

Practical guideline
for the management of
adrenoleukodystrophy (ALD)
2025

副腎白質 ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン2025

監修:「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病
(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を
可能とする診療提供体制の確立に関する研究」研究班

編集:副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2025作成委員会

Practical guideline for the management of
adrenoleukodystrophy (ALD) 2025

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン2025

監修

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを含む)
における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」研究班

編集

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン2025作成委員会

診療ガイドライン改訂版の刊行にあたって

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy: ALD)は、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とする X 連鎖性遺伝性疾患であり、急激な経過により寝たきりになる小児大脳型、思春期大脳型、数十年の経過をとり神経障害を呈する adrenomyeloneuropathy (AMN)、成人大脳型、女性発症者など、多彩な臨床経過を示し、予後も異なります。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」(研究代表者: 奥山虎之)では、ライソゾーム病 31 疾患、ALD、ペルオキシソーム病について、指定難病等の国の難病施策の実働部隊として、診断基準の作成、調査・研究、普及啓発を行うとともに、診療ガイドラインの作成・更新も進めております。

診療ガイドラインの作成は、前任の研究代表者である衛藤義勝先生が着手し、これまでにポンペ病(2017)、ムコ多糖症 II 型(2017)、副腎白質ジストロフィー(2017)、ムコ多糖症 I 型(2019)、ゴーシェ病(2019)、ファブリー病(2019)、ニーマンピック病 C 型(2021)、ムコ多糖症 IVA 型(2021)の 8 つの診療ガイドラインを発行してまいりました。

今回は、副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン(2017)の改訂にあたり、前回同様、下澤伸行先生(岐阜大学)に診療ガイドライン作成委員会の委員長をお願いしました。また、本研究班として初めての試みとして、先天代謝異常学会と日本神経学会が共同編集を行うこととし、日本神経学会から推薦をいただいた辻省次先生(国際医療福祉大学)、小野寺理先生(新潟大学)、松川敬志先生(東京大学)の 3 名を含め、本分野の専門家 23 名に執筆・編集委員、システマティックレビュー(SR)委員、担当委員、作成協力者として加わっていただきました。「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」(以下、Minds)に示された手法に基づいて作成し、内容も前回の 44 ページから 110 ページ以上に加筆・刷新され、発行までに約 5 年を要しました。

本ガイドラインの作成に際し、私は研究代表者として“User Friendly”なガイドラインの作成をお願いしました。ALD は希少疾患の一つであり、一般の小児科医や神経内科医が日常診療の中で経験することは少ない疾患であることを踏まえ、手に取って読んでみたいと思っただけのようなガイドラインの作成を目指しました。

本ガイドラインの内容は専門性が高いものですが、本疾患になじみのない医師にも読みやすい記載となっております。本ガイドラインが、難病診療に携わる難病指定医、さらには一般診療医の先生方や医療従事者の方々のお役に立つことを祈念いたします。また、下澤先生、辻先生をはじめ、本ガイドラインの作成に関わってくださった多くの先生方に深く感謝申し上げます。

2025 年 10 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」
研究代表者 奥山 虎之(埼玉医科大学)

序文

—副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 の改訂にあたり—

副腎白質ジストロフィー(ALD)はペルオキシソーム膜タンパクである ABCD1 の遺伝子異常に起因する X 連鎖遺伝形式の先天代謝異常症で、主に男性に中枢神経の白質や副腎に障害をきたします。生化学的には極長鎖飽和脂肪酸の β 酸化が障害されて全身に蓄積するため、血中の極長鎖飽和脂肪酸の増加は重要な診断基準になりますが、病態への関連性については明らかになっていません。また多彩な臨床型も遺伝子型との相関はなく、発症前に診断しても予後予測は現時点では不可能です。一方で、重篤な経過をとる大脳型の予後改善には発症後できるだけ早期の診断から発症前診断が重要になります。

前回の副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2019 では研究班版を 2017 年に作成後、日本小児科学会分科会である日本先天代謝異常学会の編集、承認にて 2019 年に市販化しています。

今回の改訂では ALD 患者の約半数が成人以降に発症することを踏まえ、成人領域の日本神経学会と日本先天代謝異常学会との共同で編集作業を進めています。特に前回から実質 7 年以上が経過し、移植技術の向上に伴う小児大脳型の進行例や成人大脳型、小脳・脳幹型に対する国内移植実績の蓄積による適応や有効性、男性患者の発症前診断の有効性、ロレンツォオイルの有効性について、改めて最新の文献検索によるシステマティックレビュー(SR)から推奨文を作成しています。さらに診断検査の保険収載、新生児スクリーニングの取組みなど国内においても患者を取り巻く診療環境は変化してきており、成人領域も含めて最新のエビデンスに基づく診療情報を提供しています。

全体の構成は最初に概要として疾患説明と総論を記載して、その後のバックグラウンドクエスチョン(BQ) 14 項目、クリニカルクエスチョン(CQ) 4 項目と SR ダイジェスト、最新のトピックス 4 項目、患者・診療支援情報に繋がるよう分かり易く構成しています。

CQ では基本的には Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 Ver.3.0 に準じて SR を行って推奨文と解説を作成していますが、希少疾患にて文献のエビデンスの少ない項目については臨床的経験を有する専門家により RC-7 evidence to decisions framework(Clinical recommendation : Individual perspective)を作成した上で推奨文と解説を作成して、国内における小児移植拠点病院エキスパートの合意を得て進めています。そして最終的な推奨度に関しては原案作成後に作成委員会全体による投票で決定しています。

大変お忙しい中で本ガイドラインの作成にご協力いただいた全ての関係者の皆様に感謝するとともに、この改訂版が患者さんやご家族、主治医にとって実践的、かつ有用な診療ガイドラインとして少しでも患者さんの予後や QOL 改善に繋がることを心より願っています。

2025 年 10 月

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン作成委員会
委員長 下澤伸行(岐阜大学)

診療ガイドラインの作成方法に関して

本ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 Ver.3.0』(以下、Minds)に準じて作成を行った。今回の改訂にあたり、副腎白質ジストロフィー(ALD)の診断治療に焦点を当てて、臨床現場でのニーズに対応する重要臨床課題(key clinical issue)をガイドライン作成委員会で検討し、それをもとに4つのクリニカルクエスチョン(clinical question : CQ)と14個のバックグラウンドクエスチョン(background question : BQ)を設定した。CQは治療に関することを中心にシステマティックレビュー(systematic review : SR)を行い、推奨文の作成を行った。推奨文の作成にあたっては、CQのアウトカム毎にSRを行い、文献のエビデンスが少ない臨床的重要課題に関しては臨床的経験を有する専門家によりRC-7 evidence to decisions framework(Clinical recommendation : Individual perspective)を作成した上で国内における専門家の合意を得て推奨文と解説を作成した。その後、最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員会での投票により決定した。

1 クリニカルクエスチョン(CQ)の決定

CQの構成要素として、PICO(P : patients, problem, I : interventions, C : controls, comparisons, comparators, O : outcome)を用いてリストアップを行った。

それぞれのアウトカムに対して、臨床的重要度を評価し、重要性の高いアウトカムに対してSRを行い推奨文の作成を行った。

2 文献検索

各CQの担当委員がキーワードを作成し、情報検索専門家(東京慈恵会医科大学学術情報センター)に文献検索を依頼した。The Cochrane Library, PubMed, 医中誌 Web を用いて検索した。検索された論文については、論文要旨から一次スクリーニングを作成委員とSR委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行った。

3 システマティックレビュー(SR)

各エビデンスの質の評価に関しては、SR委員がMindsのセミナーを受講し、2名のSR委員がそれぞれでバイアスリスク、非直接性の評価を行い、統合し、最終的なSRを作成した。メタアナリシスを行うだけのRCT論文は存在しなかったため、定性的SRを実施し、エビデンス総体評価を実施した。

4 エビデンスの決定

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、期待される治療効果を支持する重要な要素となる。診療ガイドライン作成のなかで、エビデンス総体の強さの決定は、表1に準じて行った。

表1 エビデンスの質の確実性(強さ)

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

観察研究の初期評価は「C(弱)」から開始し、評価を下げる要素の有無に応じて、エビデンスの強さを分類した。また文献のエビデンスが少ない臨床的重要課題に関しては RC-7 evidence to decisions framework (Clinical recommendation : Individual perspective) を作成した上で国内における専門家の合意を確認した。

5 推奨の作成

SR サマリーレポートをもとに推奨作成を行った。推奨の決定においては、エビデンスの質と利益と害のバランス、患者の価値観などを加味して推奨のグレーディングを行った。CQ1 と CQ2 については GRADE のシステムの evidence to decisions framework (Clinical recommendation : Individual perspective) を作成した上で推奨のグレーディングを行った。推奨文は、エビデンスの質と利益と害のバランスを加味して検討した。推奨の強さの決定については、表2 に準じて行った。

表2 推奨の強さ

強い推奨 1	行うこと or 行わないことを強く推奨する
弱い推奨 2	行うこと or 行わないことを弱く推奨する(提案する)
なし	どちらともいえない

推奨の強さ(1, 2, なし)とエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記すると以下のように記載される。

- 例) 1)患者に対して治療を行うことを推奨する(1A)=(強い推奨, 強い根拠に基づく)
 2)患者に対して治療を行うことを提案する(2C)=(弱い推奨(提案), 弱い根拠に基づく)

6 メール審議・投票

各 CQ のエビデンスの強さ、推奨文の推奨の強さについては、担当の作成・SR 委員によるメール審議を行い、CQ 毎にアウトカムの重要性、利益と害のバランスを評価し、推奨の強さについては作成委員会全員の投票により決定した。さらに推奨度も含めた各 CQ の推奨文と解説について作成委員会全員による可否投票を行い、その投票結果を記載した。

7 診療ガイドラインの執筆

概要に関しては前版を改訂して各 BQ, CQ, 最新のガイドラインに紐付けして冒頭に読み易く解説した。BQ に関してはその項目の複数のエキスパートにより文献的エビデンスに基づいて作成、

合意した内容を最終的には作成委員会で決定した。最新のトピックスに関してはエキスパートにより最新の文献的エビデンスに基づいて作成したものを作成委員会で承認した。

8 希少疾患における文献的エビデンスに基づくガイドライン作成の留意点

今回のガイドライン作成にあたり、本症は希少疾患で対照を設定しての治療効果の検討が現実的に非常に困難な状況であった。特にCQ1, 2の造血幹細胞移植に関しては比較検討として無治療の対照を設定することが非常に困難であること、自然歴についての historical cohort のデータがあまりないこと、一つ一つの報告の症例数が少ないこと、また統合してメタ解析を行うにしても症例毎に背景情報が大きく異なり共変量が多く、統計学的解析が困難なことから、記述的な記載にとどまる傾向にあった。その中でも MINDS 事務局に相談して RC-7 evidence to decisions framework (Clinical recommendation : Individual perspective) も採用して、できる限りエビデンスやエキスパートの合意に基づいたガイドラインの作成を目指した。

9 外部評価について

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン作成委員会にて研究班版を作成後、日本先天代謝異常学会、日本神経学会による確認、パブリックコメント、承認手続きに患者会の意見も取り入れて学会版を作成する。さらに、関連する日本小児神経学会、日本内分泌学会、日本造血・免疫細胞療法学会、日本マススクリーニング学会に外部評価を依頼する。

編集組織

◎監修：「ライソゾーム病，ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」研究班

◎編集：副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 作成委員会(委員長：下澤伸行)
日本先天代謝異常学会(診断基準・診療ガイドライン委員長：小林弘典)
日本神経学会(ガイドライン統括委員長：小野寺 理)

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 総括委員(委員長：福田冬季子)

福田冬季子(奥山班ガイドライン作成責任者)

下澤伸行(日本先天代謝異常学会)

辻 省次(日本神経学会)

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 学会推薦委員

日本先天代謝異常学会

下澤伸行(岐阜大学)，酒井規夫(医誠会国際総合病院)，小林正久(東京慈恵会医科
大学)

日本神経学会

辻 省次(東京大学)，小野寺 理(新潟大学)，松川敬志(東京大学)

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 作成委員会(委員長：下澤伸行)

作成委員(五十音順)

今中常雄

小野寺 理

加我牧子

加藤剛二

加藤俊一

川目 裕

小林正久

小林博司

酒井規夫

下澤伸行

辻 省次

福田冬季子

三善陽子

守田雅志

矢部普正

システムティックレビュー(SR)委員(五十音順)

小野早織

久保田一生

崎原ことえ

橘 真紀子

濱 麻人

林 泰壽

松川敬志

横山和明

外部評価(予定)

日本小児神経学会

日本内分泌学会

日本造血・免疫細胞療法学会

日本マススクリーニング学会

Minds ガイドライン作成相談

森實敏夫(日本医療機能評価機構 客員研究主幹)

Introduction

使用上の注意

本ガイドラインは、臨床現場における医療者の診療のサポートとなることを目的として推奨を提供するものであり、本ガイドラインの推奨に必ず従うように強要するものではない。推奨文の中には、エキスパートオピニオンが含まれ、実際の医療現場での判断は、個々の患者、医療施設の状況に応じて決定すべきものと考えられる。本ガイドラインの推奨はこれらに従って診療すれば患者が必ず改善することを保証するものではない。治療効果は個々の患者の状況に応じて異なるものであり、本ガイドラインの推奨を参考にして臨床の現場において医療行為を行った結果に対して、本ガイドラインは責任を負うことはできない。加えて、本ガイドラインは医療裁判の証拠として利用されることを想定しておらず、あくまでも診療についての一般論的な推奨を提示している。したがって、医療事故が生じた場合に、本ガイドラインが示す推奨文に準拠しなかったという理由で「過失がある」と判断されることは不適切である。本ガイドラインは、臨床現場の一助となるべく作成されたものであり、個々の医療を縛るものではない。

ガイドラインの対象と利用者

本ガイドラインの利用者は、一般の小児科医、内科医、小児神経専門医、神経内科専門医、造血細胞移植専門医の他、先天代謝、内分泌、精神神経に関わる医師、医療関係者などを想定している。副腎白質ジストロフィーと診断、または疑われた全ての患者を対象としている。

ALDの健康上の課題

ALD患者の健康上の課題には以下のものがある。

各病型における発症後の早期診断、診断および重症度評価の検査、治療、小児および成人大脳型の造血幹細胞移植の適応、発症前診断と発症前患者への対応、遺伝カウンセリングなどで、いずれも対応が必要な課題であり、本ガイドラインではこれらを臨床課題として取り扱った。

ガイドライン作成および改訂の資金源と委員の利益相反について

日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに沿ってCPG策定にかかる参加者のCOI自己申告書を研究班に提出し、推奨決定を含めたガイドライン作成過程に影響をおよぼすCOIがないことを確認して改訂作業を行った。

今後の課題と方針

本ガイドラインの効果的な普及のために、研究班や学会のホームページでの告知を行う。さらに新たなエビデンス情報を把握するとともに、本ガイドラインの普及、活用状況をモニタリングしながら今後のガイドラインの更新に繋げていく方針である。

作成資金

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究(課題番号23FC1032)」

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025

CONTENTS

診療ガイドライン改訂版の刊行にあたって	i
序文	ii
診療ガイドラインの作成方法に関して	iii
編集組織	vi
Introduction	viii

I. 副腎白質ジストロフィーの概要

1. 疾患概要	2
定義	2
疫学	2
疾患の歴史	3
疾患の病態	4
臨床症状	7
予後	9
2. 診断	11
診断基準	11
主要症状および臨床所見	11
参考となる検査所見(一部, 追加)	12
鑑別診断	14
確定診断	14
3. 治療	15
ロレンツォオイル	15
造血幹細胞移植	15
AMN および女性発症者	19
副腎皮質ホルモン補充療法	19
4. 遺伝カウンセリング	20
文献	20

II 疾患に関するバックグラウンドクエスチョン(BQ)

BQ1-1 小児大脳型発症の早期診断ポイントは?	26
BQ1-2 成人大脳型発症の早期診断ポイントは?	27
BQ2 AMN, 女性発症の早期診断ポイントは?	28
BQ3 小脳・脳幹型の早期診断ポイントは?	29

BQ4	極長鎖脂肪酸リソリン脂質の診断的意義は？	30
BQ5	遺伝学的検査の診断的意義は？	32
BQ6	ガドリニウム造影や MRS 検査の必要性は？	33
BQ7	どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、 その評価ポイントは？	34
BQ8	副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療はどうするか？	37
BQ9	AMN や女性保因者発症に対してどのような治療法が存在するか？	40
BQ10	小脳・脳幹型に対してどのような治療法が存在するか？	41
BQ11	発症前に診断された男性患者の検査はいつから開始するか？	42
BQ12	患者診断時の本人とご家族への遺伝カウンセリングは いつどのように行うか？	44
BQ13	at risk の患者への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか？	46
BQ14	新生児スクリーニング受検前、精密検査、診断時の保護者への 遺伝カウンセリングはどのように行うか？	48

III 診療に関するクリニカルクエスチョン(CQ)

CQ1	小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？ 推奨文と解説	52
CQ2	成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？ 推奨文と解説	60
CQ3	ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か？ 推奨文と解説	68
CQ4	男性患者の発症前診断は有効か？ 推奨文と解説	76

IV システマティックレビュー(SR)ダイジェスト

CQ1	文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート / RC-7 EtD フレームワーク	82
CQ2	文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート / RC-7 EtD フレームワーク	93
CQ3	文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート	106
CQ4	文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート	112

V 最新のトピックス

1.	新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況	118
1)	米国における取組み	118

2) 台湾における取組み	119
3) オランダにおける取組み	119
4) 国内における取組み	119
文献	120
2. 遺伝子治療の最新の動向	121
文献	122
3. AMN ならびに女性発症者に対する治療戦略：海外の動向を中心に	123
文献	124
4. 最新の病態解明と治療薬開発，ならびにバイオマーカー探索研究の動向	125
1) 発症機構の解明と治療薬開発	125
2) バイオマーカー探索研究	126
文献	127
関連資料・リンク先	129
副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報	130

I

副腎白質ジストロフィーの概要

1

疾患概要

定義

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy ; ALD)は、ペルオキシソーム膜に存在する ABCD1 タンパクをコードする *ABCD1* 遺伝子バリエーションによる X 連鎖性遺伝性疾患で、中枢神経の白質や副腎に障害をきたす。3~10 歳で発症して大脳半球に広範な進行性脱髄をきたす小児大脳型(Childhood cerebral ALD ; CCALD)の他に、20 歳以降に痙性歩行で発症する adrenomyeloneuropathy (AMN)、成人で性格変化、知能低下、精神症状で発症する成人大脳型(Adult cerebral ALD ; ACALD)、副腎不全症状のみのアジソン型など多彩な臨床型を有している。

病因となる ABCD1 は ATP 結合カセット(ABC)タンパク質ファミリーに属するトランスポーターで、極長鎖飽和脂肪酸 CoA (VLCFA-CoA) のペルオキシソーム内への輸送に参与している。その機能不全により極長鎖飽和脂肪酸のペルオキシソームでの β 酸化が低下し、血漿や全ての組織に極長鎖飽和脂肪酸を有する脂質の蓄積を認める。

しかしながら、ALD の分子病態は解明途上にあり、多彩な臨床型も *ABCD1* 遺伝子のバリエーションとは相関性がなく、脱髄の機序や極長鎖飽和脂肪酸蓄積の病態への関与も明らかにされていない。一方で、大脳型の治療法は発症早期の造血幹細胞移植であり、早期診断が極めて重要である。

疫学

発症頻度は世界中で出生約 15,000 人に 1 人とされている¹⁾。国内では厚労省難治性疾患克服研究事業による 1990~1999 年の 10 年間における全国調査において²⁾、3~5 万人に 1 人の男性患者の頻度が推定されているが、後方視的なアンケート調査であり、おそらく欧米と同程度の男性患者が存在すると考えられている。病型別の発症頻度では、CCALD 29.9%、思春期大脳型(Adolescent cerebral ALD ; AdolCALD) 9.1%、AMN 25.3%、ACALD 21.4%、小脳・脳幹型 8.4%、発症前 4.5% という結果で、欧米に比べて ACALD が多く、小脳・脳幹型の多さも日本人の特徴とされている。一方、本調査ではアジソン型の症例はなく、欧米でのアジソン型が 6~14% を占めることから、国内ではアジソン病の原因としての

ALD が十分に周知されていない可能性も推測される。

2016 年度に厚生労働省難治性疾患政策研究班において実施したライソゾーム病とペルオキシソーム病の全国 504 医療施設へのアンケート調査では、患者数は 262 (± 42.3) 人と推定されている³⁾。また令和 4 年度末における ALD の国内指定難病医療受給者証保持者数は 253 人であるが、19 歳までの登録者数が 5 人であり、小児が反映されていない可能性がある。

女性保因者も加齢とともに脊髄や末梢神経障害、尿・便失禁などの症状の出現を認めることがある⁴⁾。また、発端者の少なくとも 4% は *de novo* のバリエーションと考えられており、患者の母親が必ずしも保因者であるとは限らない⁵⁾。

疾患の歴史

ALD の歴史は、1923 年に Siemerling と Creutzfeldt が副腎萎縮を伴う進行性脱髄疾患を報告したことに始まる⁶⁾。それ以前にも 1910 年に Haberfeld と Spieler により類似の兄弟例が報告され、2 年後には Schilder により、兄の脳剖検所見として脱髄を伴う白質の変性と炎症反応を予想させるリンパ球やグリア細胞の浸潤が報告されている (Schilder 病)。1963 年には X 連鎖劣性の遺伝性疾患であることが推測され⁷⁾、1970 年には Blaw により中枢神経系と副腎皮質が障害される先天代謝異常症として “adrenoleukodystrophy” という名称が提唱された⁸⁾。その後、病変部に脂質を蓄積した封入体 (inclusion body) が見出され、脂質代謝異常症であることが予想された。1976 年には五十嵐らにより ALD の生化学的基盤として、患者の脳、副腎に極長鎖飽和脂肪酸が蓄積していることが示され⁹⁾、血漿極長鎖飽和脂肪酸測定による ALD 診断法の確立につながっている¹⁰⁾。さらに、1984 年には Singh らにより ALD 患者線維芽細胞でペルオキシソームでの極長鎖飽和脂肪酸 β 酸化活性が低下していることが示された¹¹⁾。

一方、AMN については、アジソン病と痙性対麻痺の合併例が 1900 年代の初めより報告されていた。1976 年には Budka らが副腎と神経系の剖検所見が ALD と一致することより ALD の成人亜型として報告し¹²⁾、1977 年には “adrenomyeloneuropathy (AMN)” と命名され、ALD の一臨床亜型であることが確立された^{13,14)}。さらに 1982 年以降には、小脳・脳幹症状を主徴とする小脳・脳幹型が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

遺伝学的検討に関しては、1981 年に Migeon らは ALD 女性保因者の体細胞をクローン化して、X 連鎖を示すグルコース 6-リン酸脱水素酵素の電気泳動パターンと、極長鎖飽和脂肪酸量の上昇 (病態) との関連性を明らかにすることにより、ALD の原因遺伝子が X 染色体上、遺伝子座 Xq28 の近傍にあることを報告した¹⁸⁾。そして、1993 年に Mosser らが、Xq28 上のポジショナルクローニングにより本症の原因遺伝子である *ALD* 遺伝子 (GenBank NM_000033) を同定した¹⁹⁾。*ALD* 遺伝子は全長約 21 kb で、10 個のエクソンを含み、745 アミノ酸からなるペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 (ALDP) をコードしていた。当初、原因遺伝

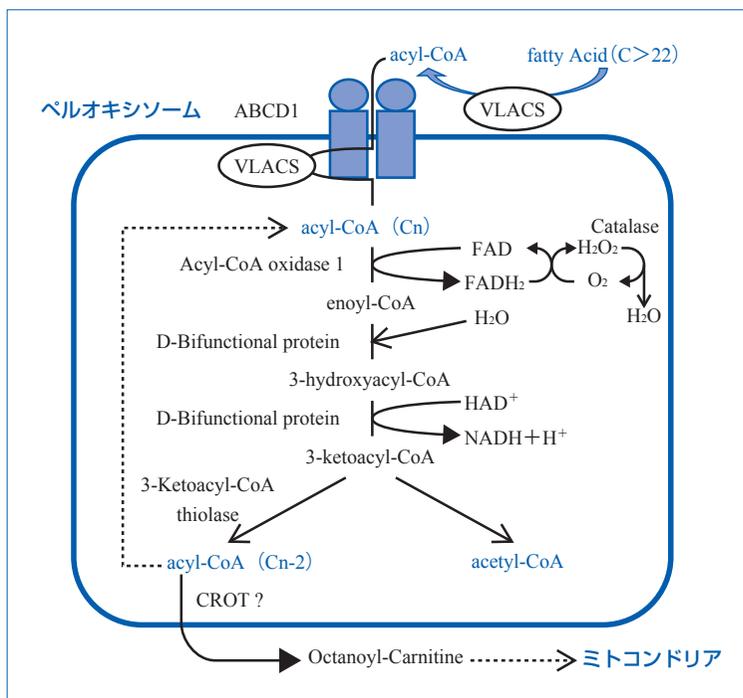


図1 ABCD1における極長鎖飽和脂肪酸代謝マップ

ペルオキシソームの外で very long chain acyl-CoA synthetase (VLACS) により CoA 化された極長鎖飽和脂肪酸 CoA (VLCFA-CoA) は、ABCD1 によりペルオキシソーム内に輸送される。VLCFA-CoA の輸送には ABCD1 のアシル CoA チオエステラーゼ活性による加水分解が必要であるとの仮説もある²¹⁾。ペルオキシソーム内で再 CoA 化された VLCFA-CoA は4段階の脂肪酸β酸化を経て、炭素鎖が2つ短い acyl-CoA と acetyl-CoA に代謝される。炭素鎖8の octanoyl-CoA は carnitine octanoyltransferase (CROT) を介してペルオキシソームから出て、ミトコンドリアでβ酸化される²²⁾。

子は極長鎖飽和脂肪酸を活性型にする acyl-CoA synthetase ではないかと推定されていたが、実際はペルオキシソーム膜のトランスポーターであることが判明した。2001年、ABCタンパク質の名称の標準化により、ALD遺伝子は ABCD1 遺伝子に変更された。ABCD1 はペルオキシソーム膜上でホモダイマーを形成し、ATPの加水分解を介した構造変化により、VLCFA-CoA をペルオキシソーム内に輸送していると考えられている²⁰⁾ (図1)。

疾患の病態

1 生化学的異常

生化学的特徴としては、中枢神経系だけでなく、ほとんどの組織や血漿、赤血球膜、白血球において、スフィンゴミエリン、 gangliosid などのスフィンゴ脂質やスフィンゴ糖脂質の構成脂肪酸で極長鎖飽和脂肪酸の増加が認められる。また、脳の脱髄層や副腎では、特徴的な鎖長分布を示す極長鎖飽和脂肪酸を含む

コレステロールエステルが検出される。一方、ドコサヘキサエン酸(DHA) (C22:6) などの多価不飽和脂肪酸の含量は増加していない。

血漿中の顕著な極長鎖飽和脂肪酸(C26:0, C25:0, C24:0)の増加はALDの最もよい診断マーカーになっており、血漿中のC26:0やC25:0, C24:0含量ならびにC22:0との比が広く診断に利用されている。その後、全血中の1-hexacosanoyl-2-lyso-*sn*-3-glycerophosphorylcholine(C26:0-lyso-PC)がALDやペルオキシソーム病の有力な診断マーカーになることが指摘され²³⁾、米国を皮切りにマススクリーニングへの応用が進んでいる(本ガイドライン:最新のトピックス1「新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況」参照)。一方、ALD患者の血漿あるいは線維芽細胞における極長鎖飽和脂肪酸の蓄積量と臨床的な病型や重症度との相関については明らかではない。

ALD患者の組織における極長鎖飽和脂肪酸量の増加は、組織(細胞)における極長鎖飽和脂肪酸のβ酸化活性の低下によるものと考えられている。中鎖脂肪酸や短鎖脂肪酸は主としてミトコンドリアでβ酸化されて分解されるが、極長鎖飽和脂肪酸(C>22)は選択的にペルオキシソームで分解される。極長鎖飽和脂肪酸はまずvery long chain acyl-CoA synthetase(VLACS)によってチオエステル体として活性化されたVLCFA-CoAとなり、ABCD1によりペルオキシソーム内に輸送される。その後、Acyl-CoA oxidase 1により酸化され、D-bifunctional proteinによる水和と脱水素を経て、3-Ketoacyl-CoA thiolaseにより炭素鎖が2つ短いacyl-CoAとacetyl-CoAに分解される。このサイクルはVLCFA-CoAが炭素鎖8のoctanoyl-CoAが生成するまで進行し、octanoyl-CoAはミトコンドリアに輸送され、最終的にacetyl-CoAまで分解される(図1)。ALD患者の線維芽細胞で極長鎖脂肪酸のβ酸化活性を測定すると、健常者の線維芽細胞に比べて約60~80%低下しており、この低下はABCD1の異常によるものと考えられている。実際、ALD患者の線維芽細胞に野生型ABCD1 cDNAを導入すると、極長鎖脂肪酸のβ酸化が正常化する²⁴⁾。

細胞内の極長鎖飽和脂肪酸量は、その生合成によっても影響を受ける。ALDの第一の生化学的欠陥は極長鎖飽和脂肪酸のβ酸化不全であるが、ALD患者の線維芽細胞では長鎖脂肪酸から極長鎖飽和脂肪酸への生合成が亢進されているとの報告がある^{25,26)}。実際、細胞内で増加したVLCFA-CoAは、elongase: elongation of very-long chain fatty acids(ELOVL) 1によって、さらに脂肪酸の炭素鎖長が伸長される²⁷⁾。また、このELOVL1を患者細胞内でノックダウンさせることにより、極長鎖飽和脂肪酸の伸長反応を減少させC26:0を低下させることが可能である²⁷⁾。

2 脱髄の発症機序

ALDの生化学的特徴は極長鎖飽和脂肪酸の蓄積であるが、脱髄に至る過程は不明である。大脳型ALDでは神経病理学的には大脳白質のびまん性脱髄が特徴で、U線維と皮質下白質のミエリンは比較的保たれている。病変部位は組織像か

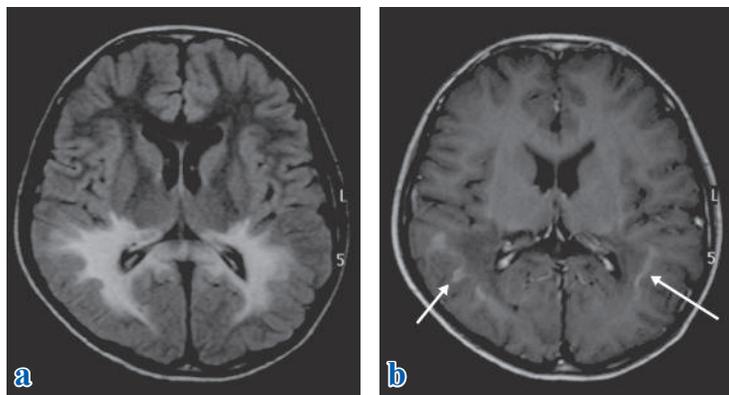


図2 思春期大脳型ALD患者(13歳)のMRI画像

a: FLAIR像。両側後頭葉に高信号域を認める。b: T1強調画像。病変の中心部は低信号を呈するが、その外側(矢印)には線状の造影増強効果を認める。

ら3つの層に分けられる²⁸⁾。すなわち、① periodic acid-Schiff(PAS)染色陽性、sudan染色陽性のマクロファージが存在し活発な脱髄が認められるが、軸索は保たれている辺縁の第1層(脱髄層)、② 脂質やミエリン崩壊産物を含有するマクロファージが存在し、少しの有髓性軸索と多くの脱髄を起こした軸索が混在し、血管周囲性の細胞浸潤が認められる中間の第2層(炎症層)、③ 脱髄が完了してアストログリオシスが存在する中心の第3層(壊死層)に分けられる。また、脳MRIでのT1強調画像でも病理像を反映して、低信号で造影効果を認めない辺縁の脱髄層と中心の壊死層の中間に、線状に造影される炎症層が認められる(図2bの矢印)。一方、電子顕微鏡による観察では浸潤するマクロファージ内に層板状の封入体が認められる。封入体は副腎皮質細胞や精巢Leydig細胞、末梢神経のSchwann細胞でもみられる。

脱髄に至る病態の仮説としては、ABCD1の機能不全により蓄積した極長鎖飽和脂肪酸が引き金となり、ミエリンの物理的不安定、酸化ストレスの誘導とミトコンドリアの機能障害、脂質抗原の提示による免疫系の変動等を介して、ミクログリアからの炎症性サイトカインの産生誘導などが考えられている²⁹⁾。脱髄から炎症性細胞の浸潤まで段階的な病理像を呈する大脳病変を明らかにするうえで、細胞膜での脂肪酸組成の変化と活性化したミクログリアやマクロファージの変容に着目した研究の進展が期待される。また発症過程には、コレステロール代謝異常や血管内皮細胞障害との関連も指摘されている(本ガイドライン:最新のトピックス4「最新の病態解明と治療薬開発, ならびにバイオマーカー探索研究の動向」参照)。

3 AMNとAbcd1ノックアウトマウス

CCALDに比べAMN患者では剖検時の進行状況にもよるが、脊髓病変として脱髄に加えて軸索の著明な脱落を認めるものの、炎症細胞の浸潤は乏しい²⁸⁾。一方、ALDモデルであるAbcd1ノックアウトマウスでは、脳、脊髓、肺、腎での極長鎖飽和脂肪酸の蓄積や、線維芽細胞や肝細胞での極長鎖飽和脂肪酸β酸化活性の低下は認めるものの、当初、脳、脊髓、末梢神経での異常は認められなかつ

た³⁰⁻³²⁾。しかし、その後、15月齢以降に神経行動異常や神経伝導速度の遅延、脊髄、末梢神経でのミエリンや軸索の異常が報告されている³⁰⁾。*Abcd1* ノックアウトマウスの基本病態はAMNであり、ALD患者では何らかの因子が加わることでより大脳型を発症する可能性が考えられている。したがって、大脳型の発症因子を解明する手段として、ALD病型間でのゲノムワイド関連解析(genome-wide association study；GWAS)に加えて、*Abcd1* ノックアウトマウスにおける大脳型発症への取組みも病態解明だけでなく、治療法開発モデルとして重要と思われる。また*Abcd1* ノックアウトマウスにおける軸索変性に酸化ストレスが関与する可能性も示唆されている^{33,34)}(本ガイドライン：最新のトピックス4「最新の病態解明と治療薬開発、ならびにバイオマーカー探索研究の動向」参照)。

臨床症状

ALDは、発症年齢と症状により以下の病型に分類されている(表1)。

1 小児大脳型(CCALD)、思春期大脳型(AdolCALD)

CCALDは3～10歳に視力や聴力の異常、行動異常や成績低下、歩行障害、けいれんなどで発症し、症状の広がりから急速な進行を認め、数年で寝たきりの経過をとることが多い。一方、AdolCALDは11～21歳にCCALDと同様の症状で発症するが、やや緩徐に進行する傾向にある。

具体的には、途中から気づく斜視や、「見づらそうにしている」、「よく聞き返す」などから眼科や耳鼻科を受診し、視力検査や聴力検査で明らかな異常が認められずに経過観察されている症例や、学校などで落ち着きのなさや行動異常、成績低下、書字や話し方の異常から注意欠如多動症(attention deficit hyperactivity disorder；ADHD)や学習困難児として対応されている症例も散見される。いずれもけいれん発作や、症状の進行・広がりにより専門医などを受診して、頭部MRI検査にてALDが疑われることが多い。その他、年少児も含めて歩行障害やけいれんを初発症状として認める症例もある。好発年齢は7歳を頂点に、多くは3～15歳くらいまでに発症する。

