

本総括は下記の先生方との共同報告である(敬称略)

Session 2

小田 慈¹⁾、西内律雄¹⁾、遠藤千恵¹⁾、江口直宏¹⁾、清野佳紀¹⁾、
浅野 孝²⁾、大塚頌子²⁾

¹⁾岡山大学医学部小児科

²⁾岡山大学医学部小児神経科

加藤剛二¹⁾、袴田 享²⁾、大井長和³⁾、上野良樹⁴⁾、濱口典子⁵⁾、
矢崎 信⁶⁾、松山孝治¹⁾

¹⁾名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

²⁾クリニックパパ

³⁾宮崎医科大学第三内科

⁴⁾小松市民病院小児科

⁵⁾愛知医科大学小児科

⁶⁾名古屋市立大学小児科

乾 幸治¹⁾、酒井規夫¹⁾、塚本浩子¹⁾、村松 岳¹⁾、山田 穰¹⁾、原 純一¹⁾
鈴木保宏²⁾、八木啓子³⁾、岡田伸太郎¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学研究科小児発達医学

²⁾大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科

³⁾大阪府立母子保健総合医療センター第2内科

衛藤義勝、大橋十也、内山浩志、井田博幸、星 順隆
東京慈恵会医科大学小児科

生田孝一郎、藤岡憲一郎
横浜市立大学医学部小児科

鈴木康之¹⁾、下澤伸行¹⁾、磯貝光治¹⁾、近藤直実¹⁾、西村正明²⁾

¹⁾岐阜大学医学部小児科

²⁾国立療養所長良病院

森本 哲¹⁾、藤原史博¹⁾、高屋和志¹⁾、和田紀子¹⁾、綱本健太郎²⁾
田畑博子²⁾、日比成美³⁾、竹内義博³⁾、澤田 淳³⁾、今宿晋作⁴⁾

¹⁾公立南丹病院小児科

²⁾松下記念病院小児科

³⁾京都府立医大小児科

⁴⁾京都市衛生公害研究所

松本正栄¹⁾、矢部普正¹⁾、矢部みはる¹⁾、服部欽哉¹⁾、保田由喜治¹⁾
加藤俊一¹⁾、鈴木康之²⁾

¹⁾東海大学医学部小児科

²⁾岐阜大学医学部小児科

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

ワークショップ「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」

Session 3「Analysis of Effects of Bone Marrow Transplantation (BMT) in 124 Patients with X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD): The World Experience」

Charles Peters University of Minnesota Associate Professor
総括 加藤 俊一 東海大学医学部小児科学教室

研究要旨

副腎白質ジストロフィーに対して世界の43施設で実施された126例の骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植症例の臨床経過と効果について検討した。移植後1年以上の生存と関連したのは移植時の P I Q (行動) であり、移植後の知能評価としては V I Q (会話) が適していた。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー (A L D) に対する骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植の効果を評価する目的で、これまでに世界中で実施された移植症例を登録して、詳細な検討が行われた。

B. 研究方法と対象

1. 対象症例

1981年6月から1999年1月までの期間に骨髄移植もしくは臍帯血移植などの造血幹細胞移植が実施された126例の A L D の男児を対象とした。参加施設は世界各国43施設で、わが国からは東海大学と名古屋第一赤十字病院が参加した。

なお、移植の実施に関する同意は各施設のインフォームド・コンセントの規則と様式によって取得された。

2. 症例概要

- ① 移植時の年齢は1.9～16.1歳で中央値は8.6歳であった。
- ② 移植時の神経症状は、異常なし32%、視力のみ29%、聴力のみ13%、会話のみ13%、歩行のみ6%、その他2%、2つ以上29%であった。
- ③ 知能障害スコアは0～0.5が19%、1～1.5が19%、2が46%、3が14%、4が1%であった。
- ④ 移植時の V I Q (会話 I Q) は47未満から127以上までに分布し、中央値93であった。P I Q は盲目～138 (中央値85) に分布して、< 80が43%、≥ 80が57%であった。
- ⑤ M R I における脱髄パターンは頭頂・後頭葉パターンが最も多く約半数を占めていた。
- ⑥ 移植前処置は化学療法のみが53%、放射線照射+化学療法が47%であった。
- ⑦ 移植された細胞源は89%が骨髄、

