

I. はじめに

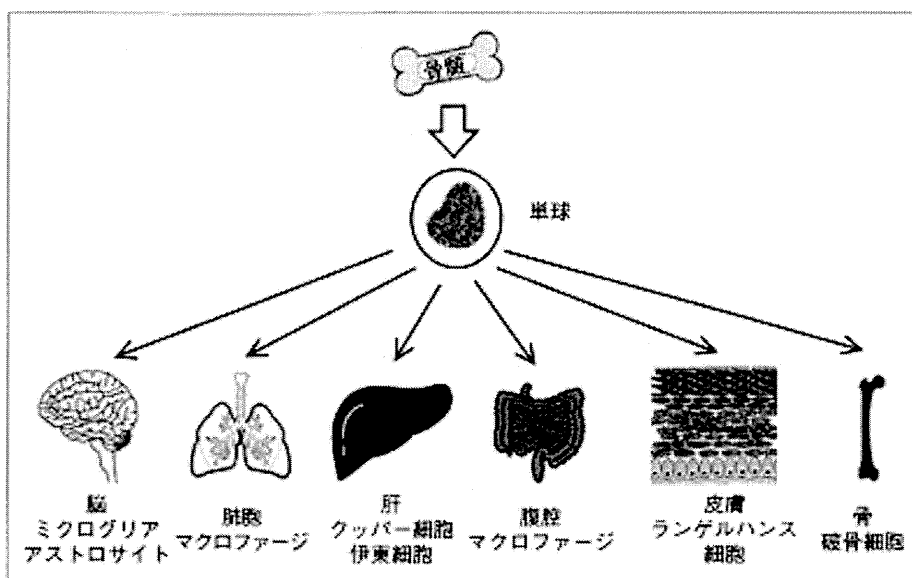
先天代謝異常症の原因は、特定の酵素が欠損または活性が低下しているために代謝前駆物質が体内に過剰に蓄積するか、代謝生成物の欠乏により種々の障害が生じることにある。欠損している酵素を補充する手段の1つとして、骨髄などの造血幹細胞を移植する治療法が1970～1980年代に開発された。

先天代謝異常症に造血細胞移植が有効である理由として2つのメカニズムがある。

1つは、欠損する酵素が移植した健常人の造血細胞から産生されることによるもので、移植細胞による酵素補充療法である。もう1つは、移植したドナー由来の骨髄中の単球が患者の組織中で各種の組織マクロファージに分化して、直接組織の病変を修復するものである(図1)。

中枢神経症状を伴う先天代謝異常症においては、造血細胞から産生された酵素や注射製剤として投与された酵素は血液脳関門を通過しないが、ドナー由来のミクログリアなどが中枢神経への酵素補充と神経組織の異常を修復するものと考えられている。

図1. 骨髄中の単球から各種組織マクロファージへの分化



II. 対象患者

先天代謝異常症のうち欠損酵素が造血系細胞によっても産生されるようなライソゾーム病と、ペルオキシソーム病の1種である副腎白質ジストロフィーなどが対象となる。

酵素補充療法が存在し、中枢神経系に異常のないような症例では酵素補充療法が優先される。酵素補充療法が未開発の疾患、酵素補充療法はあるが中枢神経系症状を有する症例や酵素に対する抗体が形成されて効果が認められなくなった症例などでは造血細胞移植が適応となる。

III. 先天代謝異常症における移植適応

1. 総論

1981年のHobbsらによるHurler病に対する骨髄移植¹⁾以来、数多くの先天代謝異常症において造血細胞移植の報告がなされているが、いずれも希少疾患であるため個別の疾患毎の症例数は少ない。そのため、何度かの国際的なコンセンサス会議が開かれて、2010年に先天代謝異常症に対する造血細胞移植のガイドラインが発表された²⁾。

本邦におけるガイドライン策定にあたっては日本からの論文報告が少ないために、日本人やアジア人に多く白人には少ない疾患については別途検討する必要がある。例えば、後述するムコ多糖症のうち白人ではI型(Hurler病)が多数を占めるのに対して、日本などのアジアではII型(Hunter病)が最多となっている。II型では欧米での移植例が少なく、移植結果も良好とはいえなかったために造血細胞移植に対して否定的な見解が強かったが、わが国の多数例での解析により病初期に移植を行えば脳神経症状の進行を抑えることができることが明らかになりつつある。これを含めて、今回の集計をもとにした適応に関するまとめが表1である。

2. 疾患別

(1) ムコ多糖症I型(Hurler病、Scheie病、Hurler/Scheie病)

ムコ多糖症I型は α -L-iduronidase(IDUA)の欠損による疾患で、重症度により①重症型(MPS-IH、Hurler病)、②軽症型(MPS-IS、Scheie病)、③中間型(MPS-IH/S、Hurler/Scheie病)に分類され、重症型ほど低年齢で発症する。欧米の白人ではムコ多糖症の中で最も頻度が高い。ガルゴイル顔貌、難聴、中耳炎、角膜混濁、骨・関節の変形、関節拘縮、閉塞性呼吸障害、無呼吸症候群、心臓弁膜症などの症状が進行性に発現する。重症型のHurler病では6ヵ月から2歳頃までに臨床症状が発現し、精神発達遅滞、水頭症などを伴い10歳までに死亡するが、軽症型のScheie病は5歳以降に症状発現し、精神発達遅延を伴うことはない。Hurler/Scheie病は両者の中間型である。

MPS-IHでは造血細胞移植が標準治療となり、診断後速やかに実施すべきである。中枢神経系を含めて効果を期待できる。MPS-IH/S、MPS-ISでは酵素補充療法が第1選択となるが、酵素に対する抗体が陽性になった症例などでは適切なドナーが得られれば造血細胞移植を考慮すべきである。

表 1. 造血細胞移植が適応となる先天性代謝異常疾患 (文献 1 を改変)

