

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

運動失調症に関する調査研究班

DNA マイクロアレイを用いた副腎白質ジストロフィーの原因及び関連遺伝子解析

<b>分担研究者 研究協力者</b>	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科
	松川 敬志	東京大学医学部附属病院
	高橋 祐二	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科
	後藤 順	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科
	鈴木 康之	岐阜大学医学部医学教育研究センター
	下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合実験センターゲノム研究分野
	高野 弘基	新潟大学脳研究所神経内科分野
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科分野
	小野寺 理	新潟大学脳研究所脳疾患リソース解析分野

**研究要旨**

副腎白質ジストロフィー(ALD)のDNA マイクロアレイによる遺伝子診断の実績を概括した。また、ALD の多彩な臨床表現型を規定する因子を同定する目的で、ALD 原因遺伝子 *ABCD1* の同族遺伝子 *ABCD2*, *ABCD3*, *ABCD4* と臨床表現型との関連解析を行った。

**A. 研究目的**

本研究にて、ALD の DNA マイクロアレイによる遺伝子診断システムを確立し運用している。ALD は、小児型、成人大脳型、副腎脊髄ニューパチー(AMN)等、多彩な臨床表現型を呈するが、*ABCD1* 遺伝子変異との相関は認められず、臨床表現型を規定する因子は明らかではない。本研究にて遺伝子診断を施行した症例及び他施設症例について、*ABCD1* の同族遺伝子と臨床表現型との相関を検討する。

本研究は3省指針を遵守し、東京大学医学部研究倫理委員会の承認のもと遂行した。

**B. 研究方法**

新規症例について DNA マイクロアレイによる遺伝子診断をおこなった。本研究にて新たに遺伝子診断をおこなった症例(計24例)に、他施設症例を合わせた計40例について、*ABCD2*, *ABCD3*, *ABCD4* について resequencing 解析を行い、変異と臨床表現型との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

**C. 研究結果および考察**

これまで累積した ALD24 全解析例において *ABCD1* 変異を同定し、うち15例は新規変異であった。

*ABCD2* において小児型を呈する1例で、新規非同義 SNP を1個同定した。また小児型、成人大脳型例において 5'-UTR の新規 SNP を1個同定した。

*ABCD3* において成人大脳型1例で、新規非同義 SNP を1個同定した。6例において既知同義 SNP を1個同定した。他にイントロン、3'UTR に新規及び既知の多型を認めた。

*ABCD4* については40例中9例で、転写開始点より上流、エキソン3(同義 SNP)、エキソン9(非同義 SNP)、エキソン10(同義 SNP)、エキソン11(非同義 SNP)に既知 SNP を認めた。いずれの症例も5つの SNP は、同時に検出され、これらの SNP s

は連鎖不平衡にあることが示唆される。

#### D. 結論

本研究で *ABCD2*, *ABCD3*, *ABCD4* において見出した SNPs が ALD の臨床病型と関連するかどうかについて、その意義を確定するには、さらに症例数を増やすこと、異なる人類集団での検討、機能的な解析が必要である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 松川敬志, 高橋祐二, 後藤順, 辻省次: DNA マイクロアレイを用いた副腎白質ジストロフィーの原因及び関連遺伝子解析. 第 48 回日本神経学会総会, 2007 年 5 月, 名古屋.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

運動失調症に関する調査研究

小児大脳型副腎白質ジストロフィーの視覚性事象関連電位 P1 成分の検討：  
極早期発症診断における有用性

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  
研究協力者 稲垣真澄、古島わかな、軍司敦子、井上祐紀  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 知的障害部  
山崎広子 国立精神・神経センター 国府台病院 眼科

研究要旨：臨床的無症状の ALD 発症前男児において、視覚性事象関連電位 (ERP) P1 成分を検討し、健常児と比較した。発症前男児の一部では、ERP P1 成分においても VEP P100 成分と同様の高振幅を認め、特に視覚系心理検査異常 (PIQ が VIQ よりも有意に低値) の目立つ例で著明であった。後頭葉の機能異常が疑われ、小児大脳型 ALD の潜在的発症を捉えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

小児大脳型 ALD の 85% は後頭葉病変から初発し、中枢性視覚障害で発症する例が多い。我々はこれまでに、進行例の視覚誘発電位 (VEP) の潜時延長と振幅低下を明らかにしてきた。昨年度の本研究班で、頭部 MRI 異常所見、視覚症状、臨床的神経症状のいずれも認めない ALD 発症前男児 5 例中 4 例に視覚系認知機能異常があることを確認した。WISC の PIQ と VIQ の乖離が大きい例は VEP の P100 高振幅が目立ち、潜在的発症が示唆された。これらの心理学的、生理学的徴候は幹細胞移植の時期を見極める上で指標となる可能性を報告した。

本年度は、VEP 高振幅の信頼性を確認するために、覚醒注意状態における一次視覚野の反応を反映する事象関連電位 (ERP) P300 課題の P1 成分においても同様

の傾向を認めるか否か検討した。

B. 研究方法

対象は、本研究班のプロジェクトを通じて 2001 年 1 月から 2007 年 12 月に国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科を受診した男児 28 名のうち、臨床的に無症状で幹細胞移植療法前であった 8 名中、ERP 施行例 5 名 (6.3-11.3 歳) と健常男児 9 名 (7-13 歳)。

ERP は、既知漢字および未知漢字を弁別する oddball 課題を施行し、非標的刺激に対する P1 成分の潜時と振幅を計測した。閃光刺激による視覚誘発電位 (F-VEP) と図形反転刺激による視覚誘発電位 (PR-VEP) の P100 成分の潜時と振幅、および WISC による IQ 値との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、被検者本人

および保護者へあらかじめ研究の意義と方法について十分に説明をおこない、保護者と本人から同意を得た。

### C. 結果

P1成分の潜時は、健常児とALD児に有意差がなかった。健常児のP1振幅は年齢とともに低下する傾向を示し、特に8歳以降では $30\mu\text{V}$ 未満であった。ALD児は $34\sim 59.6\mu\text{V}$ に分布し、高年齢でも高振幅を示した症例が存在し、9歳以降では健常児との乖離があった(既知漢字課題:健常児 $18.7\pm 9.9\mu\text{V}$ 、ALD児 $46.3\pm 10.9\mu\text{V}$   $p<0.01$ ; 未知漢字課題:健常児 $20.2\pm 9.4\mu\text{V}$ 、ALD児 $37.1\pm 3.5\mu\text{V}$   $p=0.017$ )。P1高振幅例は、F-VEP高振幅でWISCのPIQとVIQの乖離が目立つ例と一致していた。PR-VEPによるP100振幅が正常範囲内であった2名においても、P1振幅は健常児との乖離が目立っていた。