11%が臍帯血であった。ドナーは血縁者43%、非血縁者57%で、HLA 6/6一致68%、5/6一致22%、4/6一致2%、不明9%であった。

⑧ドナーの95%は正常者で、5%が保因者であった。

C. 研究結果

1. 生存状況

62%が生存中で観察期間は0.4~13.0年（中央値1.9年）で、37%が死亡していた。

2. 1年以上の生着生存例

37例が移植後1年以上ドナーの造血細胞が生着して生存していた。これらの症例の移植時年齢は5.3~15.0歳（中央値9.3歳）で、観察期間は1.1~8.3年（3.6年）であった。骨髓移植が33例、臍帯血移植が4例であった。

3. 急性GVHD

急性GVHDは0~I度61%、II~IV度34%であった。

4. 移植時のPIQと生存

移植時のPIQが80未満の症例では41例中20例が、80以上の症例では52例中36例が生存していた。

5. 移植後の造血細胞由来

生存者における76%がドナー完全生着、11%が部分生着、13%がホストタイプであった。

D. 結論と考察

1. 移植後1年以上ドナー細胞生着のまま生存し得た症例において最も関連したのは移植時のPIQであった。

2. 移植後の知能の評価方法としてはVIQ（会話IQ）が最も適していた。

3. 1991~1996年のNIH研究班の調査では移植時PIQ80未満の症例はすべて死亡または植物状態に進行した。1996年に頭部を遮蔽する放射線照射法が導入されて、PIQが80未満の症例でも13例中9例が生存しており、有望な方法と考えられる。

4. 12例の長期生存例で神経学的、画像的に詳細な評価が行われた。2例においてMTI所見が完全に消失し、1例で改善が認められた。1例では移植時から無変化が持続し、残り8例では移植直後に進行した後、進行が停止した。

運動機能は10例で正常または改善し、会話能力は11例で正常に保たれていた。会話以外の生活能力は7例で改善もしくは進行の停止が認めら、5例では移植初期に進行した後安定している。

5. 血漿VLCFA（極長鎖脂肪酸）レベルは55%の減少率で、正常上限よりやや高いレベルに安定している。

以上の結果より、病初期に骨髓移植などの造血幹細胞移植を行えば、良好な結果が長期にわたって得られることが確認された。

V. ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

1

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」 抄録

[演題名]ハンター症候群IIA,IIB、Morquio症候群、ALDに対する骨髄移植の経験

[演者]氏名:中林啓記

所属:駿河台日本大学病院小児科

[共同研究者]氏名:大和田操

陳基明、麦島秀雄

所属:駿河台日本大学病院小児科

日本大学板橋病院小児科

1997年からハンター症候群IIA,IIB、Morquio症候群、ALDに対し骨髄移植を実施した。

うちハンター症候群IIAに対しては臍帯血幹細胞移植を施行した。ハンター症候群IIA,IIB何れも皮膚の軟化、肝脾腫の消失、関節可動域の拡大など身体症状の大幅な改善を見た。しかし頭骸骨幅や椎体の変形は正常化はしないものの、非進行の状態にある。尿中カルバズール反応陽性物質の排泄量移植2年後も高値を辿っている。

Morquio症候群、ALDの経過についても併せて報告する予定である。

2

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

「演題名」 リソソーム病 3 例に対する骨髄移植

「演者」氏名：塚本浩子

所属：大阪大学大学院医学研究科小児発達医学

「共同研究者」

氏名：酒井規夫、村松 岳、山田 穰、原 純一、乾幸治、岡田伸太郎

所属：大阪大学大学院医学研究科小児発達医学

3 例の異なるリソソーム病（GM1 ガングリオシドーシス、Hunter 症候群、Hurler-Scheie 症候群）に対する骨髄移植の経過について報告する。

症例 1：13 歳男児、GM1 ガングリオシドーシス。4 歳時、言語発達遅延と運動拙劣、動揺性歩行を認め、 β -galactosidase 欠損より診断。4 歳 6 か月時、HLA 完全一致の姉（保因者）より Busulfan（4 日間）Cyclophosphamide（2 日間）前処置にて骨髄移植を行った。移植直後は不完全生着であり、3 年後完全拒絶となった。症状の経過は緩徐であり、抗痙攣薬服用にて痙攣もなく、支持立位可能で呼吸障害や明らかな嚥下障害も認めない。

