

Figure 2 Changes in basal LH (top) and peak LH (bottom) levels before and after BMT.

Table 3 Changes in LH and FSH levels after BMT

Group	Type of irradiation	n	LH (IU/L)		FSH (IU/L)	
			Basal ≥ 15	Peak ≥ 40	Basal ≥ 20	Peak ≥ 40
A	Irradiation (+) gonadal shield (-)	16	6	16	14	15
B	Irradiation (+) gonadal shield (+)	9	1	6 ^a	3 ^b	3 ^c
C	Irradiation (-)	5	0	4	1 ^d	1 ^e
B + C	Irradiation (+) gonadal shield (+) + irradiation (-)	14	1	10 ^f	4 ^g	4 ^h

Abbreviations: BMT = bone marrow transplantation; FSH = follicle stimulating hormone; LH = luteinizing hormone. Only statistically significant *P*-values are described in the table.

^a*P* < 0.05 for group A vs group B.

^b*P* < 0.01 for group A vs group B.

^c*P* < 0.005 for group A vs group B.

^d*P* < 0.05 for group A vs group C.

^e*P* < 0.005 for group A vs group C.

^f*P* < 0.05 for group A vs groups B + C.

^g*P* < 0.005 for group A vs groups B + C.

^h*P* < 0.0005 for group A vs groups B + C.

testicular volume at latest evaluation (17.3 years old) was 20 ml, which is appropriate to a normal Japanese boy. His endocrinological evaluation showed partial Leydig cell dysfunction during follow-up period. However, basal and peak serum FSH levels increased to over 20 and 40 IU/l by 2 months after BMT, respectively, and then returned to the normal range spontaneously. These findings indicated that gonadal shielding to irradiation has possibilities to protect germinal epithelium function.

Fertility

Among the 30 patients, only one patient has fathered a child. A 12-year-old boy with severe aplastic anemia

received HLA-matched BMT after TAI with testicular shielding/cyclophosphamide-based conditioning regimen in 1985. As reported previously, he fathered a healthy boy 7 years after BMT¹⁶ and paternity was proved by HLA and blood typing of the parents and the baby, which were performed with the informed consent from the parents. His son is healthy and 13 years old at present.

Discussion

Several late complications after BMT have been described,³⁻⁵ but only limited data on testicular growth and function are available in the recipients who were treated in

childhood and adolescence. Recipients transplanted during childhood usually spontaneously start and complete puberty. The prognosis for normal pubertal development and testicular function in survivors of childhood leukemia treated with chemotherapy alone is excellent;¹⁷ however disturbances in pubertal development in survivors of BMT with TBI are likely to be the result of high-dose chemotherapy⁶ or of irradiation⁷ used in preparative regimens.

Although it is very difficult to define puberty in recipients who received BMT, testicular volume in all recipients was over 4 ml at latest evaluation irrespective of the presence or absence of irradiation in the conditioning for BMT and most patients have continued to produce age-appropriate serum testosterone levels. These findings indicate that

puberty started spontaneously in all recipients. Our data are similar to the findings of Ogilvy-Stuart *et al.*,¹⁸ who reported normal puberty and testosterone levels in all boys who underwent BMT with TBI at a young age. Although Bakker *et al.*⁷ showed that testicular volume was small (mean 10.5 ml) even in adult after BMT only in recipients treated with TBI in childhood, our study examined the differences in the incidence of testicular dysgenesis among three types of conditioning. Testicular volume was significantly smaller in recipients treated with TBI compared to recipients treated with TAI or chemotherapy. In fact, recipients without testicular shield showed a significantly smaller size in testicular volume in adult (median 7 ml) compared to recipients with testicular shield (median 15 ml) or with chemotherapy alone (median 12 ml) as a preparative regimen. Serial measurement of testicular volume showed a tendency of growth to stop at 10 ml in the recipients with testicular irradiation. Endocrinologic evaluation also supported testicular dysgenesis in that only 20–30% of recipients with testicular shield or only chemotherapy experienced raised peak FSH levels, although all recipients without testicular shield except one experienced raised peak FSH levels indicating the presence of germinal epithelium damage. In clinical practice, testicular volume less than 10 ml according to an orchidometer is an important indicator of testicular dysgenesis. These results strongly indicate that testicular shielding from irradiation or chemotherapy alone is effective to retain the ability of testicular growth.

Leydig cell function is relatively resistant to chemotherapy, whereas testicular germinal epithelium is extremely sensitive to several classes of chemotherapeutic agents. Irradiation, on the other hand, can result in testicular

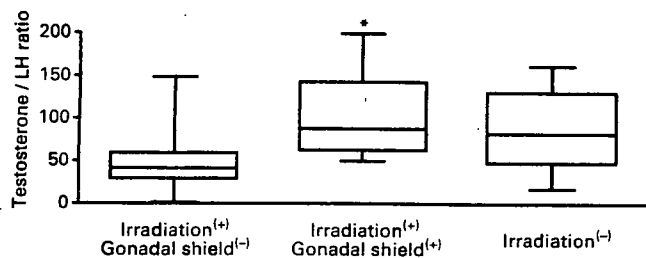


Figure 3 Comparison of the testosterone/LH ratio. The box contains the middle 50th percentile of the value. The lower and upper boundary of the box shows the 25th and the 75th percentile, respectively. The bottom and top of the bar show maximum and minimum values, respectively. Significant differences are shown by * $P < 0.005$ (the Irradiation (+) Gonadal shield (-) group vs the Irradiation (+) Gonadal shield (+) group).

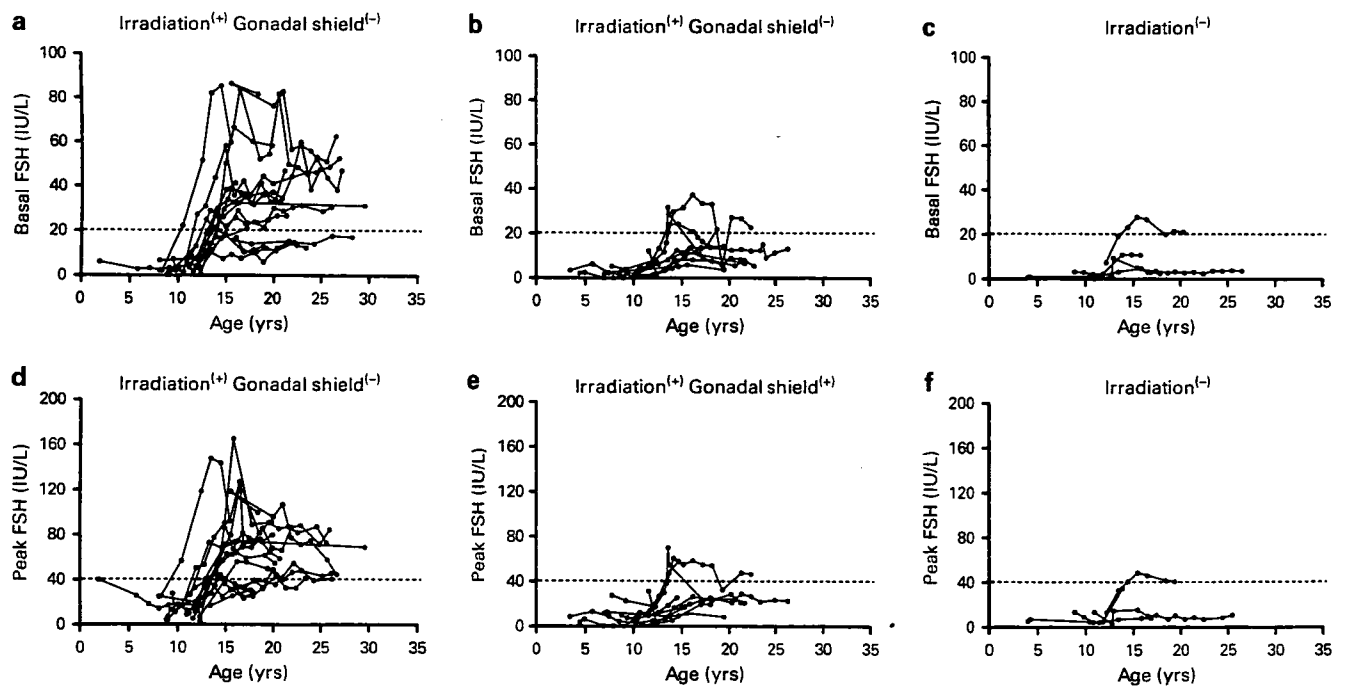


Figure 4 Changes in basal FSH (top) and peak FSH (bottom) levels before and after BMT.

germinal epithelium damage, as well as in Leydig cell damage if given in supralethal doses.¹⁹ The fact that majority of patients in this study experienced raised peak LH levels with age-appropriate serum testosterone production revealed that subclinical injury to the Leydig cell is common after BMT. Diminished testosterone/LH ratio also demonstrated that recipients without testicular shield subjected to Leydig cell dysfunction compared to recipients with testicular shield or chemotherapy only, and another investigator has found decreased responses to hCG stimulation in patients after BMT with TBI,²⁰ which further supports our data.