診断のポイントとしては「途中で発症する」が重要である。途中で発症する斜視は、脳腫瘍も含めた鑑別疾患として、行動や精神発達、読み書きに関しても退行をきたす変性疾患の鑑別として重要であり、少なくとも「途中で発症するADHD」は考えにくい。症状よりALDが疑われた際には極長鎖脂肪酸検査を積極的に実施することが、早期診断のために大切である(本ガイドライン：BQ1-1「小児大脳型発症の早期診断ポイントは？」参照)。

表1 ALDの病型

小児大脳型 (CCALD)	発症年齢は3～10歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能の障害、歩行障害などで発症し、数年で寝たきりに至ることが多い。最も多い臨床病型。
思春期大脳型 (AdolCALD)	発症年齢は11～21歳。小児大脳型に類似も、やや緩徐に進行する傾向にある。
adrenomyeloneuropathy (AMN)	10代後半～成人。痙性対麻痺で発症し、緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、勃起不全を伴うこともある。
成人大脳型 (ACALD)	性格変化、認知症、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。精神疾患、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。AMNで発症し、経過中に増悪してACALDとなる場合もある。
小脳・脳幹型	小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。
アジソン型	無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。神経症状は示さない。
女性発症者	病的バリエーションを有する女性ではAMNに類似した脊髄症状を呈する場合がある。
その他	発症前男性、発症前女性

2 adrenomyeloneuropathy (AMN)

思春期から成人期以降に発症することが多く、痙性歩行を主症状とし、高率に四肢の腱反射の亢進、病的反射が観察される。また、勃起不全、尿失禁、生理学的検査で見出される程度の軽度な末梢神経障害を伴う。感覚障害がみられる場合は、脊髄障害を示唆するようなレベルのある感覚障害を伴うことが多い。緩徐進行性の経過であるが、経過10年で約半数の症例が大脳型に移行し、いったん大脳症状を呈すると急速な悪化をきたす³⁵⁾。腫瘍や外傷とともに脊髄小脳変性症との鑑別が重要である(本ガイドライン：BQ2「AMN、女性発症の早期診断ポイントは？」参照)。

3 成人大脳型 (ACALD)

性格変化、精神症状、行動異常、認知機能低下などで初発し、比較的急速な進行を呈し、予後不良である。認知症や精神疾患との鑑別が重要である(本ガイドライン：BQ1-2「成人大脳型発症の早期診断ポイントは？」参照)。

4 小脳・脳幹型

小脳失調によるふらつき歩行、両下肢の痙性などが主症状で日本人に多く、脳幹、小脳に始まる脱髄所見を特徴とする。経過2年で約半数の症例が大脳型に移行する³⁵⁾(本ガイドライン：BQ3「小脳・脳幹型の早期診断ポイントは？」参照)。

5 アジソン型

2歳以降から成人期にかけて特異的な症状ではない易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧や、色素沈着で発症する。また、食欲不振や悪心・嘔吐、下痢等の消化器症状、精神症状(無気力、不安、うつ)など様々な症状も訴える。7歳頃の発症が多いが、その後、CCALDやAMNなどに進展することがあり、注意を要する。鑑別として重要な症状である色素沈着は、皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

原発性の慢性副腎不全であるアジソン病の鑑別として、先天性の遺伝子異常症や後天性の自己免疫性、感染症、出血、がんの転移などとともに、男性の場合にはALDを鑑別するための極長鎖脂肪酸検査は必須である(本ガイドライン：BQ8「副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療はどうするか?」参照)。

6 女性発症者

これまで、ALDの女性保因者については発症者の限定的な症例報告や未診断の発症者の存在が推定されるなど、必ずしも全体像は明らかにされてこなかったが、近年では女性保因者の20～50%で何らかの症状をきたすことが報告されている³⁶⁾。おもな症状はAMNに類似した脊髄症状で、病初期には下肢の痙縮からの歩行負担により臀部から腰部、下肢の痛みを訴え、理学療法などを受けていることも多いが、一部には歩行障害に至る症例も存在する。また、末梢神経障害や尿・便失禁の症状を呈することもある。一方、副腎不全や大脳症状をきたす症例は極めて稀である。発症頻度は加齢とともに増加するが、成人前に神経症状を呈することはほとんどない(本ガイドライン：BQ2「AMN、女性発症の早期診断ポイントは?」参照)。

予 後

1 小児大脳型(CCALD)

無治療の場合は発症後2年以内に嚥下障害、寝たきりとなる症例が多い。特に7歳以下で発症した場合の進行が早い。

2 思春期大脳型(AdolCALD)

症状はCCALDと同様で急速に進行するが、発症初期は比較的緩やかに進行する傾向にある。CCALDも含めて10%程度に進行が自然に停止することがある。ただし、10～15年後に急速に進行する場合もあるので注意を要する³⁷⁾。

3 adrenomyeloneuropathy(AMN)

一般にゆっくりとした経過で進行するが、国内での後方視的な自然歴調査では

経過 10 年で約半数の症例が大脳型に移行し、いったん大脳症状を呈すると急速な悪化をきたすと報告されている³⁵⁾。一方、欧米では AMN の 10 年以上の追跡調査から約 20% が大脳型に進展すると報告されている³⁸⁾。調査方法の違いもあるが、国内では脊髄症状が主体で未診断の AMN 症例の存在が影響している可能性も示唆される。

4 成人大脳型(ACALD)

急速に進行する例と比較的緩やかに進行する例がある。国内における自然歴調査では、死亡した ACALD 症例(40%)の平均生存期間は発症後 7.5 年とされている³⁵⁾。

5 小脳・脳幹型

日本人に多く、国内における自然歴調査では、経過 2 年で約半数の症例が大脳型に移行する³⁵⁾。

6 アジソン型

年齢にかかわらず、AMN や大脳型に進展することがあるので、しっかりとしたフォローアップが極めて重要である。

7 発症前男性患者

ABCDI 遺伝子の病原性バリエーションを有する男性患者の約 35~40% が、成人前に大脳型を発症するとされているが^{2, 38)}、それを予測することは現時点では不可能である。

8 女性発症者

最近のオランダにおける大規模検討によると、60 歳代までには軽微な症状も含め 80% の女性保因者で神経学的所見がみられると報告されている⁴⁾。ただし、副腎機能不全や大脳症状を呈する症例はほとんど認められない。

診断基準

確定診断は以下に掲載する診断基準に基づいて行われている。

診断に必要な極長鎖脂肪酸検査と遺伝学的検査は保険診療にて行われている（本ガイドライン「副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報：2, 3」, または日本先天代謝異常学会ホームページ(https://jsimd.net/iof/iof_05.html)参照)。

また男性患者における大脳型や副腎不全に対して早期介入が予後改善に繋がることより、発端者からの家系解析や新生児期のマススクリーニング検査からの発症前診断も国内外で広がりを見せている（本ガイドライン「CQ 4：男性患者の発症前診断は有効か？」, 「最新のトピックス1：新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況」, ならびに診断基準は「関連資料・リンク先：1, 4」参照）。

主要症状および臨床所見

各病型（表1）で高頻度に認められる所見は以下の通りである。

1 精神症状

小児では ADHD や心身症と類似した症状を呈する。成人では社会性の欠如や性格変化、精神疾患に類似した症状を呈する。

2 知能障害

小児では学習困難、視力 / 視覚・聴力 / 聴覚・認知・書字・発語などの異常が現れる。高次脳機能障害（失語、失行、失認）も生じうる。成人では認知症、高次機能障害などを呈する。

3 眼科的所見

初発症状として多い。視覚障害、視野狭窄、斜視、皮質性の視覚障害などを呈する。

4 歩行障害

痙性対麻痺（痙性対麻痺を呈することが多いが、時に左右差を認める）による歩

行障害を呈する。

5 錐体路徴候

四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、どの病型においても高頻度に認められる。

6 感覚障害

表在および深部知覚障害。AMN では脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

7 自律神経障害

排尿障害、勃起不全などを呈する。

8 副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。

参考となる検査所見(一部, 追加)

1 極長鎖脂肪酸検査

C26:0, C25:0, C24:0 などの極長鎖飽和脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜スフィンゴミエリンなどを用いて分析し、C22:0 との比や C26:0 の値で評価している。ただ女性患者では 10~20% 程度、正常域と重なるため、遺伝子解析が最も信頼できる診断法になる(本ガイドライン「関連資料・リンク先: 3」参照)。また ALD 患者の血漿極長鎖飽和脂肪酸の蓄積量と臨床的な病型や症状の進行との相関についてはこれまで報告されていない。

国内複数の検査施設で保険診療にて検査が可能であるが、検査施設や測定方法によりばらつきがあるので、注意を要する(本ガイドライン「副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報: 2」参照)。

最近、血漿中のリゾリン脂質 1-hexacosanoyl-2-lyso-*sn*-3-glycerophosphorylcholine (LysoPC(26:0)) がより信頼性の高い診断マーカーであることが報告され、女性患者でもその診断能力の優位性が指摘されている(本ガイドライン「BQ4: 極長鎖脂肪酸リゾリン脂質の診断的意義は？」参照)。

2 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)

CCALD, AdolCALD, ACALD においては、大脳白質の脱髄部位に一致して、CT では低吸収域、MRI T2 強調画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、時に前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。AMN および小脳・脳幹型では錐体路、小脳、脊髄小脳路

の脱髄を主体とする。活動性の脱髄病変のある部位ではガドリニウム(Gd)により造影効果を認める(本ガイドライン「BQ6: ガドリニウム造影や MRS 検査の必要性は？」参照)。

3 神経生理学的検査

聴性脳幹反応(ABR)では I~III 波間, III~V 波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(SEP)および視覚誘発電位(VEP)でも異常を認めることが多く、最初の所見である場合もある。末梢神経伝導検査も軽度低下を認めることがある。いずれも経過とともに悪化を示す(本ガイドライン「BQ7: どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、その評価ポイントは？」参照)。

4 神経心理学的検査

後頭葉を中心に発症する型では往々にして Wechsler 系知能検査で VIQ(Verbal intelligence quotient: 言語性 IQ)と視知覚を中心に評価する PIQ(Performance intelligence quotient: 動作性 IQ)の乖離を認め後者の低下が著しい。WISC-IV ではそれぞれ VCI(verbal comprehension index: 言語理解指数), PRI(perceptual reasoning index: 知覚推理指数)がそれぞれほぼ VIQ と PIQ と同様の意義を持っている。各種認知機能検査の下位項目を十分吟味して評価する必要がある(本ガイドライン「BQ7: どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、その評価ポイントは？」参照)。

5 副腎機能検査

ALD の診断時に副腎機能評価は必須であり、副腎不全の診断のための内分泌学的検査として、非ストレス刺激下の早朝 ACTH、コルチゾール値の測定と迅速 ACTH 負荷試験を施行する。また臨床的に無症状でも、ACTH 高値や迅速 ACTH 負荷試験で低反応を認めることがある。ALD 診断後も、特に男性患者ではどの病型においても定期的な副腎機能評価は必要である。また造血幹細胞移植後を行う(本ガイドライン「BQ8: 副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療はどうするか？」参照)。

6 遺伝子解析

ABCDI 遺伝子のバリエーションは多彩で、病型と遺伝子バリエーションに明らかな相関は認められていない。同一のバリエーションを有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。国内では登録衛生検査施設で保険診療にて検査が可能である(本ガイドライン: 「副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報: 3」, ならびに「BQ5: 遺伝学的検査の診断的意義は？」参照)

7 病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎なので、生前の診断には役立たない。大脳白質の

脱髓，グリオシス，血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも ALD の特徴である。副腎では皮質細胞の膨化，進行期には著明な萎縮を認める。大脳白質マクローファージ，副腎皮質細胞，末梢神経 Schwann 細胞に松の葉様の層状構造物を認める。この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。

鑑別診断

1 小児

ADHD，知的障害の進行・悪化，心身症，視力障害，難聴，アジソン病，脳腫瘍，亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis；SSPE)，他の白質ジストロフィー。

2 成人

遺伝性痙性対麻痺，多発性硬化症，精神疾患，認知症，脊髄小脳変性症，アジソン病，脳腫瘍，悪性リンパ腫，他の白質ジストロフィー。

確定診断

確定診断例は，以下の①～④のいずれかに該当する場合とする。

- ① 下記(1)～(3)の全てを満たすもの(発症者)。
 - ② 家族内に発症者または保因者がおり，下記(2)を満たす男性(発症前患者)。
 - ③ 下記(1)と(3)を満たし，家族内に発症者または保因者がいる，あるいは極長鎖脂肪酸高値や *ABCD1* 遺伝子の病的バリエーションをヘテロ接合で有する女性(発症者)。
 - ④ *ABCD1* 遺伝子の病的バリエーションが同定された男性。
- (1) 「主要症状および臨床所見」で述べた項目(1～8)のうち，少なくとも1つ以上該当がある。
- (2) 血漿，血清，赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。
- (3) 脳 MRI，神経生理学的検査，副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

ロレンツォオイル

ALD 患者において, trioleoyl glycerol [オレイン酸(C18:1)トリアシルグリセロール]と trierucyl glycerol [エルカ酸(C22:1)トリアシルグリセロール]を 4:1 の割合で配合したロレンツォオイルを約 6~8 週間投与することにより血中極長鎖飽和脂肪酸量が低下する。この結果を受け, ロレンツォオイルが ALD の治療として世界中に広まったが, その後の検討で, 血中極長鎖飽和脂肪酸値を低下させるものの, 大脳症状発症後では自然歴に影響を及ぼさないとされている(本ガイドライン「CQ3: ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か?」参照)。

さらに現状では国内の需要もほとんどなくなり, ロレンツォオイルの輸入自体, ほとんど止まっている状況にある。

造血幹細胞移植

小児・思春期大脳型 ALD に対する唯一の有効な治療法は発症初期の造血幹細胞移植である。その機序は必ずしも明らかではないが, ドナー由来の単球から分化したマクロファージ系細胞が脳内で機能する可能性が示唆されている³⁹⁾。近年, 骨髄非破壊的前処置による低リスクの移植や, 臍帯血を用いた移植実施例が増え, 治療成績も向上している。さらに成人大脳型に対しても造血幹細胞移植が実施され, その治療効果が報告されている(本ガイドライン「CQ1: 小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か?」, 「CQ2: 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か?」参照)。

また *ABCD1* 遺伝子を搭載したレンチウイルスベクターを用いて患者自己由来の造血幹細胞に遺伝子を導入し, 患者自身へ移植する *ex vivo gene therapy* の研究開発から治験が実施され, 米国では条件付きで薬事承認されている(本ガイドライン「最新のトピックス: 2. 遺伝子治療の最新の動向」参照)。

小児・思春期大脳型の造血幹細胞移植の明確な適応基準の設定は難しい状況にあるが, これまで 1982~1999 年における移植例の国際的な集計解析により移植時の進行度と予後には明らかな相関が報告され, その解析に基づく進行度評価が長年にわたり適応基準とされてきた⁴⁰⁾。それによると, 生命予後に関しては移植時の脳 MRI での進行度を示す Loes score^{41,42)}が 9 点未満, 視力, 聴力など 5 つの

神経学的機能異常が0または1つ、さらに知的予後に関しては動作性IQ (performance IQ : PIQ), WISC- IVでは知覚推理指数(perceptual reasoning index : PRI)が80以上、精神機能障害の程度を示すALD-disability rating scale(ALD-DRS)が1以下となっている(表2)。このうち神経学的機能異常に関しては15項目の機能をスコア化して25点を上限とするNeurological Function Score(NFS)が⁴³⁾、より詳細な神経学的機能異常の進行度スコアとして、2011年以降の造血幹細胞移植や遺伝子治療の進行度評価として用いられており(表3)、適応基準としては1以下が推奨されている。

国内においては平成24~25年度難治性疾患等政策研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班」(研究代表者 加藤俊一)により、国内実施例の詳細な検討がなされ、適応基準も含めたガイドラインが報告されている⁴⁴⁾。そのなかでは、家族歴のない大脳型発症例においてはLoes score 10点未満の段階で診断されることは稀であり、前述の移植技術の進歩も踏まえて10~12点程度であっても移植の適応になることが示唆されている。ただし、病変が内包に進展している場合は、移植後も神経症状の進行が非移植例と同様になることが多いので、移植に関しては慎重に判断すべきであると記載されている(表4)⁴⁴⁾。

さらに本ガイドラインではLoes score 9点以下の小児大脳型ALD(CCALD)の移植においてはシステムティックレビューに基づいて推奨するとともに(本ガイドライン「CQ1-1~1.4」および「システムチックレビューダイジェスト」参照)、Loes score 9点以上の移植適応についてもEtDフレームワーク(Clinical recommendation: Individual perspective)を用いたコンセンサスの形成と国内小児移植のエキスパートの承諾に基づいて適切な移植細胞ソースを用いて中枢神経障害の少ない移植前処置を選択すれば、造血幹細胞移植は一定の有効性を発揮することから、条件付きで推奨している(本ガイドライン「CQ1-5」および「システムチックレビューダイジェスト : CQ1」参照)。

今後、進行例に対するさらなる移植方法の改良や新生児マススクリーニング普及等による発症前診断患者の増加も見込まれ(本ガイドライン「CQ4 : 男性患者の発症前診断は有効か？」参照)、新たなエビデンスに基づく発症後および発症前診断患者の移植ガイドラインの更新も必要である。さらに将来、病型や予後予測が可能になれば発症前患者に対する移植の可能性も期待される(本ガイドライン「最新のトピックス4 : 最新の病態解明と治療薬開発、ならびにバイオマーカー探索研究の動向」参照)。

一方、小児例で、脳MRI異常の段階で早期移植した症例の長期追跡調査において、脊髄障害発症の報告があり⁴⁵⁾、移植後の大脳機能、副腎機能とともに、脊髄症状の評価も重要である。

表2 移植適応の評価

■ MRI : Loes score		
PARIETAL OCCIPITAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
ANTERIOR TEMPORAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
FRONTAL WHITE MATTER	PERIVENTRICULAR	1
	CENTRAL	1
	SUBCORTICAL	1
	ATROPHY	1
CORPUS CALLOSUM	SPLENIUM	1
	GENE	1
	ATROPHY SP	1
	ATROPHY G	1
VISUAL PATHWAY	OPTIC RADIATIONS	1
	MAYER' S LOOP	1
	LAT GEN BODY	1
	OPTIC TRACT	1
AUDITORY PATHWAY	MED GEN BODY	1
	BRANCH TO INF COLI	1
	LATERAL LEMNISCUS	1
	POMS	1
PYRAMIDAL SYSTEM	INTERNAL CAPSULE	1
	BRAIN STEM	1
CEREBELLUM	CEREBELLUM	1
	ATROPHY	1
BASAL GANGLIA	BASAL GANGLIA	1
ANTERIOR THALAMUS	ANTERIOR THALAMUS	1
GLOBAL ATROPHY	MILD GLOBAL	1
	MODERATE GLOBAL	2
	SEVERE GLOBAL	3
	BRAIN STEM	1
SEVERITY SCORE		34

各部位について、原則、所見のあるなしで、1点追加する。
例外は、

- 1) Global atrophy については1~3点のいずれか
- 2) 片側性であった場合0.5点
- 3) questionable であり、かつ他の異常がない場合0.5点の加点とする。

■神経学的機能異常

1. Vision
 2. Hearing
 3. Speech
 4. Gait
 5. Other (fine motor skill, ADL)
- 評価：0, 1, 2, >2
(認知障害、行動異常のみ：0)

■知能指数：IQ (WISC-III)

PIQ(視覚・運動)
VIQ(聴覚・言語)

■ALD-DRS (精神機能障害)

0. No
- I. Mild learning or coordination ↓
- II. Moderate learning, sensory ↓
- III. Severe learning, sensory ↓
- IV. Loss of cognitive ability

表3 Neurological Function Score(NFS)⁴³⁾

神経機能異常の項目	スコア
聴覚障害	1
失語, 失行	1
*意思疎通の喪失	3
視覚障害	1
*皮質盲	2
嚥下障害	2
*チューブ栄養	2
走行困難	1
歩行障害 / 痙性歩行	1
痙性歩行(要装具)	2
*車椅子生活	2
*自発運動喪失	3
排尿障害	1
*全失禁	2
無熱性けいれん	1
上限	25

*Major Functional Disability(MFDs) 6項目

表4 小児大脳型 ALD に対する造血細胞移植ガイドライン⁴⁴⁾

移植適応 (脳 MRI 画像評価 に関して)	<p>未発症患者: 定期的な(6か月毎)脳 MRI にて軽微な異常を認めた段階で速やかに</p> <p>発症例: 脳 MRI の Loes score が 9 点以下を積極的適応とし, 日常生活動作がほぼ良好に保たれている 10 点以上を相対的適応とするが, 内包への進展例は慎重に判断する。</p>
移植ドナー	<p>【第一選択ドナー】</p> <ol style="list-style-type: none"> HLA ジェノタイプ一致非患者および非保因者同胞(骨髓) HLA(A, B, C, DRB1)アリル一致臍帯血 HLA(A, B, C, DRB1)アリル一致非血縁者間骨髓ドナー <p>【第二選択ドナー】</p> <ol style="list-style-type: none"> HLA(A, B, DRB1) 1~3 アリル不一致臍帯血 HLA ジェノタイプ一致保因者同胞(骨髓)
移植前処置	<ol style="list-style-type: none"> Busulfan + Cyclophosphamide Fludarabine + Melphalan + 低線量全身放射線照射 <p>* Busulfan は進行期症例においては神経症状の悪化がみられるので控える</p> <p>* 非血縁者間 or HLA 不一致血縁者間骨髓移植では抗胸腺細胞グロブリンの投与が推奨</p>
評価方法	<ul style="list-style-type: none"> 脳 MRI は, 移植後 2 年間は 6 か月毎に, その後は 1 年毎に行い, Loes score を評価する。移植後 1 年間は Gd 造影による造影効果の有無も評価する。 移植後 5 年までは 1 年毎に極長鎖脂肪酸, 知能検査, 視力および視野検査, 聴力検査, 脳波検査, ABR, VEP, 神経学的診察を行う。ALD-DRS(精神機能障害)も有用

AMN および女性発症者

下肢の痙縮に対しては、抗痙縮薬や適切な理学療法を早期に開始することにより、症状の軽減や進行の予防が期待される。また、直腸膀胱機能障害に対しても、泌尿器科医などに相談のうえ早期に対応することが重要である（本ガイドライン「BQ9：AMN や女性保因者発症に対してどのような治療法が存在するか？」、ならびに「最新のトピックス3：AMN ならびに女性発症者に対する治療戦略：海外の動向を中心に」参照）。

副腎皮質ホルモン補充療法

副腎不全症は ALD の病状や生命予後にも深く関わるため、全ての ALD 男性患者において定期的な副腎機能検査を実施し、慎重に補充療法の計画を策定していく必要がある⁴⁶⁾。アジソン型だけでなく、ALD 男性患者の副腎不全（副腎皮質機能低下症）の生涯有病率は 80% にのぼるため、移植後症例を含めて定期的な副腎機能の評価と副腎皮質ホルモン補充の検討が必須である。一方、女性保因者では発症例でも副腎機能異常は極めて稀である。（本ガイドライン：BQ8 「副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療はどうするか？」参照）

X連鎖性遺伝性疾患であるALDにおいて、男性患者では発症時期や予後が予測できない多彩な臨床型を有する一方で、大脳症状や副腎不全に対してはできるだけ早期に介入することが予後改善に繋がることより、発端者からの家系解析や新生児スクリーニングによる発症前男性患者診断の重要性が国内外で指摘されている(本ガイドライン「CQ4：男性患者の発症前診断は有効か？」参照)。

そのためにはALDの疾患特異性や遺伝形式を十分理解した上での患者や保護者への遺伝カウンセリングの提供が極めて重要である(本ガイドライン「BQ12：患者診断時の本人とご家族への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか?」、 「BQ13：at riskの患者への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか?」、 ならびに「BQ14：新生児スクリーニング受検前、精密検査、診断時の保護者への遺伝カウンセリングはどのように行うか?」参照)。

文献

- 1) ALD infomation. <https://adrenoleukodystrophy.info>
- 2) Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, *et al* : Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002; **47**: 590-593.
- 3) Koto Y, Sakai N, Lee Y, *et al*: Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2021; **133**: 277-288.
- 4) Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, *et al* : X-linked adrenoleukodystrophy in women : a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014; **137**: 693-706.
- 5) Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, *et al* editors. GeneReviews® [Internet] . Seattle (WA) 2018.
- 6) Siemerling E, Creutzfeldt HG : Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis diffuse sklerose. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 1923; **68**: 217-244.
- 7) Fanconi A, Prader A, Isler W, *et al* : Addison's disease with cerebral sclerosis in childhood. A hereditary syndrome transmitted through chromosome X? *Helv Paediatr Acta* 1963; **18**: 480-501.
- 8) Blaw ME : Melanodermic type leukodystrophy (adrenoleukodystrophy) (Vinken

- PJ, Bruyn GW, Eds.), in *Neurodystrophies and neurolipidoses*. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1970: 128-133.
- 9) Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, *et al* : Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976; **26**: 851-860.
 - 10) Moser HW, Moser AB, Frayer KK, *et al* : Adrenoleukodystrophy : increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981; **31**: 1241-1249.
 - 11) Singh I, Moser AE, Goldscher S, *et al* : Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome : implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; **81**: 4203-4207.
 - 12) Budka H, Sluga E, Heiss WD : Spastic paraplegia associated with Addison's disease : Adult variant of adreno-leukodystrophy. *J Neurol* 1976; **213**: 237-250.
 - 13) Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, *et al* : Adrenomyeloneuropathy : A probable variant of adrenoleukodystrophy. I. Clinical and endocrinologic aspects. *Neurology* 1977; **27**: 1107-1113.
 - 14) Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, *et al* : Adrenomyeloneuropathy : A probable variant of adrenoleukodystrophy. II. General pathologic, neuropathologic, and biochemical aspects. *Neurology* 1977; **27**: 1114-1119.
 - 15) Marsden CD, Obeso JA, Lang AE : Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. *Neurology* 1982; **32**: 1031-1032.
 - 16) Kuroda S, Hirano A, Yuasa S : Adrenoleukodystrophy-cerebello- brainstem dominant case. *Acta Neuropathol* 1983; **60**: 149-152.
 - 17) Ohno T, Tsuchida H, Fukuhara N, *et al* : Adrenoleukodystrophy : a clinical variant presenting as olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol* 1984; **231**: 167-169.
 - 18) Migeon BR, Moser HW, Moser AB, *et al* : Adrenoleukodystrophy : evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 5066-5070.
 - 19) Mosser J, Douar AM, Sarde CO, *et al* : Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993; **361**: 726-730.
 - 20) Morita M, Imanaka T : Peroxisomal ABC transporters : Structure, function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; **1822**: 1387-1396.
 - 21) Kawaguchi K, Mukai E, Watanabe S, *et al* : Acyl-CoA thioesterase activity of peroxisomal ABC protein ABCD1 is required for the transport of very long-chain acyl-CoA into peroxisomes. *Sci. Rep* 2021; **11**: 2192.
 - 22) Trompier D, Savary S : X-linked adrenoleukodystrophy. (Dean M Ed.) , in *Colloquium series on the genetic basis of human disease*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2013.
 - 23) Hubbard WC, Moser AB, Tortorelli S, *et al* : Combined liquid chromatography-

- tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders : preliminary findings. *Mol Genet Metab* 2006; **89**: 185-187.
- 24) Shinnoh N, Yamada T, Yoshimura T, *et al* : Adrenoleukodystrophy : The restoration of peroxisomal beta-oxidation by transfection of normal cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **210**: 830-836.
- 25) Tsuji S, Ohno T, Miyatake T, *et al* : Fatty acid elongation activity in fibroblasts from patients with adrenoleukodystrophy(ALD) . *J Biochem* 1984; **96**: 1241-1247.
- 26) Kemp S, Valianpour F, Denis S, *et al* : Elongation of very long-chain fatty acids is enhanced in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2005; **84**: 144-151.
- 27) Ofman R, Dijkstra IM, van Roermund CW, *et al* : The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. *EMBO Mol Med* 2010; **2**: 90-97.
- 28) 宮武 正 : ペルオキシソームと神経疾患. 科学評論社, 1989:103-117.
- 29) Morita M, Shimozawa N, Kashiwayama Y, *et al* : ABC subfamily D proteins and very long chain fatty acid metabolism as novel targets in adrenoleukodystrophy. *Curr Drug Targets* 2011; **12**: 694-706.
- 30) Kobayashi T, Shinnoh N, Kondo A, *et al* : Adrenoleukodystrophy protein-deficient mice represent abnormality of very long chain fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **232**: 631-636.
- 31) Lu JF, Lawler AM, Watkins PA, *et al* : A mouse model for X-linked adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 9366-9371.
- 32) Pujol A, Hindelang C, Callizot N, *et al* : Late onset neurological phenotype of the X-ALD gene inactivation in mice : a mouse model for adrenomyeloneuropathy. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 499-505.
- 33) Galea E, Launay N, Portero-Otin M, *et al* : Oxidative stress underlying axonal degeneration in adrenoleukodystrophy : A paradigm for multifactorial neurodegenerative diseases? *Biochim Biophys Acta* 2012; **1822**: 1475-1488.
- 34) López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, *et al* : Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2011; **70**: 84-92.
- 35) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al* : Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005; **27**: 353-357.
- 36) Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, *et al* : Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes : underrecognized and undertreated. *Mol Genet Metab* 2012; **105**: 180-185.
- 37) Engelen M, Kemp S, de Visser M, *et al* : X-linked adrenoleukodystrophy(X-ALD) : clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012; **7**: 51.

- 38) van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, *et al* : Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001; **49**: 186-194.
- 39) Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS : Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014; **98**: 135-142.
- 40) Peters C, Charnas LR, Tan Y, *et al* : Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; **104**: 881-888.
- 41) Loes DJ, Hite S, Moser H, *et al* : Adrenoleukodystrophy : a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; **15**: 1761-1766.
- 42) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班：副腎白質ジストロフィーハンドブック。第2版，2005。
- 43) Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, *et al* : X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics*. 2000; **31**: 227-239.
- 44) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究(研究代表者 加藤俊一)：平成24～25年度総合研究報告書，2014。
- 45) van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, *et al* : Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy : a retrospective study. *J Inherit Metab Dis* 2015; **38**: 359-361.
- 46) 日本内分泌学会，日本小児内分泌学会，日本ステロイドホルモン学会，厚生労働科学研究費補助金政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班合同作成：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針。日内分泌会誌 2015 ; **91** (増) : 1-78.

II

疾患に関するバックグラウンド クエスチョン (BQ)

BQ 1-1 小児大脳型発症の早期診断ポイントは？

要約

- ・斜視，視覚障害や聴覚障害，落ち着きのなさなどの行動異常や学習困難などこれまでになかった症状を新たに認めた男児では小児大脳型副腎白質ジストロフィーの可能性を疑う。
- ・診察時には色素沈着，斜視の有無，視線が合うか，問いかけに反応があるか，歩行の様子や視空間認知障害の有無などに注意する。

解説

小児大脳型は初期症状に視覚障害や聴覚障害，行動異常や成績低下，性格変化，歩行障害，けいれんなどを認め^{1,2)}，急速に進行し数年で寝たきりの経過をとる。発症早期の造血幹細胞移植が唯一有効であり，早期診断が重要である。早期診断ポイントは，これまでに認めず途中で発症する症状に気づくことである。経過の途中で発症する斜視や視覚障害，聴覚障害は脳腫瘍を含む鑑別疾患として，発達障害の注意欠如多動症や学習症を疑う行動異常や成績の低下，読み書きの困難さに関しては退行をきたす変性疾患の鑑別として重要である。一部の行動異常や視覚障害は視空間認知障害であるバリント症候群による症状の可能性も報告されている³⁾。診察時には色素沈着，斜視の有無，視線が合うか，問いかけに反応があるか，歩行の様子や視空間認知障害の有無などに注意し，頭部 MRI 検査および血中極長鎖脂肪酸検査を考慮する。

文献

- 1) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al*: Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005; **27**: 353-357.
- 2) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, *et al*: Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev* 2019; **41**: 50-56.
- 3) Kubota K, Kawai H, Takashima S, *et al*: Clinical evaluation of childhood cerebral adrenoleukodystrophy with balint's symptoms. *Brain Dev* 2021; **43**: 396-401.

要約

- ・非大脳型の副腎白質ジストロフィー症例では頭部 MRI，神経学的所見を定期的に経過観察することが望ましい。
- ・成人大脳型の症状に先行して頭部 MRI 上白質病変の出現を認めることが多い。
- ・患者，家族への副腎白質ジストロフィーの臨床病型についての十分な説明が重要となる。

解説

AMN 症例の約半数が運動症状発症 10 年後に大脳型を発症すると報告されている¹⁾。また他の非大脳型 (Addison 単独型，未発症男性) も将来的に大脳型へ移行し得る。頭部 MRI 上白質病変の出現を早期に検出するために，非大脳型の副腎白質ジストロフィー症例の頭部 MRI，神経学的所見を定期的に経過観察することが望ましい。成人大脳型では，頭部 MRI 上炎症性脱髄が強い場合は白質病変に造影効果を伴う。発症早期の大脳型で白質病変の進行性拡大を認める場合は，造血幹細胞移植の適応を検討することが望ましい²⁾。成人大脳型では，成人期に社会性の欠如，性格変化，認知機能低下等の症状を認めるが，それらの症状が出現するより前に先行して頭部 MRI 上白質病変の出現を認めることが一般的である。特に家族歴がなく，成人大脳型で初発する場合は，社会性の欠如，性格変化，認知機能低下，錐体路徴候等を認めても副腎白質ジストロフィーを想起することが難しく，診断が遅れる例がある。副腎白質ジストロフィーの患者，家族へも，同一家系内でも多彩な臨床病型を認め得ること，非大脳型であったとしても，将来大脳型に変化し得ること，慎重に神経所見，頭部 MRI を経過観察することの必要性を説明することも重要と考える。

文献

- 1) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al*: Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev.* 2005; **27**: 353–357.
- 2) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.

BQ 2 AMN, 女性発症の早期診断ポイントは？

要約

- ・緩徐進行性の痙性歩行を認める患者には、ABRを含めた電気生理学的検査、家族歴聴取がAMNの早期診断につながる。
- ・女性保因者の場合、15%は血中極長鎖脂肪酸の値が正常範囲と重なることから、症候性女性保因者の確定診断には、*ABCDI* 遺伝学的検査が診断確定に有用である。

解説

AMNでは思春期から成人期以降に、痙性歩行を認め、神経学的所見上、四肢腱反射亢進、病的反射を認める。尿失禁、勃起不全を伴うこともある。SEP(体性感覚誘発電位)、MEP(運動誘発電位)の中枢潜時延長に加えて、ABR(聴性脳幹反応)の潜時延長を認めることが多い¹⁾。上記の症状、所見を認める場合は、副腎髄ニューロパチーを鑑別に血中極長鎖脂肪酸の測定、*ABCDI* 遺伝学的検査を行う。家系内に他に副腎白質ジストロフィーと診断された患者、急激な認知機能低下や、痙性歩行を認めた方がいないかの聴取も重要となる。女性保因者は、通常、無症状であるが、成人で、加齢と共に軽度の痙性、歩行の障害などが出現する場合がある(症候性保因者)。AMNと同様の症状を認めるが、AMNの男性患者より軽症のことが多い。中には、高齢になって、移動に車椅子を必要とする女性がいるなど、個人差が大きい。ALDの患児の母親の場合、症状を積極的に訴えないこともあり、丁寧な問診が重要となる。本疾患の家族歴がなく、軽度の痙性、歩行障害を示す女性の場合、痙性対麻痺を示す多数の疾患が鑑別診断となるが、AMNも鑑別診断に含めて検討することが診断確定に役立つ。女性保因者の場合、15%は血中極長鎖脂肪酸の値が正常範囲と重なることから、症候性女性保因者の確定診断には、*ABCDI* 遺伝学的検査が重要となる²⁾。

文献

- 1) Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, *et al*: Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**: 131-136.
- 2) Moser AB, Kreiter N, Bezman L, *et al*: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999; **45**: 100-110.