症例 2：17 歳男児、Hunter 症候群。生後 7 ヶ月頃より精神運動発達遅延があり、3 歳時心弁膜症、顔貌異常から MPS を疑われ iduronate-2-sulfatase 欠損より診断。9 歳時、HLA 完全一致の姉（保因者）より Busulfan（4 日間）Cyclophosphamide（4 日間）前処置にて骨髄移植を行い、現在まで完全生着である。肝脾腫、皮膚関節症状は改善し、心弁膜症も進行緩徐で歩行跳躍も可能であるが、大脳委縮は著明で進行性であり、精神発達遅滞の改善は認めない。

症例 3：8 歳男児、Hurler-Scheie 症候群。3 歳時より関節拘縮に気づかれ、4 歳時、角膜混濁、顔貌異常と心弁膜症より MPS を疑われ、 α -L-iduronidase 欠損より MPSI と診断された。5 歳 2 か月時に HLA 完全一致の妹（保因者）より臍帯血幹細胞移植（CD34 細胞 5.6×10^6 ）を受けたが生着せず、6 歳時再度妹をドナーとして、全身放射線照射を含む前処置による骨髄移植を行い、完全生着を認めた。皮膚関節症状は徐々に改善し、臍ヘルニアも軽快、角膜混濁や心弁膜症の進行も認めず QOL は向上した。

3

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] 先天性ムコ多糖症の骨髄移植：当科における臨床評価のプロトコール

[演者] 氏名： 田中 あけみ

所属： 大阪市立大学医学部小児科

[共同研究者]

氏名： 瀬戸 俊之

所属： PL病院 小児科

服部 英司

大阪市立大学医学部小児科

先天性ムコ多糖症の骨髄移植は、近年、効果が期待できる治療法として定着しつつあるが、病型や臓器、移植時の患児の年齢、による効果の程度には大きな違いがある。現在のところ、各症例についての効果の評価はされているものの、客観性に乏しい場合も少なくない。

当科では、骨髄移植を施した先天性ムコ多糖症患児について、検査および評価方法を定め、臨床効果の客観的評価を試みている。検査項目としては、全身骨レントゲンおよび関節可動域の測定、心エコー、腹部エコー（肝・脾）、脳波とABR、MRIとMRSで、一週間の検査入院として、移植前と移植後1年毎に行った。評価は、できるだけ数値化、スコア化により行うようにした。

4

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] ムコ多糖症 II 型 (Hunter 病) の骨髄移植

[演者] 氏名: 祐川 和子

所属: 岐阜大学医学部小児科

[共同研究者]

氏名: 加藤 俊一

青島 努

綾目 秀夫

乾 幸治

大浦 敏博

大和田 操

工藤 亨

小林 潤一郎

四宮 範明

花本 啓一

所属: 東海大学小児科

名古屋大学小児科

山口大学第 3 内科

大阪大学小児科

東北大学小児科

日大駿河台病院小児科

札幌医科大学小児科

明治大学文学部心理学科

東邦大学大橋病院小児科

鳥取大学小児科

遺伝性ムコ多糖症 II 型(Hunter 病)の骨髄移植治療について、効果評価を行うことを目的として、移植実施 13 症例についてアンケート調査を行った。

[対象]

本邦にて骨髄移植治療を受けた症例 (重症型: 7 例、軽症型: 4 例、中間型: 2 例)

[調査項目]

移植の詳細: 提供者、前処置、骨髄生着、合併症

臨床経過: 身長・体重、肝脾腫、皮膚症状、関節症状、骨 XP 所見、心臓所見、
眼科的評価、耳鼻科的評価、精神発達、蓄積所見、頭部 CT, MRI 所見

[結果]

移植時年齢は 9 カ月から 26 才。移植経過は 6 カ月から 7 年。13 例中 2 例が GVHD にて死亡。臨床経過は肝脾腫、皮膚硬化に著明な改善が認められた。関節拘縮、難聴、心臓弁閉鎖不全は症例により改善傾向がみられた。骨の変形、精神発達遅滞への効果は確認できなかった。