The conditioning regimen before BMT will frequently produce infertility, especially if it includes TBI, and the disturbance of the gonadal function is permanent. Although overt Leydig cell failure was rare after BMT, two-thirds of patients treated with irradiation had raised serum levels of FSH, which is indicative of permanent germinal epithelium damage.^{21,22} Our observation also showed that 90% of recipients without testicular shield had a high basal and peak FSH levels, although only 30% of recipients with testicular shield or chemotherapy only had germinal epithelium damage. In contrast to other reports,^{23,24} we did not find normalization of FSH levels in our patients, even though most recipients received fractionated irradiation, which believed to be less detrimental to the testicular germinal epithelium compared to single-fraction irradiation. One possible explanation is that variations in the exposure to alkylating agents before BMT could be responsible for the difference in testicular recovery, as the cumulative dosage rather than the daily dosage is the most important factor determining gonadotoxicity of cyclophosphamide, also used in the preparative regimens. There are insufficient follow-up data on the effect of irradiation, when given during childhood, on spermatogenesis later in life.

Among the 30 patients in our series, only one patient treated with TAI with testicular shielding/cyclophosphamide based conditioning regimen fathered a child. Testicular biopsy demonstrated that another patient treated with TAI with testicular shield showed well-developed seminiferous tubules with moderate number of spermatogonium. Moreover, the patient with CML receiving BMT after TBI with gonadal shielding, had normal testicular volume and function at latest evaluation. This finding might indicate that gonadal shielding to irradiation could protect germinal epithelium function. In view of the known vulnerability of germinal epithelium to irradiation and the elevated FSH levels, we expect most of the male patients to be infertile later in life.

In conclusion, normal pubertal development was attained in the childhood recipients of BMT, although subtle Leydig cell dysfunction as shown by mildly elevated LH levels and severely affected spermatogenesis was observed. Our data suggest that gonadal shielding to irradiation is effective to maintain testicular growth and function in the long-term surviving male recipients who have undergone BMT during childhood or adolescence. Careful follow-up studies are necessary to determine the natural history of testicular function and the reproductive potential of these subjects.

Acknowledgements

We thank all the medical staff in Tokai University Hospital for patient care. This study was partially supported by a Research Grant on Human Genome and Tissue Engineering from the Ministry of Health, Welfare and Labor.

References

- 1 Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 1635–1641.
- 2 Kolb HJ, Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; **6**: 61–72.
- 3 Duell T, van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF *et al*. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 184–192.
- 4 Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002; **118**: 58–66.
- 5 Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A *et al*. Late Effect Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; **101**: 3373–3385.
- 6 Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 363–369.
- 7 Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr* 2000; **159**: 31–37.
- 8 Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ *et al*. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; **87**: 3045–3052.
- 9 Jacob A, Goodman A, Holmes J. Fertility after bone marrow transplantation following conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**: 483–484.
- 10 Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P *et al*. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; **358**: 271–276.
- 11 Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; **51**: 170–179.
- 12 Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 1966; **7**: 240–243.
- 13 Fujieda K, Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. I. Change of testicular volume. *Acta Paediatr Jpn* 1987; **29**: 214–219.
- 14 Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle HH, Eliahoo J, McKeag N, Mackinnon S *et al*. Patterns of Leydig cell insufficiency in adult males following bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2001; **28**: 497–502.
- 15 Tajima M. Testicular measurement by test size orchidometer. *Acta Urol Jpn* 1988; **34**: 2013–2020.
- 16 Kubota C, Shinohara O, Hinohara T, Hattori K, Yabe H, Yabe M *et al*. Changes in hypothalamic-pituitary function following bone marrow transplantation in children. *Acta Paediatr Jpn* 1994; **36**: 37–43.

- 17 Shalet SM, Hann IM, Lendon M, Morris Jones PH, Beardwell CG. Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1981; **56**: 275–278.
- 18 Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM *et al*. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 1107–1110.
- 19 Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997; **130**: 210–216.
- 20 Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **42**: 333–339.
- 21 Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993; **23**: 148–151.
- 22 Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA *et al*. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1981–1987.
- 23 Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 1991; **28**: 244–249.
- 24 Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Testicular function following bone marrow transplantation performed during or after puberty. *Cancer* 1984; **53**: 1498–1501.

特集：最近注目される脳神経疾患治療の研究

副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植

加藤 俊一

BRAIN and NERVE

第59巻 第4号 別刷

2007年4月1日 発行

医学書院



特集 最近注目される脳神経疾患治療の研究

副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植

Hematopoietic Cell Transplantation in X-linked Adrenoleukodystrophy

加藤 俊一*

Shunichi Kato

Abstract

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a clinically heterogeneous disorder ranging from the rapidly progressive childhood cerebral form to the milder adrenomyeloneuropathy in adults, and some persons with ALD protein (ALDP) defects may remain asymptomatic for life. Hematopoietic cell transplantation (HCT) is currently the only effective therapy for cerebral X-ALD. Stem cell sources for transplantation are bone marrow, peripheral blood and cord blood. The donor should be HLA identical with the recipient and can be found within family members or from unrelated bone marrow or cord blood donor pools. Preparative conditioning with supralethal chemoradiotherapy is needed for donor cell engraftment, and immunosuppressive agents are given for months as prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD). Worldwide data collection reported 56% of long term survival. Neurologic and MRI severity at the time of transplantation was the most important factor for survival and the degree of improvement after transplantation. More than 90% of early stage patients have survived with good quality of life for a long term, whereas patients with advanced disease had the higher mortality rate during transplant procedures and the neurological abnormalities progressed in most of them. Patients with a parietal-occipital lobe pattern of demyelination demonstrated a greater mean loss of performance IQ (PIQ) points than patients with a frontal lobe pattern of demyelination. Thus, boys with early-stage disease benefit from HCT, whereas boys with advanced disease may be candidates for experimental therapies.

Key words : adrenoleukodystrophy (ALD), MRI, hematopoietic cell transplantation, bone marrow, cord blood

はじめに

X連鎖副腎白質ジストロフィー (X-linked adrenoleukodystrophy: X-ALD) は臨床的には多様な疾患で、小児期に発症する重症大脳型 (childhood cerebral form) から成人期に徐々に発症する軽症副腎脊髄神経症 (adrenomyeloneuropathy: AMN) まで数種の臨床型に分類され、さらにはまったく無症状で経過することもある。重症の大脳型においては臨床症状発症後 2~5 年で死の転帰をとることが多く、現時点で唯一の根治的な治療法は骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植である。

本稿においては、X-ALD における造血幹細胞移植の適応、治療法の実際、治療効果などについて内外の成績

を中心にして解説し、厚生労働省研究班の取り組みについても紹介したい。

I. 造血幹細胞移植の原理 (Fig. 1)

第二次世界大戦最中の原爆開発研究の過程で開発された骨髄移植は、1960 年代から 70 年代にかけて治療の原型が確立され、白血病、再生不良性貧血、先天性免疫不全症などの造血器疾患における根治療法として発展し、1980 年代になり造血器以外の疾患である先天性代謝異常疾患へも適応が拡大された。

1. ドナーによる移植の種類

造血幹細胞の提供者となるドナーとの関係により、自

* 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 (〒259-1193 神奈川県伊勢原市上糟屋 143) Department of Cell Transplantation & Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine, 143 Kamikasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan

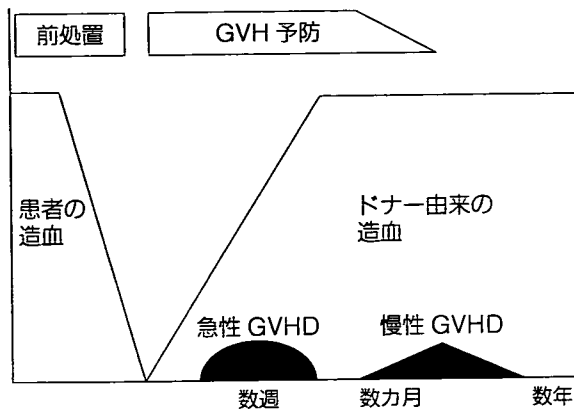


Fig. 1 造血幹細胞移植の原理

家（自己）移植，同種移植，異種移植に大別される。

自家（自己）移植は患者自身の造血幹細胞を用いて造血の再建を図る治療法であるが，寛解期の白血病や固形腫瘍などの疾患に限定され，遺伝性疾患などに適用することはできない。また，異種動物からの移植においては技術的にも倫理的にも多くの問題があり，現実的な選択肢とはなっていない。

日常の移植医療においては，健康なドナーからの同種移植が中心となっている。造血幹細胞移植においては，ドナーとレシピエント（患者）間の組織適合抗原（HLA 抗原）が一致していることが鉄則である。HLA が多少，あるいは完全に異なっても移植が成立しうる臓器移植との大きな違いの1つである。

