

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

小児副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植の長期予後
治療前神経学的所見および MRI 異常と認知機能予後

分担研究者： 加我 牧子（東京都立東部療育センター院長）

研究要旨：造血幹細胞移植後5年以上経過し、認知機能の評価が可能であった小児副腎白質ジストロフィー症15症例につき治療前の神経症状の有無、MRI所見の有無と神経心理学的・神経生理学的評価を検討した。今回の検討では神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例で治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では異常は残存または改善した、すなわち基本的な認知機能は維持または改善することが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRI異常を否定できた3症例は、神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っており、早期診断、早期治療の有用性が改めて確認された。

研究協力者

軍司敦子 横浜国立大学大学院教育学研究科
特別支援教育専攻准教授

崎原ことえ 帝京大学医療技術学部臨床検査
学科講師

中村雅子 神尾記念病院人工聴覚室室長

稲垣真澄 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的障害研究部長

加藤俊一 東海大学細胞移植再生医療科

A. 研究目的 副腎白質ジストロフィー症（Adrenoleukodystrophy, ALD）における小児大脳型の自然歴は発症後数年以内に死に至ることが知られ、発症早期の造血幹細胞移植が現実的な唯一の治療法である。大部分が伴性劣性遺伝で、家族歴から新生児期にALDと診断され

る症例も出てきており、臨床所見、臨床検査の詳細な検討と経過の確認が重要である。私たちは、粗大な神経学的異常が明らかでなく、MRIにて脱髄病変が確認される前段階で神経心理学的検査に異常を生じる症例の存在を明らかにし、発症前の視覚誘発電位 VEP の高振幅や脳波における局在性徐波の存在を指摘してきた。

本年度は造血幹細胞移植後長期間にわたって観察できた症例について、神経心理学的・神経生理学的評価を行い、発症前の神経学的所見、MRI所見と移植前後の変化を認知機能を中心に比較することで、早期診断・早期治療の意義を検討したい。

B. 研究方法 厚生労働科学研究において神経心理学的ならびに神経生理学的評価のため

紹介され20歳未満で初診された小児副腎白質ジストロフィー症45例のうち、造血幹細胞移植実施後5年以上の経過が判明している症例を対象とした。各症例については粗大な神経学的所見のほかに神経心理学的・神経生理学的に認知機能を評価した。さらに治療前の神経学的所見およびMRI異常の有無と比較する。

(倫理面への配慮)

研究にかかわる内容について研究実施施設内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 対象は造血幹細胞移植後5年以上経過して現状を確認・評価できていた症例15例であった。評価時年齢は12歳0か月から31歳1か月、平均(±標準偏差)は19歳7か月(±4歳9か月)、骨髄移植年齢は9歳10か月(±4歳7か月)、観察期間は5年0か月から20年6か月で、平均9年7か月(±4年9か月)であった。

2) 家族歴が認められなかった症例は3例で、家族歴のあった12例のうち当該症例の診断により親族に患者あるいはヘテロ保因者が確認できた症例が各1例あった。

3) 15例のうち造血幹細胞移植後に紹介を受けた方が4名あり、当科初診時には軽度知的障害、中等度知的障害+下肢優位の両側四肢麻痺+視覚障害、知的障害+視覚認知障害+聴覚認知障害、中枢性視覚障害+知的障害がみられていた。

4) 当科初診時に未治療であった12例のうち神経心理学的検査、神経生理学的検査に明らかな異常を認めなかった症例は2例であり、10例はなんらかの異常が確認された。

5) 家族歴や副腎不全症状から神経学的には無症状のALD(発症前男児)と診断されていた症例が8例あったがMRIの変化をもって造血幹細胞移植に至った方が5名、MRIに所見が認められない状態で造血幹細胞移植を受けた方は3名

であった。

6) 診断施設における初診時にすでに神経学的症状が明らかであった6症例のうち造血幹細胞移植後、疾患の進行停止と発達に伴う改善と考えられる所見が得られた方が1例あった。この症例は治療後10年をすぎて足底の知覚低下から始まる副腎白質ミエロパチーを発症した。

また2症例の症状は治療後、やや進行し治療前の中枢性聴覚障害に加えて中枢性視覚障害や空間的オリエンテーションの障害、着衣失行など高次脳機能障害が認められた例、中枢性視覚障害の悪化と痙攣発作の出現がみられたものの、いずれも発達に伴うと思われる改善もゆっくりみられた例があった。

