

2) 臨床所見	高脂血症	1 有	2 無	3 不明	
	けいれん	1 有	2 無	3 不明	
	精神発達遅延	1 有	2 無	3 不明	
	高血圧	1 有	2 無	3 不明	
	出血傾向	1 有	2 無	3 不明	
	肝腫大	1 有	2 無	3 不明	
	脂肪肝	1 有	2 無	3 不明	
	肝機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	肝腫瘍	1 有	2 無	3 不明	
	腎機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	蛋白尿	1 有	2 無	3 不明	
	心疾患	1 有 ()	2 無	3 不明	
	筋力低下	1 有	2 無	3 不明	
	骨病変	1 有	2 無	3 不明	
	易感染性	1 有	2 無	3 不明	
	頭部 MRI・CT	1 有 (所見)	2 無		
	脳波	1 有 (所見)	2 無		
	3) 血液 (濾過) 透析	1 有	2 無	3 不明	
	3) 腹膜透析	1 有	2 無	3 不明	
	その他	1 有 ()	2 無		
治療	肝移植	1 有 (肝移植時の年齢 歳 ヶ月)		2 無 3 不明	
	食事療法	栄養摂取方法: 1 経口摂取のみ 2 主に経口摂取 3 主に経管栄養 4 経管栄養のみ 5 主に経静脈栄養 6 経静脈栄養のみ 7 その他()			
		経管栄養方法: 1 経鼻胃カテーテル 2 胃瘻 3 ED チューブ			
		栄養摂取制限: 1 有 (制限食品)・ 2 無			
		栄養摂取回数: 1 3 回/日 2 4~7 回 3 8 回以上 4 持続注入 5 その他()			
		コーンスターチ: 1 有 (投与法)・ 2 無			
	薬物療法	ウラリット・重曹	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		アロプリノール	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		高脂血症薬 薬物名 ()	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		その他 ()		用量	(m)g/kg/日
その他 ()			用量	(m)g/kg/日	
自由記載欄					

- 1) 入院回数・入院日数は直近1年間（1歳未満では生後現在まで）のものを記載
- 2) 臨床所見はこれまでに認めたものを記載
- 3) 血液（濾過）透析、腹膜透析は発症から現在までの経験の有無を記載

ご協力ありがとうございました。

【解析施設・お問い合わせ先】

- 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の全国調査（二次調査）について
熊本大学内疫学調査事務局：〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 担当 中村公俊
電話：096-373-5191 FAX：096-373-3471
- 先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する調査及び先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する意識調査について
国立成育医療センター内疫学調査事務局：〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療センター内分泌代謝科 担当 吉井啓介
電話：03-3416-0181 FAX:03-5494-7136

当院は下記の研究に協力しています

記

「尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の全国疫学調査」

【研究の目的・意義】

先天代謝異常症は、アミノ酸・糖質・脂質の代謝異常により成長発達障害等を来し、重症型では致死的となりうる代謝発作を繰り返し来す疾患群です。急性代謝不全は、後遺症を残すことも少なくなく、多くの場合、厳密な食事療法が必要とされます。現在、患者さんの生命予後はもちろんのこと、患者さんとそのご家族のQOL（quality of life 生活の質）の向上のためにも、根本的な治癒が見込まれる治療法の確立が喫緊の課題となっています。近年、一部の先天代謝異常症に対し肝臓移植が行われるようになり、わが国でも治療実績をあげています。

そのため本研究では、本疾患群の実態を把握することを目的として、実態調査・および肝移植に関する医療者の意識調査を実施します。最終的にはこの調査結果等を用いて、本疾患群の診断・治療のためのガイドライン作成と、肝臓移植の対象となる有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症及び肝型糖原病について、外科治療の適応基準、周術期管理等の診療指針を作成することをめざしています。

【研究の方法】

調査は平成11年1月1日から平成20年12月31日までに全国の小児科を受診した尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の患者さんを対象として、全国の医療機関に対して行われます。患者さんの名前は伏せて調査を行い（複数の医療機関を受診されている患者さんが重複しないように、イニシャルを使用します）、患者さんへの直接の問い合わせはいたしません。