HLA 抗原は第6染色体短腕上の HLA 領域に隣接する遺伝子群で規定される細胞表面抗原で，A,B,C などのクラス I 抗原と，DR, DQ, DP などのクラス II 抗原に大別される。これらの抗原は当初は抗原抗体反応により同定されたことから「血清型」あるいは「HLA 型」，「HLA 抗原」と呼ばれているが，最近では遺伝子を直接 DNA 解析により同定できるようになり，「DNA 型」あるいは「アリル型」と表現されている。

A 座，B 座，C 座，DR 座などの遺伝子座にはそれぞれ数十種類の対立遺伝子が存在し，その組合せの数は天文学的数字となる。HLA 遺伝子群は数珠つなぎとなって親から子へと遺伝され，同胞間では4分の1の確率で HLA がアリルレベルまで一致している。しかし，非血縁者間で HLA が一致する個人を見出すためには，集団の遺伝的均質性に応じて数十万人から数百万人のドナープールが必要となる。過去1,000年前後の期間，大きな混血のない日本列島では，80%以上の患者に「HLA 型」が表現型で一致するドナーを見出すためには10万人，「アリル型」で一致するドナーを見出すためには30万人

のドナープールが必要と計算されている。

2. 移植細胞源による移植の種類

造血幹細胞が最も豊富に存在する組織は骨髄であり，造血幹細胞移植は骨髄移植から始まった。1960年代には骨髄採取法が確立され，全身麻酔下で後腸骨陵から頻回穿刺によって10~15 ml/kg を採取する。同種骨髄移植において生着に必要な細胞数は，有核細胞数として $2 \sim 3 \times 10^6$ /kg といわれている。

1980年代になり，造血刺激因子である G-CSF が薬剤として製品化されると，骨髄中の造血幹細胞を増殖させ末梢血中に大量に動員させることができるようになり，末梢血幹細胞を使った自家（自己）あるいは同種移植が可能となった。末梢血幹細胞移植においては移植後の血球回復速度が速く，無顆粒球症期を短縮することによって感染症の頻度を低くすることや，血小板輸血の回数を減少させることができるなどのメリットがある。同種末梢血幹細胞移植において生着に必要な細胞は，CD34 陽性細胞として 2×10^6 /kg 以上といわれている。

さらに1980年代後半から90年代になると，移植可能な第三の造血幹細胞として臍帯血幹細胞が臨床応用されるようになった。臍帯血幹細胞は胎児の細胞であることから，未分化細胞を豊富に含んでいるため増殖能力に富み，少数の細胞でも移植が可能であることが示されるようになった。同種臍帯血移植において生着に必要な細胞数は，有核細胞として 2×10^7 /kg 以上といわれている。

3. 拒絶反応と GVH 反応

肝臓，腎臓などの固形臓器の移植においては，宿主の免疫担当細胞（主体はリンパ球）による拒絶反応により，移植された臓器が生着しないことが問題になるが，同種造血幹細胞移植においてはこの拒絶反応のほかに，移植される細胞中に含まれるリンパ球によって，宿主に対して起こされる移植片対宿主（graft-versus-host: GVH）反応も重大な問題となる。拒絶反応と GVH 反応は攻守が逆転した反応で，ともにリンパ球による「非自己」の排除反応である。

同種造血幹細胞移植においてはドナー造血細胞が生着するためには，宿主側の免疫能を完全に涵濁するための治療が必要である。このような治療を「前処置」といい，超致死量の放射線照射や化学療法（抗癌剤・免疫抑制剤）を単独あるいは組み合わせて行う。

移植直前から移植後の一定期間に適切な免疫抑制を計画的に行わないと，同種造血幹細胞移植においては GVH 反応による臨床症状がほぼ必発となり，治療を行

わなければ致死経過をたどりうるため、シクロスポリン、タクロリムス、メソトレキセートなどを投与する。GVH 反応が臨床症状を呈した場合、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) と呼ぶ。GVHD には移植後 6 日～60 日頃に出現する急性 GVHD と、移植後 100 日以降に出現する慢性 GVHD がある。前者は移植片中に含まれる成熟ドナーリンパ球が、直接宿主組織を攻撃する反応で、後者は宿主 (胸腺?) 中で分化成熟したドナー造血幹細胞由来のリンパ球が、宿主組織を攻撃する反応と理解されている。

急性 GVHD は皮疹、下痢、黄疸を主症状とし、3 つの症状の重症度により全体としての重症度が決定される。まったく症状のないものを 0 度、軽い皮疹だけのものを I 度、皮疹に加えて軽度の下痢あるいは黄疸を伴うものを II 度、皮疹、下痢、黄疸が重度となったものを III 度、さらに全身状態が極度に悪化したものを IV 度とする。0～I 度はそのまま経過観察することで良いが、II 度以上はステロイドなどによる治療の対象となる。

慢性 GVHD は、皮膚病変 (発赤、乾燥、扁平苔癬、硬化など)、口内炎 (sicca)、乾燥性結膜炎、食道炎、腸炎、肝障害、閉塞性細気管支炎など、多彩な症状を呈し、自己免疫疾患の臨床像に類似する。ステロイドなどの免疫抑制剤での治療を行うが、数週から数カ月、ときに数年以上の経過となることがある。

4. その他の合併症

移植前処置から移植後の造血回復までの期間においては、好中球減少による細菌あるいは真菌感染症、移植直後から数カ月の期間においてはヘルペス属ウイルスを中心とした各種ウイルス感染症などが好発する。

感染症のほかにも、前処置などによる臓器毒性、免疫抑制などに続発する二次発癌など種々の合併症があり、ALD などの先天性代謝異常疾患においては、原病による臓器障害が集中的な治療により悪化し、急速に臓器不全に陥ることもあり、症例ごとの特殊性に応じた治療薬剤の選択を考慮しなければならないことが多い。

II. ALD における造血幹細胞移植

1. 初期の移植例

ALD における最初の骨髄移植の試みは Moser らによって行われ、1984 年に報告された⁷⁾。

急速に神経症状が進行する 13 歳の男児に対して、HLA 一致の同胞から骨髄が移植され、ドナー骨髄の生着が得られて 3 カ月後には、血漿中の極長鎖脂肪酸レベ

ルがほぼ正常範囲に近づいたものの、神経症状の悪化は進行し、移植後 141 日にアデノウイルス感染症で死亡したと報告された。

骨髄移植による治療効果が最初に明確に示されたのは、1990 年の Aubourg らによる報告である⁸⁾。2 人の兄が急性副腎不全で死亡した 8 歳の ALD 初期の男児において、HLA 一致の二卵性双生児から骨髄移植が行われ、血漿中の極長鎖脂肪酸の正常化、MRI での白質病変の消失、神経学的改善、学力の回復などの著明な効果が認められた。

2. ミネソタ大学における移植成績

この報告以来、ALD において骨髄移植あるいはその他の造血幹細胞移植が積極的に実施されるようになったが、系統的に最も多数例の移植を実施したのはミネソタ大学の Krivit, Peters, Shapiro, Loes らのグループである。

1994 年に Loes らは ALD の MRI 画像上の進行度をスコア化する試みを提案し、ALD の進行度を評価する上で有用であることを報告した^{3,4)}。彼らは大脳白質を解剖学的局在ごとに分け、さらに基底核、小脳、視床なども含めて各領域の白質病変と脳萎縮の有無をスコア化し、経時的に評価した。無病変の 0 点から最大 34 点までのスコアシステムで、造血幹細胞移植を受けなかった症例における自然経過は Fig. 2 に示すとおりであったのに対し、骨髄移植を受けた症例の多くにおいてはスコアの悪化が認められなくなることを報告した (Fig. 3)。

さらに Loes らは 2003 年に、病初期の MRI における T2 高信号の解剖学的局在パターンにより 5 つのグループ (パターン 1; 側頭後頭葉白質型, 2; 前頭葉白質型, 3; 皮質脊髄型, 4; 小脳白質型, 5; 1 と 2 の合併型) に分け、造血幹細胞移植を行わなかった場合の自然経過を観察した。パターン 1 においてはエンハンス効果があるか、病初期から白質病変が認められる場合には急速に進行し、パターン 2 においても病初期から白質病変が認められる症例では進行が早いものに対し、パターン 3, 4 においては進行が緩徐であり、パターン 5 は他のどのパターンよりも最も急速に進行すること、パターン 1 と 5 は小児期発症型、パターン 2, 4 は思春期発症型、パターン 3 は成人に多いことなどを報告している⁵⁾。

Shapiro らは、ミネソタ大学において骨髄移植を実施した 12 例の、小児期発症 X-ALD における移植後 5～10 年にわたる神経学的経過と評価について報告した⁶⁾。MRI は 2 例で異常の完全な改善、1 例では移植前の所見が進行せずに変、8 例では移植後早期は脱髄が進行し