要約

- ・思春期，成人期以降に進行性の小脳性運動失調，構音障害，嚥下障害を認める。
- ・頭部 MRI 上，小脳，脳幹に白質病変を認め，造影効果を伴うこともある。
- ・副腎脊髄ニューロパチー，アジソン単独型，未発症男性の病型から小脳・脳幹型に移行することがあるため，神経学的所見，頭部 MRI について，慎重に経過観察をすることが重要である。
- ・副腎白質ジストロフィーの患者，家族に，小脳・脳幹型の臨床病型が存在することを含め，多彩な臨床病型を認めることがあることを事前に十分に説明することが重要である。

解説

思春期，成人期以降に，進行性の失調性歩行，四肢失調，構音障害，嚥下障害などを主症状とする¹⁾。頭部 MRI 上は，小脳，脳幹（錐体路や聴覚路）に白質病変を認め，造影効果を認めることもある。血中極長鎖脂肪酸の上昇，*ABCD1* 遺伝学的検査で病的バリエーションを認める場合は，確定診断となる。家系内に認知機能低下，痙性歩行，副腎不全を認めた方がいないかの確認も小脳・脳幹型副腎白質ジストロフィーを鑑別疾患に挙げるうえで重要となる。また，非小脳・脳幹型（副腎脊髄ニューロパチー，アジソン単独型，非発症男性）の病型から小脳・脳幹型に移行することがあるため，早期に小脳・脳幹型を診断するために，慎重に，神経学的所見，頭部 MRI 画像の経過観察を行うことが重要である。電気生理学的検査では，SEP，MEP の中枢潜時延長に加えて，ABR の潜時延長を認める。白質病変の進行性拡大を認める発症早期の小脳・脳幹型には，造血幹細胞移植が症状の進行停止に有効である²⁾。副腎白質ジストロフィーの患者，家族に，小脳・脳幹型の病型を含め，多彩な臨床病型を認めることを説明することも重要である。

文献

- 1) Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, *et al.* Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet.* 2002; **47**: 590–593.
- 2) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al.* Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.

BQ 4 極長鎖脂肪酸リゾリン脂質の診断的意義は？

要約

- ・米国やオランダでは C26:0-Lysophosphatidylcholine (LPC) を指標とした新生児スクリーニングが行われている。
- ・血漿中 C26:0-LPC は ALD の信頼性の高い診断マーカーである。
- ・多検体の長期的なリピドミクス解析により、病型や発症を予測する脂質分子種の同定が期待される。

解説

タンデムマス法による乾燥濾紙血の極長鎖脂肪酸リゾリン脂質 C26:0-Lysophosphatidylcholine (LPC) の測定が ALD 患者を簡便迅速に診断できることより、新生児スクリーニングに使用されている^{1,2)}。新生児スクリーニングによる患者の早期発見と大脳型発症を検知する継続的な MRI 診察のフォローアップは、適切な時期での造血幹細胞移植を可能にするため、米国の多くの州やオランダなどでは C26:0-LPC を指標にした新生児スクリーニングがすでに始まっており、国内でも一部の地域で患者の同意のもと研究として行われている³⁾(本ガイドライン「最近のトピックス 1：新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況」参照)。

さらにリゾリン脂質 C26:0-LPC がより信頼性の高い診断マーカーであることが報告され、血漿中の極長鎖飽和脂肪酸が正常範囲にある女性患者でも、血漿中の C26:0-LPC の増加を認め、その診断能力の優位性が指摘されている⁴⁾。最近、血漿中のリゾリン脂質 (C26:0-LPC、32:0-LPC) の量と病気の重症度との間に相関性がある可能性が報告された⁵⁾。また血清中 C20:3-LPC 並びに C20:4-LPC が、脳 MRI 検査で変化が認められる前に減少していることが報告されており⁶⁾、極長鎖脂肪酸を含むリゾリン脂質が大脳型発症と相関している可能性が考えられる。今後、多検体による長期的で詳細なリピドミクス解析を行うことにより、大脳型発症を予測する脂質分子の同定が期待されている。

文献

- 1) Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, *et al*: Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep* 2017; **12**: 115-118.
- 2) Huffnagel IC, van de Beek MC, Showers AL, *et al*: Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2017; **122**: 209-215.

- 3) Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, *et al*: Advanced diagnostic system and introduction of newborn screening of adrenoleukodystrophy and peroxisomal disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen* 2021; **7**: 58.
- 4) Jaspers YRJ, Ferdinandusse S, Dijkstra IME, *et al*: Comparison of the diagnostic performance of C26:0-lysophosphatidylcholine and very long-chain fatty acids analysis for peroxisomal disorders. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**: 690.
- 5) Jaspers YRJ, Yska HAF, Bergner CG, *et al*: Lipidomic biomarkers in plasma correlate with disease severity in adrenoleukodystrophy. *Commun Med(Lond)* . 2024; **4** : 175.
- 6) Kettwig M, Klemp H, Nessler S, *et al*: Targeted metabolomics revealed changes in phospholipids during the development of neuroinflammation in *Abcd1 tm1Kds* mice and X-linked adrenoleukodystrophy patients. *J Inherit Metab Dis* 2021; **44**: 1174–1185.

BQ 5 遺伝学的検査の診断的意義は？

要約

- ・男性患者においては、診断の確定には、遺伝学的検査を行うことが望ましい。
- ・女性保因者の15%は、血中極長鎖脂肪酸の値が正常範囲に重なるために、遺伝学的検査は必須となる。
- ・女性保因者の遺伝学的検査の際は、同一家系内の男性患者がいる場合、遺伝子解析を同時に行う、または解析結果を取り寄せることが望ましい。

解説

男性患者においては、血中極長鎖脂肪酸の上昇を認めるものの¹⁻³⁾、他のペルオキシソーム病である、Zellweger 病や、ACOX1 欠損症、DBP 欠損症などでも極長鎖脂肪酸の上昇を認めるため、副腎白質ジストロフィーの原因遺伝子 *ABCD1* の遺伝学的検査を行い、病的バリエーションを同定することは、副腎白質ジストロフィーの診断に有用である。15%の女性保因者においては、血中極長鎖脂肪酸の値が正常範囲に重なることから³⁾、診断確定のために *ABCD1* 遺伝学的検査を行うことが必須となる。*ABCD1* 遺伝学的検査を行う際の注意点として、女性保因者の場合は、X染色体が2本あることで、Sanger sequence 法では大きな欠失変異等を見落とす可能性があるために、同一家系内の男性患者がいる場合は、遺伝子解析を同時に行う、または、解析結果を取り寄せ、比較することが望ましい。*ABCD1* 遺伝子には相同性の高い pseudogene があり、PCR (polymerase chain reaction) を行うためのプライマーのデザインには配慮が必要である。*ABCD1* 遺伝子に大きな欠失変異や複雑な構造変異がある場合、PCR 産物の Sanger sequence 法では、病的バリエーションの検出が困難な場合があることに留意する。

文献

- 1) Tsuji S, Suzuki M, Ariga T, *et al*: Abnormality of long-chain fatty acids in erythrocyte membrane sphingomyelin from patients with adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1981; **36**: 1046-1049.
- 2) Moser HW, Moser AB, Frayer KK, *et al*: Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981; **31**: 1241-1249.
- 3) Moser AB, Kreiter N, Bezman L, *et al*: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999; **45**: 100-110.

要約

- ・活動性の炎症性脱髄を確認するうえでガドリニウム造影検査は重要となる。
- ・MRS 検査は頭部 MRI 上 FLAIR / T2WI で白質病変を認めない領域において初期の変化を検出するうえで有用となり得る。

解説

頭部 MRI において白質病変にガドリニウム造影効果を認める場合は、活動性の炎症性脱髄を示唆し、急速に病変が拡大することも多い。白質病変の辺縁部に造影効果を認めることが多い。頭部 MRI 上 FLAIR / T2WI で高信号の白質病変が錐体路に限局する症例でも白質病変の進行性拡大を認め、かつガドリニウム造影効果を認める場合は造血幹細胞移植の適応検討を考慮する¹⁾。淡い白質病変が錐体路に限局し造影効果を認めない場合は、慎重に頭部 MRI、神経所見を経過観察する。発症早期の大病型 / 小脳・脳幹型における造血幹細胞移植後、生着不全などを認めない場合は、白質病変におけるガドリニウム造影効果は1年以内に消失する¹⁾。MRS は、FLAIR / T2WI 画像で白質病変を認めない領域においても、コリン含有物質とミオイノシトールの上昇を認める場合、初期の白質の変化を示唆し²⁾、その後 FLAIR / T2WI 画像で白質病変を認めないかの経過観察を慎重に行う必要がある。

文献

- 1) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al* : Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.
- 2) Pouwels PJ, Kruse B, Korenke GC, *et al*: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998; **29**: 254-264.

BQ 7

どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、その評価ポイントは？

要約

- ・副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy : ALD) の神経生理学的指標として小児では視覚誘発電位 (Visual Evoked Potential : VEP), 聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response : ABR), 体性感覚誘発電位 (Sensory Evoked Potential : SEP), 短潜時体性感覚誘発電位 (Short Latency Sensory Evoked Potential : SSEP) が, 成人 adrenomyeloneuropathy (AMN) では運動誘発電位 (Motor evoked potential : MEP), ABR, SSEP が特に有意義である。また成人大脳型も VEP はじめ ABR など誘発電位が, 疾患の進行度と罹患部位の評価に有意義である。
- ・神経心理学的検査では小児, 成人共に Wechsler 系知能検査により言語理解および視覚認知 (あるいは知覚推理) 機能を評価することが大切であり, 特に造血幹細胞移植治療の適応に際しては小児では後頭葉から発症する例が多く, 視覚認知の障害が先行し, Wechsler 系知能検査の WISC-III では動作性 IQ (Performance IQ) が 80 以上であることが望ましいと考えられてきた。その後, 検査自体が WISC-V に改定になり, 下位項目としては視空間指標 (Visual Spatial Index) が 80 以上であることが望ましいと考えられる。しかし現時点では具体的なデータが得られておらず, 今後, 新生児スクリーニングで診断される症例が増加することを考えると追跡研究の結果が必須になる。いずれにしても病状が進行する前, すなわち全般的知的能力が低下する前に治療することが重要である。成人では Min Mental State Examination 得点が 25 点以上であることが望ましい。
- ・ALD は進行性代謝性疾患であり, 病変の範囲, 重症度, 治療適応などについて非侵襲的検査である神経生理学的, 神経心理学的な検査が臨床上有意義である。

解説

ALD の一義的病変は白質, すなわち主として神経線維の構成脂質の異常により発現するため, 中枢神経伝導に関わる神経生理学的指標が早期から異常を呈しやすく診断に寄与しうる。また進行性代謝性疾患であり, 症状悪化と神経生理学的指標の経時的変化や治療効果の評価の参考に供しうる。神経心理学的検査は, 特に発症前後の認知機能評価, 造血幹細胞移植治療の適応, 疾患の進行度の判断に有用である。

1) 神経生理学的検査

誘発電位の臨床応用導入後間もなくから誘発電位 (ABR, VEP, SEP, SSEP な

ど)の検討が行われ¹⁾, 疾患の進行とともに各波・各波間潜時延長, 特に後期成分の潜時延長から波形消失に至る^{1,2)}ことが報告されている。

小児大脳型では特に VEP の潜時延長がみられ, 疾患の進行とともに後期成分から潜時延長と波形消失が生じ, 発症前小児における VEP の振幅の増加³⁾も指摘されている。ABR は潜時延長(特にⅢ波以降, I-Ⅲ波間, Ⅲ-V波間の潜時延長)が見られ, 経時的に後期成分から振幅が低下してゆき, 波形消失に至る。

一方で成人領域では AMN で発症することが比較的多く, 数十年の経過で半数は成人大脳型に進展する。AMN では初期から運動誘発電位(MEP)の異常に関心がもたれ, SEP の潜時延長に加え, ABR も多くの症例で潜時の延長を認める。また視覚路に病変を認める成人大脳型の症例では VEP 潜時の延長を認める³⁾。

2) 神経心理学的検査

大脳病変の障害範囲と程度を反映する部位の高次機能低下が前景に立ちやすい。小児大脳型は主に前頭葉型(10~20%程度), 後頭葉型(80%程度, 脳梁膨大部~頭頂・後頭葉)で発症し²⁾, 前者は不注意や実行機能の低下, 行動や性格の変化が, 後者では中枢性視覚障害や聴覚障害, 歩行障害が前景に立つことが比較的多い。ただし MRI 病変出現部位と症状が常に同時に発現するとは限らない。中枢性視聴覚障害は本人の自覚がないことが多く, 聴覚失認は純音聴力が正常でも語音や単語弁別の低下を認めるが, 見逃されやすい。視力・聴力検査の他, 視覚・聴覚について神経心理学的評価が重要である。

小児では後頭型が比較的多く, 早期から視覚認知障害がみられることが反映され, Wechsler 系知能検査(WISC-III)では早期から言語性 IQ(VIQ)に比較して動作性 IQ(Performance IQ, PIQ)(WISC-IV では言語理解指数(verbal comprehension index : VCI)と知覚理解指数(perceptual reasoning index : PRI)が, VIQ と PIQ とほぼ同義)の低下を認めることが多く, レーブン色彩マトリクス検査や視覚認知に関わる検査(Frostig 視知覚発達検査など)結果の低下もみられる。WISC-V の日本語版は 2022 年に発売開始となり, 上記の PRI がなくなり, 流動性推理指標として視空間指標(visual spatial index : VSI)と流動性推理指標(fluid reasoning Index : FRI)に置き換えられた。多数の ALD 児への臨床での結果はまだ明らかになっていない。しかし, 小児では後頭部からの発症が比較的多く, 早くから視覚認知障害が認められることが多い ALD 症例に対して実施する課題の性質から考えて, いずれも初期からの低下が想定される。

成人でも後頭葉を病変の主座とする症例では小児例同様, 成人用 Wechsler 系知能検査(WAIS-R)で VIQ に比し PIQ 低下を認める症例が多いとされ, WAIS-III では絵画完成, 積み木模様, 行列推理で構成される知覚統合(perceptual organization : PO)が低いと推定される。しかし, これまで成人を対象とする臨床現場では知能検査の下位項目の分析よりは, 以下の記載のように全般的知的機能の低下ということで評価されることが多い。

発症超早期の造血幹細胞移植の有用性は小児, 成人ともに確認されているが,

中長期予後の観点から治療時に、小児では PIQ または PRI 80 以上、成人では Mini Mental State Examination (MMSE) 25 点以上であることが推奨されている。

文献

- 1) Ochs R, Markand ON, DeMyer WE. Brainstem auditory evoked responses in leukodystrophies. *Neurology* 1979; **29**: 1089-1093.
- 2) Kaga M. Neurophysiology and neuropsychology in Adrenoleukodystrophy (ALD) . In: Imanaka T, Shimozawa N. ed. Peroxisomes: Biogenesis, function and role in human diseases. pp 261-279, 2020. Springer. 2019.
- 3) Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, *et al*: Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**: 131-136.
- 4) Furushima W, Inagaki M, Gunji A, *et al*: Early signs of visual perception and evoked potentials in radiologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 2009; **24**: 927-935.
- 5) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.

要約

- ・ALDの患者は，アジソン型だけでなく，全例において診断時より副腎皮質機能の定期評価が必要である。
- ・ALDの副腎不全(副腎皮質機能低下症)の有病率は，生涯を通じて80%以上であり(中でも糖質コルチコイド欠乏)，発症年齢のピークは3～10歳と報告されている。
- ・ALDの副腎不全の症状は，他の原因によるものと同様で，皮膚色素沈着，全身倦怠感，体重減少，消化器症状，低血糖，低血圧，精神症状，ショックなどである。
- ・ALDの副腎不全の検査は，早朝のACTHとコルチゾール，レニン，アルドステロン，DHEA-S，電解質，血糖，血算，迅速ACTH負荷試験などである。
- ・ALDの副腎不全の治療は，原則として糖質コルチコイドの補充療法を行う。

解説

【発症頻度・年齢】

ALD男性159例(年齢中央値24歳，1～71歳)のコホート研究では，副腎不全(副腎皮質機能低下症)の生涯有病率は80%にのぼる¹⁾。また，患者の38%で副腎不全がALDの初期症状であり，67%でALDの診断時に副腎不全症状を認めた¹⁾。ALDの副腎不全では，糖質コルチコイド欠乏が鉱質コルチコイド欠乏に先行し，補充開始までの期間の中央値はそれぞれ16年，56年とされる¹⁾。

ALDの副腎不全の発症年齢のピークは3～10歳とされ²⁾，前述のコホート研究では累積発症率は小児期に最大であり，0～10歳47%，11～40歳29%，その後は6%であった¹⁾。Dubeyらの報告では，発症前ALD男児49例(平均4.5±3.5歳)の80%以上で副腎不全を認めた³⁾。Mattesonらによると，新生児マススクリーニングで発見されたALD男児95例のうち，ACTH高値を示したのは1歳までに13%，3歳すぎまでに20%であった⁴⁾。生後5週にコルチゾール分泌不全で補充療法を開始した例も報告されている⁵⁾。一方，女性保因者における副腎不全はまれである⁶⁾。

【症状】

ALDの副腎不全の症状は，他の原発性副腎皮質機能低下症と同様であり，全身倦怠感，食欲不振，体重減少，消化器症状など非特異的で，しばしば診断が遅れることがある。また，起立性低血圧，皮膚色素沈着，恥毛・腋毛の欠如もみられる。感染症や手術などのストレスによる急性副腎不全により，嘔吐，腹痛，脱水，意識消失，低血糖，低血圧，ショックなどを引き起こす⁷⁾。

【検査】

血液検査では、ACTH 上昇、コルチゾール低下に加え、低血糖、白血球分画の変化(好中球減少、好酸球増加、リンパ球減少)などがみられる。鉱質コルチコイド欠乏を合併すると、低ナトリウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシスをきたす⁷⁾。臨床的に無症状であっても ACTH 高値や迅速 ACTH 負荷試験でのコルチゾール低反応を認める。

米国小児内分泌学会は、ALD の診断時から小児内分泌医による副腎皮質機能評価の開始と、定期的なモニタリングを提案しており⁸⁾、適切な時期の補充療法開始をめざし、副腎クリーゼを予防する⁷⁾。

Regelmann らは、2 歳未満では診断時とその後 3~4 か月ごと、2 歳以上では 4~6 か月ごとの検査を推奨している⁸⁾。朝の ACTH 100 pg/mL 未満かつコルチゾール値 5 µg/dL 以上の場合は定期モニタリングを継続し、ACTH 300 pg/mL 以上でコルチゾール値 18 µg/dL 未満では糖質コルチコイド補充を開始する。ACTH 100 pg/mL 未満かつコルチゾール値が 5 µg/dL 未満や、ACTH 100~299 pg/mL の場合は迅速 ACTH 負荷試験で評価する。ACTH 負荷試験でコルチゾール頂値 18 µg/dL 未満の場合は、ストレス時の糖質コルチコイド補充を要する⁸⁾。

鉱質コルチコイド欠乏の発症は糖質コルチコイド欠乏に比べ遅いため、糖質コルチコイド補充開始後も、レニン、アルドステロン、電解質の定期検査を継続する。

【治療】

副腎不全に対して、ステロイド補充療法を行う⁸⁾。糖質コルチコイドの補充において、可能な限り、生理的コルチゾールの分泌量と日内変動に近い至適補充療法が望まれる⁹⁾。維持療法において、小児では成長抑制の少ないヒドロコルチゾン(コートリル[®])を用い、乳児期 10~20、幼児期 10~15、学童期 10~15 mg/m²/日を目安として、1 日 3 回経口投与する。成人では 10~20mg/日、2~3 回に分割投与する。過剰な投薬を避けるため、副作用の有無をチェックし、3~4 か月ごとのモニタリングで投与量を調整する。

鉱質コルチコイド欠乏に対して、フルドロコルチゾン(フロリネフ[®])を補充する^{7,8)}。食塩の補充を要することもある。現時点で、副腎不全に対する根本的な治療法は存在しない。

文献

- 1) Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, *et al*: The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: an international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**: 118-126.
- 2) Zhu J, Eichler F, Biffi A, *et al*: The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020; **41**: 577-593.
- 3) Dubey P, Raymond GV, Moser AB, *et al*: Adrenal insufficiency in asymptomatic

- adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005; **146**: 528-532.
- 4) Matteson J, Sciortino S, Feuchtbaum L, *et al*: Adrenoleukodystrophy newborn screening in California since 2016: programmatic outcomes and follow-up. *Int J Neonatal Screen* 2021; **7**: 22.
 - 5) Eng L, Regelman MO. Early onset primary adrenal insufficiency in males with adrenoleukodystrophy: case series and literature review. *J Pediatr* 2019; **211**: 211-214.
 - 6) el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, *et al*: Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 856-860.
 - 7) Eng L, Regelman MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; **27**: 47-55.
 - 8) Regelman MO, Kamboj MK, Miller BS, *et al*: Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics/Rare Diseases Committee. Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103**: 4324-4331.
 - 9) 日本内分泌学会, 日本小児内分泌学会, 日本ステロイドホルモン学会, 厚生労働科学研究費補助金政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班合同作成: 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. 日本内分泌学会雑誌, 2015; **91** (増): 1-78.

BQ 9

AMN や女性保因者発症に対してどのような治療法が存在するか？

要約

- ・ 下肢の痙性に対して、抗痙縮薬を投与することがある。投与の際は脱力や眠気に注意する。
- ・ 理学療法の導入による関節拘縮予防は重要となる。
- ・ 副腎機能不全の合併がある場合は、副腎皮質ホルモン補充も検討する。

解説

AMN や症候性女性保因者は、痙性歩行を主症状とする。下肢の痙性に対して、バクロフェンやチザニジンなどの抗痙縮薬が効果を示すことがある。投与の際は脱力や眠気に注意する。また、理学療法の導入により、機能維持に努めると共に、継続的な足関節の運動により、足関節の拘縮予防を行うことも重要となる。膀胱機能障害に対して、泌尿器科と連帯して治療していくことも重要である。AMN 症例では頭部外傷をきっかけに大脳型へ移行する症例の報告もあり、頭部外傷には注意を要する¹⁾。AMN 症例に副腎機能不全を伴うこともある。その場合は、副腎皮質ホルモン補充の検討も必須となる。副腎機能不全が見逃されていると、時に急性副腎不全症により致命的になることがあり、注意を要する。明らかな副腎機能不全の症状を認めない場合でも、発熱や外傷による身体へのストレスなどで、副腎不全症状が顕在化することもあり(潜在性副腎機能低下症)、予め ACTH 高値、迅速 ACTH 負荷試験で異常値を認めないかを確認することも重要である。女性保因者においては副腎不全症状の報告は少ない²⁾。

文献

- 1) Raymond GV, Seidman R, Monteith TS, *et al*: Head trauma can initiate the onset of adreno-leukodystrophy. *J Neurol Sci* 2010; **290**: 70-74.
- 2) el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, *et al*: Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 856-860.

要約

- ・発症早期の小脳・脳幹型の症例に対しては、造血幹細胞移植が症状の進行停止に有効である。
- ・定期的な神経診察、頭部 MRI 画像の経過観察が重要となる。

解説

頭部 MRI 上進行性の白質病変の拡大や症状の進行を認める発症早期の小脳・脳幹型副腎白質ジストロフィー症例に対しては、造血幹細胞移植が症状の進行停止に有効であると報告されている¹⁾。頭部 MRI 上小脳、脳幹の白質病変に伴って観察される造影増強効果は、多くの症例では造血幹細胞移植後 2 か月以内に造影増強効果の消失を認める。小脳・脳幹型は症状発症後約 2 年で半数の症例が大脳型に移行するとの報告がある²⁾。小脳・脳幹型、大脳型ではない症例でも将来、小脳・脳幹型、大脳型になる可能性があり、その場合は定期的な神経学的診察、頭部 MRI 画像の経過観察を行い、頭部 MRI 上の白質病変の出現を早期に検出することが重要となる。また患者、家族へも副腎白質ジストロフィーには小脳・脳幹型も含めて多彩な臨床病型が存在すること、慎重な経過観察が重要であることを予め説明していくことが重要となる。

文献

- 1) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.
- 2) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al*: Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005; **27**: 353–357.

BQ 11

発症前に診断された男性患者の検査はいつから開始するか？

要約

- ・ALD 男性患者では発症前診断が予後改善に繋がるが、大脳型や副腎不全症状がいつ発症するかは予測できない。
- ・大脳型発症に対しては2歳時にベースラインとして頭部MRI検査を施行し、以後、定期的に検査を継続して適切な移植時期を判断する。
- ・副腎不全に対しては生後6か月までに副腎機能検査を実施し、定期的に検査を継続してステロイド補充療法を検討する。

解説(図3参照)

発端者の家系解析や新生児マススクリーニングで発見されたALD男性患者は基本的には無症状であるため、まずは本人や保護者への遺伝カウンセリングも含めた十分な説明と理解が不可欠である。男性患者の約半数に発症するとされる大脳型の発症時期は3歳前後から成人期までと幅広く、60歳以降であっても発症する場合がある。また副腎不全の発症も乳児期から成人期までと幅広く、いずれも発症時期は予測できない。一方で、大脳型は神経学的予後、副腎不全は生命予後に直結するため、発症後、できるだけ早期の介入が必要で、神経、内分泌、移植の各専門医と連携したフォローアップ体制を構築して適切な時期に治療を開始することが不可欠である。

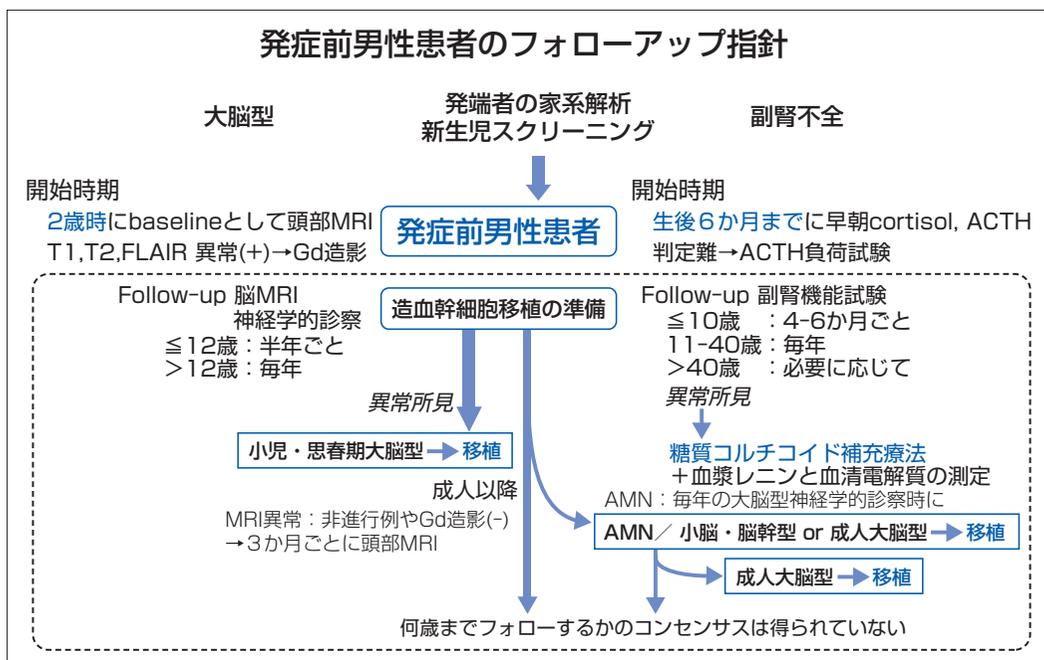


図3 発症前男性患者のフォローアップ指針

検査開始時期については、大脳型については脳MRI検査(T1, T2強調, FLAIR法)を2歳時にbase lineとして施行し、以後、12歳までは半年ごと、それ以降は1年ごとに神経学的診察所見と併せて継続する。異常を認めればガドリニウム(Gd)造影(本ガイドライン「BQ6: ガドリニウム造影やMRS検査の必要性は？」参照)を施行する¹⁾。移植の適応についてはALDの移植専門医により判断されるが、現状では保護者や本人、神経、移植専門医の意見も踏まえ総合的に判断する(本ガイドライン「CQ1, 2: 小児・思春期大脳型 / 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？」参照)。また18歳以降はAMNの発症についても神経学的診察時に確認する¹⁾。

副腎機能の評価は生後6か月までに早朝cortisol, ACTHを測定し、以後、10歳までは3~6か月ごと、それ以降は1年ごと、40歳からは必要に応じて施行することが推奨されている²⁾(本ガイドライン「BQ8: 副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療はどうか？」参照)。

新生児マススクリーニングにて発見された病的意義が確定していないバリエーションをもつ男児のフォローアップ検査については発症前患者に準じた上で、更なるエビデンスの蓄積により個々のバリエーションごとの検討が必要になると考えられる。

文献

- 1) Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, *et al*: International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: A consensus-based approach. *Neurology* 2022; **99**: 940-951.
- 2) Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, *et al*: The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: an international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**: 118-126.

BQ 12

患者診断時の本人とご家族への遺伝カウンセリングは
いつどのように行うか？

要約

- ・患者で ALD が疑われた時、可能なら確定診断の検査前に本人と家族に遺伝カウンセリングを行うことが望ましいが、少なくとも確定診断後には必ず受診を勧める。
- ・その時に患者が未成年の場合には、家族の意向も確認したうえで、初回の遺伝カウンセリングは家族に行う選択肢もある。
- ・最初のカウンセリングでは、まずは患者、家族に疾患情報、治療法などに関する情報提供を行い、家系内の at risk 者の検索や、女性保因者の検索の意義についても説明する。

解説

ALD が疑われた場合には、患者の早期診断とその後の治療の選択が重要であり、遺伝カウンセリングにおいても、X 連鎖性の遺伝形式、診断後の治療についての情報提供がポイントであり、必要があれば治療専門医の紹介をおこなうことも必要である。また家系情報の聴取により発端者以外の at risk 患者や保因者がいる場合には、その人への遺伝カウンセリングの意義について情報提供することも重要である。それによって、発症前診断が可能となり、適切なフォローと適切な時期の治療が可能となることについて説明が必要である¹⁻³⁾。

患者が未成年かどうかによっても、遺伝カウンセリングの内容や実施方法を検討したり、家族のみの遺伝カウンセリングを先行することも検討することが望ましい。

また遺伝カウンセリング担当者は、できれば疾患の診療経験のある医師や遺伝カウンセラーも含めたチームで担当することが望ましく、それにより未発症者のフォローや治療の詳細についても適切な説明が可能となる。そして、患者やその家族に対する心理支援も重要となる。

今後は新生児マススクリーニングの対象疾患となる地域が増えてきている状況の中で、新生児期の確定診断や診断後の臨床的フォローが課題になってくると考えられる^{4,5)}。

文献

- 1) Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, *et al* editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- 2) Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 140–151.

- 3) Shimozawa N, Honda A, Kajiwara N, *et al*: X-linked adrenoleukodystrophy: diagnostic and follow-up system in Japan. *J Hum Genet* 2011; **56**: 106–109.
- 4) Turk BR, Theda C, Fatemi A, *et al*: X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci* 2020; **80**: 52–72.
- 5) Baker CV, Cady Keller A, Lutz R, *et al*: Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Nebraska: Initial Experiences and Challenges. *Int J Neonatal Screen* 2022; **8**: 29.

BQ 13

at risk の患者への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか？

要約

- ・発端者の確定診断後、適切なタイミング(注1)において at risk 患者に関する遺伝カウンセリングを実施する。
- ・at risk 患者に関する遺伝カウンセリングの初めに、発症前の at risk の成員を同定する医学的意義と目的について話し合う。
- ・at risk 患者の同定は、発端者の親や家族等から詳細な家系図を聴取し、X 連鎖遺伝形式に沿って、当該、遺伝子バリエントを有する可能性のある(at risk)家系の成員を推測することによって行う。
- ・発症前 at risk 患者の性別と年齢を確認し、それに応じた発症する可能性のある症状、発症年齢の分布に幅があること、また治療方法、健康管理方法、フォローアップについて書面なども用いて理解できるように情報提供を行う(注2)。
- ・女性の場合、保因者であることの意義も話し合う。必要に応じて出生前診断、着床前診断等についての遺伝カウンセリングも行う。
- ・発症前 at risk 患者に対する遺伝カウンセリングにおいては、発症前診断、あるいは保因者診断の枠組みであるので、当該疾患に関して経験があり、かつ臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーのいる医療機関において実施することが望ましい。
- ・家系図より確定保因者と判断される女性への遺伝カウンセリングは、発端者の診断とともに自動的に診断されることから、思いがけない事実を知ることの心理的負荷がかかる可能性があり、心理社会的側面を配慮した遺伝カウンセリングが望まれる。
- ・家系内に同定された発症前 at risk 患者への疾患情報や発症リスクの開示や伝達については、発端者の家族から行われるのが原則である。しかしアクセスが困難な場合は、その開示の方法や手段について医療者と話し合うことができることを伝える。

解説

- ・副腎白質ジストロフィーは、X 連鎖性遺伝形式を示す。男性の場合、小児期から成人期にわたり、大脳型、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy : AMN)型、Addison 型などの多彩な症状を発症する。また、約 95% がバリエントを親から受け継ぐ¹⁾。バリエントを有する女性の場合は、保因者となること、さらに 20% 以上が中年期以降に軽度ないし中等度の痙性対麻痺を発症する可能性があり¹⁾、男性と症状は大きく異なるが女性も罹患する可能性のある疾患である。
- ・状況に応じてミニマムな症状を有する場合も想定されるが、発症前 at risk 患者への遺伝カウンセリングは、発症前診断、あるいは保因者診断の枠組みである

ので、原則、遺伝カウンセリングとともに実施される³⁾。

- ・男性の場合、上記に述べた大脳型は約35～40%と報告されており¹⁾、3から12歳の間に発症する頻度が高いことが知られている²⁾。男児の大脳型に対しては発症早期での造血幹細胞移植の効果が知られている(本ガイドライン「CQ1, 2: 小児・思春期大脳型 / 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か?」参照)。これらの早期治療の観点から、本疾患を有する可能性がある未発症の男性を対象にした遺伝カウンセリングは、発端者の確定診断の後、医学的には速やかに行うことが推奨される(本ガイドライン「CQ4: 男性患者の発症前診断は有効か?」参照)。
- ・また家族歴の情報から確定(obligate)、あるいは推測(possible)女性保因者の場合、発端者の診断の後、遺伝カウンセリングの枠組みにて³⁾、生殖の際の再発率(リスク)と将来の症状や発症年齢の目安の情報提供を含む遺伝カウンセリングを、クライアントの年齢や状況に応じて実施し、長期的なフォローアップが推奨される⁴⁾。
- ・なお、新生児マススクリーニングを契機に病的意義のある、あるいはおそらく病的意義のあるバリエーションを有すると判明した個人とその家族に対しても、適切なタイミングにおいて、at risk患者に関する遺伝カウンセリングを実施する。

注1) 発端者の診断直後の場合、ショック、不安、混乱など本人・家族は心理的に情動的に大きな影響を受けている場合が多く、医学的には、発端者の治療・健康管理が優先される状況から、at riskの成員の診断については、発端者の親・家族の医学的、心理社会的側面も考慮して実施することが必要である。

注2) 本疾患は女性も罹患者となりえるが、男性と女性では発症年齢と症状が大きく異なること、特に男性の場合は、その治療のためには発症前の診断とフォローが重要であることを十分に説明することが必要である。

文献

- 1) Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- 2) Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al: International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: A consensus-based approach. *Neurology* 2022; **99**: 940–951.
- 3) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月、2022年3月改定 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
- 4) Pierpont EI, Isaia AR, McCoy E, et al: Neurocognitive and mental health impact of adrenoleukodystrophy across the lifespan: Insights for the era of newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2023; **46**: 174–193.