以上より、閉眼時(F-VEP)、覚醒時開眼時(PR-VEP)に加え、注意集中が必要な覚醒状態でも、P1成分が高いことが確認され、一部のALD症例では一次視覚野の反応性が亢進している可能性が示唆された。特に9歳以降の小児では発症を疑うひとつの所見となりうると考えられた。

### D: 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 古島わかな、稲垣真澄、軍司敦子、加我牧子、山崎広子、堀口寿広: 小児大脳型副腎白質ジストロフィーの超早期発症診断に

関する研究: 視覚系心理検査および視覚誘発電位の有用性。脳と発達 (in press)

#### 2. 学会発表

1) 古島わかな、稲垣真澄、加我牧子、鈴木康之: 副腎機能不全が先行した副腎白質ジストロフィーの4小児例。第110回日本小児科学会学術集会 平成19年4月(京都)

2) 古島わかな、稲垣真澄、軍司敦子、中村雅子、井上祐紀、加我牧子、鈴木康之: 臨床的視覚症状を認めない副腎白質ジストロフィー症(ALD)男児における視覚認知機能検査の有用性。第49回日本小児神経学会総会 平成19年7月(大阪)

3) Kaga M, Inagaki M, Furushima W, Gunji A, Nakamura M: Visual cognitive functions in patients with childhood adrenoleucodystrophy without visual symptoms: efficacy of visual evoked potential. 48<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society for Paediatric Research, Prague, Czech Republic. Oct, 2007

E: 知的財産権の出願・登録状況

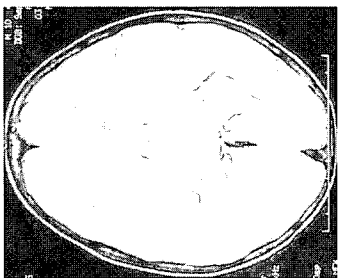
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

F: 健康危険情報 なし

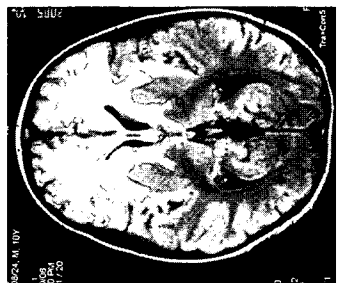
# 小児大脳型ALDの初発部位による神経心理・生理学的検査の特徴

発症前・  
超早期診断の  
可能性が  
示唆された

後頭型



前頭型



無症状型



Wechsler系  
知能検査IQ

VIQ >> PIQ

V, Pともに低値

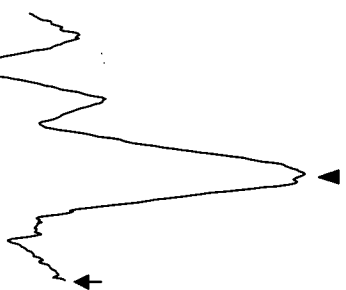
VIQ > PIQ例あり

視覚誘発電位  
VEP

潜時 延長  
振幅 ほぼ正常

潜時 ほぼ正常  
振幅 ほぼ正常

潜時 正常  
振幅 高値 例あり



移植直後に急激な変動を認めるが  
1～2年後以降 VIQ保持  
3～4年後以降 VEP保持～改善

長期間(～6年7ヶ月)  
follow up できた例では

幹細胞移植治療の効果が明らかに示された

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
運動失調症に関する調査研究班  
分担研究報告書

研究課題 副腎白質ジストロフィー（ALD）における造血幹細胞移植に関する研究

分担研究者 加藤 俊一 東海大学医学部基盤診療学系・教授  
研究協力者 矢部 普正 東海大学医学部基盤診療学系・講師

**研究要旨：**

造血幹細胞移植を希望して東海大学を受診した 32 例の ALD 患者の家系を調査し、家系内の ALD あるいは AMN の患者の有無により当該患者の移植結果に大きな差が認められることが明らかとなった。家族歴のない 19 例では 10 例が重症またはドナーがいないため移植を実施できず、9 例の実施例でも症状が進行した状態での移植となり、十分な効果が得られたのは 2 例のみであった。一方、家族歴のある 13 例中 7 例では発症後早期あるいは未発症ながら異常所見出現後速やかに移植を実施できたため、全例が生着し良好な状態で生存中である。

ALD/AMN の家系内においては女性保因者の家族員に同一の遺伝子変異を有する男性・男児が高率にいることから、これら的高リスク男性を同定し、ALD/AMN の発症の有無を注意深く観察しながら、発症の徴候があればできるだけ早期に造血幹細胞移植を実施することが望まれる。

**A. 研究目的**

副腎白質ジストロフィー（ALD）においては同種造血幹細胞移植（SCT）が根治を望める唯一の治療法とされるが、移植を実施する時期により臨床的な効果に大きな差があることが報告されている。造血幹細胞移植による治療効果を期待するためには、できるだけ早期に移植を実施することが肝要であり、いかにして ALD/AMN を早期に診断できるかが極めて重要となっている。

造血幹細胞移植を希望して東海大学を受診した ALD の患者の家族歴を調査し、家系内における ALD/AMN の患者の有無により移植結果がどのように異なっているかを検討した。

**B. 研究方法**

1. 対象症例

対象は 1996～2007 年に造血幹細胞移植を希望して東海大学を受診した 25 例の ALD 患者または 7 例の ALD 変異陽性未発症者、合計 32 例であった。

2. 調査方法

32 例の診療録により家系内に ALD/AMN の患者が存在するかどうかを調査した。

**C. 研究結果**

1. 家族歴の有無

19 例においては家族歴がなく、13 例において家族歴が確認された。

2. 発症年齢

家族歴のない 19 例における発症時年齢は 3～20 歳で中央値 8 歳 5 ヶ月であった。

家族歴を有する 13 例の内 6 例は臨床症状の出

現があり、8～14歳（中央値9歳11ヵ月）で発症ないしは異常所見が出現していた。3例で移植が実施され、1例で計画中、2例は経過観察中である。

7例の未発症例の内3例は無症状ながらMRIや大脳生理学的検査により初期変化が確認されたことから、造血幹細胞移植が実施された。1例においては家系内にALD/AMNが多発していることからみ発症時期に移植を希望され、同胞間臍帯血移植が実施された。残り3例は未発症であり、現在経過を観察中である。

