

脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

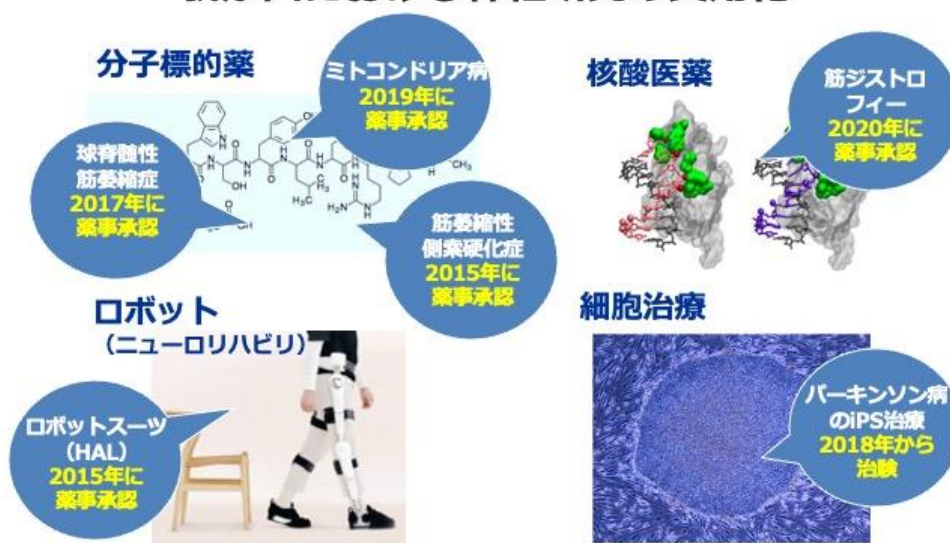
(1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

(2) 我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

我が国における神経研究の実用化

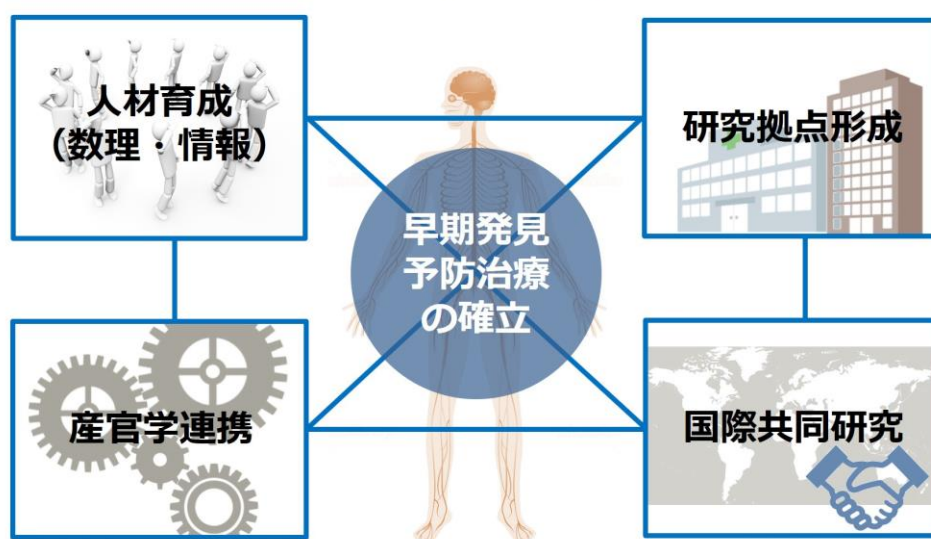


(3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための**多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**

脳神経疾患の研究推進に向けて



目次

1. はじめに	6
2. 総論	8
(1) 脳神経疾患とは	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ	19
3. 各論Ⅰ（方法論別）	20
(1) 遺伝子・ゲノム医学	20
(2) 疫学研究・臨床研究	22
(3) トランスレーショナルリサーチ	22
(4) バイオリソース	23
(5) 動物モデル	24
(6) 核酸医薬・遺伝子治療	25
(7) iPS 細胞研究と細胞治療	26
(8) 人工知能（AI）・数理モデル	28
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー	29
(10) バイオマーカー	30
(11) 神経病理	33
(12) 脳機能画像研究	34
(13) ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）	35
(14) ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）	36
(15) 医療と介護・福祉	37
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス	38
4. 各論Ⅱ（疾患群別）	39
(1) 脳血管障害	39
(2) 神経系腫瘍	42
(3) 神経外傷、スポーツ神経学	43
(4) 認知症、高次脳機能障害	45
(5) 発作性神経疾患（てんかん）	48
(6) 発作性神経疾患（頭痛）	50
(7) 神経変性疾患	52
(8) 神経感染症	56
(9) COVID-19	58
(10) 免疫介在性神経疾患	60
(11) 末梢神経疾患	62
(12) 筋疾患	64