BQ 14

新生児スクリーニング受検前、精密検査、診断時の 保護者への遺伝カウンセリングはどのように行うか？

要約

- ・新生児マススクリーニング検査は、本検査が遺伝学的検査に含まれること、また、発症前診断、保因者診断となることから、陽性報告時、確定診断時には必ず遺伝カウンセリングとともに実施する。
- ・新生児マススクリーニング検査の遺伝カウンセリングは、本疾患の経験のある、かつ新生児マススクリーニング検査の仕組みの知識のある医療者と臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによって実施される。
- ・新生児マススクリーニング検査では、検査前に、疾患の我が国での頻度、概要、発症時期、症状(男女別に)、遺伝形式、治療法について詳細な情報提供を行うこと。
- ・新生児マススクリーニング検査では、検査前に、検査によって偽陽性の可能性のあること、確定診断までに他の検査が必要になることを説明する。
- ・また、時に診断の確定ができない曖昧な結果が得られることがある、いわゆる VUS (variant of unknown significance) の可能性についても説明する。
- ・本疾患は治療法のある疾患であり、症状の発現の前に診断を行うことは治療効果の観点から重要である。一方で、その治療(造血幹細胞移植など)には侵襲を伴い、生命に関わる可能性のあることについても言及し、新生児マススクリーニングにおける早期診断の意義と陽性であった場合のフォロー、治療法についてバランスよく説明すること。
- ・本疾患が新生児期に男児で診断された場合、大脳型、副腎不全の発症に関して定期的に検査を行うことにより適切な時期に治療を行うことが可能になるものの、明確な発症時期を予測することは困難であることを説明する。
- ・新生児マススクリーニング検査で陽性となった場合、その親や家族へ及ぼす心理社会的負荷や子育てに及ぼす影響があり得ることを説明する。
- ・これらの新生児スクリーニング検査に関連する心理社会的な側面については、必要に応じて、本疾患の経験のある医療機関や医師、また遺伝カウンセリングに紹介、フォローアップ可能な体制を確保して、対応可能なことを説明する。

解説

- ・新生児マススクリーニングは、医療における遺伝学的検査・診断のガイドライン(日本医学会、2011年2月、2022年3月改訂)において、遺伝学的検査に分類されている¹⁾。新生児期における検査は、発症前診断、あるいは保因者診断となり得ることから、十分な遺伝カウンセリングが必須である¹⁾。本疾患の新生児スクリーニングについては、米国の状況では、2016年より開始され、22の州(2022年)において新生児マススクリーニングとして実施されている²⁾。

- ・ 新生児マススクリーニング検査受検時の説明においては、一般の妊婦が本疾患の知識はまず無いことより疾患についての詳細、および結果のタイプに応じての anticipatory guidance を含む丁寧な情報提供が重要である^{3,4)}。
- ・ 医学的な目的として早期診断、早期介入のために提供されるが(本ガイドライン「CQ4：男性患者の発症前診断は有効か？」参照)、現状では新生児期に病的バリエーションを有した場合、病型を予測することはできないこと、また男児におけるサーベイランスについても国際的に確立されたものはないが、大脳型発症に対するフォローアップ検査が推奨されている³⁾ことを事前に説明することは重要である。
- ・ 新生児期に診断された患者の親に対する心理社会的影響については、疾患に十分な知識のない医療者が最初の疾患の可能性について伝達した場合に強いことが報告されている。一方、新生児マススクリーニングでの診断と症状からの診断との比較では、新生児マススクリーニングでの診断の方が親の鬱の経験やディストレスは低い傾向との報告がある⁵⁾。しかしながら家族、特に母親への長期的なディストレスやメンタルヘルス、子育てに与える影響についての知見は未だ十分ではない。さらに造血幹細胞移植の際のドナーについても家族システムに影響を与えることが報告されている⁶⁾。
- ・ 検査後では、陽性男児の場合、継続的な本疾患の経験のある医療機関で、その都度の最新の情報提供と理解の促進、心理社会的側面の話し合いを含む遺伝カウンセリングの対応が必須である。偽陽性の場合も状況に応じてフォローアップが必要である。また確定診断の後にも遺伝カウンセリングが必要である。
- ・ 最終的に曖昧な結果が得られた場合は、可能であれば、遺伝カウンセリングによる定期的なフォローアップを推奨する。また、曖昧な結果の場合は、知見の集積によって、結果が変更になる可能性があるため、患者あるいはその家族と連絡が取れる状態にしておくことが望ましい。
- ・ なお、新生児マススクリーニング検査において、女性の新生児期の診断にはその利益には議論があり男児に限定してのパイロット研究がある⁷⁾。女性の場合の医療におけるサーベイランスやフォローアップの知見、また、その家族や女性本人におけるどのような心理社会的影響についての長期的な知見は未だない。

文献

- 1) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月、2022年3月改定 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
- 2) Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- 3) Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al: International recommendations for the diagnosis and management of patients with Adrenoleukodystrophy: A

consensus-based approach. *Neurology* 2022; **99**: 940–951.

- 4) Pierpont EI, Isaia AR, McCoy E, *et al*: Neurocognitive and mental health impact of adrenoleukodystrophy across the lifespan: Insights for the era of newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2023; **46**: 174–193.
- 5) Boychuk NA, Mulrooney NS, Kelly NR, *et al*: Parental depression and anxiety associated with newborn bloodspot screening for rare and variable-onset disorders. *Int J Neonatal Screen* 2022; **8**: 59.
- 6) Bauk K, D’Auria JP, Andrews A, *et al*: The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs* 2013; **28**: 235–242.
- 7) Albersen M, van der Beek SL, Dijkstra IME, *et al*: Sex-specific newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2023; **46**: 116–128.



診療に関するクリニカル クエスチョン (CQ)

推奨文と解説

CQ 1 小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？**推奨**

造血幹細胞移植は Neurological Function Score(NFS)が 0-1 点, Loes score(LS) 9 点以下の小児大脳型に対して生命予後, 神経学的予後を改善するため発症早期に施行することを推奨する。

GRADE 1A. 推奨の強さ「強い推奨」/ エビデンスの確実性「強」

LS 9 点以上の小児大脳型に対しても適切な移植細胞ソースを用いて中枢神経障害の少ない移植前処置を選択すれば一定の有効性を発揮する。

GRADE 2B. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「中」**CQ 1-1** 小児大脳型に対する造血幹細胞移植は生命予後を改善するか？**推奨**

造血幹細胞移植は小児大脳型に対して, Neurological Function Score(NFS)が 0-1 点, Loes score(LS) 9 点以下の場合に生命予後を改善する。

エビデンスレベル : A (効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)**解説**

小児大脳型に対して造血幹細胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)を実施したという報告は多数みられ, それらのうちの多くで生命予後を改善したことが報告されている¹⁻¹¹⁾. Peters ら¹⁾は 94 人に対して HSCT を実施し, 5 年生存率が 56%, 生着率 86% であった. Neurological Function Score(NFS)が 0-1 点, MRI スコア(Loes score: LS²⁾) 9 点未満であれば 92% の 5 年生存率が得られた. さらに, LS 9 点以下の症例をさらに低い点数で区切って生存率を検討した報告もみられる. Chiesa ら³⁾は 55 人を early disease(ED) 1 (LS \leq 4 かつ NFS \leq 1), ED2 (9 \geq LS $>$ 4 かつ NFS \leq 1), advanced disease(LS $>$ 9 もしくは NFS $>$ 1) の 3 群に分けて比較した. LS 9 点で生存率に差が出るが, ED1 と ED2 では生存率に差はみられなかった. Pierpont らは LS \leq 10 点の症例を対象とし, 4.5 点以下で生存率が高かったと報告した⁴⁾.

Kato らは日本人患者 99 人について検討し, 前処置による比較を行った. フルグラビリン(FLU)およびメルファラン(MEL)併用の reduced-intensity conditioning (RIC) レジメンでは生存率が 100% であった. 一方, 骨髄破壊的前処置(Myeloablative conditioning: MAC)を受けた患者においては合併症死が増加していた. 5 年無イベント生存率は 72.9% で, レジメン毎での差はみられなかった. MEL $<$ 140mg と MEL \geq 140mg を比較したところ, MEL \geq 140mg で生着率が有意に高かった⁵⁾.

CQ 1-2**小児大脳型に対する造血幹細胞移植は神経症状の進行を抑制するか？****推奨**

造血幹細胞移植は小児大脳型に対して、Neurological Function Score(NFS)が0-1点、Loes score(LS)9点以下の場合に移植しなかった群に比べ神経症状の進行を抑制する。

エビデンスレベル：A(効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)

解説

小児大脳型に対して造血幹細胞移植(HSCT)を実施し、神経症状の進行を抑制したとする報告が9編みられた^{1,3-5,8,11,12}。Petersら¹⁾は94人に対してHSCTを実施し、HSCT前のNeurological Function Score(NFS)が0-1点であれば神経学的予後が改善されると報告した。さらに、Loes score(LS)9点以下の症例をさらに低い点数で区切って生存率を検討した論文もみられている。Chiesaら³⁾は59人(解析対象になったのは55人)をearly disease(ED)1(LS \leq 4かつNFS \leq 1), ED2(9 \geq LS $>$ 4かつNFS \leq 1), advanced disease(LS $>$ 9もしくはNFS $>$ 1)の3群に分けて比較した。NFSの予後については、ED2よりED1の方で良好な成績が得られた。Pierpont EIらはLS $<$ 5点の36人を対象とし、LS \leq 2はvery low severity群(VLS群, 15人), LS \geq 2.5はlow severity群(LS群, 18人)と分類して神経学的予後について比較した¹¹⁾。神経症状は移植前の評価ではVLS群とLS群で差がなかったが、神経学的予後はVLS群で良好であった。HSCT後のLSは、VLS群では中央値0(0-4), LS群では中央値3.5(0-10)であった。神経認知機能評価のテストで、1つ以上の項目でTスコア $>$ 60になった患者数は、VLS群で3/13人(23%), LS群で9/17人(53%)であった。RaymondらはHSCT後の神経学的予後を主に評価し、2年MFD(主要な機能障害)-freeの生存率がHSCT非施行群で29%であったのに対してHSCT施行群では84%であったと報告した¹²⁾。さらに、LS $<$ 9かつNFS \leq 1の病期が早期の群では、2年MFD-free生存率は91%であった。

Katoらは日本人患者99人について検討し、骨髄移植と臍帯血移植を比較すると、臍帯血移植群において神経学的予後が良好であったと報告した⁵⁾。すなわち、HSCT後にLSが改善したのは骨髄移植では15人中1人であったのに対して、臍帯血移植では15人中5人であった。また、Katoらは日本人16例の検討において内包病変を有すると神経学的予後が不良であったと報告した⁸⁾。

CQ 1-3 小児大脳型に対する造血幹細胞移植は患者の QOL を改善するか？

推奨

造血幹細胞移植は小児大脳型に対して、Loes score (LS) 9 点以下の場合に患者の QOL を改善する。

エビデンスレベル：B(効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある)

解説

小児大脳型に対して造血幹細胞移植 (HSCT) を実施し、QOL を改善したとする報告が 4 編みられた^{1, 4, 13, 14}。Peters ら¹⁾は 94 人に対して HSCT を実施し、ALD-disability rating scale (ALD-DRS; 精神機能障害) について PIQ \geq 80 であれば、ALD-DRS も高く保たれると報告した。Pierpont らは HSCT 後生存例のみ 65 例を対象とし、QOL について評価した⁴⁾。Loes score (LS) <10 の群で、Vineland Adaptive Behavior Scale-Adaptive Behavior Composite (VABS-ABC; 日常生活への適応度や自律性の評価尺度) のスコアの予後が良好であった。移植後 5 年までの認識能力の変化をみると、LS<4.5 の例ではより高率に認識能力が保たれた¹³⁾。Beckmann らは生存例 16 例に対して、HSCT 後の QOL について質問紙法で客観的な評価を行い、HSCT 前の LS<10 の場合は QOL が良好であったと報告した¹⁴⁾。

CQ 1-4 小児大脳型に対する造血幹細胞移植の適応基準は？

推奨

生存率改善の観点から Loes score (LS) 9 点以下は積極的な造血幹細胞移植適応となる。神経学的予後改善を含めると LS 9 点以下、かつ NFS 1 点以下は、より積極的な造血幹細胞移植適応となる。

エビデンスレベル：A(効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)

解説

CQ1-1 で述べた通り、生存率改善の観点から Loes score (LS) 9 点以下は積極的な造血幹細胞移植 (HSCT) 適応と考えられる。また、CQ1-2 で述べた通り、神経学的予後改善の観点から LS 9 点以下、かつ Neurological Function Score (NFS) 1 点以下は、より積極的な HSCT 適応と考えられる。

Treatment Working Group of the Leukodystrophy Care Network (LCN) が作成した白質ジストロフィーに対する HSCT のガイドラインでは、LS 9~13 点は中間リスクとして HSCT 対象に含めているが、13 点の根拠となるような文献は明らかではなかった¹⁵⁾。また、Kato らは日本人 16 例の検討において内包病変を有すると神経学的予後が不良であったと報告した⁸⁾。HSCT の適応基準として、内包病変

がある場合には慎重に判断すべきであると記載されている。

CQ 1-5

Loes score 9 点以上の小児大脳型に対して造血幹細胞移植は生存率を向上させるか？

推奨

Loes score 9 点以上の小児大脳型 ALD (CCALD) において、適切な移植細胞ソースを用いて中枢神経障害の少ない移植前処置を選択すれば、造血幹細胞移植は生存率の向上に一定の有効性を発揮する。

エビデンスレベル：B(効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある)

解説

小児大脳型 ALD (CCALD) に対する造血幹細胞移植 (HSCT) において、Peters ら¹⁾は Loes score²⁾ (LS) < 9 かつ視力・聴力などの Neurological Function Score (NFS) が 0 あるいは 1 の病初期例では 5 年生存率が 92% と良好なことを示し、この基準による病初期例が積極的な移植適応であること、またそれ以外の進行例は 5 年生存率が 45% にとどまるために試験的治療の候補者であると提唱した。以後も CCALD に対する HSCT の報告が蓄積され、LS < 9 あるいは LS < 10 の例では HSCT 後の生存率が良好であることが示された^{9, 10), 12), 16)}。一方で、LS ≥ 9 の進行例に対する新たな試験的治療が開発されることはなく、多くの進行例が HSCT の非適応と解釈されて HSCT が見送られる結果となった。Mahmood らの報告¹⁶⁾では、HSCT が行われなかった 283 例で 131 例 (46%) が診断後平均 5.9 年に、平均年齢 12.3 歳で死亡した。非移植例の 5 年生存率は LS ≥ 9 の進行期群で 51% であったが、LS < 9 の初期群においても 61% と低く、以後も経時的に死亡例は増え続けた。

実臨床においては発端者が LS < 9 の状態で診断されることはほとんどないことから、LS < 9 のみが移植適応と限定されることはなく、LS ≥ 9 の進行例の一部においても、唯一の治療である HSCT が選択されてきた。当初 LS < 9 を積極的な移植適応を提唱した Peters ら¹⁾が属した Minnesota 大学でさえも、Miller ら¹⁰⁾は 2000 年～2009 年の移植 60 例のうち 50% は LS ≥ 10 であったと報告しており、同じ Minnesota 大学の Pierpont らによる続報 (2017 年) では、HSCT を施行した 139 例のうち LS < 10 は 65 例に限られ、LS ≥ 10 は 71 例 (51%) を占めていた¹³⁾。以上から、当初 Peters らが LS < 9 を積極的な移植適応の必要条件として提唱しながらも、より進行した例に対する有効な治療法が開発されない状況で、LS ≥ 9 の例に対する次善の治療法として HSCT が選択されてきた。

LS ≥ 9 の進行例における HSCT 後の生存率は移植細胞ソース、移植方法、報告年次によって異なり、3 年で 46.1%⁹⁾、4 年で 53%³⁾、5 年で 48%¹⁷⁾ と、Peters らの報告¹⁾とほぼ同様の生存率から、5 年生存率が 80%¹⁰⁾ あるいは 90%¹²⁾ と、より

優れた成績も報告された。2010年～2016年までの移植例に限った Kato らの報告⁸⁾では、16例中14例がLS>9でそのうち13例が生存しており、11例は臍帯血移植であった。わが国全体の解析によると5年生存率は2007年以降95.3%まで向上しており、臍帯血移植は96.6%、LS<10とLS≥10で生存率に有意差を認めなかった(p=0.617)⁵⁾。わが国の優れた成績は臍帯血をより多く用いたこと、少線量の放射線照射とフルダラビン、メルファランを組み合わせた前処置による^{5,8)}が、Peters ら¹⁾とほぼ同様の生存率が報告された論文では、前処置としてブスルファンとシクロフォスファミド^{3,9)}あるいはブスルファンとフルダラビン^{3,9)}の組みあわせを用い、混合キメラ⁹⁾や生着不全が多いことや、臍帯血移植を含まない⁹⁾ことがわが国と異なっている。その他、全身放射線照射を用いた前処置では生存率が低下することや、抗酸化剤であるN-acetyl-L-cysteine(NAC)の併用でLS≥10でも80%以上の生存率が得られるなど¹⁰⁾、進行例では移植細胞ソースや前処置など移植方法の適切な選択で生存率が向上することが示された。

CQ 1-6

Loes score 9点以上の小児大脳型に対して造血幹細胞移植は神経学的予後を改善するか？

推奨

Loes score 9点以上の小児大脳型 ALD(CCALD)において、造血幹細胞移植の神経学的予後への有効性は個々の症例で異なるが、中枢神経障害の少ない移植前処置を選択し、臍帯血を移植細胞ソースに用いることで改善する可能性がある。

エビデンスレベル：B(効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある)

解説

小児大脳型 ALD(CCALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)において、Peters ら¹⁾は Loes score²⁾(LS) 9点未満かつ視力・聴力などの Neurological Function Score (NFS)が0あるいは1の病初期例では移植後の生存率が改善されるだけでなく、認知機能を評価する ALD-disability rating scale(ALD-DRS)がほぼ半数の例で進行停止が得られることを示した。しかし、LS>9かつNFSが1を超える進行例では、移植後のALD-DRSが同じスコアにとどまったのは25%にとどまり、移植後も認知機能の悪化が進行した。すなわち、ALDの病期にかかわらずHSCT後も神経所見が一定期間にわたって悪化する可能性があり、悪化の頻度や程度は移植時の病期によって異なった。一方で、移植が行われなかった84例において、NFSは発症後5年で94%の例が2点以上に悪化、0～1点にとどまったのが6%のみ¹⁶⁾であることに比べると、進行例の25%がHSCT後に進行停止を得たのは一定の有効性があると考えられる。進行例におけるHSCT後の神経学的所見の変化については、移植前処置の方法^{4,9,17)}、移植細胞ソース^{3-5,8)}、抗酸化剤であるN-acetyl-L-cysteine(NAC)の併用¹⁰⁾によって異なることが示されている。ブスル

ファンとシクロフォスファミドあるいはブスルファンとフルダラビンの組みあわせは代謝異常症に対する標準的な移植前処置であるが、ブスルファンは髄液移行が良好なために CCALD の進行例では中枢神経障害を起こしうる。Kühl ら¹⁷⁾の LS>9 の 8 例を含む症候性 CCALD18 例に対するブスルファン、シクロフォスファミドの前処置による HSCT(1 例のみ臍帯血移植だがアデノウイルス感染症で死亡)では、Major Functional Disability(MFD)が 10 例、てんかんが 13 例に認められるなど、神経所見の悪化が顕著で無イベント生存は 0%であった。Yalcin ら⁹⁾もブスルファンを用いた前処置で臍帯血を含まない HSCT を進行例に行い、3 年の MFD-free 生存率は 23.1%にとどまった。一方で Chiesa ら³⁾による LS>9、NFS>1 の進行期移植 16 例の報告では、ブスルファンを前処置に用いているにもかかわらず、臍帯血がもっとも多く使用されて 4 年の MFD-free 生存率は 41.3%と比較的良好で、MFD-free である 7 例の LS は 11 から 16 であった。移植細胞ソースとして臍帯血を用い、ブスルファンを含まない前処置を行った場合は、より高頻度に移植後の神経学的所見が保たれたことが報告されている^{5,8)}。Kato ら⁸⁾の LS>9 の進行例で臍帯血移植を施行した 14 例をみると、移植後の LS は 4 例で改善、1 例は進行停止、3 例は +1~1.5 と軽度の悪化にとどまっており、14 例中 8 例は画像診断上も有効であった。Kato らによるわが国全体の解析⁵⁾でも、臍帯血移植前後の ALD-DRS は有意差を認めなかった。Broek ら⁶⁾は臍帯血移植後の Karnofsky / Lansky Scale による Performance Status(PS)の評価を行い、移植前 PS>80 の例のうち 38%は移植後 1 年までに低下するもののその後は安定し、最終観察時(中央値 76 か月)までに PS>80 の比率は 62%から 70%に改善することを報告した。Pierpont ら⁴⁾は Vineland 適応行動尺度による評価で、12Gy 以上の全身放射線照射を含む前処置は 9.41 ポイントの低下を招き、逆に臍帯血移植では 6.25 ポイント上昇させ、さらに LS 10 点以上の 23 例における移植後の認知機能や日常生活動作(ADL)の検討で、70%が簡単な単語で意思疎通し、65%がトイレを自立、83%が家族への親愛表現が可能であることを示した⁴⁾。

以上のように LS 9 点以上の進行例においても、移植前処置として高線量の全身放射線照射やブスルファンの使用を避け、移植細胞ソースに臍帯血を用いること、NAC の併用などにより、移植後の認知機能や日常生活動作などの機能的予後が改善する例があることが示された。

注 1) Neurological Function Score(NFS) : ALD 患者の神経学的機能を視聴覚、言語、意思疎通、嚥下、運動、排便、痙攣等の 15 項目を 25 点で評価¹⁸⁾、2011 年以降の論文では ALD の進行度を NFS と脳 MRI の Loes Score の組み合わせで評価している³⁾。そのため CQ1 の解説では神経学的機能評価を NFS に統一する形にして記載している。

注 2) Major Functional Disability : NFS のうち意思疎通の喪失、皮質盲、チューブ栄養、尿便失禁、車椅子生活、自発運動喪失のどれかを有する状態。

注 3) 本項における「予後」は大脳型発症後の ALD の自然歴と移植した際の経

過を比較して評価している。

審議結果

可(22), 不可(0), 要修正(0)

エビデンスとなった文献

- 1) Peters C, Charnas LR, Tan Y, *et al*: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; **104**: 881-888.
- 2) Loes DJ, Hite S, Moser H, *et al*: Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observation. *Am J Neuroradiol* 1994; **15**: 1761-1766.
- 3) Chiesa R, Boelens JJ, Christine N, *et al*: Variables affecting outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for cerebral adrenoleukodystrophy. *Blood Adv* 2022; **6**: 1512-1524.
- 4) Pierpont EI, McCoy E, King KE, *et al*: Post-transplant adaptive function in childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; **5**: 252-261.
- 5) Kato K, Yabe H, Shimozawa N, *et al*: Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatr Transplant* 2022; **26**: e14125.
- 6) van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A, *et al*: Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. *Blood Adv* 2018; **2**: 49-60.
- 7) Wadhwa A, Chen Y, Holmqvist A, *et al*: Late Mortality after Allogeneic Blood or Marrow Transplantation for Inborn Errors of Metabolism: A Report from the Blood or Marrow Transplant Survivor Study-2 (BMTSS-2). *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 328-334.
- 8) Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, *et al*: Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep* 2019; **18**: 1-6.
- 9) Yalcin K, Çelen SS, Daloglu H, *et al*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with childhood cerebral adrenoleukodystrophy: A single-center experience “Better prognosis in earlier stage”. *Pediatr Transplant* 2021; **25**: e14015.
- 10) Miller WP, Rothman SM, Nascene D, *et al*: Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011; **118**: 1971-1978.
- 11) Pierpont EI, Nascene DR, Shanley R, *et al*: Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2020; **95**: e591-e600.

- 12) Raymond GV, Aubourg P, Paker A, *et al*: Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 538–548.
- 13) Pierpont EI, Eisengart JB, Shanley R, *et al*: Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 710–717.
- 14) Beckmann NB, Miller WP, Dietrich MS, *et al*: Quality of life among boys with adrenoleukodystrophy following hematopoietic stem cell transplant. *Child Neuropsychol* 2018; **24**: 986–998.
- 15) Page KM, Stenger EO, Connelly JA, *et al*: Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: e363-e374.
- 16) Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, *et al*: Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 687–692.
- 17) Kühl JS, Kupper J, Baqué H, *et al*: Potential risks to stable long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open* 2018; **1**: e180769.
- 18) Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, *et al*: X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; **31**: 227–239.

推奨文と解説

CQ 2 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？

推奨

成人大脳型に対する造血幹細胞移植は、発症早期に施行することで、神経症状の進行停止を認め、生存率を向上させるため、発症早期に施行することを推奨する。

GRADE 1B. 推奨の強さ「強い推奨」/ エビデンスの確実性「中」

CQ 2-1 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は生存率を向上させるか？

推奨

発症早期の段階で成人大脳型に対して造血幹細胞移植を実施することにより、生存率を向上させる。

エビデンスレベル：A(効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)の生存率を検討した報告は4編認められた¹⁻⁴⁾。その内、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、盲検化はしていない。別の2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この2つの報告の内8症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの1つの報告は1症例の症例報告であった¹⁾。対象患者はいずれの報告でも、HSCT時は18歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12例中、4例が小脳脳幹型に対しての造血幹細胞移植であり、未治療群8例中1例が小脳脳幹型であった⁴⁾。HSCTを施行した対象患者のExpanded disability status scale(EDSS)は、1例を除いて、7.0点以下であり、副腎白質ジストロフィー症例で頭部MRI上の白質病変の広がりやを評価するLoes scoreは14点以下であった。4編の報告を併せると、HSCT後の生存率については、34症例中26症例(76.5%)が生存しており、その26症例の移植後の観察期間の中央値は、37.5か月(範囲：3.6-124.8)であった。残りの8症例は、移植後、中央値7.5か月(0.5-36)で死亡している。一方、対照群(移植を検討したものの何らかの理由で未施行の群)では、8症例中2症例(25%)の生存にとどまった。生存している2症例については、移植検討後、それぞれ、20、98か月の観察期間であり、残りの6症例は、移植検討後、中央値55.5か月(13-68)で死亡している。移植前EDSSという観点では、移植関連または病状の進行で死亡した8例の中では、6点以上の症例が5例(62.5%)である一方、移植後生存していた26例の中では、6点以上の症例は8例(30.8%)と少なく、多くは6点未満であった。Loes score(LS)という観点では、LS14点の症例は病状の進行で死亡しており、それ以外の症例はLS13.5点以下であった。移植前

LSが13.5点以下であった33症例中26例(78.8%)が生存していた²⁻⁵⁾。移植後生存していた26症例の移植前のLSの平均は7(2-13.5)、移植前LS13.5点以下で死亡した7例の移植前のLSは6.4(2-10.5)と、LS13.5点以下では生存率とLSの関連ははっきりしなかった。欧州からの報告で移植前LSが2点と軽度であっても、移植後生命を脅かす感染症、多臓器不全をきたし死亡した症例や、移植前LSが4点と軽度であったが、造血幹細胞として末梢血幹細胞を用い、致死的な感染症、重度の合併症による移植関連死を来した症例も含まれており、他の要因も影響していると考えられる^{2,3)}。移植前に広範な範囲に及ぶ錐体路の病変を認める症例という観点では、34症例中8例(23.5%)で認め、移植関連または病状の進行で死亡した8症例の内6例(75%)と多く、移植後生存していた26症例の中では2例(7.7%)と少数であった。広範な範囲に及ぶ錐体路のMRI病変を認める症例はADLが不良になりやすく、生存率の低下に関連する可能性がある。

以上より、EDSS 6.0点未満、LS 13.5点以下で錐体路に広範な病変を認めない発症早期の段階で成人大脳型に対してHSCTを実施することにより、生存率を向上させる。大脳型未発症の段階においては、神経学的所見や頭部MRI画像所見を定期的に経過観察することは、発症早期の段階で成人大脳型を診断するうえで重要である。上記で記載した発症早期の条件を超える症例においては、患者のADL、神経学的所見、頭部MRI所見、臨床経過、ドナーの準備状況、HSCTの実施までの期間などを慎重に評価し、専門家の意見を考慮したうえで、HSCTの適応の可否を検討するのが良いと考える。

CQ 2-2

成人大脳型に対する造血幹細胞移植は神経症状を改善するか？

推奨

発症早期の段階で成人大脳型に対して造血幹細胞移植を実施することにより一部の症例で神経症状を部分的に改善する。

エビデンスレベル：C(効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)後の神経症状の変化を検討した報告はCQ2-1で記載の4編を認めた¹⁻⁴⁾。4編の報告を併せると、34症例でHSCTが実施され、12か月以上follow upできた30症例を対象として評価した。4例(13.3%)でHSCT後、部分的ではあるが神経症状の改善を認めているが、全体としては、維持、軽度増悪例が多い。本邦からの対照群がある前向き観察研究の報告では移植前後のALD-disability rating scale(ALD-DRS)を評価しており、ALD-DRSのランクが一段階変化するほどの改善例はなく、基本的にALD-DRSは同じランクにとどまる⁴⁾。ドイツからの報告では、移植後1、

2年の間は増悪，その後安定する例が多い³⁾。4例の改善例の中では，本邦からの症例報告における1例で，Expanded disability status scale(EDSS) 4.5 → 2.0と改善を認め，移植前に認めていた右顔面上下肢の片麻痺が，移植2年後には軽度の下肢遠位筋筋力低下のみで通常通り歩行可能な状態までに改善したが，他の3例においては，EDSSは，0.5-1.0の改善にとどまった(2.5 → 2.0, 3.0 → 2.0, 3.5 → 3.0)^{1,3,4)}。一方で，さまざまな理由でHSCTを実施しなかった対照群では，8症例の中で，大脳病変出現後，神経症状の改善を認めた症例は存在しなかった。

神経症状の部分的な改善を認めた4例では，移植前EDSSが全例6点未満だった一方，神経症状の改善を認めなかった26例の内，移植前EDSSが6点以上の症例は12例(46.2%)と多かった。Loes score(LS)が14点の症例は病状の進行で死亡しており，それ以外の症例はLS 13.5点以下であった²⁻⁵⁾。神経症状の部分的な改善を認めた4例の移植前のLSはそれぞれ，3, 6, 6.5, 13.5で平均7.3であった。一方，移植前LS 13.5点以下で神経症状の改善を認めなかった25症例の移植前のLSの平均は，6.6(2-12)であり，神経症状の改善とLSの関連は，はっきりしなかった。欧州からの報告で移植前LSが2点と軽度であっても，移植後生命を脅かす感染症，多臓器不全をきたし死亡した症例や，移植前LSが4点と軽度であったが，造血幹細胞として，末梢血幹細胞を用い，致死的な感染症，重度の合併症による移植関連死を来した症例も含まれており，他の要因も影響していることが考えられる^{2,3)}。移植前広範な範囲に及ぶ錐体路の病変を認める症例は，神経症状の改善を認めた4例の中では認められず(0%)，神経症状の改善を認めなかった26症例の内7例(26.9%)が該当した。広範な範囲に及ぶ錐体路のMRI病変を認める症例はADLが不良になりやすく，神経症状の増悪に関連する可能性がある。

以上より，EDSS 6.0点未満，LS 13.5点以下で錐体路に広範な病変を認めない発症早期段階で成人大脳型に対してHSCTを実施することにより，一部の症例で神経症状を部分的に改善する。上記に記載した発症早期を超える症例においては，患者のADL，神経学的所見，頭部MRI所見，臨床経過，ドナーの準備状況，HSCTの実施までの期間などを慎重に評価し，ALDの診療経験の豊富な医師，移植医療の経験豊富な医師の意見も考慮したうえで，適応の可否を検討するのが良いと考える。

CQ 2-3

成人大脳型に対する造血幹細胞移植は神経症状の進行を停止させるか？

推奨

発症早期の段階で成人大脳型に対して造血幹細胞移植を実施することにより，神経症状の進行を停止させる。

エビデンスレベル：B(効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)の神経症状の変化を検討した報告はCQ2-1で記載の4編を認めた¹⁻⁴⁾。34例でHSCTが実施され、12か月以上follow upできた30症例を対象として評価した。11症例(36.7%)で、神経症状の進行停止(7例)、または、部分的ではあるが軽度の改善(4例)を認めている。

本邦からの対照群がある前向き観察研究の報告⁴⁾では、1年以上follow upできている症例は8例であり、その中で、ALD-disability rating scale(ALD-DRS)に変化がなかったのは、7例であり、1例はI→IIと増悪を認めたが、概ね、維持できる例が大部分であった⁴⁾。Expanded disability status scale(EDSS)、Barthel Indexで、詳細に評価をすると、2例で軽度改善、1例で進行停止、5例で増悪を認めた⁴⁾。一方で、対照群では、8症例の中で、大脳病変出現後、神経症状の進行停止を認めた症例は存在しなかった。この報告とは別に、本邦からの1例の症例報告では、移植前、右の痙性麻痺、右上下肢の感覚障害、軽度認知機能低下を認め、EDSSは4.5であったが、移植2年後には、運動機能としては、右下肢末梢の軽度の筋力低下と右腱反射亢進を認めるのみで、通常な歩行が可能な状態となり、EDSS 2.0と改善を認めた¹⁾。

ドイツからの報告では、2013年以前に移植を施行し、56か月以上follow upできている8例では、移植後1例は軽度改善、他の5例は移植前と比較して増悪しているものの、移植後12-24か月後に進行停止、改善傾向を認めた。2例は移植関連死であった³⁾。2013年以降に移植を施行し、follow up期間が20-39か月の7例では、5例において移植後、認知機能および運動機能の症状の進行停止を認めた。2例は移植関連死または病状の進行での死亡であった³⁾。

ドイツ以外の欧州からの報告の6例においては、1例は移植後症状の進行停止を認め、1例は移植後18か月で視覚認知能力の消失を認めたが、24か月後より徐々に運動機能の改善を認めた。4例は移植関連死または病状の進行での死亡であった²⁾。

神経症状の進行停止または改善を認めた11例のうち、移植前EDSSが6点以上の症例は3例(27.3%)である一方、神経症状の増悪または移植後死亡した19例のうち、移植前EDSSが6点以上の症例は9例(47.4%)と多かった。Loes score(LS)が14点の症例は病状の進行で死亡しており、それ以外の症例はLS 13.5点以下であった²⁻⁵⁾。神経症状の進行停止または改善を認めた11例の移植前のLSの平均は、6.5(2-13.5)であり、移植前LS 13.5点以下で神経症状の増悪または移植後死亡した18例の移植前のLSの平均は、6.9(2-11)であり、神経症状の改善とLSの関連は、はっきりしなかったが、欧州からの報告で移植前LSが2点と軽度であっても、移植後生命を脅かす感染症、多臓器不全をきたし死亡した症例や、移植前LSが4点と軽度であったが、造血幹細胞として、末梢血幹細胞を用い、致死的な感染症、重度の合併症による移植関連死を来した症例も含まれ

ており、他の要因も影響していることが考えられる^{2,3)}。移植前広範な範囲に及ぶ錐体路の病変を認める症例は、神経症状の進行停止または改善を認めた11例の中で該当する症例は認めず(0%)、神経症状の増悪または移植後死亡した19症例のうち7例(36.8%)が該当した。広範な範囲に及ぶ錐体路のMRI病変を認める症例はADLが不良になりやすく、神経症状の増悪に関連する可能性がある。

以上より、EDSS 6.0点未満、LS 13.5点以下で錐体路に広範な病変を認めない発症早期の段階で成人大脳型に対してHSCTを実施することにより、神経症状の進行を停止させる。上記に記載した発症早期を超える症例においては、患者のADL、神経学的所見、頭部MRI所見、臨床経過、ドナーの準備状況、HSCTの実施までの期間などを慎重に評価し、ALDの診療経験の豊富な医師、移植医療の経験豊富な医師の意見も考慮したうえで、適応の可否を検討するのが良いと考える。