### 3. 移植の実施時期と重症度

家族歴がなく移植が実施された9例の移植時年齢は6歳3ヵ月～12歳で、中央値9歳0ヵ月であった。移植時の重症度は7例が重症、2例が中等症であった。

家族歴を有し、移植が実施された7例の移植時年齢は4歳7ヵ月～10歳10ヵ月で中央値7歳8ヵ月であった。移植時の重症度は中等症が2例、軽症が1例、無症状が4例であった。

### 4. 移植ドナー

家族歴のない9例では同胞からの骨髄移植が3例、両親からの骨髄移植が3例、非血縁者間臍帯血移植が3例であった。

家族歴のある7例では同胞からの骨髄移植が3例、同胞からの臍帯血移植が1例、非血縁者間骨髄移植が3例であった。

### 5. 生着

家族歴のない9例では7例が移植した造血幹細胞が生着し、2例では拒絶された。

家族歴のある7例では全例で生着が認められた。

### 6. 臨床効果

家族歴のない9例では2例が生着し臨床効果を認めて生存中であるが、5例では病状が進行し、内2例は生存であるが、3例は死亡した。

家族歴のある7例では全例において病状の進行が停止しているか無症状のままの状態が維持されている。

## D. 考察

今回の解析により家族歴の有無により移植結果に大きな差があることが改めて明らかになった。

家族歴のない症例においては、家族や周囲の人たちが症状の進行に気づくのが遅れ、初期診療の場においてもしばしばALDの診断が確定するのが遅れる傾向があり、結果として症状が進行した時期に造血幹細胞移植の適応が考慮されるため、すでに適応がないことや、適切なドナーを探す時間的余裕がないまま不適合血縁ドナーや非血縁者間臍帯血移植を選択せざるをえなくなるために不生着やGVHDなどの合併症が重症化することが多い。病状が進行しているため、移植前処置やその後続く合併症に耐えられないことが多く、生着して生存したとしても病状の進行を停止できないことがほとんどである。

家族歴のある症例においては、幼少時から遺伝子変異の有無の検索が行われ、変異がある場合にはMRIや大脳生理学的検査を含めて注意深く経過が観察されることが多いため、病初期での移植が可能であり、また条件の良いドナーを探す時間的な余裕がある。その結果、生着の確率が高く、移植後の合併症も少ないことから、高い治療効果が得られている。

しかし、ALDにおける造血幹細胞移植の適応と

適用時期を考える際に最も難しい問題は、遺伝子変異を有する男児のすべてが ALD あるいは AMN を発症するとは限らないことである。ALD あるいは AMN の発症機転については未だに十分解明されていないのが現状である。

遺伝子変異を有する男性であっても生涯を無発症で経過する可能性のある人に造血幹細胞移植を行うことは許されず、いかにして発症者と無発症者を識別するかが極めて重要な課題となっている。

高感度 MRI や大脳生理学的検査など本研究班においても取り組まれている診断方法により早期症状を発見できることが求められるところである。

## E. 結論

副腎白質ジストロフィーの家族歴を有する家系内の男性においては、遺伝子変異の有無を同定し、変異を有する男児においては注意深い検査と経過観察により ALD の初期変化を正確に診断して造血幹細胞移植を早期に実施することができるような体制が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, **Kato S**, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis

of data from the Japan Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:90-9.

2. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, **Kato S**, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:315-28.

3. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, **Kato S**. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. Bone Marrow Transplant. 2007;39:483-90.

4. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, **Kato S**, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the



- Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol.* 2007 ;137:142-51.
5. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Kato S, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T, Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007 ;110:2235-41.
6. Masuda H, Kalka C, Takahashi K, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res.* 2007 ;101:598-606.
7. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int. J. Hematol.* 2007;86:269-274.
8. Nakamura Y, Yahata T, Muguruma Y, Uno T, Sato T, Matsuzawa H, Kato S, Shirasugi Y, Hotta T, Ando K. Angiopoietin-1 supports induction of hematopoietic activity in human CD34<sup>+</sup> bone marrow cells. *Exp Hematol.* 2007 ;35:1872-83
9. Yabe M, Ishiguro H, Yasuda Y, Takakura I, Matsuda S, Shimamura K, Kato S, Yabe H. Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 ;41:93-4.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1. 紹介患者全体(32例)

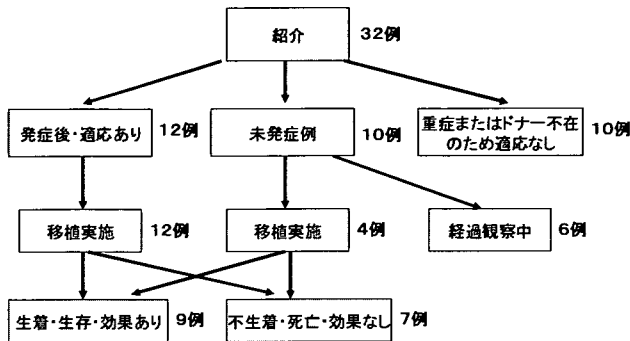


図2. 家族歴なし症例(19例)

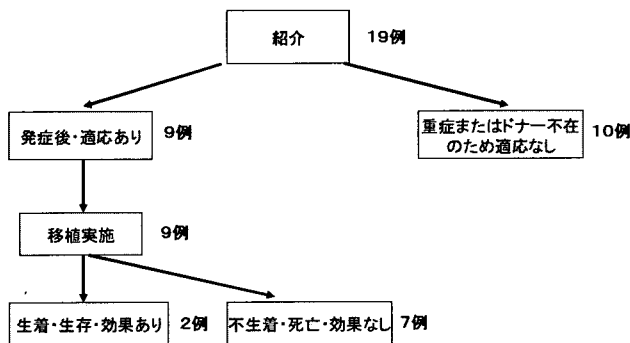
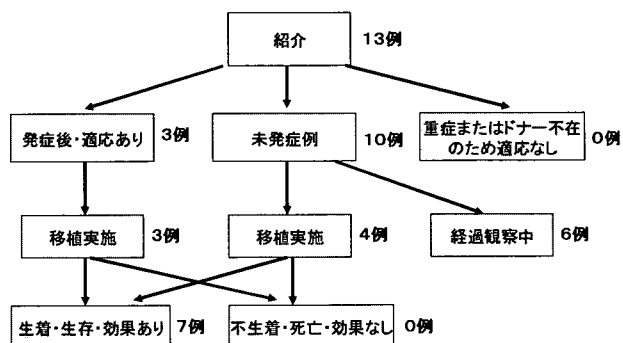