実施する調査

○ 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病に関する実態調査

調査項目：

患者さんのイニシャル、性別、生年月日、発症年齢、診断年齢、臨床診断名、診断の根拠、遺伝子検索の有無、家族歴の有無、治療、先天代謝専門医の関与の有無

○ 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病に対する（生体）肝移植に関する実態調査

調査項目：

患者さんのイニシャル、性別、生年月日、診断名、居住地（都道府県）、発症年齢、診断医療機関、診断年齢、移植医療機関、移植年齢、保険の種類、公費負担の種類、移植前・後の状況（受診状況、臨床所見、治療）、移植時の状況（身長、体重、ドナー続柄、血液型適合の有無、摘出肝の状態、周術期の管理、入院期間）など

【研究機関】

熊本大学

国立成育医療センター

先天性代謝異常症における（生体）肝移植 適応基準の提言

1 先天性代謝異常症（有機酸血症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症、肝型糖原病）における生体肝移植治療の実態調査結果（中間報告による集計）

該当患者施設：27 施設

先天代謝異常症生体肝移植施行施設：15 施設

生体肝移植施行例：77 例

尿素サイクル異常症：37 例

CPS1D：5 例

OTCD：26 例

アルギニン血症：1 例

アルギニノコハク酸尿症：1 例

シトルリン血症：4 例

肝型糖原病：12 例

GSD1a：3 例

GSD1b：6 例

GSDIII：1 例

GSDIV：2 例

その他：5 例

有機酸代謝異常症：23 例

MMA：16 例

PA：7 例

ウィルソン病：4 例

高チロシン血症：1 例

患者背景：移植前の所見

・早期発症（ウィルソン病、シトルリン血症 2 型を除く）

・比較的頻回の代謝発作・入院：0~12 回/年、0~150 日/年

・症状

-嘔吐・食欲不振：UCD21/21, MMA/PA 8/8

-低血糖：GSD 7/8

-成長障害：UCD 7/19, GSD 6/8, MMA/PA 14/18

-発達障害：UCD 9/21, GSD2/8, MMA/PA 16/18

-頭部 CT・MRI 所見有り：UCD 11/20, GSD 2/6, MMA/PA 6/14

・経管栄養（併用も含む）：

-UCD：11/21

-GSD : 4/8

-MMA/PA : 15/18

・移植前 1 年間の血液（腹膜）透析 :