CQ 2-4 成人大脳型に対する造血幹細胞移植はADLの改善を認めるか？

推奨

発症早期の段階で成人大脳型に対して造血幹細胞移植を実施することにより一部の症例でADLの部分的な改善を認める。

エビデンスレベル：C(効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)によるADLの変化を検討した報告はCQ2-1で記載の4編を認めた¹⁻⁴⁾。34症例でHSCT(が実施され、12か月以上follow upできた30症例を対象として評価した。4例(13.3%)でHSCT後、ADLの改善を認めているが、全体としては、維持、軽度増悪例が多い。

本邦からの報告では移植前後のALD-disability rating scale(ALD-DRS)を評価しており、ALD-DRSのランクが一段階変化するほどの改善例はなく、基本的にALD-DRSは同じランクに止まる⁴⁾。本邦からの1例の症例報告では、移植前、右の痙性麻痺、右上下肢の感覚障害、軽度認知機能低下を認め、Expanded disability status scale(EDSS)は4.5であったが、移植2年後には、運動機能としては、右下肢末梢の軽度の筋力低下と右腱反射亢進を認めるのみで、通常な歩行が可能な状態となり、EDSS 2.0と大幅な改善を認めた¹⁾。

ドイツからの報告では、移植後1、2年の期間に増悪後、安定する例が多い³⁾。改善例の詳細としては、EDSSにおいて、1例で、4.5→2.0と大幅な改善を認めたが、他の3例においては、0.5-1.0の改善にとどまった(2.5→2.0、3.0→2.0、3.5→3.0)。ADLの改善を認めた4例中、本邦からの報告である2例においては、

移植前後で、Barthel Index についても評価しているが、Barthel Index については、2 例ともに変化を認めなかった(100 → 100, 90 → 90)。一方で、移植を実施しなかった対照群では、8 症例の中、大脳病変出現後、ADL の改善を認めた症例は存在しなかった。

ADL の改善を認めた 4 例の中では、全例、移植前 EDSS が 6 点未満で、6 点以上の症例は認めない(0%)一方、ADL の改善を認めなかった 26 例のうち、移植前 EDSS が 6 点以上の症例は 12 例(46.2%)であった。移植前広範な範囲に及ぶ錐体路の病変を認める症例については、ADL の改善を認めた 4 例の中には認められず(0%)、ADL の改善を認めなかった 26 症例の中では、7 例(26.9%)が該当した。広範な範囲に及ぶ錐体路の MRI 病変を認める症例は ADL が不良になりやすく、神経症状の増悪に関連する可能性がある。

以上より、EDSS 6.0 点未満、Loes score 13.5 点以下で錐体路に広範な病変を認めない発症早期の段階で成人大脳型に対して HSCT を実施することにより、一部の症例で ADL の部分的な改善を認める。上記に記載した発症早期を超える症例においては、患者の ADL、神経学的所見、頭部 MRI 所見、臨床経過、ドナーの準備状況、造血幹細胞移植の実施までの期間などを慎重に評価し、ALD の診療経験の豊富な医師、移植医療の経験豊富な医師の意見も考慮したうえで、適応の可否を検討するのが良いと考える。

CQ 2-5

成人大脳型に対する造血幹細胞移植は合併症、有害事象を認めるか？

推奨

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植後、何らかの合併症・有害事象を認める例は多いが、治療により回復する例もある。前処置の内容、使用した造血幹細胞の違いが、移植関連の合併症、有害事象の頻度に影響している可能性がある。

エビデンスレベル：B(効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)の神経症状の変化を検討した報告は 4 編認めた¹⁻⁴⁾。4 編の報告を併せると 34 症例中 20 症例(58.8%)で HSCT 後、重大な合併症・有害事象を認めている。合併症・有害事象は、本邦からの研究では、13 例中 5 例(38.5%)^{1,4)}、欧州からの報告では、21 例中 15 例(71.4%)^{2,3)}で観察されている。本邦の 5 例の中で、1 例でグレード III の急性 Graft-versus-Host Disease (GVHD)、慢性 GVHD として、閉塞性細気管支炎、1 例で特発性器質化肺炎、1 例で移植関連血栓性微小血管障害に伴う腎機能低下を認めたが、follow up で腎機能は安定、1 例でタクロリムスの腎毒性が疑われる腎機能低下、1 例で GVHD に関連した一時的な症状の悪化を認めたが、生命を脅かす、または、致死的な感染症の報告は 13 例のいずれにおいても認めな

かった^{1,4)}。一方、欧州からの報告では、生命を脅かす、または、致死的な感染症を、21例中7例(33.3%)で認めた^{2,3)}。欧州では本邦に比較して重篤な感染症が多く発生している印象がある。欧州からの報告では、臍帯血移植を施行された2症例を除いていずれも骨髄破壊的前処置がなされている一方で、本邦からの報告ではいずれも骨髄非破壊的前処置がなされている。骨髄非破壊的前処置は、細胞毒性・組織傷害が骨髄破壊的前処置に比較して軽いため前処置による合併症がより少ないと考えられる。造血幹細胞として、欧州からの報告では^{2,3)}、21例中2例で臍帯血、4例で末梢血幹細胞、15例で骨髄を用いており、一方で、本邦から報告されている13例では^{1,4)}、いずれも造血幹細胞として骨髄を用いている。上記の前処置、使用した造血幹細胞の違いが合併症、有害事象の頻度に影響している可能性があると考えられる。HSCT実施経験の豊富な施設に十分に前処置などの方法を相談のうえで行うことが望ましいと考える。

CQ 2-6 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は移植関連死を認めるか？

推奨

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植後、移植関連死が少数ではあるが認められ、前処置、使用する造血幹細胞が影響している可能性がある。成人症例に対する臍帯血移植の報告は欧州からのみで実施数は少ないものの、成人症例に対しては、移植関連死の報告例、症状の進行後死亡した症例の報告があり、慎重に考慮するほうが良い。

エビデンスレベル：C(効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である)

解説

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)による移植関連死を検討した報告は4編認めた¹⁻⁴⁾。34症例中4症例(11.8%)でHSCT後、移植関連死を認めている。本邦からの報告では、13例のいずれにおいても移植関連死は認めず^{1,4)}、欧州からの報告では、21例中4例(19.0%)で移植関連死を認めた^{2,3)}。移植関連死は、欧州からの報告においてのみ記載されている。欧州からの報告では、臍帯血移植を施行された2症例を除いて、いずれも骨髄破壊的前処置がなされている一方で、本邦からの報告ではいずれも骨髄非破壊的前処置がなされている。骨髄非破壊的前処置は、細胞毒性・組織傷害が骨髄破壊的前処置に比較して軽いため前処置による合併症がより少ないと考えられる。造血幹細胞として、欧州からの報告では^{2,3)}、21例中2例で臍帯血、4例で末梢血幹細胞、15例で骨髄を用いており、一方で、本邦からの報告では^{1,4)}、13例のいずれも造血幹細胞として骨髄を用いている。上記の前処置、使用した造血幹細胞の違いが移植関連死の頻度に影響している可能性があると考えられる。特に造血幹細胞と

して臍帯血を用いた2例中1例(50.0%)、末梢血幹細胞を用いた4例中2例(50.0%)が移植関連死を起こしている。臍帯血を用いた1例では、2か月後に移植関連死で死亡しており、その間に重度の行動変化を示した。臍帯血を用いた残りの1例は、移植後、生着が確認されるも、その後キメリズム解析でドナー細胞は1%以下となり、重度の認知機能低下、運動機能低下を認め、3年後に病状の進行で死亡している。末梢血幹細胞を用いて移植関連死を起こした2症例は、移植後寝たきりとなり、重度の認知機能低下を認めている。末梢血幹細胞を用いた残りの2症例は、移植後、運動機能は安定、認知機能は、安定、または改善を認めている。HSCT実施経験の豊富な施設に十分に前処置などの方法を相談のうえで行うことが望ましいと考える。

審議結果

可(22)、不可(0)、要修正(0)

エビデンスとなった文献

- 1) Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, *et al*: Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol* 2005; **12**: 807-810.
- 2) Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, *et al*: Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2017; **140**: 953-966.
- 3) Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, *et al*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2019; **42**: 313-324.
- 4) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.
- 5) 辻井知美, 木下真幸子, 富本秀和, 他. 同種骨髄移植後早期に神経症候の改善を認めた adolescent adrenoleukodystrophy (ALD) の1例. *臨床神経学* 2004; **44**: 667-672.

推奨文と解説

CQ 3 ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か？

推奨

ロレンツォオイルの投与は ALD 患者に対して血中極長鎖飽和脂肪酸は低下するが、臨床・頭部 MRI 所見を改善または予防させるエビデンスを認めないことから、いずれの病型の ALD 患者に対しても推奨されない。

GRADE 1C または 2C. 推奨の強さ「実施しないことを推奨する、または実施しないことを提案する」/ エビデンスの確実性「弱」

CQ 3-1 ロレンツォオイルは血中極長鎖飽和脂肪酸を低下させるか？

推奨

ロレンツォオイルの投与により、血中において C26:0 をはじめとする極長鎖飽和脂肪酸は低下する。しかし、後述するように臨床所見を改善させるというエビデンスはないことから、いずれの病型の ALD 患者に対してもロレンツォオイルの投与は推奨されない。

エビデンスレベル：C(効果の推定値に対する確信は限定的である)

解説

ロレンツォオイル投与による血中極長鎖脂肪酸の変化を検討した報告は 13 編あり¹⁻¹³⁾、単一施設でのオープンラベル試験、あるいは後ろ向き観察研究のみであった。介入方法は、ロレンツォオイル投与に脂肪制限を併用したもの^{1, 3, 11, 13)}、ロレンツォオイル投与に極長鎖脂肪酸制限を併用したもの^{2, 4-10, 12)}があった。ロレンツォオイルの効果は、未発症例^{6, 10, 11, 13)}、発症例(小児・思春期大脳型^{1, 2, 5, 7, 9)}、AMN^{3, 4, 7-9)}、アジソン型⁷⁻⁹⁾ともに血漿中 C26:0、あるいは C26:0 / C22:0 比で検討されており、全ての検討において血中極長鎖飽和脂肪酸は低下したと報告されており、1~2 か月で正常化すると報告されているものが多かった^{1, 2, 5)}。

ロレンツォオイルが血中極長鎖飽和脂肪酸を低下させる機序については培養細胞を用いた研究が報告されており、その研究ではロレンツォオイルの含有成分である oleic acid, erucic acid 等の不飽和脂肪酸の添加により、elongation of very long chain fatty acids (ELOVL) 1 の機能が阻害され、極長鎖飽和脂肪酸の合成(鎖長伸長)が抑制されたと報告している^{15, 16)}。極長鎖飽和脂肪酸は ALD の診断のためのバイオマーカーとして有用であるが、ALD の病態機序にどのように関与しているかは不明である。

CQ 3-2

ロレンツォオイルは中枢神経障害の進行を抑制させるか？

推奨

ALDの全ての病型において、中枢神経障害の進行の抑制、未発症例の中枢神経障害発症予防を目的としてロレンツォオイルの投与は推奨されない。

エビデンスレベル：C(効果の推定値に対する確信は限定的である)

解説

ロレンツォオイルによる中枢神経障害の影響を検討した報告は11編あった^{1-8, 10, 11, 14}。

①未発症例に対する効果

10例以上の未発症例を対象にロレンツォオイルの中枢神経障害に対する効果を検討した報告は3編あり^{6, 10, 11}，全て Moser らのグループによる報告で，対象患者は50例以上であった。

ロレンツォオイルを投与し12か月以上フォローアップできた未発症例53例を対象とした研究では⁶，無症状で経過：45%，軽微な頭部MRI異常所見を呈したが全身状態は良好：17%，軽微な行動異常を発症したが全身状態は良好：6%，軽微な頭部MRI異常所見および認知機能障害を発症した例：13%，中等度の頭部MRI異常所見および認知機能あるいは行動異常を発症した例：4%，中枢神経障害が重度に進行した例：6%，骨髄移植後に死亡した例：4%，情報が不十分な例：4%であったと報告している。未発症の状態からロレンツォオイルの投与を開始しても半数以上の例で何らかの中枢神経障害を発症していることから，ロレンツォオイルは中枢神経障害の発症を予防しないと考えられた。

ロレンツォオイルを投与した105例の経過とロレンツォオイルを投与しなかった未発症例797例を比較した後ろ向きコホート研究では，ロレンツォオイルの投与により神経学的異常の発症が遅くなることを報告している¹⁰。

未発症例89例を対象にロレンツォオイルを投与した検討では，10例(11%)に頭部MRI異常所見および神経学的異常を発症したと報告している¹¹。この報告では，神経学的異常を発症した例は7歳未満で治療開始した例であり，7歳未満の未発症例へのロレンツォオイル投与を推奨している。しかし，この結果は小児大脳型が7歳前に発症することが多いという自然歴を反映している可能性がある。

これら3編のうち，1編はヒストリカルコホートをコントロールとして比較検討しているが，ALDは同一家系(同一病的バリエーションを有している例)であっても臨床病型(発症時期：小児期発症，思春期発症，成人期発症)が異なることが報告されており，未発症例の自然歴に均一性がない。このことから，治療例およびコントロールとも対象は不均一であり，比較検討の信頼性は低いと考えられた。

また、エビデンスとして採用した3編の報告いずれにおいても、ロレンツォオイルを投与した未発症例で中枢神経障害を発症した例があり、ロレンツォオイル投与によって中枢神経障害の発症を完全には予防できていないと考えられた。

②既に発症しているALD患者に対する効果

既に中枢神経障害を発症している小児大脳型ALD患者10例以上に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は5編^{1, 2, 5, 7, 14)}であったが、対照群(非投与群)と比較検討した研究はなかった。うち2編は日本からの報告であった^{5, 14)}。

ロレンツォオイルの効果を投与群(小児大脳型7例)と自然歴(非投与)群(小児大脳型10例)の経過とで比較した報告では⁵⁾、ロレンツォオイル投与群においても中枢神経障害は進行した。しかし、投与群では歩行障害発症時から常時臥床・遷延性意識障害の状態になるまでの期間が均7.5か月延長したと報告されている。この結果については、他に同様の報告がないことから再現性に乏しく、病状進行の個人差の範囲内である可能性がある。

小児大脳型15例(発症年齢5~13歳)についての検討では¹⁴⁾、ロレンツォオイルを投与してから、視覚機能障害、知的退行、歩行障害、常時臥床に至るまでの期間を Kaplan-Meier 法で解析した。発症からロレンツォオイル開始時期の平均は、10.8か月であり、ロレンツォオイル開始時の視機能障害、知的退行、歩行障害、常時臥床のロレンツォオイル開始時の有症率は、それぞれ47%(7/15)、13%(2/15)、13%(2/15)、0%であった。諸症状の有症率は経過とともに増加し、ロレンツォオイル開始後症状率が100%となるまでの期間は、視機能障害:1か月、知的退行:12か月、歩行障害:32か月、常時臥床:43か月であり、ロレンツォオイル投与中も中枢神経障害は進行した。

その他の日本以外からの報告でも、中枢神経障害発症後にロレンツォオイル投与で中枢神経障害の進行を抑制できたとする報告はなかった。

③AMNに対する効果

10例以上のAMN患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は3編であったが、対照群(非投与群)と比較検討した研究はなかった^{3, 4, 8)}。

AMN患者14例を対象としてロレンツォオイル投与の効果を検討した報告では³⁾、ニューロパチーの臨床症状に改善は認められず、総合障害度スケール(EDSS)試験では14例中7例で、歩行能力の評価(Ambulation Index)では14例中9例で増悪したと報告されている。

AMN患者13例を対象にした報告でも⁸⁾、EDSSでの評価では13例中9例で増悪したと報告されている。ロレンツォオイル投与による末梢神経伝達速度^{3, 8)}、視覚誘発電位^{4, 8)}に対する効果についても、有意な改善を認めたものはなかった。

CQ 3-3 ロレンツォオイルは頭部 MRI 所見を改善させるか？

推奨

ALD の全ての病型において、頭部 MRI 所見の改善、未発症例の頭部 MRI 異常所見の発生予防を目的としてロレンツォオイルの投与は推奨されない。

エビデンスレベル：C(効果の推定値に対する確信は限定的である)

解説

ロレンツォオイルによる頭部 MRI 所見の影響を検討した報告は 10 編であった^{1-3, 5-8, 10, 11, 13}。

①未発症例に対する効果

10 例以上の未発症患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 4 編あり^{6, 10, 11, 13}，全て対象患者は 50 例以上であったが，対照群(非投与群)と比較検討した研究はなかった。うち 3 編は Moser らのグループによる報告であった。ロレンツォオイルを投与し 12 か月以上フォローアップできた未発症例 53 例を対象とした研究では⁶，無症状で経過：45%，軽微な頭部 MRI 異常所見を呈したが全身状態は良好：17%，軽微な行動異常を発症したが全身状態は良好：6%，軽微な頭部 MRI 異常所見および認知機能障害を発症した例：13%，中等度の頭部 MRI 異常所見および認知機能あるいは行動異常を発症した例：4%，中枢神経障害が重度に進行した例：6%，骨髄移植後に死亡した例：4%，情報が不十分な例：4%であったと報告されている。未発症例の約半数でロレンツォオイルを投与しても頭部 MRI 異常所見の発生を認めていることから，ロレンツォオイルは頭部 MRI での異常所見の発生を予防しないと考えられる。未発症例 89 例を対象にロレンツォオイルを投与した検討では，21 例(24%)に頭部 MRI 異常所見を発症したと報告している¹¹。また，血中 C26:0 量の時間加重平均値と MRI 所見異常への進展との相関性を検討した研究では，ロレンツォオイル投与による血中 C26:0 濃度の低下が未発症小児 ALD 患者の頭部 MRI 異常所見への進展の危険性を低下させる可能性を示唆している^{11, 13}。これらの報告から，ロレンツォオイル投与により，頭部 MRI 異常所見の発生を明らかに低下させるエビデンスは得られていない。また現在では，ALD は同一家系(同一病的バリエーションを有している例)であっても臨床病型(発症時期：小児期発症，思春期発症，成人期発症)が異なることが報告されており，未発症例の自然歴に均一性がないことから，ロレンツォオイルによる未発症例の頭部 MRI 異常所見の発生予防効果を検討すること自体が難しいと考えられている。

②既に発症している ALD 患者に対する効果

既に中枢神経障害を発症している小児大脳型 ALD 患者 10 例以上に対してロ

レンツォオイルの頭部 MRI 所見への効果を検討した報告は 4 編であったが、対照群(非投与群)と比較検討した研究はなかった^{1,2,5,7)}。

ロレンツォオイル投与された小児大脳型 10 例に対する日本での検討では⁵⁾、全例で頭部 MRI での白質病変が進行したと報告されている。その他の日本以外からの報告でも、ロレンツォオイル投与中に頭部 MRI 異常所見が改善した例はなく、進行した例が多く報告されており、ロレンツォオイル投与により頭部 MRI 所見は改善しないと考えられた。

③ AMN, アジソン型患者に対する効果

10 例以上の AMN 患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 2 編であったが、対照群(非投与群)と比較検討した研究はなかった^{3,8)}。

AMN 男性患者 14 例を対象とした検討では³⁾、ロレンツォオイル投与中に 14 例中 9 例に中枢神経障害の進行を認め、うち 4 例で頭部 MRI 所見の増悪を認めた。

AMN 男性患者 13 例を対象とした検討では⁸⁾、MRI 所見を評価できた 12 例中 6 例でロレンツォオイル投与前から大脳白質病変を認めており、当初頭部 MRI で異常を認めなかった 6 例中 1 例でロレンツォオイル投与中に新たに大脳白質病変が出現したと報告されている。また、この報告ではアジソン型 4 例中 1 例でロレンツォオイル投与前から頭部 MRI で橋に異常所見を認めており、1 例で新たに脳梁の脱髄所見を発症したと報告している。

AMN, アジソン型においてもロレンツォオイルにより頭部 MRI 異常所見の進行を防ぐことはないと考えられた。

CQ 3-4 ロレンツォオイルは副腎不全の進行を抑制するか？

推奨

副腎不全の発症、あるいは進行を予防する目的で、ロレンツォオイル投与は推奨されない。

エビデンスレベル：D (効果の推定値がほとんど確信できない)

解説

ロレンツォオイル投与中に副腎機能を評価した報告は 3 編あり、全て観察研究の中での症例報告であった^{1,7,8)}。

小児大脳型、および思春期大脳型 12 例を対象とした検討では¹⁾、ロレンツォオイル投与前より 8 例で副腎皮質ステロイド補充療法がおこなわれていたが、当初副腎機能に異常を認めていなかった 4 例のうち 1 例がロレンツォオイル投与中に副腎不全を発症したと報告されている。

AMN 患者 13 例、アジソン型 4 例を対象とした検討では⁸⁾、AMN 患者 13 例の

うち6例で副腎皮質ステロイド補充療法が開始されていたが、ロレンツォオイル投与中に4例でACTHの上昇(副腎不全の進行)を認め、当初副腎機能に異常を認めていなかったAMN患者7例中1例でもロレンツォオイル投与中に副腎不全を発症したと報告されている。また、副腎皮質ステロイド補充療法中のアジソン型4例中1例において、ロレンツォオイル投与中にACTHの上昇を認めたと報告されている。

ALD 6例, AMN 3例, アジソン型 2例, 未発症男児 5例の計 16例についての検討では⁷⁾, ロレンツォオイル内服中に全例で副腎機能障害は増悪しなかったと報告している。

これらの報告から、症例数は少なくエビデンスとしては弱いものの、ロレンツォオイル投与により副腎不全の発症、あるいは進行を防ぐことはできないと考えられた。

推奨度の投票結果と推奨度の併記に至った経緯

初回投票結果では推奨の強さが分かれたため、メール審議を行い、以下の意見が挙げられた。

- ・ロレンツォオイルについてはきちんとした治験が実施されなかったのが community としては反省点でそのためにエビデンスの生成が十分でなかった。
- ・ロレンツォオイルの投与を積極的に推奨できるエビデンスはない。
- ・ロレンツォオイルの供給や代理輸入自体が昨今、厳しくなっていることを考えると推奨できない。
- ・自身で患者さんにロレンツォオイルを投与した経験のある委員の評価のほうが多く文献レビューをした委員の評価より投与に関しては厳しい結果になっている。
- ・臨床、頭部MRI所見を改善または予防しないというエビデンスの確実性が非常に低いことから「実施しない」ことを提案(条件付きで推奨)する(弱い推奨)が妥当と思う。
- ・ロレンツォオイルの臨床的効果は認められないので患者に期待を持たせるような記載は避けた方がいいと思う。

全体を通して実臨床で当初よりロレンツォオイルに関わってきた委員は「実施しないことを推奨する(強い推奨)」傾向がみられ、エビデンスをもとに判断された委員では「実施しないことを提案する(弱い推奨)」傾向がみられた。

- ・最新の国際的なガイドラインではロレンツォオイルの改善を示す対照臨床試験が欠如していることが指摘されており¹⁷⁾, 今後も新たなエビデンスが創出される可能性は少ないと考えられる。

以上の意見交換を経て再投票を行い、初回と同じ投票結果が得られた。審議の中でも推奨されないこと自体は委員全体の意見として共有されていた

表5 初回投票結果

CQ3：ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か？				
推奨文草案：ロレンツォオイルの投与はALD患者に対して極長鎖飽和脂肪酸は低下するが、臨床・頭部MRI所見を改善または予防させるエビデンスを認めないことから、いずれの病型のALD患者に対しても 推奨されない 。				
推奨の強さ	強い	弱い	弱い	強い
推奨の内容	介入支持の強い推奨	介入支持の条件付き(弱い)推奨	介入反対の条件付き(弱い)推奨	介入反対の強い推奨
推奨の表現	「実施する」ことを推奨する。	「実施する」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを推奨する。
投票(右のいずれかに○)			11	12

が、推奨度に関しては再投票の結果でも意見が分かれた。

ロレンツォオイルの投与については標準的な治験が行われたことはなく、ロレンツォオイルの効果の有無に関して十分なエビデンスが得られておらず、また推奨度については委員の間でも意見が分かれた事を受けてエビデンスの確実性は弱として推奨の強さは2つの推奨を併記する形を採用することとした。

GRADE 1C または 2C.

**推奨の強さ 「実施しないことを推奨する、または実施しないことを提案する」
エビデンスの確実性 「弱」**

審議結果

可(21)、不可(0)、要修正(1)

要修正と指摘された点については修正を行い、再度のメール審議によって承認された。

エビデンスとなった文献

- 1) Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, *et al*: Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989; **39**: 1415-1422.
- 2) Uziel G, Bertini E, Bardelli P, *et al*: Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991; **13**: 274-279.
- 3) Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, *et al*: A two-year trial of oleic and erucic acids("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Eng J Med* 1993; **329**: 745-752.
- 4) Kaplan PW, Tusa RJ, Shankroff J, *et al*: Visual evoked potentials in adrenoleukodystrophy: a trial with glycerol trioleate and Lorenzo oil. *Ann Neurol* 1993; **34**: 169-174.

- 5) Asano J, Suzuki Y, Yajima S, *et al*: Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 1994; **16**: 454–458.
- 6) Moser HW. Komrower Lecture. Adrenoleukodystrophy: natural history, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis* 1995; **18**: 435–447.
- 7) Korenke GC, Hunneman DH, Kohler J, *et al*: Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *Eur J Pediatr* 1995; **154**: 64–70.
- 8) van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, *et al*: Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with “Lorenzo’s oil” . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 290–299.
- 9) Moser AB, Jones DS, Raymond GV, *et al*: Plasma and red blood cell fatty acids in peroxisomal disorders. *Neurochem Res* 1999; **24**: 187–197.
- 10) Moser HW, Raymond GV, Koehler W, *et al*: Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-trierucate (“Lorenzo’s oil”) therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol* 2003; **544**: 369–387.
- 11) Moser HW, Raymond GV, Lu SE, *et al*: Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo’s oil. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1073–1080.
- 12) Deon M, Garcia MP, Sitta A, *et al*: Hexacosanoic and docosanoic acid plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo’s oil effect. *Metab Brain Dis* 2008; **23**: 43–49.
- 13) Ahmed MA, Kartha RV, Brundage RC, *et al*: A model-based approach to assess the exposure response relationship of Lorenzo’s oil in adrenoleukodystrophy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **81**: 1058–1066.
- 14) Suzuki Y, Imamura A, Shimozawa, *et al*: The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo’s oil. *Brain Dev* 2001; **23**: 30–33.
- 15) Koike R, Tsuji S, Ohno T *et al*: Physiological significance of fatty acid elongation system in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Sci* 1991; **103**: 188–194.
- 16) Sassa T, Wakashima T, Ohno Y, *et al*: Lorenzo’s oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid. *J Lipid Res* 2014; **55**: 524–530.
- 17) Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, *et al*: international recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy. A consensus-based approach. *Neurology* 2022; **99**: 940–951.

推奨文と解説

CQ 4 男性患者の発症前診断は有効か？

推奨

男性患者の神経症状発症前に診断することができれば、適切なMRIのフォローと造血幹細胞移植により生命予後の改善や中枢神経症状の進行抑制が期待できるため推奨する。

GRADE 1A. 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「強」

CQ 4-1 男性患者の発症前の診断は生命予後の改善に有効か？

推奨

男性患者の神経症状発症前の患者を診断することができれば、適切なMRIのフォローと早期治療(造血幹細胞移植)により生命予後の改善が期待できる。

エビデンスレベル：A (効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)

解説

神経症状発症前の患者の診断は、新生児マススクリーニングを除けば家系内検索もしくは副腎不全症状から診断されうる。発端者の家系内検索により診断された神経症状発症前の大脳型副腎白質ジストロフィー患者に対する造血幹細胞移植の報告は4編あり、Systematic review論文が1編あった。Tranらは家系解析により31人の無症状者を診断し、そのうち4名が無症状の間に造血幹細胞移植をし、全例移植後5-7年後も安定した経過であり、発症後移植した3例は移植関連合併症で死亡したと報告している¹⁾。またKuhlらは造血幹細胞移植を受けた小児大脳型副腎白質ジストロフィー36名のうち18例が神経症状発症前の症例で、そのうち13例が家系解析で診断されており、移植後の経過もこの18例中16名(89%)が生存し、13人(61%)が無イベント生存であったが、発症後患者では、18人中11人(61%)が生存したが、無イベント生存は1人だけ(6%)と報告している²⁾。Liberatoらは神経症状発症前の造血幹細胞移植47例の報告をしているが、診断は家系解析もしくは副腎不全が契機での診断であったと報告しており、MRIのフォローにより早期診断、早期造血幹細胞移植が可能であったとしており、生命予後の改善が見られている³⁾。

MallackらはSystematic reviewとmeta-analysisにより123編の論文を解析して、神経症状発症前の患児においては治療の時期を知るためにはルーチンのMRIフォローが望ましく、初回は生後12~18か月、2回目は12か月後に行い、3~12歳の間は半年ごとの造影MRI、12歳以降は1年ごとのMRIフォローが良いというガイドラインを設定している⁴⁾。またMallackらは家系解析ないし新生児

マススクリーニングで診断された神経症状未発症で画像的に小児大脳型副腎白質ジストロフィーと診断された男児 71 人の解析を行い、そのうち治療をうけ、臨床データのある 48 人のうち 46 人は移植時にも無症状であったとし、Loes score や造影効果の推移について解析している⁵⁾。

また、発症前の診断として新生児マススクリーニングに関する研究もある。新生児マススクリーニングによる副腎白質ジストロフィーの診断は欧米を中心に実施されており、その報告が 7 編あった。Wiens らはミネソタ州における新生児マススクリーニングを行い、14 人の陽性例(男児 9 例、女児 5 例)を認め、*ABCD1* 遺伝子解析を 12 例に対して実施し、pathogenic 3 例、likely pathogenic 5 例、VUS 4 例を認めた。この 14 人のうち 2 例はすでに家族歴があり、残り 11 家族の検査で男性 17 例が新たに診断されている⁶⁾。Mattenson らはカルフォルニアにおける 2016 年から 2020 年の新生児マススクリーニングで 355 名の陽性者が同定され、ALD と診断された男児 95 人(40%)、女性保因者 110 人(46%)、Zellweger スペクトラム 23 人(10%)、その他の疾患 12 人(5%)であり、4 歳までの追跡データがあるが移植に至った症例は報告されていない⁷⁾。Priestley らはペンシルベニアにおける 2017 年から 2021 年に 542,554 人の新生児マススクリーニングが実施され、51 人に C26:0-LPC 上昇認め、21 人の男児が *ABCD1* 遺伝子バリエントを認め(うち VUS 14 例)、23 人の女児に遺伝子バリエントを認め(うち 7 例 VUS)、他のペルオキシソーム病が 4 例診断されているが、多くの症例に家族歴を認めず、VUS しか見つからない場合もあり、フォローに課題があると報告している⁸⁾。Burton らはイリノイ州での 276,000 例に対する新生児マススクリーニングを実施し、18 例の陽性者の中で 12 例が確定診断され、そのうち 1 例の女児は X 染色体のアイソダイソミーが関与していることが判明した⁹⁾。Tang らはカルフォルニア州での陽性者の遺伝学的検査結果の 40% が VUS でありその解釈が困難であるため、VLCFA 測定を含む CLIR ツールを用いた診断法を提案している¹⁰⁾。Barendsen らはオランダでの新生児マススクリーニングの方法を紹介しており、副腎白質ジストロフィーのスクリーニングは男児のみを対象とするため、X カウンターという X 染色体の本数を調べる検査を組み合わせるアルゴリズムを用いている¹¹⁾。

これらから新生児マススクリーニングにより男性の発症前診断が可能であるが、発症時期の推定ができず、また病型診断もできないという限界があり、生命予後の改善に関してのエビデンスレベルは高くない。

CQ 4-2 男性患者の発症前の診断は中枢神経障害の進行の抑制に有効か？

推奨

男性患者の神経症状発症前の患者を診断することができれば、適切な MRI のフォローと早期治療(造血幹細胞移植)により中枢神経障害の進行の抑制が期待できる。

エビデンスレベル：A(効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある)

解説

CQ4-1と同様に神経症状発症前の患者の診断は家系内検索か副腎不全を契機に診断される場合であるため、文献^{1,3)}により、副腎不全のみの状態で診断を受けた場合にはCQ4-1と同様、MRIのフォローにより、早期治療が可能になるために中枢神経障害の進行の抑制に有効であると考えられる。Dubeyらによると極長鎖脂肪酸で診断された神経症状発症前の男児49名の解析により、その診断時に約80%が臨床的にわからない程度の副腎不全の生化学所見をもつこと、またこの生化学的所見が神経症状に先行することを報告している¹²⁾。

審議結果

可(22), 不可(0), 要修正(0)

エビデンスとなった文献

- 1) Tran C, Patel J, Stacy H, *et al*: Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; **21**: 600-609.
- 2) Kühl JS, Kupper J, Baqué H, *et al*: Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open* 2018; **1**: e180769.
- 3) Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, *et al*: MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2019; **92**: e1698-e1708.
- 4) Mallack EJ, Turk BR, Yan H, *et al*: MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2021; **44**: 728-739.
- 5) Mallack EJ, Van Haren KP, Torrey A, *et al*: Presymptomatic lesion in childhood cerebral adrenoleukodystrophy: timing and treatment. *Neurology* 2022; **99**: e512-e520.
- 6) Wiens K, Berry SA, Choi H, *et al*: A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A* 2019; **179**: 1205-1213.
- 7) Matteson J, Sciortino S, Feuchtbaum L, *et al*: Adrenoleukodystrophy newborn screening in California since 2016: programmatic outcomes and follow-up. *Int J Neonatal Screen* 2021; **7**: 22.
- 8) Priestley JRC, Adang LA, Drewes Williams S, *et al*: Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Review of Data and Outcomes in Pennsylvania. *Int J Neonatal Screen* 2022; **8**: 24.
- 9) Burton BK, Hickey R, Hitchins L, *et al*: Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: The Initial Illinois Experience. *Int J Neonatal Screen* 2022; **8**: 6.

- 10) Tang H, Matteson J, Rinaldo P, *et al*: The clinical impact of CLIR tools toward rapid resolution of post-newborn screening confirmatory testing for X-Linked adrenoleukodystrophy in California. *Int J Neonatal Screen* 2020; **6**: 62.
- 11) Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, *et al*: Adrenoleukodystrophy newborn screening in the Netherlands (SCAN Study) : The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**: 499.
- 12) Dubey P, Raymond GV, Moser AB, *et al*: Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005; **146**: 528-532.