図3. 家族歴あり症例(13例)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

運動失調症に関する調査研究班

国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植成績

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

研究協力者 矢部普正 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年から2005年までに47例の副腎白質ジストロフィー症に対し50回の造血幹細胞移植がなされ、初回移植におけるドナー別症例数は血縁者間24例（骨髄移植23例、臍帯血移植1例）、非血縁者間23例（骨髄移植12例、臍帯血移植11例）であった。粗生存率および生着生存率は骨髄移植においてそれぞれ62.1%、47.7%であり、臍帯血移植においてはそれぞれ58.3%、33.3%であり、今後は移植成績向上のためにとりわけ臍帯血移植における成績向上のための検討が重要である。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症（以下ALD）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細胞移植成績を検討し、今後の方針につき検討する。

B. 研究方法

1. 症例：ALDに対する移植成績は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初回移植として実施された症例につき解析した。1988年から2005年までに47例に対して造血細胞移植が施行され、移植時の年齢中央値は8歳（1-15歳）であった。移植件数の年次推移では非血縁者間の骨髄移植および臍帯血移植移植が可能となって移植件数は年々増加しているが稀少疾患のため年間の最多移植件数は常に10件未満である。

2. ドナー及び移植細胞の種別：血縁者間24例（同胞間骨髄移植20例、母子間または父子間骨髄移植3例、同胞間臍帯血移植1例）、非血縁者間23例（骨髄移植12例、臍帯血移植11例）であった。

3. 表. 診断から移植までの期間

	血縁者間	非血縁者間
骨髄移植	105(32-731)	526(157-1842)
臍帯血移植	1586	109(24-318)

診断から移植までの期間（日）の中央値と範囲を表に示す。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それぞれ有意に長かった。

4. 移植前処置：血縁者間骨髄移植ではBU + CY ± ATG/TEPA（12例）、L-PAM+TAI+ATG（4例）、その他1例、非血縁者間骨髄移植ではBU+CY+ATG±TLI（6例）、CY + TBI/TLI ± ATG（2例）、L-PAM+TAI/TBI+ATG±FL（3例）、その他1

例。非血縁者間臍帯血移植では BU + CY + ATG±TEPA (3例)、BU+CY+FL (2例)、その他6例であった。

5. 倫理面：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/mm<sup>3</sup> 以上の回復日数は中央値 16 日 (85.2%)、臍帯血移植では同 24 日 (58.3%) であり、後者において有意に回復が遅かった (p=0.025)。

2. 生存及び死亡：HLA 一致血縁者間骨髄移植では 17 例中 15 例が生着し、14 例が生存、12 例が生着生存であった。HLA 同胞以外の血縁者間骨髄移植では 6 例に対して移植がなされ、4 例で生着し、6 例が生存、4 例が生着生存であった。非血縁者間骨髄移植では 12 例中 11 例で生着し、9 例が生存、8 例が生着生存であった。非血縁者間臍帯血移植では 11 例に対して移植がなされ、6 例で生着、6 例生存、3 例が生着生存であった。死亡は骨髄移植で 35 例中 6 例 (死因は GVHD1 例、間質性肺炎 1 例、敗血症 2 例、その他 2 例)、臍帯血移植では 12 例中 5 例 (死因は呼吸不全 5 例、その他 1 例) 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。1) に関しては本症が早期に診断され、かつ迅速に移植さ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ことも多く、

その間に症状が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 4-6 ヶ月を要しており、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件数が増加しているが現時点では臍帯血移植による生着不全の頻度が高くその利点である迅速性が生かされていないのが現状である。また前処置薬の Busulfan による神経症状の悪化も認められているため進行例においてはその使用を避けるべきと考えられる。そのため今後は同剤を用いない前処置によって診断後早期に実施する方法を検討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. 研究発表

