なら動画撮影 MCV、CMAPを尺骨神経経で測定 2-8℃で尿管(薬剤部) ソルゲンズエフのみ、排便処理等 ソルゲンズエフのみ	可能ならリハビリテーションプログラムに依頼 カルタヘナ対応資料作製しておく	○ ○
5-2. 治療当日	☐ 体調の最終確認、ルート確保 ☐ 薬剤調整の立ち合い、確認 ☐ 病棟への連絡 ☐ 60分かけて投与 ☐ 生食で前後フレンジュ			
スピンラザ	☐ 観注の準備 ☐ 髄液一般検査提出 ☐ 製剤の準備 ☐ 観注実施 ☐ 観注後1時間安静	バイオセーテイクヤビネットで調剤 カルタヘナ対応(ガウン等)		
6. 翌日以降	☐ 体調確認 ☐ 採血、診察、評価 ☐ 検査室等へのカルタヘナ対応の連絡 ☐ 採血、診察、評価	発熱、嘔吐、不機嫌等 血小板、肝機能、CPK、フェリチン他、3日後から実施 検体凍結・処理 ソルゲンズエフは4週間は要【隔離】外来看護師と検査部に伝える	ソルゲンズエフの場合は、週間前後入院 カルタヘナ対応でマニュアル作製しておく	○
退院後(外来)	☐			

【参考文献】

- [1] Sumner CJ, Crawford TO. Two breakthrough gene-targeted treatments for spinal muscular atrophy: challenges remain. *J Clin Invest*. 2018;128:3219-27.
- [2] Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* (in eng). 2017;190:124-9 e1.
- [3] Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* (in eng). 2018;20:608-13.
- [4] Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12:124.
- [5] Okamoto K, Motoki T, Saito I, Urate R, Aibara K, Jogamoto T, et al. Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan. *Brain & development*. 2020;42:594-602.
- [6] Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain & development*. 2022;44:2-16.
- [7] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.
- [8] Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28:208-15.
- [9] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*. 2015;51:157-67.
- [10] Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of pediatrics* (in eng). 2020.
- [11] Mullard A. Gene therapy community grapples with toxicity issues, as pipeline matures. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:804-5.
- [12] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022.
- [13] Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatric clinics of North America* (in eng). 2015;62:743-66.
- [14] Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment

Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of neuromuscular diseases* (in eng). 2018;5:145-58.

[15] Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *Journal of neuromuscular diseases* (in eng). 2020;7:97-100.

[16] Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *Journal of neuromuscular diseases* (in eng). 2016;3:487-95.

[17] Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* (in eng). 1999;3:49-51.

[18] Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *Journal of child neurology* (in eng). 2020;35:717-23.

[19] Kimizu T, Suzuki Y, Goshima R, Mizutani S, Nakajima K. A case of spinal muscular atrophy type 0 treated with nusinersen from 10 weeks after birth. *No to Hattatsu* (in Japanese). 2021;53:142-5.

[20] De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular disorders : NMD* (in eng). 2019;29:842-56.

[21] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022.

[22] Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PloS one* (in eng). 2012;7:e33572.

[23] Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *Journal of neuromuscular diseases* (in eng). 2019;6:503-15.

[24] Schwartz O, Kolbel H, Blaschek A, Glaser D, Burggraf S, Roschinger W, et al. Spinal Muscular Atrophy - Is Newborn Screening Too Late for Children with Two SMN2 Copies? *Journal of neuromuscular diseases*. 2022;9:389-96.

[25] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of*

medicine (in eng). 2017;377:1723-32.

[26] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* (in eng). 2017;377:1713-22.

[27] Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *American journal of human genetics* (in eng). 2009;85:408-13.

[28] Wu X, Wang SH, Sun J, Krainer AR, Hua Y, Prior TW. A-44G transition in SMN2 intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Human molecular genetics* (in eng). 2017;26:2768-80.

[29] Cusco I, Bernal S, Blasco-Perez L, Calucho M, Alias L, Fuentes-Prior P, et al. Practical guidelines to manage discordant situations of SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy. *Neurology Genetics* (in eng). 2020;6:e530.

[30] Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16:150.

[31] Blaschek A, Kolbel H, Schwartz O, Kohler C, Glaser D, Eggermann K, et al. Newborn Screening for SMA - Can a Wait-and-See Strategy be Responsibly Justified in Patients With Four SMN2 Copies? *Journal of neuromuscular diseases*. 2022;9:597-605.

[32] Jedrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszyk A, Milewski M, Jurek M, et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *European journal of human genetics : EJHG*. 2008;16:930-4.

[33] Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of pediatrics*. 2021;231:265-8.

[34] Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2021;64:413-27.

[35] Harada Y, Rao VK, Arya K, Kuntz NL, DiDonato CJ, Napchan-Pomerantz G, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2020;62:550-4.

[36] Ferrante L, Melendez-Zaidi A, Lindsey W, Lotze T. Novel use of nusinersen as a therapeutic bridge to onasemnogene abeparvovec-xioi in a premature neonate with type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2022.

[37] Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Glaser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet journal*

of rare diseases. 2021;16:153.

[38] Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle & nerve*. 2019;60:155-60.

[39] Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. *Journal of child neurology*. 1997;12:13-8.

[40] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:103-15.

[41] Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:197-207.

[42] Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7:1-13.

[43] Weng WC, Hsu YK, Chang FM, Lin CY, Hwu WL, Lee WT, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med*. 2021;23:415-20.

[44] McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E, Amburgey K, Boyd J, Campbell C, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Ontario Testing and Follow-up Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2021;48:504-11.

[45] Shinohara M, Niba ETE, Wijaya YOS, Takayama I, Mitsuishi C, Kumasaka S, et al. A Novel System for Spinal Muscular Atrophy Screening in Newborns: Japanese Pilot Study. *Int J Neonatal Screen* (in eng). 2019;5:41.

[46] Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med*. 2020;22:557-65.

[47] Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L, Group NSS. 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD* (in eng). 2020;30:93-103.