IV

システマティックレビュー (SR) ダイジェスト

CQ 1

文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー /
SR レポート / RC-7 EtD フレームワーク

【文献検索式】 (CQ1, CQ2 を合わせて検索)

副腎白質ジストロフィー大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？

PubMed 検索 (検索日: 2022年5月28日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Adrenoleukodystrophy/therapy" [Mesh]	463
#02	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" [Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation" [Mesh] OR "Bone Marrow Purging" [Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Mobilization" [Mesh]	97,121
#03	#1 AND #2	143
#04	(adrenoleukodystrophy [TIAB] OR ALD [TIAB] OR "Bronze Schilder Disease" [TIAB] OR "Melanodermic Leukodystrophy" [TIAB] OR "Siemerling Creutzfeldt Disease" [TIAB] OR "Schilder Addison Complex" [TIAB] OR Adrenomyeloneuropathy [TIAB]) AND (therapy [TIAB] OR therapeutic [TIAB] OR treatment [TIAB] OR prognos* [TIAB] OR survival [TIAB] OR "follow-up" [TIAB]) AND ("hematopoietic cell transplant*" [TIAB] OR "haematopoietic cell transplant*" [TIAB] OR "stem cell transplant*" [TIAB] OR HCT [TIAB])	138
#05	(adrenoleukodystrophy [TIAB] OR ALD [TIAB] OR "Bronze Schilder Disease" [TIAB] OR "Melanodermic Leukodystrophy" [TIAB] OR "Siemerling Creutzfeldt Disease" [TIAB] OR "Schilder Addison Complex" [TIAB] OR Adrenomyeloneuropathy [TIAB]) AND transplantation [TIAB] AND ("cerebral form" [TIAB] OR "cerebello-brainstem" [TIAB] OR "spinocerebellar variant" [TIAB] OR infratentorial [TIAB] OR cerebellar [TIAB] OR brainstem [TIAB] OR "brain stem" [TIAB] OR "olivo-ponto-cerebellar" [TIAB])	35
#06	#3 OR #4 OR #5	229
#07	#6 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB])	0
#09	#6 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline* [TI] OR consensus [TI])	2
#10	#7 OR #8 OR #9	2
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	1
#12	#6 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [Mesh] OR (("clinical trial*" [TIAB] OR "case control*" [TIAB] OR "case comparison*" [TIAB] OR "observational stud*" [TIAB]) NOT medline [SB]))	21
#13	#6 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR (("survival analysis" [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR "comparative stud*" [TIAB] OR "follow-up stud*" [TIAB] OR "prospective stud*" [TIAB] OR "retrospective stud*" [TIAB]) NOT medline [SB]))	92

#14	(#11 OR #12 OR #13) NOT #10	97
#15	#6 NOT(#10 OR #14)	130

医中誌検索 (検索日: 2022年5月28日)

No.	検索式	検索件数
#01	副腎白質ジストロフィー /TH	1,283
#02	造血幹細胞移植 /TH or 骨髄移植 /TH or 骨髄浄化 /TH or 造血幹細胞動員 /TH	38,763
#03	#1 and #2	192
#04	(副腎白質ジストロフィー /TA or Adrenoleukodystroph /TA or Adrenomyeloneuropath /TA or ALD /TA or 副腎脊髄神経障害 /TA or 副腎大脳白質萎縮症 /TA or 副腎脳白質ジストロフィー /TA or 副腎白質萎縮 /TA) and (造血幹細胞移植 /TA or 血液幹細胞移植 /TA or 造血細胞移植 /TA or 臍帯血幹細胞移植 /TA or 末梢血幹細胞移植 /TA or 骨髄移植 /TA or 骨髄浄化 /TA or 造血幹細胞動員 /TA or 末梢血幹細胞動員 /TA)	200
#05	#3 or #4	288
#06	#5 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	11
#07	#5 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#08	#5 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	2
#09	#6 or #7 or #8	11
#10	#5 and ランダム化比較試験 /TH	0
#11	#5 and (RD= ランダム化比較試験)	0
#12	#5 and (ランダム化 /TA or 無作為化 /TA)	0
#13	#5 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	9
#14	#5 and (RD= 準ランダム化比較試験, 比較研究)	7
#15	#5 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	1
#16	(#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15) not #9	14
#17	#5 and (PT= 原著論文, 総説 CK= ヒト)	59
#18	#17 not (#9 or #16)	48

Cochran 検索 (検索日: 2022年5月28日)

No.	検索式	検索件数
#01	adrenoleukodystrophy:ti,ab,kw OR ALD:ti,ab,kw OR "Bronze Schilder Disease":ti,ab,kw OR "Melanodermic Leukodystrophy":ti,ab,kw OR "Siemerling Creutzfeldt Disease":ti,ab,kw OR "Schilder Addison Complex":ti,ab,kw OR Adrenomyeloneuropathy:ti,ab,kw	254

IV システマティックレビュー (SR) ダイジェスト

#02	(therapy:ti,ab,kw OR therapeutic:ti,ab,kw OR treatment:ti,ab,kw OR prognos*:ti,ab,kw OR survival:ti,ab,kw OR "follow-up":ti,ab,kw) AND("hematopoietic cell transplant*":ti,ab,kw OR "haematopoietic cell transplant*":ti,ab,kw OR "stem cell transplant*":ti,ab,kw OR HCT:ti,ab,kw)	3,182
#03	transplantation:ti,ab,kw AND("cerebral form":ti,ab,kw OR "cerebello-brainstem":ti,ab,kw OR "spinocerebellar variant":ti,ab,kw OR infratentorial:ti,ab,kw OR cerebellar:ti,ab,kw OR brainstem:ti,ab,kw OR "brain stem":ti,ab,kw OR "olivo-ponto-cerebellar":ti,ab,kw)	34
#04	#1 AND(#2 OR #3)	3
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	3

【SR9 定性的システマティックレビュー(SR)】

CQ	1	小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？
P	ALD 大脳型, 小児例, 思春期例	
I	造血幹細胞移植	
C	非移植例, 自然歴	
臨床的文脈	診療プロセスの治療(造血幹細胞移植)による予後予測に分類される	

01	生命予後の改善	
非直接性のまとめ	対象患者について, 成人大脳型 ALD や他の病型も含めて検討された研究もあり, 一部にばらつきがある。大多数の研究で対照患者の設定がない。介入方法は一定である。 非直接性：中(-1)	
バイアスリスクのまとめ	ランダム化比較試験はなく, 観察研究のみでの評価である。対照群の設定がない研究が大多数で, 盲検化されていない。単一施設の研究も多く含まれる。軽症例(神経学的に無症状 ~ 軽症であり, 頭部画像所見も軽症)のみを対象に検討した報告も含み, 背景因子に差がある。バイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)	
非一貫性その他のまとめ	軽症例については結果に一貫性がある。進行例については, 報告毎にばらつきがある。 非一貫性：深刻な非一貫性あり(-1)	
コメント		

02	神経学的予後の改善	
非直接性のまとめ	対象患者は均一であるが, 大多数の研究において対照患者の設定がない。介入方法は一定である。アウトカムの評価方法は, 知能検査や Neurological Function Score(NFS), Loes score(LS)など研究毎にばらつきがある。 非直接性：中(-1)	
バイアスリスクのまとめ	ランダム化比較試験はなく, 観察研究のみでの評価である。対照群の設定がない研究が大多数で, 盲検化されていない。単一施設の研究も多く含まれる。軽症例(神経学的に無症状 ~ 軽症であり, 頭部画像所見も軽症)のみを対象に検討した報告も含み, 背景因子に差がある。介入前の評価が不完全な報告や, 脱落症例の多い報告もある。バイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)	

非一貫性その他の まとめ	軽症例については結果に一貫性がある。進行例については、報告ごとにばらつきがある。 非一貫性：深刻な非一貫性あり(-1)
コメント	LSの変化を含む画像所見の改善/維持について言及があっても、臨床症状の改善については検討されていない文献も含まれている。

03	患者の QOL の改善
非直接性のまとめ	小児例だけでなく成人大脳型 ALD も対象にした研究を含む。対照患者の設定がない。 介入方法は一定である。 非直接性：中(-1)
バイアスリスクの まとめ	ランダム化比較試験はなく、観察研究のみでの評価である。対照群の設定がなく、盲検化されていない。単一施設の研究が2報、多施設の研究が1報である。研究毎に回答率にばらつきがあり、フォローアップが不完全である。生存例のみを対象に検討した報告も含み、背景因子に差がある。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他の まとめ	報告間で差はない。 非一貫性なし(0)
コメント	

SR レポート

CQ1-1 小児大脳型に対する造血幹細胞移植は生命予後を改善するか？：益

小児大脳型に対して造血幹細胞移植(HSCT)を実施し、生命予後を評価した報告は11編あり(うち20例以上を対象にした報告は9編)、全て観察研究であった。これらの報告は介入方法やアウトカム測定法は一定であるが、成人大脳型も対象患者に含む報告があり、非直接性は中等度である。また、全て観察研究であること、単一施設の研究が6報含まれること、軽症例のみを対象にした報告もあり背景因子に差があることなどからは、バイアスリスクは高いと考えられた。

移植前の神経症状ないし画像所見が軽症な例については、生命予後が良好な傾向があるという点で、非一貫性は認められなかった。一方で進行例については、軽症例に比べ報告症例数が少なく、その結果にもばらつきがあり、非一貫性が認められた。

CQ1-2 小児大脳型に対する造血幹細胞移植は神経学的予後を改善するか？：益

小児大脳型に対して造血幹細胞移植(HSCT)を実施し、神経学的予後を評価した報告は9編あり(うち20例以上を対象にした報告は6編)、全て観察研究であった。これらの報告は対象患者・介入方法は一定であるが、アウトカムの評価方法は知能検査や Neurological Function Score(NFS)、Loes score など研究毎にばらつきがあり、非直接性は中等度である。また、全て観察研究であること、単一施設の研究が4報含まれること、介入前の評価が不完全であったり脱落症例の多い報告も含んでいること、軽症例のみを対象にした報告もあり背景因子に差があ

ることなどからは、バイアスリスクは高いと考えられた。

移植前の神経症状ないし画像所見が軽症な例については、移植後の神経学的予後が良好 / 維持される傾向があるという点で、非一貫性は認められなかった。一方で進行例については、軽症例に比べ報告症例数が少なく、その結果にもばらつきがあり、非一貫性が認められた。

CQ1-3 小児大脳型に対する造血幹細胞移植は患者の QOL を改善するか? : 益

小児大脳型に対して造血幹細胞移植 (HSCT) を実施し、QOL を評価した報告は 3 編あり (うち 20 例以上を対象にした報告は 2 編)、全て観察研究であった。これらの報告の介入方法は一定であるが、成人大脳型も対象患者に含む報告があり、非直接性は中等度である。また、単一施設の研究が 2 報、多施設の研究が 1 報で、全て観察研究であること、回答率にばらつきがありフォローアップが不完全であることなど、バイアスリスクは高いと考えられた。移植前の神経症状ないし画像所見が軽症な例については、移植後の QOL が良好 / 維持される傾向があるという点で、非一貫性は認められなかった。

CQ1-4 小児大脳型に対する造血幹細胞移植の適応基準は? : 益

小児大脳型に対する造血幹細胞移植 (HSCT) の適応基準は、移植後に生命予後、神経学的予後、QOL のいずれかの改善が得られるかで判定することができるが、前方視的に移植適応を定めて治療介入し、評価した報告はない。CQ1-1 から CQ1-3 で述べたとおり、小児大脳型に対して HSCT を実施し、生命予後を評価した報告は 11 編 (うち 20 例以上を対象にした報告は 9 編)、神経学的予後を評価した報告は 9 編 (うち 20 例以上を対象にした報告は 6 編)、QOL を評価した報告は 3 編 (うち 20 例以上を対象にした報告は 2 編) あるが、いずれも観察研究であった。介入方法は HSCT に限られるため一定であるが、アウトカムの評価法は生命予後では一定であるものの、神経学的予後や QOL では評価方法が異なるため、非直接性は中等度であった。稀少疾患のために施設集積性があり、単一施設の研究が多く、観察研究であることを加えてバイアスリスクは高いと考えられる。移植前の神経症状ないし画像所見が軽症な例については、いずれの評価においても非一貫性は認められなかったが、進行例においてはそれぞれの結果にばらつきがあり、非一貫性が認められた。また、対象が稀少疾患であることから不精確性についてはとても深刻な不精確性を認めざるを得ない。しかしながら、HSCT の適応は小児大脳型の自然歴と比較して患者への利益が一定以上の頻度で得られるかという点で判定され、生命予後については非一貫性が認められなかったことから移植適応基準を作成することが可能である。さらに神経学的予後および QOL については非一貫性が認められるものの、自然歴における確実な絶望的予後に比較して HSCT 後には一定以上の頻度で患者に利益が得られていることから移植適応基準を作成する意義が認められる。

RC-7 EtD フレームワーク

CQ1-5,6 Loes score 9 点以上の小児大脳型に対して造血幹細胞移植は有効か？ (生存率・神経学的予後)

CQ1 については LS 9 点以上の進行度に基づくエビデンスが極めて限られている一方で、実臨床においては検討すべき重要な課題であるため、新たに CQ1-5,6 を設定して推奨文と解説を作成するとともに【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】を用いたコンセンサスの形成を行ない、小児 ALD 移植ネットワーク拠点病院(巻末参照)に所属する専門医の承認を得ている。

CQ 1-5, 6	Loes score 9 点以上の小児大脳型に対して造血幹細胞移植は有効か？
集団	Loes score 9 点 以上の小児大脳型 ALD (CCALD)
介入	HSCT
比較対象	無治療
主要なアウトカム	生存率, 神経学的予後
セッティング	HSCT の経験豊富な日本造血・免疫細胞療法学会の認定施設
視点	臨床場面における individual perspective
背景	従来, CCALD に対する HSCT は Loes score < 9 かつ視力・聴力などの神経障害が 0 あるいは 1 の病初期で恩恵があるとされてきたが, ALD の発端者の殆どは Loes score > 9 であり, 進行例への HSCT が躊躇されている。
利益相反	該当せず

評価

基準 1 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	1982 年～1999 年に施行された小児大脳型 ALD (CCALD) に対する HSCT の解析では、移植後 5 年生存率は病初期 (Loes score (LS) < 9 かつ視力・聴力などの神経障害が 0 あるいは 1) 移植例で 92% であるのに対し、それ以外の進行期移植では 45% であり (Blood 2004; 104: 881-8), 生存率を根拠にこの病初期基準が移植適応として推奨されてきた。しかし、発端者の多くは進行期であり、283 例の CCALD で評価可能な 150 例中 LS ≥ 9 は 90 例であったとされ、60% の患者は唯一の治療である HSCT を避けられる傾向にある。実際に移植されなかった 283 例中 131 例 (46%) が平均 5.9 年で死亡した (Lancet Neurol 2007; 6: 687-92)。	2000 年以降, HLA 検査法の進歩によって適切なドナー選択が可能となり, 新規の前処置薬剤の開発や感染症対策の進歩により, 進行期の CCALD に対する HSCT においても生存率の向上が期待できる。

基準 2 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	LS>9 を含む進行例において、HSCT 後の生存率は3年で46.1%(Pediatr Transplant 2021; 25: e14015), 4年で53%(Blood Adv 2022; 6: 1512-24), 5年で48%(JAMA Network Open 2018; 1: e180769)から、N-acetyl-L-cystein(NAC)併用で5年生存率が80%(Blood 2011; 118: 1971-8), NACは不明だが5年生存率が90%(Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 538-548)という報告や、臍帯血移植が殆どにもかかわらず14例中13例生存という報告(Mol Genet Metab Rep 2019; 18: 1-6)もあり、生存率の向上が期待できる。	LS≥10 の23例における移植後ADLは70%が簡単な単語で意思疎通し、65%がトイレを自立、83%が家族への親愛表現が可能であった(Ann Clin Transl Neurol 2018; 5: 252-61)。
基準 3 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	移植関連死として報告されているのは5%(Lancet Neurol 2007; 6: 687-92), 8%(Blood 2011; 118: 1971-8, JAMA Netw Open 2018; 1: e180769)から18%(Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 538-548), 22%(Blood Adv 2022; 6: 1512-24)と、様々であるが、観察期間が100日~2年、前処置やドナーソースでも差があり、ALDの進行による死亡を含む報告もあって一定していない。	LS>9 の進行例では臍帯血移植が殆どとなるが、わが国の報告では14例中1例のみが死亡(Mol Genet Metab Rep 2019; 18: 1-6)と、死亡頻度は高くない。
基準 4 エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	CCALDは稀少疾患であり、特にLS≥9の進行例に対するHSCTの施行例数に限られているが、移植後の生存率は複数の施設による複数の論文で基準2に示したように3年~5年生存率が46~90%という範囲での再現性があり、中等度の確実性がある。	わが国のALDに対するHSCT後生存率は病初期、進行期合わせた117例の解析で5年生存率が90.5%、10年生存率が82.7%(日本造血細胞移植データセンター / 日本造血・免疫細胞療法学会 日本における造血細胞移植. 平成30年度全国調査報告書)であり、海外の移植成績に劣らない。
基準 5 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきは恐らくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	CCALDが進行性疾患で、神経学的のみならず生命予後も不良であることは周知の事実であり、HSCTが生命予後を改善しうる唯一の治療法であることについても人々の理解が得られている。人々が生命という主要なアウトカムを重視することに重要な不確実性やばらつきがある場合とは、生命維持を放棄するという選択肢であり、もはや医療の目的を逸脱する。	

基準 6 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対象が優れている <input type="radio"/> 比較対象がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>比較対象は遷延性意識障害から死亡に至ることが確認されており、支持されることは考えられない。介入(HSCT 群)では、望ましい効果として移植後生存率が前述したように 46~90% で得られ、好ましくない効果として移植関連死が 5~22%(一部 ALD の進行による死亡を含む)であり、両者のバランスは介入を支持する。</p>	
基準 7 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		<p>非移植例では中枢神経障害は持続的に進行し、約 2 年で遷延性意識障害に至り、全介助生活が始まって医療資源の投入が死亡まで続く。HSCT 例では一部経管栄養が必要になる例もあるが、自宅介助が可能であることが多い。HSCT に要する医療費は合併症の多寡で変わるが、通常は 800 万円~1500 万円であるため、介入が優れている。</p>
基準 8 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>小児領域の HSCT は全国で 130 以上の施設において行われ、主要対象疾患である白血病に対する移植数は 1991 年から 2021 年までで 7249 例、年間 200 例前後が施行されている。一方、先天代謝異常に対する HSCT は同期間で 307 例、年間 10 例前後に過ぎない(日本造血細胞移植データセンター / 日本造血・免疫細胞療法学会 日本における造血細胞移植 . 2022 年度全国調査報告書 http://www.jdchct.or.jp/data/report/ 2022)。HSCT のための医療資源はすでに整備されており、先天代謝異常の移植例の増加が医療資源の不足や枯渇に繋がる可能性は否定できる。</p>	

基準 9 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	この領域についての論文報告は存在しない。	特定の薬剤の使用など、治療に要する医療資源に関する利害関係者は存在せず、重要な利害関係者は患者家族に限定される。患者家族は患者の治療、延命が最優先であり、その唯一の治療である HSCT の妥当性は疑う余地がない。
基準 10 実行可能性 その介入は実行可能か??		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	小児領域で HSCT 登録実績のある施設のうち、先天代謝異常に対する移植経験を有するのは過去の調査実績から 30 施設前後と推定され、ほぼ全国を網羅できる。移植ドナーとして、臍帯血はさい帯血バンクからの供給体制が整備され、非血縁骨髄は骨髄バンクから提供される。これらの運用については、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」によって、公的に保障されている。(https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab3043&dataType=0&pageNo=1)。HSCT を施行する施設の医療技術と設備については日本造血・免疫細胞療法学会の認定基準によって保障されている(https://www.jstct.or.jp/modules/facility/index.php?content_id=1)。	先天代謝異常の移植実績が少ない施設に対しては東海大学から助言、指導を行い、無事に移植可能であることが確認されている。

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	<input checked="" type="radio"/> はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	<input checked="" type="radio"/> 中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		<input checked="" type="radio"/> さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱い	<input checked="" type="radio"/> 中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	<input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	<input checked="" type="radio"/> 介入が優れている		分からない

費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨
Loes score (LS) 9点以上の小児大脳型 ALD (CCALD) においても、複数にわたる重症の神経障害がなく、かつ適切な移植細胞ソースが得られる状況であれば造血幹細胞移植 (HSCT) の遂行を検討する。
正当性
LS 9点以上の CCALD においては、HSCT を行わない場合 (即ち無治療) は発症後 2 年以降に遷延性意識障害となりその後数年で死亡するのに対し、HSCT を施行すると 46~90% の移植後生存率が期待できるため、移植関連死が 5~22% (一部 ALD の進行による死亡を含む) であっても HSCT の選択は正当性を有する。
サブグループに関する検討事項
ALD は発症年齢、病型、進行速度によって HSCT 後の生命予後や神経学的予後に差がある。小児大脳型の低年齢発症で LS 13~15 点と進行した例では、HSCT 後の ADL が不良となることが少なくないが、臍帯血移植で進行が停止した例もある。思春期大脳型では進行が緩徐で、LS 13~15 点の進行期に移植しても ADL が保たれる例がより多く存在する。救済可能な患者を移植対象から除外せず、かつ HSCT のリスクを客観的に評価して患者の不利益を最小限にするために、特に LS ≥ 13 の進行例の移植適応については、エキスパートオピニオンを参考にすべきである。
実施にかかわる検討事項
非血縁骨髄・臍帯血移植の経験を有し、日本造血・免疫細胞療法学会の認定基準を満たした小児移植施設から、特に経験豊富な施設を移植ネットワーク拠点病院に指定し、次善の施設を移植ネットワーク協力病院に指定する。これらの施設と、移植ネットワーク統括病院において、適切な移植細胞ソースを選択し、個別の施設判断ではなく統一した移植方法 (前処置や Graft-versus-Host Disease (GVHD) 予防法など) に準じて HSCT を施行する。但し、症例特有あるいは施設特有の検討事項により統一方法の遂行が困難な場合には、移植ネットワーク統括病院と議論して方針を決定する。

監視と評価

移植後の退院時あるいは死亡時には移植ネットワーク統括病院へ報告し、HSCT が適切に施行されているかを評価する。同一施設において連続した2例がALDの進行以外の移植関連合併症で死亡した場合は、移植ネットワーク統括病院よりヒアリングを行い、移植手技が適切であったかの評価とともに、移植ネットワーク拠点病院あるいは協力病院として継続すべきかを判断する。

研究上の優先事項

新規患者がどの地域にいつ発生するかは予測できず、患者家族が遠隔地の移植施設で入院治療を受けられるかの経済的・社会的基盤を有するかはわからないため、新規患者の発生時に移植ネットワーク拠点病院や協力病院との連携を密に行い、移植施設の決定と共に移植ネットワーク統括病院からの支援を行う。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

【文献検索式】 (CQ1, CQ2 を合わせて検索 ⇒ CQ1 に掲載)

副腎白質ジストロフィー大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？

【SR9 定性的システマティックレビュー(SR)】

CQ	2	成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？
P	成人大脳型副腎白質ジストロフィー	
I	造血幹細胞移植	
C	無治療	
臨床的文脈	診療プロセスの治療(造血幹細胞移植)による予後予測に分類される	

01	生存
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれも造血幹細胞移植(HSCT)時は18歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1報告においては対照群がおかれている。神経学的予後の改善・増悪のアウトカムあり。 非直接性：中/疑い(-1)
バイアスリスクのまとめ	1つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群/症例の観察研究が4つの報告のうち3つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	全ての報告で、介入による、説明できない生存の差は低いと考え、非一貫性なし(0)とする。
コメント	対照群がある1報告では、HSCT群の死亡例はなく、死亡例は対照群のみ、対照群がない2報告では、死亡例は移植関連死が3例ずつ含まれており、これを除外すればHSCTの生存への貢献度は極めて高いと判断される。

02	神経学的予後の改善
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれもHSCT時は18歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1報告においては対照群がおかれている。神経学的予後の改善・増悪のアウトカムあり。 非直接性：中/疑い(-1)
バイアスリスクのまとめ	1つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群/症例の観察研究が4つの報告のうち3つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い。 とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	全ての報告で、介入による、説明できない神経予後の差は低いと考え、非一貫性なし(0)とする。
コメント	神経症候の改善は一部の症例で、部分的な改善にとどまる。

03	神経症状の進行停止
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれも HSCT 時は 18 歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1 報告においては対照群がおかれている。HSCT 後の神経症状の進行 / 停止のアウトカムあり。 非直接性：中 / 疑い(- 1)
バイアスリスクのまとめ	1 つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群 / 症例の観察研究が 4 つの報告のうち 3 つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い。 とても深刻なリスク(- 2)
非一貫性その他のまとめ	全ての報告で、介入による、説明できない神経症状の進行の差は低いと考え、非一貫性なし(0)とする。
コメント	半数以上の症例で神経学的所見の進行停止を認める。

04	ADL の改善
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれも HSCT 時は 18 歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1 報告においては対照群がおかれている。HSCT 後の神経症状の進行 / 停止のアウトカムあり。 非直接性：中 / 疑い(- 1)
バイアスリスクのまとめ	1 つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群 / 症例の観察研究が 4 つの報告のうち 3 つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い。 とても深刻なリスク(- 2)
非一貫性その他のまとめ	全ての報告で、介入による、説明できない HSCT 後の ADL の差は低いと考え、非一貫性なし(0)とする。
コメント	神経症候の改善は一部の症例で、部分的な改善にとどまり、それに伴う ADL の改善は一部の症例にとどまる。

05	造血幹細胞移植(HSCT)の合併症、有害事象
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれも HSCT 時は 18 歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1 報告においては対照群がおかれている。神経学的予後の改善・増悪のアウトカムあり。 非直接性：中 / 疑い(- 1)
バイアスリスクのまとめ	1 つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群 / 症例の観察研究が 4 つの報告のうち 3 つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い。 とても深刻なリスク(- 2)
非一貫性その他のまとめ	合併症は、やや各論文で頻度にばらつきがあり、説明できない結果のばらつきは、「おそらく中等度」。 深刻な非一貫性あり(- 1)
コメント	いずれも Graft-versus-Host Disease(GVHD)の発症の報告あり、欧州からの 2 報では重症感染症が多く発生しており、本邦からの報告と比較して HSCT の有害事象の発生頻度および本術式のリスクが異なる可能性が考えられる。

06	移植関連死
非直接性のまとめ	それぞれの研究で、患者はいずれも HSCT 時は 18 歳以上の症例、一部小脳脳幹型を含む。介入方法はいずれも造血幹細胞、1 報告においては対照群がおかれている。神経学的予後の改善・増悪のアウトカムあり。 非直接性：中/疑い(-1)
バイアスリスクのまとめ	1 つの報告は、対照群があるがマッチングはしていない、単一群 / 症例の観察研究が 4 つの報告のうち 3 つあり、また、いずれも盲検化はしていないため、バイアスリスクは高い。 とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	移植関連死は、0~20% 台となっており、説明できない結果のばらつきは、「おそらく小さい」。 非一貫性なし(0)
コメント	0~20% 台ではあるが、欧州からの 2 報で報告されており、本邦からの報告と比較して HSCT による関連死の発生頻度および本術式のリスクが異なる可能性が考えられる。

SR レポート

CQ：成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？

P：成人大脳型副腎白質ジストロフィー

I：造血幹細胞移植

C：無治療

臨床的文脈：診療プロセスの治療(造血幹細胞移植)による予後予測に分類される

CQ2-1 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植は生存率を上昇させるか？：益

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)の生存率を検討した報告は 4 編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1 つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の 2 つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この 2 つの報告のうち 8 症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの 1 つの報告は 1 症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれも HSCT であった。いずれも生存・死亡に対するアウトカムの記載はあり、対象患者はいずれの報告でも HSCT 時は 18 歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12 例中、4 例が小脳・脳幹型に対する HSCT であり、未治療群 8 例中 1 例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中/疑いと考えられた。全ての報告において介入による説明できない生存率の差は低いと考え、非一貫性はなしとした。

対照群がある本邦からの 1 報告では、HSCT 群 12 例の中で死亡例はなく、死亡例は対照群の 8 例中 6 例(75%)のみ⁴⁾、対照群がない欧州からの 2 報告では、死亡例は移植関連死がそれぞれ、14 例中 3 例(21.4%)、15 例中 3 例(20.0%)ずつ

含まれており^{2,3)}、これを除外すれば HSCT の生存への貢献度は極めて高いと判断される。4 編の報告を併せると 34 症例中 26 症例(76.5%)で HSCT 後生存しており、一方で、対照群では、8 症例中 2 症例(25%)の生存にとどまる。以上より、未施行の場合に比べて、HSCT を行うことで生存率は上昇すると考える(エビデンスの強さ：中(B))。

CQ2-2 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植は神経学的予後を改善させるか？：益

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)の神経学的予後を検討した報告は 4 編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の 2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この 2つの報告のうち 8 症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの 1つの報告は 1 症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれも HSCT であった。いずれも神経予後の改善・増悪に対するアウトカムの記載はあり、対象患者はいずれの報告でも HSCT 時は 18 歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12 例中、4 例が小脳・脳幹型に対しての HSCT であり、未治療群 8 例中 1 例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中 / 疑いと考えられた。全ての報告において介入による説明できない神経学的予後の差は低いと考え、非一貫性はなしとした。4 編の報告を併せると 34 症例中 12 症例(35.3%)で HSCT 後、部分的ではあるが神経学低所見の改善を認めている。一方で、対照群では、8 症例の中で、大脳病変出現後、神経予後の改善を認めた症例は存在しなかった。HSCT により神経症状の部分的な改善を認める症例もあると考える(エビデンスの強さ：弱(C))。

CQ2-3 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植は神経症状の進行を停止させるか？：益

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)後の神経症状の進行停止について検討した報告は 4 編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の 2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この 2つの報告の内 8 症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの 1つの報告は 1 症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれも HSCT であった。いずれも HSCT 後の神経症状の進行・停止に対するアウトカムの記載はあり、対象患者はいずれの報告でも HSCT 時は 18 歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12 例中、4 例が小脳・脳幹型に対しての HSCT であり、未治療群 8 例中 1 例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中 / 疑いと考えられた。全ての報告において介入による説明できない神経症状の進行の差は低いと考え、非一貫性はなしと

した。4編の報告を併せると34症例中24症例(70.6%)でHSCT後、神経症状の進行停止を認めている。一方で、対照群では、8症例の中で、大脳病変出現後、神経症状の進行停止を認めた症例は存在しなかった。HSCTにより神経症状の進行停止を認めると考える(エビデンスの強さ：中(B))。

CQ2-4 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植により、ADLの改善を認めるか？：益

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)後のADLの改善について検討した報告は4編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この2つの報告のうち8症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの1つの報告は1症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれもHSCTであった。いずれもHSCT後のADLの改善・増悪に対するアウトカムの記載はあり、対象患者はいずれの報告でもHSCT時は18歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12例中、4例が小脳・脳幹型に対してのHSCTであり、未治療群8例中1例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中/疑いと考えられた。全ての報告においてHSCT後の説明できないADLの差は低いと考え、非一貫性はなしとした。4編の報告を併せると34症例中9症例(26.5%)でHSCT後、ADLの改善を認めている。一方で、対照群では、8症例の中、大脳病変出現後、ADLの改善を認めた症例は存在しなかった。HSCTによりADLの改善を認める症例もあると考える(エビデンスの強さ：弱(C))。

CQ2-5 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植により、合併症、有害事象を認めるか？：害

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植(HSCT)後の合併症、有害事象について検討した報告は4編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この2つの報告の内8症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの1つの報告は1症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれもHSCTであった。いずれもHSCT後の合併症、有害事象の記載はあり、対象患者はいずれの報告でもHSCT時は18歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12例中、4例が小脳・脳幹型に対してのHSCTであり、未治療群8例中1例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中/疑いと考えられた。HSCT後の合併症、有害事象は、本邦からの前向き観察研究では、12例中4例(33.3%)⁴⁾、本邦からの症例報告では1例中1例(100%)¹⁾、欧州からの後ろ向き観察研究ではそれぞれ、14例中9例(64.3%)²⁾、

15 例中 11 例 (73.3%)³⁾と、やや各論文で頻度にはばらつきがあり、説明できない結果のばらつきは、「おそらく中等度」と考え、深刻な非一貫性があるとした。欧州からの 1 報では、生命を脅かす、または、致死的な感染症が、14 例中 6 例 (42.9%)²⁾、別の 1 報では、致死的な感染症を、15 例中 3 例 (20%) で認めた³⁾。一方で、本邦からの報告では^{1,4)}、生命を脅かす、または、致死的な感染症の報告は 13 例いずれにおいても認めなかった。欧州からの報告では本邦からの報告と比較して重篤な感染症が多く発生している印象がある。欧州からの報告では、臍帯血移植を施行された 2 症例を除いていずれも骨髄破壊的前処置がなされている一方で、本邦からの報告ではいずれも骨髄非破壊的前処置がなされている。造血幹細胞として、欧州からの報告では^{2,3)}、21 例中 2 例で臍帯血、4 例で末梢血幹細胞、15 例で骨髄を用いており、一方で、本邦からの報告では^{1,4)}、13 例いずれも造血幹細胞として骨髄を用いている。上記の前処置、使用した造血幹細胞の違いが合併症、有害事象の頻度に影響している可能性はあると考える。

4 編の報告を併せると 34 症例中 25 症例 (73.5%) で HSCT 後、何らかの合併症・有害事象を認めている。成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する HSCT 後、何らかの合併症・有害事象を認める例も多いと考えるが、前処置、使用した造血幹細胞の違いが合併症、有害事象の頻度に影響している可能性がある (エビデンスの強さ：中(B))。

CQ2-6 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植により、移植関連死亡を認めるか？：害

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植 (HSCT) 後の移植関連死について検討した報告は 4 編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1 つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の 2 つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で (この 2 つの報告の内 8 症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの 1 つは 1 症例の症例報告であった¹⁾。そのためバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれも HSCT であった。いずれも HSCT 後の移植関連死の記載はあり、対象患者はいずれの報告でも HSCT 時は 18 歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12 例中、4 例が小脳・脳幹型に対しての HSCT であり、未治療群 8 例中 1 例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。以上より、非直接性は中 / 疑いと考えられた。HSCT 後の移植関連死は、本邦からの前向き観察研究、症例報告では^{1,4)}、13 例いずれにおいても移植関連死は認めず、欧州からの後ろ向き観察研究ではそれぞれ、14 例中 3 例 (21.4%)²⁾、15 例中 3 例 (20.0%)³⁾と、移植関連死は、0~20% 台となっており、説明できない結果のばらつきは、おそらく小さいと考え、非一貫性はなしとした。しかしながら、移植関連死は、欧州からの報告においてのみ報告されている。欧州からの報告では、臍帯血移植を施行された 2 症例を除いていずれも骨髄破壊的前処置がなされている一方で、本邦からの報告ではいずれも骨髄非破壊的前処置がなされている。造血幹細胞として、欧

州からの報告では^{2,3)}, 21例中2例で臍帯血, 4例で末梢血幹細胞, 15例で骨髄を用いており, 一方で, 本邦からの報告では^{1,4)}, 13例いずれも造血幹細胞として骨髄を用いている. 上記の前処置, 使用した造血幹細胞の違いが移植関連死の頻度に影響している可能性はあると考える. 特に造血幹細胞として臍帯血を用いた2例中1例(50.0%), 末梢血幹細胞を用いた4例中2例(50.0%)が移植関連死を起こしている.

4編の報告を併せると34症例中4症例(11.8%)でHSCT後, 移植関連死を認めている. 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対するHSCT後, 移植関連死も少数認め, 前処置, 使用する造血幹細胞が影響している可能性がある(エビデンスの強さ: 弱(C)).

エビデンスとなった文献

- 1) Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, *et al*: Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol* 2005; **12**: 807-810.
- 2) Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, *et al*: Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2017; **140**: 953-966.
- 3) Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, *et al*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2019; **42**: 313-324.
- 4) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.