-UCD: 8/21

-MMA/PA: 7/18

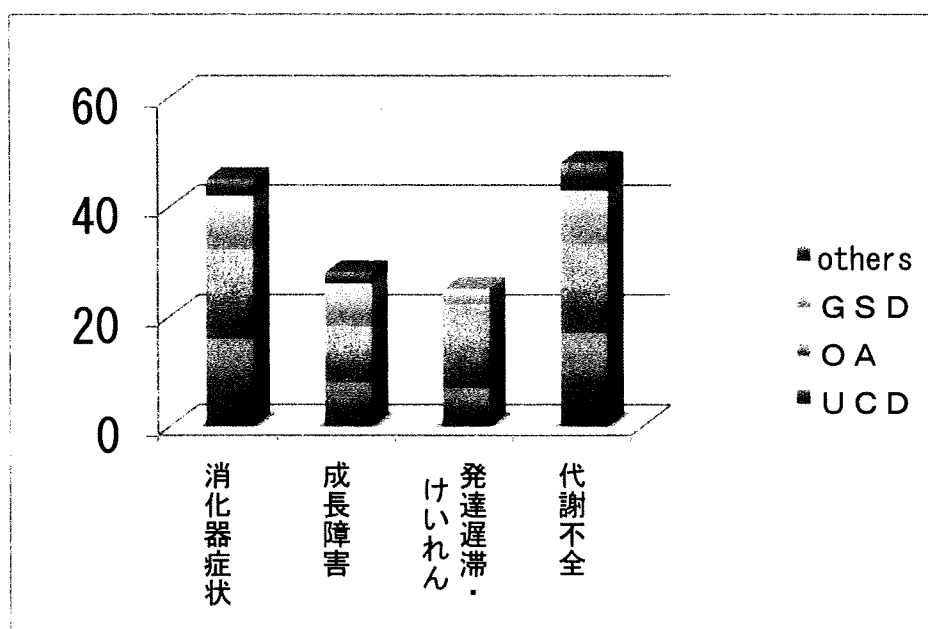
・移植年齢

-UCD: 4m~13y

-GSD: 8m~13y

-MMA/PA: 8m~5y6m

移植前の臨床症状



移植後の状況

・入院 : 0~5 回/年、0~23 日/年

・症状

-嘔吐/食欲不振 (UCD, MMA/PA) : 4 例の不明を除き全例消失

-低血糖 (GSD) : 2 例の不明を除き全例消失

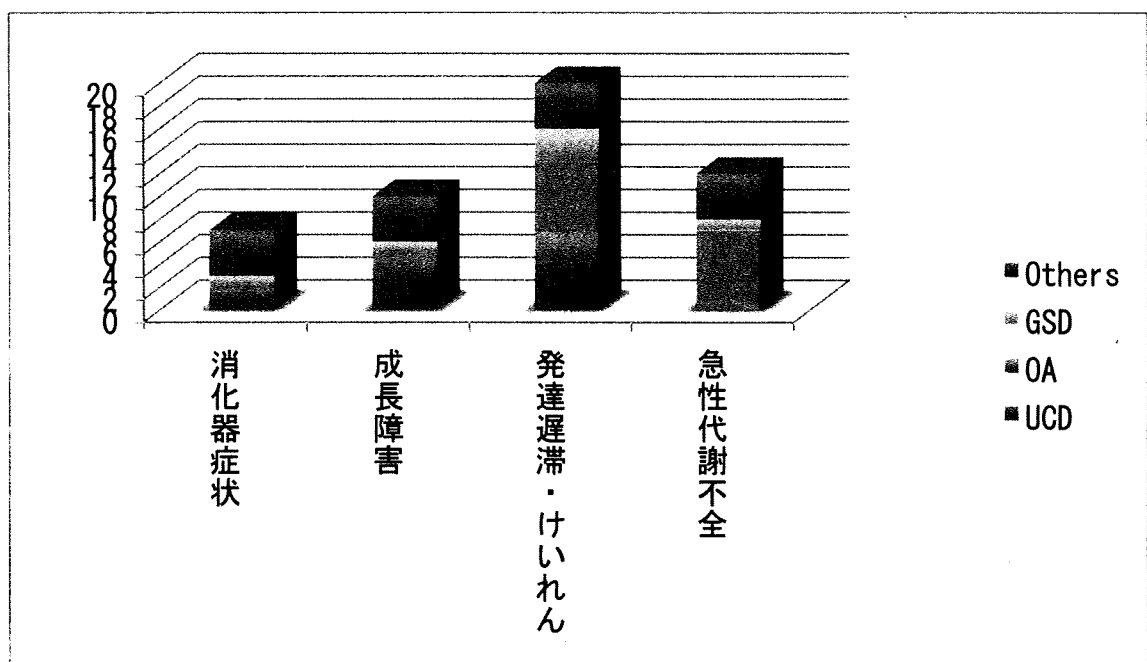
-成長障害の改善 : UCD 11/18, GSD 3/6, MMA/PA 11/16

-発達障害の改善 : UCD 7/20, GSD 1/6, MMA/PA 9/15

・腎機能 : 4 例を除き不変

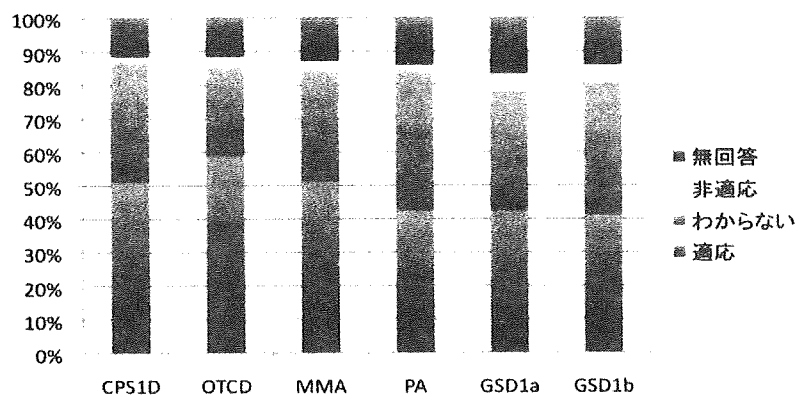
- ・栄養摂取：経口摂取へと移行
- ・QOL の改善：生存例は本人、家族共にほぼ全例改善
- ・死亡例： 5 例
 - 移植肝不全 3 例
 - 出血傾向 1 例
 - 腎不全・敗血症 1 例
- ・腎機能障害： 2 例
- ・心疾患：なし
- ・肝機能障害： 2 例（脂肪肝）
- ・頭部 MRI/CT 所見： 5 例

