

Practical guideline for the management of
adrenoleukodystrophy(ALD) 2019

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン *2019*

編集

日本先天代謝異常学会



診断と治療社

Practical guideline for the management of
adrenoleukodystrophy(ALD) 2019

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2019

編集

日本先天代謝異常学会



診断と治療社

Practical guideline for the management of
adrenoleukodystrophy(ALD) 2019

副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2019

編集

日本先天代謝異常学会



診断と治療社

序文

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy: ALD)はX連鎖劣性遺伝性疾患であり、ペルオキシソーム病に分類されます。しかしながら、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」では、ライソゾーム病31疾患に加え、ALDの診療ガイドラインの作成も行うことを2015年6月の班会議で決定し、2017年3月に非売品の『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017』(同研究班ホームページにて公開中)が発刊されました。

ALDはABCDI遺伝子の異常を病因とする中枢神経系の脱髄と副腎不全を主症状とした先天代謝異常症です。その発症年齢は小児から成人と幅が広く、小児大脳型、adrenomyeloneuropathy (AMN)、成人大脳型、アジソン型など多彩な臨床病型が存在し、また臨床経過や予後も多様です。これらの病型のうち、大脳型は発症早期の造血幹細胞移植が、現在、唯一の有効な治療法とされており、早期診断と早期治療が極めて重要です。そのため、本症を広く啓発していく必要があります。

ALDに関しては、これまで『副腎白質ジストロフィー診療ハンドブック2013』が2013年に、『ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き』が2015年に、そして前述の『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017』が2017年に発刊されています。このうち『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017』には疾患概要・診断基準が詳細に記載され、また治療に関するクリニカルクエスション(CQ)が提示されており、実地臨床上、有用性の高いガイドラインでしたが非売品でした。今回、日本先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会、そして同理事会による審査・承認を経て、一部を修正したうえで学会編集の形で『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2019』として上梓されたことにより、医療従事者の方々にご覧いただけるようになりました。

本ガイドラインが、ALDの診療に携わる一般小児科医、小児神経科医、神経内科医、精神科医、皮膚科医、内分泌専門医、眼科医、臨床遺伝専門医の先生方の実地臨床の場で役立つことを願っています。

最後になりましたが、本ガイドラインの作成にご尽力いただいた厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」研究代表者の衛藤義勝先生、同研究班ALD診療ガイドライン作成委員会の下澤伸行委員長、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、作成協力者の先生方、日本先天代謝異常学会事務局長の櫻井謙先生に深謝いたします。

2019年9月吉日

日本先天代謝異常学会
理事長 井田博幸(東京慈恵会医科大学)

診療ガイドラインの刊行にあたって

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy: ALD)は「副腎白質変性症」とも呼ばれ、様々な臨床症状を呈する X 連鎖遺伝性疾患であり、急激な経過により寝たきりになる小児型、数十年の経過をとり神経障害を呈する adrenomyeloneuropathy (AMN) など多彩な病態を示します。

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」(研究代表者 衛藤義勝)では、ライソゾーム病 31 疾患、ALD、ペルオキシゾーム病の診療ガイドライン作成事業の一環として、平成 27 年度 6 月の班会議において下澤伸行教授(岐阜大学)を ALD 診療ガイドライン作成委員会の委員長に指名し、本分野の専門家 21 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、『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014』(以下、Minds)に示された手法に基づく、わが国初の ALD の診療ガイドラインである『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2017』(非売品、当研究班ホームページにて公開中)を約 1 年 6 か月の歳月をかけて作成しました。同ガイドラインの刊行目的は、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の 1 つとして日常診療にお役立ていただくことです。ALD という疾患の性質上、Minds の手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから評価、選定がむずかしいところもありましたが、可能なかぎり Minds の精神に沿うように努めました。

今回、同ガイドラインは日本先天代謝異常学会による学会審査を経て、装いも新たに『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019』として書店に並ぶことになりました。『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2017』から内容の変更はあまりありませんが、より多くの先生方に ALD を知っていただく機会が増えたことを大変嬉しく思います。

最後に、本ガイドラインの作成を主導していただいた当研究班 ALD 診療ガイドライン作成委員会の下澤伸行委員長、Minds の手法を絶えずご指導いただいた(公財)日本医療機能評価機構の森實敏夫先生、学会審査における過程でご尽力いただいた日本先天代謝異常学会の井田博幸理事長、診断基準・診療ガイドライン委員会の大竹 明委員長、中村公俊副委員長、深尾敏幸副委員長、事務局長の櫻井 謙先生をはじめ、多くの皆様に感謝申し上げます。

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、医療従事者の方々のお役に立つことを祈念いたします。

2019 年 9 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」
研究代表者 衛藤義勝(東京慈恵会医科大学)

診療ガイドラインの編集にあたって

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy:ALD)は、中枢神経系の脱髄と副腎皮質機能不全を特徴とするX連鎖性の遺伝疾患で、厚生労働省の指定難病に認定されています。本症は多彩な臨床像を呈し、発症も小児期から成人期にわたるため、患者は多くの診療科を受診し、診断に難渋することも少なくありません。また、発症前に遺伝子型を同定しても臨床病型や予後の予測は困難で、重篤な大脳型の発症機序もほとんど解明されていません。

その大脳型では発症早期の造血幹細胞移植が唯一の有効な治療法であり、できるだけ早期に診断し、早期に治療する必要があります。一方、進行例では移植を行っても急速に進行することがあり、その適応を判断するには移植自体のリスクもあり、主治医や家族にとって厳しい選択を迫られることになります。また本症では思春期以降に脊髄症状にて発症する adrenomyeloneuropathy(AMN)や副腎不全のみを呈する型、女性保因者でも発症するなど、同一家系内でも共通しない多彩な病型を有しており、診断、治療、療育・療養から遺伝相談に至るまで多くの課題を有しています。その一方で、移植技術の向上や遺伝子治療、新生児マススクリーニング、さらには病態解明研究においても新たな展開がみられています。

ALDの克服には、主治医や移植医をはじめとする多領域の関係者がこれらの課題や知見を共有して取り組んでいくことが重要であり、そのための診療ガイドラインの作成や診療ネットワークの構築は臨床現場からも喫緊の課題として求められてきました。

本ガイドラインでは、これらの現状と本症が希少疾患でかつ症例ごとの臨床経過が多様であることを踏まえて、多くの専門家の意見(expert opinion)と科学的根拠に基づく医療(evidence-based medicine:EBM)のバランスのもとに作成しています。早期治療が極めて重要なALDの疾患情報を広く周知して早期診断につなげるとともに、発症前診断の重要性の共有も目指し、さらには多岐にわたる専門領域の連携が重要であることから、最新の診療情報と国内診療ネットワーク情報を提供しています。国内のどの地域における医療関係者もALDを正しく理解し、最新知見に基づく診療がなされ、患者の予後改善に寄与することを目的としています。

本ガイドラインの作成にご尽力いただいた作成委員会、ならびに作成協力者の先生方、さらには学会審査・承認を受けて、新たに『副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2019』として上梓するにあたり、ご尽力いただいた日本先天代謝異常学会の井田博幸理事長、診断基準・診療ガイドライン委員会の大竹明先生、中村公俊先生、深尾敏幸先生、学会事務局長の櫻井謙先生をはじめ、多くの先生方に感謝の意を表します。

本ガイドラインは、全国のALDの患者さんとそのご家族、主治医の先生をはじめとする多くの皆様の様々な思いとご協力により得られた知見をもとに作成されています。ここに、あらためて感謝を申し上げますとともに、本ガイドラインが臨床現場を通じてALDの患者さんやご家族の幸せにつながることを心より願っています。

2019年9月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」

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

1 作成方針

本ガイドラインでは、ALDの希少性、患者間での多様性、病態や発症機序が必ずしも明らかにされていないこと、エビデンスの少なさを考慮し、最新文献や各委員による国内診療実績、班会議における議論などを参考にしたエキスパートオピニオンを主体とし、既刊の「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」や厚生労働省の診断基準、指定難病医向けテキストの内容も取り入れた。

そのうえで、治療に関する2つの項目について4つのクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、症例対照研究や症例報告の文献レビューと、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)で得られたデータおよびエキスパートオピニオンをもとに推奨を作成した。