[RC-7 EoD フレームワーク]

Q:	成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？
集団	成人大脳型副腎白質ジストロフィー
介入	造血幹細胞移植
比較対照	無治療
主要なアウトカム	生存, 神経症状の改善, 進行停止, ADL の改善, 造血幹細胞移植の合併症, 有害事象, 移植関連死
セッティング	造血幹細胞移植が可能な医療体制が確立された地域
視点	individual perspective
背景	成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する治療
利益相反	なし

評価

基準 1 問題 この問題は優先事項か？																											
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																									
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	成人大脳型副腎白質ジストロフィーは, 進行性に大脳の炎症性脱髄を認め, 予後不良である. 症状の進行停止に有効な可能性がある唯一の治療法である造血幹細胞移植(HSCT)の効果を検討する必要があると考える.	本邦でも HSCT が施行されており, 臨床的疑問として優先されるべきと考える. 国内の実施例 13 例のうち, 4 例は小脳・脳幹型を対象としている.																									
基準 2 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																											
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																									
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>介入群</th> <th>対照群</th> <th>相対リスク</th> <th>95% 信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存</td> <td>76.5% (26/34)</td> <td>25% (2/8)</td> <td>3.0588</td> <td>0.9079-10.3055</td> </tr> <tr> <td>神経学的予後の改善</td> <td>35.3% (12/34)</td> <td>0% (0/8)</td> <td>∞</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経症状の進行停止</td> <td>70.6% (24/34)</td> <td>0% (0/8)</td> <td>∞</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADL の改善</td> <td>26.5% (9/34)</td> <td>0% (0/8)</td> <td>∞</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	介入群	対照群	相対リスク	95% 信頼区間	生存	76.5% (26/34)	25% (2/8)	3.0588	0.9079-10.3055	神経学的予後の改善	35.3% (12/34)	0% (0/8)	∞		神経症状の進行停止	70.6% (24/34)	0% (0/8)	∞		ADL の改善	26.5% (9/34)	0% (0/8)	∞		HSCT による, 移植後の生存率, 症状の進行停止に対する効果は高いと考える.
アウトカム	介入群	対照群	相対リスク	95% 信頼区間																							
生存	76.5% (26/34)	25% (2/8)	3.0588	0.9079-10.3055																							
神経学的予後の改善	35.3% (12/34)	0% (0/8)	∞																								
神経症状の進行停止	70.6% (24/34)	0% (0/8)	∞																								
ADL の改善	26.5% (9/34)	0% (0/8)	∞																								

基準 3 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？																							
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																					
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>介入群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSCT の合併症, 有害事象</td> <td>73.5%(25/34)</td> </tr> <tr> <td>移植関連死</td> <td>11.8%(4/34)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	介入群	HSCT の合併症, 有害事象	73.5%(25/34)	移植関連死	11.8%(4/34)	<p>前処置, 使用した造血幹細胞の違いが合併症, 有害事象, 移植関連死の頻度に影響している可能性はあると考える。</p> <p>移植関連または病状の進行で死亡した 8 例のうち, 移植時 Expanded disability status scale (EDSS) が 6 点以上の症例は 5 例(62.5%)である一方, 移植後も生存していた 26 例のうち, 移植時 EDSS が 6 点以上の症例は, 8 例(30.8%)であり, 特に発症早期に移植を施行した場合は予後も良好と考える。</p>															
	アウトカム	介入群																					
	HSCT の合併症, 有害事象	73.5%(25/34)																					
	移植関連死	11.8%(4/34)																					
基準 4 エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？																							
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																					
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>相対的な重要性</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存</td> <td>重要</td> <td>中(B)</td> </tr> <tr> <td>神経学的予後の改善</td> <td>重要</td> <td>弱(C)</td> </tr> <tr> <td>神経症状の進行停止</td> <td>重要</td> <td>中(B)</td> </tr> <tr> <td>ADL の改善</td> <td>重要</td> <td>弱(C)</td> </tr> <tr> <td>造血幹細胞の合併症, 有害事象</td> <td>重要</td> <td>中(B)</td> </tr> <tr> <td>移植関連死</td> <td>重要</td> <td>弱(C)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	生存	重要	中(B)	神経学的予後の改善	重要	弱(C)	神経症状の進行停止	重要	中(B)	ADL の改善	重要	弱(C)	造血幹細胞の合併症, 有害事象	重要	中(B)	移植関連死	重要	弱(C)	<p>4 報の総体として 3 報に对照がないことから, 観察研究で標準的な C にとどめざるを得ないと評価する一方で, 生存, 神経症状の進行停止は「介入による大きな効果」があると判断され, また, HSCT の合併症, 有害事象はよく知られている事象で中(B)と評価をすることとした。</p>
	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性																				
	生存	重要	中(B)																				
	神経学的予後の改善	重要	弱(C)																				
	神経症状の進行停止	重要	中(B)																				
	ADL の改善	重要	弱(C)																				
	造血幹細胞の合併症, 有害事象	重要	中(B)																				
移植関連死	重要	弱(C)																					
基準 5 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？																							
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																					
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきは恐らくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>成人大脳型副腎白質ジストロフィーは, 治療なしには数年で寝たきりとなり, 死亡してしまい, 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対して, 症状の進行停止の可能性のある治療法は, HSCT が唯一となるため主要なアウトカムを重視するかについての重要な不確実性, ばらつきは少ないと考える。</p>	<p>症状の進行を停止させることについては, 医療従事者のみならず, 一般市民の共有できる価値観でありばらつきはないと考える。</p>																					

基準 6 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対象が優れている <input type="radio"/> 比較対象がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する発症早期の HSCT は、症状の進行停止が期待できる。特に本邦からの報告では重度の合併症が少なく、益に対して、害は少ないと考える。	前処置や造血幹細胞の種類で、害の頻度が異なる可能性がある。 移植関連または病状の進行で死亡した 8 例のうち、移植時 EDSS が 6 点以上の症例は 5 例 (62.5%) である一方、移植後も生存していた 26 例のうち、移植時 EDSS が 6 点以上の症例は、8 例 (30.8%) であり、特に発症早期に移植を施行した場合は予後も良好と考える。
基準 7 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	評価未実施	HSCT を実施した場合、入院期間の移植費用は 300 万円前後である。ただし患者ごとに費用は大きく異なる。患者は高額療養費制度により、高額療養費の払い戻しを受けることができる。未施行例に対しての長期にわたる医療、介護の費用も大きいと考えられる。
基準 8 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	成人領域において、主要対象疾患である白血病に対する移植数は 1991 年から 2021 年までで 47,827 例が施行されている (日本造血細胞移植データセンター / 日本造血・免疫細胞療法学会 日本における造血細胞移植. 2022 年度全国調査報告書 http://www.jdchct.or.jp/data/report/2022/)。一方で、成人大脳型 / 小脳・脳幹型副腎白質ジストロフィーに対する HSCT は、2008 年から 2018 年の間で 12 例であり、移植例の増加が医療資源の不足や枯渇に繋がる可能性は否定できる。	血液疾患でも一般的に行われている手法で、施行可能であると考える。
基準 9 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	成人大脳型副腎白質ジストロフィーの症状の進行が停止することで、家族の負担も減る可能性があり、重要な利害関係者にとっても妥当と考える。	本邦では、症状詳記を記載し、保険診療で実施可能できる点からも妥当と考える。

基準 10 実行可能性 その介入は実行可能か??		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>現在、東大病院が、実行している主な病院ではあるが、神経内科、HSCTが施行可能な血液内科が存在する。各都道府県の基幹病院(大学病院、総合病院)であれば、実行可能と考える。実施経験の豊富な施設に十分に前処置などの方法を相談のうえで行うことが望ましいと考える。</p> <p>発症早期に施行した場合はHSCTの成績も良いことから、早期診断が重要となる。</p>	<p>本邦では、症状詳記を記載し、保険診療で実施可能である。</p>

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	<input checked="" type="radio"/> 大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	<input checked="" type="radio"/> 小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの 確実性	非常に弱い	弱い	<input checked="" type="radio"/> 中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不 確実性ま たはばら つきあり	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	<input checked="" type="radio"/> 重要な不 確実性または ばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照 が優れて いる	比較対照が おそらく優 れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく介 入が優れて いる	<input checked="" type="radio"/> 介入が優 れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照 の費用対 効果がよい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	<input checked="" type="radio"/> 採用研究 なし
必要資源量	大きな増 加	中等度の 増加	<input checked="" type="radio"/> 無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな 減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	<input checked="" type="radio"/> はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に 反対する強い 推奨	当該介入に反対 する条件付きの 推奨	当該介入または比較対 照のいずれかについ ての条件付きの推奨	当該介入の条件 付きの推奨	当該介入の 強い推奨
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

結論

推奨

成人大脳型に対する造血幹細胞移植(HSCT)は、発症早期に施行することで、神経症状の進行停止を認め、生存率を向上させるため、発症早期に施行することを推奨する。

(GRADE 1B. 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「中」)

付帯事項：早期の成人大脳型に対する HSCT により、生存率の向上、神経症状の進行停止を認めるが、移植関連死は少ない。移植関連死、重度の合併症は、前処置、使用する幹細胞によって頻度が異なる可能性がある。

正当性

疑問(CQ)：

成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か？ 患者(P)：成人大脳型副腎白質ジストロフィー、介入(I)：HSCT、対照(C)：無治療アウトカム、(O)：1)生存、2)神経学的予後の改善、3)神経症状の進行停止、4) ADL の改善、5) HSCT の合併症、有害事象、6)移植関連死

エビデンスの要約：成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する HSCT の生存率、神経学的予後、ADL、合併症、有害事象、移植関連死を検討した報告は 4 編あり¹⁻⁴⁾、そのうち、1つの報告は、対照群がある前向き観察研究であるが⁴⁾、症例群と対照群でマッチング、また、盲検化はしていない。別の 2つの報告は、症例群のみの後ろ向き観察研究で(この 2つの報告のうち 8 症例は同一症例であった)^{2,3)}、残りの 1つの報告は 1 症例の症例報告であった¹⁾。

対象患者はいずれの報告でも HSCT 時は 18 歳以上の症例、対照群がある前向き観察研究の報告では、12 例中、4 例が小脳・脳幹型に対しての HSCT であり、未治療群 8 例中 1 例が小脳・脳幹型であった⁴⁾。HSCT を施行した対象患者の Expanded disability status scale (EDSS) は、1 例を除いて、7.0 点以下であり、副腎白質ジストロフィー症例で頭部 MRI 上白質病変の広がりを示す Loes score は 14 点以下であった。

4 編の報告を併せると、HSCT 後の生存率については、34 症例中 26 症例(76.5%)が生存しており、一方で、対照群では、8 症例中 2 症例(25%)の生存にとどまった。

移植関連または病状の進行で死亡した 8 例の内、移植時 EDSS が 6 点以上の症例は 5 例(62.5%)である一方、移植後も生存していた 26 例のうち、移植時 EDSS が 6 点以上の症例は 8 例(30.8%)であった。

神経症状の推移に関しては、34 症例中 24 症例(70.6%)で神経症状の進行停止を認め、12 症例(35.3%)で部分的ではあるが神経症状の改善を認めている。一方で、対照群では、8 症例の中で、神経症状の進行停止を認めた症例は存在しなかった。ADL については、34 症例中 9 症例(26.5%)で HSCT 後、ADL の改善を認めている。一方で、対照群では、ADL の改善を認めた症例は存在しなかった。

以上より、発症早期に成人大脳型に HSCT をすることで、生存率は向上し、神経症状の進行停止を認め、神経所見の部分的な改善、ADL の改善を認める症例も一部存在すると考える。

HSCT 後の合併症、有害事象については、34 症例中 25 症例(73.5%)で HSCT 後、なんらかの合併症・有害事象を認めている。欧州からの 1 報では、生命を脅かす、または、致死的な感染症が、14 例中 6 例(42.9%)²⁾、別の 1 報では、致死的な感染症を、15 例中 3 例(20%)で認めた³⁾。一方で、本邦からの報告では^{1,4)}、生命を脅かす、または、致死的な感染症の報告は 13 例いずれにおいても認めなかった。

移植関連死については、34 症例中 4 症例(11.8%)で HSCT 後、移植関連死を認めている。移植関連死は、欧州からの報告においてのみ報告されている。

欧州からの報告では、臍帯血移植を施行された 2 症例を除いていずれも骨髄破壊の前処置がなされている一方で、本邦からの報告ではいずれも骨髄非破壊的前処置がなされている。造血幹細胞として、欧州からの報告では^{2,3)}、21 例中 2 例で臍帯血、4 例で末梢血幹細胞、15 例で骨髄を用いており、一方で、本邦からの報告では^{1,4)}、13 例いずれも造血幹細胞として骨髄を用いている。特に造血幹細胞として臍帯血を用いた 2 例中 1 例(50.0%)、末梢血幹細胞を用いた 4 例中 2 例(50.0%)が移植関連死を起こしている。臍帯血を用いて移植関連死を起こした症例は、移植後、重度の行動変化が生じた。臍帯血を用いた残りの 1 例は、移植後、着床が確認されるも、その後ケミリズム解析でドナー細胞は 1% 以下となり、重度の認知機能低下、運動機能低下を認め、3 年後に病状の進行で死亡している。末梢血幹細胞を用いて移植関連死を起こした 2 症例は、移植後寝たきりとなり、重度の認知機能低下を認めている。末梢血幹細胞を用いた残りの 2 症例は、移植後、運動機能は安定、認知機能は、安定、または改善を認めている。骨髄を用いた症例のうち、血縁者ドナーは 6 例、非血縁者ドナーは 24 例で、grade II 以上の急性 GVHD を生じた症例は、血縁者ドナーでは認めず、非血縁者ドナーでは 2 例認めたが、他の症例は、grade I のみ、または急性 GVHD を認めなかった。血縁者ドナー

を用いた 2 例は、病状の進行で死亡(2 例のうち 1 例は EDSS 7.0 の時点で移植を施行)、また非血縁者ドナーを用いた 1 例は、移植関連死を認めた。

上記の前処置、使用した造血幹細胞の違いが合併症、有害事象、移植関連死の頻度に影響している可能性はあると考える。成人症例に対する臍帯血移植の実施数は少ないものの、成人症例に対しては、移植関連死の報告例がある。予後の良くない例もあり、慎重に考慮する方が良いと考える。

エビデンスとなった文献

- 1) Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, *et al.* Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol* 2005; **12**: 807-810.
- 2) Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, *et al.* Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2017; **140**: 953-966.
- 3) Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2019; **42**: 313-324.
- 4) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al.* Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.

エビデンスの確実性：上記 4 つの報告のバイアスリスクは高いと考えられた。それぞれの研究で、介入方法はいずれも HSCT で、いずれもアウトカムの記載はあり、対象患者は上記のように一部小脳・脳幹型を含む結果であった。以上より、非直接性は中 / 疑いと考えられた。生存率、神経学的予後、ADL、移植関連死については、全ての報告において介入による説明できない生存率の差は低いと考え、非一貫性はなしとした。合併症、有害事象については、各論文でばらつきがあり、深刻な非一貫性があるとした。生存、神経症状の進行停止、合併症、有害事象のアウトカムのエビデンスの質は「中」であり、神経学的予後の改善、ADL の改善、移植関連死のアウトカムのエビデンスの質は「弱」とした。特に生存、神経症状の進行停止に対する効果は大きく、これらを総合してエビデンス総体の確実性は「中」とした。

利益と害、負担、コストの判定：HSCT により、生存率の上昇、神経症状の進行停止を認め、無治療と比較し利益は大きい。移植関連死は少なく、特に国内からの報告では重度の合併症は少なく害は小さいと判断した。

サブグループに関する検討事項

特になし

実施にかかわる検討事項

造血幹細胞が十分量投与されているかを確認する。特に無菌室での infection control ができているか確認する。

監視と評価

前処置、HSCT 後の、合併症、有害事象、生着の有無を評価する必要がある。生着を認めない場合は、再度 HSCT をするかを検討を行う必要がある。また、移植後の神経所見、ADL、画像検査の評価も必要と考える。実施経験の豊富な施設に前処置などの方法を十分に相談のうえで行うことが望ましいと考える。発症早期に施行した場合は HSCT の成績も良いことから、早期に大脳型を検出するために慎重に神経所見、頭部 MRI の経過観察をすることが重要である。

研究上の優先事項

本邦からの報告にある、骨髄非破壊的前処置、骨髄を造血幹細胞として使用した場合は、移植関連死がなく、合併症、有害事象が少ないため、前処置、使用する幹細胞の種類によって、移植関連死、合併症、有害事象の頻度が異なるかが、今後検討すべき課題と考える。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

CQ 3

文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート

【文献検索式】

ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か？

The Cochrane Library 検索 (検索日: 2022 年 5 月 28 日)

No.	検索式	検索件数
#01	adrenoleukodystrophy:ti,ab,kw OR ALD:ti,ab,kw OR "Bronze Schilder Disease":ti,ab,kw OR "Melanodermic Leukodystrophy":ti,ab,kw OR "Siemerling Creutzfeldt Disease":ti,ab,kw OR "Schilder Addison Complex":ti,ab,kw OR Adrenomyeloneuropathy:ti,ab,kw	254
#02	"Lorenzo's oil":ti,ab,kw OR "Lorenzo oil":ti,ab,kw OR "oleic acid*":ti,ab,kw OR "erucic acid*":ti,ab,kw OR "low-fat diet":ti,ab,kw	2,294
#03	#1 AND #2	6
#04	#3 CDSR	0
#05	#3 CCRCT	6

PubMed 検索 (検索日: 2022 年 5 月 28 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Adrenoleukodystrophy" [Mesh]	1,847
#02	"Lorenzo's oil" [Supplementary Concept] OR "Erucic Acids" [Mesh] OR "Oleic Acids" [Mesh] OR "Triolein" [Mesh] OR "Diet, Fat-Restricted" [Mesh]	20,843
#03	#1 AND #2	112
#04	(adrenoleukodystrophy[TIAB] OR ALD[TIAB] OR "Bronze Schilder Disease" [TIAB] OR "Melanodermic Leukodystrophy" [TIAB] OR "Siemerling Creutzfeldt Disease" [TIAB] OR "Schilder Addison Complex" [TIAB] OR Adrenomyeloneuropathy[TIAB]) AND ("Lorenzo's oil" [TIAB] OR "Lorenzo oil" [TIAB] OR "oleic acid*" [TIAB] OR "erucic acid*" [TIAB] OR "low-fat diet" [TIAB])	123
#05	#3 OR #4	163
#06	#5 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#07	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB])	0
#08	#5 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#09	#6 OR #7 OR #8	0
#10	#5 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#11	#5 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [Mesh] OR (("clinical trial*" [TIAB] OR "case control*" [TIAB] OR "case comparison*" [TIAB] OR "observational stud*" [TIAB]) NOT medline[SB]))	20

#12	#5 AND(“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR((“survival analysis” [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR “comparative stud*” [TIAB] OR “follow-up stud*” [TIAB] OR “prospective stud*” [TIAB] OR “retrospective stud*” [TIAB])) NOT medline [SB]))	30
#13	(#10 OR #11 OR #12) NOT #9	39
#14	#5 NOT(#9 OR #13)	124

医中誌 Web 検索 (検索日: 2022 年 5 月 28 日)

No.	検索式	検索件数
#01	副腎白質ジストロフィー /TH	1,283
#02	“Lorenzo’s Oil” /TH or “Erucic Acids” /TH or “Oleic Acids” /TH or Triolein/TH or 低脂肪食 /TH	2,411
#03	#1 and #2	40
#04	(副腎白質ジストロフィー /TA or Adrenoleukodystroph/TA or Adrenomyeloneuropath/TA or ALD/TA or 副腎脊髄神経障害 /TA or 副腎大脳白質萎縮症 /TA or 副腎脳白質ジストロフィー /TA or 副腎白質萎縮 /TA) and(“Lorenzo’s Oil” /TA or ロレンツォオイル /TA or ロレンツォ油 /TA or Lorenzo オイル /TA or Lorenzo 油 /TA or “Erucic Acid” /TA or エルカ酸 /TA or “Oleic Acid” /TA or オレイン酸 /TA or Triolein/TA or トリオレイン /TA or 低脂肪食 /TA or 脂肪制限食 /TA)	38
#05	#3 or #4	61
#06	#5 and(メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	2
#07	#5 and(RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#08	#5 and(メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	1
#09	#6 or #7 or #8	2
#10	#5 and ランダム化比較試験 /TH	0
#11	#5 and(RD= ランダム化比較試験)	0
#12	#5 and(ランダム化 /TA or 無作為化 /TA)	0
#13	#5 and(疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	1
#14	#5 and(RD= 準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#15	#5 and(疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0
#16	(#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15) not #9	1
#17	#5 and(PT= 原著論文, 総説 CK= ヒト)	12
#18	#17 not(#9 or #16)	11

【SR9 定性的システマティックレビュー(SR)】

CQ	3	ロレンツォオイルは ALD の治療・進行抑制に有効か？
P	ALD 患者	

IV システマティックレビュー (SR) ダイジェスト

I	ロレンツォオイルの投与
C	ロレンツォオイルを投与していない ALD 患者
臨床的文脈	診療プロセスの治療(ロレンツォオイルの投与)による予後予測に分類される

01	血中極長鎖飽和脂肪酸の低下
非直接性のまとめ	それぞれの研究が、対象患者(有症状男性患者、未発症の男性患者、未発症女性ヘテロ)、患者の病型(ALD, AMN)、介入方法、介入期間のばらつき大きい。 非直接性：高い(-2)
バイアスリスクのまとめ	オープンラベル単一施設の研究、あるいは観察研究での評価であり、バイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	全ての検討において、血漿中 C26:0、あるいは C26:0 / C22:0 比で検討されており、血中極長鎖飽和脂肪酸が低下という点において、報告間での差異はない。 非一貫性：なし(0)
コメント	対象集団や介入期間に関係なく、ロレンツォオイル投与により血漿 C26:0 含量の低下が認められ、信頼性は高い。

02	中枢神経障害の進行の抑制
非直接性のまとめ	それぞれの研究が、対象患者(有症状男性患者、未発症の男性患者、未発症女性ヘテロ)、患者の病型(ALD, AMN)、介入方法、介入期間、アウトカムの評価法のばらつき大きい。 非直接性：高い(-2)
バイアスリスクのまとめ	オープンラベル単一施設の研究、あるいは観察研究での評価であり、かつプラセボ効果を否定できない。バイアスリスクは高い バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	発症前例において神経学的に無症状の状態が維持されたとの報告や、中枢神経障害の発症を遅らせるとの報告がある。発症例については、少数例で改善の報告があるものの、効果がなかったとの報告が大半を占める。 非一貫性：深刻な非一貫性あり(-1)
コメント	未発症男性患者や AMN 患者に対するロレンツォオイル投与による中枢神経障害抑制効果の検証には、長期評価が必要である。

03	頭部 MRI 所見の進行の抑制
非直接性のまとめ	それぞれの研究が、対象患者(有症状男性患者、未発症の男性患者、未発症女性ヘテロ)、患者の病型(ALD, AMN)、介入方法、介入期間、アウトカムの評価法のばらつき大きい。 非直接性：高い(-2)
バイアスリスクのまとめ	オープンラベル単一施設の研究、あるいは観察研究での評価であり、バイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)

非一貫性その他のまとめ	ロレンツォオイル投与開始時に MRI 所見で異常が認められる患者では、所見が悪化した例がほとんどであり、改善が認められた例はない。 非一貫性：なし(0)
コメント	評価されている症例数が少なく、比較試験もないため、正確な評価は困難であり、エビデンスレベルは低い。

04	副腎不全の進行の抑制
非直接性のまとめ	それぞれの研究が、対象患者(有症状男性患者、未発症の男性患者、未発症女性ヘテロ)、患者の病型(ALD, AMN)、介入内容、介入期間、アウトカムの評価法のばらつき大きい。 非直接性：高い(-2)
バイアスリスクのまとめ	単一施設での観察研究での評価であり、評価された症例数も少なく、バイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻なリスク(-2)
非一貫性その他のまとめ	ロレンツォオイル投与後に、副腎不全の状態は不変、あるいは進行したとの報告はあるが、改善した報告はない。 非一貫性：なし(0)
コメント	報告例が非常に少なく、エビデンスレベルは低い。

SR レポート

CQ3-1 ロレンツォオイルは血中極長鎖飽和脂肪酸を低下させるか？：益

ロレンツォオイル投与による血中極長鎖脂肪酸の変化を検討した報告は 13 編あり¹⁻¹³⁾、単一施設でのオープンラベル試験、あるいは後ろ向き観察研究のみで、比較試験で検討したものはなくバイアスリスクは高いと考えられた¹⁻¹³⁾。対象は、脂肪制限を併用している報告と、極長鎖脂肪酸制限を併用している報告があり、非直接性は高いと考えられた。全ての検討において、血漿中 C26:0、あるいは C26:0 / C22:0 比で検討しており、全ての文献でロレンツォオイル投与により血中極長鎖脂肪酸は低下したと報告しており、非一貫性は認められなかった。

CQ3-2 ロレンツォオイルは中枢神経障害の進行を抑制させるか神経学的予後を改善するか？：益

ロレンツォオイルによる中枢神経障害の影響を検討した報告は 11 編あった^{1-8, 10, 11, 14)}。

10 例以上の未発症患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 3 編あった^{6, 10, 11)}。この 3 編では対象は 50 例以上あったが、対象に小児大脳型の家系、アジソン型の家系が混在していること、介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。また、単一施設でのオープンラベル試験であること、未発症者の病型を予測することは不可能で予後の均一性が著しく低いことから、バイアスリスク、非一貫性とも非常に高いと考えられた。

既に中枢神経障害を発症している小児大脳型 ALD 患者 10 例以上に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 5 編^{1,2,5,7,14)}であった。介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)、介入期間、アウトカムの評価法に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。2 編はロレンツォオイル投与例と非投与例の自然歴と比較した報告であったが^{5,10)}、他は観察試験であり、全て単一施設での報告であることから、バイアスリスクは高いと考えられた。しかし、既に中枢神経障害を発症している大脳型患者に対して中枢神経障害の進行を抑制できないという点では、非一貫性は認められなかった。

10 例以上の AMN 患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 3 編であった^{3,4,8)}。介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)、介入期間、アウトカムの評価法に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。全て単一施設での観察研究であることからバイアスリスクは高いと考えられた。しかし、AMN の神経障害の進行を抑制できないという点では、非一貫性は認められなかった。

CQ3-3 ロレンツォオイルは頭部 MRI 所見を改善させるか? : 益

ロレンツォオイルによる頭部 MRI 所見の影響を検討した報告は 10 編あった^{1-3,5-8,10,11,13)}。

10 例以上の未発症患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 4 編あった^{6,10,11,13)}。この 3 編では対象は 50 例以上あったが、対象に小児大脳型の家系、アジソン型の家系が混在していること、介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。また、単一施設でのオープンラベル試験であること、未発症者の病型、および MRI 異常所見の発症を予測することは不可能で自然歴の均一性が著しく低いことから、バイアスリスク、非一貫性とも非常に高いと考えられた。

既に中枢神経障害を発症している小児大脳型 ALD 患者 10 例以上に対してロレンツォオイルの頭部 MRI 所見への効果を検討した報告は 4 編であった^{1,2,5,7)}。介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)、介入期間に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。4 編とも観察研究であり、全て単一施設での報告であることから、バイアスリスクは高いと考えられた。しかし、既に中枢神経障害を発症している大脳型患者に対して頭部 MRI 所見を改善させないという点では、非一貫性は認められなかった。

10 例以上の AMN 患者に対してロレンツォオイルの効果を検討した報告は 2 編であった^{3,8)}。介入の内容(脂肪制限あるいは極長鎖脂肪酸制限の併用)、介入期間に統一性がなく、非直接性は高いと考えられた。全て単一施設での観察研究であることからバイアスリスクは高いと考えられた。しかし、AMN に対して頭部 MRI 所見を改善させないという点では、非一貫性は認められなかった。

CQ3-4 ロレンツォオイルは副腎不全の進行を抑制するか？: 益

ロレンツォオイル投与中に副腎機能を評価した報告は3編あり、全て観察研究であった。これらの報告は、対象患者、介入方法、介入期間、アウトカムの評価法(副腎機能を評価できていない例がある)に統一性はなく、非直接性は高い。また、全て単一施設での観察研究であることからバイアスリスクは高いと考えられた。ロレンツォオイル投与により、副腎不全の進行を抑制できないという点で、非一貫性は認められなかった。

CQ 4

文献検索式 / SR9 定性的システマティックレビュー / SR レポート

【文献検索式】

男性患者の発症前診断は有効か？

PubMed 検索 (検索日: 2022 年 5 月 28 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Adrenoleukodystrophy" [Mesh]	1,847
#02	"Neonatal Screening" [Mesh] OR "Prenatal Diagnosis" [Mesh] OR "Early Diagnosis" [Mesh] OR "Genetic Counseling" [Mesh] OR "Genetic Testing" [Mesh]	205,440
#03	"Male" [Mesh]	9,227,898
#04	#1 AND #2 AND #3	98
#05	(adrenoleukodystrophy[TIAB] OR ALD[TIAB] OR "Bronze Schilder Disease" [TIAB] OR "Melanodermic Leukodystrophy" [TIAB] OR "Siemerling Creutzfeldt Disease" [TIAB] OR "Schilder Addison Complex" [TIAB] OR Adrenomyeloneuropathy [TIAB]) AND ("pre-symptomatic*" [TIAB] OR presymptomatic* [TIAB] OR "pre-clinical*" [TIAB] OR preclinical* [TIAB] OR newborn [TIAB] OR neonatal [TIAB] OR genetic [TIAB]) AND (diagnosis [TIAB] OR counseling [TIAB] OR screening [TIAB]) AND (male [TW] OR males [TIAB] OR boy [TIAB] OR boys [TIAB] OR man [TIAB] OR men [TIAB])	214
#06	#4 OR #5	262
#07	#6 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB])	2
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB])	2
#09	#6 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline* [TI] OR consensus [TI])	3
#10	#7 OR #8 OR #9	4
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#6 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [Mesh] OR (("clinical trial*" [TIAB] OR "case control*" [TIAB] OR "case comparison*" [TIAB] OR "observational stud*" [TIAB]) NOT medline [SB]))	8
#13	#6 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR (("survival analysis" [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR "comparative stud*" [TIAB] OR "follow-up stud*" [TIAB] OR "prospective stud*" [TIAB] OR "retrospective stud*" [TIAB]) NOT medline [SB]))	82
#14	(#11 OR #12 OR #13) NOT #10	80
#15	#6 NOT (#10 OR #14)	178

医中誌検索 (検索日: 2022年5月28日)

No.	検索式	検索件数
#01	副腎白質ジストロフィー /TH	1,283
#02	新生児スクリーニング /TH or 出生前診断 /TH or 早期診断 /TH or 遺伝相談 /TH or 遺伝学的検査 /TH	82,670
#03	#1 and #2	119
#04	#3 and 男性 /TH	0
#05	#3 and (CK=男)	45
#06	(副腎白質ジストロフィー /TA or Adrenoleukodystroph /TA or Adrenomyeloneuropath /TA or ALD /TA or 副腎脊髄神経障害 /TA or 副腎大脳白質萎縮症 /TA or 副腎脳白質ジストロフィー /TA or 副腎白質萎縮 /TA) and (発症前診断 /TA or 新生児スクリーニング /TA or 新生児マススクリーニング /TA or 出生前診断 /TA or 早期診断 /TH or 早期発見 /TA or 遺伝相談 /TA or 遺伝カウンセリング /TA or 遺伝学的検査 /TA or 遺伝子診断 /TA or 遺伝学的スクリーニング /TA or 遺伝学的診断 /TA or 遺伝子スクリーニング /TA or 遺伝子検査 /TA or 遺伝診断 /TA) and 男 /TA	30
#07	#4 or #5 or #6	66
#08	#7 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#09	#7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#10	#7 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#11	#8 or #9 or #10	0
#12	#7 and ランダム化比較試験 /TH	0
#13	#7 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#14	#7 and (ランダム化 /TA or 無作為化 /TA)	0
#15	#7 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	6
#16	#7 and (RD=準ランダム化比較試験, 比較研究)	6
#17	#7 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	1
#18	(#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17) not #11	9
#19	#7 and (PT=原著論文, 総説 CK=ヒト)	33
#20	#19 not (#11 or #18)	25

【SR9 定性的システマティックレビュー(SR)】

CQ	4	男性患者の発症前診断は有効か？
P		ALD 患者もしくは新生児(男児)
I		神経症状発症前診断(血液検査や画像検査や神経心理検査を含む)

C	発症後に診断された ALD 患者
臨床的文脈	診療プロセスの診断と予後予測に分類される

01	生命予後の改善
非直接性のまとめ	生命予後を評価した研究では小児大脳型 ALD を対象としており、ALD 患者全体を評価していない。いずれの研究も対照患者の設定がない。新生児スクリーニング(NBS)に関する報告では対象が一般新生児であり、女性保因者が含まれる。その他の報告も対象には統一性がなく、非直接性は高い。また診断方法や観察期間や観察方法、アウトカムも統一性はない。 非直接性：深刻な問題あり(-1)
バイアスリスクのまとめ	RCTがないこと、対照群の設定がない後ろ向きの観察研究での評価であること、単一施設の研究も含まれること、発症前診断の方法についても統一された方法ではないことなどからバイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻な問題あり(-2)
非一貫性その他のまとめ	発症前診断による造血性幹細胞移植治療(HSCT)の報告では長期予後と無イベント期間で検討され予後良好の結果に一貫性があるものの、NBSの報告ではまだ予後の報告はない。 非一貫性：軽度の問題あり(0)
コメント	NBS 陽性者の診断に際して、病的意義不明なバリエーションであった場合や発症時期と病型が不明であるなど、適切なフォロー方法についての課題があり、患者家族への説明やその後の支援に十分な配慮が必要である。

02	中枢神経障害の進行の抑制
非直接性のまとめ	神経学的予後に与える影響のみを検討した報告はない。神経学的予後に与える影響に対する評価を含む研究では、小児大脳型 ALD を対象としており、ALD 患者全体を評価していない。いずれの研究も対照患者の設定がない。評価方法は、知能検査、神経機能スコア(NFS)、Loes score などばらつきがあり、非直接性は高い。 非直接性：深刻な問題あり(-1)
バイアスリスクのまとめ	生命予後を評価した研究では対照群の設定がない後ろ向きの観察研究での評価であること、単一施設の研究も含まれることなどからバイアスリスクは高い。 バイアスリスク：とても深刻な問題あり(-2)
非一貫性その他のまとめ	HSCT を行った小児大脳型の報告では Loes score が移植後の予後に関係すると報告されており、発症前に診断と治療が行えた症例では結果には一貫性がある。 非一貫性：軽度の問題あり(0)
コメント	病型予測が困難であり、後ろ向き研究しか報告はない。

SR レポート

CQ4-1 生命予後の改善：益

男性患者の発症前診断による生命予後に与える影響のみを検討した報告はなかった。対象の一部に男性患者の発症前診断による生命予後に与える影響を含む報告は2編あり^{1,2)}、いずれも対象群の設定のない後ろ向き観察研究であり、バイアスリスクは高いと考えられた^{1,2)}。対象には、小児大脳型、成人大脳型、

Adrenomyeloneuropathy, アジソン型, 女性保因者, 発症前男性患者が含まれている報告と, 小児大脳型のみを対象とした報告であり, ALD 患者全体を評価していないこと, 観察期間, アウトカムの評価法に統一性がないことから, 非直接性は高いと考えられた. 長期予後と無イベント生存期間で検討しており, どちらの報告も発症前男性患者に対して無イベント生存率が高いことを報告しており, 非一貫性は認められなかった.

CQ4-2 中枢神経障害の進行の抑制：益

男性患者の発症前診断による神経学的予後に与える影響のみを検討した報告はなかった. 対象の一部に男性患者の発症前診断による神経学的予後に与える影響を含む報告は2編あり^{2,3)}, いずれも単一施設で, 対象群の設定のない後ろ向き観察研究であり, バイアスリスクは高いと考えられた^{2,3)}.

対象は, いずれも造血幹細胞移植を行った小児大脳型の報告であるが, ALD 患者全体を評価していないこと, 観察期間, アウトカムの評価法に統一性がないことから, 非直接性は高いと考えられた. どちらの報告も Loes score が移植後の予後に関係すると報告していることから, 非一貫性は認められなかった.

また, 発症前男性患者の認知機能を評価した報告は1編あるが⁴⁾, 予後についての言及はなかった.

エビデンスとなった文献

- 1) Tran C, Patel J, Stacy H, *et al*: Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; **21**: 600-609.
- 2) Kühl JS, Kupper J, Baqué H, *et al*: Potential risks to stable long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open* 2018; **1**: e180769.
- 3) Pierpont EI, Nascene DR, Shanley R, *et al*: Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2020 Aug 4; **95**: e591-e600.
- 4) Cox CS, Dubey P, Raymond GV, *et al*: Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 2006 ; **63**: 69-73.