肝移植後の臨床症状（不変例）

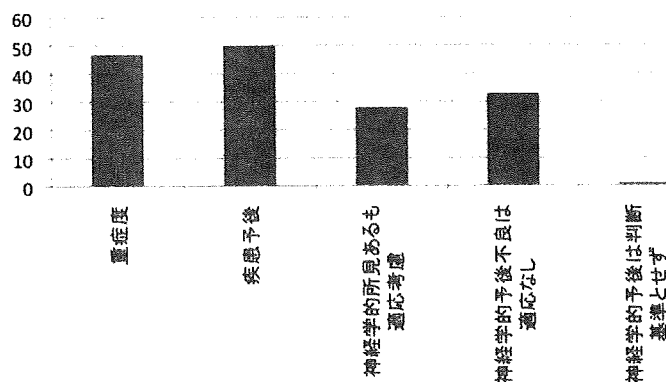


2 先天性代謝異常症における（生体）肝移植 意識調査結果

生体肝移植に関する意識調査： 適応疾患（回答数：78）



適応基準



・「わからない」の理由：

- 経験がない
- 個別に対応すべき
- 内科治療のコンプライアンス・家族の希望なども考慮する
- 「救命」としてはすべてあり？
- 「QOL 改善」目的が妥当かは疑問

3. 先天性代謝異常症における生体肝移植適応基準の提言

生体肝移植適応について、留意すべき点を挙げる。

先天性代謝異常症の生体肝移植はコンセンサスが得られているか？

- 尿素サイクル異常症のうち、OTC 欠損症、CPS1 欠損症についてはコンセンサスは得られていると考えられる。一方、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、肝型糖原病では積極的に適応有り、との回答は 50%未満となる。
- 代謝異常が肝臓に限局している、あるいは肝臓が主である場合には、移植による疾患治癒が期待できる。
- 一方代謝異常が全身性にある場合、選択は慎重にすべきである。。
- 新規治療としては広まりつつある。
- 内科治療の有効性・限界、神経学的予後も含め、多角的で症例別の判断が求められる。

生体肝移植の予後は？ 従来の治療と比較した優位性は？

- リスクの高い治療法ではあるが、周術期管理の改善で回避できるリスクもある。
- 症例の選択：状態が良いうち（腎機能低下などが無い状態）に移植をする方が術後の全身予後はよい。術後管理もより容易である。
- 移植成功例は QOL は明らかに改善する。合併症予後については今後の検討が必要である。
- 疾患予後調査との比較が必要である。

先天性代謝疾患の周術期管理：透析について（案）

必要性：肝移植前、あるいは術後に急性期症状のある際に実施する。

尿素サイクル異常症：術前

有機酸代謝異常症：術前、術後

目的：有機酸、アンモニアの除去、アシドーシスの補正

適応：薬物療法（ブドウ糖輸液、アルカリ療法（有機酸代謝異常症）、安息香酸 Na、フェニル酢酸 Na、アルギニン・シトルリン投与、カナマイシン・ラクツロース、蛋白制限、カルニチン（尿素サイクル異常症））に反応しない高アンモニア血症 ($\text{NH}_3 > 300\text{ng/dl}$) やアシドーシス ($\text{BE} < 10$)

血液浄化療法の種類

1. CHD：有機酸、アンモニアの除去効率が最も良い治療法は CHD である。ただし、循環動態が不安定なときには CHDF を選択したほうが良い。
2. 腹膜透析：緊急の際には適応にならない。有機酸、アンモニアの除去の効率が不十分。腹膜透析は行うべきではない。
3. 交換輸血：24 時間持続的な除去が不可能。交換輸血終了後に再び増悪する。感染症の危険がある。

CHD のメリット

1. 薬物療法が無効な高 NH_3 血症やアシドーシスの補正に最も迅速に効果を発揮する治療法である。神経学的な予後改善の可能性。
2. CHD 実施下であれば、蛋白負荷をかけやすい。早期の異化亢進からの離脱が可能となる。
- 3.