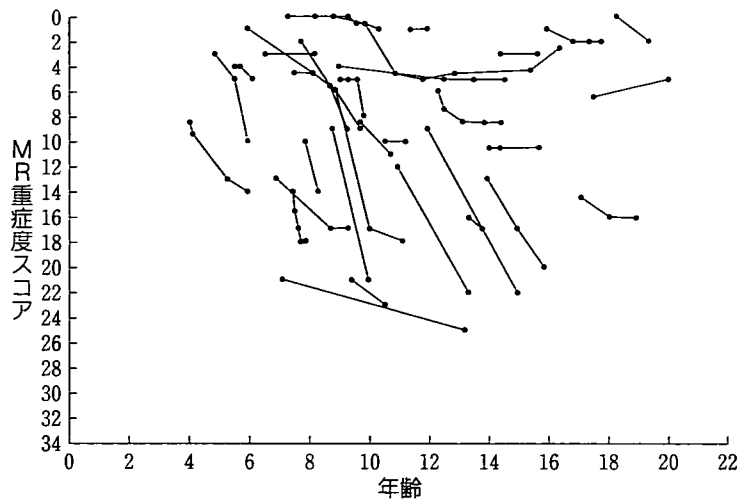


Fig. 2 ALD 非移植例自然歴における Loes score の推移 (文献 3 より引用)

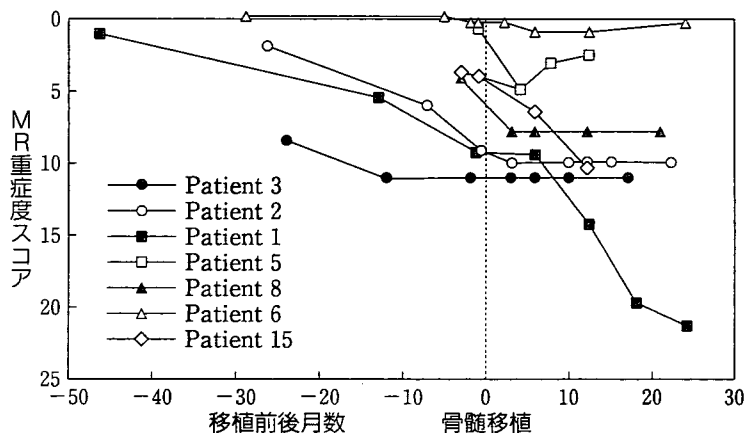


Fig. 3 ALD 骨髄移植例における Loes score の推移 (文献 4 より引用)

たがその後は進行が止まり、不変のまま経過した。運動機能は 10 例において移植後も正常であったか、正常化した。言語性知能 (verbal IQ: VIQ) は 11 例で正常範囲内に保たれ、動作性 (非言語) 知能 (performance IQ: PIQ) は 7 例で改善したか不変のままであった。5 例においては動作性知能がいったん低下した後に、その状態のまま経過した。血漿中の極長鎖脂肪酸レベルは 55% 低下し、正常上限をやや上回る程度で安定化した (Fig. 4)。病初期に骨髄移植を実施することができれば、良好な結果を期待できるものと結論された。

3. 国際的な集計解析

Peters らは、14 カ国 43 施設から 126 例を症例登録し詳細な解析を行い、X-ALD における造血幹細胞移植の治療効果について詳細な報告を行った⁷⁾。最も多数例での解析であるので、その結果について以下にまとめてみたい。

1) 症例の概要

96 例はすべて男性で、1982 年 1 月から 1999 年 1 月までの期間に造血幹細胞移植を受け、移植時の年齢は 19 歳未満であった。2 例を除きすべての症例で、移植時に MRI での異常所見が認められていた。

2) ドナー

42 例において血縁者 (HLA 一致 33 例, 不一致 9 例), 52 例において非血縁者 (一致 31 例, 不一致 21 例) がドナーとなった。

3) 移植細胞源

移植された細胞源は 82 例において骨髄, 12 例において臍帯血が用いられた。

4) 移植前処置と GVHD 予防

48 例において非照射レジメン (ブスルファン±エンドキサン), 46 例において照射レジメンが移植前処置として用いられた。GVHD 予防としてシクロスポリン+ステロイドが 53 例, シクロスポリン+メソトレキセートが

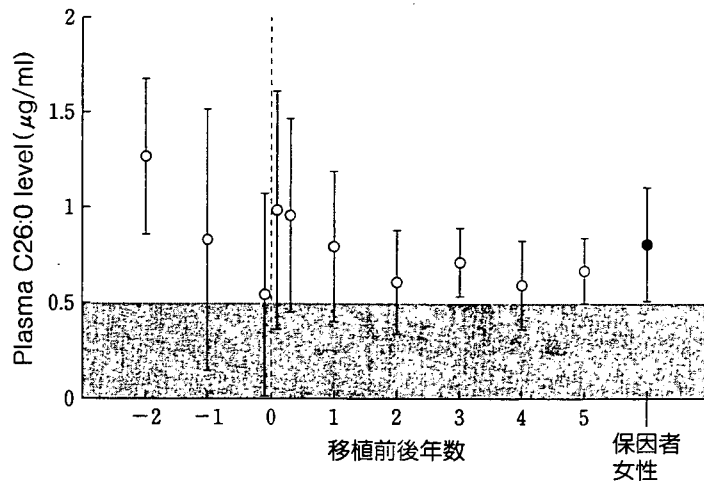


Fig. 4 骨髄移植後の極長鎖脂肪酸の推移 (文献6より引用)

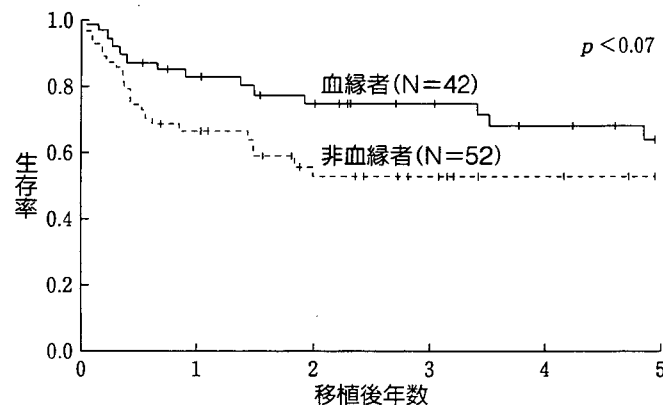


Fig. 5 ドナー別にみた造血幹細胞移植後の生存率 (文献7より引用)

17例で、その他の予防法が24例で用いられた。

5) 生着

93例において生着の評価が可能で、80例(86%)において完全あるいはドナー優位の生着が得られた。血縁者からの移植では42例中39例(93%)、非血縁者からの移植では51例中41例(80%)で生着が得られたが、統計学的には両群間の差は有意ではなかった。

6) GVHD

重症急性GVHD(Ⅲ～Ⅳ度)は全体としては12%に認められ、血縁ドナーからの移植では17%、非血縁ドナーからの移植では8%で、有意差はなかった。

7) 生存率

94例中59例が移植後0.4～11.2年(中央値3.1年)生存中であり、Kaplan-Meier法による5年と8年生存率はともに56%であった。

血縁者ドナーからの42例中29例、非血縁者ドナーからの52例中30例が生存中で、それぞれの5年生存率は64%と53%で、両群の差は有意ではなかった($p=0.07$)

(Fig. 5)。

移植時の神経学的重症度(adrenoleucodystrophy disability rating score: ALD-DRS)による5年生存率は、0度32例(70%)、1度28例(67%)、2度以上30例(35%)であり、その差は有意であった($p<0.01$) (Fig. 6)。

8) 神経学的評価

移植前のALD-DRSが0または1の軽症患者は58例おり、31例においては移植後の症状の進行は認められなかったが、27例においては進行し、これらの進行例においてはドナー由来の生着率が低かった。

移植時のALD-DRSが高い患者ほど、移植後の神経症状が重症である率が高かった。

9) MRI

移植前のMRIにおいて90%の症例で側頭後頭葉の脱髄所見が認められ、前頭葉に所見のある症例と比較してPIQの低下が大きい傾向があった(Table 1)。

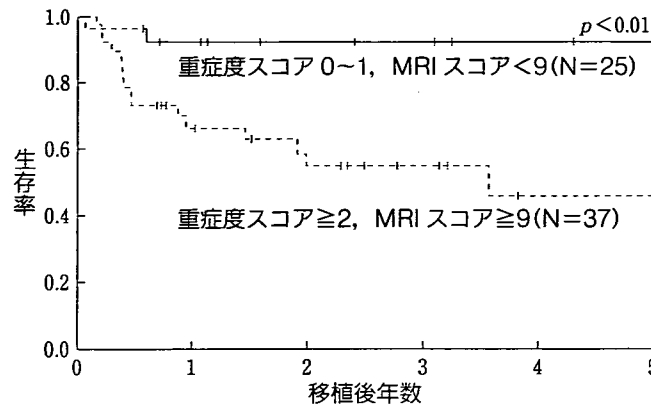


Fig. 6 移植時の神経学的重症度別にみた造血幹細胞移植後の生存率 (文献7より引用)

Table 1 白質病変部位による移植後の神経心理学的変化 (文献7より引用)

