

副腎白質ジストロフィー

全国疫学調査 集計結果

1990 ~ 1999

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

鈴木康之、竹本靖彦、下澤伸行
今中常雄、加藤俊一、古谷博和
加我牧子、加藤剛二、橋本有弘
小野寺理、玉腰暁子、辻 省次

<疫学一次調査依頼文>

当該診療科部長 平成12年1月
厚生省科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
副腎白質ジストロフィーの治癒法開発のための
臨床的及び基礎的研究班
主任研究者 辻 省次
疫学調査担当 橋本有弘

拝啓
啓者の儀、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
このたび、厚生省特定疾患対策研究事業「副腎白質ジストロフィーの治癒法開発のための臨床的及び基礎的研究班」では、わが国における副腎白質ジストロフィー(X-linked adrenoleukodystrophy: ALD)の病態を把握するために、特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 順天堂大学医学部衛生学 橋本有弘)と共同で、全国疫学調査を実施することになりました。近年ALDの新たな治癒法に関する報告がなされ、臨床治療が具体的に計画されており、その調査の集計としてもALDの自然歴をできるだけ正確に把握したいという希望があり、ぜひご協力をお願い申し上げます。
つきましては、ご多忙のところ誠に恐縮でございますが、同封の調査票に過去1年間(1999年1月1日~1999年12月31日)および過去10年間(1990年1月1日~1999年12月31日、過去1年間と重複する場合も両端)の貴診療科における副腎白質ジストロフィー患者を下記のとおりにご記入の上、2月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。なお、該当患者のない場合は、「1. なし」に○をつけ、ご返信いただけますようお願い申し上げます。調査票ありの場合には、後日、二次調査票を送らせていただきますので、あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。
この件に関してご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

敬具

<疫学一次調査記入用紙>

副腎白質ジストロフィー 疫学調査全国第一次調査用紙

記載医師氏名: _____ 月 日
記載年月日: 2000年 _____ 月 _____ 日
副腎白質ジストロフィー患者数
1. なし、あり 過去1年間 過去10年間
男 例 男 例
女 例 女 例
骨髄移植例: なし 2. あり 過去10年間 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における上記疾患の患者について、過去1年間(1999年1月1日~1999年12月31日)ならびに過去10年間(1990年1月1日~1999年12月31日、過去1年間と重複する場合も両端)の数を下記に記入ください。
2. 全国有病患者数の集計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、御返送ください。
3. 後日、各症例について二次調査を行いますので、その際は御協力をお願い申し上げます。
4. 郵便所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、御手数ですが、訂正をお願いいたします。
2000年2月末日までに御返送いただければ幸いです。

<副腎白質ジストロフィー (ALD) の診断指針>

キーワード: X染色体連鎖劣性遺伝病(劇的に男性、時に女性保因者に発症)
極長髄鞘脱失の増加(血漿、赤血球膜)
大脳白質の脱髄(MRI T2強調画像)
知能障害、視力障害、聴力障害、慢性列麻痺、副腎不全

臨床変型: 本症にはいくつかの臨床変型が存在する。各臨床変型が同一家系内に混在することもある。

- 1) 小児ALD (childhood ALD): 2~10歳男児に発症、性格行動変化、視力障害、知能低下、歩行障害、聴力低下等の神経症状、副腎機能低下、皮膚色素沈着、MRI (T2強調画像)にて後肢髄鞘脱失の白質脱髄、1~3年で植物状態になる
- 2) 思春期ALD (adolescent ALD): 11~21歳男児に発症、症状・所見は小児ALDと同様
- 3) Adrenomyeloneuropathy (AMN): 10代後半~40歳で発症、慢性列麻痺が中核症状、聴覚障害、膀胱障害、慢性進行性の脱髄
- 4) 成人大脳型 (adult cerebral ALD): 22歳以上の男性、性格変化、痴呆等で発症、広範な大脳白質脱髄
- 5) 小脳・脳幹型ALD (cerebello-brain stem dominant type): 10代後半~40歳台で発症、小脳性運動失調、脳幹症状が主体
- 6) Addison 病のみ: 3~35歳で発症、副腎不全症状が主体、神経症状を欠く
- 7) 発病前男子 (presymptomatic case): 無症状、極長髄鞘脱失の増加、家系内にALD患者
- 8) 女性発症者 (symptomatic heterozygote): ALD家系内の女性保因者、慢性列麻痺

<疫学二次調査依頼文>

当該診療科部長 平成12年4月
厚生省科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
副腎白質ジストロフィーの治癒法開発のための
臨床的及び基礎的研究班
主任研究者 辻 省次
疫学調査担当 橋本有弘

拝啓
啓下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
過日、副腎白質ジストロフィーの疫学調査(一次調査)につきまして、貴診療科の御協力をお願い申しあげましたところ、御多忙にもかかわらず御協力いただき誠にありがとうございます。
今回、御回答に基づきまして、二次調査個人票を同封させていただきました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、過去10年間(1990年1月1日~1999年12月31日)の貴診療科における副腎白質ジストロフィー症例(新規、再来を含む)につきまして、二次調査個人票に可能な範囲で御記入いただき、8月30日までに御返送下さいますよう、お願い申し上げます。個人調査票の記載内容に関しては、個人の秘密は固く守り、また他者に開示の恐れはございません。
本票は本年4月に特定疾患に指定され、また臨床治療も開始されており、その詳細の資料として本症の自然歴をできるだけ正確に把握したいと考えておりますので、御多忙のところ誠に恐縮でございますが、御協力下さいますようお願い申し上げます。なお、この件に関して御不明の点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。何卒、よろしく御協力のほどお願い申し上げます。

敬具

<二次調査個人票> (1)

副腎白質ジストロフィー全国疫学調査 二次調査個人票
厚生省特定疾患対策研究事業
副腎白質ジストロフィーの治癒法開発のための臨床的及び基礎的研究班
-施設名()
-診療科名: 1. 内科(神経内科) 2. 小児科(小児神経科) 3. 精神神経科 4. その他
-担当医師氏名() 記載年月日: 平成12年()月()日

患者イニシアル 姓()名() 性別(男・女)
現住所 ()都道府県
生年月日 昭・平()年()月()日
推定発病年月 昭・平()年()月 食糧脱初診 昭・平()年()月
診断確定 昭・平()年()月 死亡 昭・平()年()月

- 病型
- | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------------|-------|-------|
| 1. 小児ALD | a. 確診 | b. 疑い | 2. 思春期ALD | a. 確診 | b. 疑い |
| 3. AMN | a. 確診 | b. 疑い | 4. 成人大脳型 | a. 確診 | b. 疑い |
| 5. 小脳脳幹型 | a. 確診 | b. 疑い | 6. Addison 病 | a. 確診 | b. 疑い |
| 7. 発病前男児 | a. 確診 | b. 疑い | 8. 女性発症者 | a. 確診 | b. 疑い |
| 9. その他 () | | | | | |

＜二次調査個人票＞ (2)

家族歴 1. あり 2. なし 3. 不明 家系図記載欄
 既往例・合併症
 1. 脳梗塞 () 2. 脳腫瘍 () 3. アレルギ (a. 喘息 b. アトピー c. 花粉症 d. 蕁麻疹 e. 食物) 4. 免疫異常 (a. 膠原病 b. 自己免疫疾患 c. 川崎病 d. その他) 5. 色覚異常 6. その他 ()
 初発症状
 1. 記憶力低下 2. 学習障害 3. 精神症状 4. 運動低下 5. 聴力低下 6. 歩行障害 7. 失禁
 8. 感覚障害 9. 顔面麻痺 10. 嚥下障害 11. 閉経不全 12. その他 ()
 臨床症状
 記憶力低下 a. あり ()年 ()月頃～ b. なし c. 不明
 学習障害 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 精神症状 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 視力低下 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 聴力低下 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 歩行障害 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 失禁 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 感覚障害 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 顔面麻痺 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 嚥下障害 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 閉経不全 a. あり ()年 ()月頃～ d. なし e. 不明
 その他 a. あり ()年 ()月頃～ b. なし e. 不明

＜二次調査個人票＞ (3)

診断時検査所見
 脳造影検査 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 脳波MRI a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 脳図検査 i. 後頭葉 ii. 側頭葉 iii. 前頭葉 iv. 小脳脳幹 v. その他 ()
 脳脊液検査 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 AGH検査 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 神経伝達速度 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 経皮電位検査 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 脳脊液検査 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 知覚検査 IQ () PIQ () VIQ ()
 遺伝子診断 a. 異常あり b. 異常なし c. 未施行 d. 不明
 現在の状況
 最新検査日 昭和 ()年 ()月 ()日
 転院 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 死亡 5. 転院 () 6. 不明
 療養状況 1. 外来 (a. 就学・就労 b. 自宅療養 (自立 半介助 全介助))
 2. 入院 (a. 病院 b. 療養所 c. リハビリ施設 d. その他)
 3. あり (a. 歩行 b. 車椅子 c. 嚥下器) 2. なし 3. 不明
 運動障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 知覚低下 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 視力障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 聴力障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 歩行障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 失禁 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 感覚障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 顔面麻痺 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 嚥下障害 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 閉経不全 1. あり (a. 重度 b. 中重度 c. 軽度) 2. なし 3. 不明
 その他 1. 小児 2. 特定疾患 3. 障害 4. なし 5. その他

＜二次調査個人票＞ (4)