CHD のデメリット

1. 薬物療法と比較して侵襲的。
2. 鎮静が必要（時に挿管・呼吸器管理）
3. 輸血の機会の増加
4. 一般的な血液浄化の合併症（出血、血圧低下など）

CHD 実施時のポイント

1. ブラッドアクセス（最も重要な事項）

十分な血流量を確保するために内頸から挿入し心房内に入れる。カテーテルの太さも十分なものを選択する。

2. 一定した血流確保のための鎮静（特に乳幼児）

3. 通常の CHD と比較し血流量を多く取ること（3-10ml/min）

cf：腎不全（2-5ml/min）

4. 通常の CHD と比較し透析液流量を多く取る。QD/QB(%)：100-200%

cf：腎不全（20-50%）

5. 濾過率は QF/QB(%) は 0-5% 程度で良い。循環動態が不安定な際のみ CHDF とする。

6. 乳幼児で回路の充填量が多い場合や低血圧がある際は MAP 血 (+A1b) で回路を充填する

7. ろ過器は膜面積が大きいものを選択する。（乳幼児でも 0.3m² から）

8. カテーテル挿入と血液浄化開始までの時間を考慮に入れた薬物治療を行う。急激な NH₃ 上昇が見られる場合は薬物治療開始早期にカテーテル挿入を考慮する。

9. 透析液流量は高流量であるため、薬剤が排泄されてしまう。抗菌薬を併用する際には TDM が可能なものは TDM を実施し、不可能なものは正常の腎機能であれば透析のクリアランスに応じて増やすことも考慮する。

* 有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症は CHD が迅速に実施可能な施設のみで管理すべきである。搬送等が必要な施設では患者を診るべきではない。

* 高アンモニア血症の神経学的予後は極めて不良であり、薬物療法が奏功しない場合は直ちに CHD を開始すべきである。現在の多くの施設における高アンモニア血症への CHD の開始基準は高すぎる可能性がある。今後、高 NH₃ 血症のピーク、持続時間と神経学的な予後（短期、長期）との相関を後方視的に調査し、CHD 開始基準を決定すべきである。それまでは早めの適応を考慮すべきである。

* CHD は血液浄化に慣れている小児腎臓医や集中治療医にとっては標準的な治療法である、CHD のコンサルトをためらうべきでない。

生体肝移植後の術後感染管理（案）

A. はじめに

生体肝移植後の術後感染管理は、レシピエントの術前の状態が良好でないこと、手術自体が非常に複雑な手技であること、そして、レシピエントが免疫抑制薬を投与されることから、非常に困難を極める。ここでは、当院成育医療センターにおける生体肝移植患者の周術期の感染管理についてまとめる。

B. 術前の検査

術前には、感染症に関して、レシピエント (R)、ドナー (D) に以下の検査を行う。

Cytomegalovirus (CMV) 抗体価

Epstein Barr virus (EBV) 抗体価

Hepatitis B, C 抗体価

特に重要なのは、CMV に対する抗体価を把握しておくことである。術後に CMV 感染症のリスクが高くなるのは、D+/R- > D+/R+ > D-/R+ > D-/R- の順である。

C. 周術期の抗菌薬投与

Cefotaxime (200mg/kg/day, every 8 hours)

Ampicillin (200mg/kg/day, every 8 hours)

手術中より開始し、術後 24 時間で終了。このプロトコールは、移植外科のグループが以前より使用しているものである。術前に、感染症がある場合、それらの感染症に適切な抗菌薬を使用する。

D. 術後の管理

発熱時には、以下の対応を行う。

- 1) 血液培養、2 セット、中心静脈、または動脈カテーテルから 1 セット、末梢から 1 セット
- 2) 尿培養（グラム染色を含む）

- 3) 一般尿検査（尿中白血球、赤血球、亜硝酸塩など）
- 4) 胸部 X 線
- 5) 気管分泌物の培養（グラム染色を含む）
- 6) 各種ドレーンからの培養（感染が疑われる場合）
- 7) 便の Clostridium difficile 毒素（下痢がある場合）
- 8) 腹部 CT（造影有、腹腔内に膿瘍形成が疑われる場合）

E. 抗菌薬の選択

以上の評価の後、初期治療として適切な抗菌薬を適切な量投与する。

1. 腹腔内感染症を疑う場合

Piperacillin/sulbactam (300mg/kg/day, every 6 hours)

2. ライン感染症を疑う場合

Vancomycin (40mg/kg/day, every 8 hours、Trough のレベルで投与間隔を調整)

3. VAP (Ventilator Associated Pneumonia) を疑う場合

Cefotaxime (200mg/kg/day, every 8 hours)