疾患名	欠損酵素等	適応	備考
ムコ多糖症			
Hurler (IH)	α -L-iduronidase	s	
Hurler/Scheie (IH/S)	α -L-iduronidase	CO	ERT が第 1 選択
Scheie (IS)	α -L-iduronidase	CO	ERT が第 1 選択
Hunter 重症型 (C, D)	iduronate-2-sulfatase	CO	D 型の病初期は s
Hunter 軽症型 (A, B)	iduronate-2-sulfatase	CO	ERT が第 1 選択
Sanfilippo A (ⅢA)	heparan-N-sulfatase	Dev	病初期のみ
Sanfilippo B (ⅢB)	N-acetylglucosaminidase	Dev	病初期のみ
Sanfilippo C (ⅢC)	acetylCoA-N-acetyltransferase	Dev	病初期のみ
Sanfilippo D (ⅢD)	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	Dev	病初期のみ
Morquio (IVA)	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	?	
Morquio (IVB)	β -galactosidase	?	
Maroteaux-Lamy (VI)	arylsulfatase B	CO	ERT が第 1 選択
Sly (VII)	β -glucuronidase	CO	
白質ジストロフィー			
X-ALD、大脳型	ALDP	s	高度進行例は適応外
MLD、後期乳児型	arylsulfatase A	Dev	病初期のみ
MLD、遅発型	arylsulfatase A	Dev	病初期のみ
GLD、乳児型	galactocerebrosidase	s	進行例は適応外
GLD、遅発型	galactocerebrosidase	CO	
糖タンパク代謝異常等			
Fucosidosis	fucosidase	CO	
α Mannosidosis	α -mannosidase	CO	
Aspartylglucosaminuria	aspartylglucosaminidase	?	
Farber	ceramidase	Dev	
Tay-Sachs、早期発症型	hexosaminidase A	?	
Tay-Sachs、若年型	hexosaminidase A	?	
Sandhoff、早期発症型	hexosaminidase A & B	?	
Sandhoff、若年型	hexosaminidase A & B	?	
Gaucher 病 I (成人型)	glucoserebrosidase	CO	ERT が第 1 選択
Gaucher 病 II (乳児型)	glucoserebrosidase	?	
Gaucher 病 III (若年型)	glucoserebrosidase	CO	ERT の効果限定的
Gaucher 病 III (Norrbottnian)	glucoserebrosidase	CO	
Pompe	glucosidase	Dev	ERT が第 1 選択
Niemann-Pick: type A	acid sphingomyelinase	?	
Niemann-Pick: type B	acid sphingomyelinase	?	ERT 治験中
Niemann-Pick: type C	cholesterol trafficking	?	基質抑制療法
Mucopolysaccharidosis II (I-cell)	N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase	CO	病初期のみ
Wolman syndrome	acid lipase	CO	欧米で ERT 承認
MSD	sulfatases	CO	

s (standard of care) : 標準治療、CO (clinical option) : 症例により適応判断、Dev (developmental) : 臨床研究として実施、? : 不明、ERT : 酵素補充療法、

X-ALD: X-linked adrenoleukodystrophy, MLD: metachromatic leukodystrophy, GLD:

globoid-cell leukodystrophy, (Krabbe disease), MSD: multiple sulfatase deficiency

MPS-IH における造血細胞移植が多数行われている欧米においては、ヨーロッパ造血細胞移植グループ (EBMT) と国際造血細胞移植研究センター (CIBMTR) のデータを統合した解析により、以下のような結果がえられている³⁾。

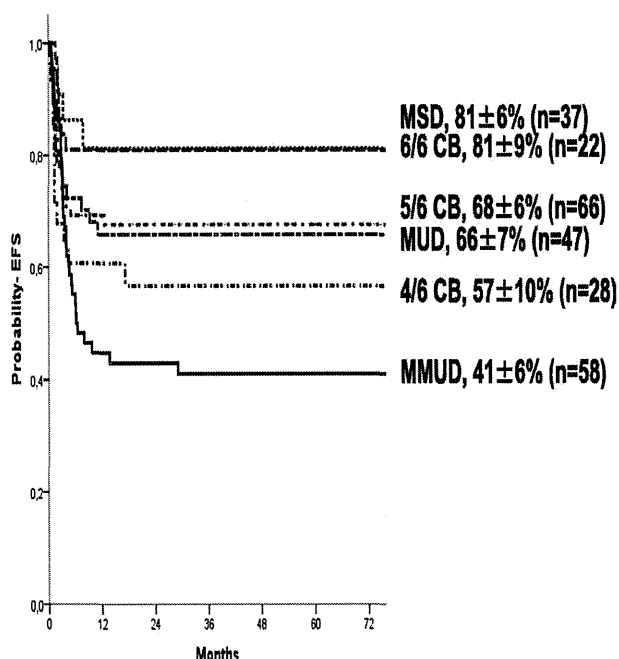
1995~2007 年の期間に 258 人の Hurler 病患者において骨髄破壊的な前処置を用いた造血細胞移植が行われ、移植時の年齢は 2 か月から 19 歳 (中央値 16.7 歳) で、フォローアップ期間は 1.3 か月から 13 年であった。ドナーは HLA 一致同胞が 37 例 (すべて骨髄)、非血縁者が 105 例 (95 例が骨髄、15 例が末梢血、うち 5 例は併用)、臍帯血が 116 例 (HLA6/6 適合 : 22 例、5/6 : 66 例、4/6 : 25 例、3/6 : 3 例) であった。前処置としては、大半の症例でブスルファン (busulfan、BU)、エンドキサン (cyclophosphamide、CY)、抗リンパ球グロブリン (ATG) の組み合わせで行っていた。

移植された造血幹細胞が拒絶 (早期または晩期) された症例が約 30%あり、生着した症例におけるキメリズムは 79%が完全キメラ、21%が混合キメラであった。移植後の全体の長期生存率は 74%で、無イベント生存率 (生着した上での生存率、EFS) は 63%であった。

