

A. 造血幹細胞移植ガイドライン案

I. 適応

1. 発症後のALD

幼児期から学童期に発症した大脳型ALDではできるだけ早い移植が必要となる。MRIにて側頭後頭葉主体の白質病変の症例ではとくに進行が早いので、診断後速やかに造血幹細胞移植のための準備を開始することが望まれる。

2. 発症前のALD

同胞発症例などで診断された「ALD発症の可能性のある症例」では、定期的な診察と検査（MRI、視力・視野、IQなど）により、①MRIで脱髄所見を認め、②IQ低下、視覚障害、聴覚障害、精神・行動異常などのいずれか、を認めれば移植の適応がある。IQは80以上あることが望ましい。

II. ドナーならびに移植細胞源の選択

同種造血幹細胞移植におけるドナーは患者とのHLA適合性（DNAレベル）と保因者であるかどうか、移植までの時間的余裕があるかどうかなどを考慮して選択される。

家族（両親と同胞）のHLAタイピングと保因者診断を行いながら、まず家族内にドナー候補者が存在するかどうかを検索する。家族内に適切なドナー候補者が存在せず、移植までに時間的余裕がある場合には骨髄バンクからHLA遺伝子型一致非血縁者を、時間的余裕がない場合には臍帯血バンクからHLA遺伝子型一致または部分一致非血縁者をドナーとして選択する。

時間的余裕を考慮しない場合のドナーとしての概ねの優先順位は、①>②≒③≧④>⑤とすることができる。

なお、移植細胞源として骨髄の代わりに末梢血幹細胞を選択することは可能であるが、10歳未満の小児ドナーへのG-CSF投与の安全性が確立していないことから、現時点では骨髄を移植することが一般的である。

また、特殊な事例として同胞からの臍帯血移植を考慮する場合には、その同胞が遺伝子解析等で変異がないことを確認しておく必要がある。

- ① H L A遺伝子型一致同胞（非保因者）骨髄ドナー
- ② H L A遺伝子型一致同胞（保因者）骨髄ドナー
- ③ H L A遺伝子型一致非血縁者骨髄ドナー
- ④ H L A遺伝子型部分一致血縁者（非保因者）骨髄ドナー
- ⑤ H L A遺伝子型部分一致血縁者（保因者）骨髄ドナー
- ⑥ H L A遺伝子型一致または部分一致非血縁者臍帯血ドナー

Ⅲ. 移植前処置

従来ALDなどの非腫瘍性疾患で広く用いられてきたブスルファンを主体とした前処置（ブスルファン+エンドキサン±ATGなど）においては、ブスルファン投与により癌變などの副作用が多数認められるため、今後のALDにおける前処置として推奨することはできない。

しかし、ブスルファン+エンドキサン±ATGに代わる前処置として至適あるいは最適な前処置はまだ確立していないため、厚生労働省研究班において前方向視的臨床研究を実施中である。この臨床研究ならびに国際的なコンセンサスの結論が出るまでは、臨床研究として以下のプロトコルを用いることを推奨したい。

Fludarabine 25mg/m²/day x 5 days (-6,-5,-4,-3,-2 日)

L-PAM 70mg/m²/day x 2 days (-4,-3 日)

TBI 2Gy x 1 day (-1 日)

*ATG 2.5mg/kg/day x 2 days (-3,-2 日) *HLA 遺伝子型不一致ドナーからの移植のみ

Ⅳ. GVHD予防

GVHD予防法は患者とドナーとのHLA適合性によって選択する。

1. H L A 遺伝子型一致血縁あるいは非血縁ドナーからの骨髄移植

サイクロスポリン（CYA）+短期メソトレキセート（MTX）

CYA: 3mg/kg/day、div、 MTX: +1日 10mg/m²、+3, 6, 11日 7mg/m²

2. H L A 遺伝子型一致ドナー以外からの骨髄移植

タクロリムス（FK）+短期MTX

FK: 0.02mg/kg/day、div、MTX: +1日 10mg/m²、+3, 6, 11日 7mg/m²

3. 非血縁者間臍帯血移植

至適GVHD予防法は確立されていない。

（厚生労働省の研究班により上記2法のランダムイズ研究が実施されている）

V. 治療効果の評価方法

1. MRIによる評価

移植前、移植後3カ月、6カ月、1年、以後1年毎にMRI検査を行う。

Gd-enhance による評価が推奨され、Loes score¹⁾により定量化して経時的に評価を行うことが望ましい。

これまでの研究において以下のような知見がえられている。

- ・ 前頭葉型では知能低下が主症状であり、比較的緩徐に進行する傾向がある。
- ・ 頭頂後頭葉型では視力障害が主症状であり、急速に進行する傾向がある。
- ・ Enhance 効果のある変化は急速に進行する傾向がある。
- ・ 移植後1～2年までは白質病変の進行が認められることがあるが、それ以降では進行が停止あるいは緩徐になることが多い。