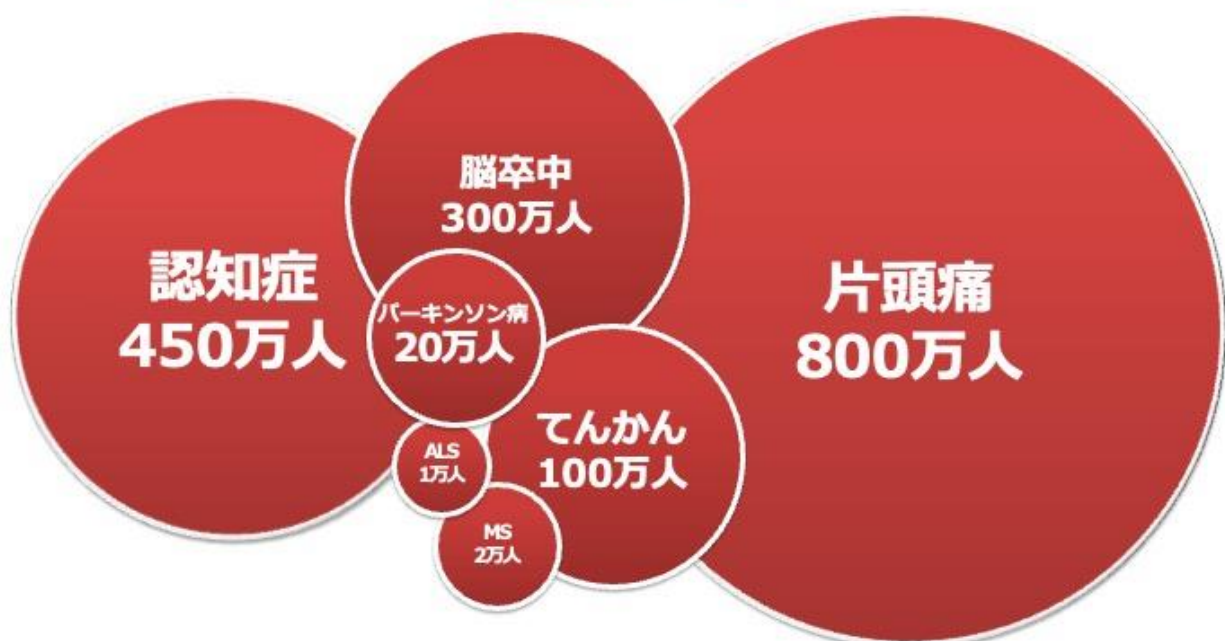
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

1. はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。

脳神経内科は**社会のニーズ**に応える



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年（1996年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、令和2年（2020年）には推計外来患者数の2.3%、推計入院患者数の10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和2年の推計外来患者数の3.4%、推計入院患者数の20.6%を占める。さらに令和4年（2022年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要がある、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

2. 総論

(1) 脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和5年の報告によれば2030年には我が国で520万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療やDMTが一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進むALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life : QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が200万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患）」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

（２）脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

主要疾患の治療・診断の進歩（2014-2024）

脳梗塞	<ul style="list-style-type: none">・脳血管内治療の開発と普及・脳卒中センターの設立
認知症	<ul style="list-style-type: none">・根本的治療の開発と実装・発症前治療の開発
てんかん	<ul style="list-style-type: none">・新規機序の抗てんかん薬の登場・てんかん支援拠点病院の設立・整備
神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none">・免疫調整治療(抗体医薬)の充実化・標準的治療のパラダイムシフト
パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none">・デバイス治療の充実化・体液バイオマーカーの開発

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

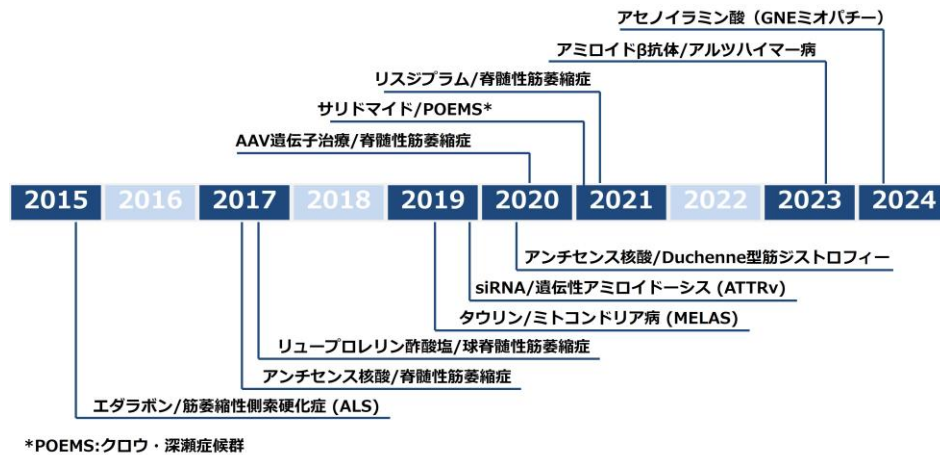
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論Ⅱ（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



A. 多階層オミックス解析拠点の確立

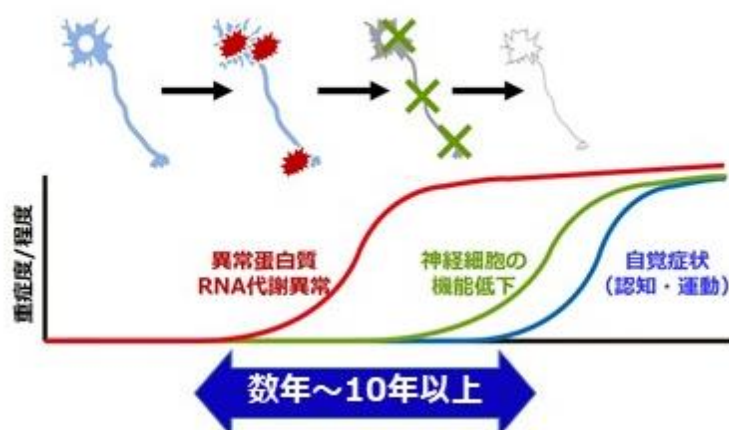
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができるPIの人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきた。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET（ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。