	側頭・後頭葉型 (n=25)	前頭葉または錐体路型 (n=7)	合計 (n=32)
VIQ			
移植前	99(59~127)	89(70~107)	98(59~127)
移植後	82(46~123)	79(57~113)	80.5(46~113)
変化平均	-13.7(-20.5~-6.8)	-6.4(-17.8~4.9)	-12.1(-17.1~-7.1)
PIQ			
移植前	96(45~122.5)	92(61~100)	94.5(45~122.5)
移植後	64(45~122.5)	93(54~108)	73(45~122.5)
変化平均	-21.6(-30.6~-12.6)	-0.4(-6.8~7.7)	-16.8(-24.6~-8.9)

4. わが国における治療研究体制と治療成績

1999年に厚生労働省によってALD研究班(主任研究者:辻 省次教授)が組織されたが,当初はロバスタチンの国際的多施設共同研究を目的とするものであった⁹⁾。2002年からは運動失調症の研究班(主任研究者:辻 省次教授,2005年より西澤正豊教授)の一部としてALDに関する研究が継続され,早期診断と造血幹細胞移植などによる治療法の確立に関する研究が行われている^{10,11)}。

わが国における初期のALD造血幹細胞移植についてはSuzukiらによって報告され⁹⁾,さらに一部の施設の症例についてはPetersらの国際調査報告に含まれている⁷⁾。

日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会による全国調査に基づいた加藤剛二らの報告によれば,1988年9月~2005年12月の期間に45例のALD患者において,48回の造血幹細胞移植が行われている。ドナー別では血縁者間24例(骨髄移植23例,臍帯血移植1例),非血縁者間21例(骨髄移植11例,臍帯血移植10例)であった。血縁者間移植では24例に対して26回の移植が行われ19例が生着生存中で,非血縁者間移植では21例に対し

て23回の移植が行われ,10例が生着生存中であった¹¹⁾。

治療成績向上のために,分子病態解析(富山大学:今中常雄),遺伝子診断による早期診断体制の確立(東京大学:辻 省次,岐阜大学:鈴木康之),移植方法の至適化(東海大学:加藤俊一,名古屋第一赤十字病院:加藤剛二),治療効果判定のための画像および神経生理学的検査の中央評価体制の確立(新潟大学:小野寺 理,国立精神神経センター:加我牧子)などに関する研究が進行中である。

副腎白質ジストロフィーなどの稀少疾患においては,国内で発症する全例を登録し,統一プロトコールによる短期集中的な治療研究が必要であり,診断,保因者検索ならびに遺伝相談,治療などに関するコンサルテーションネットワークが,研究班によって確立されているので,上記の分担研究者への相談が可能である。

III. 治療ガイドライン

国内外の造血幹細胞移植の報告を基に,研究班ではALDにおける造血幹細胞移植ガイドラインを作成した¹⁰⁾。適応とドナーならびに移植細胞源の選択について

以下に抜粋する。

1. 適応

1) 発症後のALD

幼児期から学童期に発症した大脳型ALDでは、できるだけ早い移植が必要となる。MRIにて側頭後頭葉主体の白質病変の症例では特に進行が早いので、診断後、すみやかに造血幹細胞移植のための準備を開始することが望まれる。

2) 発症前のALD

同胞発症例などで診断された「ALD発症の可能性のある症例」では、定期的な診察と検査（MRI、視力・視野、IQなど）により、①MRIで脱髄所見を認め、②IQ低下、視覚障害、聴覚障害、精神・行動異常などのいずれか、を認めれば移植の適応がある。IQは80以上あることが望ましい。

2. ドナーならびに移植細胞源の選択

同種造血幹細胞移植におけるドナーは、患者とのHLA適合性（DNAレベル）と保因者であるかどうか、移植までの時間的余裕があるかどうかなどを考慮して選択される。

家族（両親と同胞）のHLAタイピングと保因者診断を行いながら、まず家族内にドナー候補者が存在するかどうかを検索する。家族内に適切なドナー候補者が存在せず、移植までに時間的余裕がある場合には骨髓バンクから、HLA遺伝子型一致非血縁者を、時間的余裕がない場合には臍帯血バンクから、HLA遺伝子型一致または部分一致非血縁者をドナーとして選択する。

時間的余裕を考慮しない場合のドナーとしての、おおむねの優先順位は、下記の①>②≒③≧④>⑤とすることができる。

なお、移植細胞源として骨髓の代わりに末梢血幹細胞を選択することは可能であるが、10歳未満の小児ドナーへのG-CSF投与の安全性が確立していないことから、現時点では骨髓を移植することが一般的である。

また、特殊な事例として同胞からの臍帯血移植を考慮する場合には、その同胞が遺伝子解析等で変異がないことを確認しておく必要がある。

- ① HLA 遺伝子型一致同胞（非保因者）骨髓ドナー、
- ② HLA 遺伝子型一致同胞（保因者）骨髓ドナー、
- ③ HLA 遺伝子型一致非血縁者骨髓ドナー、
- ④ HLA 遺伝子型部分一致血縁者（非保因者）骨髓ドナー、
- ⑤ HLA 遺伝子型部分一致血縁者（保因者）骨髓ド

ナー、

- ⑥ HLA 遺伝子型一致または部分一致非血縁者臍帯血ドナー。

おわりに

副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植について解説したが、適切なドナーから病初期に行った場合にのみ良好な結果が期待されることが、国内外の報告から判明している。ALDが疑われる症例における早期診断、ALD家系における発症前診断、至適移植法の確立、AMNなどの大脳型以外の病型への適応など、今後に残された課題も多い。厚生労働省の研究班などを中心にした集学的研究体制による取り組みや国際的な共同研究により、これらの課題が解決されていくことを期待して稿を終えたい。

文 献

- 1) Moser HW, Tutschka PJ, Brown FR 3rd, Moser AE, Yeaqer AM, et al: Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy. *Neurology* 34: 1410-1417, 1984
- 2) Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, et al: Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 322: 1860-1866, 1990
- 3) Loes DJ, Hite S, Moser H, Stiyman AE, Shapiro E, et al: Adrenoleukodystrophy: A scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiology* 15: 1761-1766, 1994
- 4) Loes DJ, Stillman AE, Hite S, Shapiro E, Lochaw RE, et al: Childhood cerebral form of adrenoleukodystrophy: short-term effect of bone marrow transplantation on brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiology* 15: 1767-1771, 1994
- 5) Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, et al: Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61: 369-374, 2003
- 6) Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, et al: Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 356: 713-718, 2000
- 7) Peters C, Charnas L, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG et al: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 104: 881-888, 2004
- 8) Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimozawa N, et al: Bone marrow transplantation for

the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. J Inherit Metab Dis, 23: 453-458, 2000

9) 辻 省次: 副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究班, 平成 11~13 年度総合研究報告書. 2002 年 3 月

10) 辻 省次: 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班, 平成 14~16 年度総合研究報告書. 2005 年 3 月

11) 西澤正人: 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班, 平成 17 年度研究報告書. 2006 年 3 月

—〈お知らせ〉—

千里ライフサイエンスセミナー
ブレインサイエンスシリーズ第 20 回「小胞体ストレスと脳神経疾患」

日 時 2007 年 9 月 28 日 (金) 10:00~17:00

場 所 千里ライフサイエンスセンタービル 5 階ライフホール

着 眼 点

小胞体ストレスは異常タンパク質を細胞内に蓄積させ、細胞に致命的傷害を与える。近年、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患や精神疾患の発症に、小胞体ストレスが密接に関わることが示唆されている。本セミナーでは、小胞体ストレスおよびその応答機構の仕組みと小胞体機能が破綻して生じる脳神経疾患発症の分子機序について取り上げる。

コーディネーター

大阪大学大学院医学系研究科 研究科長・神経機能形態学 遠山正彌
宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野 今泉和則

プログラム

1. 小胞体ストレス応答の多様性

宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野 今泉和則

2. 遺伝性神経変性疾患における小胞体ストレスの役割

マサチューセッツ大学医学部分子医学部門 浦野文彦

3. 虚血と小胞体ストレス

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学神経分子標的学講座 小川 智

4. ニトロソ化ストレスによる小胞体ストレス惹起機構と神経変性疾患との関係

北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室 上原 孝

5. パーキンソン病と小胞体ストレス

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科) 高橋良輔

6. 精神疾患における小胞体ストレス反応障害の意義

理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム 加藤忠史

定 員 300 名

参加費 大学・官公庁職員, 当財団の賛助会員 3,000 円

一般 5,000 円, 学生 1,000 円

申し込み要領

- ① 氏名, 勤務先, 〒所在地, 所属, 電話および FAX 番号を明記の上, 郵便, FAX または E-mail で下記宛お申し込み下さい。
- ② 事務局より受付の通知を返送いたしますので, 通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。
- ③ 入金を確認後, 通常 2 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申し込み先 (財)千里ライフサイエンス振興財団ブレインサイエンス係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

