

重症型ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植治療と酵素補充療法の中枢神経病変への効果についての検討

分担研究者： 田中あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学准教授）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の中枢神経障害に対する効果を造血幹細胞移植と酵素補充療法とで比較した。造血幹細胞移植群と酵素補充療法群のそれぞれの症例について発達年齢の経過を分析した。造血幹細胞移植群の症例においては、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められると結論した。

研究協力者 濱崎考史
大阪市立大学大学院医学研究科
発達小児医学講師

A．研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多いムコ多糖症病型であり、ムコ多糖症全体の 60%を占める。1980 年代より、日本では造血幹細胞移植（HSCT）による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。2007 年、日本においてムコ多糖症 II 型の酵素治療製剤が承認され、酵素補充療法（ERT）が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とし毎週の点滴治療が必要である。さらに、中枢神経障害に対する効果は示されていない。そこで、今までに HSCT が行われたムコ多糖症 II 型症例について臨床経過を調査し、ムコ多糖症 II 型に対する HSCT と ERT の中枢神経への効果を比較検討した。

B．研究方法

研究対象は、ムコ多糖症 II 型重症型の患者で HSCT あるいは ERT にて治療が行われている症例とした。

1990 年から 2013 年の期間においてムコ多糖症 II 型の診断で、51 名が HSCT を受けており、130 名が酵素補充療法を受けていた。う

ち、重症型で IQ/DQ の記載があった HSCT 群 22 例と ERT 群 24 例について IQ/DQ の経過を調査し、それぞれの治療を受けている患者群で経過を比較した。患者は、重症型のなかでも移植に至るまでの神経症状の進行度を基に、より軽症な Type C と重症な Type D（表 1）とに分けて検討した。Type C は Type D に比べ、より幅広い表現型を示していた。また、遺伝子変異からは、Type C はミスセンス変異をもつもの、Type D はナンセンス変異やフレームシフト変異、偽遺伝子組み換え変異とした。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

調査対象期間において 51 例の患者が 57 回の造血幹細胞移植治療を受けていた。うち 5 例（9%）が移植関連死を合併した。51 例中 14 例が軽症型、27 例が重症型と診断され、10 例は詳細が不明であった。IQ/DQ の記載があった重症型 22 例中、Type C は 7 例、Type D は 15 例であった。ERT 群の 24 例は、Type C は 11 例、Type D は 13 例であった。HSCT 群（図 1）と ERT 群（図 2）における発達年齢と歴年齢の散布図を示す。ERT 群では、6 才までをピークに退行を示しており、ERT は中枢神経障害に対しては効果がないことが確認

された。一方、HSCT群では、ERT群と比較し発達年齢と歴年齢の相関関係にバラつきが大きく、症例によっては効果が期待できることが示唆された。残念ながら、HSCT群では、低年齢では移植後わずかな期間しかテストされていない症例や、この中には移植後に死亡した症例や拒絶症例も存在し、長期の定期的なフォローアップがされていない症例が多かった。そこで、比較的 low age で HSCT を行い、長期間経過観察しえた Type C 5 例の経過を図 3 に示す。重症型でのこれまでに報告されている自然暦、ERT 群の発達の経過とは異なり、6 才以降も 5 例中 3 例が退行を認めず、年齢とともに発達していた。残りの 2 例の発達は停滞しているものの、急速な退行は認めなかった。Type D で比較的 low age で HSCT を行い、長期間経過観察しえたのは 1 例のみであり、Type D の ERT 群との経過と合わせて図 4 に示す。この症例では、ERT 群と同様、発達の停滞と退行を認めたものの、ERT 群と比較し、退行の始まる年齢を遅らせることができている印象がみとめられた。今回の解析症例中、同じ遺伝型の患者間で、比較的早期に HSCT もしくは ERT を行った症例があり、その発達年齢の経過を比較した(図 5)。長期間の観察において、ERT 症例では、発達の停滞と退行が進行するのに対し、HSCT 症例では発達年齢が緩徐ながら改善していることが確認できた。これらのデータから、HSCT では、長期的な神経学的予後の改善が期待できることが示唆された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。

D . 考察

今回の調査・解析により、ムコ多糖症 II 型重症型の患者の神経障害の長期予後があきらかとなった。残念ながら ERT では、中枢神経障害の効果は期待できず、ほぼ自然暦の経過を辿るものと考えられた。一方、HSCT 症例では、早期に移植しえた症例において、自然暦よりも発達年齢の改善、退行を遅らせる症例が観察された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。HSCT には、移植関連合併症のリスクがあるが、移植医療の進歩とともに合併症の

リスクは近年改善してきており、治療のリスクとベネフィットを十分に考慮しながらの判断が今後必要となると考えられた。

E . 結論

ムコ多糖症 II 型重症型において、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に造血幹細胞移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montatio AM, Yabe H, Tanaka A, Dung VC, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:94-109.
- 2) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:161-9. 1.
- 3) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol. Genet. Metab.* 2015;115:41-7.