神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されることが考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALSなどで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近では希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とともに連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

G. 新規モダリティ治療研究の推進

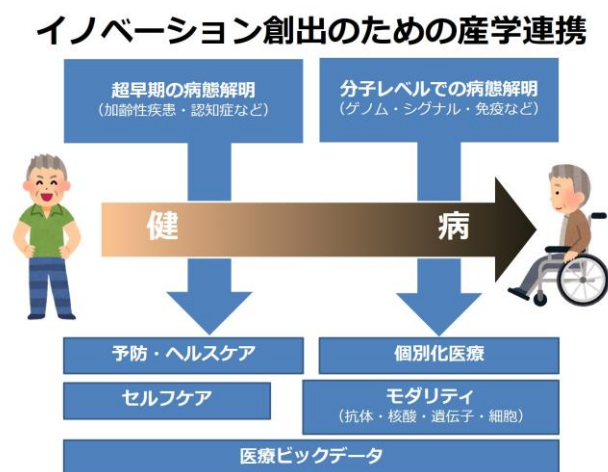
脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023年4月に米国で、SOD1遺伝子変異による家族性ALSに対し、SOD1 mRNAを標的にして分解に導くASOであるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計されたASOであるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際にSMAに対するASOは日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNAも実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMAでは不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査によりSMAと診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病のAromatic l-amino acid decarboxylase

（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

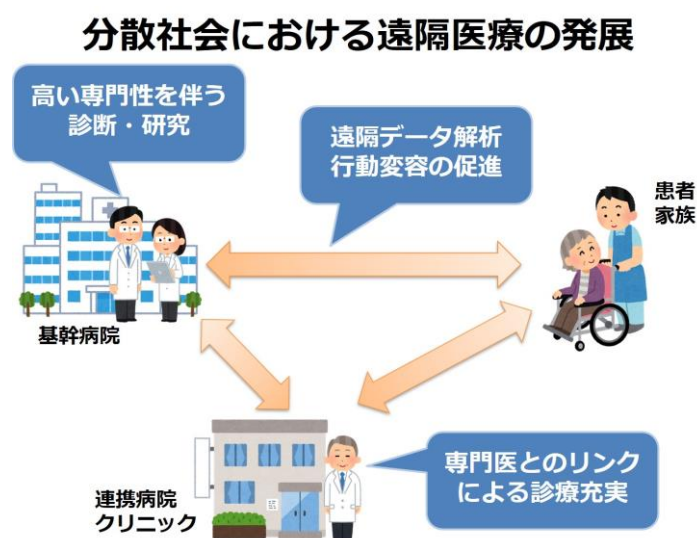
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースやWeb3の普及によるIT環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues : ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）の推進も重要である。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	2030－2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

3. 各論 I (方法論別)

(1) 遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の *variation* に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 *variation* に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2* の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（２）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的高い頻度の脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（３）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（４）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 15000 症例の脳組織が登録され、5000 症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成 28 年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要 8 ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024 年 3 月現在 2171 例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（５）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症３型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



(6) 核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことから証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

（7）iPS 細胞研究と細胞治療

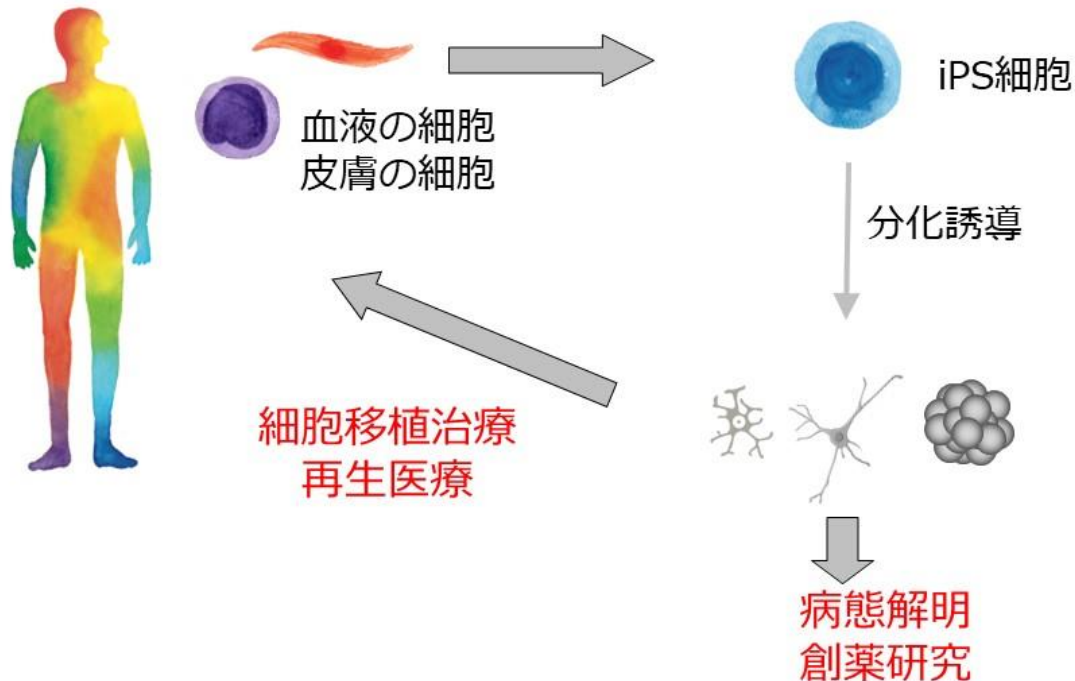
2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特認認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。