または、Ampicillin/sulbactam (300mg/kg/day, every 6 hours)

4. 尿路感染症を疑う場合（緑膿菌を疑わない場合）

Cefotaxime (200mg/kg/day, every 8 hours)

5. 尿路感染症を疑う場合（緑膿菌を疑う場合）

Cefepime (150mg/kg/day, every 8 hours)

6. ESBL (Extended Spectrum beta lactamase) 産生グラム陰性菌による感染症を疑う場合

Meropenem (60mg/kg/day, every 8 hours)

7. 耐性菌が出た場合の対応

MRSA、ESBL 産生グラム陰性桿菌など

患者に接する際の接触感染予防（ガウン、手袋の装着）を徹底

8. 真菌感染症を疑う場合

Empiric: Amphotericin B 5mg/kg/day, every 24 hours

Candida: Micafungin 8mg/kg/day, every 24 hours

Aspergillus: Voriconazole 14mg/kg/day, every 12 hours

F. 術後の CMV モニタリング

CMV Antigenemia を週に 1 回測定する。

陽性の場合

Ganciclovir 10mg/kg/day, every 12 hours

Antigenemia をモニターして、陰性になるまで続ける。Oral のオプションがある場合、

Valganciclovir 32mg/kg/day, every 24 hours

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

小児希少難病（先天性アミノ酸代謝異常症等）の新規治療導入状況と長期フォローアップ体制の確立研究

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化研究

平成 21 年度 合同研究発表会

日時：平成 21 年 12 月 12 日（土）13：00～18：00

場所：国立成育医療センター 1階 会議室 12

東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター内分泌代謝科 TEL 03-3416-0181

主任研究者 遠藤文夫（熊本大学小児科）

堀川玲子（国立成育医療センター内分泌代謝科）

プログラム

- 13 : 00 開会の辞 遠藤文夫 (熊本大学小児科)
- 13 : 10 小児希少難病 (先天性アミノ酸代謝異常症等) に関わる研究
座長 高柳正樹 (千葉こども病院)
- 1 アミノ酸代謝 (尿素サイクル異常症) について
高柳正樹
 - 2 有機酸代謝について
大浦敏博
 - 3 アミノ酸の分析方法について
安東敏彦
 - 4 細胞移植の現状報告について
奥山虎之
 - 5 PKU について
新宅治夫
- 14 : 00 総合討論
依藤亨
呉繁夫
春名英典
- 14 : 30 先天代謝異常症におけるシトルリン治療
座長 中村公俊 (熊本大学)
- 1 OTC 欠損症、CPSI 欠損症、リジン尿性蛋白不耐症におけるシトルリン治療
中村公俊
 - 2 シトルリン治療の実際について
伊藤哲哉
- 14 : 50 総合討論
- 15 : 05 休憩 (15分)

15 : 20 有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の新規
治療法の確立と標準化研究

座長 重松陽介 (福井大学)
大浦敏博 (仙台市立病院)

- 1 多彩な合併症を発症した成人プロピオン酸血症の一例
大浦敏博
- 2 プロピオン酸血症に対する生体肝移植の中期経過
依藤 亨
- 3 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児のメチルマロン酸濃度
の推移の評価
重松陽介
- 4 先天性代謝疾患への肝移植における周術期管理における注意点：腎臓
伊藤秀一
- 5 生体肝移植後の術後感染管理
齋藤昭彦
- 6 代謝性疾患にたいする肝移植治療
笠原群生
- 7 尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝型糖原病の実態調査
中村公俊
- 8 先天代謝異常症生体肝移植の実態・意識調査について
堀川玲子

16 : 40 総合討論：生体肝移植に関する提言

17 : 30 事務連絡
閉会の辞

堀川玲子 (国立成育医療センター)

多彩な合併症を発症した成人プロピオン酸血症の一例

仙台市立病院小児科 大浦敏博

[はじめに]

プロピオン酸血症は乳児期早期に高度のアシドーシス、高アンモニア血症で発症することが多く、救命されても長期的予後は未だ不良である。現在保存的治療に加えて、新たな治療法として早期の肝移植が試みられている。肝移植により代謝性アシドーシス発作は軽減するとされるが、心臓、中枢神経系の予後は不明である。今回幼児期以降重篤なアシドーシス発作を認めず、20歳以降に拡張型心筋症、視神経萎縮、大脳基底核・白質病変を併発した症例を報告する。