2 推奨の作成

本ガイドラインでは、治療に関する2つの項目について4つのCQを設定し、以下の手順で推奨を作成した。

- ① CQの設定
- ② 症例収集(論文検索および加藤班で集計した国内移植施行例のデータ)
- ③ アウトカムの設定
- ④ アウトカムの記載の有無に基づき収集した論文・症例の選択、概要の記載
- ⑤ 複数の論文でアウトカムを評価し、記載方法を共有(以上、編集委員)
- ⑥ 残りの論文を担当委員とシステマティックレビュー(SR)委員で分担して症例毎のアウトカム、コメントを記載
- ⑦ 1つのファイルに症例毎のエビデンス集計表として統合
- ⑧ 編集委員により推奨文、アウトカムから得られたコメント(案)を作成
- ⑨ SR委員によるエビデンスの強さ、推奨の強さの評価
- ⑩ 班会議における議論を経て、最終案を作成

表1 エビデンスの強さ

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

また、エビデンスの強さ(表1)および推奨の強さ(表2)については、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づいて分類した。

CQ と推奨に関しては、編集委員により治療に関する 2 つの項目で 4 つの CQ を設定し(表3)、推奨を作成した。エビデンスと推奨の強さに関しては、SR 委員と編集委員で検討し、評価した。

表2 推奨の強さ

1 (強い推奨)	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 (弱い推奨)	「実施する」または「実施しない」ことを提案する

表3 クリニカルクエスチョン (CQ) 一覧

ロレンツォオイルの評価	CQ1	ALD にロレンツォオイルの投与は推奨されるか？
造血幹細胞移植の評価	CQ2	小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか？
	CQ3	発症前の移植をどのように判断したらよいか？
	CQ4	成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

3 学会審査

診断基準・診療ガイドライン委員会を中心とする日本先天代謝異常学会内における審査は以下の流れで行った。

- 1) 日本先天代謝異常学会事務局へ診断基準もしくはガイドライン案提出
- 2) 診断基準・診療ガイドライン委員会で審議
- 3) 修正意見、質問等をまとめ提出責任者へ修正依頼
- 4) 委員会内で再審議
- 5) 学会ホームページにてパブリックコメントを募集
- 6) 委員長、副委員長の 3 名で合議承認
- 7) 理事会審議、承認

4 利益相反

本ガイドラインは厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究」の研究費補助金により、分担研究者および研究協力者からなるガイドライン作成委員会において作成しており、特記すべき利益相反はない。

本ガイドラインの使用上の注意

本ガイドラインは個々の症例に対する診療の適否を拘束するものではなく、治療計画はあくまで主治医が患者を総合的に判断して決定するものとし、その際の参考として作成している。

今後、新たな研究成果、エビデンスの創出により、より精度の高いガイドラインに更新されていくことを期待している。

作成組織

◎編集：日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会

委員長 大竹 明 埼玉医科大学病院小児科・ゲノム医療科 教授

副委員長(五十音順)

中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授

深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

◎研究班監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」

研究代表者 衛藤義勝 東京慈恵会医科大学名誉教授

◎研究班編集：副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン作成委員会

委員長 下澤伸行 岐阜大学科学研究基盤センターゲノム研究分野

執筆・編集委員(五十音順)

今中常雄 広島国際大学薬学部

加我牧子 東京都立東部療育センター / 国立精神・神経医療研究センター

下澤伸行 岐阜大学科学研究基盤センターゲノム研究分野

鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

辻 省次 国際医療福祉大学大学院 / 東京大学大学院医学系研究科分子神経学

横山和明 帝京大学薬学部医療薬学講座

システマティックレビュー(SR)委員(五十音順)

足立香織 鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野

小林正久 東京慈恵会医科大学小児科学講座

難波栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野

担当委員(五十音順)

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科
(現 かとう小児科・内科クリニック)

加藤俊一 東海大学

小林博司 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部

酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻成育小児科学

高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座
成田 綾	鳥取大学医学部脳神経小児科

作成協力者(五十音順)

阿部信一	東京慈恵会医科大学学術情報センター
大橋十也	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部
奥山虎之	国立成育医療研究センターライソゾーム病センター
小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
三善陽子	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
森實敏夫	公益財団法人日本医療機能評価機構
矢部普正	東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019

CONTENTS

序文	ii
診療ガイドラインの刊行にあたって	iii
診療ガイドラインの編集にあたって	iv
診療ガイドラインの作成方法に関して	v
本ガイドラインの使用上の注意	vii
作成組織	viii

I 疾患概要

定義	2
疫学	2
病因・病態	
1 生化学的異常	4
2 脱髄の発症機序	5
3 AMN と <i>Abcd1</i> ノックアウトマウス	6
症状	
1 小児大脳型(CCALD), 思春期大脳型(AdolCALD)	7
2 adrenomyeloneuropathy (AMN)	8
3 成人大脳型(ACALD)	8
4 小脳・脳幹型	8
5 アジソン型	8
6 女性発症者	8
予後	
1 小児大脳型(CCALD)	9
2 思春期大脳型(AdolCALD)	9
3 adrenomyeloneuropathy (AMN)	9
4 成人大脳型(ACALD)	9
5 小脳・脳幹型	9
6 アジソン型	9
7 発症前男性患者	10
8 女性発症者	10

II 診断基準

主要症状および臨床所見

1 精神症状	12
2 知能障害	12
3 眼科的所見	12
4 歩行障害	12
5 錐体路徴候	12
6 感覚障害	12
7 自律神経障害	12
8 副腎不全症状	13

参考となる検査所見

1 極長鎖脂肪酸検査	13
2 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)	13
3 神経生理学的検査	13
4 神経心理学的検査	13
5 副腎機能検査	14
6 遺伝子解析	14
7 病理所見	14

鑑別診断

1 小児	14
2 成人	14

確定診断	14
------	----

III 治療

ロレンツォオイル	18
造血幹細胞移植	18
AMN および女性発症者	21
副腎皮質ホルモン補充療法	21

IV 治療に関するクリニカルクエスション(CQ)

CQ1 副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか?	24
CQ2 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか?	25
CQ3 発症前の移植をどのように判断したらよいか?	27
CQ4 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか?	28

V 早期診断・発症前診断の推奨

発症後早期診断の推奨	30
発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨	30
発症前患者の長期フォローアップ指針	31

VI 予後・療育

VII 最近のトピックス

造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症	36
ALD の遺伝子治療	36
ALD の新生児マススクリーニング	37
病態解明研究の最先端	38

引用文献

関連資料・リンク先

ALD 診療支援・相談に関する情報

索引

I

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* 遺伝子変異による 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) のほかに、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、飽和極長鎖脂肪酸 CoA (VLCFA-CoA) のペルオキシソーム内への輸送に関与している。その機能不全により飽和極長鎖脂肪酸のペルオキシソームでの β 酸化が低下し、血漿やすべての組織に飽和極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。

しかしながら、ALD の分子病態に関する解明はほとんど進んでいない。また、多彩な臨床型も *ABCD1* 遺伝子の変異とは相関性がなく、脱髄の機序や飽和極長鎖脂肪酸蓄積の病態への関与も不明である。一方で、大脳型の治療法は発症早期の造血幹細胞移植のみであり、早期診断が極めて重要である。

疫 学

発症頻度は米国では出生男児 21,000 人に 1 人が患者、出生女児 14,000 人に 1 人が保因者との報告があり¹⁾、フランスでも同程度の男性患者の頻度が報告されている。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。

2012 年度における ALD の国内難病医療受給者証保持者数は 193 人であったが、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調査では、一次調査の中間報告からの推定値として 400 人程度の国内患者の存在が推測されている。今後、二次調査によるより詳細な国内患者数の実態把握が期待される。

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。また、発端者の 3～10 % 前後は *de novo* の変異と考えられており、患者の母親が必ずしも保因者であるとはかぎらない³⁾。

病因・病態

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⁴⁾。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⁵⁾、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⁶⁾。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、副腎に飽和極長鎖脂肪酸が蓄積していることが示され⁷⁾、血漿飽和極長鎖脂肪酸測定による ALD 診断法の確立につながっている⁸⁾。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飽和極長鎖脂肪酸 β 酸化活性が低下していることが示された⁹⁾。

一方、AMN については、アジソン病と痙攣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¹⁰⁾、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^{11, 12)}。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¹³⁻¹⁵⁾。

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、飽和極長鎖脂肪酸量の上昇 (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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。ALD 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、原因遺伝子は飽