iPS細胞の医療への応用



©京都大学iPS細胞研究所

(8) 人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的信息など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、**eye tracking** などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、**common disease** の手法を **rare disease** の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（９）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきた。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と共に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや、DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2*、進行性核上性麻痺における *filamin-A* などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることで期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法）」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（10）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオリジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオリジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液 β アミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液における α シヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、 β アミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオリジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA による α シヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオリジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオリジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学およびAIの発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マスクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の神経病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のためのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を 2020 年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

(12) 脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかにするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコードドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている 3 テスラをしのぐ超高磁場の MRI 機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では 7 テスラ機が数台稼働しているのみで 9.4 テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4 テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者や MR 物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に引き上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI 技術との相性が良いと期待されるが、AI や数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PET は多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初の PET 装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

(13) ニューロ・リハビリテーション (ニューロモデュレーション)

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第3位から4位になったが、平成16年（2004年）には169万人であった患者数が現在推計約300万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約3分の1に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失などQOLに与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきた。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については2023年10月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の2疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が4名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024年1月30日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症 (brain fog などの long COVID) に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム”として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を 1 細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

4. 各論Ⅱ（疾患群別）

（1）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第2位（寝たきり原因の約3割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔閉鎖術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきた。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後 4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の 5%に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第2期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソンニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳小血管病（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第1位が悪性新生物（がん）、第4位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

(2) 神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

(3) 神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近 PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関連した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関連した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

(4) 認知症、高次脳機能障害

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024年には国内で443万人(65歳以上の高齢者の12.3%)と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計800万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD(プレクリニカルAD)の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準(いわゆるAT(N)システム)が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイド β 、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイド β 抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局(FDA)で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常(Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA)などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010年代前半から行われている A4 study や DIANTU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート (Trial Ready Cohort; TRC) の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

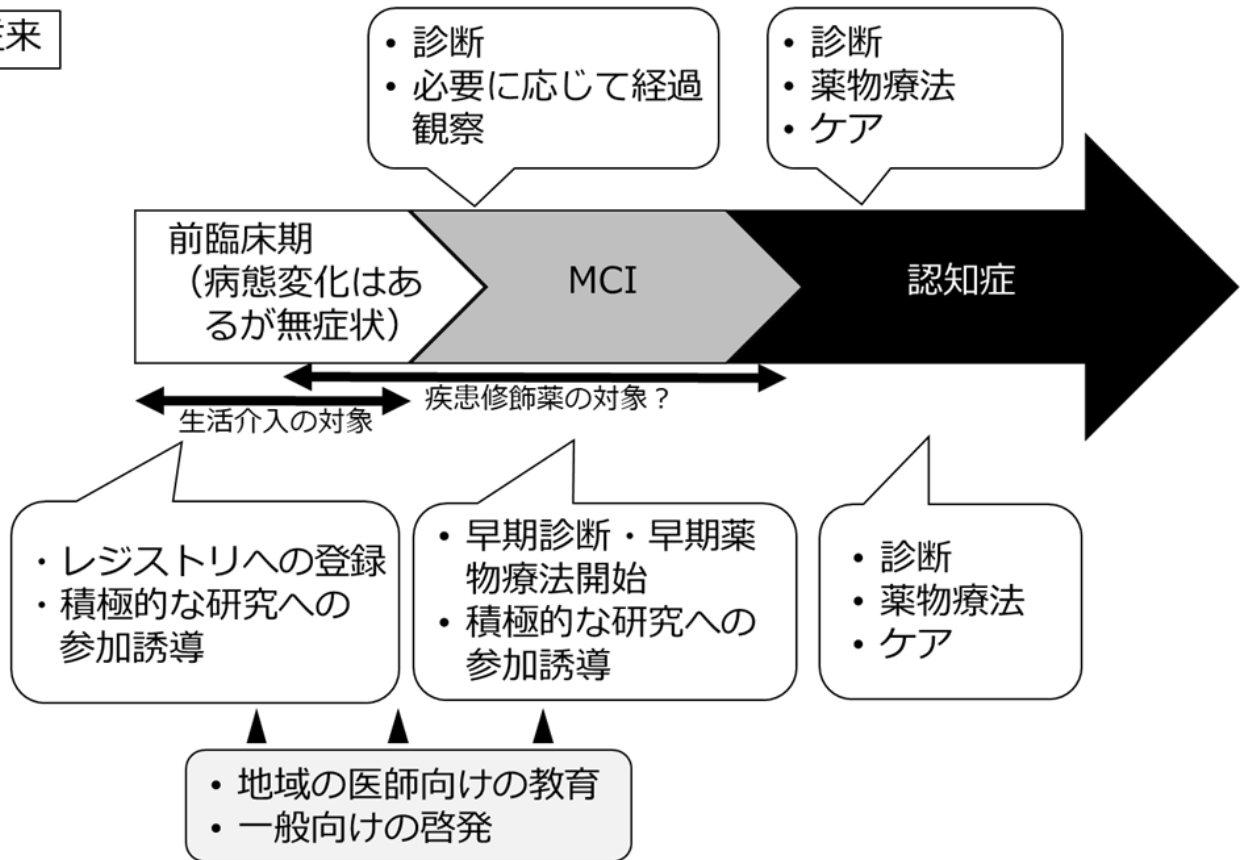
特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト

従来



今後求められる形

(5) 発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に 2 峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90% がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80% が適切な抗発作薬を享受することができ、70% が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波・機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation : RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第3の治療として大いに期待される。

てんかん診療医の育成

若年から高齢発症まで、
成人てんかん診療の担い手
である脳神経内科医の育成



てんかん診療 体制の構築

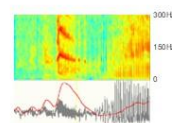


てんかん支援拠点病院の整備による
医療・福祉ネットワークの構築

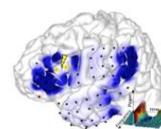
学際的てんかん研究の推進

多階層・学際的な研究開発による
病態解明、診断向上、根本治療薬の開発

AMPA受容体の機能解析
とPET画像研究への展開



広帯域脳波の数理解析や高周
波活動によるてんかん焦点の
バイオマーカー探索



機能的ネットワーク解析に
よる病態解明と脳活動制御
法の開発

最先端のデバイス治療の推進

埋込型の発作感応型脳刺激装置や
深部脳刺激によるニューロモデ
レーションの研究開発



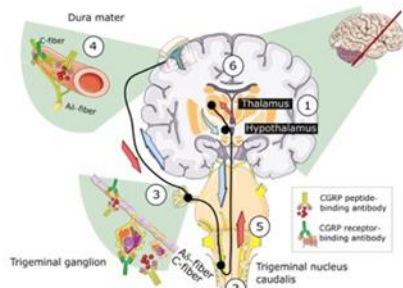
てんかんの 包括的診療・教育・研究の 推進

(6) 発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

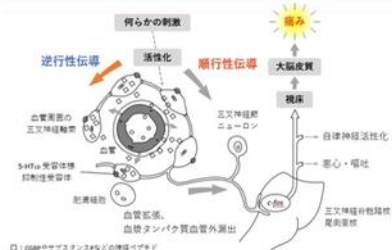
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなかったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第3版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

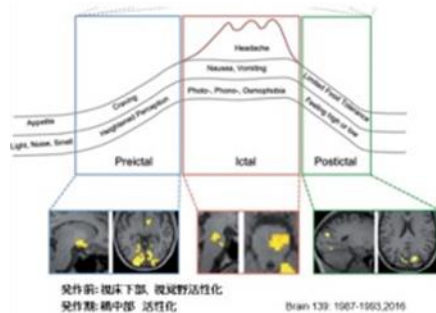
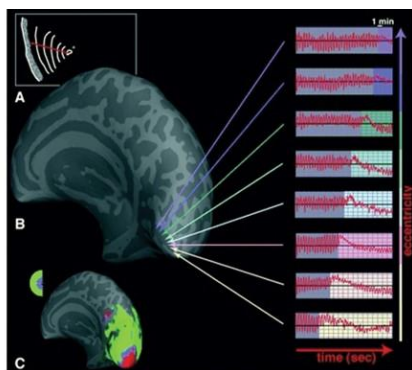


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

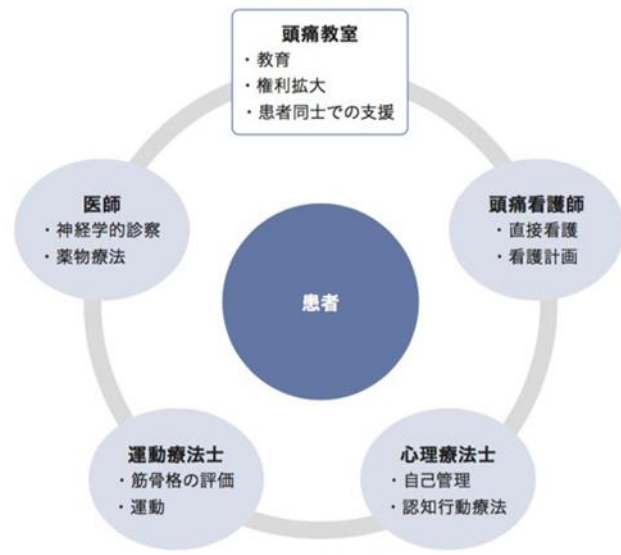
片頭痛の三叉神経血管説



Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

(7) 神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンシングの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。液-液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 による α -シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイド β 抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、 α -シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中の α シヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

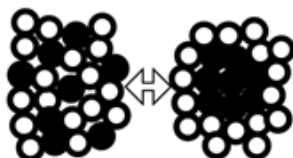
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