多変量解析で EFS に好影響を与えた因子としては、移植時の年齢が 16.7 か月 (中央値) 未満であることと、移植細胞源・ドナーとして HLA 一致同胞と HLA6/6 一致臍帯血であることがあげられ、移植前の酵素補充療法の有無は長期生存には影響しなかった。

以上の結果から、移植時期と HLA の一致度が最も重要であり、HLA 一致同胞または HLA6/6 一致臍帯血の移植が推奨されると結論づけられた (図 2)。また他の解析により、同胞ドナーからの移植においては非保因者からの移植の方が保因者からの移植よりも治療効果が良いことが報告されている⁴⁾。

図 2. Hurler 病におけるドナー、幹細胞ソース別移植成績 (文献 3)



(2) ムコ多糖症Ⅱ型 (Hunter 病)

MPS-Ⅱは iduronate-2-sulfatase の欠損による疾患で、X連鎖劣性の遺伝形式をとり、日本人などのアジア人に多い病型である。その臨床症状は中枢神経症状を伴う最重症のものから比較的軽症のものまで幅広い。発症時期、知的障害の有無などにより、A：軽症、B：中等症、C：重症、D：最重症に分類される（表2）。

1990年代に数多くの先天代謝異常症に骨髄移植を行ったミネソタ大学の Krivit らは、Hunter 病においては重症度のいかに関わらず造血細胞移植の適応はほとんどないとの結論に達し⁵⁾、欧米の研究者の多くも同様の考え方を持っていた。

しかしながら、症例数も移植数も多いわが国での経験では造血細胞移植が有効である症例が確実に存在することが、代謝異常の専門家や移植医の間での共通の認識であった。日本小児血液学会の造血細胞移植委員会や厚生労働省の研究班での継続的な集計と解析の結果が Tanaka らによって2012年に論文化された⁶⁾。

1990～2003年の期間にわが国で造血細胞移植を受けたムコ多糖症41例中26例(63%)が Hunter 病であった。26例の5年生存率は88.5%で、生存中の21例について治療効果を詳細に評価した。その際、造血細胞移植を受けていない19例の Hunter 病患者を対照として比較した。重症度分類では Type A が1例、B が6例、C が7例、D が7例であった。

日常生活動作 (ADL) は移植時と同等に保たれており、MRIにおいて cribriform は17例中9例で、脳室拡大は17例中4例で改善し、大脳萎縮は17例中11例で進行が停止していた。また、心臓の弁逆流は63弁中20弁で減少し、尿中のムコ多糖は非移植例と比較して著明に減少していた。非移植例では19例中12例で言語発達障害が認められたのに対し、移植群では移植後に言語発達障害が認められたのは7例中1例であった。移植時の年齢が低いほど移植による効果が認められる傾向があった。

これらの結果から、Hunter 病においても重症型では早期の造血細胞移植が適応となると結論づけられた。さらに、田中らは造血細胞移植症例を酵素補充療法症例と比較し、酵素補充例では5歳以降に発達遅延が進行するのに対し、早期に移植を受けた症例では継続的に発達が認められることを観察している⁶⁾。

さらに、表2のタイプDの表現型をもつ患者の多くは、遺伝子欠失、ナンセンス変異、フレームシフトなどの変異酵素蛋白がほとんど作られないような遺伝子変異を持っており、酵素製剤の効果を減弱させるような高い抗体産生を認めることがある⁷⁾。したがって、このような遺伝子変異を有する症例では、早期の造血細胞移植を積極的に考慮すべきである。

表2. Hunter 病の重症度分類 (田中、文献6).

Type	発症	初発症状	知的障害	就学・就業
A：軽症	学童期	関節拘縮	なし	高校以上も可能
B：中等症	就学前	関節拘縮 and/or 腹部膨満	なし	小中学可能 高校以上困難
C：重症	2歳以降	発達遅延、身体症状（特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満）	発語：12-18か月 2語文：2-3歳	小中学困難 高校以上不可能
D：最重症	2歳未満	発達遅延、身体症状（特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満）	発語：2歳以降 2語文：不能	小中学困難 高校以上不可能

(3) その他のムコ多糖症

MPS-III (Sanfilippo 病) は欠損酵素の種類によって 4 つの型 (A, B, C, D) に分類されるが、いずれも精神発達遅滞を主体とした症状を呈し、造血細胞移植は病初期のみに試験的に行われているが、効果は限定的である。

MPS-IV (Morquio 病) は欠損酵素の種類により A 型と B 型に分類され、全身骨の形成不全を認めるが、知能は正常である。造血細胞移植による効果は限定的で、酵素補充療法が開発中である。

MPS-VI (Maroteaux-Lamy 病) は arylsulfatase B の欠損による疾患で、Hurler 病と類似の臨床症状を呈するが知能障害はない。酵素補充療法が第 1 選択となり、酵素に対する抗体産生例などでは造血細胞移植が適応となる。

MPS-VII (Sly 病) は β -glucuronidase の欠損による疾患で、最重症型 (胎児期～新生児期に死亡)、重症型 (3 歳までに発症)、軽症型 (4 歳以降に発症) に分類され、Hurler 病と類似の臨床症状を呈し、重症型では軽度の知能障害を有するが、軽症型では知能障害はない。造血細胞移植の報告は少数例ではあるが効果があるとされ⁸⁾、他の治療法はない。

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

MLD は arylsulfatase A (ARSA) の欠損による疾患で常染色体劣性の遺伝形式をとる。発症年齢により、①後期乳児型 (2～3 歳で発症)、②若年型 (4～12 歳で発症)、③成人型 (13 歳以降に発症) に分類され、低年齢発症例ほど重症である。中枢神経と末梢神経の両方に障害がみられ、発達遅延、精神運動退行、嚥下障害、視力聴力喪失、けいれん等の症状が進行する。

