

型においても中枢神経症状への効果は認められていない。また、IV型の Morquio 病でも骨の異常に対してどこまで効果があるかはわかっていない。

2. 白質ジストロフィー

1) 副腎白質ジストロフィー

X-ALD は極長鎖脂肪酸の増加を主体とするペルオキシゾーム病で男児のみに発症する疾患で、同一ジェノタイプであっても、小児期に発症する大脳型、成人期に発症する成人型脊髄神経症型 (adrenomyeloneuropathy : AMN) があり、その70%程度に副腎機能不全を合併するが、生涯無症候のまま経過することもある。

造血細胞移植は大脳型の早期の症例に対する有効性が確立されているが、進行例での効果は限定的である。神経症状 (neurological deficits) と MRI の病変には相関が認められ、MRI の白質病変の程度を定量化した Loes score により進行度が評価される。Loes score が9点未満の初期～中期の症例では92%の5年生存率であるのに対し、10点以上の進行例では45%程度の生存率となっている⁹⁾。

このように、大脳型 X-ALD では造血細胞移植が絶対的適応となるが、移植時期の決定が難しい。家系の中に発症者のいない孤発例 (初発例) では、症状が進行した時期に診断が確定することが多く、すでに移植適応の時期を失っている例が大多数である。

初発例の診断に伴って家系内の ALD 遺伝子保有男性が見出された場合や副腎機能低下で Addison 病と診断された男児例などでは、MRI 検査を3～6か月程度の間隔でくり返し、明確な白質の初期変化が見出されたならば、できるだけ早く造血細胞移植にふみ切れる準備をしておくことが望まれる¹⁰⁾。

なお、成人大脳型や AMN に対する造血細胞移植の報告が少なく、実施例のほとんどが進行期の移植例であることから、その有効性についてはまだ不明である。

2) 異染性ロイコジストロフィー (metachromatic leukodystrophy, MLD)

MLD はスルファチドが脳白質、末梢神経、腎臓などに蓄積し、神経線維の脱髄により中枢・末梢神経障害をきたす疾患であり、その発症時期により乳児型、若年型、成人型に分けられている。造血細胞移植の効果が確立されているのは晩期若年型や成人型などの症例で、末梢神経症状に対する改善は少ないものの中枢神経症状が安定化する傾向が認められている^{3,11)}。

3) Krabbe 病 (globoid leukodystrophy : GLD)

GLD は進行性の脱髄疾患であり、四肢痙性麻痺、知能低下、視力低下、聴力低下、けいれんなどの神経症状を呈する予後不良の疾患であり、その発症時期により早期発症乳児型、遅発小児型、成人期発症型などに分類されている。

GLD においては造血細胞移植が唯一の有効な治療法であるが、病初期あるいは発症前でなければ効果は期待できない。発症前あるいは病初期に造血細胞移植を受けた症例では MRI 上の髄鞘形成、視力、聴力、発達などが正常に保たれることが多いのに対して、発症後の進行例ではこれらの効果は限定的である。そのため、最近では迅速な移植を実施するために臍帯血移植が選択されることが多くなっている¹²⁾。

3. その他

その他の糖タンパク代謝異常疾患で造血細胞移植の報告があるものについては、表を参照されたい。

おわりに

先天代謝異常症はどの人種においても希少疾患であり、造血細胞移植などの治療効果を評価するためには多施設あるいは多国間の共同研究が必要である。わが国においても厚生労働科学研究班を中心として後方視的研究が行われているが、今後は欧米との共同研究を推進することが望まれるところである。

Key Points

- ① ライソゾーム病などの先天代謝異常症の一部は造血細胞移植によって酵素活性を正常化することが可能である。
- ② 造血細胞移植による治療効果を得るためには、できるだけ早い時期に、適切なドナーから、適切な前処置により移植を行うことが肝要である。
- ③ 酵素補充療法と造血細胞移植を組み合わせることにより、できるだけ低い医療コストで、より高い治療効果を得ることができるものと期待される。

文 献

- 1) Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al : Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* **2** : 709, 1981
- 2) Greystoke B, Bonanomi S, Carr TF, et al : Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *Br J Haematol* **142** : 257-262, 2008
- 3) Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, et al : Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* **57** : 123-145, 2010
- 4) Aldenhoeven M, Boelens JJ, de Koning TJ : The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *BBMT* **14** : 485-498, 2008
- 5) Boelens JJ, Aldenhoeven M, Escolar ML, et al : International multicenter study to identify predictors of long term outcome of Hurler syndrome patients after successful hematopoietic stem cell transplantation. 12th International Symposium on MPS and Related Diseases, Noordwijkerhout, Netherlands, June 2012
- 6) de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al : Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I : results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* **6** : 55, 2011
- 7) Guffon N, Bertrand Y, Forest I, et al : Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome : outcome after 7 to 17 years. *J Pediatrics* **154** : 733-737, 2009
- 8) Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, et al : Unrelated donor umbilical cord blood for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center ; influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* **112** : 2979-2989, 2008
- 9) Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al : Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* **104** : 881-888, 2004
- 10) Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al : Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* **170** : 1049-1054, 2011
- 11) Peters C, Steward CG : Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases ; an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* **31** : 229-239, 2003
- 12) Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al : Transplantation of umbilical-cord-blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* **352** : 2069-2081, 2005

* * *