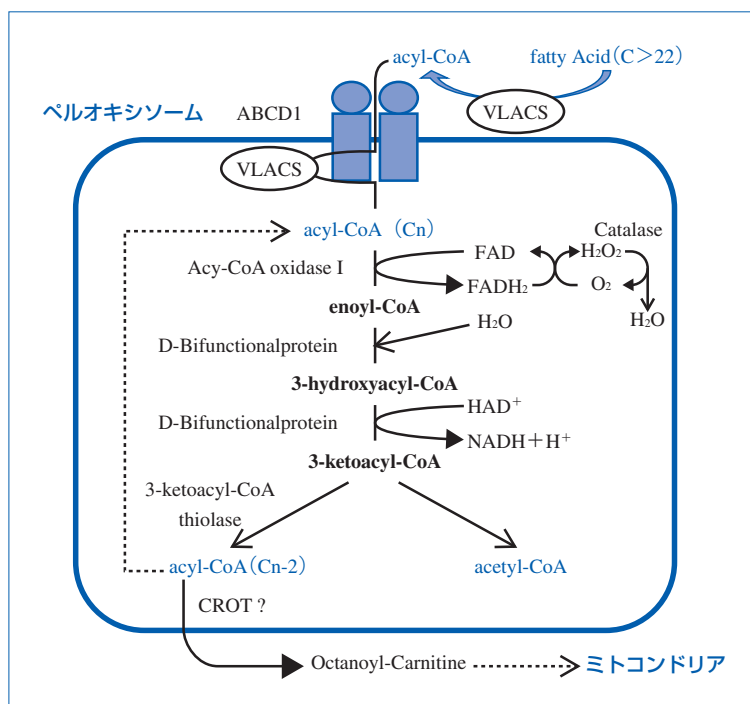


図1 ALDにおける飽和極長鎖脂肪酸代謝マップ

ペルオキシソームの外で very long chain acyl-CoA synthetase (VLCACS) により CoA 化された飽和極長鎖脂肪酸 CoA (VLCFA-CoA) は、ABCD1 によりペルオキシソーム内に輸送される。一方、ABCD1 の VLCFA-CoA 輸送には CoA の加水分解と再 CoA 化が必要であるとの仮説もある。その後、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。

(Morita M, Imanaka T: Peroxisomal ABC transporters: Structure, function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; **1822**: 1387-1396)

和極長鎖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、タンパク質 ALDP は ABCD1 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 (図 1)¹⁸⁾。

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、ガングリオシドなどのスフィンゴ脂質の構成脂肪酸で飽和極長鎖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飽和極長鎖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。

血漿中の顕著な飽和極長鎖脂肪酸 (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。最近、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¹⁹⁾、米国ではマススクリーニングへの応用も進んでいる(本ガイドライン「VII-ALD の新生児マススクリーニング」参照)。一方、ALD 患者の血漿あるいは線維芽細胞における飽和極長鎖脂肪酸の蓄積量と臨床的な病型や症状の進行に相関性はない。

ALD 患者の組織における飽和極長鎖脂肪酸量の増加は、組織(細胞)における飽和極長鎖脂肪酸の 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、飽和極長鎖脂肪酸(C>22)は選択的にペルオキシオームで分解される。飽和極長鎖脂肪酸はまず 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、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²⁰⁾。

細胞内の飽和極長鎖脂肪酸量は、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飽和極長鎖脂肪酸の 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飽和極長鎖脂肪酸への生合成が亢進されているとの報告がある^{21, 22)}。実際、細胞内で増加した VLCFA-CoA は、elongase : elongation of very long chain fatty acids (ELOVL1) によって、さらに脂肪酸の炭素鎖長が伸長される²³⁾。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、飽和極長鎖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²³⁾。

2 脱髄の発症機序

ALD の生化学的特徴は飽和極長鎖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ら3つの層に分けられる²⁴⁾。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、少しの有髄性軸索と多くの脱髄を起こした軸索が混在し、血

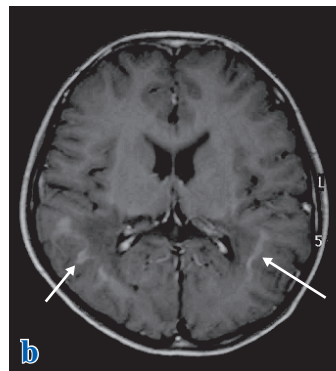


図2 思春期大脳型 ALD 患者(13歳)の MRI 画像

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)には線状の造影効果を認める。

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巣 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飽和極長鎖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おり²⁵⁾，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「VII- 病態解明研究の最先端」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²⁴⁾。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，腎での飽和極長鎖脂肪酸の蓄積や，線維芽細胞や肝細胞での飽和極長鎖脂肪酸 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った²⁶⁻²⁸⁾。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，脊髓，末梢神経でのミエリンや軸索の異常が報告されている²⁸⁾。*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。最近の研究では *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^{29, 30)}。

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」、「物にぶつかる」、「つまずきやすい」、「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・多動性障害(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、脳 MRI 検査にて ALD が疑われることが多い。そのほか、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。

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、陰萎を伴うこともある。
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。精神病、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	女性保因者の一部は AMN に似た臨床症状を呈する場合がある。
その他	発症前男性。

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。MRI 検査に合わせて、極長鎖脂肪酸検査を積極的に実施することも、早期診断のために大切である。

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、脊髓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腦型に移行し、いったん大腦症状を呈すると急速な悪化をきたす³¹⁾。腫瘍や外傷とともに脊髓小脳変性症の鑑別として重要である。

3 成人大腦型 (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。認知症や精神疾患の鑑別として重要である。

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腦型に移行する³¹⁾。

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では、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。

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³²⁾。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。

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³³⁾。

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³¹⁾。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³⁴⁾。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³¹⁾。

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³¹⁾。

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。

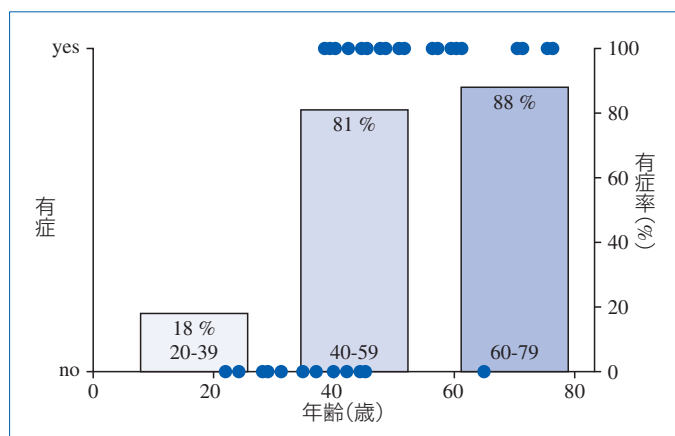


図3 女性保因者の年齢別有症率

棒グラフは各年齢層での有症者の頻度、点は個々の症例における年齢と有症、未発症の区分を表す。

(Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, *et al* : X-linked adrenoleukodystrophy in women : a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014 ; **137** : 693-706)

7 発症前男性患者

ABCD1 変異を有する男性患者の約 35 ～ 40 % が³、成人前に大脳型を発症するとされているが^{2, 34)}、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 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(図 3)³⁵⁾。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。

II

診断基準

主要症状および臨床所見

各病型(表 1) (p.7) 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、精神病に類似した症状を呈する。

2 知能障害

小児では学習の障害、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 では脊髓性の感覚障害を示す例が多い。

7 自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

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

1 極長鎖脂肪酸検査

C26:0, C25:0, C24:0 などの飽和極長鎖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する。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。女性保因者でも極長鎖脂肪酸の増加を認めるが，15～20%程度は正常範囲を示す。

参考値の一例を提示するが[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/329>)]，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。

・参考値(血清スフィンゴミエリン C26:0 / C22:0)

小児大脳型 ALD $0.0260 \pm 0.0084 (n=47)$

正常コントロール $0.0056 \pm 0.0013 (n=710)$

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，脊髓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。

3 神経生理学的検査

聴性脳幹誘発電位(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。

4 神経心理学的検査

後頭葉を中心に発症する型では，しばしば Wechsler 系知能検査(WISC)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 以降ではそれぞれ 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

をもっている。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。

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、非ストレス刺激下での早朝 ACTH、コルチゾール値と迅速 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。

6 遺伝子解析

ABCD1 遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異に明らかな相関は認められていない。同一の変異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。

7 病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。大脳白質の脱髄、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、学習困難、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

家族性痙性対麻痺、多発性硬化症、精神病、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)のすべてを満たすもの(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* 遺伝子変異をヘテロ接合で有する女性(発症者)。
- ④ *ABCD1* 遺伝子の病原性変異が同定された男性。