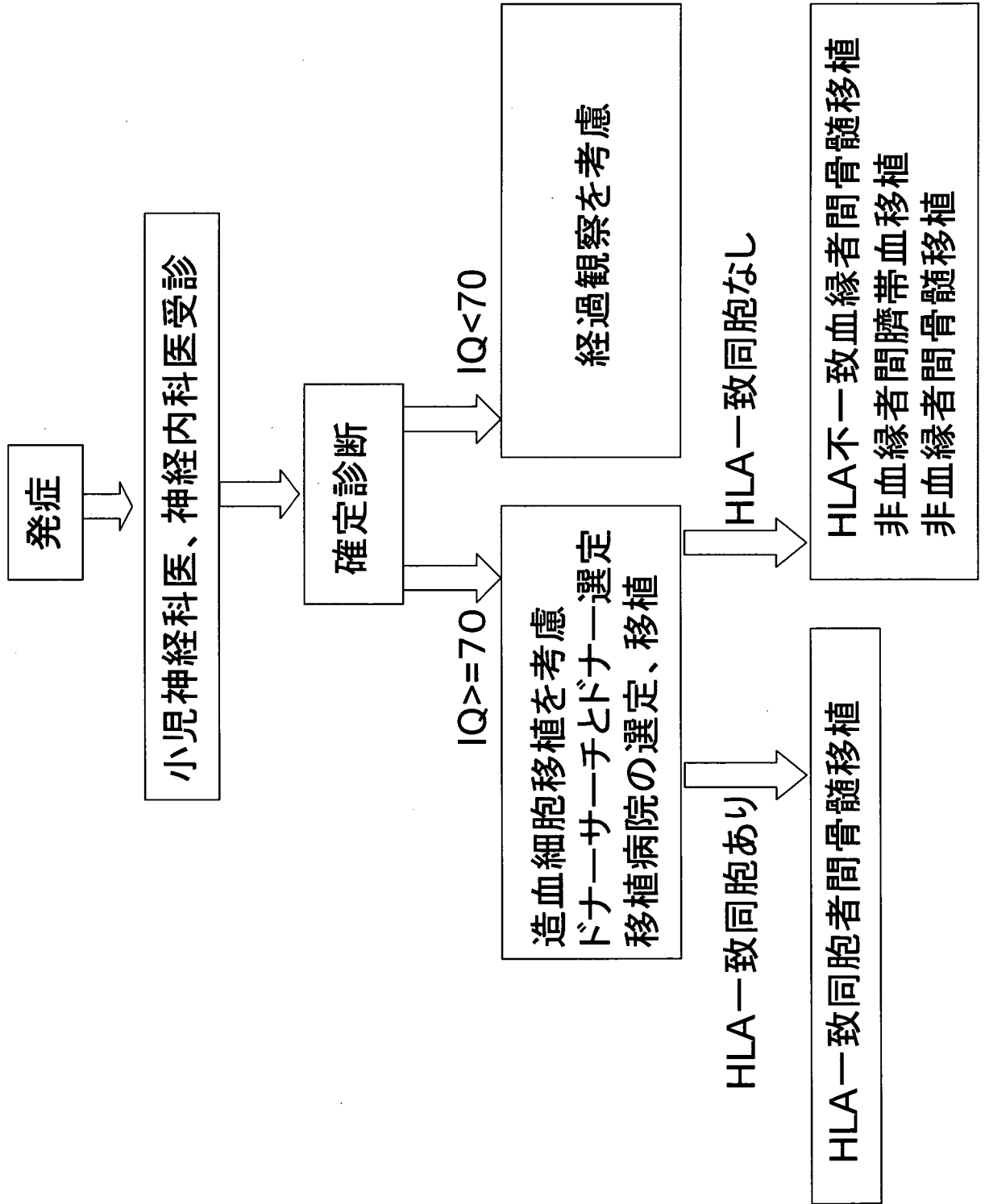
1. 論文発表 なし
2. 学会発表

Koji Kato, Yasuyuki Suzuki, Hiromasa Yabe, Shunichi Kato, Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children with Adrenoleukodystrophy in Japan. International Symposium of Lysosomal Storage Diseases. 11月2007、東京

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 副腎白質ジストロフィーの診断と治療



## 小児大脳型副腎白質ジストロフィーの両親のメンタルヘルス

分担研究者 鈴木康之（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター）  
 研究協力者 下澤伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）  
 倉坪和泉（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

### 研究要旨

小児大脳型副腎白質ジストロフィーは急速な発病と退行を特徴とし、家族とくに両親は様々な困難に直面する。今回、両親を対象として、アンケート調査および各種心理学的検査を実施した。アンケートでは、身体的・精神的疲労、疾病、人間関係の変化、職業・経済的問題、転居など多くの健康と生活に関わる問題を抱えていることが明らかとなった。心理学的検査では、母親の多くは鬱傾向を示し、精神的健康度、不安尺度でも高い異常率を示し、自覚症状や生活上の変化と相関があった。鬱状態の強い母親は発病後の経過年数が少なく、年齢も若い傾向にあり、発病後の環境変化に適応できないことが伺われた。

### A. 研究目的

小児大脳型副腎白質ジストロフィーは急速な発病と退行を特徴とし、家族とくに両親は様々な困難に直面する。正確な診断を求めて医療機関を転々とし、困難な治療方法に関して選択を迫られ、神経症状の進行に伴い介護負担が増加し、生活や仕事に大きな影響があると考えられる。これらのことから、両親の精神・心理的負担は相当なものと推測されるが、今まで客観的調査は実施されてこなかった。今回、本症の両親を対象として、アンケート調査ならびに心理学的調査を行ったので報告する。

### B. 研究対象と方法

小児型副腎白質ジストロフィー患者の両親（父親16名、平均48.2歳、母親21名、平均45.1歳）を対象として、アンケート調査および各種心理学的検査を実施した。患児21名の平均発症年齢8.3歳、調査時年齢16.8歳、全介助20例、半介助1例であった。

BDI-2: Beck Depression Inventory 2<sup>nd</sup> Edition

鬱状態の程度を測る調査票

GHQ60: General Health Questionnaire 60

心理的・肉体的ストレスの程度と精神疾患に罹患するリスクを測る調査票

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

現在の不安状態および生来の不安傾向を測る調査票

### C. 研究結果

アンケートでは、身体疲労、精神疲労、疾病罹患、家族内人間関係の変化、職業の問題、経済的問題、治療や仕事に伴う転居など、多くの健康問

題と生活問題を抱えていること、公的助成の受給率は高いものの、介護福祉制度の利用が低い実態が明らかとなった。心理学的検査では、母親の58%は鬱傾向を示し、32%は重度と判定された。精神的健康度を評価するGHQ60、不安の程度を評価するSTAIでも高い異常率を示した。いずれの検査でも父親より母親で程度が強く、心身の健康に関する自覚症状や生活上の変化と相関があった。鬱状態の強い母親は発病後の経過年数が少なく、年齢も若い傾向にあり、発病後の環境の激変に未だ適応できないことが伺われた。

#### 両親の健康状態・生活状態

##### Health status after the onset

Physical tiredness	3	9
Mental tiredness	9	15
Illness	2	7
Mean subtotal score (±SD)	0.88±0.34	1.48±0.51

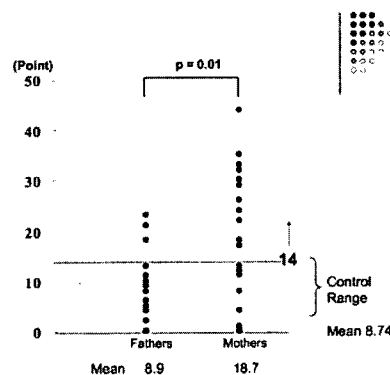
##### Social status after the onset

Difficulties in family relation	4	13
Change or loss of job	5	9
Financial problems	6	9
Moving house	0	3
Mean subtotal score (±SD)	0.94±0.25	1.70±0.47

##### Psychological Counseling

Received	2	4
Seeking	0	5

#### BDI-2



## 心理検査とアンケート結果の相関

	アンケート結果	
	心身の健康状態 のスコア	社会生活状態 のスコア
<b>父親</b>		
BDI score	$r = 0.69^*$	$r = 0.20$
GHQ 60	$0.65^*$	$0.36$
State Anxiety	$0.63^*$	$0.09$
<b>母親</b>		
BDI score	$r = 0.49^*$	$r = 0.49^*$
GHQ 60	$0.42^*$	$0.49^*$
State Anxiety	$0.63^*$	$0.40$

