

厚生労働科学補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担研究報告書）

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

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に関する研究

骨髄移植後20年以上経過観察を行なえた小児副腎白質ジストロフィー症例の予後より

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

BMT後20年以上の経過観察を行なえたALD2症例の長期予後をもとに、HSCTの意義があらためて確認された。しかしより早期の治療の臨床的意義もすでに確立しており、新生児スクリーニングが臨床に導入された場合、発症病型は不明のままALDであることが判明した児と不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのか、また極早期の遺伝子治療導入への期待など重大な課題があり、解決に向けた取り組みが必要である。

A. 研究目的

小児副腎白質ジストロフィー症(Adrenoleukodystrophy, ALD)への遺伝子治療の治験の報告が出版されるようになり、根本的治療への期待は高まっているが、現時点では現実的な発症初期の治療としては骨髄移植(Bone marrow transplantation, BMT)を含む血液幹細胞治療(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)のみが唯一の治療法になっている。

本邦におけるALD治療の黎明期に先駆的治療を受け20年以上経過観察を行なえている症例について病歴と、現在の生活の質(Quality of life, QOL)を調査し、新生児マススクリーニング、遺伝子治療の課題を明らかにする。

B. 研究方法

ALD児の治療前後の評価のため、神経心理学的・神経生理学的評価を目的に各主治医から紹介を受けた50症例のALD児の中から、BMT治療後20年以上の経過観察を行なえている2症例につき病歴調査に加え、Kid-&Kiddo-KINDL子どもアンケート、WHOQOL26を用いたQOL尺度を含めて現状の臨床評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究について所属施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

症例Aは現在30代前半。利発な少年であったが、兄がALDの診断を受けたことを契機に血液検査で診断された。6歳頃から計算力の低下を示し、MRIに軽度の脱髄所見が確認され、10歳時BMT施行。MRI上の主要病変は前頭部であった。症例Aはものずかな青年であり、軽度の知的障害(WAIS-IIIでFull IQ 64, VIQ59, PIQ76)と注意障害がみられ、高校卒業後、給食を提供する会社に毎日勤務している。

症例Bは現在20代後半。家族歴はなく、6歳から1カ月に一回程度、頭痛、嘔吐、3か月後から失見当識、視力障害が出現し、MRI検査を受けた。ALDと診断されてBMT施行時の年齢は6歳、MRI上の主

要病変は後頭部であった。症例Bは明るくフレンドリーな性格であり、重度の知的障害(田中ビネー知能検査で5歳レベル)、中枢性視覚障害、下肢を主とする痙性麻痺に加えてadrenomyeloneuropathyによる進行性運動機能障害を呈している。毎日、通所福祉施設でビーズ製作などの軽作業に従事している。

両症例のBMTのドナーはいずれもそれぞれの妹で、症例AについてはHLAのDR抗原のみ不一致、症例BはHLAが一致していた。(いずれも後日の検査で非保因者と判明した)であった。両症例および保護者に対してQOLを評価したところ、症例A、BともQOLは良好ということであったが、保護者については症例A、Bともに身体面への心配があると回答された。

D. 考察

両症例ともに当時最先端の治療を受けることができ、ALDの自然歴と比較して破格の良好な予後を得ることができた。両症例ともに現在、成人となり安定した暮らしを営んでいるが、神経症状の発現とMRI発症後に治療を受けており、発症前と比較すると知的機能の低下を示したほか、その他の後遺症状を有している。QOLについて両親は健康状態の心配が続いていることを示していたが、幸い、当事者の生活の満足度は高い。現在、家族歴などから臨床的に未発症の症例が診断される機会がふえているが小児大脳型ALDの未発症例については、HSCT治療は平成26年度厚生労働科学研究(主任研究者 加藤俊一)において、原則として「MRIで軽微な異常が認められた段階ですみやかに移植の準備をすることが望ましい」とされている。現在多くの施設ではこの原則のもとに移植を行っている。しかしMRI病変の確認の前に神経心理学的・神経生理学的異常を確認できることは既に報告されていること、臨床上的進行が急速な症例が存在すること、軽微な病変確認中にドナーを決定し準備をすることがしばしば困難であることを考慮すると治療時期の決定に際してよりフレキシブルな対応も求められる。また新生児スクリーニングの導入が決定された場合発症病型は不明のままALD検査が陽性であることが判明した児と

不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのかなど重大な課題を抱えている。現在までHSCTを実施してきた先駆的hematologistsの努力で移植の安全性は当初をはるかに上回っているが、将来ともにリスクゼロの治療はありえない。また遺伝子治療は原理的には直接的治療の可能性を期待したい方法であり、臨床応用には時間がかかることが想定されるもの、診断後まもなくの安全で効果的な治療法として確立されることを期待したい。

E. 結論

BMT後20年以上の経過観察を行なえたALD2症例の現状をもとに、臨床症状出現、MRI出現後の早期においてもHSCTの意義が確認された。しかしより早期の治療の意義も確立しており、新生児スクリーニングが臨床に導入された場合、発症病型は不明のままALDであることが判明した児と不安を抱えた保護者に脱落のない長期経過観察をどう実施するのか、また極早期の遺伝子治療の導入への期待など重大な課題があり、解決に向けた取り組みが必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 18(2019)1-6.
2. Obara T, Ishikuro M, Tamiya G, Ueki M, Ymanaka C, Mizuno S, Kikuya M, Metoki H, Matsubara H, Nagai M, Kobayashi T, Kamiyama M, Watanabe M, Kakuta K, Ouchi M, Kurihara A, Fukuchi N, Yasuhara A, Inagaki M, Kaga M, Kure S & Kuriyama S. Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. *SCIENTIFIC REPORTS* (2018)8:14840

DOI:10.1038/s41598-018-33110-w.

3. Arai Y, Iwasaki Y, Suzuki T, Ide S, Kaga M. Elimination of amyloid precursor protein in senile plaques in the brain of a patient with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. *Brain Dev* 41:106-110, 2019 .
4. 加我牧子. 小児副腎白質ジストロフィー Adrenoleukodystrophy (ALD). 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価. 技術情報協会 東京, 2018;472-6.

2. 学会発表

1. Suzuki T, Yamamoto A, Kaga M. Epilepsy in children with neurodevelopmental disorder at a rural hospital in Japan. 13th European Congress on Epileptology, August, 2018 (Vienna)
2. Kaga M, Sakihara K, Gunji A, Nakamura M, Inagaki M. Prognosis after Hematopoietic Stem cell Transplantation (HSCT) in Patients with Adrenoleukodystrophy (ALD) Diagnosed before The Clinical onset of the Disease. European Academy of Pediatric Society (EAPS 2018), 2018年10月 (Paris, France))
3. Kaga M, Sakihara K, Gunji A, Nakamura M, Inagaki M, Kato S. Cognitive function in 15 patients with adrenoleukodystrophy (ALD) after 5 to 20 years of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). European Pediatric Neurology Society (EPNS2017), 2017年7月 (Lyon, France)
4. 加我牧子, 軍司敦子, 崎原ことえ, 中村雅子, 古島わかな, 稲垣真澄. 聴覚失認で発症した副腎白質ジストロフィー症(ALD)児における系統的神経生理学的評価の重要性. 第48回日本臨床神経生理学会学術集会 2018年11月(東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

加藤俊一 軍司敦子 崎原ことえ 中村雅子
稲垣真澄