- (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。

極長鎖脂肪酸の測定は検査会社以外に専門研究機関でも行われている。巻末の「ALD 診療支援・相談に関する情報」、または日本先天代謝異常学会のホームページ(<http://jsimd.net/iof.html>)参照。

ABCD1 遺伝子解析は保険収載されておらず、専門研究機関で行われている。巻末の「ALD 診療支援・相談に関する情報」、または日本先天代謝異常学会のホームページ(同上)参照。

III

治 療

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の投与と低脂肪食を約 6～8 週間継続することにより血中飽和極長鎖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, 血中飽和極長鎖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。また AMN や大脳症状発症前からの投与も検討されたが, その有効性は確立されていない^{36, 37)}。現時点での文献報告やエキスパートオピニオンに基づく推奨を後述する(本ガイドライン「IV-CQ 1」参照)。

造血幹細胞移植

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。最近では骨髄非破壊の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も増えており, 治療成績も向上している。さらに大脳型成人例に対しても造血幹細胞移植が実施されており, 治療効果が得られたとの報告がある³⁸⁾。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⁾。

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, 少なくとも国際的な集計解析では移植時の進行度と予後には明らかな相関が報告されており, その指標となる進行度評価基準も検討されている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), 現行の Wechsler 系知能検査では知覚推理指数(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 I 以下となっている(図 4)。

また国内においては, 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

■ 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	SPLINIUM	1
	GENU	1
	ATROPHY SP	1
	ATROPHY G	1
VISUAL PATHWAY	OPTIC RADIATIONS	1
	MEYER'S LOOP	1
	LAT GEN BODY	1
	OPTIC TRACT	1
AUDITORY PATHWAY	MED GEN BODY	1
	BRANCH TO INF COLI	1
	LATERAL LEMNISCUS	1
	PONS	1
PYRAMIDAL SYSTEM	INTERNAL CAPSULE	1
	BRAIN STEM	1
CEREBELLUM	CEREBELLUM	1
	ATROPHY	1
BASAL GANGLIA	BASAL GANGLIA	1
ANTERIOR THALAMUS	ANTERIOR THALAMUS	1
GROBAL 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点加点する。
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、かつ他の異常が無い場合 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

ドラインが報告されている⁴³⁾。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、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と記載されている(表 2)⁴³⁾。

基本的には、進行例に対する移植は推奨されず、大脳型発症前患者では病型の予測が不可能で、かつ移植リスクもあるため、脳 MRI での軽微な異常を含め大脳型発症の徴候を確認後に速やかに移植することが推奨されている。大脳型の進行は早く、発症後に診断された多くの患者では、診断時にはすでに脳 MRI での Loes score など国際的な移植適応の推奨基準を超えているのが実情である。移植準備中や前処置中に進行してしまう症例がある一方で、骨髄非破壊の前処置や臍帯血移植の導入により比較的進行した症例での移植例も存在する。さらに、症状の進行が個々の症例によって多様である点も適応判断のむずかしさにつながっている。したがって、境界領域の症例における移植適応については、症例毎に進行度を総合的に評価したうえで、家族や主治医、移植専門医の間で検討されているのが現状である。その際の参考として、現時点での文献報告、エキスパートオピニオンに基づく推奨を後述する(本ガイドライン「IV-CQ 2～4」参照)。

また、脳 MRI 異常の段階で移植した症例の長期追跡調査において、脊髄障害

表 2 ALD に対する造血幹細胞移植ガイドライン

移植適応 (脳 MRI 画像評価に関して)	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 発症例：脳 MRI の Loes score が 12 点以下、ただし内包への進展例は慎重に判断する
移植ドナー	【第一選択ドナー】 1. HLA ジェノタイプ一致非患者および非保因者同胞(骨髄) 2. HLA (A, B, C, DR) アリル一致臍帯血 3. HLA (A, B, C, DR) アリル一致非血縁者間骨髄ドナー 【第二選択ドナー】 1. HLA (A, B, C, DR) 1～2 アリル不一致臍帯血 2. HLA ジェノタイプ一致保因者同胞(骨髄)
移植前処置	1. busulfan + cyclophosphamide 2. Fludarabine + Melphalan + 低線量全身放射線照射 * 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 * 非血縁者間 or HLA 不一致血縁者間骨髄移植では抗リンパ球グロブリンの投与が推奨
評価方法	・ 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。

[厚生労働省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班(代表研究者 加藤俊一)：平成 24～25 年度総合研究報告書、2014]

を発症したとの報告があり，移植後も大脳型症状，副腎機能，極長鎖脂肪酸とともに，脊髄症状の評価も重要である（本ガイドライン「VII-造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症」参照）。

今後，ALD に対する移植法のさらなる改善や，遺伝子改変造血幹細胞移植（本ガイドライン「VII-ALD の遺伝子治療」参照）や新生児マススクリーニング（本ガイドライン「VII-ALD の新生児マススクリーニング」参照）の国内導入への取り組みに合わせて，移植症例の予後評価の蓄積に基づく移植適応の更新も重要な課題である。

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。

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，すべての 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（「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」⁴⁴⁾ 参照）。アジソン型だけでなく，CCALD や AMN でも 70 ～ 80 % に副腎皮質機能の低下を認めるため³³⁾，移植例を含め，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。

IV

治療に関するクリニカルクエスション (CQ)

治療に関するクリニカルクエス ション(CQ)

ロレンツォオイルの評価

CQ 1

副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか？

推奨

ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的には推奨されない(推奨の強さ 2, エビデンスレベル C)

[アウトカムから得られたコメント]

- 生命予後：エビデンスの観察期間より評価できない。
- 脳 MRI を含めた神経学的予後：小児大脳型(CCALD)，思春期大脳型(Adol-CALD)，成人大脳型(ACALD)，adrenomyeloneuropathy (AMN)，女性保因者のいずれにおいても改善はみられていない。
- 血中飽和極長鎖脂肪酸レベルの低下：いずれの病型でも男性 ALD 患者のほとんどで低下を認めている。また，女性保因者においても低下を認めている。
- 副腎機能：ロレンツォオイルを投与しても発症前，アジソン型，AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能低下を認めている。一方，血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例(7 例)で，血中 ACTH 高値から低下したとの報告がある。
- 血小板数減少：報告されている論文における症例の男女合わせて 4 割に血小板数の減少が認められている(正常範囲内での減少も含む)。ただし，明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

造血幹細胞移植の評価

CQ 2

小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

推奨

小児・思春期大脳型では発症後、できるだけ早期の移植が推奨される。そのためには発症後の迅速な診断と家系解析による発症前診断も重要である(推奨の強さ 1, エビデンスレベル B)

[アウトカムから得られたコメント]

- 海外症例の報告例と加藤班⁴³⁾で集計された症例より、移植前 Loes score の記載のある 147 例(海外症例 107 例, 加藤班での症例 40 例)を抽出し、予後を検討した。
- 生命予後に関しては、死亡例の施行前 Loes score 値は広範に分布していた。
- そのうち、移植が原因で死亡したと考えられる症例(移植死)は Loes score 0 点で MR スペクトロスコピー(MRS)での変化のみ～Loes score 23 点に、疾患進行による死亡と考えられる症例(疾患進行死)は Loes score 7～16 点未満に分布していた。
- 一方、先天代謝異常症に対する 2000 年以降の国内施行例では非血縁者間臍帯血移植と骨髄非破壊的前処置の導入により、死亡率は減少している(表 3)^{45, 46)}。
- 神経学的予後を含めた移植の予後評価に関しては、移植死、Loes score 0 点、生死以外の予後判定が不明の症例を除く 126 例について、Loes score, IQ, ALD-DRS(図 4)の移植前後の経過を総合的に評価して、改善、維持、進行、疾患進行死に分類した。
- Loes score 2 点未満の移植施行例は 11 例中 10 例で、予後は改善・維持に分類されていた。
- 一方、Loes score 15 点以上の 13 例には改善・維持はなく、13 点以上の 19 例では 2 例が改善・維持、10 点未満の 89 例では 41 例が改善・維持に分類されていた。
- 本検討では、進行に分類されている症例に軽度の進行から寝たきりの症例まで混在しているが、Loes score が低いほど改善・維持例が増える傾向にあった。
- 今後、移植適応基準を検討する際には、移植種類別、前処置別に分類したうえで、アウトカムの評価を統一した予後調査によるエビデンスの蓄積が重要である。

表3 先天代謝異常症に対する国内造血幹細胞移植の死亡率の推移 (参考資料)