\*  $P < 0.05$

## 鬱状態の弱い群と強い群の比較(母親)

	正常～軽度 鬱群 < 19 (n=10)	中～高度 鬱群 >20 (n=9)	P value
BDI score			
Mean age of mothers	48.0	41.9	0.06
Mean age of patients	19.8	13.3	0.004
Years after the onset	11.6	5.1	0.005
State anxiety score	43.8	63.0	0.005

## D. 考察および結論

小児大脳型副腎白質ジストロフィーの両親、特に母親の心理状態は他疾患と比較しても深刻な状態にあり、心理サポートに加え、介護・在宅看護など人的サポートの早急な充実が必要と思われた。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Izumi Kuratsubo, Yasuyuki Suzuki, Nobuyuki Shimozawa, Naomi Kondo. Parents of Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: High Risk for Depression and Neurosis. Brain & Development (in press)
- 2) 鈴木康之: adrenoleukodystrophy (ALD). 小児科学第3版 医学書院 東京 (in press)

### 2. 学会発表

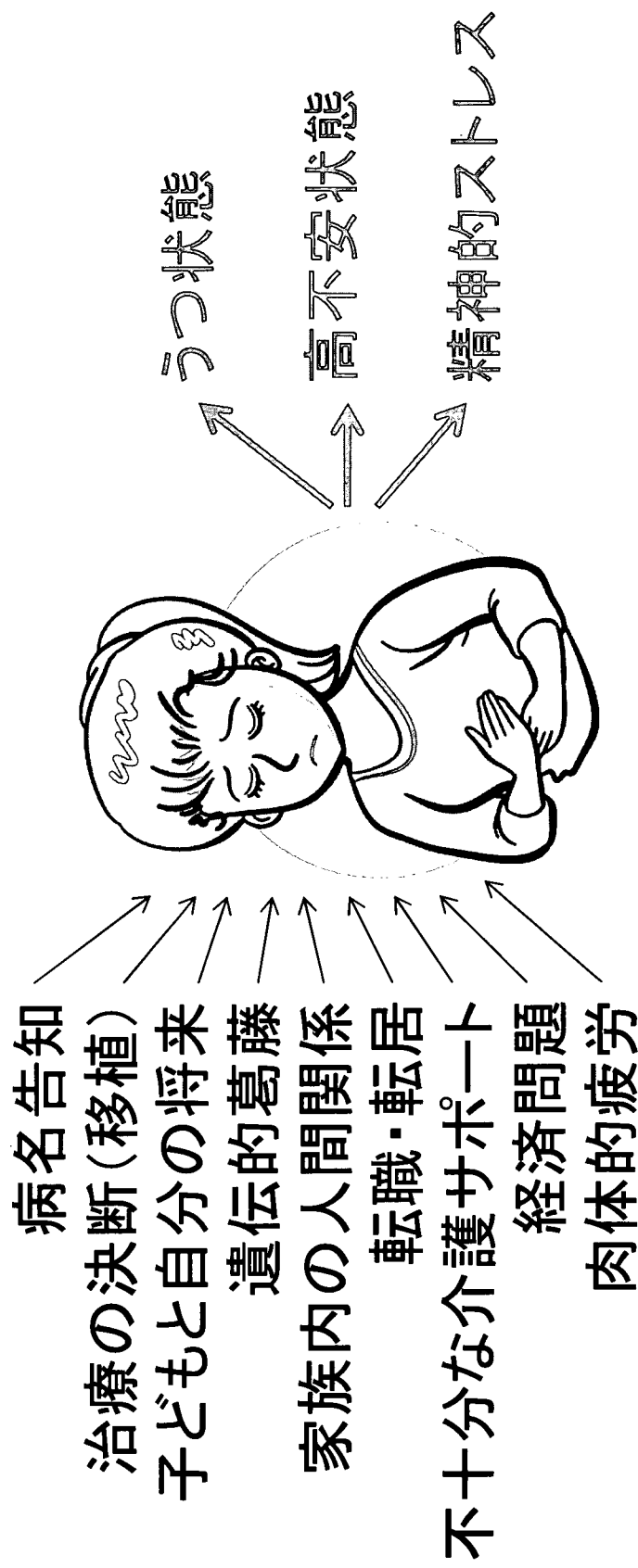
- 1) 倉坪和泉、鈴木康之、下澤伸行、近藤直実. 副腎白質ジストロフィー小児型の両親における精神心理学的検討. 第49回日本先天代謝異常学会、2007.11.15-17, 山形

## G. 知的所有権の取得状況

なし

# ALD患者の両親は心理学的に多くの問題を抱えている

岐阜大学医学部 鈴木康之・下澤伸行・倉坪和泉



家族、特に母親の精神的サポート、介護面でのサポート充実が強く望まれる



人工声帯を用いた上気道モデルの作製  
—実験的声帯外転麻痺に対する NPPV の効果—

分担研究者 磯崎英治  
研究協力者 飛澤晋介、神田武政、林 秀明  
高西淳夫、福井孝太郎

東京都立神経病院 脳神経内科  
東京都立神経病院 脳神経内科  
早稲田大学理工学術院

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)では声帯外転麻痺をはじめとする様々な上気道閉塞をきたすが、これらに対し一時的ではあるものの鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)が最近ではよく用いられるようになってきた。しかし、なかにはこの治療法が全く無効であったり、また圧設定についても試行錯誤の状態で行われているのが実情である。そこで、我々はヒトの声帯に外見的にも機能的にも酷似して作られた人工声帯を用いて実験的な声帯外転麻痺を作製し、NPPV が声門開大にどのような効果をもたらすのかを検討した。その結果、奇異性運動は容易に再現されたが、この奇異性運動を阻止(解除)するためには、徒に IPAP だけを上げて無効であり、EPAP をある程度以上に上げることにより有効な声門開大が得られた。すなわち、EPAPには閾値が存在することが明らかとなり、このことはNPPV導入時の重要な注意点になると思われた。

A 研究目的

多系統萎縮症(MSA)でみられる声帯外転麻痺を実験的に再現することにより、その発症メカニズムおよび非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の安全な導入について検討する。