2. 知能の評価

小児神経専門医がいる施設ではWISC-IIIによる評価をMRI検査と同時期に行うことが望ましい²⁾。

より詳細な神経心理・生理学的検査については、厚生労働省研究班事業の一環として国立精神神経センター*において実施しているので、紹介することが可能である。移植前、移植後6カ月、1年後、以後1年毎の検査が推奨される。

* 国立精神神経センター武蔵病院小児科 加我牧子部長

〒187-8551 小平市小川東町4-1-1

電話 042-341-2711 F A X 042-344-6745

** 以下のような検査が実施されている。

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1. WISC-III 知能検査 | 11. WAB 失語症検査 |
| 2. Raven 色彩マトリシス | 12. 純音・語音聴力検査 |
| 3. Rey Auditory Verbal Learning Test | 13. トークンテスト |
| 4. Rey-Osterrieth 複雑図形 | 14. 環境音認知検査 |
| 5. Frostig 視覚認知発達検査 | 15. Dichotic Listening Test |
| 6. Benton 視覚記銘力検査 | 16. 音像定位検査 |
| 7. 線分2等分検査 | 17. 耳音響放射 |
| 8. Albert の線分抹消検査 | 18. 視聴覚知覚誘発電位 |
| 9. 立方体透視図の模写 | 19. 視聴覚事象関連電位 |
| 10. 語の列挙 | 20. ストループテストなど |

VI. その他

1. 副腎機能の評価

A L D 患児においては副腎機能不全を合併することがあるので、移植前から移植後の期間定期的に副腎機能の検査を行う必要がある。以下に検査項目と検査時期（◎は必須、○は必要に応じて）を示す。

- ・ 血中ホルモン：ACTH、コルチゾール、血漿レニン 活性、アルドステロン、DHEA/S
移植前◎、移植後 3～6 カ月毎◎
- ・ 尿中（24 時間蓄尿）：遊離コルチゾール、17-OHCS,17KS
移植前◎
- ・ 迅速 A C T H 試験
移植前◎、副腎機能異常時あるいは 1 年毎○
- ・ コルチゾール日内変動 am8 時、pm8 時（or pm4～pm6 時）
移植前◎
- ・ 画像検査（副腎 C T または M R I）
移植前○、移植後 2 年毎○

[副腎機能不全の治療]

- ・ 診断基準
コルチゾール低値；午前採血で $<5 \mu \text{g/dL}$
ACTH 高値； $\geq 200 \text{pg/mL}$ （持続性なら 100pg/mL ）
尿中遊離コルチゾール,17-OHCS,17-KS 低下
- ・ 治療
初期投与量；コトリル 12-15mg/m²/day（分 2）
ストレス時；コトリルを増量
元気がない、発熱 38 度以下；維持量の 2 倍
38 度以上、縫合を要する外傷；維持量の 3 倍

2. 甲状腺機能

A L D の移植症例では甲状腺機能の異常（機能亢進、機能低下）を認めることがあるので、移植前から定期的に甲状腺機能の評価を行う必要がある。

- ・ TSH、Free T3、Free T4 の測定；年 1～2 回
- ・ TRH 負荷試験；上記異常がある場合か、1～2 年に 1 回
- ・ 甲状腺腫の合併も多い；超音波検査を 1～2 年に 1 回

参考文献

1. Loes DJ, Stillman AE, Hite S, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, Moser H, Krivit W.: Childhood cerebral form of adrenoleukodystrophy: short-term effect of bone marrow transplantation on brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;9:1767-71.
2. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P.: Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet.* 2000;356:713-8.
3. Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimosawa N, Nishimura M, Asano T, Oda M, Kamei A, Ishiguro H, Kato S, Ohashi T, Kobayashi H, Eto Y, Kondo N.: Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23:453-8.
4. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W.: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004;104:881-8.