[考察]

骨髄移植治療で得られた知見は、さらなる移植治療法の展開とともに、酵素補充療法や遺伝子治療など新たな治療法開発に対しても有用な情報となる。これまでの個々の結果を散逸させずに集積してゆく工夫が求められる。

5

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] 東海大学において造血幹細胞移植を施行したハンター病患者の
長期臨床効果

[演者] 氏名: 服部 欽哉

所属: 東海大学小児科

[共同研究者]

氏名: 矢部普正、矢部みはる、松本正栄、保田由喜治、加藤俊一、
祐川和子*、折居忠夫*

所属: 東海大学小児科、岐阜大学小児科*

東海大学においては 1992 年3月から 1999 年5月の期間において7例のハンター病の男児において造血幹細胞移植を実施した。移植時の年齢は、9カ月～7歳で、ドナーは3例においてHLA一致同胞、1例においてHLA部分一致血縁者、3例においてHLA一致もしくは部分一致非血縁者であった。移植された幹細胞は、6例において骨髄、1例において臍帯血幹細胞であった。

移植前処置はブスルファン+エンドキサン±ATG、またはTBI+エンドキサンであった。GVHD予防はシクロスポリン±メソトレキセートであった。1例において生着不全があり、残り5例ではドナー由来の造血が確認され、1例で混合キメラであった。2例がGVHDで死亡し、4例が長期生存している。

移植後の臨床効果は臓器により異なり、肝脾腫や関節拘縮は著明に改善し、身長伸びも認められている。一方、精神神経症状は症例によって差があるが、多くの症例で移植時と同等かやや下回る程度に維持されている。

欧米ではハンター病に対する骨髄移植の効果について否定的な意見が多いが、ハンター病の多い日本やアジアにおいての経験を詳細に検討した上で結論を出すべきであると考えます。

6

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] ムコ多糖症4例に対する骨髄移植の経験

[演者] 氏名：加藤剛二
所属：名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

[共同研究者] 氏名：青嶋 努 所属：名古屋大学 小児科
重松陽介 福井医科大学 小児科
岡田純一 トヨタ記念病院 小児科
祐川和子 岐阜大学 小児科
折居忠夫 中部学院大学
松山孝治 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

過去7年間に当科で施行された4症例のムコ多糖症に対する骨髄移植の概要を示す。

1. 発病から造血幹細胞移植までの状況

症例	病型	診断時年齢	症状	移植時年齢
1	II型	1歳7ヶ月	骨格変形	2歳2ヶ月
2	VI型	1歳3ヶ月	骨格変形	2歳6ヶ月
3	VI型	1歳0ヶ月	骨格変形、MI、角膜混濁、中耳炎	4歳8カ月
4	VII型	0歳1ヶ月	骨格変形、AI、MR、中耳炎	12歳8ヶ月

MI=Miral Valve Insufficiency, AI=Aortic Valve Insufficiency, MR=Mentral Retardation

2. 造血幹細胞移植時の前処置、GVHD予防、及びドナー

症例	前処置	GVHD予防	ドナー	移植細胞	HLA一致度
1	BU+CY+ATG	MTX+CsA	非血縁男性	BM	6/6
2	BU+CY	MTX+CsA	兄	BM	6/6
3	BU+CY+ATG	MTX+CsA	非血縁男性	BM	6/6
4	BU+CY+ATG	MTX+CsA	非血縁女性	BM	6/6

3. 移植後結果

症例	生着	急性、慢性GVHD	合併症	結果
1	+	0、なし	-	生存(47mo)
2	+	0、なし	肺水腫	生存(85mo)
3	+	0、なし	CMV, IP	生存(78mo)
4	+	0、なし	心不全	生存(50mo)

CMV=CMV Infection, IP=Interstitial Pneumoniae

7

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] ALD の骨髄移植

[演 者]氏名: 小田 慈
所属: 岡山大学小児科

[共同研究者]

氏名:	西内律雄	所属:	岡山大学小児科
	遠藤千恵		岡山大学小児科 (現・香川県立中央病院)
	江口直宏		岡山大学小児科
	清野佳紀		岡山大学小児科
	浅野 孝		岡山大学小児神経科
	大塚頌子		岡山大学小児神経科