B. 研究方法

人工声帯(図 1. 早稲田大学高西研究室にて発話ロボットのために開発されたもので、材質は特殊なセプトンコンパウンドを使用、外観および発声に伴う声帯振動はヒトの喉頭に酷似する)およびストロー弁(図 2、斜めに切ったチューブに薄いゴム膜(弁)を貼りあわせた笛)を、プラボトルで作製した上気道カプセルの中に入れて固定した。このカプセルの尾側は TTL モデル肺に接続することにより自発呼吸を行わせ、またカプセルの吻側には治療としての NPPV 用人工呼吸器を接続した。なお、TTL モデル肺側の陽圧補正として、駆動用回路内に PEEP Valve を挿入した。上気道カプセルと蛇管との接合部はパテを充填することにより、閉鎖回路を保つようにした(呼気ポートを除く)。声帯運



図 1. 人工声帯

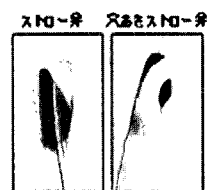


図 2. 穴なしと穴あきストロー弁

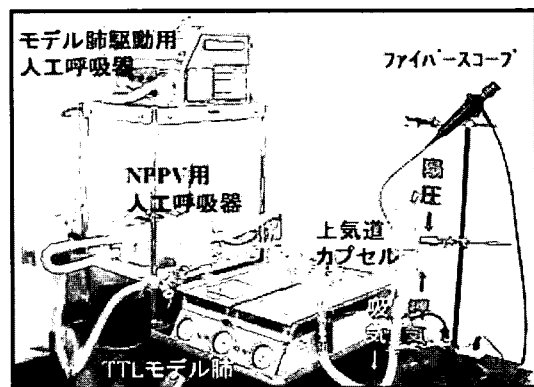


図 3. 実験装置

動の観察は、上気道カプセルに開けた小孔を通してビデオカメラ付ファイバースコープを挿入・固定し、録画した(図3)。NPPVの設定は、臨床での条件に合わせてBi-level (BiPAPモード)あるいはContinuous (CPAPモード)とし、圧は4~20cm水中とした。

### C 研究結果

1) 人工声帯における声門間隙は、ほぼスリット状にしか開いていないタイプと2mmほど開大しているタイプの二種類で行い、いずれも声帯外転麻痺の特徴である奇異性運動(吸気時に内転、呼気時に外転)を容易に再現することができた。2)人工声帯における声門開大に及ぼすNPPVの効果については、臨界点(すなわち、「吸気時<<呼気時の声門間隙を示す奇異性運動」から「吸気時>>呼気時の正常パターン」へと転じる分岐点)を越えた後は、吸気時の声門幅はIPAPの強さ(陽圧の大きさ)に応じて開大した(図4における右上がりの折れ線部分)。とくに、臨界曲線(I/E=7/7, 8/6, 15/5の三点を結んだ境界線)では、EPAPだけをわずかに1cm水柱上げただけで奇異性運動は消失し、声帯運動は劇的に正常化した(図6)。この時、呼気時における声門幅には有意な変化は認めなかった。一方、呼気時における声門幅は、IPAPを上げて不変であったが、EPAPを上げると圧の上昇とともに徐々に開大した(図5)。ただし、例外的にEPAP=10ではIPAPの増加とともに声門幅も増大傾向を示した。3) ストロ一弁による実験的 floppy epiglottis(吸気時の陰圧によりゴム弁が吸い込まれて管断面に密着し、蓋をされた状態になる現象で、ここではこれを吸着現象と呼ぶ)に対しては無効であった。しかし、このゴム弁に小孔を開けることにより(図2右)、この吸着現象は大幅に阻止されたが、IPAPとEPAPの圧較差の比較的大きな条件下(I/E=10/4, 12/6, 12/4)ではまだ残存した。

#### (考察)

今回の実験でもっとも興味深かったのは、声帯奇異性運動の有無とNPPVの設定圧との関連であり(図6)、有効な声帯開大効果を得るためには、EPAPを閾値(臨界点)以上に設定する必要がある点である。すなわち、EPAPが比較的低い場合(4 or 5cm水柱)においては、徒にIPAPを強めても必ずしも声門開大には結びつかない。しかし、EPAPを7cm水柱以上に設定すれば、IPAPはどのような値をとっても奇異性運動は

回避されることがわかる。以前から我々は、漠然とした臨床的印象ではあったが、声帯外転麻痺に対してはBiPAPよりCPAPのほうが有効である、と感じてきた。それが、今回の実験結果—EPAPには閾値が存在する—により裏付けられた結果となった(EPAPを上げれば必然的にCPAPに近くなる)。今後は、患者毎に異なるであろうこのEPAPの設定値(閾値)をどのように定量化していくかであろう。

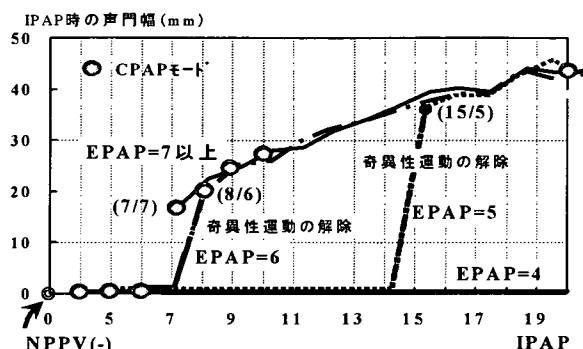


図4. 声門幅(吸気時)に与えるNPPVの効果

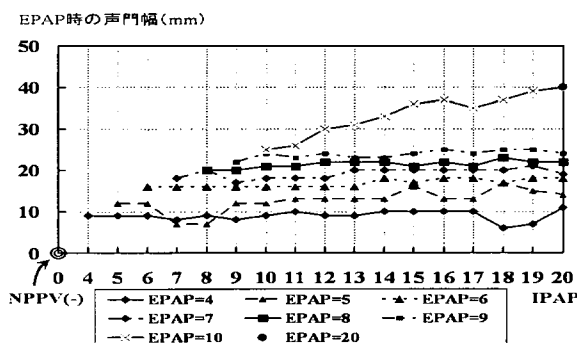


図5. 声門幅(呼気時)に与えるNPPVの効果

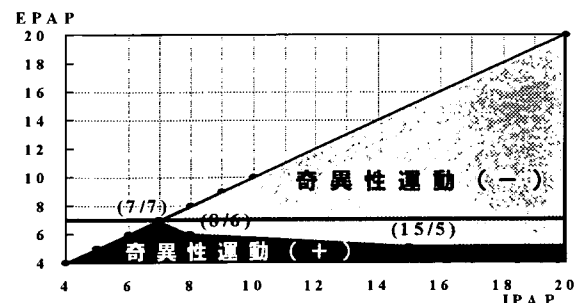


図6. 声帯奇異性運動の有無とNPPVの設定圧との関連

### D 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### E 知的財産権の出願・登録状況

なし

### F 健康危険情報

なし

# 人工声帯を用いた上気道モデルの作製 — 実験的声帯外転麻痺とNPPVの効果について —

## 【目的】

人工声帯を用いて、多系統萎縮症患者でみられる声帯外転麻痺を再現し、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の有効性を検証する。

