

## 分担研究課題名：副腎白質ジストロフィー スクリーニング体制の構築

研究分担者：下澤 伸行（東海国立大学機構岐阜大学高等研究院・特任教授）

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）の男性患者では18歳までに35-40%が脳型を発症し、数年で寝たきりになることが多い。臨床症状の出現前に脳MRI異常が出現することより、発症前に診断して適切な時期に造血幹細胞移植を受けることで予後の改善から発症予防が期待される。そのため欧米では既に新生児スクリーニング（NBS）が導入され、発症阻止の成果も報告されている。ALDのNBSを我が国に導入するためには陽性者の正確な診断と診断患者のフォローアップから確実に治療に繋げる診断治療体制を全国に均てん化することが不可欠である。今年度は岐阜大学で拠点化された診断体制と標準化された治療指針を全国に提供する取組みを継続するとともに抽出されたエビデンスをもとに課題を解決して更なる改善を進めた。その結果、令和6年度までに全国19県でALDのNBS検査が導入されており、さらに各自治体に普及することにより難病患者の発症予防へのパラダイムシフトから多くのALD患者が救われることを期待したい。

### 研究協力者

高島 茂雄（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・准教授）  
豊吉 佳代子（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・研究支援員）  
大場 亜希子（岐阜大学医学部附属病院・技術補佐員）

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー（ALD）男性患者において重篤な症状をきたす脳型と副腎不全の発症を阻止するために岐阜大学におけるALD&ペルオキシソーム病診断拠点による陽性者の精密診断体制と標準化された診断患者の治療フォローアップ体制を各都道府県に普及して地域間格差を解消し、全国的な新生児スクリーニング（NBS）の実現を図ることを目的とする。

### B. 研究方法

#### ① ALD 新生児スクリーニング陽性者の全国診断支援体制の構築

分担者は既に岐阜大学において発症後のALD診断システムを設立し、長年に渡り全国都道府

県の医療機関に対して診断結果を迅速に提供している。さらに衛生検査所の登録も取得して保険診療での診断支援も可能にしている。本研究では各都道府県におけるALD\_NBS陽性者に対して、ガスクロマトグラフ質量分析（GCMS）による血中極長鎖脂肪酸検査とALDの病因であるABCD1遺伝子検査を行い、精密診断結果を迅速に提供する。また同定されたレアバリエントに対しては国際的に共有されているALDバリエントデータベースや岐阜大学における280以上のALD日本人家系のバリエント情報にGenoox Franklinなどクラウドベースによるバリエント解釈のプラットフォームを用いて評価し、極長鎖脂肪酸結果とともに提供している。さらにALDが否定された陽性者に対してもペルオキシソーム代謝産物の解析を行い、ALD以外のペルオキシソーム病の可能性を検討し、候補病因遺伝子解析による診断に繋げる。また診断患者の遺伝カウンセリング後の家系内診断にも対応し、さらなる発症前患者の発見に繋げる。

#### ② ALD 診断患者のフォローアップと治療体制の構築

病的バリエントが確認されて発症前患者と確定した男性患者に対しては厚生労働省難治性疾患政策研究事業にて作成中の副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインに掲載予定の「発症前男性患者のフォローアップ指針」を提供し、国内外で標準化された指針に沿ったフォローを推奨して治療、発症予防介入を行う。具体的には各自治体の診断治療施設、またはALD発症前患者の対応可能な医療機関を紹介し、小児神経、小児内分泌、移植の各専門医が連携して副腎不全に対しては定期的な副腎機能検査、大脳型に対しては定期的な脳MRI検査と神経学的診察を行い、それぞれ検査異常を確認した段階で治療を行い、臨床症状の発現を阻止する。大脳型に対する造血幹細胞移植に関しては全国移植拠点病院ネットワークを構築して準緊急的な移植も可能にしている。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに診断研究を進めている。

## C. 研究結果

### ① ALD新生児スクリーニングの全国導入状況

自治体レベルでは令和3年4月より岐阜県が男児のみ、愛知県と宮崎県が男女で開始し、その後、島根県、石川県、三重県、宮城県、福井県、山形県、秋田県、福島県、岩手県、青森県、富山県、奈良県、熊本県、群馬県、栃木県、沖縄県で男児のみのスクリーニングが開始され、今年度までに全国19県で導入されている。また愛知県では令和5年度より男児のみを対象にしている。

### ② ALD陽性者診断解析後のフォローアップ

#### 1) 極長鎖脂肪酸の明らかな増加にABCD1遺伝子の病的バリエントが検出された場合：

発症前男性患者として診断結果とともに治療・フォローアップ指針を提供している。

#### 2) 極長鎖脂肪酸の増加にABCD1遺伝子に病的意義不明なバリエント (Variant of uncertain significance: VUS) が検出された場合：

基本的には発症前男性患者に準じて

フォローアップの必要性を提示するとともに極長鎖脂肪酸値による病原性の評価と継続した極長鎖脂肪酸検査の必要性を伝えている。VUSと考えられる例では明らかに増加している例も一部に見られるものの(患者報告はないもののpathogenicの可能性が高い)、全体としてはALD男性患者に比べると低い傾向にある。ご家族の不安に寄り添いながら極長鎖脂肪酸値も提示して主治医とともにきめ細やかに対応している。その中でVUSを有する男児では経過観察中に血中極長鎖脂肪酸の変動が見られることがあり、臨床的にALDと診断された全ての男性患者は血漿極長鎖脂肪酸レベルは増加すると考えられていることから、経過中に極長鎖脂肪酸が正常域になればbenignと判定され、フォローが中止される可能性もある。