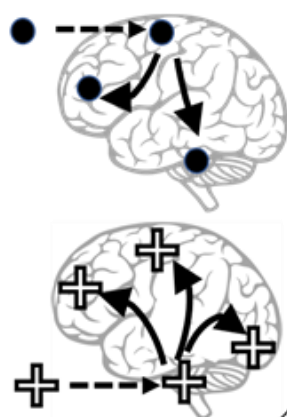
神経変性疾患への治療の扉が開く

基礎病態研究

液-液相分離

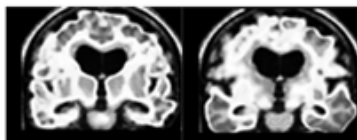


プリオン仮説の実証



診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシーケンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



SMA
ATTRv
(FAP)
DMD

DMD : Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- ・ 超早期精緻診断
- ・ レジストリーの整備
- ・ 個別化治療を見据えた制度整備

(8) 神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療 (Empiric Therapy) をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療 (Definitive Therapy) につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シーケンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン (PCV13) の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000~2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

(9) COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中等を認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の **dysbiosis**、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて **long COVID** の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、**Electronic Health Record (EHR)** を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは **long COVID** の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。**Long COVID** と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

(10) 免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオンド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では $\alpha 4$ インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオフアツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同等を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スーイット病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクローナル抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

(11) 末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が common disease から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの3点に集約することができる。

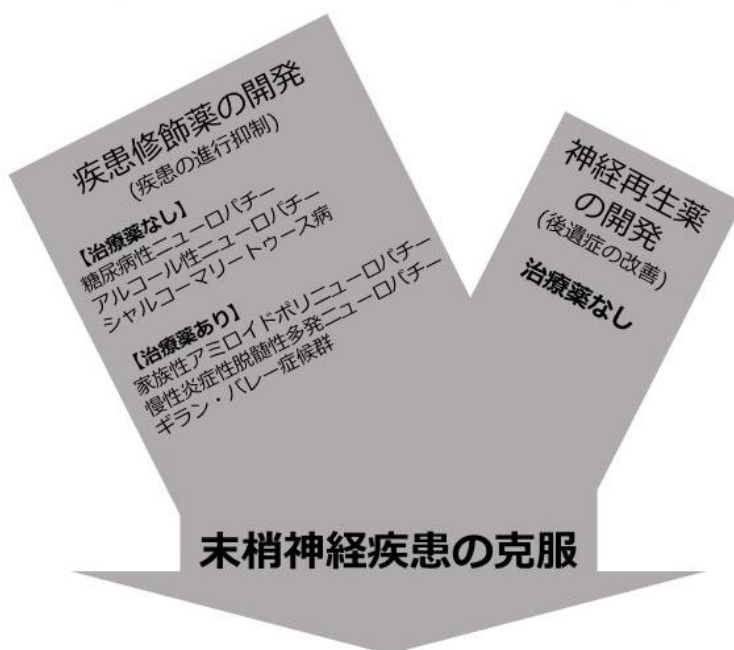
末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い common disease は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の2つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の4量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタフアミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



(12) 筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン53スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024年2月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン53スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象はDMDの8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ1では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

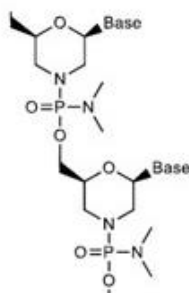
デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型
筋ジストロフィー患児



出典：埜中征哉
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週
経静脈点滴投与

UMIN: 000010964
 ClinicalTrials.gov: NCT02081625
 Science Translational Medicine,
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

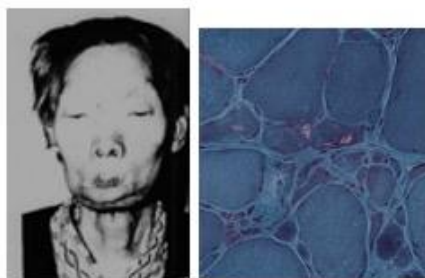
1977年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきたことを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



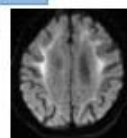
Satoyoshi & Kinoshita 縁取り空胞
Arch Neurol 1977

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的
- *LRP12*, *LOC642361/NUTM2B-AS1*, *GIPC1*, *RILPL1*, *ABCD3*のCGG/CCGリピート伸長による

神経核内封入体病 (NIID)

- 核内に封入体が生じる疾患として定義
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 本邦で、皮膚生検でも核内封入体が認められることが明らかとなり診断が一気に進んだ
- *NOTCH2NL*CのCGG/CGCリピート伸長変異が原因であることが明らかとなった

特徴的なMRI所見
(拡散強調像)



皮膚生検で認められた核内封入体



リピートモチーフ・表現型関連

CGG/CCGリピート伸長が引き起こす
新規疾患スペクトラム



- CGG/CCGリピート伸長変異により白質脳症、末梢神経障害から眼咽頭型ミオパチーが生じることが明らかとなった
- 元々別個と考えられていたこれらの疾患が一つの疾患スペクトラムであることが明らかとなった

提言初版作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍児、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

提言 2024 作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、磯部 紀子、井上 治久、岩坪 威、上野 祐司、宇川 義一、
大山 彦光、岡澤 均、小野 賢二郎、小野寺 理、勝野 雅央、河内 泉、
桑原 宏哉、下畑 享良、高橋 祐二、高橋 良輔、辻野 彰、戸田 達史、
永井 義隆、中原 仁、波田野 琢、松本 理器、三澤 園子、水澤 英洋、
村山 繁雄、望月 秀樹、八木田 佳樹、山中 宏二、山本 晴子、横田 隆徳、
渡辺 宏久

