

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

小児副腎白質ジストロフィー症に対する新生児スクリーニング等の超早期診断法開発に関する研究  
親族の発症を契機に発症前診断を受け、  
造血幹細胞移植を受けた症例の長期予後について—

研究分担者 加我 牧子

東京都立東部療育センター 院長

研究要旨

親族の小児副腎白質ジストロフィー症（adrenoleukodystrophy, ALD）発症を契機に診断された15例のALD症例のうちMRI病変が確認された後HSCTを行った6症例と、MRI病変出現前に治療を行った9症例の長期予後について検討した。病変出現後治療した6例のうち3例は治療待機中に症状が進行し、術後に軽度知的障害を生じた。MRI病変出現前に神経心理学的、神経生理学的異常を検出した症例が多かった。病変の出現以前に治療を受けた1例は拒絶反応、重症感染等で術後死去され、その他の症例で術後機能低下を見た例はなかった。

ALDにおけるMRSの意義について詳しい検討が必要であり、MRI病変の出現以前の治療についても積極的に勧めてもよいかどうかについても検討する必要がある。

遺伝子変異のタイプでは予測できないALD発症前の病型を明らかにするための研究が必要である。安全で臨床例への積極的な応用が可能な遺伝子治療の研究も必要である。

A. 研究目的

小児副腎白質ジストロフィー症(c-ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による伴性潜性の遺伝性代謝変性疾患であり、遺伝子治療の成功例の報告以降、治療効果への期待が増してきたとはいえ、広範な臨床応用にはまだ道半ばであり、現在の時点で現実的な唯一の治療法は血液幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)のみという状況が続いている。現時点でALDは極長鎖脂肪酸(very long chain fatty acid, VLCFA)高値で診断され、遺伝子変異の存在で確定されるが、臨床病型や発症年齢は特定できないという臨床診断の限界が解決されていない。その中でVLCFAに由来する物質をターゲットとした新生児スクリーニングが米国ニューヨーク州など一部で開始され、本邦でも本研究班を中心に実施に

向けて研究が始められている。このスクリーニングの結果、今後超早期に診断されるALD児が増加することが想定され、ごく近い将来、現在早期に診断される小児の数をはるかにうまわる児に対してALD診断後の対応が喫緊の課題となることはまちがいない。現在は早期に診断されたALD児の臨床場面でのフォローアップに際して、神経心理学的検査、神経生理学的検査を補助診断としてはいるものの、原則としてはMRI病変の確認を待ってHSCTが行われているのが現状である。そこで、家族歴の存在から早期に診断され、フォローアップされてきたc-ALD児でMRI病変の出現後HSCTを受けた症例と、さまざまな条件下で通常のMRI病変の異常が出現する前にHSCT治療を受けた症例の長期予後について検討したいと考えて研究を行った。

## B. 研究方法

2001年1月から2018年12月までの18年間に、HSCT治療前後の神経心理学的評価、神経生理学的評価のため分担研究者の外来に紹介受診されたALD児のうち、主治医の経過観察中にMRI病変の出現を確認してHSCTを受けた6名と、通常のMRI検査では異常が確認されないうちに治療を受けた9名について神経学的所見、神経心理学的所見、神経生理学的所見、予後を検討することにした。対象症例は初診時20歳以下の48例のうち、親族のALD発症を契機に極長鎖脂肪酸（VLVFA）の測定、さらに多くはABCD1遺伝子変異が確認さ

## C. 結果

MRI発症が確認されたあとにHSCT治療を受けた6例はいずれも粗大な運動機能障害はないが軽度ないし中等度の知的障害が3名に認められた。また知的に高い3症例のうち1例にてんかん発作を発症し、原因不明の斜視が進行している。通常のMRIに異常が確認できない段階でHCTを実施された9症例のうち2例はMRSに異常が指摘された。またこの2例のうち1例は治療自体は成功したものの、術後の拒絶反応と重症感染のため

## D. 考察

白血病など血液疾患におけるHSCTの治療経験に加えて、ムコ多糖症やALDへの神経代謝変性疾患への治療経験を重ねたHematologistsの献身的な努力の結果、ALDにおいても本治療による重大な副作用の頻度は著明に減少してきた。しかし治療関連死は起こりうる課題であり、多少古い症例ではあるが、残念ながら今回の対象例にも治療関連の病態でなくなられた方があった。拒絶反応、痙攣発症、重症感染症など命を脅かす可能性のある副作用は根絶されているわけではなく、さら

れて東海大学、新潟大学、秋田大学、慶応大学等の医療機関でALDの診断を受け、評価のため受診された方々で、初診時年齢は2歳から15歳、HSCTを受けたあと来院された症例が3名、治療前の症例が12名であった。

（倫理的配慮）

治療の時期や治療方針、検査に関わる判断や実行の内容については各施設の主治医が対象者に十分な説明の上、本人あるいは代諾者の同意のもとに実施された。研究にかかわる内容については研究実施施設内倫理委員会の承認を得た。

逝去された。他の1例のその後の経過は良好であった。また初診時から知的障害が2名に見られたが、術後に知的機能、運動機能の悪化は見られなかった。この9例のうちWechsler系の知能検査で言語性IQと動作性IQのギャップが見られた症例が4例、working memoryの低下があった症例が1例、視覚誘発電位の振幅増大が確認された症例が6例あった（重複あり）。死去された例を除いて術後に知的機能、運動機能が悪化した症例は認められなかった。