2. 学会発表

- 1) 田中あけみ、濱崎考史、西垣五月、新宅治夫 成人ライソゾーム病：小児期に診断されフォローされないまま治療介入が遅れた 2 症例。第 118 回日本小児科学会学術集会 2015 年(大阪)
- 2) Takashi Hamazaki, Kazuyoshi Tomita,

Masaharu Nakaya, Arata Hamasaki, Daisuke Tachibana, Sadao Tokimasa, Akemi Tanaka, Shintaku Haruo. Successful Cord Blood Transplantation For Hurler Syndrome Patient With High-titer Neutorizing Antibody Against α -L-iduronidase. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

mucopolysaccharidosis type II severe form and the efficacy of enzyme replacement therapy or hematopoietic stem cell transplantation on cognitive function. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

3) Tanaka A, Hamazaki T Okuyama T, Sakai N, Kato K, Suzuki Y Yabe H, Kosuga M, Shinpo M, Ishige M, Kadono C, Kudo S, Sawada T, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S. Genotype of

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表 1 . ムコ多糖症 II 型の重症度分類

Type	遺伝型	発症	初発症状	知的障害	就学・就業
A : 軽症	ミスセンスやプライス異常など	学童期	関節拘縮	なし	高校以上も可能
B : 中等症	ミスセンス変異	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	ミスセンス変異	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	フレームシフト、偽遺伝子組換え	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

図 1 HSCT 群 (22 例) における発達年齢と歴年齢の散布図 図 2 ERT 群 (24 例) における発達年齢と歴年齢の散布図

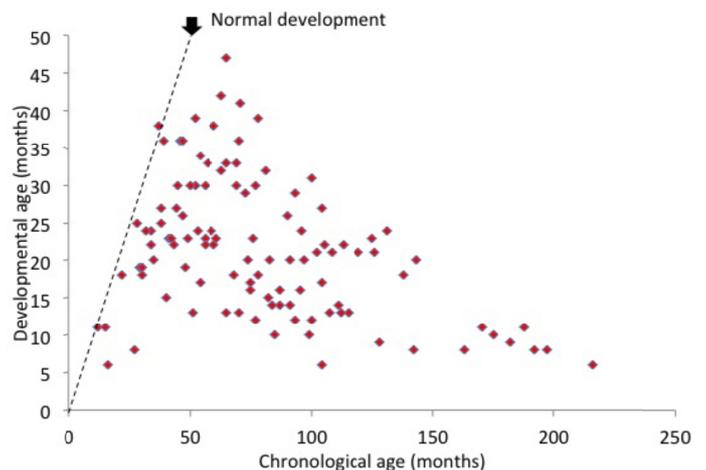
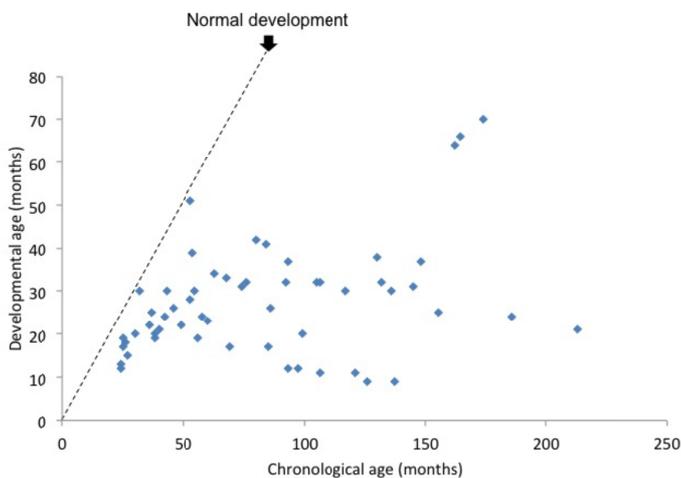


図3 Type C HSCT 症例における発達年齢の長期観察結果

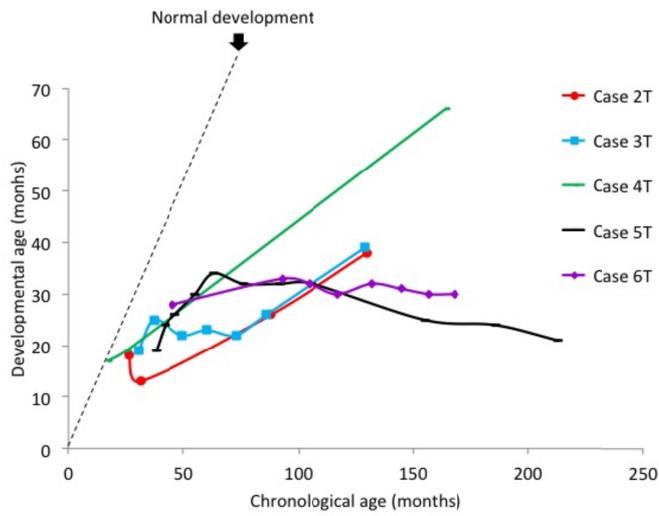


図4 Type D の HSCT 症例 (Case 7T) と ERT 群 (Case 5E, 6E, 7E) における発達年齢の長期観察結果

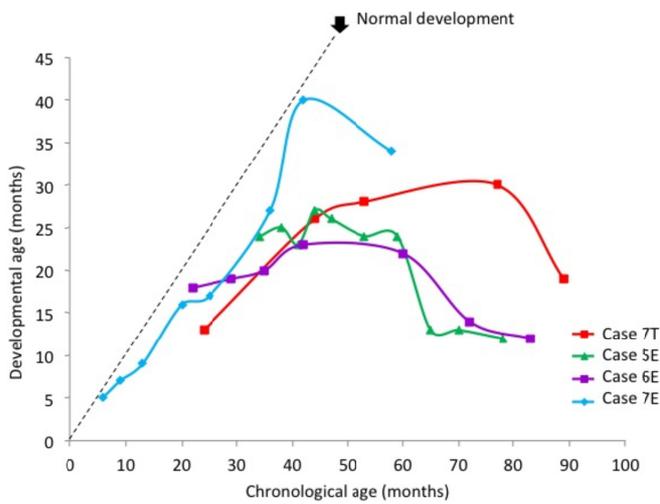


図5 Type C 同一遺伝子型(R468Q)での HSCT と ERT の発達年齢の長期観察結果