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、竹島 多賀夫、
徳田 隆彦、中嶋 秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

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ていただける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、希少疾患にて文献的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、文献的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

システマティックレビュー(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

日本マスキング学会

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ション(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	極長鎖脂肪酸リゾ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)	米国における取り組み	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

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 歳以降に痙攣性歩行で発症する 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

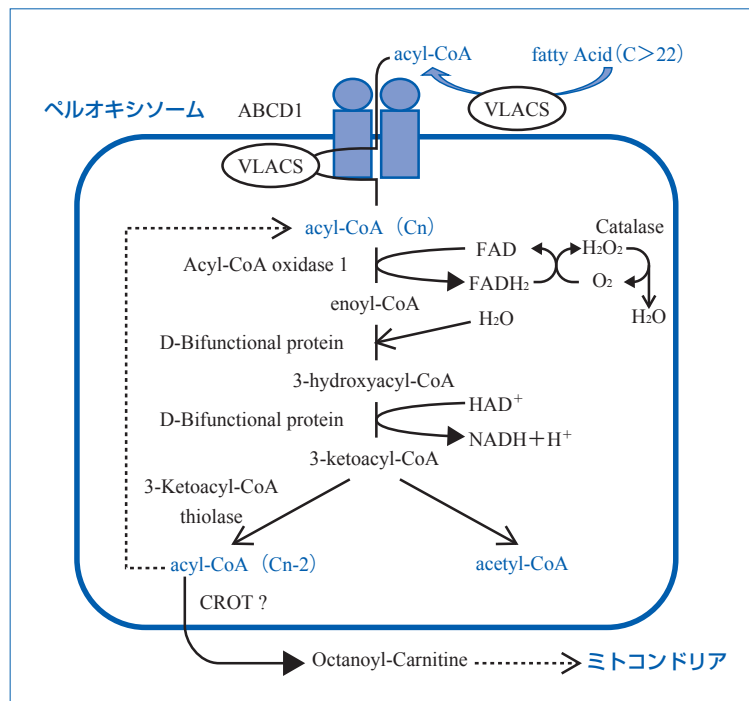


図1 ABCD1における極長鎖飽和脂肪酸代謝マップ

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、ガングリオシド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

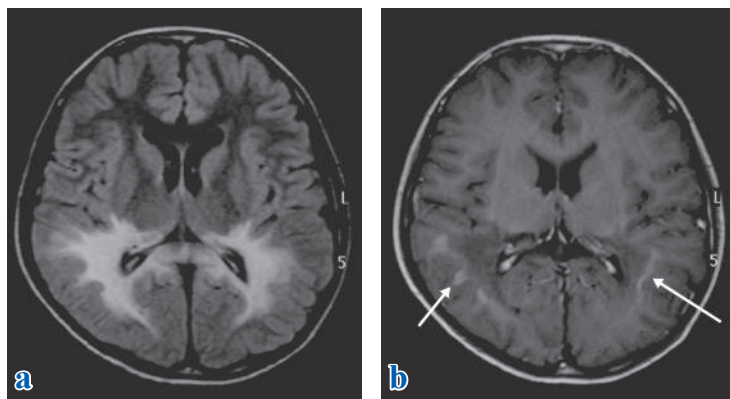


図2 思春期大脳型ALD患者(13歳)のMRI画像

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, 少しの有髄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 (AdoCALD)	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脳型に移行し、いったん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脳型に移行する³⁵⁾。

6 アジソン型

年齢にかかわらず、AMN や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

ABCD1 遺伝子の病源性バリエントを有する男性患者の約 35~40% が、成人前に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(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

ABCD1 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マチ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「システマ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「システマ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	SPLINIUM	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(骨髄) 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髄ドナー <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(骨髄)
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 不一致血縁者間骨髄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	<p>・ 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。</p> <p>・ 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</p>

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, Shimozaawa N, *et al*: Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005; **27**: 353-357.
- 2) Sakurai K, Ohashi T, Shimozaawa 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、*ABCD1* 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、*ABCD1* 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、*ABCD1* 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があ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あり、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に，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腦型に移行するとの報告がある²⁾。小脳・脳幹型、大腦型ではない症例でも将来、小脳・脳幹型、大腦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。