最新のトピックス

1 新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況

副腎白質ジストロフィー(ALD)男性患者における大脳型の予後は厳しく、特に小児大脳型では適切な治療が行われなければ発症後数年で寝たきりになることが多い。またALD男性患者の80%に副腎機能障害を有し、67%では診断時には副腎不全症状を認めていたとの報告もあり¹⁾、感染やストレス時には生命予後に関わることより、発症前診断が推奨されている。(本ガイドライン「CQ4:男性患者の発症前診断は有効か?」参照)。

さらに男性患者の35~40%は18歳までに大脳型を発症するとされており²⁾、海外では2013年の米国ニューヨーク州を皮切りに新生児スクリーニングが行われている。本項ではALDの新生児スクリーニングの国内外の現状について解説する。

1) 米国における取組み

米国では2004年にHugo Moser博士が全米におけるRecommended Uniform Screening Panel(RUSP)にALDを新生児スクリーニング対象疾患に加える必要性を提言し、2006年にはC26:0-lysophosphatidylcholine(C26:0-LPC)を診断マーカーに(本ガイドライン「BQ4:極長鎖脂肪酸リソリン脂質の診断的意義は?」参照)ろ紙血によるスクリーニング方法が開発され³⁾、2013年12月よりニューヨーク州において開始、2016年2月にはRUSPにも追加掲載され、全米各州に広がりつつある⁴⁾。男女を対象にした理由として女性患者もスクリーニングで診断されることより家系内により多くの男性患者が見つかることや、女兒においてもALD以外の極長鎖脂肪酸が増加するペルオキシソーム病の早期診断に繋がることなどが挙げられているが、引き続き、検討されている。全米各州におけるスクリーニングが広がることにより、Aicardi-Goutieres症候群患者の新生児期における極長鎖脂肪酸の増加や⁵⁾、スクリーニングにて診断された男女の患者からの家系解析によりさらに多くの患者が診断された⁶⁾などのエビデンスが報告されている。一方で、女兒が診断されたことにより父親が発症前患者と診断され、うつ症状をきたした報告もあり、検査前には十分な説明、同意とともに精神面でのサポートを含めた遺伝カウンセリング体制の整備も課題として挙げられている⁷⁾。さらにスクリーニングの広がりとともに極長鎖脂肪酸代謝には影響を与えるものの、発症患者の報告がなく病原性との関連が不明なABCD1遺伝子におけるVariant of uncertain significance(VUS)の存在が課題として挙げられている⁸⁾。基本的には発症前患者に準じたフォローを行うが、国際的なABCD1遺伝子のバリエーションデータベースの充実と血中の極長鎖脂肪酸値による個々のバリエーションに対する病原性評価の共有、さらには新たなバイオマーカーの開発やトランスポーターとしてのABCD1の機能を直接評価する検査法の開発も望まれる。

2) 台湾における取組み

台湾では2016年11月より男女を対象に開始している。乾燥濾紙血を用いた2段階のC26:0-LPCの濃度分析後、*ABCDI* 遺伝子解析を施行し、全エクソーム解析により全てのペルオキシソーム病の診断確定に繋げている。その結果、全調査期間中に320,528人の新生児から*ABCDI* 遺伝子バリエーションを持つ男性12人、女性10人、Zellweger症候群の患者3人を同定し、ALDと診断された新生児は副腎機能不全と脳白質異常についてフォローアップされている⁹⁾。

3) オランダにおける取組み

オランダでは2019年10月にALD男児のみをスクリーニングする地域を限定したパイロット研究が開始されている¹⁰⁾。男児のみに限定した理由としてALD男性患者では*ABCDI* 病的バリエーションが予後予測に繋がらないものの、発症前に診断することにより副腎不全と大脳型の精密なフォローアップが可能となり、適切な時期に治療が開始されることより恩恵を受ける可能性が高いことを挙げている。一方、女性の場合は脊髄症の生涯発症率は80~90%であるが、発症年齢は一般に40~60歳で有効な治療法もなく、大脳型や副腎不全の発症は極めて稀であることを挙げている。そのため以下のALD男児のみをスクリーニングするアルゴリズムを開発している。

第1段階：米国同様、フローインジェクションによるタンデムマス(FIA-MS/MS)にてC26:0-LPCを指標にしたスクリーニング

第2段階：米国では行っていないXカウンターを挿入してX染色体数が1本のみの児をスクリーニング

第3段階：高速液体クロマトグラフ・タンデムマス分析(HPLC-MS/MS)にてC26:0-LPCを測定するスクリーニング

第4段階：*ABCDI* 遺伝子解析により病的または意義不明のバリエーションを有する児のみをスクリーニング

第2段階のXカウンターで女兒やクラインフェルター症候群は除外され、男児(性分化疾患を有する男児も含めて)やターナー症候群は第3段階に進むことになる。第3段階では米国同様、HPLC-MS/MSを用いてC26:0-LPCを測定し、偽陽性を出来るだけ減らしている。そしてスクリーニングされたALD男児は小児神経、小児内分泌、臨床遺伝の専門医と小児内科医により包括的なフォローアップ体制と家系解析を含めた遺伝カウンセリングを受けられる体制を提供している。

4) 国内における取組み

国内では2021年4月より保護者の同意を得た新生児を対象に岐阜県で男児のみ、愛知県で男女(2023年4月より男児のみ)を対象に倫理委員会の承認を得た研究として開始している。陽性者の精密診断や家系解析は岐阜大学病院では疾患専門医に臨床遺伝医、小児神経専門医、遺伝カウンセラー、場合によっては精神

科医も同席の上、疾患説明、同意取得から血中極長鎖脂肪酸と *ABCD1* 遺伝子解析、結果の開示をチーム医療として対応している¹¹⁾。また全国の医療機関に対する陽性者の精密診断支援も岐阜大学において極長鎖脂肪酸検査と副腎白質ジストロフィー遺伝学的検査を保険診療にて提供可能な体制を整備している(本ガイドライン 巻末「副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報」参照)。さらに診断された発症前患者のフォローアップ指針(本ガイドライン「BQ11：発症前に診断された男性患者の検査はいつから開始するか？」参照)や大脳型発症確認時の国内における準緊急的な移植体制の整備(本ガイドライン 巻末「副腎白質ジストロフィー診療支援・相談に関する情報」参照)も進められ、2025年7月時点では国内20の県で主に男児を対象に導入されている。

2025年には米国ミネソタ州から新生児スクリーニング開始5年間の実績としてVUSを含めた32人の男児を診断して2人の小児大脳型(3.5歳と5歳時にLoes Score 1点で発症を確認し、移植、安定した画像所見が得られている)と重複1例を含めた6人の副腎不全(1例が8か月時より維持投与、5例が9か月から30か月時にストレス時投与から2~4年後には3例が維持投与へ)を症状の発現前に治療介入してALD関連罹病率、死亡率を低下させたと報告している¹²⁾。今後、国内においても各地域におけるオプションスクリーニングにより得られた成果やVUSを含めた様々な課題を共有しながら、新生児スクリーニングの継続や公的資金の助成に向けた幅広い分野における議論が期待される。

文献

- 1) Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, *et al*: The natural history of adrenal insufficiency in X-Linked adrenoleukodystrophy: An international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**: 118-126.
- 2) ALD info. <https://adrenoleukodystrophy.info>
- 3) Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, *et al*: Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) : validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab* 2009; **97**: 212-220.
- 4) Moser AB, Seeger E, Raymond GV. Newborn screening for X-Linked adrenoleukodystrophy: Past, Present, and Future. *Int. J. Neonatal Screen* 2022, **8**, 16.
- 5) Armangue T, Orsinie JJ, Takanohashi A, *et al*: Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. *Mol Genet Metab* 2017; **122**: 134-139.
- 6) Wiens K, Berry SA, Choi H, *et al*: A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A* 2019; **179**: 1205-1213.
- 7) Schwan K, Youngblom J, Weisiger K, *et al*: Family perspectives on newborn

- screening for X-Linked adrenoleukodystrophy in California. *Int J Neonatal Screen* 2019; **5**: 42.
- 8) Kemp S, Orsini JJ, Ebberink MS, *et al*: VUS: Variant of uncertain significance or very unclear situation? *Mol Genet Metab* 2023; **140**: 107678.
 - 9) Chen HA, Hsua RH, Chen PW, *et al*: High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep* 2022; **32**: 100902.
 - 10) Barendsen RW, Dijkstra I, Visser WF, *et al*: Adrenoleukodystrophy newborn screening in the Netherlands (SCAN Study) : The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**: 499.
 - 11) Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, *et al*: Advanced diagnostic system and introduction of newborn screening of adrenoleukodystrophy and peroxisomal disorders in Japan. *Int J Neonatal Scree*. 2021; **7**: 58.
 - 12) Rayannavar A, Billington CJ Jr, Tryon R, *et al*: Insights from Minnesota on newborn screening for adrenoleukodystrophy: A 5-year update. *Am J Med Genet A* 2025; **197**: e63995.

2 遺伝子治療の最新の動向

遺伝子治療は「疾患の治療を目的として遺伝子または遺伝子導入した細胞を人体内に投与すること」と定義され¹⁾、現在の臨床試験の主流は単一遺伝子病等に対しウイルスベクターにより正常遺伝子を導入する遺伝子付加法である。1990年に世界初の遺伝子治療としてアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の治療が行われたことで注目が高まったが、その後別の疾患で重篤な副作用事例が発生し開発は一時停滞した^{2,3)}。しかしこの間、レンチウイルス(LV)、アデノ随伴ウイルス(AAV)など安全性・有効性の高いウイルスベクター⁴⁾が開発され、2012年以降は薬事承認が相次いでいる。副腎白質ジストロフィー(ALD)に関して、従来発症早期の造血幹細胞移植が有効とされていることから、原因となるABCD1の発現遺伝子(*ABCD1*)を搭載したLVベクターを用いて患者自己由来の造血幹細胞に遺伝子を導入し、患者自身へ移植する *ex vivo gene therapy* の研究開発が行われていた⁵⁾。LVはHIV(human immunodeficiency virus, AIDSウイルス)の病原性タンパク発現配列を除去して安全に改変したベクターであり、宿主のゲノムに取り込まれ長期に目的遺伝子を発現させることが可能である。この治療はドナー探索が不要、Graft-versus-Host Disease(GVHD)の心配がないといった利点がある一方で、挿入変異によるリスクが初期のレトロウイルスベクターに比べて頻度はずっと低いとはいえ完全には否定できない。2009年に早期大脳型ALD男児2名に対する *ex vivo gene therapy* の臨床試験が報告され⁶⁾その後規模が拡大された。2017年の報告(n=17, 治療開始平均6歳, Loes score(LS)平均2.0)で、脱髄の進行抑制、神経機能スコアの維持などで有効性が示され⁷⁾、2020年に欧州で薬事承認さ

れた(Skysona[®], Blue Bird Bio 社)。しかし翌年、治験参加 69 名中 3 名で骨髄異形成症候群が判明、申請中の米国食品衛生局(FDA)で clinical hold となった。審議の結果 2022 年 6 月、造血幹細胞移植のドナーがいない患者に関しては有効性が危険性を上回るとして米国でも条件付き承認された。その後 2024 年の報告では治験参加者の骨髄異形成症候群が増加しその原因究明が急がれているが^{8,9)}、FDA による承認および販売は続行されている。現在米国の添付文書での適応は 4～17 歳の男性の早期大脳型 ALD(neurologic function score(NFS)≤1, LS0.5-9)とされ¹⁰⁾、治療後 1 年間は年 2 回、その後は年 1 回、悪性化の兆候等のないことを確認する血液検査を実施することが推奨されている。なお本製品は日本では 2025 年 7 月時点で薬事承認されていない。

文献

- 1) 遺伝子治療臨床研究に関する指針 文部科学省・厚生労働省 平成 26 年一部改訂
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/sisin.pdf>
- 2) Howe SJ, Mansour MR, Schwarz-waelder K, *et al*: Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest* 2008; **118**: 3143–3150.
- 3) Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, *et al*: Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome--long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014; **6**: 227ra33.
- 4) Naldini L. Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet* 2011; **12**:301–315.
- 5) Zhu J, Eichler F, Biffi A, *et al*. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020; **41**: 577–593.
- 6) Caritier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, *et al*: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009; **326**: 818–823.
- 7) Eichler F, Duncan C, Musolino PL, *et al*: Hematopoietic Stem-Cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1630–1638.
- 8) Duncan CN, Bledsoe JR, Grzywacz B, *et al*: Hematologic cancer after gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2024; **391**: 1287–1301.
- 9) Eichler F, Duncan CN, Musolino PL, *et al*: Lentiviral gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2024; **391**: 1302–1312.
- 10) TRANSFORMING LIVES THROUGH CURATIVE THERAPIES : <https://www.bluebirdbio.com/our-therapies>

3 AMN ならびに女性発症者に対する治療戦略：海外の動向を中心に

Adrenomyeloneuropathy (AMN) は思春期から成人期以降に発症し、痙性対麻痺による歩行障害を主症状とし、感覚障害、末梢神経や膀胱直腸障害、副腎皮質機能不全など多彩な症状を示す。AMN の約 30～60% は発症 10 年の経過で成人大脳型の病態を示す。女性保因者では 60 歳代頃より AMN に類似した脊髄症で下肢の痙縮や疼痛がみられる。

AMN の治療戦略としては、AMN から大脳型への移行を防ぐことが課題である。大脳や小脳・脳幹に早期の病変を認める患者において、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) が施行されている。海外例では非生着や感染症などによる死亡例が見られるが¹⁾、国内で非破壊的前処置や骨髄由来細胞を移植することにより好成績が得られている²⁾。一方、適切な移植時期を判断するために、病態の進行を予測するバイオマーカーの検索が行われている。血漿中の neurofilament light chain (NfL) の増加は病態の進行と有意な相関があり³⁾、AMN の大脳型への移行に伴い脳脊髄液中の NfL 値が上昇することも報告されている⁴⁾。拡散強調 MRI による頸髄や脳皮質脊髄路の長期的な観察も有用と思われる⁵⁾。病態の進行を迅速に判断することによる効果的な HSCT の施行が期待される。

一方、HSCT は AMN 患者の脊髄症は改善しないことが報告されていることから、症状を軽減する治療薬の開発が必要である。治療薬に関しては、ELOVL1、ミトコンドリアの酸化ストレス、脳内の炎症などをターゲットとした治療薬の開発が行われている^{6,7)}。中でも脳への移行性を示す pioglitazone の代謝産物 leriglitazone は、Abcd1 欠損マウスの脊髄症状を回復させることが報告された⁸⁾。さらに AMN 患者において Phase 2/3 の臨床試験が実施され、姿勢制御の改善や歩行能力低下の抑制が見られた。その後の治験を含め、leriglitazone には AMN から大脳型への進行を遅らせる可能性がある^{9,10)}。なお AMN では患者数が少なく、治療薬開発のために高感度で定量的な評価法の開発が行われている^{11,12)}。ロレンツォオイルの投与がいくつかの施設で実施されているが、MRI を含めて多くの検査項目で改善は見られず投与は推奨されない(本ガイドライン「CQ3：ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か？」参照)。

AMN ならびに女性発症者の脊髄症に対しては、理学療法やホルモン補充療法などの対症療法が行われている。神経内科医による継続的な評価と泌尿器科医との連携、痙性運動障害や神経障害性疼痛に対する処置が重要である。理学療法においては、Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) が四肢の近位・遠位筋の強化に¹³⁾、Functional electrical stimulation (FES) が歩行の改善に有効であるとの報告がある¹⁴⁾。最近、Hybrid Assistive Limb (HAL) と呼ばれる医療用ロボットが脳神経、神経筋疾患の機能改善を促進するサイバニクス治療として活用されている¹⁵⁾。AMN 患者にも適用できるかもしれない。また、女性発症者を対象に Smart-ALD という臨床試験が実施された¹⁶⁾。複数の専門家が情報・通信技術を活

用し個々の患者の症状にあわせた指導を行い、対照と比較し症状や QOL の改善を評価する試みである。今後の治療評価とともに患者に特化した IT 技術の利用が期待される。

文献

- 1) Waldhuter N, Köhler W, Hemmati PG, *et al*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2019; **42**: 313–324.
- 2) Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, *et al*: Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; **2**: fcz048.
- 3) Weinhofer I, Rommer P, Zierfuss B, *et al*: Neurofilament light chain as a potential biomarker for monitoring neurodegeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Commun* 2021; **12**: 1816.
- 4) Kakumoto T, Matsukawa T, Ishiura H, *et al*: Neurofilament light chain levels in cerebrospinal fluid as a sensitive biomarker for cerebral adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; **10**: 1230–1238.
- 5) Huffnagel IC, van Ballegoij WJC, Vos JMBW, *et al*: Longitudinal diffusion MRI as surrogate outcome measure for myelopathy in adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2019; **93**: e2133–e2143.
- 6) Casasnovas C, Ruiz M, Schlüter A, *et al*: Biomarker identification, safety, and efficacy of high-dose antioxidants for adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study. *Neurotherapeutics* 2019; **16**: 1167–1182.
- 7) Monternier PA, Singh J, Parasar P, *et al*: Therapeutic potential of deuterium-stabilized (R) -pioglitazone-PXL065-for X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2022; **45**: 832–847.
- 8) Rodríguez-Pascau L, Vilalta A, Cerrada M, *et al*: The brain penetrant PPAR γ agonist leriglitazone restores multiple altered pathways in models of X-linked adrenoleukodystrophy. *Sci Transl Med* 2021; **13**: eabc0555.
- 9) Köhler W, Engelen M, Eichler F, *et al*: Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE) : a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2–3 trial. *Lancet Neurol* 2023; **22**: 127–136.
- 10) Golse M, Weinhofer I, Blanco B, *et al*: Leriglitazone halts disease progression in adult patients with early cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain* 2024; **147**: 3344–3351.
- 11) van Ballegoij WJC, van de Stadt SIW, Huffnagel IC, *et al*: Postural Body Sway as Surrogate Outcome for Myelopathy in Adrenoleukodystrophy. *Front Physiol* 2020; **11**: 786.
- 12) van Ballegoij WJC, Huffnagel IC, van de Stadt SIW, *et al*: Optical coherence

tomography to measure the progression of myelopathy in adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**: 1064–1072.

- 13) Antczak J, Pera J, Dąbroś M, *et al*: The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Hereditary Spastic Paraplegia. *Neural Plast* 2019; **2019**: 7638675.
- 14) Goodison W, Baron F, Seary C, *et al*: Functional electrical stimulation to aid walking in patients with adrenomyeloneuropathy: A case study and observational series. *JIMD Rep* 2021; **63**: 11–18.
- 15) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, *et al*: Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 304.
- 16) NCT04687007: SMART-ALD - A New Lifestyle Intervention to Improve Quality of Life in Women With X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD).

4 最新の病態解明と治療薬開発, ならびにバイオマーカー探索研究の動向

1) 発症機構の解明と治療薬開発

大脳型 ALD で認められる炎症を伴う脱ミエリン化にはミクログリアやアストロサイト、ならびに脳内に浸潤したマクロファージやTリンパ球などの免疫担当細胞が関与している。本疾患は多発性硬化症とは異なり、脱ミエリン化に先行して白質領域での活性化ミクログリアのアポトーシスと軸索損傷が起こっている¹⁾。したがって、本疾患は白質のミクログリア減少に伴う持続的な軸索消失が脱ミエリン化の原因ではないかと考えられる。発症初期の骨髄移植は大脳型進行に対して抑制効果を示す。これは脳内に生着した骨髄由来マクロファージが ABCD1 欠損ミクログリアの機能を補うことにより軸索消失を抑制していると考えられる。一方で骨髄移植は adrenomyeloneuropathy (AMN) で認められる脊髄の軸索障害には効果が認められないことから、脊髄と脳ではミクログリアの病態への関与は異なっていることが予想される。一方、ABCD1 機能欠損マクロファージは、極長鎖飽和脂肪酸蓄積により脳血管内皮細胞への吸着や血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) への侵襲性が増加すること、また脳内に浸潤したマクロファージの極性化の異常が発症に関与している可能性が報告された^{2,3)}。正常マクロファージは自然免疫応答の活性化によって増加する極長鎖飽和脂肪酸を低下させ、炎症反応を速やかに収束させるが、ABCD1 機能欠損マクロファージでは、この炎症反応の収束が不完全になるため、炎症反応の悪化を引き起こしていると考えられる。今後、ミクログリアやマクロファージを含め、関連する免疫担当細胞の解析が大脳型発症機構解明の糸口になると考えられる。

本疾患の分子病態にはミトコンドリア機能障害、酸化ストレス、小胞体ストレ

ス、オートファジー障害などが関わっており、極長鎖脂肪酸含有脂質分子の異常蓄積がその要因として考えられている。極長鎖脂肪酸蓄積によるミトコンドリア膜の障害は活性酸素の産生を誘導する。そのため極長鎖脂肪酸蓄積や酸化ストレスは合理的な治療標的となる。極長鎖脂肪酸含量の低下を目的としたロレンツォオイルやネルボン酸⁴⁾による食事療法、ならびに脂肪酸延長酵素 ELOVL1 の特異的阻害剤⁵⁾については、まだ治療効果は確認されておらず、副作用や毒性を考慮した長期的な検討が必要である。高容量の抗酸化剤(α -トコフェロール、N-アセチルシステイン、 α -リポ酸の併用)は AMN 患者での血漿中の酸化ダメージと炎症マーカーの値を正常化し、また N-アセチルシステインは骨髄移植後の補助療法として生存率向上の効果が報告されている^{6,7)}。最近、カンナビノイド受容体 2 のアゴニストが抗酸化ストレス反応を制御する NRF2 因子の活性化を介して ALD モデルマウスの軸索変性を抑制し、運動機能を回復することが報告された⁸⁾。このような抗酸化剤や抗酸化ストレス活性を亢進する薬剤が、症状の軽減や進行の抑制に有効と考えられる。

本疾患では BBB の透過性の増大が大脳型発症(炎症性脱髄反応)と密接に関連している。ABCD1 機能が欠損した脳血管内皮細胞ではタイトジャンクションタンパク質や接着分子の発現変化で BBB のバリア機能の低下が起こる結果、マクロファージやリンパ球の脳内への浸潤が誘導される。BBB の破綻は大脳型発症に先行して起こることから、BBB のバリア機能を回復させることが一つの治療戦略となる。大脳型患者由来の iPS 細胞から作製した脳毛細血管内皮細胞を用いた解析で、両親媒性ブロック共重合体処理によりバリア機能の改善が認められている⁹⁾。また、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Vorinostat、ならびに血管内皮増殖因子(VEGF)をブロックする bevacizumab(抗 VEGF 抗体)が、大脳型患者の血液脳関門障害に対して部分的で一時的ではあるが改善を示すことが報告されている^{10,11)}。一方、PPAR γ アゴニスト Pioglitazone の代謝物で脳移行性の Leriglitazone が ALD モデルマウスの脊髄での炎症反応を抑制して運動機能を回復させた¹²⁾。最近、この Leriglitazone が初期の成人大脳型患者の病気の進行を抑制したことが報告されている^{13,14)}。今後、BBB のバリア機能を改善する薬剤や Pioglitazone から派生した薬物が、大脳型発症の遅延や骨髄移植可能期間の延長に役立つかもしれない。

2) バイオマーカー探索研究

本疾患では遺伝子型と表現型に相関性は認められず、修飾遺伝子、エピジェネティック因子、および環境的要因などが発症時期や重症度に関与していると考えられ、各患者の病型の子測は困難である。したがって、生体試料での病型を規定する因子や予後予測因子の同定は、本疾患の治療を行ううえで極めて重要である。診断に使用される血漿中 LysoPC(26:0)量は大脳型発症との相関性はないと考えられている。しかし最近、多数の患者に対する前向きコホート研究により、血漿中の極長鎖脂肪酸含有脂質分子(LysoPC(C26:0)、LysoPC(32:0)、PC(48:4)

など)の量と病気の重症度との間に相関性がある可能性が報告された¹⁵⁾。極長鎖脂肪酸を含むこれらの脂質分子は大脳型発症前にすでに高値を示す。さらに LysoPC (C20:3) と LysoPC (C20:4) が頭部 MRI 診断で重症化が認められる前に減少する¹⁶⁾(本ガイドライン「BQ4：極長鎖脂肪酸リゾリン脂質の診断的意義は？」参照)。今後、これらの脂質分子が病型の予測や治療効果の指標として利用できるかもしれない。

一方、患者血液中に存在するニューロフィラメント軽鎖の量は、MRI 診断スコアとの相関性が高く、骨髄移植による脱ミエリン化の抑制に伴い減少することから、炎症反応と大脳型進行を反映していることが複数の研究で明らかにされている^{17,18)}。最近、血漿中のニューロフィラメント軽鎖量が、高感度で特異性が高く、小児大脳型発症の予後予測因子としての利用価値が高いことが報告された¹⁹⁾。これは軸索障害が脱髄反応に先立って起こることと一致する。臨床的有用性を確立するためには、さらなる検証が必要だが、今後、血漿中のニューロフィラメント軽鎖の量が、大脳型発症のリスクを判別するバイオマーカーとして期待される。

文献

- 1) Bergner CG, Genc N, Hametner S, *et al*: Concurrent axon and myelin destruction differentiates X-linked adrenoleukodystrophy from multiple sclerosis. *Glia* 2021; **69**: 2362–2377.
- 2) Weinhofer I, Zierfuss B, Hametner S, *et al*: Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2018; **141**: 2329–2342.
- 3) Zierfuss B, Buda A, Villoria-González A, *et al*: Saturated very long-chain fatty acids regulate macrophage plasticity and invasiveness. *J Neuroinflammation* 2022; **19**: 305.
- 4) Terluk MR, Tieu J, Sahasrabudhe SA, *et al*: Nervonic acid attenuates accumulation of very long-chain fatty acids and is a potential therapy for adrenoleukodystrophy. *Neurotherapeutics* 2022; **19**: 1007–1017.
- 5) Boyd MJ, Collier PN, Clark MP, *et al*: Discovery of novel, orally bioavailable pyrimidine ether-based Inhibitors of ELOVL1. *J Med Chem.* 2021; **64**: 17777–17794.
- 6) Casanovas C, Ruiz M, Schlüter A, *et al*: Biomarker identification, safety, and efficacy of high-dose antioxidants for adrenomyeloneuropathy: A Phase II Pilot Study. *Neurotherapeutics* 2019; **16**, 1167–1182.
- 7) Zhou J, Terluk MR, Orchard PJ, *et al*: N-acetylcysteine reverses the mitochondrial dysfunction induced by very long-chain fatty acids in murine oligodendrocyte model of adrenoleukodystrophy. *Biomedicines* 2021; **9**: 1826.
- 8) Parameswaran J, Goicoechea L, Planas-Serra L, *et al* : Activating cannabinoid receptor 2 preserves axonal health through GSK-3 β /NRF2 axis in adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathol* 2022; **144**: 241–258.

- 9) Lee CAA, Seo HS, Armien AG, *et al*: Modeling and rescue of defective blood-brain barrier function of induced brain microvascular endothelial cells from childhood cerebral adrenoleukodystrophy patients. *Fluids Barriers CNS* 2018; **15**: 9.
- 10) Zierfuss B, Weinhofer I, Kühl JS, *et al*. Vorinostat in the acute neuroinflammatory form of X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; **7**: 639–652.
- 11) Gupta AO, Furcich JW, Nascene DR, *et al*: Targeting VEGF-mediated blood-brain barrier disruption in advanced cerebral leukodystrophy. *J Neuroimmunol.* 2024; **393**: 578395.
- 12) Rodríguez-Pascau L, Vilalta A, Cerrada M, *et al*: The brain penetrant PPAR γ agonist leriglitazone restores multiple altered pathways in models of X-linked adrenoleukodystrophy. *Sci Transl Med* 2021; **13**: eabc0555.
- 13) Golse M, Weinhofer I, Blanco B, *et al*: Leriglitazone halts disease progression in adult patients with early cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain* 2024; **147**: 3344–3351.
- 14) Chataway J, Wade C, Murphy E, *et al*: An alternative therapeutic approach to haematopoietic stem cell transplantation in early cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain* 2024; **147**: 3271–3273.
- 15) Jaspers YRJ, Yska HAF, Bergner CG, *et al*: Lipidomic biomarkers in plasma correlate with disease severity in adrenoleukodystrophy. *Commun Med (Lond)* 2024; **4**: 175.
- 16) Kettwig M, Klemp H, Nessler S, *et al*: Targeted metabolomics revealed changes in phospholipids during the development of neuroinflammation in Abcd1^{tm1Kds} mice and X-linked adrenoleukodystrophy patients. *J Inherit Metab Dis* 2021; **44**: 1174–1185.
- 17) Weinhofer I, Rommer P, Zierfuss B, *et al*: Neurofilament light chain as a potential biomarker for monitoring neurodegeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Commun* 2021; **12**: 1816.
- 18) Wang H, Davison MD, Kramer ML, *et al*: Evaluation of neurofilament light chain as a biomarker of neurodegeneration in X-Linked childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *Cells.* 2022; **11**: 913.
- 19) Weinhofer I, Rommer P, Gleiss A, *et al*: Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy. *EBioMedicine.* 2023; **96**: 104781.

関連資料・リンク先

1. 「厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）ライソゾーム病，ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」研究班ウェブサイト内
「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」
http://www.japan-ld-mhlw.jp/doc/ld_pd_diagnosis-manual.pdf
「副腎白質ジストロフィー (ALD 診療ガイドライン 2017)」
http://www.japan-ld-mhlw.jp/doc/ald_practice-guideline_2017.pdf
「ALD 副腎白質ジストロフィー」
<http://www.japan-ld-mhlw.jp/ald/>
2. X-linked Adrenoleukodystrophy Database
<http://www.x-ald.nl>
3. 難病情報センター「副腎白質ジストロフィー（指定難病 20）」
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/186>
4. 小児慢性特定疾病情報センター「副腎白質ジストロフィー（先天代謝異常 104）」
https://www.shouman.jp/disease/details/08_07_104/
5. 岐阜大学 ALD& ペルオキシソーム病ホームページ
<http://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/index.html>
6. 特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会 (A-Future)
<http://ald-family.com>
7. Minds(マインズ) ガイドラインセンター「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 Ver. 3.0」
<https://minds.jcqhc.or.jp/methods/cpg-development/minds-manual/>

副腎白質ジストロフィー診療支援・ 相談に関する情報

1. 全般に関する問い合わせ

- ・ 小児領域：岐阜大学高等研究院
下澤伸行 <shimozawa.nobuyuki.t9@a.gifu-u.ac.jp>
- ・ 成人領域：東京大学医学部神経内科
辻 省次 <tsuji@m.u-tokyo.ac.jp>
松川敬志 <matsukawa1012@gmail.com>

2. 極長鎖脂肪酸検査実施施設

- ・ SRL 極長鎖脂肪酸
- ・ BML 極長鎖脂肪酸
- ・ LSI メディエンス ペルオキシソーム病パネル(フィタン酸も測定)
- ・ 岐阜大学病院検査部難病検査室 極長鎖脂肪酸検査(参考値としてフィタン酸, プラスマローゲンも測定). 診断コメントや診療情報も添えて解析結果を提供. 事前にメール(nanbyou@t.gifu-u.ac.jp)で問合せ. 依頼手順をメールで返信.

〈各検査施設の正常対照の基準範囲〉

	C24:0 / C22:0	C26:0 / C22:0
岐阜大学(平均値±標準偏差)	0.89 ± 0.11	0.011 ± 0.004
SRL	0.628~0.977	0.003~0.006
BML	—	0.033 未満
LSI メディエンス	≤1.39	≤0.023

3. 副腎白質ジストロフィー遺伝学的検査実施施設

- ・ かずさ遺伝子検査室：検査依頼書をメールにて送付.
<https://www.kazusa.or.jp/genetest/request.htm>
- ・ 岐阜大学高等研究院遺伝子検査室：事前にメール(nanbyou@t.gifu-u.ac.jp)で問合せ.
依頼方法をメールで返信(極長鎖脂肪酸と同時解析可能).
岐阜大学 ALD& ペルオキシソーム病ホームページ
<https://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/medical/index.html>
- ・ 東京大学医学部神経内科：電話(03-3815-5411)(医学部附属病院)またはメール(tsuji@m.u-tokyo.ac.jp, matsukawa1012@gmail.com)で問い合わせてください. 採血用キット一式, 説明文, 同意書などのパッケージを送付します.

4. 頭部 MRI 評価(セントラルレビュー)に関する問い合わせ

- ・新潟大学脳研究所神経内科 小野寺 理<onodera@bri.niigata-u.ac.jp>

5. 神経生理・心理学的検査に関する問い合わせ

- ・東京都立東部療育センター 加我牧子<kagasuzukimakiko@gmail.com>

6. 内分泌学的検査・治療に関する問い合わせ

- ・大阪樟蔭女子大学 / 大阪大学医学部小児科 三善陽子<miyoshi.yoko@osaka-shoin.ac.jp>
- ・大阪大学医学部小児科 橘真紀子<mohta@ped.med.osaka-u.ac.jp>

7. 造血幹細胞移植についての問い合わせ

<小児>

- ・東海大学小児科学 矢部普正<yabeh@tokai.ac.jp, hyabe.0521@gmail.com>

<小児 ALD 移植ネットワーク病院リスト>

地域	拠点病院	協力病院
北海道	北海道大学病院	札幌北榆病院
東北	宮城県立こども病院	東北大学病院 弘前大学病院
関東	東海大学病院	国立成育医療研究センター 埼玉県立小児医療センター
東海北陸	名古屋第一赤十字病院	岐阜市民病院
近畿	京都大学病院	大阪市立総合医療センター 兵庫県立こども病院
中国四国	広島大学病院	岡山大学病院 愛媛大学病院
九州	九州大学病院	鹿児島大学病院
沖縄	琉球大学病院	

<成人>

- ・東京大学神経内科 辻 省次<tsuji@m.u-tokyo.ac.jp>, 松川敬志<matsukawa1012@gmail.com>

8. 遺伝カウンセリングに関する問い合わせ

- ・岐阜大学小児科 下澤伸行<shimozawa.nobuyuki.t9@a.gifu-u.ac.jp>
- ・医誠会国際総合病院 難病医療推進センター 酒井規夫<norio@sahs.med.osaka-u.ac.jp>
- ・東京慈恵会医科大学遺伝診療部 川目 裕<hkawame@jikei.ac.jp>
- ・東京大学神経内科 辻 省次<tsuji@m.u-tokyo.ac.jp>, 松川敬志<matsukawa1012@gmail.com>

9. 公的助成制度

<医療費助成制度>

副腎白質ジストロフィーは下記、医療費助成制度の対象疾患である。

- ・ 小児慢性特定疾病 8. 先天代謝異常症 104. 副腎白質ジストロフィー
<https://www.shouman.jp/disease/details/08_07_104/>
- ・ 指定難病 20. 副腎白質ジストロフィー 発症前の男性患者も対象に含まれる。
<<https://www.nanbyou.or.jp/entry/186>>

<生活・社会支援>

日常生活を営むのに著しく支障のある在宅の小児慢性特定疾病児童などに対しては日常生活用具給付事業により日常生活の便宜を図ることを目的に種々の用具の給付が受けられる。また指定難病の認定により障害者の日常生活および社会生活を総合的に支援するための法律(障害者総合支援法)に基づく「障害福祉サービスなど」の対象となっており、状態に応じて福祉サービス(障害福祉サービス、相談支援、補装具および地域生活支援事業)が受けられる。さらに各種の手帳や手当についても支援が受けられる。

10. 副腎白質ジストロフィー患者会に関する情報

- ・ 認定 NPO 法人 ALD の未来を考える会 (A-Future) <<http://ald-family.com>>
事務局連絡先 <a-future@ald-family.com>

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025(研究班版)

2026年1月31日 初版第1刷発行

監 修 「ライソゾーム病, ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)
における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する
研究」研究班

編 集 副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2025 作成委員会

印刷・製本 日経印刷株式会社