#### 3) 極長鎖脂肪酸の増加を認めABCD1遺伝子にレアバリエントが検出されない場合：

極長鎖脂肪酸以外のペルオキシソーム代謝産物であるフィタン酸とプラスマローゲンも測定してALD以外にβ酸化系に異常をきたすペルオキシソーム病の鑑別を検討している。プラスマローゲンの低下を認めればZellweger症候群などのペルオキシソーム形成異常症、プラスマローゲンが正常でフィタン酸の異常を認めれば二頭酵素欠損症が考えられる。出生時にすでに発症している可能性もあるが、その場合には診断オデッセイが避けられ迅速な診断から医療費の削減に繋がる。確定診断はかずさ遺伝子検査室にて複数の候補遺伝子のパネル検査が保険診療で可能である。さらに児のペルオキシソームβ酸化機能の未熟性も要因として考えられるため、継続した再検査も必要になる。

#### 4) 極長鎖脂肪酸の増加を認めずABCD1遺伝子にもレアバリエントが検出されない場合：

基本的にはフォロー中止を検討する。さらに全体の陽性率や精密検査の結果も反映して偽陽性を減らすためのスクリーニング検査のカットオフ値の再設定も検討する。

#### D. 考察

ALD 男性患者が新生児スクリーニングにより発症前に診断されて綿密なフォローアップと適切な時期での治療により恩恵を受けることは先行する海外からの多くの報告により明らかにされている。一方、成人では大脳型の発症頻度が小児、思春期に比べて低く、さらに大脳型発症前に副腎不全や脊髄症が先行することがあるため、その際に的確に ALD と診断して大脳型発症に備えることが重要になる。ただ成人領域でも大脳型で初発することがあり、そのような症例では認知症や精神疾患として適切な診療が受けられていないケースも存在している。

国内での ALD の新生児スクリーニングは現在、保護者に説明、同意を得た上で有償でのオプションスクリーニングとして自治体レベルで広がりつつある。その継続性や将来に向けての公費負担を検討するためには現行のオプションスクリーニングから得られるエビデンスを共有して課題とその対策を明らかにしながら小児科以外の診療領域や患者会、遺伝医学に社会医学、医療経済など幅広い分野での論理的な議論が望まれる。その際には現在、ことも家庭庁により行われている 2 疾患を対象にした実証事業に加えてライソゾーム病や ALD、現行の公的スクリーニング対象疾患も包括した議論が必要になると思われる。

ALD では発症病態も含めて解明されていないことが多く、今後、多くの発症前患者が長期に渡りフォローされることより新たな知見が得られ、予後予測法の開発、大脳型発症モデルの作成から大脳型の病態解明、新たな治療法の開発へ繋がることが期待される。

#### E. 結論

発症前に診断しても個々の予後予測が難しい副腎白質ジストロフィー男性患者を新生児期にスクリーニングする意義については、男性患者全体の 40% 近くが 18 歳までに発症して悲惨な経過を辿る大脳型と 80% 以上の患者が発症する副腎不全に対して発症前に診断することにより綿密なフォローから適切な時期に治療が開始されて恩恵を受ける可能性が高いことが挙げられる。また VUS についても国

内外のエビデンスを共有することにより、benign/ pathogenic への再分類が進み、より明確なフォローに繋がることが期待される。

令和 7 年度からは福岡県をはじめ、さらに多くの自治体で導入が検討されており、本研究事業により 1 人でも多くの難病患者が救われることを期待したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Konomura K, Numakura C, Nakamura-Utsunomiya A, Hoshino E, Tajima G, Kobayashi H, Nakamura K, Shimozawa N, Bo R, Shiroiwa T, Shigematsu Y, Fukuda T. Health-related quality of life and caregiver burden of pediatric patients with inborn errors of metabolism in Japan using EQ-5D-Y, PedsQL, and J-ZBI. Qual Life Res. 2024; 33(12): 3323-3333.
- 2) 下澤伸行. ペルオキシソーム病 副腎白質ジストロフィーを中心に. 医学のあゆみ 288 (9) 成人診療医に知ってもらいたい小児神経疾患診療のポイント. 794-799. 2024
- 3) 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 産婦人科の実際 73 (7) 特集 産婦人科医が知っておくべき新生児マススクリーニング. 735-741. 2024
- 4) 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィーの現状と課題. 医学のあゆみ 290 (11) 拡大新生児スクリーニング検査の成果と展望. 995-1000. 2024
- 5) 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 脳神経内科診断ハンドブック改訂 2 版 2024 下畑亨良編 中外医学社. 東京. 535-539

##### 2. 学会発表

- 1) 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー 新生児スクリーニング導入に向けた国内診断拠点の確立. 第 127 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 5: 拡大新生児スクリーニング 現状と課題, 福岡市, 2024. 4. 19

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当案件なし