また3例は重度の知的障害・運動機能障害を伴う重症心身障害となりこのうち1例は、治療後10年経過後、他合併症のため死去された。

7) ALD診断時に診断施設で神経症状がないと考えられていた7例では、術後も認知機能は保たれていた。ただし術前に神経心理学的検査、神経生理学的検査ともに明らかな異常を認めなかった症例は1例であり、他の6例では術後の観察時にも変化は基本的に残存するものの、明らかな悪化はなくむしろ改善がみられるものが多かった。ただし1例では斜視の進行と痙攣発作がみられ、なお詳細な経過観察が必要である。

8) 治療前にMRIに異常がなかった3症例については2例で神経心理学的・生理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っている。

D. 考察

ALDに対する造血幹細胞移植治療は1990年代から先覚者により先駆的に行われ、治療法の絶え間ない工夫、改善の結果、昨今では治療後の著しい改善がみられるようになった。

ALDの造血幹細胞移植は、自然歴と比較して明らかに優れた効果が得られている。発症前男児の神経心理学的、神経生理学的評価により明らかな異常所見が高率に得られているが、治療後は維持または改善を示す。

家族内の発症の経験から、病型や発症時期は不明なものの、未発症男児が診断できるようになり、早期治療への可能性も増してきている。現在の治療指針に従うとMRIに異常所見が出現するのを待ってはじめて治療が行われることが原則になっている。しかしながら今回の検討では神経所見が発症してないとされて紹介を受けた児にも、神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例でも治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。

とはいえ、発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では、発症前の検査所見の症状はあっても、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。

また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRIに異常がなかったと確信できる3症例については神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活を送り、社会人として期待される職業生活を送っている。

従来から想定される通り、粗大な神経症状発症前、特にMRIに変化がみられない時点での早期治療の効果は著しいものといえる。

ただし、特筆すべき症例としては、治療後10年をすぎて足底の知覚低下から始まる副腎白質ミエロパチーを発症した症例があったことである。この例は全般的な認知機能の低下は見られず、小児大脳型ALDに対して造血幹細胞移植が有用であった例であり、小児大脳型と副腎白質ミエロパチーの発症機序は異なるものであ

ることを示唆している。現在、副腎白質ミエロパチーに治療として、造血幹細胞移植は選択されていないと思われるが、この二つのタイプのALDの治療を考察するにあたって重要な視点と考える。

E. 結論

造血幹細胞移植後5年以上経過し、認知機能の評価が可能であった小児副腎白質ジストロフィー症15症例につき治療前の粗大な神経学的症状、MRI所見と神経心理学的・神経生理学的評価を検討した。今回の検討では神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例でも治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。とはいえ、発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では発症前の検査所見の症状は残ったとしても、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRIに異常がなかった3症例については神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っており、早期診断、早期治療の有用性が改めて確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 山崎広子、北洋輔、小林朋佳、加我牧子、稲垣真澄．視覚誘発電位を用いた緑内障・高眼圧症の大細胞系機能評価．臨床神経生理学 2016;44(1):11-19.
2. 山本晃子、井手秀平、岩崎裕治、加我牧子、有馬正高．遷延する paroxysmal

sympathetic hyperactivity を呈した小児例 . 脳と発達 2016;48:127-31.

3. 山崎広子、柴玉珠、関根久恵、岩渕一馬、稲垣真澄、加我牧子 . 臨床報告 国府台病院眼科における知的障害者 専門外来：開設後 10 年の状況 . 臨眼 2016;70(10):1565-70.
4. Suzuki K, Kita Y, Kaga M, Takehara K, Misago C, Inagaki M. The Association between Children's Behavior and Parenting of Caregivers: A Longitudinal Study in Japan. *Frontiers in Public Health* 2016;4:17. doi: 10.3389/fpubh.2016.00017.
5. 加我牧子. 知的障害. 社会福祉学習双書編集委員会編：社会福祉学習双書 2016 第 14 巻 社会福祉法人全国社会福祉協議会 東京, 2016;14:132-35.
6. 加我牧子、森山花鈴：自殺に関する概況と子どもの自殺をめぐって 希死年慮のある子どもの小児神経科外来での対応の経験を含めて . 社会と倫理 2016;31:133-46.

2. 学会発表

1. Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Sakihara K, Inagaki M, Suzuki M.
Forty nine-years follow-up of a patient with Landau-kleffner syndrome.
14th International Child Neurology Congress 2016 at Amsterdam RAI Convention Center in Amsterdam, the Netherlands May, 2016 (Amsterdam, Netherlands)
2. Kaga M, Inagaki M, Oana S. Evaluation of the cognitive function in the middle aged Down syndrome with severe intellectual disabilities.

2016 IASSIDD 15th World Congress.
August, 2016 (Melbourne, Australia)

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