Tel 06-6873-2001 Fax 06-6873-2002

E-mail tkd-lsf@senri-lc.co.jp

ムコ多糖症の治療法の進歩

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田 中 あけみ

総 説

ムコ多糖症の治療法の進歩

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田 中 あけみ

キーワード：ムコ多糖症，ライソゾーム病，造血幹細胞移植，酵素補充療法

はじめに

ムコ多糖症とは、先天性代謝異常症のなかのライソゾーム病（リソゾーム病）に分類される。すなわち、細胞内のライソゾームに存在する酵素が欠損している。ライソゾームは、生体での老廃物や不要なものを代謝分解する細胞内の場所で、ここには様々の加水分解酵素が存在する。このなかのムコ多糖を分解する酵素の活性が先天性に欠損すると、ムコ多糖症という疾患となる。ムコ多糖症を分解する酵素はたくさんあり、10種類の酵素欠損症が知られており、臨床型としては大きく6つに分けられている（表1）。各病型の頻度は、欧米ではI型が最も多いのに対し、日本ではII型が最も多く6割を占める（日本ムコ多糖症親の会登録家族数より）。細胞のライソゾーム内に分解されないムコ多糖が経時的に蓄積していくことにより、種々の症状が現れ、進行し、死に至る。一般的な症状として、粗な顔貌、関節拘縮、骨変形、巨舌、肝脾腫、心障害、角膜混濁、聴力障害、知能障害などが知られているが、病型により出現が異なっている。また、重症型と呼ばれるものほど、より低年齢から症状が始まり、より急速に進行する。

病態，症状¹⁾

a. ムコ多糖症 IH 型 (Hurler 病), IH/S 型 (Hurler/Scheie 病), IS 型 (Scheie 病)

α-L-iduronidase 欠損により、デルマトン硫酸およびヘパラン硫酸の分解代謝が障害されている。幅広い臨床型を示し、重症型の Hurler 病、中間型の Hurler/

Scheie 病、軽症型の Scheie 病に分けられているが、重症度は連続的であり、全ての患者を明確に分類できるものではない。

Hurler 病は、ムコ多糖症全体の中でも重症であり、ほとんどは10歳頃までに死亡する。6カ月から2歳頃に、肝脾腫、骨変形、粗な顔貌、関節拘縮、角膜混濁、巨舌などに気づかれる。1歳以下の患者で、急性心筋障害を呈することもある。乳児期より、臍ヘルニア、鼠径ヘルニアが認められることが多い。発育は、乳児期の体格はむしろ大きいが、6カ月から8カ月以降は発育障害が起こり、100cmに達しない。発達は、2歳から4歳をピークとしてその後、後退する。発達障害に加えて、聴力障害や巨舌による構語障害のために言葉の獲得は少ない。上気道感染、中耳炎が頻回で、騒音性の呼吸、慢性の多量の鼻汁が認められる。1歳までに角膜混濁が認められ進行する。緑内障もおこる。交通性水頭症のため頭蓋内圧が亢進する。シャント術が有効である症例もある。骨レントゲン像では、頭蓋骨の肥厚、入字縫合・矢状縫合の早期閉鎖、浅い眼窩、J型のトルコ鞍の拡大、歯牙の間隔拡大・形成異常、椎骨前縁の形成不全（楔状変化、舌状変化）と突背、長幹骨の diaphysis は拡大し、metaphysis は不整、epiphysis の中心は発達不良である。骨盤骨および大腿骨骨頭の形成は不良で、外反股を示す。鎖骨は短く太い。肋骨は椎骨側が細く、胸骨側は幅広くなり、いわゆるオール状の変形を示す。指節骨も短く diaphysis が拡大して台形を示す。閉塞性の呼吸障害、呼吸器感染症、心不全が主な死因である。

Hurler/Scheie 病は、Hurler 病と Scheie 病の中間の臨床表現型を示すものを指す。Hurler 病より軽く進行も緩やかである。知能障害は無いかごく僅かである。硬膜へのムコ多糖の蓄積により、頸髄の圧迫が認められる症例もある。交通性水頭症は知能障害のない症例ではほとんど認められない。症状の発現は、3歳から

6歳の間に気付かれ進行する。10歳代半ばまでに、角膜混濁、関節拘縮、聴力障害、心臓弁の障害のため、生活の支障が来る。ほとんどの症例は成人に達する。心不全、閉塞性呼吸障害が主な死因である。

Scheie病は、5歳以降に、関節拘縮、大動脈弁狭窄・逆流、角膜混濁、肝脾腫などが起こってくる。10歳から20歳の間に診断されることが多い。粗な顔貌、鷺手、凹足、外反股、手根管症候群などを認めるが、低身長程度は軽く130~150cmに達する。知能は正常である。目においては、角膜混濁以外に緑内障、網膜変性も起こり、深刻な視力障害を来す。閉塞性呼吸障害による睡眠時無呼吸をみる。大動脈弁、僧帽弁にムコ多糖が蓄積するため狭窄・逆流が起こる。壮年期にまで達することができる。死因は、心不全が主である。

b. ムコ多糖症II型 (Hunter病)

これも、重症型、中間型、軽症型に分けられる。Iduronate 2-sulfatase 活性の欠損により起こる。ムコ多糖症I型と類似の症状を呈するが、角膜混濁はみられない。また、皮膚へのムコ多糖の沈着症状として象牙色の小石を並べたような病変が、背部や上腕、大腿外側部によく見られる。これは、病気の重症度とは関係なく現れ、経過中に消退することもしばしばある。遺伝形式は、他のムコ多糖症が常染色体性劣性遺伝形式であるのと異なり、X連鎖性劣性遺伝形式である。

Hunter病重症型は、2歳から4歳の頃に、粗な顔貌、低身長、骨変形、関節拘縮、肝脾腫、知能障害が始まり進行する。Hurler病と似ているが、進行はやや緩やかで角膜混濁がない。臍ヘルニア、鼠径ヘルニアも多く見られる。網膜変性が起こってくる。慢性の軟便を認めるが、自律神経系の障害および腸管粘膜へのムコ多糖の沈着によるものと考えられている。繰り返す中耳炎、進行性の聴力傷害、交通性水頭症と進行性の知能障害を呈し、10歳から15歳で死亡する。主な死因は、閉塞性の呼吸障害や心臓弁の障害、心筋肥大、肺高血圧、冠動脈の狭小化による心不全である。

Hunter病中間型は、3歳から5歳頃に、粗な顔貌、低身長、骨変形、関節拘縮、肝脾腫、が認められる。聴力障害、知能障害は、小学校の頃に気付かれる。20歳以上に達することができる。

Hunter病軽症型は、5歳から7歳の頃に、骨変形、関節拘縮に気づかれる。重症型と同様の症状が出現し進行するが緩徐であり、知能障害はない。身長も140~150cm位に達する。聴力障害、手根管症候群、関節拘縮のため、生活に支障が来る。50歳代以上に達することもできるが、20歳頃より、気道狭窄や心不全で死亡する症例が出始める。

c. ムコ多糖症III型 (Sanfilippo病)

Sanfilippo病は、生化学的に4つの亜型にわけられ

る。すなわち、heparan N-sylfatase 欠損症(A型)、 α -N-acetylglucosaminidase 欠損症(B型)、acetylCoA: α -glucosaminide acetyltransferase 欠損症(C型)、N-acetylglucosamine 6-sulfatase 欠損症(D型)の4つである。白人においてはA型が最も多く、B型がそれに次ぐ。日本人では、むしろB型の方が多い。また、沖縄県にB型のcommon mutationがあり founder effectが推測されている²⁾。C型、D型は、どちらもまれである。

臨床症状としては、いずれの亜型においても大変異かよっている。他のムコ多糖症と異なり、重症の中枢神経変性症状が特徴的で、身体症状は軽度である。

2歳から6歳頃に症状が発現する。多動、乱暴な行動、発達遅滞、粗い毛、多毛が認められる。中枢神経変性症状が急速に進行し、7~8歳までに言語は消失する。言葉の獲得が見られないままに退行する症例もある。10歳代になると、睡眠障害、肝脾腫、痙攣発作が見られ、周囲とのコンタクトも消失する。Sanfilippo病は、ムコ多糖症に特徴的な粗な顔貌や関節・骨の変形は非常に軽度であるため、診断が難しい。身長も、ほぼ正常範囲である。10歳代で寝たきりとなり、多くは20歳代頃に呼吸器感染症等で死亡するが、30歳、40歳にまで達する症例もある。A型が比較的重症であると言われている。

d. ムコ多糖症IV型 (Morquio病)

これも、生化学的にA型(N-acetylgalactosamine 6-sulfatase 欠損症)とB型(β -galactosidase 欠損症)とに分けられる。頻度としては、A型が圧倒的に多い。

臨床的には、骨の変形が特徴的で、ムコ多糖症の中で最も強い骨の変形を示し、身長も100cm前後である。知能は障害されない。角膜混濁がある。B型は、比較的軽症とされている。

幼児期になって、外反股、四肢の変形、亀背、低身長、短頸、短軀、角膜混濁に気づかれる。扁平椎、椎体の卵円形変形、亀背、側彎、強度の前彎のため、躯幹の短い低身長を呈す。外反股、外反肘、手首の尺側偏位が見られる。長管骨では、epiphysesが変形してmetaphysesが拡大する。骨密度は低い。靭帯が弛緩し、関節可動域は増大するが、大きな関節では、骨の変形の影響で減少する。歯状突起の形成不全と靭帯の弛緩に加えて、頸髄周囲の硬膜が肥厚し、C1、C2レベルで後方より頸髄が圧迫される。同様のことは、IH型、VI型、VII型にも見られるが、IV型が最も重度である。程度が進むと上下肢の麻痺を来す。麻痺などにより寝たきりとなり、20歳代、30歳代で死亡する。軽度の肝腫大と心臓弁の障害、歯のエナメル質の形成不全、粗な顔貌も認められる。

e. ムコ多糖症 VI 型 (Maroteaux-Lamy 病)

Maroteaux-Lamy 病は, Hurler 病に似た身体所見を示すが, 知能は障害されない. N-Acetylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B) の欠損による. これも, 重症型, 軽症型がある.