85. 9 生まれの男児。 94. 12 (9 歳) 頃から学業成績が低下し、95. 9 睡眠中に痙攣発作をきたした。 頭部 MRI では広範な大脳白質変性を認め、副腎皮質機能低下及び極長鎖脂肪酸高値などから ALD と診断された。 96. 2 (10 歳) HLA 一致の姉より同種骨髄移植を施行した。 前処置は BU、CY で行い、移植細胞数は 3.2×10^8 /Kg、GVHD 予防は CyA+short termMTX で行った。 造血能の回復は良好で感染症の合併はなく GVHD は手掌紅斑のみの Grade 1 であった。 現在、移植後 4 年経過し、抗痙攣剤、副腎皮質ホルモンの投与を行っているが、病像の進行はなく、中学 2 年の特殊学級に在籍し、運動会などにも参加している。 C24/C22 は 0.797 で MRI、視野、その他の検査所見にも増悪は認めていない。

8

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

〔演題名〕 ALDの骨髄移植

〔演者〕 氏名：加藤剛二
所属：名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

〔共同研究者〕 氏名：袴田 享 所属：クリニックパパ
大井長和 宮崎医科大学 第三内科
上野良樹 小松市民病院 小児科
濱口典子 愛知医科大学 小児科
矢崎 信 名古屋市立大学 小児科
松山孝治 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

過去12年間に当科で施行された5症例のALDに対する造血幹細胞移植の概要を示す。

1. 発病から造血幹細胞移植までの状況

症例	家族歴	発病時年齢	診断時年齢	診断時症状	移植時年齢
1	兄（5歳で発病）	-	1歳2ヶ月	なし	1歳10ヶ月
2	なし	5歳7ヶ月	6歳1ヶ月	精神神経症状	6歳5ヶ月
3	兄（10歳で発病）	-	7歳9ヶ月	なし	9歳6カ月
4	兄（6歳で発病）	-	4歳8ヶ月	なし	7歳9ヶ月
5	なし	7歳0ヶ月	8歳4ヶ月	精神神経症状	9歳4ヶ月

2. 造血幹細胞移植時の前処置、GVHD予防、及びドナー

症例	前処置	GVHD予防	ドナー	移植細胞	HLA一致度
1	BU+CY	MTX+CsA	姉	BM	6/6
2	BU+CY	MTX+CsA	妹	BM	6/6
3	BU+CY+TLI+ATG	MTX+FK506	非血縁男性	BM	6/6
4	BU+CY+TLI+ATG	MTX+FK506	非血縁男性	BM	6/6
5	BU+CY+TLI+ATG	MTX+CsA	非血縁女性	CB	5/6

3. 移植後結果（全例に生着が確認された。）

症例	急性、慢性GVHD	合併症	結果	Loes score	ALD DRS
1	0、なし	-	生存(134mo)	3⇒3	stage 0⇒0
2	0、なし	-	生存(72mo)	20.5⇒19	stage 3⇒4
3	0、なし	CMV, HC	生存(22mo)	1⇒1.5	stage 0⇒0
4	0、なし	CMV	生存(21mo)	0⇒17.5	stage 1⇒4
5	0、NE	Sepsis, RF, Pn	死亡(2mo)	12.5⇒15.5	stage 3⇒4