Krivit らによる最初の報告以来多数の造血細胞移植の報告がある⁹⁾。移植結果は移植時期が早いほど、また移植時の症状が軽い症例ほど良好であるが、進行例では効果が期待できない¹⁰⁾。神経症状の改善、あるいは進行停止は移植造血幹細胞由来の単球が血管脳関門を通過して、ミクログリアとなり脳内で ARSA を産生するためと考えられている。

(5) クラッペ病 (Globoid-cell leukodystrophy, GLD)

GLD は galactocerebrosidase (GALC) の欠損により中枢および末梢神経の脱髄をきたす疾患で、常染色体劣性の遺伝形式をとる。①乳児型 (生後 6 か月までに発症)、②後期乳児型 (7 か月～3 歳で発症)、③若年型 (4～8 歳で発症し緩徐に進行)、④成人型 (9 歳以降に発症し 5～10 年の経過で進行) に分類され、易刺激性、精神運動発達遅延、視力障害、歩行障害などが進行し死亡する。

MLD と同様に造血細胞移植の効果は移植時期に左右され、乳児型では出生前や新生児期に診断しえた未発症例で生後 2 ヶ月以下で移植できた症例でのみ効果を期待できる¹¹⁾。既知発症例の同胞における出生前診断や今後導入が検討される新生児スクリーニングによりいかに早く診断し、診断後速やかに臍帯血移植を実施するかが鍵となる。

若年型や成人型においても早期の移植が重要で、進行例では移植の効果は限定的である。

(6) 副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy, ALD)

MLD や GLD が酵素欠損によるライソゾーム病であるのに対して、ALD は ALDP と呼ばれる

たんぱく質の異常による X 連鎖劣性のペルオキシソーム病である。ALD は発症時の年齢と症状により、①小児大脳型（10 歳以下発症）、②思春期大脳型（11～21 歳発症）、③成人大脳型（22 歳以上発症）、④副腎脊髄ニューロパチー（adrenomyeloneuropathy, AMN）、⑤小脳・脳幹型、⑥Addison 病、⑦症候性女性保因者に分類されるが、ABCD1 遺伝子変異と臨床病型の関連（genotype-phenotype correlation）はないとされ、遺伝子変異から臨床病型や発症年齢を予測することはできない。ABCD1 の遺伝子産物（ALDP）はペルオキシソームに存在するトランスポーターと考えられていて、ペルオキシソームが極長鎖脂肪酸の短鎖化に関わっていることとあわせて、ALD における極長鎖脂肪酸の増加をもたらすと考えられているが、詳細な発症メカニズムについては不明の点が多い。

大脳型は視力・聴力障害、学業成績低下、性格変化などで発症し、進行性で予後不良である。MRI では、Gd 造影効果を伴う広範な白質病変が特徴で、後頭葉から始まり白質全体に広がることが多い。頭部 MRI での白質病変が後頭葉～頭頂葉を主体とする症例は前頭葉主体の症例よりも進行が早いといわれている。

造血細胞移植は小児大脳型に有効であり、ミネソタ大学の Peters らによる 2004 年の国際集計（126 例）により、移植時の MRI 所見（Loes score、表 3）¹²⁾と神経学的重症度が最大の予後因子であることが明らかにされた¹³⁾。ミネソタ大学ではこの結果を踏まえつつ、中枢神経系に効果があると言われる N-acetyl-L-cysteine (NAC) を 2005 年以降のすべて ALD 移植例において移植前処置開始時から移植後 100 日までの期間投与したところ、Loes score が 10 以上の重症例で NAC 非投与例よりも有意に高い生存率がえられたと報告している¹⁴⁾。なお上記の Peters の報告¹³⁾では移植前の Loes score が 9 点未満であると予後良好とされているが家族歴のない孤発例においては 10 点未満の段階で診断されることは稀であり、10-12 点程度であっても移植の適応と考えられる。ただ病変が内包に進展している場合は移植後も神経症状の進行が非移植例と同様になる場合が多いので移植の適応に関しては慎重であるべきである。また未発症例においては MRI で異常の認められない症例は直ちには移植適応ではないが定期的（6 か月毎が望ましい）に MRI を撮影し、軽微な異常が認められた段階で速やかに移植を実施することが望ましい。なお神経心理学的・生理学的検査で異常が強く示唆されるようになった場合は移植の適応について考慮する必要がある。

成人大脳型に対しては、早期の段階での造血細胞移植により進行が停止した症例の報告があり、成人に対しての適応拡大が検討されている。早期の診断が何よりも重要であり、小児大脳型については、上記の症状が観察された場合に早い段階で専門医を受診すること、また ALD 症例の家系内に at risk の男児がいる場合には、適切な情報提供による早期の遺伝カウンセリングや診察を提供することが重要である。AMN 症例の場合、10 年の間に約半数が大脳型に移行することが知られており、神経内科医による定期的（半年に 1 度程度）な診察、MRI の評価（症状に変化がなければ、1 年に 1 度程度）をしていく。造血細胞移植の適応を考える上で Gd 造影効果を伴う大脳白質病変の存在が重要である。また、大脳病変の進行が早く、造血細胞移植のタイミングを失することもあるので注意を要する。

表3. 副腎白質ジストロフィーにおけるMRI Loes score (文献12)