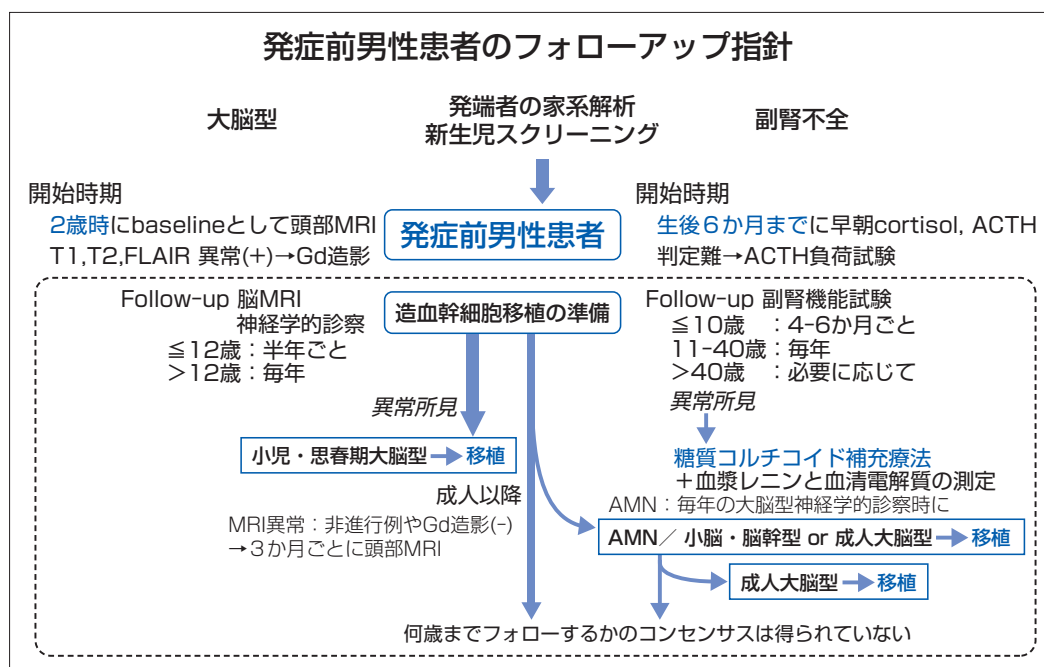


図3 発症前男性患者のフォローアップ指針

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、遺伝子バリエーション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% がバリエーションを親から受け継ぐ¹⁾。バリエーション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攣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ント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≤4 かつ NFS≤1), ED2 (9≥LS>4 かつ NFS≤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≤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。フルダラビン(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≥140mg を比較したところ, MEL≥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≤4かつNFS≤1), ED2 (9≥LS>4かつNFS≤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≤2はvery low severity群(VLS群, 15人), LS≥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≤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)}の組み合わせを用い、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进行评估する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 例で特発性器質性肺炎、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。

③ AMN 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の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、*ABCDI* 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 *ABCDI* 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える。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	検案件数
#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 バ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	検案件数
#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	(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
☐ 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	<p>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)。</p>	<p>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。</p>

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
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	<p>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。</p>	<p>LS$\geq$10 の23例における移植後ADLは70%が簡単な単語で意思疎通し、65%がトイレを自立、83%が家族への親愛表現が可能であった(Ann Clin Transl Neurol 2018; 5: 252-61)。</p>
基準 3 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☒ さまざま ☐ 分からない	<p>移植関連死として報告されているのは5%(Lancet Neurol 2007; 6: 687-92), 8%(Blood 2011; 118: 1971-8, JAMA Netw Open 2018; 1: e180769)から18%(Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 538-548), 22%(Blood Adv 2022; 6: 1512-24)と、様々であるが、観察期間が100日~2年、前処置やドナーソースでも差があり、ALDの進行による死亡を含む報告もあって一定していない。</p>	<p>LS>9 の進行例では臍帯血移植が殆どとなるが、わが国の報告では14例中1例のみが死亡(Mol Genet Metab Rep 2019; 18: 1-6)と、死亡頻度は高くない。</p>
基準 4 エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 非常に弱い ☐ 弱 ☒ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	<p>CCALDは稀少疾患であり、特にLS$\geq$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。</p>	<p>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。</p>
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
☐ 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恐らくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>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。</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
☐ 比較対象が優れている ☐ 比較対象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 ☒ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 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実視されており、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
☐ 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		<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のか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	<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
☐ 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	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
☐ 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	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&dataTy=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	☒ はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	☒ 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		☒ 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	☒ 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	☒ 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	☒ 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

CQ 2

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 ⇒ 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) Köhl 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 EtD フレームワーク】

CQ：	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	
☐ 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		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	
☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☒ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない		アウトカム	介入群	対照群	相対リスク	95 % 信頼区間	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。
		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
○大きい ○中 ●小さい ○わずか ○さまざま ○分からない			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。 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。
	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
○非常に弱い ○弱 ●中 ○強 ○採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値		
	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)
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。			
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
○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恐らくなし ●重要な不確実性またはばらつきはなし	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。		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。

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
☐ 比較対象が優れている ☐ 比較対象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 ☒ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	<p>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。</p>	<p>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。</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 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>
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
☐ 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	<p>評価未実施</p>	<p>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。</p>
基準 8 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 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	<p>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。</p>	<p>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られる。</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
☐ 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	<p>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。</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点からも妥当と考える。</p>

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
☐ 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	<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	☐ はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	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		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	☐ 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	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	☐ 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	☐ 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

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髓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髓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 例で骨髓を用いており，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髓を用いている。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，生着が確認されるも，その後ケミカル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。骨髓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	

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 がいないこと、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で、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に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、*ABCD1* 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*ABCD1* 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*ABCD1* 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。そのために以下の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：*ABCD1* 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ナル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髓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。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、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、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、各患者の病型の予測は困難である。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) 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) 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-lsd-mhlw.jp/doc/lsd_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-lsd-mhlw.jp/doc/ald_practice-guideline_2017.pdf
「ALD 副腎白質ジストロフィー」
<http://www.japan-lsd-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	札幌北楡病院
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