CMV=CMV infection, HC=Hemorrhagic cystitis, RF=Renal failure, Pn=Pneumoniae

ALD DRS= ALD dementia rating scale

9

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

「演題名」 ALD の骨髄移植

「演者」氏名：乾幸治

所属：大阪大学大学院医学研究科小児発達医学

「共同研究者」

氏名：酒井規夫¹、塚本浩子¹、村松 岳¹、山田 穰¹、原 純一¹、

鈴木保宏²、八木啓子³、岡田伸太郎¹

所属：大阪大学大学院医学研究科小児発達医学¹、

大坂府立母子保健総合医療センター小児神経科²、同第3内科³

外斜視で発症したALDの7歳男児に対し、HLA完全一致の姉(保因者かつIDDM)より発症後3ヶ月で骨髄移植を行ったので報告する。

症例：7歳男児、ALD。6歳7ヶ月時、突然左外斜視が出現。頭部MRIにて後頭部優位の白質変性を認め、血清極長鎖脂肪酸の増加よりALDと診断された。またこの時、第1子の姉を出産後より歩行障害と下肢の知覚障害を認めていた母もAMN、姉も保因者と診断された。発症後約2ヶ月で、両側難聴の急速な進行を認めたため、6歳11ヶ月時Busulfan、Thiotepa、Cyclophosphamide、抗胸腺グロブリンの前処置後、姉より骨髄移植を行い、約1ヶ月後、生着を確認した。難聴は進行性で移植治療中に聞き取り不能となり、移植後も改善は認めなかった。いったん悪化した歩行時の動揺をはじめとする小脳症状や筋弱力はやや改善し、移植後7ヶ月現在、急激な視力低下と視野狭窄を認めている。

過去のALDの報告同様、本例においても神経症状、特に難聴の進行が急速であり、骨髄移植を急いだが、症状の改善を認めなかった。ALDの骨髄移植時期については、診断確定後、神経症状出現前にできるだけ早急に実施すべきであると考えられた。

〔演題名〕 ALD の骨髄移植

〔演者〕氏名：衛藤義勝

所属：東京慈恵会医科大学小児科

〔共同研究者〕

氏名：大橋十也
内山浩志
井田博幸
星 順隆

所属：東京慈恵会医科大学小児科
東京慈恵会医科大学小児科
東京慈恵会医科大学小児科
東京慈恵会医科大学小児科

【緒言】副腎白質ジストロフィー（ALD）は現在骨髄移植が唯一、中枢神経障害に有効である可能性がある治療法とされているが、神経症状が発症した後では機能予後に対する効果は疑問視されている。今回神経症状発症後の ALD に対して骨髄移植を施行しその後積極的にリハビリを試み口腔機能などの改善をみた 1 例（男児）を経験したので報告する。

【症例】生来健康な男児で発達に障害は認められなかった。6 歳 2 ヶ月時に表情が固く、多動が顕著となり、6 歳 5 ヶ月時 ALD と診断され、6 歳 7 ヶ月時に慈恵医大にて同種骨髄移植を姉をドナーとして施行。経過は順調であったが、神経症状は前処置開始とともに更に進行し発語、自発運動、食事摂取が不能となった。移植 3 ヶ月後には追視、笑いなど反応の復帰が一時みられたが発熱で後退。その後理学療法、口腔機能訓練を中心に療育した。食事摂取は自立しつつあるが筋緊張は改善せず、発語、自発運動は移植後 1 年 3 ヶ月現在も不可能であり、原因不明の発熱も多い。検査上移植 100 日目より血液中の極長鎖脂肪酸は有意な低下を見ているが、MRI では脱髓の進行が認められる。

【考察】現在 ALD の神経症状を予防できる唯一の治療法は骨髄移植である。Patrick A.らは 6 歳で発症し、7 歳で二卵性双生児の兄をドナーとした同種骨髄移植で神経症状も改善した例*を報告し、その後多くの ALD 患者が骨髄移植を受けたが、その結果は必ずしも満足すべきものではないようである。今回の症例より原疾患の発症年齢、発症から移植までの時間、前処置内容、骨髄移植のタイプ等を十分に検討した上で骨髄移植を施行すること、更に QOL を高める意味からも施行後の積極的リハビリも重要と思われた。また最近になり次子を希望しており出生前診断の可能性を検討中である。最後に血清中の極長鎖脂肪酸を測定していただいた岐阜大学小児科鈴木康之先生に深謝いたします。 *NEJM,1990; 28:1860-66

11

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

[演題名] 造血幹細胞移植を施行した副腎白質ジストロフィー(ALD)の2例

[演 者]氏名: 生田孝一郎

所属: 横浜市立大学医学部小児科

[共同研究者]

氏名: 藤岡憲一郎、松田 基、船曳哲典

所属: 横浜市立大学医学部小児科

【症例 1】 移植時11歳9カ月男児。ALD発症から1年8か月時に非血縁骨髄移植を施行。移植時は視力障害、難聴、短期記憶障害あり。前処置はBu、CY、ATG。GVHD IV 度。移植後神経症状は悪化。移植後17カ月で緑膿菌感染症にて死亡。