[症例報告]

妊娠38週、3200gで出生の男児。日齢7に高アンモニア血症、代謝性アシドーシスで発症。交換輸血、腹膜透析、高カロリー輸液にて救命。その後低蛋白食事療法、特殊ミルク、ニトロメダゾール、カルニチン投与にて加療されていた。知能指数は60-70であった。

15歳の時にてんかん発作を認め抗けいれん剤開始。22歳より視力障害を訴えるようになり、視神経萎縮と診断、視力障害は進行性で1年の経過で全盲となる。23歳時に拡張型心筋症と診断され利尿剤、βブロッカーの投与を開始。さらに25歳になり突然歩行困難となりMRI検査施行したところ基底核、白質病変の拡大、進行が認められた。

[考察]

患者は幼児期以降、重篤な代謝性アシドーシス発作は認めず、コントロールは良好であった。しかし、心筋障害、中枢神経系の病変 (metabolic stroke) はアシドーシス発作とは無関係に進行するものと考えられる。肝移植後も体内のプロピオン酸代謝産物は正常化しないとされ、長期にわたる合併症の評価をする必要である。

プロピオン酸血症に対する生体肝移植の中期経過

京都大学医学部附属病院小児科 依藤 亨

京都大学では、1999年—2002年にかけて3例の重症プロピオン酸血症患者の生体肝移植を行い、7—10年間の経過観察が行えたので中間経過として報告する。患者はいずれも新生児期発症の本症で、厳重な食事管理・内服治療にも関わらず症状が安定しないため、1、2、5歳時に親をドナーとして生体肝移植を行った。移植肝はいずれも生着しており全身状態は良好である。いずれの症例も移植後アシドーシス発作の頻度は激減し、発育も改善したが、うち2例で1回ずつ移植後もアシドーシス発作を経験した。うち一例では発作後両側基底核の障害をきたし一過性の錐体外路症状を示したが、まもなく自然軽快した。また、移植後も血中プロピオニルカルニチン濃度、尿メチルクエン酸の排泄には大きな改善がなく、肝以外でのプロピオン酸代謝産物の産生が続いている。いずれも軽度発達遅滞をきたしているが、現時点で目立った心筋症、錐体外路症状はない。

生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児のメチルマロン酸濃度の推移の評価

福井大学医学部看護学科 重松陽介

国立成育医療センターで生体部分肝移植を受けた症例について、術前から術後1～4年の経過において、血中及び髄液中メチルマロン酸及びプロピオニルカルニチン濃度の推移を検討した。全ての症例で術前の血中・髄液中濃度は高く、重症例であると判断された。多くの症例で術直後の血中濃度は一時的に低下し、その後再度上昇するが、おそらくは緩和された蛋白制限によっても著しい高濃度にならないように維持されるものと判断された。ただし、髄液中MMA濃度は、多くの症例で減少傾向をみせず、更に増加するという結果であった。術後の蛋白制限によりQOLの改善が期待されるが、過度に蛋白制限を緩和することなく、栄養状態の評価し全身状態の観察を行いながら、中枢神経症状の顕在化や腎機能の評価を行っていけば、肝移植の効果を更に享受できるのではないかと考えられた。

先天性代謝疾患への肝移植における周術期管理における注意点：腎臓

国立成育医療センター 腎臓科 伊藤秀一

先天性代謝疾患への肝移植における周術期管理のガイドライン作成をふまえ、I.血液浄化療法、II. 移植術後の腎機能・腎合併症の長期フォローアップの必要性、III. 尿細管障害を伴う患児の術後管理の3項目に関してガイドラインの骨格となるべき項目について検討した。

尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症における術前・術後の急性発作時の血液浄化療法は、持続血液透析（CHD）を基本とすべきである。腹膜透析や交換輸血では不十分な事が多く、基本的には勧められない。さらに、一般的な急性腎不全に対する持続血液透析とは条件設定等が大きく異なる点に注意すべきである。至適な条件設定が速やかな高 NH₃ 血症と予後の改善につながる。今後、均てん化された治療を行う上で透析の条件設定を行う。

また、移植後はカルシニューリン阻害薬による腎障害の長期的フォローアップの必要性もある。さらにメチルマロン酸血症に関しては尿細管障害が合併するため、術前・術後の管理はさらに注意を要する。