PARIETAL OCCIPITAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
ANTERIOR TEMPORAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
FRONTAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
CORPUS CALLOSUM	SPLENIUM	1
	GENU	1
	ATROPHY SP	1
	ATROPHY G	1
VISUAL PATHWAY	OPTIC RADIATIONS	1
	MEYER' S LOOP	1
	LATGEN BODY	1
	OPTIC TRACT	1
AUDITORY PATHWAY	MED GEN BODY	1
	BRANCH TO INF COLI	1
	LATERAL LEMNISCUS	1
	PONS	1
PYRAMIDAL SYSTEM	INTERNAL CAPSULE	1
	BRAIN STEM	1
BASAL GANGLIA	BASAL GANGLIA	1
ANTERIOR THALAMUS	ANTERIOR THALAMUS	1
GLOBAL ATROPHY	MILD GLOBAL	1
	MODERATE GLOBAL	1
	SEVERE GLOBAL	1
	BRAIN STEM	1
SEVERITY SCORE		34
各部位について、原則、所見のあるなしで、1点加点する。例外は 1) global atrophyについては1-3点のいずれか 2) 片側性であった場合0.5点 3) Questionableであり、かつ他の異常がない場合0.5点の加点とする。		

IV. 幹細胞ソースとドナーの選択

(1) 幹細胞ソース

骨髓と臍帯血の間では臨床的な効果に差は認められていないが、末梢血幹細胞移植後には慢性 GVHD が重症化しやすいことから、小児が主体となる先天代謝異常症では末梢血幹細胞移植は勧められない。

(2) ドナー

一般的に造血細胞移植においては HLA 一致同胞が第 1 選択とされているが、先天代謝異常症においては同胞が当該疾患の保因者であることがあり、保因者からの移植においては移植後の血中酵素レベルが低くなりことから、非保因者ドナーを優先することが望ましい。X-連鎖性遺伝の疾患 (MPS II および ALD) については、ヘテロ保因者をドナーとすることは勧められない。なぜなら、女性保因者の各細胞はキメラ状態であるため、造血細胞において、正常 X が不活化された細胞が優勢を占めていた場合、血液細胞の酵素活性が低いことがある、さらに、ホストに生着するとき正常 X が不活化された細胞が優位な expand をおこすこともある。ただし、ALD の場合は移植効果の機序がドナー由来のミクログリアなどによる神経組織修復の可能性も指摘されており、小児大脳型発症後患者においては、緊急性、臍帯血ドナーの状況によっては、HLA 一致同胞保因者も選択肢として検討される。

常染色体性劣性遺伝の疾患については、ヘテロ保因者はすべての細胞がほぼ一様に半分の活性を持っているので、少ないものの一定の効果は得られると考えられる。一方、移植関連合併症は HLA の適合度と関連することから、非血縁者間骨髓移植や非血縁者間臍帯血移植においては HLA (A, B, C, DR) アリル完全一致のドナーを選択することが望ましい。

また、先天代謝異常症においては診断時に症状が進行し始めている症例が多く、なるべく早期に移植を実施する必要がある、コーディネート期間が長い非血縁骨髓ドナーよりも家族内ドナーや臍帯血ドナーを選択する方が多くなっており、従来成績不良であった臍帯血移植も近年成績が向上している。

(3) 総合的な選択順位

以上のような要因を考慮すると、先天代謝異常症におけるドナーならびに幹細胞ソースの選択順位は以下ようになる。

[第 1 選択ドナー]

- ・ HLA ジェノタイプ一致非保因者同胞 (骨髓)
- ・ HLA (A, B, C, DR) アリル一致臍帯血
- ・ HLA (A, B, C, DR) アリル一致非血縁骨髓ドナー

[代替ドナー]

- ・ HLA (A, B, C, DR) 1~2 アリル不一致臍帯血
- ・ HLA ジェノタイプ一致保因者同胞 (骨髓) *
- * X 連鎖劣性遺伝形式の MPS II 型や副腎白質ジストロフィーにおいては保因者からの移植では効果が劣る可能性がある

V. 移植方法

先天代謝異常症における造血細胞移植では移植前処置や GVHD 予防法の選択と、移植前処置などによる移植関連毒性の軽減策が重要である。

(1) 移植前処置

先天性代謝異常症に対する同種造血細胞移植の前処置としてはこれまで種々の方法が報告されている。従来、busulfan と cyclophosphamide を中心とした骨髄破壊的前処置が主流であったが^{15, 16)}、近年骨髄非破壊的前処置による良好な成績が得られているため選択肢として考慮の対象となる^{17), 18), 19), 20)}。なお進行期の ALD に対しては busulfan の投与は神経症状を増悪させる可能性があることを考慮する必要がある。

1) BU+CY (+/- ATG)

Busulfex®	0.8~1.2 mg/kg x 4/d x 4	day -10~-7
-----------	-------------------------	------------

Busulfex®の投与量は以下の通りとする

体重 9kg 未満 ; 1.0 mg/kg

9kg 以上 16kg 未満 ; 1.2 mg/kg

16kg 以上 23kg 以下 ; 1.1 mg/kg

23kg 超 34kg 以下 ; 0.95 mg/kg

34kg 超 ; 0.8mg/kg

Cyclophosphamide (CY)	50mg/kg/d x4	day -5~-2
-----------------------	--------------	-----------

ATG (Thymoglobuline®)	1.25mg/kg/d x4	day -5~-2
-----------------------	----------------	-----------

HSCT		day 0
------	--	-------

ATG は非血縁者間もしくは HLA 不一致血縁者間骨髄移植で投与される。

2) FLU+L-PAM+TBI (+/- ATG)

Fludarabine (FLU)	25mg/m ² /d x5d	day -7~-3
-------------------	----------------------------	-----------

Melphalan (L-PAM)	70mg/m ² /d x2d	day -4, -3
-------------------	----------------------------	------------

ATG	2.5mg/kg/d x2d	day -4, -3
-----	----------------	------------

TBI	2Gyx2/d x1d	day -1
-----	-------------	--------

HSCT		day 0
------	--	-------

ATG は非血縁者間もしくは HLA 不一致血縁者間骨髄移植で投与される。

(2) GVHD 予防法

1) 非血縁者間骨髄移植および非血縁者間臍帯血移植

MTX + tacrolimus

MTX は $15\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1), $10\text{mg}/\text{m}^2$ (day 3, 6, 11)

tacrolimus は $0.02\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, day-1 から