家族歴があってもALDの臨床型が特定できないこともあり早期診断早期治療が必須の疾患でありながらHSCTの治療の適応は、MRI病変が確認されたからということが共通認識とされている。この条件での早期治療を行えた症例について、長期的な治療予後を明らかにしたいと考えて研究を行うところ、MRI所見確認後できるだけ早期に治療できた症例6例のうち3例で軽度知的障害が生じていた。とくに症例AおよびBは当初知的にかなり高いレベルであったと推定されるのはきわめて残念な事態と考えざるを得ない。もちろんこの

疾患の自然経過を考えるとときわめて幸運なことといえなくもないが、MRI 発症を確認するまでのギャップや、診断後にすぐに HSCT を行えない場合も多々あると思われる、MRI 発症を待つことが正しいのか悩ましい点が多い。一方 MRI の異常出現前に治療を行った 9 症例では術前に神経心理学的、神経生理学的異常所見を示した症例が多だけでなく、なくなられた 1 症例を除いて術前より機能が悪化していた症例はなかった。ALD の病型分布を考えるとこの 9 例の少なくとも何例かは小児大脳型であった可能性もあるとすれば、MRI の異常出現前の治療も考える価値がある可能性もある。

近い将来、ALD の新生児スクリーニングの導入により、診断時期がいちだんと早まることは十分ありうることであり治療時期と方法についての議論もより必要になると思われる。また遺伝子治療が安全かつ社会経済的にも合理的なレベルで行えるようになれば、新生児スクリーニングにより極早期に診断できた児と家族の福音になることはまちがいない。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

#### 研究協力者

軍司敦子 崎原ことえ 中村雅子 稲垣真澄

#### E. 結論

親族の ALD 発症を契機に診断された 15 例の ALD 症例のうち MRI 病変が確認された後 HSCT を行った 6 症例と、MRI 病変出現前に治療を行った 9 症例の長期予後について検討した。病変出現後治療した 6 例のうち 3 例は術後に軽度知的障害を生じた。MRI 病変出現前に神経心理学的、神経生理学的異常を検出しえる症例が多かった。病変の出現以前に治療を受けた 1 例は拒絶反応、重症感染等で術後死去された。その他の症例で術後機能低下を見た例はなかった。

MRI が正常で MRS の異常を示した 2 症例があったことから MRS の意義についての検討が必要である。

MRI 病変の出現以前の治療の実施の可否についても検討する必要がある。ALD の診断に際しては発症前の病型を明らかにするための研究が必要である。安全で応用可能な遺伝子治療の研究を進める必要がある。

表 対象例の概要

症例	年齢	当院初診時年齢	初診時移植後期間	初診時or移植前時臨床症状・検査所見	初診時Wechsler系知能検査(F/V/P)	ALD診断時年齢	移植前MRI病変	骨髄移植時年齢	移植後MRI	最終観察時
MRI発症後血液幹細胞移植症例										
A	33y	15y	4y8m	知能高かったと思われる。診断後算数や計算が苦手に	74/81/71	兄ALD	9y8m 前頭優位	10y6m	前頭部病変と萎縮	32y 境界注意障害
B	22y	5y	1y2m	知能高かったと思われる。	65/56/82	3y6m いとこALD	5y 脳梁膨大部～両側側脳室周囲	5y3m	後頭部側頭葉脳室周囲病変	9歳 知的障害 V48 P40
C	24y	7y	移植前	所見なし	97/94/101	3y 兄ALD	6y10m 後頭優位狭範囲	7y8m	後頭葉	10y 軽度 VIQ71, PIQ4
D	19y	12y	移植前	所見なし 検査上視覚認知不良	89/92/87	12y1m いとこALD	12y3m 後頭葉基底核僅	13y10m	著変なし	18y 通常の WAISCIII PIQ: 80 FIQ
E	18y	6y	移植前	所見なし	124/118/125	兄ALD	脳室周囲Loes 1点	7y4m	所見なし	高校生 通 WISC
F	14y	4y	移植前	下肢腱反射軽度亢進 VEP振幅増大	113/133/128	4y 兄ALD	3y9m 脳梁	5y1m	脳梁不変	中学生 優行 てんか
MRI未発症で血液幹細胞移植										
G	26y	9y	移植後4y	所見なし	93/99/89	祖母AMN他ALDAMN 1y VLCFA	所見なし	5y4m	所見なし	10y 通常の
H	9y	4y	移植前	知的障害 VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	62/77/60	叔父ALD VLCFA	所見なし	5y8m	所見なし	9y 易疲 WISC-III F5 覚認知が全
I	20y0m	11y	移植前	副腎機能低下症 対光反射sluggish VIQ-PIQgap	88/95/82	11y副腎機能低下症でALDの診断弟ALD	MRS異常	13y3mで死去	所見なし	13yで逝去
J	18y	8y	移植前	副腎機能低下症 色素沈着 VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	93/106/89	8y 副腎不全 VLCFA 兄ALD	MRS異常	12y1m	所見なし	13歳 通 VIQPIQの差 校運動部で
K	20y	10	移植前	VEP振幅増大	86/79/97	いとこALD 副腎不全	所見なし	生着率100% 12y11m	所見なし	19歳 通常
L	25y	14y	移植前	下肢深部腱反射亢進(左右差) Working memory低下	99/96/103	いとこALD	所見なし	16y5m	所見なし	24y 通常人
M	11y	5y	移植前	VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	102/93/113	5y 兄ALD	所見なし	5y10m	所見なし	9y 小学生
N	9y	3y	移植前	VEP振幅増大	102/105/103	3y 兄ALD	所見なし	5y9m	所見なし	8y 小学生
O	5y	2y	移植前	知的障害 VEP振幅増大	K式発達検査 DQ73 ビネー60	5y 兄ALD	知的障害	2y2m	所見なし	4y 知的障