1985～1999年(前期)	10年生存率
血縁者間骨髄移植	53例(76.9%)
非血縁者間骨髄移植	23例(73.9%)
非血縁者間臍帯血移植	8例(37.5%)
2000～2010年(後期)	10年生存率 (Kaplan-Meier法による推定値)
血縁者間骨髄移植	34例(87.2%)
非血縁者間骨髄移植	47例(71.7%)
非血縁者間臍帯血移植	46例(81.9%)
2000～2010年(後期)	10年生存率 (Kaplan-Meier法による推定値)
骨髄破壊的前処置＋放射線照射	42例(73.7%)
骨髄破壊的前処置－放射線照射	54例(73.8%)
骨髄非破壊的前処置	32例(96.9%)

1985～2010年までに初回移植が行われた国内216例の先天代謝異常症に対する造血幹細胞移植成績。

1985～1999年(前期)88例、2000年以降(後期)128例の期間別、移植種類別、前処置別生存率。

後期では非血縁者間臍帯血移植と骨髄非破壊的前処置の導入により移植の成績が向上している。

(加藤俊一：血液フロンティア 2016；26：673-681／Kato S, et al：Pediatr Transplant 2016；20：203-214)

造血幹細胞移植の評価

CQ 3

発症前の移植をどのように判断したらよいか？

推奨

大脳型発症前症例では、定期的な神経学的所見、脳 MRI 画像等により大脳型発症を確認次第、速やかに移植を実施することが推奨される(推奨の強さ 1, エビデンスレベル B)

[アウトカムから得られたコメント]

- 神経症状をきたしていない症例の移植は国内 13 例で施行され、全例が生存している。移植前評価では ALD-DRS は全例 0 であるが、Loes score は 0 点が 3 例、1.5 点が 2 例、2 点が 2 例、無記載が 6 例であった。また、Loes score 0 点の記載のある 3 例中 1 例は予後の記載がなく、残りの 2 例は未発症であった。
- 現時点では病型を特定することは不可能であるため、残り 2 例の未発症例も元来、非大脳型あるいは観察期間内に発症していない大脳型の可能性がある。
- 海外文献例では、Loes score 0 点、MRS の異常所見のみで移植を施行し、移植片対宿主病(graft versus host disease ; GVHD)で死亡した 1 例が報告されている。

造血幹細胞移植の評価

CQ 4 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

推奨

成人大脳型においても発症早期の移植は推奨される(推奨の強さ 2, エビデンスレベル C)

【アウトカムから得られたコメント】

- 海外施行例では 1 例の報告がある。移植前評価の記載はないが、移植後に症状が進行し、3 か月後に GVHD にて死亡している。
- 国内では、成人発症の大脳型症例に対して造血幹細胞移植が実施され、治療効果が得られたという 1 例が報告されている³⁸⁾。
- さらに現在、国内において成人大脳型症例に対して、発症早期の症例に限定して造血幹細胞移植を実施する臨床研究が進められている。

V

早期診断・発症前診断の推奨

ALDの予後改善には、神経症状のみならず、副腎不全もできるだけ早期に診断することが極めて重要である。そのためには、診断に直結する血中極長鎖脂肪酸検査を診療現場で広く利用できる状況にし、多彩な症状で発症するALDの早期診断の重要性を広く周知することが不可欠である。さらに、ALDのなかでも有効な治療法が提供できる小児大脳型(CCALD)および思春期大脳型(Adol-CALD)については、発症リスクが想定される男性を発症前に診断し対応することが推奨される。そのためには、発症者や家族に対してALDに特徴的な疾患情報と遺伝カウンセリングの提供を勧めることが肝要である。発症リスクのある男性の診断には、発端者の*ABCD1*遺伝子変異を確定したうえで、保因者を含めて遺伝子解析と飽和極長鎖脂肪酸検査を用いて診断することが推奨される。男性の発症前診断を行う場合は、副腎不全とCCALDの発症年齢をふまえ、できれば2歳、それ以降ならできるだけ早期に診断することが推奨される。

発症後早期診断の推奨

大脳型に対する造血幹細胞移植では、発症早期の移植が良好な治療効果を得るうえで極めて重要であり、そのためには多彩な症状を呈するALDの症状を広く周知し、早期診断につなげることが推奨される。このことは、原因未確定の男性アジソン病および痙攣性対麻痺を示すadrenomyeloneuropathy (AMN)や、脊髄小脳変性症に似た臨床像を示す小脳・脳幹型においても同様である。

発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨

大脳型発症前からの介入により造血幹細胞移植を発症早期に実施することは、大脳型発症後の予後改善につながる。したがって、at riskの男性患者の早期発見のためには、発端者やその家系の方々に対してALDの医学的情報を十分に伝え、遺伝カウンセリングを提供することが推奨される。その際、ALDでは*de novo*の変異もみられ、発端者の母親が必ずしも保因者であるとはかぎらないこと、発症前に診断しても現時点ではたとえ同一家系内でも病型や予後の予測はできないことに言及すべきである。家系内で、*ABCD1*遺伝子変異を受け継いでいる可能性のある女性の検査については、女性保因者の成人以前の発症が極めて稀なこと

から、遺伝学的検査は成人後に行うことが望ましい。また、児の出産を計画するに際しては、あらかじめ ALD の医学的情報を十分に伝え、遺伝カウンセリングを提供することが望ましい。ただし、移植ドナー候補として診断を検討する場合には、未成年であっても検査を勧めることが想定され、その場合にも十分な医学的情報の提供、検査の必要性の説明、遺伝カウンセリングの提供が必要である。

発症前患者の長期フォローアップ指針

発症前に診断しても、現時点ではどの病型になるのか、いつ発症するのかは予測できない。したがって、患者の転居や主治医の異動などに影響されない継続的なフォローアップ体制の構築と指針の提示が必要である(図5)。大脳型発症前患者は、臨床症状を発症する前に脳MRIで異常所見を認められることから、詳細な疾患情報を提供したうえでの定期的な診察と脳MRIの評価が重要であり、臨床症状の発現に注意しながら、2～12歳では6か月毎の脳MRIの評価、12歳以降は1年毎の脳MRIの評価が推奨される。脳MRI所見で大脳型発症を確認次第、造血幹細胞移植を検討する。

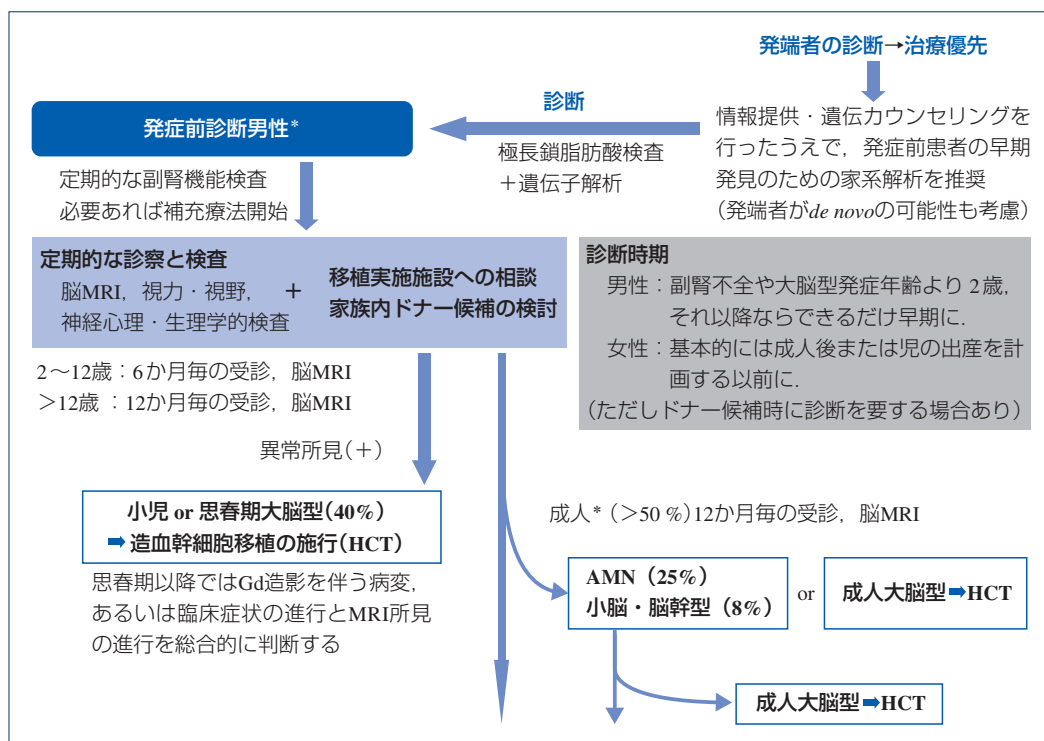


図5 発症前診断男性患者のフォローアップ指針

*：発症前、アジソン型、AMN、小脳・脳幹型を含む。

VI

予後・療育

大脳型では発症をできるだけ早く疑い、早く診断して、速やかに移植を実施し、早期に療育を開始することが、その後の QOL の向上につながる。加えて、男性 ALD 患者すべてにおいて副腎機能を定期的に評価し、副腎皮質ホルモン補充の治療計画を進めることは予後に対しても重要である。