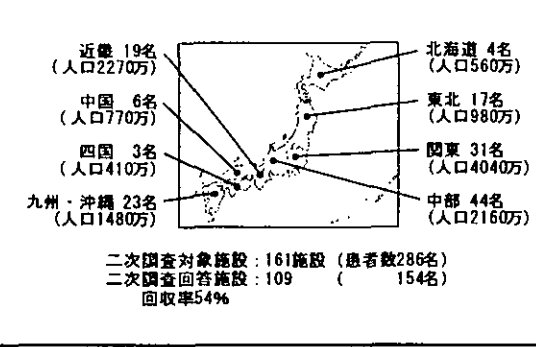
治療
 成長ホルモン療法 1. 施行 (a. 有効 b. 無効 c. 判定不能) 2. 未施行 3. 不明
 ロレソリン油 1. 施行 (a. 有効 b. 無効 c. 判定不能) 2. 未施行 3. 不明
 造血幹細胞移植 1. 施行 (a. 有効 b. 無効 c. 判定不能) 2. 未施行 3. 不明
 平成 ()年 施設名 ()
 生着 (a. あり b. なし c. 不明)
 副腎皮質ホルモン 1. 施行 (a. 有効 b. 無効 c. 判定不能) 2. 未施行 3. 不明
 その他 ()
 コメント記載欄
 []

＜第1次調査結果の概要＞

診療科	病院規模	調査数 (回収率)	患者数	
			10年間	1992年
内科・神経内科	200床～	852 41.7%	12	5
	300床～	497 46.1	9	7
	400床～	211 52.1	8	4
	500床～	255 53.7	32	18
	大学 (内科)	279 67.0	24	8
	大学 (神経内科)	49 81.6	69	16
小計	2143 49.4	154	58	
小児科・小児神経科	200床～	545 59.3	16	7
	300床～	39 68.1	12	7
	400床～	185 71.9	4	1
	500床～	222 65.3	21	10
	大学	121 79.3	47	18
	小計	1471 65.9	100	43
精神神経科		1111 44.9	21	7
その他の病院		77 62.3	11	5
総計		4802 53.6	286	113

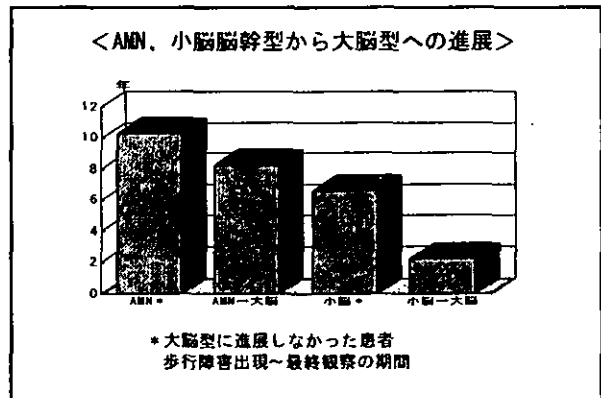
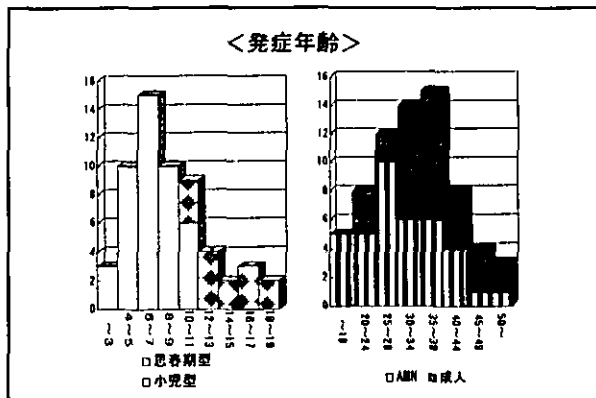
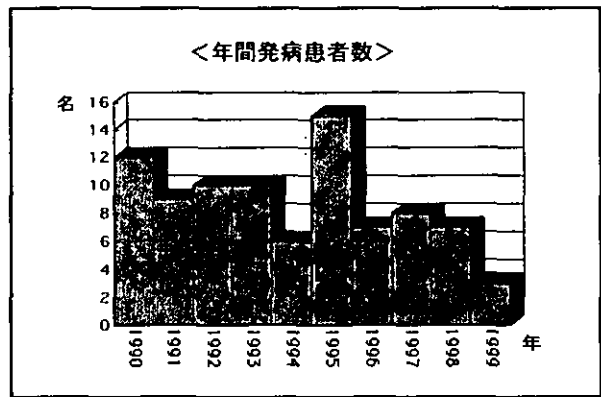
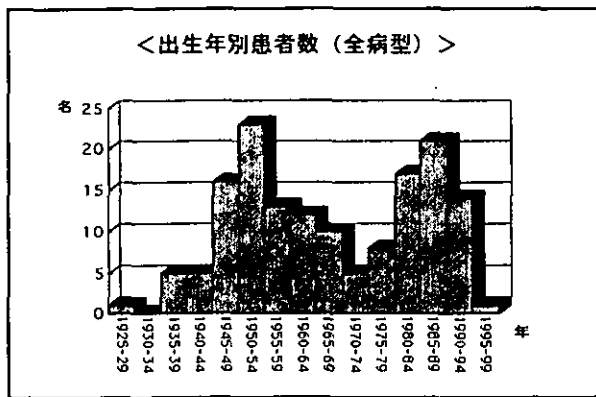
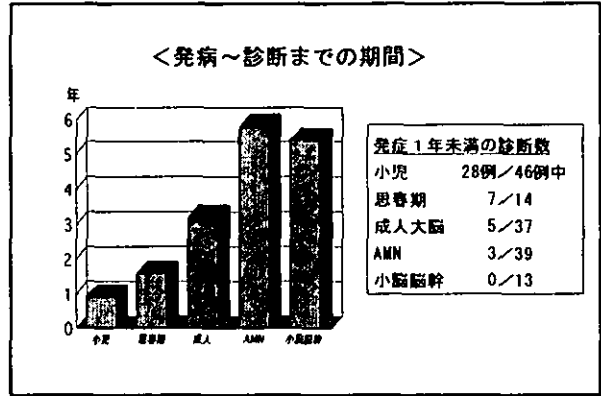
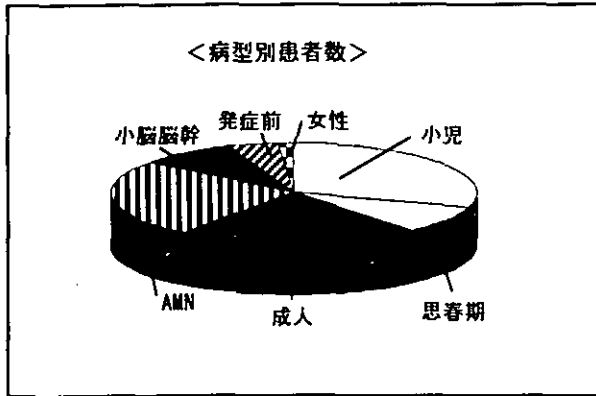
推計患者数: 185名 (95%信頼区間 155~215名)

＜ALD患者の分布＞



＜病型別患者数＞

病型	患者数 (%)		発病年齢(範囲) '80~'89調査	
	患者数	(%)	年齢	患者数
小児ALD	46名	(29.9)	7.1歳 (2-10)	32名
思春期型	14	(9.1)	14.7 (11-19)	7
成人大脳型	33	(21.4)	36.8 (21-58)	8
AMN	39	(25.3)	30.2 (13-51)	8
小脳脳幹型	13	(8.4)	38.0 (17-52)	4
発症前男児	7	(4.5)		
女性	2	(1.3)		
合計	154名			59名



<家族歴>

兄弟	類似病型	11組	AMN/AMN 4, 小児/小児 3, 成人/AMN 2 ほか
	別病型	5組	
おじ・甥	類似病型	3組	
	別病型	6組	AMN/小児 3, 成人/小児 2
いとこ	類似病型	10組	小児/小児 7, 成人/AMN 2
	別病型	0組	

<既往歴>

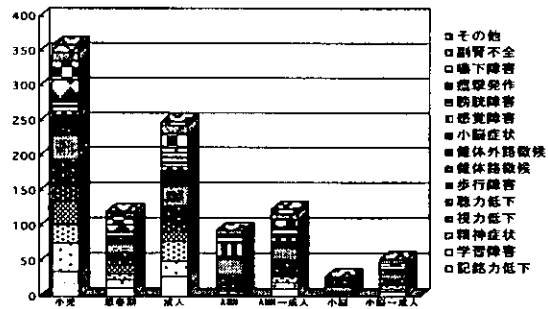
	小児/思春期	成人/AMN/小脳	発症前
頭部疾患:	打撲 1、出血 1 新生児仮死 1	打撲 1、溺水 1	脳腫瘍 1
アレルギー:	喘息 7、花粉症 1	喘息 1、花粉症 1	喘息 1
免疫疾患:	アトピー 5	強皮症/Basedow	
その他:	発達遅滞 2 VSD2 Down症候群 1 café au lait spot 1 IDDM 1	気胸/肺萎縮 3 糖尿病 3、色覚異常 1 NPPV/慢性性大腸炎 1 アルコール多飲 1 IgA腎症 1、高血圧 1 腎臓 1、結核 1、LCC 1 腎奇形 1	

<初発症状>

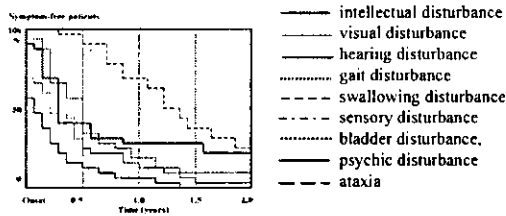
	小児	思春期	成人	AMN	小脳脳幹
知的退行	16	2	5		1
精神症状	4	2	19		
視力障害	11	5	3		
聴力障害	3	1	1		
歩行障害	3	4	10	3	7
感覚障害		1	1	3	1
痙攣発作	3	1			
副腎不全	1	1	1		2

その他: 色素沈着、腰痛、めまい (成人)
斜視、不登校、頭痛、嘔吐、吃音、指しゃぶり (小児)
頭痛 (思春期)
めまい (小脳脳幹)