重症型の身体所見は Hurler 病とよく似ている. 骨の変形や関節拘縮が, すでに1歳頃より認められる. 臍ヘルニア, 鼠径ヘルニアも多く見られる. 発育は, 6~8歳頃に停止し, 身長は100cm程度である. 角膜混濁, 肝脾腫, 皮膚の硬化, 鷲手, 手根幹症候群, 腰椎前彎, 大動脈弁・僧帽弁の肥厚が見られ, 10~20歳代に心不全により死亡する. 骨レントゲン像も Hurler 病とよく似る. 骨盤骨の変形が著明で, 寛骨臼の形成不全, 腸骨翼の不整が見られる. 頭蓋骨は肥厚し, トルコ鞍は拡大している. 椎体骨前縁の形成不全により, L1, L2で楔形を呈す. 大腿骨近位端では epiphyses の形成不全があり, 骨頭頸部が長くなって外反股を呈す. 長幹骨は diaphyses が不整となり膨張する. Morquio 病と同様に, C1, C2 レベルでの頸髓の圧迫が起こる.

f. ムコ多糖症 VII 型 (Sly 病)

β -Glucuronidase 欠損により起こる. 最重症型の新生児型では, 胎児水腫として認められ, 胎児期または乳児期早期に死亡する. 重症型は, IH 型に似ており, 3歳頃までに種々の症状が現れる. 軽症型は, 4歳以降に症状が現れ, 骨の変形が主な症状で, 知能障害も角膜混濁も認められない. 末梢血顆粒球中に異常な封入体が見られる.

治療法

a. 造血幹細胞移植

ムコ多糖症をはじめ, ライソゾーム病の原因療法としての治療法は, ごく最近まで何もなかった. アミノ酸代謝異常症や糖代謝異常症と異なり, 食事療法ができないからである. そのなかで, ライソゾーム酵素の特徴的な動態に着目された. ライソゾーム酵素は, 他の体蛋白と同様, 細胞核にある遺伝情報を基に細胞質の粗面小胞体で酵素蛋白が作られ, ゴルジ体で糖鎖の修飾がされる. この糖鎖には, 多くのマンノース残基がありリン酸化を受ける(マンノース 6-リン酸). このマンノース 6-リン酸がライソゾーム膜にあるレセプターによって認識され, ライソゾーム酵素はライソゾーム内に取り込まれ局在して機能を発揮する³⁾. ライソゾーム酵素は, 作られた細胞内のライソゾームに局在するだけでなく, 細胞外へも分泌された結果, 他の細胞に取り込まれてその細胞のライソゾームに行くこともでき, そこで酵素活性を発揮することもできる. 培養細胞で行われた cross correction の実験⁴⁾は, ライ

ソゾーム病の治療法のヒントを与えた実験として重要である. この酵素の動態を利用すると, 正常な酵素を持った細胞組織を患者に移植すれば, 移植組織から分泌された正常な酵素が患者の細胞に行き, 酵素として働き, 蓄積した老廃物を代謝分解してくれるはずである. そこで, 造血幹細胞移植が試みられた. 移植された骨髄細胞は, 血液細胞として血流中を循環するだけでなく, 間葉系幹細胞として各臓器に浸潤することができる. ムコ多糖症への造血幹細胞移植は, 1981年, Hobbs ら⁵⁾により9歳の Hurler 病患者に行われたのが最初である. 以来, 今までに数多くのムコ多糖症患者に造血幹細胞移植が行われてきた. 日本においても, すでに70症例以上に及んでおり, そのなかでもムコ多糖症患者は代謝異常症全体の造血幹細胞移植患者の約半数を占め, また, その6割以上が II 型患者である.

b. 酵素補充療法

1990年代に入り, 遺伝子工学の技術が飛躍的に発展し, 医療分野でも多くの恩恵がもたらされた. ムコ多糖症治療の分野においても他ならない. ヒトのムコ多糖分解酵素蛋白のそれぞれを実験室レベルで作れるようになり, 治療製剤として合成され, 臨床使用が可能になった(表1). この製剤は, 遺伝子工学的に合成された酵素蛋白に, 人工的に糖鎖修飾(マンノース 6-リン酸)を付加して細胞のライソゾームに取り込まれやすくしたものである. 最初に治療製剤となったのは, ムコ多糖症 I 型の治療薬, 遺伝子組み換えヒト α -L-iduronidase の製剤である. 欧米では, 2003年に治療薬として承認され, 現時点で28カ国, 約500名に臨床使用されている. 日本においては, 2006年12月に治療薬として認可され, 薬価収載がされた(商品名:アウドラザイム). 次いで, 米国においては, 2006年6月にムコ多糖症 VI 型製剤(遺伝子組み換えヒト N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, 商品名:ナグラザイム)が, 2006年7月にムコ多糖症 II 型製剤(遺伝子組み換えヒト iduronate 2-sulfatase, 商品名:エラブレース)が, それぞれ認可を受けて臨床使用されている. 日本においては, 2007年1月に II 型治療薬エラブレースの承認申請が厚生省に提出され10月に承認の予定である. VI 型製剤ナグラザイムについては, 2007年2月に専門医ワーキンググループを立ち上げ検討に入ったところである. さらに, 現在, 米国を中心にムコ多糖症 IVA 型の酵素治療の臨床治験が始まろうとしている. この酵素製剤には酵素蛋白に骨に親和性の高いペプチドが付加されている. 日本の患者も, この臨床治験に参加を希望し, 運動を行っている.

各々の酵素薬剤の詳細については, 製薬会社のホームページの記載を参照されたい^{6)~8)}. また, I 型酵素製剤は, 日本において患者数が極めて少なく通常の治験

を行うことが不可能であると判断されたため、正規の治験を行うことなく治療薬として承認された。このため、承認条件として、全症例を対象に向こう9年間の使用成績調査を行うことが義務付けられている。III型酵素製剤についても同様の扱いとなる予定である。

効果の実際

a. 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植の効果は、肝臓、脾臓では著しく、速やかに正常の大きさに縮小する。皮膚の硬化や肥厚も速やかに消失する。関節拘縮も次第に軽減し、可動域が大きくなり運動能力が増す。関節の伸びに伴ってその分身長も大きくなる。巨舌、気道狭窄、粘膜の肥厚がとれ、閉塞性の呼吸障害が改善して気道感染も少なくなる。尿中の異常ムコ多糖も著明に減少する。しかし、血流が乏しく間葉系幹細胞の浸潤もあまり無い組織では効果が見られない。すなわち、骨の変形や角膜混濁については改善が見られない。心臓弁についても同様であり改善が見られないが、心筋については動きが改善しているという報告もある。呼吸障害の改善により循環動態の改善が見られる症例もある。知能障害については、血液脳関門の存在のため、脳への効果は乏しい。したがって、造血幹細胞移植は、知能障害を主な症状とするムコ多糖症III型や、骨変形が主であるムコ多糖症IV型患者に対する効果は期待できない(表1)。また、造血幹細胞移植では適当なドナーが必要であり、GVHDの発症の危険性などのリスクがある。

欧米においては、I型、VI型、VII型では造血幹細胞移植が積極的に行われてきたが^{9)~14)}、II型はそうではなかった。この理由は、欧米においては患者数がそれほど多くないことと、知能に対する効果がないとされているためである。

I型はいままで多くの報告がされているので、詳しくはそちらを参照されたい。I型について、最も効果が認められるのは、肝腫大、閉塞性呼吸障害の改善である。これに伴い呼吸器感染症、中耳炎の頻度が減少し、聴力障害の程度も軽くなる。心臓弁の肥厚による逆流、閉鎖不全については、進行の停止が見られるが改善はしない。心不全症状や心伝道障害は改善する。すなわち、直接死因となるような障害が緩和あるいは改善されるため、寿命が延びる。皮膚の硬化や毛髪、体毛の異常にもよい効果が得られている。角膜混濁、水頭症、脳萎縮については進行を遅らせたり、骨、関節の症状については一部で改善が認められたりとの報告はあるが、長期経過としては進行を防ぐことはできない。