一方、近年の状況として、早期診断例や移植治療の向上により、小児大脳型 (CCALD) や思春期大脳型 (AdolCALD) でも神経症状の進行が抑止され、学校生活に復帰する症例も増えている。ただし、そのなかには視覚障害や聴覚障害、知的障害、運動障害、そしてそれらが重複した障害をもつ患児も含まれており、今後はこのような患児に適した教育、療育環境を整えていくことが重要である。さらに、ALD 患児では外からの情報が入りにくいこともあり、興奮しやすい傾向もある。そのような場合に抗躁薬としてのバルプロ酸投与が有効であった症例も報告されており⁴⁷⁾、学校や家庭における QOL の改善にその効果が期待される。

VII 最近のトピックス

造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症

最近、発症前診断患者において、症状を呈していない脳 MRI 異常の段階で移植した症例のカルテ記載による後方視的観察[平均 16 年(12 ~ 19 年)]にて、5 例中 3 例に尿失禁、病的反射を伴う歩行障害、脊髄性感覚障害のいずれかを認め、脊髄障害を発症したとの報告があった⁴⁸⁾。このことは造血幹細胞移植では大脳型における炎症の進行抑止効果は認めるものの、adrenomyeloneuropathy (AMN) の発症に関しては、進行を遅らせる効果は否定できないが、少なくとも発症阻止効果は認められない可能性が示唆される。さらに、ALD における大脳型の炎症性脱髄と AMN の慢性軸索障害は異なる発症機序である可能性も示唆される⁴⁸⁾。

ALD の遺伝子治療

遺伝子治療は当初、遺伝性疾患をはじめ、いわゆる難病に対する究極の治療として大きな脚光を浴びた。しかしながら、その期待の大きさにもかかわらず、技術が不十分であったため、期待されたほどの効果は現れなかった。さらに、2000 年前後には原発性免疫不全症の遺伝子治療で挿入されたウイルスベクターが発癌遺伝子の活性化を引き起こし、白血病がかなりの頻度で起きたことや、科学的、倫理的に不適切な遺伝子治療の臨床研究が行われ、遺伝子治療による死者が出てしまったことなども重なり、遺伝子治療の発展は著しく停滞した。しかしながら、その後の研究者らの地道な努力により、近年、遺伝子治療は大きな進展を遂げている。事実、現在世界では 7 製剤が承認薬として臨床で使用が可能である。遺伝性疾患でもリポプロテインリパーゼ(LPL)欠損症、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の遺伝子治療が相次いで承認された。

ALD では造血幹細胞移植が行われているが、以前は 10 % 以上に治療関連死があること、10 ~ 30 % で中等度から重度の GVHD があること、約半数がミスマッチドナーであること、ドナーを探している間に病状が進行してしまうことなどが問題とされてきた。しかしながら、近年では治療関連死亡率も低下し、臍帯血移植の導入によって重症 GVHD の頻度は低下し、かつ準緊急的移植にも対応できるようになった。遺伝子治療は以上の問題点をさらに補填する可能性があり、proof of concept study として 2 例の ALD に対して造血幹細胞を標的としたレンチ

表 4 Starbeam study の中間報告 (概略)

- ・ 重度機能障害を起こした症例はなかった
- ・ 16 例で neurological function score の値が安定していた
- ・ 14 例で Loes score が安定していた
- ・ 16 例で Gadolinium 造影効果が解消した
- ・ 骨髄破壊的前処置による重篤な有害事象が 1 例認められた
- ・ 遺伝子の挿入部位解析で単クローン増殖は認められなかった

ウイルスベクターを使用した遺伝子治療が行われ、2009 年の *Science* 誌に期待のもてる効果が発表された⁴⁹⁾。その内容は、2 例の ALD 患者の造血幹細胞にレンチウイルスベクターを使用して *ABCD1* 遺伝子を導入し、患者に移植され、14 ～ 16 か月後より症状、MRI の進行が止まったというものである。

この肯定的な結果を受けて、現在、米国の遺伝子治療会社である Bluebird Bio 社がスポンサーとなり第 II/III 相試験として治験を実施中である (Starbeam study, 2013 年 10 月開始, 2018 年 8 月終了予定)。同治験は、治療群のみの多施設共同試験である。対象は 17 歳以下の ALD で、MRI で異常所見 (Loes score 0.5 ～ 9 点, Gadolinium 造影効果陽性) があり、神経症状は軽度もしくは認めず、ヒト白血球抗原 (HLA) マッチの同胞ドナーがいない症例であった。主要評価項目は、24 か月後に重度機能障害 (コミュニケーション能力の消失, 皮質盲, 経管栄養, 車椅子, 自発運動の消失, 完全尿失禁) のない症例の割合である。2016 年 4 月にその中間報告がなされ、その時点で 17 例が治療されていた (18 例で終了)。治療後の経過期間は全員が治療後 6 か月以上であり、8 例が 12 ～ 24 か月の間であった。その概略は表 4 に示す通り良好であったが、今後の報告が注目される。

ALD の新生児マススクリーニング

ALD の治療として、骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植が行われている。しかし、良好な治療効果を期待できるのは、発症早期のわずかに脱髄所見を認める時期に限定される。ALD は X 連鎖性遺伝性疾患である。家族歴から発症前に遺伝子異常を検出した場合は、定期的な MRI 検査などで適切にフォローすることで時期を逸することなく治療を開始できる。しかし、家族歴のない患者では、治療に適した早期診断は困難な場合が多い。臨床症状から ALD の診断に至った場合、病態はすでにかなり進行していることが多く、治療による効果も限定的となる。

この問題を克服するために、新生児マススクリーニングの適応疾患に ALD を加える試みが、米国の一部の州で始められている。ニューヨーク州では、2013 年末から新生児マススクリーニングのパイロット研究が開始された⁵⁰⁾。乾燥ろ紙血を用いて極長鎖脂肪酸由来の物質である 1-hexacosanoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine (Lyso-PC 26:0) を定量する。測定は安定同位体希釈法に基づいている。その後、ニューヨーク州に加えて、カリフォルニア州、コネチカット州な

どでも ALD の新生児マススクリーニングが開始されている。また、ALD は 2015 年に Universal Recommendation Panel に含まれたこともあり、今後 ALD を新生児マススクリーニングの対象疾患とする州はますます増加していくものと期待される。2016 年 11 月の報告では、米国において 2013 年 12 月から 2016 年 9 月までの 34 か月間に約 63 万件の分析を行い、*ABCD1* 遺伝子変異が確認された患儿が 43 例発見されている。また、*ABCD1* 遺伝子変異を認めず、ペルオキシソーム形成異常症を含めた他のペルオキシソーム病が疑われる症例もみつまっている⁵¹⁾。

一方、国内においても乾燥ろ紙血サンプルを用いた液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計(LC-MS/MS)による測定系が確立している⁵²⁾。ALD の標準治療は造血幹細胞移植であるが、欧米では遺伝子治療も開始され、その有効性が示されている(本ガイドライン「Ⅶ-ALD の遺伝子治療」参照)。しかし、どんなに安全で有効な優れた治療法が開発されても、病態が進行した患者はその恩恵を受けることができない。治療の効果を最大限に引き出すためには、新生児マススクリーニングの導入が重要である。

病態解明研究の最先端

ALD は、中枢神経系における脱髄と副腎不全を伴う神経変性疾患であり、神経炎症と脱髄領域周辺における血液脳関門の障害を特徴としている。ペルオキシソーム膜 *ABCD1* タンパク質の機能欠損により、細胞内で異常蓄積した極長鎖脂肪酸含有脂質が発病の端緒となると考えられる。