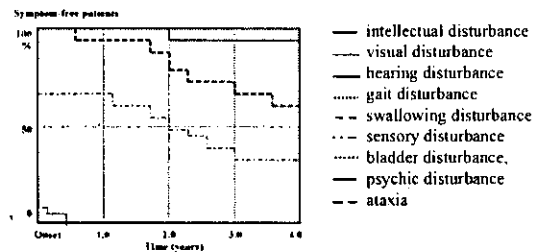
<臨床所見まとめ (累積数)>



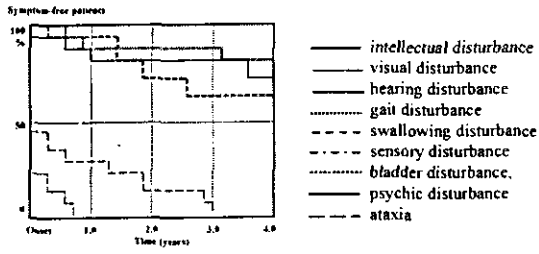
<小児ALDの症状発現 (Kaplan-Meier plot)>



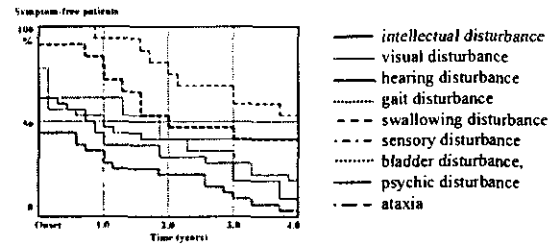
<AMNの症状発現 (Kaplan-Meier plot)>



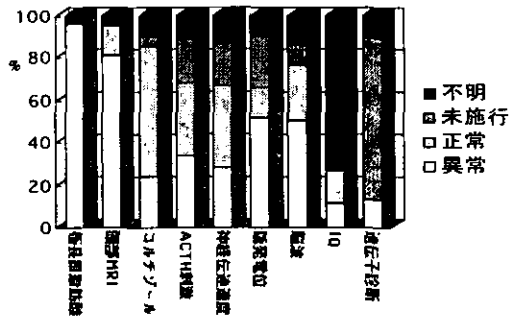
<小脳脳幹型の症状発現 (Kaplan-Meier plot) >



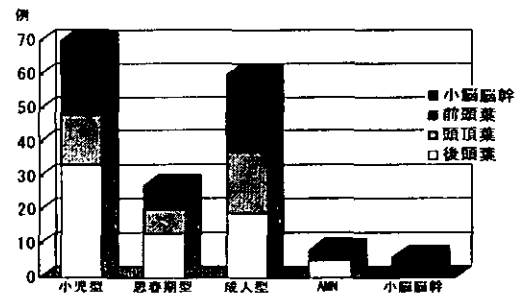
<成人大脳型の症状発現 (Kaplan-Meier plot) >



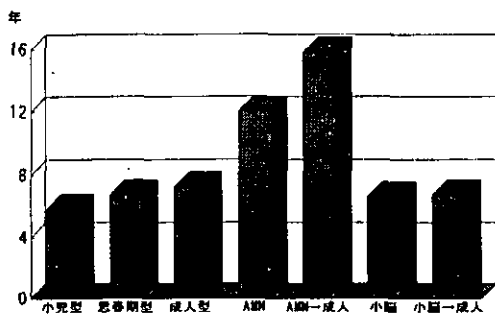
<診断時検査所見 (全病型) >



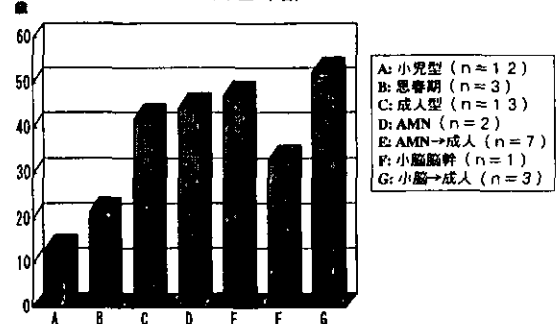
<頭部MRIの脱髄領域>

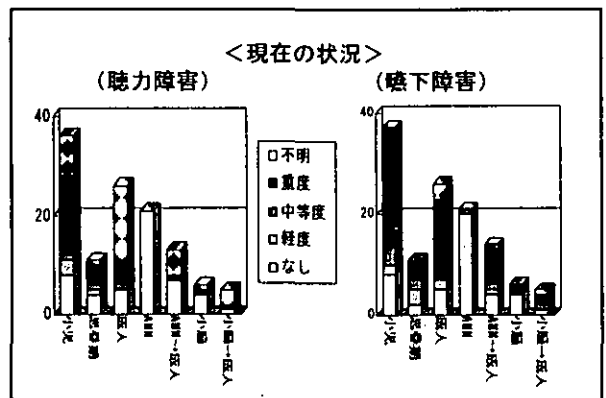
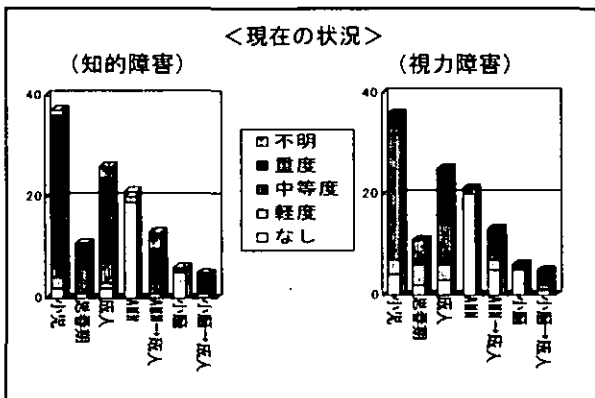
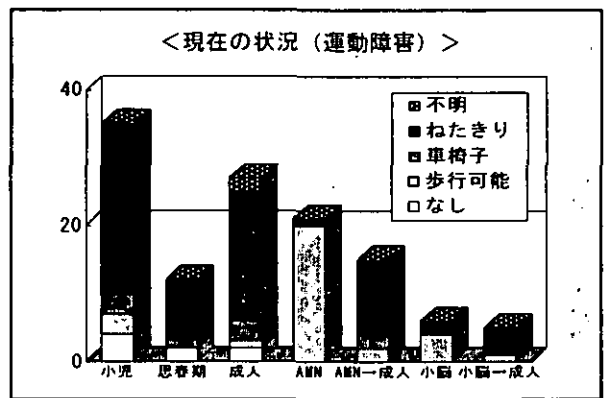
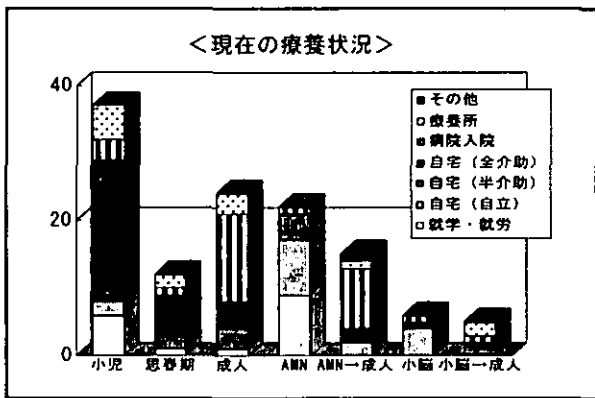
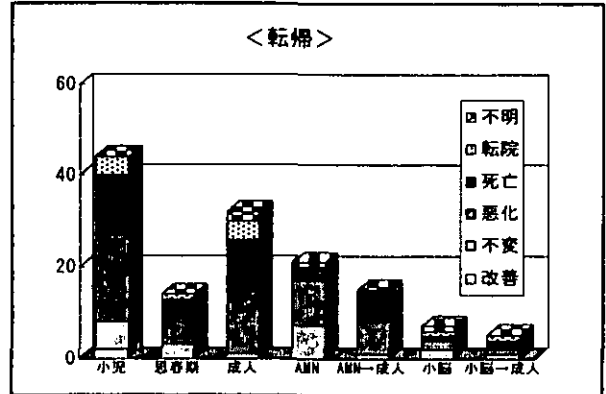
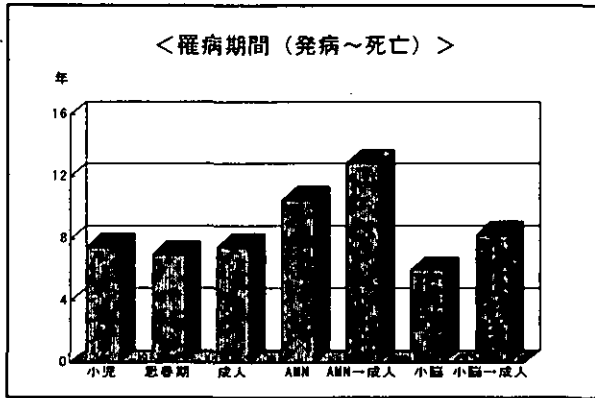