## 【方法】

人工声帯(早稲田大学高西研究室において発話ロボットのために開発され、ヒトの声帯に酷似して作られた)を上気道カプセルに入れ、人工肺による自発換気を行う。この状態で、NPPVを装着を装着し、様々な陽圧下での声帯運動を観察する。



図1. 人工声帯

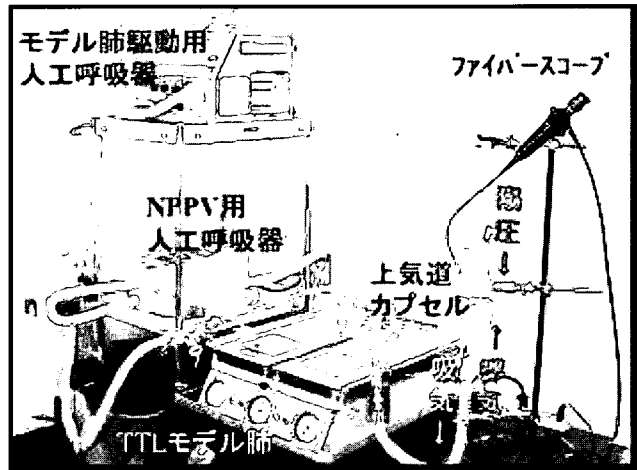
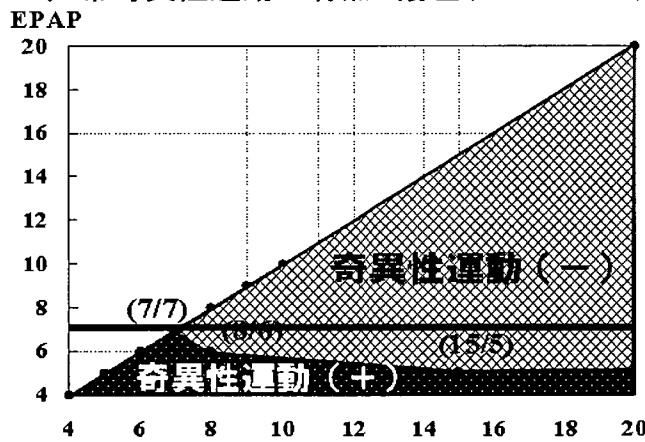


図3. 実験装置

## 【結果】

声帯奇異性運動の有無と陽圧(IPAP/EPAP)との関連



EPAP > 7cm水柱以上:  
IPAPはどんな設定値でも声帯奇異性運動は生じない

EPAP ≤ 7cm水柱以下:  
IPAP値により奇異性運動を阻止することはできない範囲がある

## 【結論】

声帯外転麻痺に対するNPPV治療において、有効な声帯開大効果を得るためにはEPAPを閾値以上に設定しなければならない。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

多系統萎縮症における尿路感染症発症の自然史と導尿を伴う治療介入の効果

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授

共同研究者 金井 数明、新井 公人、朝比奈 正人、内山 智之、

山本 達也、榊原 隆次、桑原 聡

**研究要旨：**多系統萎縮症（MSA）における排尿障害（蓄尿障害／排出障害）は、同病の主要な診断基準を構成している重要な症候であるだけでなく、尿意切迫・失禁により患者のQOLに深刻な影響を与え、また不十分な膀胱排出による恒常的な残尿は難治性の尿路感染症の原因ともなる。しかし、導尿を伴う治療的介入がMSA患者における尿路感染症の予防にどれだけ寄与しているかは、これまで報告されておらず、またMSAにおける尿路感染症の自然史もこれまでに報告がない。そこで、これらを明らかにするために、retrospectiveな検討を行った。MSA発症から尿路感染症初発までの期間は、尿路系への治療介入を行わなかった群に比べ、治療介入を行った群では延長していた。尿路系に対する治療介入を行わなかった群の尿路感染症の発症率は、治療介入を行った群に比して高く、生存曲線を用いた解析では発症率に関して両群に有意差を認めた。MSAでは尿路系の治療介入により尿路感染症の発症率が低下し、MSA初発からの期間も延長する可能性が示され、MSAにおける導尿を伴う尿路系の治療介入の有効性が示された。

#### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）における排尿障害（蓄尿障害／排出障害）は、同病の主要な診断基準を構成している重要な症候であるだけでなく、尿意切迫・失禁により患者のQOLに深刻な影響を与え、また不十分な膀胱排出による恒常的な残尿は難治性の尿路感染症の原因ともなる。しかし、導尿を伴う治療的介入がMSA患者における尿路感染症の予防にどれだけ寄与しているかは、これまで報告されておらず、またMSAにおける尿路感染症の自然史もこれまでに報告がない。このため、MSAにおける尿路感染症の自然史を明らかとし、またこれに対する治療介入の効果を明らかとするために、retrospectiveな検討を行った。

#### B. 研究方法

千葉大学神経内科外来に2003年4月以降通院歴があり、かつ入院歴があるMSA患者83名につき（1）薬物治療を必要とするような尿路感染症（ただし発熱・白血球増多

など明確な感染症の徴候を伴うもの：基本的には腎盂腎炎と考えられるもの）の発症の有無、（2）MSA発症から尿路感染症の初発までの期間、および（3）導尿を含む排尿障害に対する治療介入の有無とその方法について調査した。尿路感染症を発症した患者については、尿路系に対する治療介入の有無による2群間でMSA発症から尿路感染症初発までの期間を比較した。また尿路感染症の発症率について、尿路系に対する治療介入の有無による2群間で差があるかを一般化ウィルコクソン検定およびログランク検定を用いて検討した。

#### C. 研究結果

尿路系治療介入群が64名（平均観察期間：63.67±3.99ヶ月）であり、うち54名が間欠（自己）導尿、10名がカテーテル留置であった。治療介入開始までの平均期間は41.6±2.6ヶ月であった。治療未介入群は19名（平均観察期間：56.32±4.87ヶ月）であった。尿路感染症は全体の23%の症例