【症例 2】は移植時9歳男児。ALD発症から1年11か月時にHLA-DNA2抗原不一致ドナーから非血縁臍帯血幹細胞移植(UCBSCT)施行。移植時は急激な視力障害進行時。前処理はTBI+CY+ATG。移植後37日目に拒絶が判明したため、2か月後に HLA2 抗原不一致ドナーから2回目のUCBSCTを行った。前処理はBU+CY+ATG。移植後は神経症状やや進行。移植後25日に生着を確認。24日目から急性 GVHD(I度)を合併。84日目より末梢血に異型リンパ球を認め、EBV-LPDと診断。2回目の移植から3カ月にて、TMAで死亡。

【結 語】 いずれも進行期の移植で、移植後神経症状の改善を認めることなく合併症にて死亡した。移植は神経症状の進行する前に行う必要がある。UCBSCTは代謝性疾患では拒絶のリスクが高く今後の検討課題である。

12

ワークショップ

「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」 抄録

[演題名]

ALDの骨髄移植

[演 者]氏名: 鈴木康之
所属: 岐阜大学医学部小児科

[共同研究者]

氏名: 下澤伸行、磯貝光治 所属: 岐阜大学医学部小児科
近藤直実
西村正明 国立療養所長良病院

症 例: 1990年3月出生の男児AK

主 訴: 斜視、視力障害、知能低下

家族歴: 母のいところが歩行障害から寝たきりとなり死亡(診断不明)

母と姉がALD保因者、父と兄2人は正常

現病歴: 97年夏頃より斜視に気付き、近医眼科を受診したが異常ないと言われた。その後、視力低下(距離感の喪失)・学習障害・ふらつきが出現し、98年3月に国立療養所を受診、MRIで両側後頭葉白質の脱髄が認められ、3月9日当科紹介。C24:0/C22:0=1.233(正常 0.62 ± 0.11)からALDと診断。初診時のVIQ=84、PIQ=評価不能。長兄が極長鎖脂肪酸正常でHLAが一致したため、5月21日BMTを施行した。この時点で独歩不能、MRI所見はやや進行し、VIQ・PIQ・視力評価不能となっていた。診断直後からLorenzo油も開始したが喘息発作のため中止した(因果関係は不明)。移植後10日でWBC1000以上に回復し順調な経過であったが、6月下旬から副腎不全(Na118、ACTH2400)、幻覚などの精神症状、摂食障害が出現した。次第に起座位が取れなくなり、98年11月退院時には臥床状態となった。その後、約1年間、大きな変化を認めていない。現在、臥床状態で経管栄養を併用し、副腎皮質ホルモンとAED(VPA)を服用している。家族の会話はある程度理解できており、表情や片言で反応している。

[演題名] 発症前にHLA一致同胞保因者より骨髄移植し
良好に経過しているALDの一例

[演者]氏名: 森本 哲
所属: 公立南丹病院小児科

[共同研究者] 藤原史博、高屋和志、和田紀子	公立南丹病院小児科
氏名: 綱本健太郎、田畑博子	所属: 松下記念病院小児科
日比成美、竹内義博、澤田 淳	京都府立医大小児科
今宿晋作	京都市衛生公害研究所

症例は13歳、男児。兄が6歳時に無菌性髄膜炎に罹患後、脳波で高振幅徐波が続くため経過観察されていたが、8歳時に視力障害が出現し、頭部MRIでの脱髄所見と血清極長鎖脂肪酸分析よりALDと診断された。Lorenzo oilを開始するも、9歳時に植物状態となった。このため患児が7歳時、家族内精査となった。患児は成長発達に問題なくIQの低下なし。副腎機能は正常で神経学的・眼科的に異常を認めず。脳波で頭頂から後頭部に突発性高振幅徐波を認めたが、頭部MRIで脱髄所見はなかった。血清極長鎖脂肪酸分析で患児は兄と同様にC24/C22比の高値を認めたが、妹・母・父は正常であった。皮膚線維芽細胞の α - β 酸化系酵素活性分析で、父は正常であったが、兄・患児・妹・母に α - β 酸化系酵素活性/リガリリン酸化活性比の低下を認めた。これらより、患児は未発症のALD、妹・母はALD保因者と診断した。患児にLorenzo oilを試みるもcompliance悪く、7歳時、HLA一致した保因者である妹より骨髄移植を施行した。BU/CY/ALGで前処置、MTX/CyAでGVHD予防し、 3.6×10^8 /kgの骨髄有核細胞を輸注した。移植後の経過は良好で、Day28にDonor細胞の生着を確認した。C24/C22比の高値と脳波異常は続いているが、骨髄移植後5年半経過し兄の発症年齢から5年を経た現在、頭部MRIに異常なく神経学的にも異常を認めず、無治療で経過観察中である。