最近の知見によれば、過剰な極長鎖脂肪酸が活性酸素の産生を促進させ、ミトコンドリア機能障害(ATP 産生や膜電位の低下)をもたらし、軸索変性や自然炎症反応を介した脱髄が起こると推定されている⁵³⁾。また、活性酸素によるプロテアソームやオートファジーを介した異常タンパク質の分解抑制や 7- ケトコレステロールの生成も病態形成に関わると推定されている⁵⁴⁾。

一方、病態の進展に対して、新たな視点からの解析も進んでいる。Chu らは、コレステロールのリソソームから細胞膜への細胞内輸送に *ABCD1* タンパク質が関与していることを RNAi によるスクリーニング実験から見出し、リソソーム膜の synaptotagmin 7 とペルオキシソーム膜のホスファチジルイノシトール 4, 5- ビスリン酸(PI(4, 5)P₂)を介した物理的な接触が必要であることを示した⁵⁵⁾。実際、*Abcd1* 欠損マウスや ALD 患者由来の線維芽細胞では、リソソームでのコレステロールの蓄積が観察されている。ALD においても、ニーマンピック病 C 型のようにコレステロールの細胞内輸送の異常が病態形成に関与する可能性があるのかもしれない。

Jang らは、健常者、AMN 患者ならびに CCALD 患者由来の iPS 細胞を用いて遺伝子発現解析を行い、発病に関わる候補遺伝子としてコレステロール 25- ヒドロキシラーゼ遺伝子(*CH25H*)を同定した⁵⁶⁾。この遺伝子の代謝産物である 25- ヒ

ドロキシコレステロール(25-HC)をマウス骨髄由来マクロファージやマウス脳梁に処理すると、NLRP3 インフラマソームの活性化と、それに伴う IL-1 β 産生やオリゴデンドロサイトの細胞死が確認された。ALD による神経炎症には、25-HC による NLRP3 インフラマソームの活性化が関与しているのかもしれない。

ALD における血液脳関門の障害メカニズムに関して興味深い知見が得られている。Musolino らは、ALD 患者の脳組織や *ABCD1* 遺伝子をノックダウンさせたヒト脳微小血管内皮細胞を用いた解析を行い、*ABCD1* の欠損が内皮細胞の活性化と単球の接着を促進し、さらに血液脳関門の崩壊を引き起こすことを明らかにした⁵⁷⁾。これにより、脳実質内へ浸潤した白血球が神経炎症の進展に関わっている可能性が示唆された。この現象は細胞内の極長鎖脂肪酸の蓄積が検出される前に起こるので、*ABCD1* 欠損によりどのような代謝産物が関与するか興味深い。

ALD の病態解明の研究は、実験条件(種差、組織・培養細胞、化合物の添加量等)を考慮し、極長鎖脂肪酸含有脂質による細胞障害メカニズムの解析とともに、コレステロール代謝とのクロストーク、内皮細胞の機能などを総合的に捉えることで大きく進展するものと思われる。*ABCD1* が関わる極長鎖脂肪酸の代謝とともに新たなターゲットを踏まえた ALD 治療薬(発症抑制薬)の開発が期待される。

引用文献

- 1) Bezman L, Moser AB, Raymond GV, *et al* : Adrenoleukodystrophy : incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 512-517.
- 2) Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, *et al* : Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002 ; **47** : 590-593.
- 3) Shimozawa N, Honda A, Kajiwaru N, *et al* : X-linked adrenoleukodystrophy : Diagnostic and follow-up system in Japan. *J Hum Genet* 2011 ; **56** : 106-119.
- 4) Siemerling E, Creutzfeldt HG : Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis diffuse sklerose. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 1923 ; **68** : 217-244.
- 5) 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.
- 6) Blaw ME : Melanodermic type leukodystrophy (adrenoleukodystrophy) (P.J. Vinken PJ, Bruyn GW, Eds.), in *Neurodystrophies and neurolipidoses*. Amsterdam : North Holland Publishing Co, 1970 : 128-133.
- 7) Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, *et al* : Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976 ; **26** : 851-860.
- 8) Moser HW, Moser AB, Frayer KK, *et al* : Adrenoleukodystrophy : increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981 ; **31** : 1241-1249.
- 9) Singh I, Moser AE, Goldfischer 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.
- 10) Budka H, Sluga E, Heiss WD : Spastic paraplegia associated with Addison's disease : Adult variant of adreno-leukodystrophy. *J Neurol* 1976 ; **213** : 237-250.
- 11) Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, *et al* : Adrenomyeloneuropathy : A probable variant of adrenoleukodystrophy. I. Clinical and endocrinologic aspects. *Neurology* 1977 ; **27** : 1107-1113.
- 12) 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.
- 13) Marsden CD, Obeso JA, Lang AE : Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. *Neurology* 1982 ; **32** : 1031-1032.
- 14) Kuroda S, Hirano A, Yuasa S : Adrenoleukodystrophy-cerebello- brainstem dominant case. *Acta Neuropathol* 1983 ; **60** : 149-152.
- 15) Ohno T, Tsuchida H, Fukuhara N, *et al* : Adrenoleukodystrophy : a clinical variant presenting as olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol* 1984 ; **231** : 167-169.
- 16) 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.
- 17) Mosser J, Douar AM, Sarde CO, *et al* : Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993 ; **361** : 726-730.
 - 18) Morita M, Imanaka T : Peroxisomal ABC transporters : Structure, function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 2012 ; **1822** : 1387-1396.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 宮武 正 : ペルオキシソームと神経疾患. 科学評論社, 1989 : 103-117.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Lu J, Lawler AM, Watkins PA, *et al* : A mouse model for X-linked adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; **94** : 9366-9371.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al* : Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 353-357.
 - 32) Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, *et al* : Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes : underrecognized and undertreated. *Mol Genet Metab* 2012 ; **105** : 180-185.

- 33) 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. *Journal of Rare Diseases* 2012 ; **7** : 51
- 34) 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.
- 35) Engelen M, Barbier M, Dijkstra IME, *et al* : X-linked adrenoleukodystrophy in women : a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014 ; **137** : 693-706.
- 36) 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 Engl J Med* 1993 ; **329** : 745-752.
- 37) 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.
- 38) Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, *et al* : Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur Neurol* 2005 ; **12** : 807-810.
- 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, Stillman AE, *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) 厚生労働省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班(代表研究者 加藤俊一)：平成24～25年度総合研究報告書，2014．
- 44) 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：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．
- 45) 加藤俊一：本邦における細胞ソース別，ドナー別にみた移植成績の比較 先天代謝異常症．血液フロンティア 2016；**26**：673-681．
- 46) Kato S, Yabe H, Takakura H, *et al* : Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism : A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Transplant* 2016 ; **20** : 203-214.
- 47) Salsano E, Gambini O, Giovagnoli AR, *et al* : Effectiveness of valproate for the treatment of manic-like behavior in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurol Sci* 2012 ; **33** : 1197-1199.

- 48) 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.
- 49) Cartier 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.
- 50) Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, *et al* : Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State : diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2015 ; **114** : 599-603.
- 51) Moser AB : Diminished plasmenylethanolamines in X-linked adrenoleukodystrophy. The 1st International Plasmalogen Symposium. Nov. 7-8, 2016. Fukuoka.
- 52) Mashima R, Tanaka T, Sakai E, *et al* : A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Reports* 2016 ; **7** : 16-19.
- 53) Fourcade S, Ferrer I, Pujol A : Oxidative stress, mitochondrial and proteostasis malfunction in adrenoleukodystrophy : A paradigm for axonal degeneration. *Free Radic Biol Med* 2015 ; **88** : 18-29.
- 54) Nury T, Zarrouk A, Ragot K, *et al* : 7-Ketocholesterol is increased in the plasma of X-ALD patients and induces peroxisomal modifications in microglial cells : Potential roles of 7-ketocholesterol in the pathophysiology of X-ALD. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016, S0960-0760(16)30094-2
- 55) Chu BB, Liao YC, Qi W, *et al* : Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell* 2015 ; **161** : 291-306.
- 56) Jang J, Park S, Jin Hur H, *et al* : 25-hydroxycholesterol contributes to cerebral inflammation of X-linked adrenoleukodystrophy through activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Commun* 2016 ; **7** : 13129.
- 57) Musolino PL, Gong Y, Snyder JM, *et al* : Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain* 2015 ; **138** : 3206-3220.