II型については、いままでまとまった報告はされて

いない。しかし、前述のように、日本では代謝異常症の造血幹細胞移植症例のなかでムコ多糖症II型患者が最も多くの数を占め、軽症型患者の21%、重症型患者の27%が造血幹細胞移植を受けている。著者らの経験では、中枢神経や骨以外の臓器には効果があるため、QOLは著明に改善する。たとえば、関節の拘縮がましになり歩行が楽になる、巨舌や気道の肥厚が軽減されるため嚥下がしやすくなり閉塞性呼吸障害も改善する、呼吸器感染症の頻度が減る、また、肝腫大の改善によっても呼吸が楽になるなどがある。心臓弁の肥厚についても、改善は無くとも進行が緩徐になることから、生命予後も改善する。すなわち、脳以外の臓器については、I型にほぼ匹敵する効果が認められる。また、著者の調査によれば、造血幹細胞移植を受けなかった暦年齢100カ月以上のII型重症型患者11例においては、全症例で発語が消失するといった著しい退行が認められているのに対して、造血幹細胞移植を受けた暦年齢100カ月以上のII型重症型6例では24歳の1症例を除いて、言葉の減少といった退行は認めていない。このように、造血幹細胞移植により神経症状の退行が緩和されるという事実があるが、これが脳神経系への直接的効果であるのか、閉塞性呼吸障害や聴力障害の改善による二次的効果であるのかは、さらに観察が必要であろう。

日本での移植成績は、10年以上の経過観察において生存率は90%近い。ドナー別に見ると、同胞ドナー、非血縁骨髄ドナーからの移植が非血縁臍帯血ドナー、HLA不適合血縁ドナー(両親)からの移植よりも成績がよい。

b. 酵素補充療法

酵素補充療法の効果は、骨髄移植より大きいわけではない。酵素製剤を静脈内に点滴投与するわけであるから、血流の少ない臓器で効果が少ないのは造血幹細胞移植と同様である。すなわち、心臓弁、角膜、骨、脳には、効果がほとんど無い。また、造血幹細胞移植は成功すれば1回の治療で済むが、酵素補充療法では毎週1回の点滴を生涯続けなければいけないし、医療費もより莫大である。しかし、造血幹細胞移植に比べれば、はるかに危険が少ない治療法である。診断されたら、まず酵素補充療法を始めて、次に造血幹細胞移植の準備を進めるということも提唱されているが、選択は難しい。I型の酵素補充療法の成績については、すでに報告がされている¹⁵⁾¹⁶⁾。以下に、当科における使用経験を述べる。

I型患者では、すでに報告した1例¹⁷⁾を含めて3症例の治療を経験している。治療後1カ月以内の早期に認められる効果は、肝臓容量の減少、睡眠時無呼吸といびきの減少、尿中ムコ多糖量(ウロン酸量)の低下で

表1 ムコ多糖症の病型と治療

病型 (別称)		欠損酵素	遺伝形式	頻度 % (日本人)	酵素治療薬の状況	骨髄移植の効果
I 型	ムコ多糖症 IH 型 (Hurler 病)	α-L-Iduronidase	常染色体性 劣性遺伝	9.5	欧米で2003年に承認, 日本で2006年12月に 承認	○
	ムコ多糖症 IH/S 型 (Hurler/Scheie 病)					
	ムコ多糖症 IS 型 (Scheie 病)					
II 型	ムコ多糖症 II 型重症型 (Hunter 病重症型)	Iduronate 2-sulfatase	X 連鎖性劣 性遺伝	63.3	米国で2006年7月承 認, 日本で2007年 10月承認予定	△ △ ○
	ムコ多糖症 II 型中間型 (Hunter 病中間型)					
	ムコ多糖症 II 型軽症型 (Hunter 病軽症型)					
III 型	ムコ多糖症 IIIA 型 (Sanfilippo 病 A)	Heparan N-sulfatase	常染色体性 劣性遺伝	13.6	予定なし	× × × × ×
	ムコ多糖症 IIIB 型 (Sanfilippo 病 B)	α-N-Acetylglucosaminidase				
	ムコ多糖症 IIIC 型 (Sanfilippo 病 C)	Acetyl CoA : α-glucosamine acetyltransferase				
	ムコ多糖症 IIID 型 (Sanfilippo 病 D)	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase				
	ムコ多糖症 IVA 型 (Morquio 病 A)	Galactose 6-sulfatase				
IV 型	ムコ多糖症 IVB 型 (Morquio 病 B)	β-Galactosidase	常染色体性 劣性遺伝	9.5	米国で治療開始か? 予定なし	× ×
	ムコ多糖症 VI 型 (Maroteaux-Lamy 病)	N-Acetylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B)				
VII 型	ムコ多糖症 VII 型 (Sly 病)	β-Glucuronidase	常染色体性 劣性遺伝	2.0	予定なし	○

表2 ムコ多糖症I型酵素治療の成績

	症例1 (Hurler)	症例2 (Scheie)	症例3 (Scheie)
	投与前 / 12 カ月後	投与前 / 3 カ月後	投与前 / 3 カ月後
肝腫大触知	6cm → 0cm	6cm → 2cm	6cm → 2cm
努力性肺活量 (%)	施行できず	52.7 → 53.5	36.0 → 40.5
全無呼吸低呼吸指数	33.6 → 19.5	71.0 → 50.7	98.5 → 88.3
ABR: 閾値 (dB)	70 → 80	10 → 10	20 → -
6分間歩行テスト	施行できず	228m → 196m	施行できず
尿中総ウロン酸 ($\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{Cre}$)	238 → 50	120 → 41.7	43.73 → 34.05

あった(表2)。これらの効果は、造血幹細胞移植では生着後に徐々に現れてくるが、酵素補充療法では効果の発現はよりすみやかである。酵素投与後3~6カ月の経過で徐々に認められる効果は、皮膚および毛髪性の性状の変化および関節可動域の拡大であった。角膜、骨、心臓弁については、効果は明らかでなかった。これは、血流に乏しい臓器であることと、すでに組織学的に不可逆的な変化を来していることによるものと想像される。米国で行われた治験時の検査項目に挙げられている%FVCと6分間歩行テストの結果は、症例によっては施行不能であり、また、患者の体調や気分によって変動した。聴力においても、耳管閉塞の改善や中耳炎の減少による効果は期待されるものの、著明な改善は認められなかった。さらに、長期の治療と観察が必要である。

II型については、2症例の経験がある。I型と同様の効果を認めるが、I型に比べ効果の程度、発現速度ともに緩徐である。これは、規定投与薬用量の差によるものであるのか、病態の違いによるものであるのか、まだ明らかではない。

対症療法

原因療法としての治療法が無かった時代は、種々の症状に対する対症療法がいろいろ工夫されてきた。現在も造血幹細胞移植の適応でなかった患者や進行した患者、また、治療効果が認められない臓器の症状に対して対症療法が行われている。今後、酵素補充療法が普及するにつれ、治療効果の著しい閉塞性呼吸障害および呼吸器症状や滲出性中耳炎に対する対症療法の必要性、および麻酔時の気管内挿管に伴う合併症のリスクは、ほとんどなくなるものと思われる。以下に、現在行われている主なものを述べる。

①理学療法

関節拘縮に対して、IV型以外で勧められる。本来、進行性のものであり、また骨変形も伴っていることから、過度の外力を加えることは勧められない。四肢お

よび指を中心に行う。軸椎の形成異常や硬膜の肥厚のために頸部での脊椎管の狭小化を合併していることから、頸部の前屈は禁忌である。

閉塞性呼吸障害に対しては、nasal BiPAP (bilevel positive airway pressure)が勧められる。気管切開は、頸が短いという体型と肉芽が出来やすく治癒も悪いという病気による体質から、施行と管理に注意が必要である。

②薬物療法

気道分泌物に対しては去痰剤の投与、II型重症型やIII型の痙攣に対しては抗痙攣剤の投与がされる。痙攣について脳波検査がなされるが、ムコ多糖症においては頭蓋骨の肥厚があることから低振幅波となり発作波が捉えられないことが多いので、脳波所見に頼らず症状をよく観察して抗痙攣剤の使用を行うべきである。III型においては、病期により不眠の症状を呈す。これにはメラトニンが勧められる。近年、イソフラボンがヘパラン硫酸の蓄積を緩和させ、ヘパラン硫酸が蓄積するタイプのムコ多糖症で進行を緩やかにするという報告があり¹⁸⁾、臨床研究が開始される。

③外科療法

IH型およびII型重症型の水頭症に対し、脳室腹腔シャント術が行われことがある。正常圧水頭症の様相を呈するものが多いが、シャントにより症状の改善が認められることがある。I型、IV型、VI型の軸椎の形成不全、硬膜の肥厚から来る頸髄(C1、C2)圧迫症状に対して、徐圧術、固定術が行われる。椎体の形成不全もあることから、手術操作は難しくリスクも大きい。重症型のIV型の頸髄圧迫症状は深刻であり、次第に四肢麻痺を来す。深部腱反射などの理学的所見に留意して的確な判断をすべきである。

IS型、II型軽症型の手根管症候群に対して、靭帯切開術が行われる。指先がしびれる、指先の感覚がなくなるなどの症状に留意すべきである。側彎症に対して矯正術が行われることもある。

閉塞性呼吸障害に対し、アデノイド切除、気管切開が行われる。滲出性中耳炎、耳管閉塞に対し、耳管チュ