2) HLA 一致同胞間骨髄移植

MTX + cyclosporine A

MTX は $15\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1), $10\text{mg}/\text{m}^2$ (day 3, 6, 11)

Cyclosporine A は $2\sim 3\text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$, day -1 から

10歳未満の HLA 一致同胞間移植では、特に BU 使用例において Cyclosporine A 単独も考慮される。

(3) 移植関連毒性の軽減策

1) 痙攣予防

BU は髄液移行が良好で痙攣を起こすことが有り、clonazepam $0.1\text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 分 2 内服を痙攣予防に用いる。

2) 出血性膀胱炎予防

CY は出血性膀胱炎を起こしやすく、mesna を CY 投与量の 40% を 1 回量として、CY 投与時、投与 4 時間後、投与 8 時間後に点滴静注するほか、120% 量を持続点滴で投与することも行われる。

3) アナフィラキシーショック予防

ATG はウサギに免疫して製造された蛋白製剤であるため、高率に発熱が出現するが、アナフィラキシーショックの予防として、副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾンとして $2\text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$) と抗ヒスタミン剤の併用が行われる。

VI. 造血細胞移植後の治療効果評価

移植後の治療効果は、造血細胞移植の効果評価と原病の改善度の評価とに分けられる。

(1) 造血細胞移植の効果評価

① 生着とキメリズム評価

先天代謝異常症においては他の疾患における造血細胞移植と比較して生着不全の頻度が高く、生着例においても混合キメラの状態が持続することや晩期拒絶に陥ることも少なくない。そのため、造血細胞移植後には生着の有無とキメリズムの評価を計画的に行う必要がある。

生着判定基準は一般の造血細胞移植における基準と同様で、末梢血好中球数が連続して 3 日 $500/\mu\text{l}$ を超えた最初の日を生着日とする。

キメリズムは末梢血で判定し、ドナーとレシピエントにおける遺伝的マーカーの差異により定量的に評価する。マイクロサテライト (short tandem repeat, STR) による評価が一般的であるが、性差がある場合には性染色体 FISH 法も用いられている。

② GVHD 等の移植関連毒性

急性ならびに慢性 GVHD の評価法や感染症の診断法などは一般的な造血細胞移植と同様である。

(2) 原病の改善度の評価

原病の改善度の評価は、血液中の酵素活性、尿中などの代謝産物の測定、臨床症状、画像診断などによって、計画的かつ継続的に行うが、先天代謝異常を専門とする施設において行われることが望ましい。

基本的な評価としては添付の調査票の項目を実施する。ムコ多糖症、ムコリピドーシスにはファイル MPSCRF を使用し、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病にはファイル AMGCRF を用いる。実施方法などについての追記は下記の通りである。

① 生化学的評価

- ・ムコ多糖症においては少なくとも年 1 回尿中ウロン酸定量とムコ多糖電気泳動を行い、安定した完全キメラが確認できるまで、該当の酵素活性の測定を行う。
- ・ALD においては移植後 5 年までは少なくとも年 1 回極長鎖脂肪酸の測定を行う。
- ・異染性白質ジストロフィー、クラッペ病については少なくとも年 1 回それぞれの酵素活性を測定する。

② 臨床症状による評価

- ・ムコ多糖症においては少なくとも年 1 回、身体計測、肝脾腫など臓器腫大の有無、関節可動域検査、眼科的検査 (細隙灯顕微鏡検査、眼底検査)、聴力検査、知能検査 (FIQ, VIQ, PIQ) を行う。呼吸障害を伴う例では、睡眠時呼吸機能検査を行う。知能検査は Wechsler (WISC) またはビネー式を用いて行う。
- ・ALD においては移植後 5 年までは年 1 回知能検査 (FIQ, VIQ, PIQ)、視力および視野検査、聴力検査、脳波検査、ABR, VEP などを行う。また、AMN としての末梢神経症状の出現の有無について神経学的な評価を行う。

・異染性白質ジストロフィー、クラッペ病においても年1回知能検査（FIQ, VIQ, PIQ）、視力および視野検査、聴力検査、脳波検査、ABR, VEP, MCV などを行う。また調査票の簡易スコア、ALD-DRS を評価する。

③ 画像などによる評価

・ムコ多糖症においては年1回の骨レントゲン、頭部 MRI、胸部 CT、心電図および心エコーを行う。

・ALD においては頭部 MRI を移植後2年間は6か月毎、その後は年1回行い、Loes score を評価する。移植後1年間は Gd 造影による造影効果の有無も評価する。

・異染性白質ジストロフィー、クラッペ病においては頭部 MRI を年に1回撮影する。撮影方法は T1, T2, Flair 法に合わせて病変部位の MRS も施行するのが望ましい。Loes score も ALD に準じて評価する。