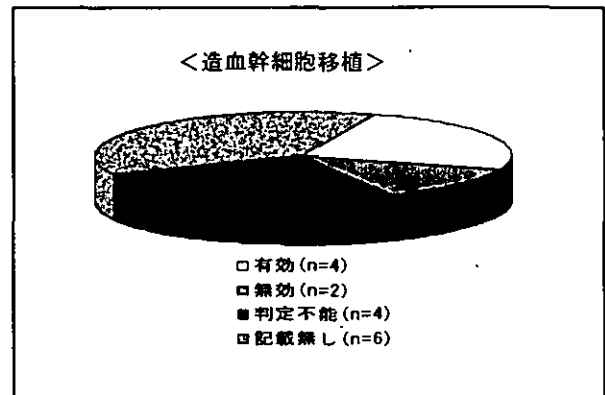
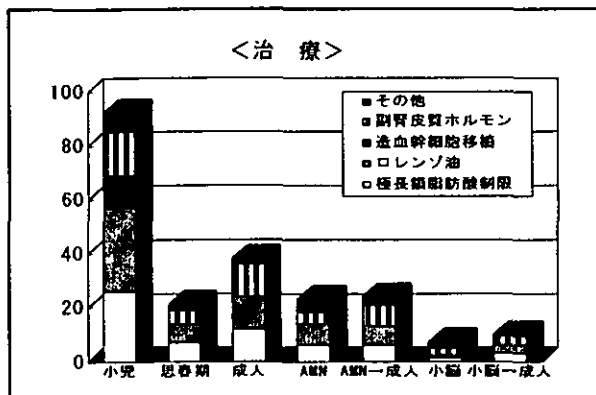
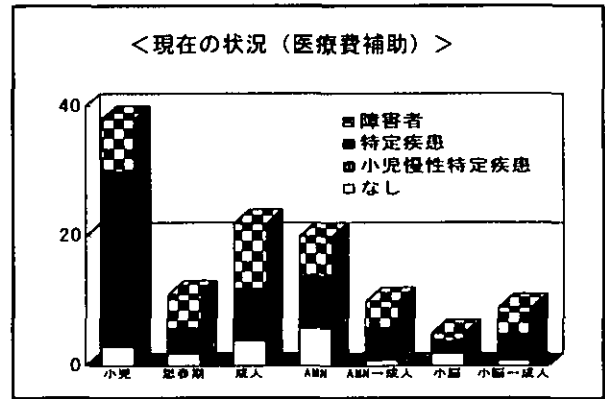
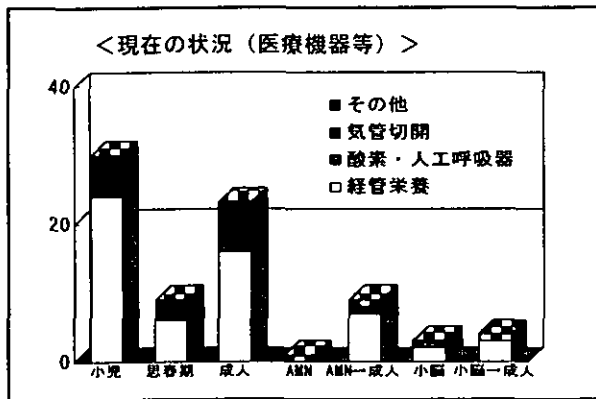
<観察期間 (発病~最終観察日) >



<死亡年齢>







国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植成績

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

分担研究者 加藤俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

研究要旨：国内では 1988 年 9 月から 2002 年 7 月までに 35 例の本症に対し造血幹細胞移植がなされ、ドナー別では血縁者間 17 例（骨髄移植 16 例、臍帯血移植 1 例）、非血縁者間 18 例（骨髄移植 10 例、臍帯血移植 8 例）であった。前者では 17 例全例が生存中（内 1 例は自己回復）であり、後者では 10 例中 9 例生着し、6 例が生着生存、3 例が死亡、1 例不明であった。今後は非血縁者間移植における成績向上が急務と考えられた

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症は小児期に発症し進行性の神経症状を呈する難治性の先天性代謝異常症であり、現時点では同種造血幹細胞移植が唯一有効な治療法として試みられている。これまで国内で実施された本症に対する造血幹細胞移植成績を検討しその現状と問題点につき考察する。

B. 研究方法

1. 症例：対象症例は 1988 年 9 月から 2002 年 7 月までに国内で本症に対して造血幹細胞移植が施行された 35 例であり、日本小児血液学会造血細胞移植委員会に集積されたデータを基に解析した。35 例中 3 例は拒絶のため 2 回の移植がなされた。年齢中央値は 8 歳 (1-15 歳)、体重中央値は 26kg (12-55kg) であった。
2. ドナー及び移植細胞の種別と移植細胞数：血縁者間 17 例（同胞間骨髄移植 15 例、母子間骨髄移植 1 例、同胞間臍帯血移植 1 例）、非血縁者間 18 例（骨髄移植 10 例、

臍帯血移植 8 例）であり、移植細胞数の中央値は骨髄移植で $4.1 \times 10^8/\text{kg}$ 、臍帯血移植で $2.8 \times 10^7/\text{kg}$ であった。

3. 診断から移植までの期間 (表 1)

	血縁者間	非血縁者間
骨髄移植	2 (1-11)	17.5 (7-60)
臍帯血移植	48	4 (0-10)

診断から移植までの期間 (月) の中央値と範囲を表 1 に示す。非血縁者間骨髄移植においては血縁者間骨髄移植及び非血縁者間臍帯血移植と比較して診断から移植までの期間が長い傾向にあった。

4. 移植前処置：血縁者間骨髄移植では BU + CY (9 例)、BU + CY + ATG (4 例)、L-PAM+TAI+ATG (2 例)、その他 3 例、非血縁者間骨髄移植では BU+CY+ATG (3 例)、BU + CY + TLI + ATG (3 例)、その他 4 例。非血縁者間臍帯血移植では BU + CY + ATG (3 例)、BU + CY + Fludara (2 例)、その他 5 例であった。

5. GVHD 予防：血縁者間移植では MTX+CsA (13 例)、CsA (3 例)、その他

(2例)であり、非血縁者間骨髄移植では MTX+FK506 (7例)、MTX+CsA (3例)、非血縁者間臍帯血移植では MTX+CsA (4例)、CsA+Pred (3例)、その他 (3例)であった。なお本研究においては移植データの集積に際し匿名化されており、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 生着:骨髄移植では好中球 500/mm³以上の回復日数は中央値 15 日 (8-11)、臍帯血移植では同 23 日 (11-47)であり、それぞれにおいて移植細胞数による回復日数に差は認められなかった。

2. 生存及び死亡 (表 2) : 血縁者間骨髄移植では 16 例全例が生着生存、1 例は拒絶生存であり、非血縁者間骨髄移植では 10 例中 9 例が生着、6 例が生着生存、3 例が死亡、1 例不明であった。非血縁者間臍帯血移植では 8 例中 6 例が初回移植で生着、2 例は 2 回目移植で生着しており、生存例は 2001 年以降に施行された 4 例で、内 2 例が拒絶生存、他の 2 例が生着生存 (前処置は共に BU+CY+Fludara) であった。

D. 考察

副腎白質ジストロフィー症に対して造血幹細胞移植による臨床的効果が得られるためには 1) 発症後早期に実施する事、2) 生着を得る事、及び 3) 中枢神経系に対する副作用を少なくする事が重要であるがこのすべてを満たす事は困難である。1) に関しては本症が早期に診断され、かつ早期にドナーが得られる事が条件であるが孤発例では診断までに長期間を要する事も多く、その間に症状が急速に進行して移植の至適時期を逸する事も

希でない。また血縁者に HLA 適合者が得られない場合は従来非血縁者間骨髄移植を実施しているが登録から移植まで 6ヶ月前後を要しており、多くの症例でこの間に症状の進行がみられている。これに対して近年非血縁者間臍帯血移植を目的としたネットワークが充実しドナーの選択肢が拡大しつつあり、本症に対する移植成績は 2001 年以降改善の傾向がある。上記の 2) 及び 3) は相互に関連しており、本疾患を含む非腫瘍性疾患では通常移植前に化学療法がなされないため造血幹細胞移植後の拒絶率が高く、そのために骨髄破壊的な移植前処置がなされてきたが使用薬剤によっては移植後の治療関連合併症の増加のみならず、とりわけ本症の場合は BU の使用による神経症状の悪化も無視できない頻度で生じている。このため BU の使用は本来避けるべきであるが緊急的移植が可能な非血縁者間臍帯血移植においてはこれまで BU 非使用例での生着例は報告されていない。そのため今後は BU を省いた前処置によって非血縁者間臍帯血移植を早期に実施する方法を模索する事が本症を早期に救済する方法として重要と考えられる。

E. 結論

現時点において本症に対する臨床的効果を得るためには造血幹細胞移植が最も有効とされているが移植時期や移植方法等で解決すべき点が多い。今後は国内での前方視的臨床研究によって最良の方法を見出す事が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 本文中の略語

BU:busulfan,

CY:cyclophosphamide,

L-PAM:melphalan,

Fludara:fludarabine,

TAI:total abdominal irradiation,

TLI:total lymphoid irradiation,

ATG:anti-T lymphocyte globulin,

GVHD:graft versus host disease,

MTX:methotrexate,

CsA:cyclosporin,

Pred:prednisolone,

表2. ドナー及び前処置別移植成績

HLA一致同胞間骨髄移植 (15例中14例生着生存)	移植回数	生着	生存	生着生存
BU, CY	9	9	9	9
BU, CY, ATG	3	3	3	3
BU, CY, TAI, ATG	1	0	1	0
BU, CY, TEPA	1	1	1	1
CY, TLI	1	0	1	0
L-PAM, TAI, ATG	1	1	1	1
HLA不一致血縁者間骨髄移植 (1例生着生存)				
L-PAM, ATG, TAI	1	1	1	1
HLA一致同胞間臍帯血移植 (1例生着生存)				
BU, CY, ATG	1	1	1	1
非血縁者間骨髄移植 (10例中6例生着生存)				
BU, CY, ATG	3	3	1	1
BU, CY, TLI, ATG	3	3	3	3
CY, TBI	1	1	1	1
CY, TLI, ATG	1	1	0	0
L-PAM, TAI, ATG	1	1	1	1
不明	1	-	1	-
非血縁者間臍帯血移植 (8例中2例生着生存)				
BU, CY, ATG	3	3	0	0
BU, CY, TLI, ATG	1	1	0	0
BU, CY, Flu	2	2	2	2
BU, CY, TEPA, ATG	1	0	1	0
CY, TBI, ATG	1	0	0	0
CY, TAI, ATG	1	0	0	0
L-PAM, TAI, ATG	1	0	1	0

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

東海大学における副腎白質ジストロフィー（ALD）に対する造血幹細胞移植

分担研究者 加藤俊一（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・教授）
研究協力者 矢部普正、矢部みはる、松本正栄、服部欽哉、井上裕靖、浜之上聡、
小池隆志、廣井愛子（東海大学医学部小児科）、柳町徳春（同放射線科）、
清水崇史（現・筑波大学小児科）、加我牧子（国立精神神経センター）