[演題名] 東海大学において造血幹細胞移植を施行した副腎白質ジストロフィー患者の長期臨床効果

[演 者] 氏名: 松本正栄
所属: 東海大学小児科

[共同研究者]
氏名: 矢部普正、矢部みはる、服部欽哉、保田由喜治、加藤俊一、
鈴木康之*
所属: 東海大学小児科、岐阜大学小児科*

東海大学においては 1996 年2月から 1999 年10月の期間において6例の副腎白質ジストロフィーの男児において造血幹細胞移植を実施した。移植時の年齢は5～10歳で、ドナーは3例においてHLA一致同胞、1例においてHLA部分一致血縁者、2例においてHLA一致もしくは部分一致非血縁者であった。移植された幹細胞は3例において骨髄、3例において臍帯血幹細胞であった。

移植前処置はブスルファン+エンドキサン±ATG、またはTBI+エンドキサンであった。GVHD予防は4例においてシクロスポリン±メントレキセートで、1例でFK506+プレドニン、1例でT細胞除去を行った。2例において生着不全があり、T細胞除去移植例では同ドナーから無処理の骨髄移植を行い生着し、臍帯血移植例では別の臍帯血を用いて再移植を他病院にて実施した。その他の症例ではドナー由来の造血が確認され、長期間にわたって持続している。

移植後の神経症状などの臨床効果は移植時のIQまたはDQと強く相関し、病初期で移植を実施できた症例ほど移植後の精神神経症状に改善が認められており、MRIでの白質病変の進行が停止している。

これらの成績は Krivit や Peters らの報告と一致するもので、副腎白質ジストロフィーにおいてはできるだけ早い時期での造血幹細胞移植が望まれる。

[演題名] **Analysis of the Effects of Bone Marrow Transplantation (BMT) in 124 Patients with X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD): The World Experience**

[演者]氏名: **Charles Peters, M.D.**

所属: **Univ. of Minnesota & International Storage Disease Collaborative Study Group**

[抄録]

The complete world wide experience with BMT for cerebral X-ALD performed at 43 BMT centers from July, 1981 through January, 1999 includes 124 cases. The Univ. of Minnesota has transplanted 30 of these patients. The childhood onset cerebral X-ALD leads to a vegetative state and death within 3-5 years once clinical symptoms are detectable. The median age at transplant was 8.6 years (range, 1.9 to 16.1 years). Baseline neurologic impairment status was known for 88 patients (71% of the entire cohort). Thirty-six patients (41%) had no impairments; 38 boys (43%) had impaired vision; 14 boys (16%) had impaired hearing; 14 boys (16%) had impaired speech; 7 boys (8%) demonstrated isolated gait abnormalities; 2 boys (2%) had other impairments; 32 boys (36%) showed two or more impairments at baseline before BMT. Baseline Verbal IQ neuro-psychologic status was known for 94 patients (76% of the cohort). The median Verbal IQ was 93 (range, <47 to >127). Baseline Performance IQ neuropsychologic status was known for 91 patients (73% of the cohort). The median Performance IQ was 85 (range, blind to 138). It was noted that 39 patients (43%) demonstrated a significantly compromised Performance IQ at baseline (i.e., <80). The pattern of demyelination on brain MRI scan was known for 90 patients (73% of the cohort); the baseline MRI Severity Score according to Dr. Daniel Loes was known for 68 patients (55% of this group). Ninety-three percent of boys had involvement of the parietal-occipital region. The MRI Severity Score ranges from 0 to 34 (least to most involvement). The range observed in patients was from