Ⅶ. わが国における「診断・評価施設」と「造血細胞移植施設」

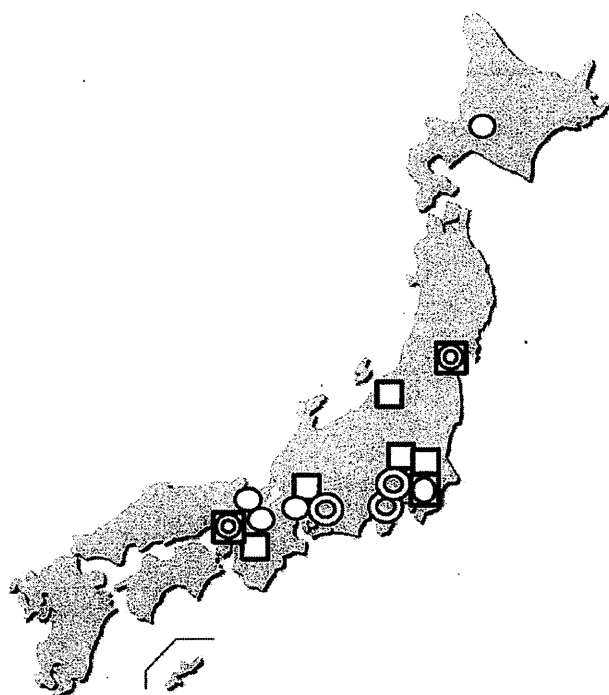
(1) 診断と移植後の評価を行っている施設（地図中に□で示す）

施設名	所在地	主な対象疾患
東北大学	宮城県	ライソゾーム病
東京慈恵会医科大学	東京都	ライソゾーム病、ALD
国立成育医療研究センター	東京都	ライソゾーム病
国立精神神経医療研究センター	東京都	ALD（高次脳機能）
岐阜大学	岐阜県	ライソゾーム病、ALD
新潟大学	新潟県	ALD（画像診断）
大阪市立大学	大阪府	ライソゾーム病
大阪大学	大阪府	ライソゾーム病

(2) 造血細胞移植を行っている施設（10例以上の経験施設、地図中◎）

施設名	所在地	主な疾患
東北大学	宮城県	ライソゾーム病
日本大学板橋病院	東京都	ライソゾーム病
東海大学	神奈川県	ライソゾーム病、ALD
名古屋第一赤十字病院	愛知県	ライソゾーム病、ALD
大阪大学	大阪府	ライソゾーム病

* 5例以上の経験を有する施設（地図中◎）：札幌医科大学、東京慈恵会医科大学、名古屋大学、京都大学、大阪市立総合医療センター



VIII. その他の治療法との比較と選択

1980～90年代においてはライソゾーム病などにおいて有効な治療は造血細胞移植しか存在しなかったが、90年代後半から2000年以降にその他の有望な治療法が臨床応用されるようになり、それぞれの治療の利点と欠点を考慮した上で個々の症例で選択あるいは組み合わせることが可能となった。

(1) 酵素補充療法

1998年に認可されたGaucher病に引き続き、ファブリー病、MPS I型、II型、VI型、ポンペ病などに対して酵素補充療法が認可されている。

Gaucher病においては、神経症状のないI型では酵素補充療法が優先される。神経症状を伴うII型とIII型においては酵素補充療法は神経症状には無効であるが、造血細胞移植では有効例もあり²¹⁾、早期III型の造血細胞移植に対する再評価がなされ始めている²²⁾。

MPS I型においてはMPSの中で最初に酵素補充療法が実現したが、誰にでも比較的安全に実施可能であるものの、造血細胞移植と比較すると中枢神経への効果がないなどの点で劣っていることが明かとなっている(表3)。なお酵素に対する中和抗体が産生される症例も認められるため臨床効果の減弱に注意を払う必要がある²³⁾。

ヨーロッパにおいては、酵素補充療法と造血細胞移植の専門家によるコンセンサス会議が開かれ、両者をどのように位置づけるかについて以下のような結論が出された²⁴⁾。

- ① 2歳半前に診断されたMPSI-H(重症型)においては造血細胞移植が優先される。
- ② MPSI-HS(中間型)においては適切なドナーがいれば造血細胞移植が考慮される。
- ③ 移植前、あるいは移植後拒絶となったMPSI-H患者では酵素補充療法を推奨する。
- ④ 酵素補充療法は診断後直ちに開始し、移植までの待期期間に全身状態を改善することが期待できる。

なお、造血細胞移植後に酵素補充を行うことについては賛否両論があり、合意には至らなかった。

表4. 造血細胞移植と酵素補充療法の比較.

	造血細胞移植	酵素補充療法
ドナーの要否	HLA一致ドナーが必要	不必要
治療上の問題点	GVHD、感染症、臓器障害など致命的な合併症あり	アレルギー反応以外には致命的な合併症は少ない 中和抗体産生の可能性あり
治療効果	・身体症状には良好な効果 ・中枢神経症状には効果あり ・心臓弁には限定的な効果あり ・骨の変形などには効果が乏しい ・関節可動域の改善あり	・身体症状には良好な効果 ・中枢神経症状には効果なし ・心臓弁には限定的な効果あり ・骨の変形などには効果が乏しい ・関節可動域の改善は限定的
治療期間	・移植時は2～3か月入院治療 ・生着後は頻回の通院は不要	・毎週・隔週の点滴治療 ・生涯にわたる通院治療が必要
医療費	主に移植時の医療費で1千万円前後	きわめて高価、年間で数千万円

(2) 遺伝子治療

造血細胞移植はドナーを必要とし、致命的な合併症の可能性を有することから、欠損遺伝子を造血幹細胞に導入して造血細胞移植と同様の治療効果を実現する遺伝子治療の開発が続けられている。効率的な遺伝子導入法の開発、遺伝子導入細胞の移植後の維持、導入遺伝子による白血病の発症などの副作用などの諸問題を解決しつつ、最近になりいくつか有望な成果が出始めている。

Cartier らは、神経症状が未発症ではあるが MRI で初期の異常を認める 2 例の ALD 患者に対して遺伝子治療を行った。治療後 24~30 か月にわたり 9~14%の血液細胞中に導入遺伝子が発現され、MRI 所見が 1 年間ほど進行したがその後は安定し、神経症状の急速な進行はみられていないことを報告した²⁵⁾。

Biffi らは 3 例の未発症の乳児型 MLD に対して遺伝子治療を行い、持続的かつ安定的な遺伝子発現、血液細胞ならびに髄液中の高い酵素活性がえられ、治療後 7~21 か月の期間において MLD 症状の発症が認められていないことを報告した²⁶⁾。