研究要旨

東海大学において 1996 年～2003 年に造血幹細胞移植を施行した副腎白質ジストロフィーの患者 11 例について、その臨床的特徴、移植方法、移植結果、治療効果を検討した。

前処置に用いられる薬剤のうちブスルファンは、免疫抑制という観点では優れているものの、中枢神経毒性がある点が問題である。そこで、メルファランを中心とした前処置を検討したところ、中枢神経毒性がなく、今後の移植前処置として使用できる可能性が示唆された。

移植による効果は、これまで指摘されているように、移植直前の進行度によるところが大きく、早期あるいは中期に移植を実施できた症例ほど臨床的な効果が大きいことが確認された。

A. 研究目的

東海大学においては当研究班が発足する前から副腎白質ジストロフィー（以下ALD）症例に対する造血幹細胞移植を積極的に行ってきたが、研究班発足後にも症例が蓄積され、症例数の増加とともに経過観察期間が延びたことから、あらためてこれまでの移植例について詳細な検討を行った。

B. 研究方法（移植症例）

- 1) 移植時期；1996年2月から2003年5月までに東海大学において造血幹細胞移植が実施された11例の男児を対象とした。
- 2) 年齢；移植時の年齢は4歳8カ月から13歳10カ月で、中央値は10歳3カ月であった。発症時の年齢は3歳5カ月から11歳8カ月で、診断時年齢は1歳11カ月から12歳3カ月であった。
- 3) 病期；移植時の症状の進行度は、臨床症状発症前2例、初期2例、中期3例、進行期4例であり、移植直前のMRIスコア（Loes法）は0～21.5点（中央値7.5点）に分布していた。
- 4) ドナーと移植細胞源；HLA一致血縁者が4例（骨髄3例、臍帯血1例）、HLA不一致血縁者が3例（骨髄）、HLA一致非血縁者が2例（骨髄）、HLA不一致非血縁者が3例（骨髄1例、臍帯血2例）であった。

C. 研究結果（移植結果）

- 1) 移植前処置；BU+CY+ATG±TAIが7例、CY+ATG+TAIが1例、L

PAM+ATG+TAIが4例であった。

*BU（ブスルファン）、CY（エンドキサン）、ATG（抗胸腺グロブリン）、TAI（橋腹部照射）、LPAM（メルファラン）

2) GVHD予防；CYA±MTX±PSLが6例、FK+MTX/PSLが5例で、T細胞除去+CYAが1例であった。

*CYA（サイクロスポリン）、MTX（メソトレキセート）、PSL（プレドニン）、FK（タクロリムス）

3) 移植細胞数；骨髄移植においては $3.34 \times 10^8/\text{kg}$ （0.81～5.26）、臍帯血移植においては $2.88 \times 10^7/\text{kg}$ （2.76～2.94）の有核細胞が移植された。

4) 生着；9例において移植細胞の生着が得られたが、2例で拒絶され、いずれも再移植により生着が得られた。9例においてはドナー完全キメラ、1例で混合キメラであった。

拒絶された2例の移植内容は、1例がHLA不一致の血縁者からのT細胞除去骨髄移植、もう1例がHLA不一致の非血縁者間臍帯血移植であった。

5) GVHD；急性GVHDは0～I度で、予防法による差はなかった。慢性GVHDは1例にも認めなかった。

6) 前処置による急性毒性；前処置中の意識状態をブスルファン使用6例中4例に認め、メルファラン使用5例では認めなかった。

7) 生存と死亡；11例中9例が生存中で、2例が感染症で死亡した。

8) 治療効果；生存9例における治療効果は、発症前移植の2例は移植後も発症なく経過

し、発症後移植の7例中3例で改善または進行停止、3例で進行、1例が評価不能であった。

造血幹細胞移植後のMRIスコアを図1に示したが、移植時期が初期の症例ほど進行が遅く、進行期の症例ほど移植後もスコアの悪化が著明であった。また、MRIスコアは移植後1年間は悪化する傾向があったが、1年以降には著明な悪化は認められなかった。

PIQの移植後の推移を図2に示したが、病初期の症例ほど良好な状態が保たれ、進行期症例では改善が認められなかった。PIQとMRIスコアの間には相関が認められた。

D. 考察と結論

海外からの報告やわが国における本研究班を中心とした報告と同様に、ALDにおける移植結果を左右する最大の因子は移植時期であった。移植を必要とする症例においてできるだけ早く移植を実施するためには、血縁者内のみならず広く非血縁者間にもドナーを求める努力が必要である。

移植前処置として至適なものはまだ確立されていないが、ブスルファンを含む前処置による中枢神経症状の悪化を回避するために、メルファランやフルダラビンなどを中心とした前処置の検討を行う必要性がある。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

Yahata T, Kato S, et al. A highly sensitive strategy for SCID-repopulating cell assay by direct injection of primitive human hematopoietic cells into NOD/SCID mice bone marrow. *Blood*. 2003;101:2905-13.

Hagihara M, Kato S, et al. The in vitro generation of Ph1+ ALL-specific HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes using a synthetic 16 mer minor bcr-abl peptide. *Leuk Res*. 2003;27:253-7.

Hagihara M, Kato S, et al. Increased frequency of CD3/8/56-positive umbilical cord blood T lymphocytes after allo-priming in vitro. *Ann Hematol*. 2003 82:166-70.

Gansuud B, Kato S, et al. Umbilical cord blood dendritic cells are a rich source of soluble HLA-DR: synergistic effect of exosomes and dendritic cells on autologous or allogeneic T-Cell proliferation. *Hum Immunol*. 2003;64:427-39.

Inoue H, Kato S, et al. The kinetics of immune reconstitution after cord blood transplantation and selected CD34+ stem cell transplantation in children: comparison with bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003 77:399-407.

Ueda Y, Kato S, et al. The effects of alphaGalCer-induced TCR Valpha24 Vbeta 11(+) natural killer T cells on NK cell cytotoxicity in umbilical cord blood. *Cancer Immunol Immunother*. 2003 52:625-31.

Yoshida F, Kato S, et al. Complete resolution of severe chronic active Epstein-Barr virus infection by cultured, activated donor T lymphocyte infusion after nonmyeloablative stem cells allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2003 32:107-10.

Hagihara M, Kato S, et al. Clinical effects of infusing anti-Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes into patients with severe chronic active EBV infection. *Int J Hematol*. 2003 78:62-8.

Tsuboi K, Kato S, et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 32:903-7.

Ueda Y, Kato S, et al. Frequencies of dendritic cells (myeloid DC and plasmacytoid DC) and their ratio reduced in pregnant women: comparison with umbilical cord blood and normal healthy adults. *Hum Immunol*. 2003 64:1144-51.

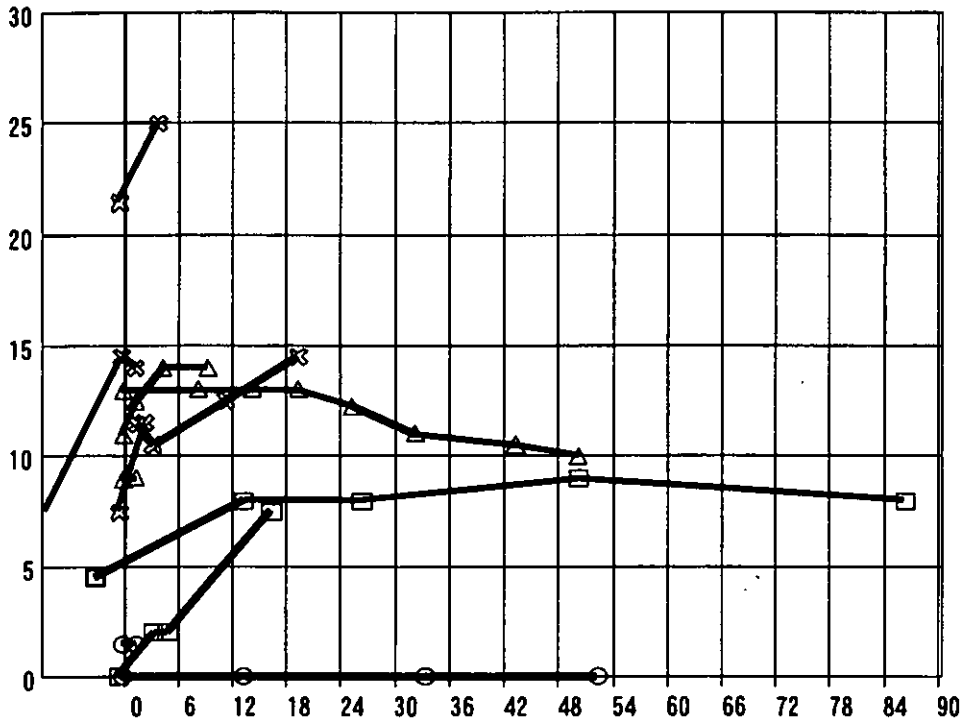
Muguruma Y, Kato S, et al. In vivo and in vitro differentiation of myocytes from human bone marrow-derived multipotent progenitor cells. *Exp Hematol*. 2003 31:1323-30.

Yasuda Y, Yabe H, Kato S, et al. Comparison of PCR-amplified JC virus control region sequences from multiple brain regions in PML. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1617-9.