関連資料・リンク先

- 1 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班「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-lsd-mhlw.jp/doc/lsd_pd_diagnosis-manual.pdf

- 2 副腎白質ジストロフィー診療ハンドブック 2013 作成委員会「副腎白質ジストロフィー診療ハンドブック 2013 : ALD 患者を支えている関係者の皆様へ」

- 3 X-linked Adrenoleukodystrophy Database

<http://www.x-ald.nl>

- 4 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>

- 5 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のページ」

<http://www.japan-lsd-mhlw.jp/ald/>

- 6 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>

- 7 特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会(A-Future)

<http://ald-family.com>

- 8 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 Ver. 2.0 (2016.03.15)」

<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/manual.html>

ALD 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**：岐阜大学ゲノム研究分野
下澤伸行 <nanbyou@gifu-u.ac.jp または nshim@gifu-u.ac.jp>
- ・ **成人領域**：東京大学医学部附属病院分子神経学(脳神経内科)
辻 省次 <tsuji@m.u-tokyo.ac.jp>

2 極長鎖脂肪酸検査実施施設

- ・ **岐阜大学ゲノム研究分野**：EDTA2Na 血 2 ～ 5 mL を冷蔵宅配便(凍結禁)にて下記に送付すれば、極長鎖脂肪酸検査と *ABCD1* 遺伝子解析を施行。事前にメール(nanbyou@gifu-u.ac.jp または nshim@gifu-u.ac.jp)で問い合わせてください。
検体送付先：〒501-1193 岐阜市柳戸 1-1 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 下澤伸行

3 *ABCD1* 遺伝子検査実施施設

- ・ **岐阜大学ゲノム研究分野**：EDTA2Na 血 2 ～ 5 mL を冷蔵宅配便(凍結禁)にて下記に送付すれば、極長鎖脂肪酸検査と *ABCD1* 遺伝子解析を施行。事前にメール(nanbyou@gifu-u.ac.jp または nshim@gifu-u.ac.jp)で問い合わせてください。遺伝子診断の説明文と同意書をこちらから事前にメールにてお送りします。
検体送付先：〒501-1193 岐阜市柳戸 1-1 岐阜大学科学研究基盤センターゲノム研究分野 下澤伸行
- ・ **東京大学医学部附属病院分子神経学(脳神経内科)**：電話(03-3815-5411)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 脳 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 / 国立精神・神経医療研究センター**
加我牧子 <kaga@ncnp.go.jp>

6 内分泌学的検査・治療に関する問い合わせ

- ・ **大阪大学小児科**
三善陽子 <miyoshi@ped.med.osaka-u.ac.jp>

7 造血幹細胞移植についての問い合わせ

- ・ 東海大学先端医療科学

矢部 普正 <yabeh@is.icc.u-tokai.ac.jp>

- ・ 名古屋第一赤十字病院小児科

加藤 剛二 <katok.pdc@gmail.com> (現 かとう 小児科・内科クリニック)

8 遺伝カウンセリングに関する問い合わせ

- ・ 大阪大学小児科・遺伝子診療部

酒井 規夫 <norio@ped.med.osaka-u.ac.jp>

- ・ 岐阜大学ゲノム研究分野・小児科

下澤 伸行 <nshim@gifu-u.ac.jp>

- ・ 東京大学医学部附属病院分子神経学(脳神経内科)

辻 省次 <tsuji@m.u-tokyo.ac.jp>

9 ALD 患者会の情報

- ・ 特定非営利活動法人 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>

索引

和 文

あ

アジソン型 2, 8, 9
移植適応 19, 25
移植片対宿主病 (GVHD) 27, 28
遺伝カウンセリング 31, 46
遺伝子型 iv
遺伝子治療 36
エキスパートオピニオン v
エビデンス vi

か

確定診断 14
家族性痙性対麻痺 14
ガドリニウム (Gd) 13
鑑別診断 14
クリニカルクエスション (CQ) v
痙性歩行 8
血液脳関門 38
原因遺伝子 3
検査所見 13
腱反射の亢進 8
骨髄非破壊的前処置 18, 25, 26
コレステロール 38

さ

臍帯血移植 18, 25
酸化ストレス 6
視覚誘発電位 (VEP) 13
色素沈着 8

思春期大脳型 (AdolCALD) 7, 9
指定難病 iv
斜視 7, 12
主要症状 12
小児大脳型 (CCALD) 2, 7, 9
小脳・脳幹型 3, 8, 9
女性発症者 7, 8, 10
女性保因者 iv, 3, 10
神経学的機能異常 18, 19
神経症状 30
新生児マススクリーニング 37
診断マーカー 5
推奨 vi
成人大脳型 (ACALD) 2, 8, 9
脊髄症状 iv
脊髄小脳変性症 14
全国調査 3
早期診断 30
造血幹細胞移植 iv, vi, 18

た

体性感覚誘発電位 (SEP) 13
脱髄 iv, 5, 13
注意欠如・多動性障害 (ADHD)
..... 7, 12, 14
聴性脳幹誘発電位 (ABR) 13
治療薬 39
動作性 IQ (PIQ) 18, 19

な

認知症 8, 12
脳 MRI 13, 18, 27, 31

ノックアウトマウス 6, 38

は

発症前診断 30, 31
 発症前男性患者 10, 31
 バルプロ酸 34
 病型 7
 病態解明研究 38
 フォローアップ 31
 副腎白質ジストロフィー (ALD)
 iii, iv, 2
 副腎皮質機能不全 iv
 副腎皮質ホルモン補充療法 21
 ペルオキシソーム 3
 ペルオキシソーム病 iii
 飽和極長鎖脂肪酸 2, 30
 発端者 3, 30

ま

マクロファージ 5, 18, 39
 ミエロパチー 36
 ミクログリア 6
 ミトコンドリア 6, 38

や

予後 34

ら

利益相反 vi
 療育 34

臨床所見 12
 ロレンツォオイル vi, 18, 24

欧文

ABCD1 2
 ACALD (成人大脳型) 2, 8, 9
 ACTH 14
 AdolCALD (思春期大脳型) 7, 9
 adrenoleukodystrophy (ALD) iii, iv, 2
 adrenomyeloneuropathy (AMN)
 iii, iv, 2, 8, 9
 ALD-disability rating scale (ALD-DRS)
 18, 19
 attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
 7, 12, 14
 β 酸化 3
 C26:0 4
 CCALD (小児大脳型) 2, 7, 9
 ELOVL1 5
 graft versus host disease (GVHD) 27, 28
 iPS 細胞 38
 Loes score 18, 20, 25, 27
 Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014
 iii
 MR スペクトロスコピー (MRS) 25
 performance IQ (PIQ) 18, 19
 X 連鎖遺伝性疾患 iii, iv

数字

1-hexacosanoyl-2-lyso-sn-3-glycerophosphor-
 ylcholine (C26:0-lyso-PC) 5, 37

- ・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(TEL: 03-5244-5088, FAX: 03-5244-5089, E-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます)
する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複
製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにお
いて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的
使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、
代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

ふくじんはくしつ 副腎白質ジストロフィー (ALD) しんりょう 診療ガイドライン 2019 ISBN978-4-7878-2391-5

2019 年 11 月 1 日 初版第 1 刷発行

編 集 くにほんせんてんたいしや いじょうがつかい 日本先天代謝異常学会
発 行 者 藤実彰一
発 行 所 株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階
TEL: 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業)
FAX: 03-3580-2776
E-mail: hen@shindan.co.jp (編集)
eigyobu@shindan.co.jp (営業)
URL: <http://www.shindan.co.jp/>
印刷・製本 広研印刷 株式会社



ISBN978-4-7878-2391-5
C3047 ¥2800E



9784787823915



1923047028006

定価(本体 2,800 円+税)

Practical guideline
for the management of
adrenoleukodystrophy(ALD) 2019

I 疾患概要

定義
疫学
病因・病態
症状
予後

II 診断基準

主要症状および臨床所見
参考となる検査所見
鑑別診断
確定診断

III 治療

ロレンツォオイル
造血幹細胞移植
AMN および女性発症者
副腎皮質ホルモン補充療法



IV 治療に関するクリニカルクエスション(CQ)

CQ1 副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか?
CQ2 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか?
CQ3 発症前の移植をどのように判断したらよいか?
CQ4 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか?

V 早期診断・発症前診断の推奨

発症後早期診断の推奨
発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨
発症前患者の長期フォローアップ指針

VI 予後・療育

VII 最近のトピックス

造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症
ALD の遺伝子治療
ALD の新生児マススクリーニング
病態解明研究の最先端

引用文献

関連資料・リンク先

ALD 診療支援・相談に関する情報