このような最近の遺伝子治療の画期的な進歩には大きな期待が持たれるが、安定的な治療として確立されるまでにはまだ多くの問題を解決する必要があるものと思われる。

IX. 参考文献

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* 1981;2:709.
2. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:123.
3. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121:3981.
4. Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:285-91.
5. Peters C and Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome); an ethical commentary. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:1097.
6. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012;107:513.
7. 田中あけみ. ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞移植—脳への効果—. 第17回日本ムコ多糖症研究会、2013年8月、大阪.
8. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, Kojima S, Matsuyama T, Sly WS, Kondo N, Orii T. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 ;21:629-34.
9. Krivit W, Pierpont MF, Ayaz K, et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24months after transplantation. *N Engl J Med* 1984;311:1606.
10. Orchard PJ and Tolar J. Transplant outcomes in leukodystrophies. *Seminars in Hematology* 2010;47:70.
11. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med* 1998;338:1119.
12. Loes DJ, Hite S, Moser H, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observation. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1761-66.
13. Peters C, Charnas L, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104(3):881.
14. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic

- cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971.
15. Prasad V, Mendizabal A, Parikh AH, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 2008; 112: 2979-2989.
 16. Boelesns JJ, Rocha V, Aldenhoven M, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 618-625.
 17. 加藤剛二ら、国内における副腎白質ジストロフィーに対する同種造血細胞移植成績、第35回日本造血細胞移植学会総会、2013年3月、金沢。
 18. 加藤剛二ら、FLU+L-PAM+low dose TBIを用いた小児急性白血病（SR）および非腫瘍性疾患に対する同種造血細胞移植、第75回日本血液学会総会、2013年10月、札幌。
 19. Awaya T, Kato T, Niwa A, et al. Successful cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen for advanced childhood-onset cerebral adrenoleukodystrophy. *Pediatr Transplant* 2011; 15: E116-20.
 20. Nizuma H, Uematsu M, Sakamoto O, et al. Successful cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy at advanced and early stages. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E63-70.
 21. Krivit W, Peters C, and Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:167.
 22. Ito S and Barrett AJ. Gauchers disease--a reappraisal of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:61.
 23. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007 ;120:e37-46.
 24. 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.* 2011;6:55.
 25. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science.*

2009 ;326:818.

26. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy. *Science*. 2013 Jul 11. [Epub ahead of print]

ムコ多糖症・ムコリポドーシス用調査票

整理番号(研究事務局で記入します)

移植施設名:()病院()科
 報告者ご氏名:()先生
 施設内UPN:()
 疾患名:()右の一覧表から選択して下さい。
 生年月日(西暦):()年()月()日
 診断時年齢:()歳()カ月
 家族歴:(□なし、□あり(ありの場合は具体的に御記入下さい、
 ドナーが血縁者の場合の保因者検索 (ドナーは □保因者である、□保因者でない、□検索していない)
 移植日(西暦で記入):()年()月()日、拒絶された場合の再移植日()年()月()日
 移植時年齢:()歳()カ月
 最終観察日(西暦):()年()月()日
 生存状況:□生存、□死亡(死因)
 現時点で経過観察中の主治医(□移植医と同じ、□もし異なる場合は以下具体的にお書き下さい。)
 病院 科 医師名

疾患名

□ 1. ムコ多糖症I型
 □Hurler
 □Hurler/Scheie
 □Scheie

□ 2. ムコ多糖症II型(注1参照)
 □Type A
 □Type B
 □Type C
 □Type D

□ 3. ムコ多糖症III型
 □III A
 □III B
 □III C
 □III D

□ 4. ムコ多糖症IV型
 □IV A
 □IV B

□ 5. ムコ多糖症VI型
 □新生児型
 □重症型
 □軽症型

□ 6. ムコ多糖症VII型
 □新生児型
 □重症型
 □軽症型

□ 7. ムコリポドーシス
 □ML II (I-cell病)
 □ML III

□ 8. その他()

(注1)
 Type A 知的障害なく、高校以上の就学、就業可能
 Type B 以上の就学、就業は困難。
 Type C 知的障害が2歳以降に明らかになる。
 Type D 知的障害が2歳以前に明らかである。

移植後の時期	移植前	1年後	最近:()y	備考(特記事項があれば記入)
評価年月(西暦:○○○○年○○月で記入)				
年齢(○歳○カ月に記入)				
1. 身長(具体的にcmで記入)				
2. 体重(具体的にkgで記入)				
3. 生着(キメリズム;ドナー造血の割合を%で記入)				
4. 慢性GVHD(+、-で記入)				
5. 酵素レベル(具体的な数値と正常範囲)				
6. 尿中ムコ多糖(ウロン酸 mg/g creatinine)				
移植前の酵素補充療法の有無	□なし	□あり ()年()月()日		

領域	評価項目	スコア	スコア判定基準(注シート参照)
中枢神経系	精神運動発達遅滞		(注2) ムコ多糖症II型患者につきましては、検査したすべてのIQ/DQと検査時年齢または年月日の記載を右表にお願
	動作・日常生活		(注2)
	意思疎通		(注2)
	脳萎縮		(注2)
消化器系	臓器腫大		(注3)
	ヘルニア		(注3)
呼吸器系	脾臓		(注3)
	努力肺活量		(注3)
	非侵襲的呼吸管理		(注3)
	侵襲的呼吸管理		(注3)
	在宅酸素		(注3)
整形外科系	骨変形		(注4)
	側弯		(注4)
	肋骨オーレ状変形		(注4)
	鷲手/手根管症候群による障害		(注4)
眼科系	肩関節(右肩の屈曲)		(注4)
	視力障害		(注5)
耳鼻咽喉科系	聴力(聴音またはABRのどちらかを使用)		(注5)
	聴音		(注5)
	聴性脳幹反応(ABR)		(注5)
	中耳炎		(注5)
循環器系	扁桃腺肥大/アデノイド		(注5)
	扁桃腺肥大/アデノイド		(注5)
	僧帽弁逆流		(注6)
	大動脈弁逆流		(注6)
弁機能	心不全		(注6)
	不整脈		(注6)
心不全			
不整脈			
総得点			総合判定

検査時年齢または年月日	IQまたはDQ