Tazume K, Hagihara M, Kato S, et al. Induction of cytomegalovirus-specific CD4+ cytotoxic T lymphocytes from seropositive or negative healthy subjects or stem cell transplant recipients. *Exp Hematol*. 2004 Jan;32(1):95-103

図1. SCT後のMRIスコアの推移

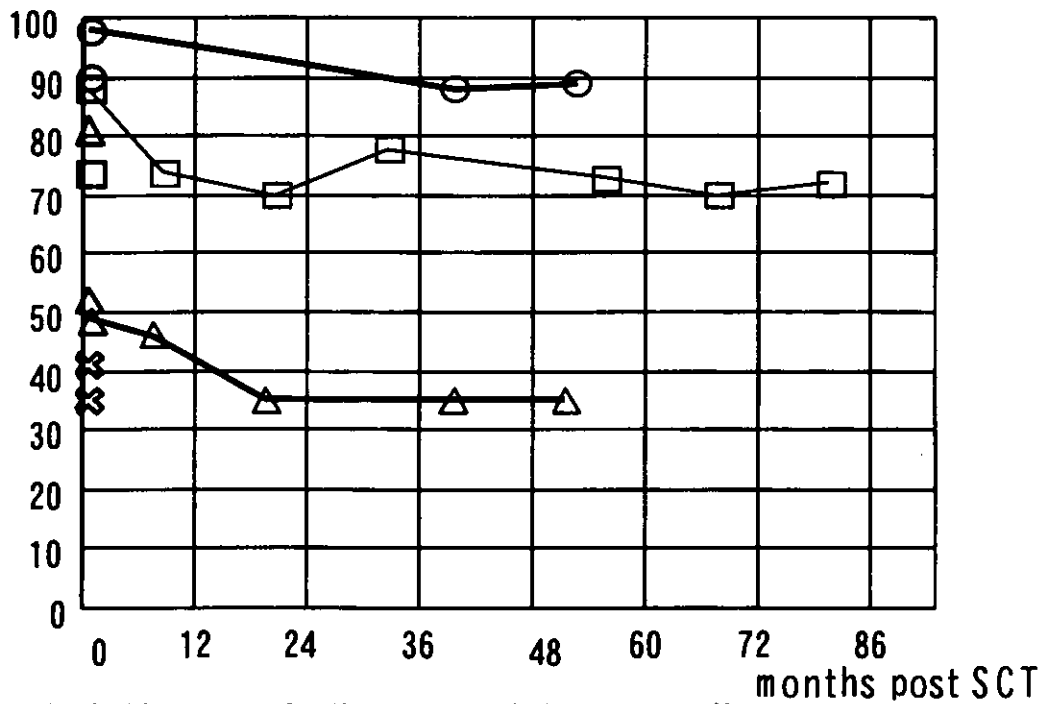
score



○ 発症前 □ 初期 △ 中期 X 進行期 months post SCT

図2. SCT後のPIQの推移

PIQ



○ 発症前 □ 初期 △ 中期 X 進行期

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小児大脳型ALDに対するHSCT治療効果（MRIによる評価）
－MRI Loes score による分類から見た、治療効果の検討－

分担研究者 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者 小野寺理¹⁾、加藤俊一²⁾、加藤剛二³⁾、鈴木康之⁴⁾、藤田直人⁵⁾
宗形光敏⁶⁾、大橋十也⁷⁾、衛藤義勝⁷⁾、小田 慈⁶⁾、柳町徳春⁹⁾
加我牧子¹⁰⁾、岡本浩一郎¹¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科 ²⁾東海大学医学部小児科 ³⁾名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 ⁴⁾岐阜大学医学部医学教育開発研究センター ⁵⁾広島赤十字原爆病院小児科 ⁶⁾東北大学医学部小児科 ⁷⁾東京慈恵会医科大学小児科/DNA医学研究所遺伝子研究部門 ⁸⁾岡山大学医学部小児科 ⁹⁾東海大学医学部放射線科 ¹⁰⁾国立精神神経センター小児科 ¹¹⁾新潟大学医学部附属病院放射線科

研究要旨

小児大脳型ALD(CCALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性に関してMRI像による後ろ向き検討を加えた。本邦に於ける14例のHSCT後CCALD症例のMRI像を主成分分析し、得られた主成分得点よりクラスター分析を行い4群に分類した。各群に於るHSCT後のLoes scoreの変化を検討し、前頭葉・内包進展群ではHSCT後もLoes scoreが悪化することを示した。Loes scoreによるHSCT前の画像所見が、HSCTの治療効果を想定する指標となる可能性を示した。

A. 研究目的

我々は、小児大脳ALD(CCALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性に関し、MRI Loes scoreを用いcentral reviewを行い、CCALD症例ではHSCT後1.5年からLoes scoreの悪化が減少し2年以上の例ではほぼ停止する事を示し、本治療法の有用性につき論じてきた。本年度はHSCT前のMRI像を詳細に分類し、HSCTの治療効果に差異があるか検討を加えた。

B. 研究方法

HSCT後CCALD14症例につき共同研究施設より、以下の条件に最も近接するMRI像のコピーフィルムを得O.O. K.O. T.Y.の3名がLoes法に基づきスコア化した。

MRI像は①診断時②HSCT直前③HSCT直後④6ヵ月後⑤1年後⑥2年後⑦最も最近のものについて検討するよう計画した。しかし、後ろ向き研究であるため、撮像時期に関しては上記の条件に最も近接するものを対象とした。症例によっては、それ以上詳細な間隔でのMRI像を検討した。

(倫理面での配慮)

本研究で対象となった患者情報に関しては研究過程及び研究成果発表の段階に於いて厳密に守られた。

C. 研究結果

14例のHSCT直前のLoes scoreを用い、主成分分析を行った。その結果、1)側頭葉-感覚路 2)前頭葉-内包前脚 3)後頭葉-内包後脚 4)後頭葉限局 5)脳幹 6)視索の6つの主成分が抽出された(表1)。これらの主成分から計算された主成分得点を用い、Two stepクラスター分析を行い1)前頭葉-内包進展型2例 2)軽度4例 3)後頭葉型3例 4)側頭葉-感覚路型6例の4群に分類した(表2)。

次に、分類した4群にてHSCT前後でのLoes scoreの変化を検討した。軽度後頭葉型側頭葉-感覚路型では、HSCT後、半年以降Loes scoreの変化率が低下するのに比して、前頭葉-内包進展型では、半年以降も悪化を示した(図1 図2)。

D.E. 考察と結果

今回我々は、HSCT 前の Loes score から CCALD を 4 群に分類した。さらに、前頭葉-内包進展型で HSCT に対する治療効果が異なる可能性を示した。この群は、HSCT 後も一貫して Loes score の悪化を示す。このことから、HSCT 前の MRI 像を検討することにより、HSCT に対する反応性、本症の high risk 群を予見しうる可能性が示唆された。

CCALD の MRI 像による重症度の分類に関しては、昨年 Loes らが主観的に 1)後頭葉・頭頂葉型 2)前頭葉型 3)錐体路型 4)小脳型 5)前頭葉・後頭葉同時型 の分類を示し、前頭葉・後頭葉同時型の進行が早いことを報告した。彼らの前頭葉・後頭葉同時型は、今回の我々の分類の前頭葉-内包進展型と類似している(図 3)。この結果から、このパターンは急速に画像変化が進行し、かつ HSCT に対する治療効果も乏しい事が推察される。今後、より症例を集積し、HSCT 治療効果に影響をあたえる画像変化について知見を得ることが、本症の効率的な治療方法を提案する上で

重要と考える。また今回分類した他の 3 群では、HSCT 施行後 1 年以内に Loes score の悪化が停止した。このことから、術前の MRI 分類で前頭葉・内包進展型以外の症例では、本治療法により 1 年以内の症状安定が期待できると推察される。今回の結果は CCALD に於ける HSCT の有効性を示唆する結果ととらえられる。今後は、特に非移植例の画像変化と比較することにより、本治療法の有効性につき検討を加える必要があると考える。

Loes DJ, *et al.* Adrenoleukodystrophy: A Scoring Method for Brain MR Observations. *AJNR* 15:1761-1766, Oct 1994

Shapiro E, *et al.* Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2001;356;713-8

Loes DJ *et al.* Analysis of MRI patterns of progression in X-linked adrenoleukodystrophy *Neurology* 2003;61;369-374

表 1 Loes score を用いた主成分分析(各項目の抽出された成分内における最大主成分係数を太字で示した)

Loes scoreの各項目		抽出された成分					
		側頭葉- 感覚路	前頭葉- 内包前脚	後頭葉- 内包後脚	後頭葉	脳幹	視索
白質	後頭葉白質	0.21	0.01	-0.35	0.85	0.16	0.25
	側頭葉白質	0.80	0.30	0.17	0.21	0.24	-0.33
	前頭葉白質	-0.68	0.42	0.05	0.22	0.34	0.19
	後頭葉から前頭葉に進展	0.47	0.02	0.51	0.42	0.05	-0.26
	前頭葉のみに変化	-0.58	0.72	-0.06	0.28	-0.23	-0.07
脳梁	脳梁膨大部	0.36	0.68	0.29	-0.29	-0.29	0.27
	脳梁体部(単独)	-0.29	0.77	-0.27	0.04	0.25	-0.12
	脳梁体部(膨大部から連続)	0.41	0.03	0.61	0.28	-0.20	0.31
	脳梁膝部	-0.46	0.57	-0.15	0.04	0.64	0.10
視覚路	視放線	0.92	0.33	-0.04	0.10	0.09	-0.04
	マイヤーループ	0.80	0.32	-0.35	-0.04	0.11	0.02
	外側膝状核	0.86	0.25	0.06	0.13	-0.05	0.16
	視索	0.25	0.07	-0.41	-0.21	-0.28	0.57
聴覚路	内側膝状核	0.82	0.33	0.14	-0.34	0.01	-0.17
	下丘腕	0.71	0.38	0.21	-0.46	-0.02	0.09
	外側毛帯	0.92	0.33	-0.04	0.10	0.09	-0.04
	台形体	0.72	0.38	-0.29	-0.16	0.09	0.29
内包	内包	-0.36	0.27	0.81	-0.03	0.03	0.24
	内包前脚	-0.58	0.72	-0.06	0.28	-0.23	-0.07
	内包後脚	0.00	-0.22	0.58	0.33	0.43	0.26
基底核	基底核	-0.79	0.01	-0.31	-0.20	0.03	0.24
	視床前部	-0.58	0.72	-0.06	0.28	-0.23	-0.07
萎縮	脳幹の萎縮	-0.22	0.11	0.11	-0.66	0.68	-0.02
	小脳の萎縮	-0.58	0.52	0.21	-0.42	-0.29	-0.23
	脳萎縮	0.41	0.10	0.36	0.18	-0.08	-0.23

表 2 各症例の抽出された 6 主成分の主成分得点とクラスター分析による分類 (主成分得点が 1 以上を太字で示した)

case	側頭葉- 感覚路	前頭葉-内 包前脚	後頭葉-内 包後脚	後頭葉	脳幹	視索	分類
2	-1.34	1.94	-0.84	1.55	1.52	-0.72	前頭葉-内包進展
12	-0.67	1.21	-0.05	-2.64	-0.79	-1.43	前頭葉-内包進展
7	-0.81	-1.41	-0.33	-0.10	0.33	-0.35	軽度
9	-0.81	-1.41	-0.33	-0.10	0.33	-0.35	軽度
10	-1.01	-1.08	0.36	0.01	-0.45	0.52	軽度
15	0.62	-1.12	-0.01	1.15	-0.26	-1.82	軽度
5	-0.64	0.14	1.00	-0.64	1.57	1.46	後頭葉
6	-1.28	0.35	0.36	0.76	-2.15	1.21	後頭葉
1	0.80	0.49	2.16	0.33	-0.07	-0.94	側頭葉-感覚路
3	1.13	0.52	1.32	0.40	-0.19	0.60	側頭葉-感覚路
4	0.92	0.77	-1.64	0.52	-1.28	0.49	側頭葉-感覚路
8	1.12	-0.04	-0.26	-0.26	0.67	0.81	側頭葉-感覚路
11	1.11	-0.13	-0.63	-0.20	0.22	-0.34	側頭葉-感覚路
13	0.86	-0.26	-1.12	-0.80	0.54	0.86	側頭葉-感覚路

図 1 各群に於る Loes score 値の変化

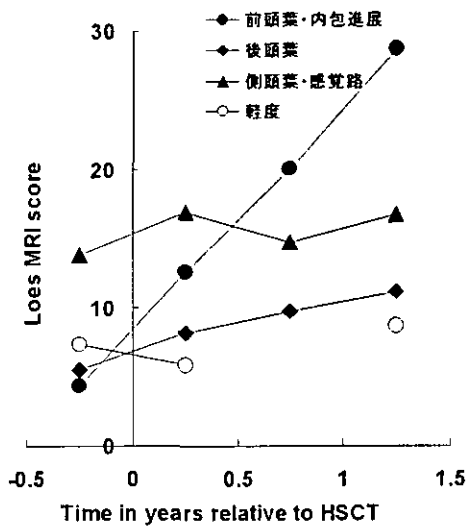


図 2 各群に於る Loes score の年あたり変化率

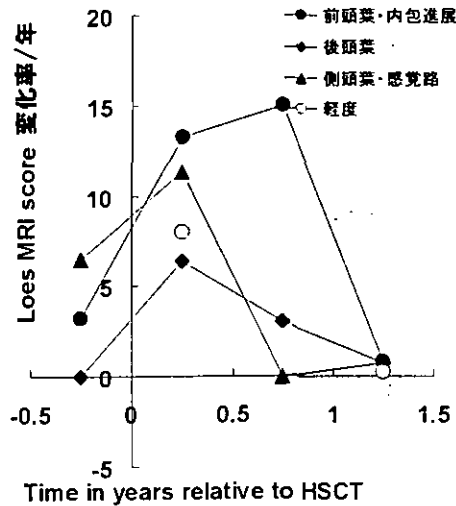
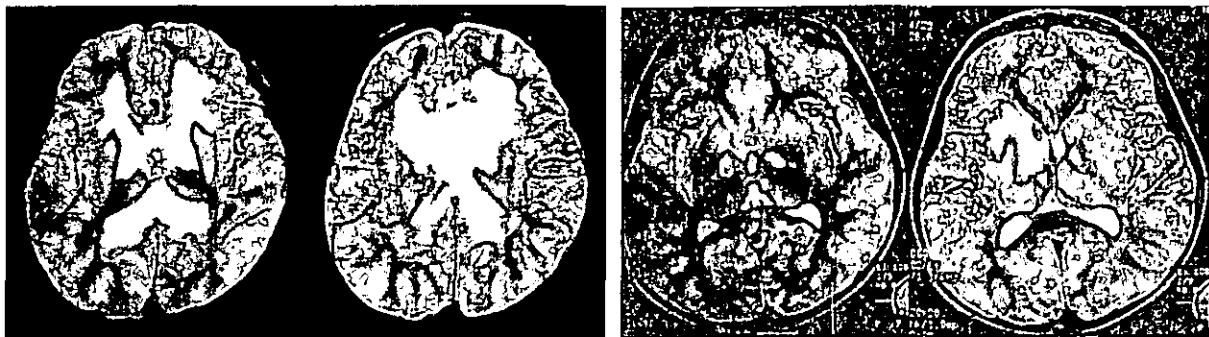


図 3 前頭葉・内包進展型の 2 症例の HSCT 直前 MRI 像 (左 case2 右 case12)



分担研究報告書

小児副腎白質ジストロフィー症の認知機能移植療法による神経生理学的所見の変化

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部長

研究要旨 造血幹細胞移植 (HSCT) がALD児の神経心理・生理学的所見にどのような変化をもたらすのか、非移植例の経過と比較することで明らかにすることを目的とした。HSCT前後に受診したALD13例(発症時平均年齢:6歳9ヵ月)と非移植例8例(発症時平均年齢:8歳6ヵ月)に対して神経心理学的評価のため心理検査としてWechsler系知能検査などを、神経生理学的検査として誘発電位検査(聴性脳幹反応(ABR)、聴覚中潜時反応(MLR)、頭頂部緩反応(SVR)、視覚誘発電位(f-VEP)、短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)と事象関連電位検査(mismatch negativity、視覚性・聴覚性P300)を施行した。その結果、ALD児における視・聴覚認知機能はHSCTによってその低下が阻止される、あるいは進行が鈍化することが推定された。

A. 研究目的

小児副腎白質ジストロフィー(ALD)症に対しては、今日発病初期の造血幹細胞移植の有用性が既に確立されつつある。私たちはこれまで本研究班において、本邦で実施可能かつ有用な検査バッテリーを提案し、臨床応用を進めてきた。本年度は、造血幹細胞移植後に神経心理ならびに生理学的検査を経時的に行えた症例について、神経生理学的所見を中心にその変化を検討し、移植以外の治療を行った非移植群の経過と比較することにより移植後効果判定としての神経生理学的検査の有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究対象と方法

対象: 他院で副腎白質ジストロフィー症と診断され、HSCT前後に神経心理学的検査を目的として、私たちのセンターに紹介受診した13例(発症時平均年齢:6歳9ヵ月)。そのうち4例は複数回の検査が可能であった。また非移植例8例(発症時平均年齢:8歳6ヵ月)で、神経生理学的検査結果を参考とした。

方法: 神経心理学的評価を行うため、心理学的検査Wechsler系知能検査などすでに報告した方法を用いた。神経生理学的検査としては、誘発電位(聴性脳幹反応(ABR)、聴覚中潜時反応(MLR)、頭頂部緩反応(SVR)、視覚誘発電位(f-VEP)、短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)、事

象関連電位(mismatch negativity、視覚性・聴覚性P300)を施行し、経過を検討した。

移植群4例について経過を追うことができた。うち1例は、骨髄移植前後で検査が可能であり、移植前に1回、移植後3回の評価を行った。さらに、経過は追えていないが移植前に検査を施行することができた6例を結果に加えた。

一連の検査の実施に際しては、紹介医から十分な説明を受け、当センターを受診しての検査について本人・保護者が同意した上で来院されたかたを対象とした。また来院時にも検査実施に際して検査内容の説明を十分に行い、保護者ならびに本人の了解を得て行った。

C. 研究結果

1). FIQの経時的変化(図1)

HSCT前後におけるFIQの経時変化では、移植例4例のFIQは、発症後急激に低下したが、移植後2-3年経過するとIQ低下が緩徐となる傾向を示した。非移植例では発症後、数ヵ月から2-3年で既にIQの検査はできない状態であった。

2). 聴覚系生理学的検査

① ABR(図2)

HSCT移植群と非移植群の発症後におけるABRのI-V波頂点間潜時を比較した。移植群では移植後7年後においてもI-V波頂点間潜時はほぼ一定にたもたれていたのに対し、非移植群のうち経過を追えた8例中5例では、発症早期には

潜時が保たれていたが、2、3年以降に潜時延長を認め、発症から3年でV波潜時の遅延、消失あるいは平坦化を認め、V波の消失する例もみられた。また、閾値については、移植群、非移植群とも明らかな上昇は認められなかった。移植群と非移植群のABR波形では、非移植群において、発症から3年でV波潜時の遅延、消失あるいは平坦化を認めた。移植群では移植前からほぼ正常波形であり、発症後2年5カ月においても波形は正常に保たれていた。他の3例も、明らかな異常を示した例は認めなかった。

図1 FIQの移植前後の経過

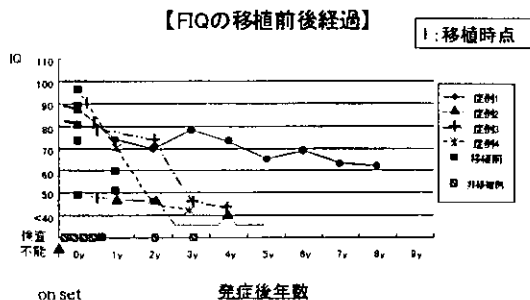
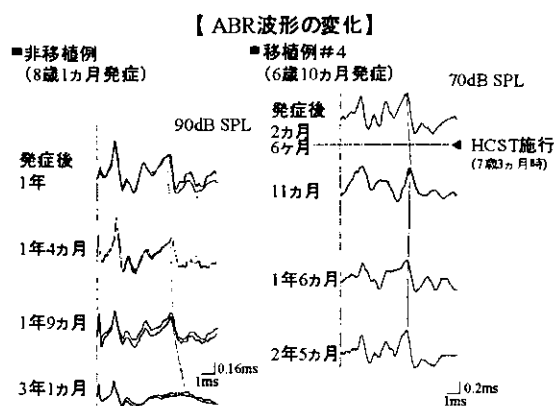


図2 ABR波形の変化



② MLR, SVR

MLR, SVRともに移植群では移植前後に明らかな異常は認めなかった。

③ MMN

言語音刺激による mismatch negativity 潜時は1例で不変であり、他の3例では改善傾向を示した。純音刺激による mismatch negativity 潜時の移植前後の経時的変化においても同様の結果であった。

④ 聴覚性 P300

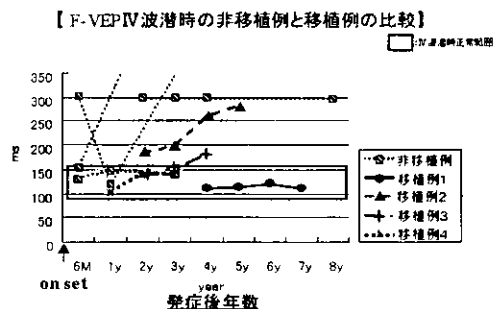
聴覚性 P300 潜時は、移植後の経過中、1例では移植後1年目で、P300を同定できなかったものの、移植後3年目にはP300を認め、潜時もその後短縮し、改善を示した。また、他の3例では最終観察時には不変であり、増悪傾向を認めなかった。また、言語音刺激では移植後1、2年後は弁別できなかったものが、徐々に弁別可能となってきた。

2) 視覚性生理検査

① F-VEPの結果(図3)

移植群と非移植群のF-VEPのIV波潜時の比較では、非移植例(5例)で、潜時延長が早い例では、発症後7カ月よりみられ、変動する傾向を認めた。また、波形は認めても潜時が著明に遅延している例、振幅の低下する例を認めた。

図3 F-VEP IV波潜時の非移植例と移植例の比較



② 視覚性 P300の結果(図4)

視覚性 P300 を経時的に追えたのは1例である、この症例では課題別(既知漢字、未知漢字、平面図形の弁別)の P300 潜時は同年齢の健常児と比較しても移植後5年から7年までは正常範囲内であったが、各課題とも移植7年後にも潜時の遅延を認めなかった。

3) 体性感覚誘発電位

① SSEP(図5)

SSEPのN20潜時、N13-N20中枢神経伝導時間を発症後時間経過でplotしたところN20潜時は、移植後もほぼ一定の値を維持していた。また中

中枢神経伝導時間は4例中2例で正常範囲内にあり、2例は経過とともに軽度延長した。しかしながら、移植後4年以降もN20は明瞭に認められていた。全例左右差は認められなかった。一方、非移植例では、1例で発症後7か月からN20潜時の著明な延長がすでにあきらかであった。また波形は次第に消失していくパターンを示すか、もしくは著明な潜時の遅延を認めるなど早期から異常が出現していた。また、中枢伝導時間についても早期から著明な遅延を認めていた。

図4 視覚性P300

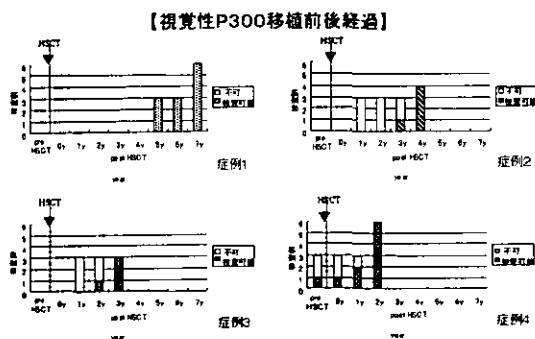
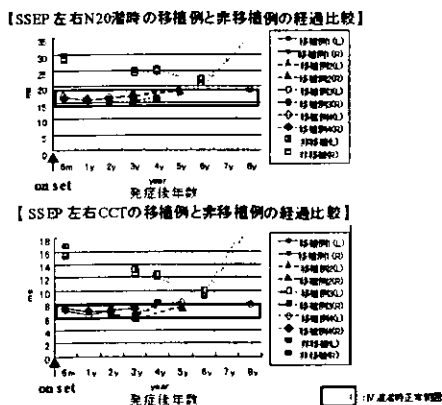


図5 SSEPの術前術後経過



D. 考察

小児副腎白質ジストロフィーにおけるHSCT治療効果を判定する指標として神経生理学的検査を経時的に追った報告はまだなく、私たちの報告は有意義なものであると思われる。今回対象とした症例のFIQは移植例4例で発症後急激に低下したが移植後2-3年経過すると低下が緩徐になる傾向を認めた。そのうち1例(発症時年齢9歳8カ月)は移植後緩徐に低下を認める

結果であった。IQが低下せず維持できている例は発症時年齢が9歳8カ月から12歳と高い例であった。

脳幹聴覚伝導路機能の目安となる聴性脳幹反応I-V波頂点間潜時は移植群では長期にわたって延長を認めないのに対して、非移植群では2-3年以降に急速に潜時が延長し、V波が消失する例も認めた。すなわち聴覚伝導路機能の維持に効果があると思われた。域値については移植群、非移植群とも明らかな閾値の上昇は認めなかった。

さらに移植群の聴覚性P300は検査し得た4年という期間内に潜時の延長を認めなかったことからHCSTにより生理学的指標による聴覚弁別判断機能は維持されていると考えられた。

非移植群ではf-VEPでIV波波形は認めても潜時が著明に遅延している例、振幅が低下する例を認めたのに対し、移植群では、IV波潜時の遅延する例を認めるものの進行は緩徐であり、最長で発症7年後まで波形は一貫して明瞭に認められていた。すなわち移植群では非移植群と比較すると視覚伝導路障害の進行は緩徐であると考えられた。

当初、視覚性P300検査が全く不可能であったが、移植後お経過中に弁別可能な課題が増加し、P300の評価が可能になった例が移植群のうち2例に認められた。これらの症例では視覚性P300課題について質的な改善を認めたことになる。この2症例は臨床的に立方体透視図の模写が拙劣であり、立体の認知にも障害を認めていたが、平面図形の弁別は正常と考えられた。これらの症例では視覚性P300による生理学的指標によりこの点が自覚的な評価だけでなく他覚的にも確認できたことになる。

皮質成分であるN20潜時、N13-N20中枢神経伝導時間について移植群と非移植群を比較した。非移植群では、発症後早期からN20潜時の著明な延長を認め、その後次第に波形が消失するなど早期から異常を認めた。また、中枢伝導時間も早期から著明な遅延を認めた。一方、移植群では移植後N20潜時はほぼ一定の値を示した。中枢神経伝導時間は4例中2例で正常範囲内に

あり、経過と共に2例で軽度延長した。しかし移植後4年以降も、N20は明瞭な波形が認められた。また、移植群では全例左右差が認められなかった。このことから大脳皮質一次感覚野の伝導路機能は移植により保持され重度の悪化をきたさないものと推察された。

以上、誘発電位と事象関連電位の検査結果の推移は、移植により疾患の進行が停止あるいは少なくとも鈍化していることを示唆していると思われる。非移植例では認知機能の進行性悪化は通常停止することがない点を考慮すると、これらの所見は移植の直接の効果が現れているものと考えられる。また通常は疾患の進行は重度で児の発達による機能の向上が原疾患の進行を阻害することは全く期待できないが、移植群では児の成長発達が疾患の進行に拮抗して認知機能低下の抑制に働かざるを得ない余地があるものと考えられた。

E. 結論

ALD児における視・聴覚機能、認知機能はHSCTにより低下が阻止あるいは少なくとも鈍化していることが生理学的検査からも推定された。今後さらに経時的記録を行った症例の集積を待ち、生理学的検査項目のうちもっとも感度が高い検査法を抽出していきたい。

東海大学 加藤俊一先生をはじめ、貴重な症例をご紹介いただいた先生方ならびにご協力いただいた患者さんとご家族に感謝いたします。

共同研究者 小穴信吾、稲垣真澄、白根聖子、堀口寿広、山口奈緒子、中村雅子

F. 論文発表

1. Kaga K, Kaga M, Tamai F, Shindo M: Auditory agnosia in children after herpes encephalitis. *Acta Otolaryngol* 123: 232-235, 2003.
2. Hatori T, Inagaki M, Shirane S, Kaga M: Developmental Changes of Auditory P300; Difference Between Two Stimuli Conditions, Non-verbal Sound and Verbal Sound. *Seisin Hoken Kenkyu* 49: 159-167, 2003.
3. 田中恭子, 稲垣真澄, 加我牧子: 発達障害のスクリーニングと早期発見 知的障害の子ども. *小児看護* 26:1637-1641, 2003.
4. 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: AD/HD児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45:767-772, 2003.
5. 白根聖子, 稲垣真澄, 堀口寿広, 中村雅子, 佐々木匡子, 加我牧子. 副腎白質ジストロフィー症における両耳分離聴能検査(Dichotic Listening Test)異常. *脳と発達* 2004 印刷中

G. 研究発表

- 1). Kaga M et al. : Auditory perception in patients with childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Biennial Symposium of International Evoked Response Audiometry Study Group*, 2003. Tenerife. 2003, 6, 11
- 2). 小穴信吾ら: 小児副腎白質ジストロフィー(ALD)における造血幹細胞移植後の神経生理学的所見. 第46回日本小児神経学会発表(予定), 東京, 2004. 7

H. 知的所有権の取得状況 なし