

生体肝移植後の術後感染管理

国立成育医療センター 感染症科 齋藤昭彦

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

代謝性疾患に対する肝移植治療

国立成育医療センター 移植外科 笠原群生
同 内分泌代謝科 堀川玲子
同 腎臓科 伊藤秀一
同 感染症科 斎藤昭彦

はじめに) 代謝性疾患に対する肝移植は、その症例数の少なさから、移植適応・周術期管理において未だ基準を作成するに至っていない。

自験例) 2005年11月から2009年11月の4年で生体肝移植112例を実施した。代謝性疾患は25例で有機酸代謝異常11例(Methylmalonic academia(MMA)10例、Propionic academia(PA)1例)、尿素サイクル異常症8例(Ornithin transcarbamylase deficiency(OTCD)4例、Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D)4例)、糖原病(GSD)1b 4例、Wilson病2例に肝移植を適応した。頻回のMetabolic decompensation,著しいQOLの低下、易感染性、および非代償性肝硬変を肝移植適応とした。移植時年齢は4か月から10歳8か月であった。

結果) 急性拒絶反応にひき続くAcidosis発作、感染症でMMA1例を失った。患者・移植グラフト生存率は95.8%であった。

考察及び意見)

ドナー評価

代謝性疾患では遺伝性疾患が多く、保因者ドナーの可能性はある。各疾患で遺伝診療科による、カウンセリング・将来的発病の可能性についての説明等、ガイドライン作成が望まれる。

内科管理

代謝疾患が疑われた場合に、基本的データ・病歴(ドナ既往歴・体格・血液型)を含めた、全国標準の患者紹介シートを作成していただきたい。これを点数化し、どの治療を選択すべきか指針をいただきたい。

摘出肝を用いた細胞バンク・合併症としての脂肪肝・NASH 進展機序の解明

国立成育医療センター研究所生殖医療研究部 梅澤明弘

【今年度の活動報告】

国立成育医療センターにてインフォームドコンセントが得られた余剰肝から効率よく正常な機能を保持した肝細胞を分離、培養、凍結保存する方法の開発と、その方法で得られた肝細胞と培養肝細胞の *in vitro*、および免疫不全マウスを用いた *in vivo* における特性解析を試みた。

肝移植の際に生じた余剰肝 7 例の供与を受けた。詳細は以下の通りである。メチルマロン酸血症 (MMA) のレシピエント肝 ; 1 例、CPS1 欠損症のレシピエント肝 ; 1 例、先天性門脈閉鎖症のレシピエント肝 ; 1 例、胆道閉鎖症のレシピエント肝 ; 3 例、胆道閉鎖症のドナー肝 (正常肝) ; 1 例。以上、7 例の肝組織より 7 株の肝細胞の分離に成功した。また、得られた 7 例の肝細胞を培養下で増殖させることにも成功した。

初代培養肝細胞の *in vitro* における特性解析の一環として、肝細胞特異的遺伝子のプライマーセットを用いて PCR 反応を行った結果、初代培養肝細胞において正常肝細胞特異的遺伝子の発現が確認できた。

また、*in vivo* における特性解析として、前述の初代培養肝細胞を免疫不全マウス (NOG マウス ; NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ ^{null}) の大腿四頭筋に移植した。その結果、移植後 4 週間目に摘出した大腿四頭筋において、抗ヒトアルブミン抗体陽性、抗ヒト肝細胞抗体 (CK8/18) 陽性、抗ヒトビメンチン抗体陽性を示す細胞を検出することにも成功した。

尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝型糖原病の実態調査

熊本大学小児科 中村公俊

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の患者は全国の先天代謝異常症を専門とする医師が診断・治療し、治療困難例は肝臓移植治療の対象となる。その一部においてはカルニチン製剤やシトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなど新たに試みられている先進的治療法の有用性が明らかになってきている。しかし、これらの疾患の包括的な治療指針は明確にされていない。そのため、本研究において、全国の小児科を中心とした診療施設や、日本先天代謝異常学会を通じて、これらの疾患の診断と治療、肝臓移植の状況などについて調査した。調査は各診療施設における症例数の把握のための一次調査と、その臨床症状や診断、治療の実態把握のための二次調査とに分けて行った。それぞれの疾患群について患者実態調査を行い、有機酸代謝異常症 100 例、尿素サイクル異常症 124 例、肝型糖原病 123 例について回答を得た。疾患群の中では、有機酸代謝異常症ではメチルマロン酸血症 B12 反応型 19 例、B12 不応型 32 例、プロピオン酸血症 24 例、尿素サイクル異常症では OTC 欠損症 78 例、CPS1 欠損症 11 例、古典型シトルリン血症 18 例、また、肝型糖原病では Ia 型 58 例、Ib 型 11 例、VIII 型 33 例など、各疾患、病型の実態を把握するために十分な症例数が得られた。これらの症例を解析することにより、各診療施設において診断可能な時期や特徴的な臨床症状、治療法の選択などが明らかになった。

先天代謝異常症生体肝移植の実態・意識調査について

国立成育医療センター内分泌代謝科 堀川玲子

重症先天代謝異常症において、代謝発作は致命的となり得、救命できても神経学的後遺症を残すことも少なくない。内科的治療で治癒は期待できず、多くの疾患で厳密な食事療法が必須であり、患者及び家族の QOL は不良で、食事療法による脂肪肝や肝線維化が生じるジレンマを有する。このため、根本的な治癒が見込まれる治療法が模索されてきた。近年本邦では、有機酸代謝異常症であるメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、及び尿素サイクル異常症と肝型糖原病（Ib 型）等に対し生体肝移植が施行され成果を上げているが、その実態は把握されておらず、適応判定基準も標準化されていない。そのため、実態調査に基づき標準化された適応判定基準の設定は急務である。

そこで、内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり、外科的治療法の対象となる先天代謝異常症（尿素サイクル異常症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、肝型糖原病、いずれも重症型）に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療（生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む）の適応基準、周術期診療指針を作成する目的で、本邦における先天代謝異常症生体肝移植の実態調査、意識調査を行った。

1) 実態調査

回答 41 診療科 症例なしの回答 15 診療科 実施経験診療科 26
診療科
実施経験施設 11 施設
症例数 70 例 うち重複症例数 9 例 実質実施症例数 61 例
移植年齢 4m～43 y
疾患 UCD 21 例 MMA/PA 18 例 GSD11 例 その他 11 例
転帰 死亡例 5 例
QOL 1 例のみ悪化。他は改善（本人）

2) 意識調査

回答 71 回答

平成 21 年度

Ⅱ 分担研究報告書

有機酸代謝異常症(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(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究
実態調査・適応判定・周術期管理の診療指針作成に関する研究

研究代表者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科医長

研究要旨

内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり外科的治療法の対象となる先天代謝異常症のうち、本邦で生体肝移植治療実績のある有機酸代謝異常症(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(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療(生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む)の適応基準の提言原案を作成した。

先天代謝異常症における生体肝移植は、従来の内科的治療で得られなかった予後の改善や QOL の向上が得られた。一方で疾患や個別の要件による移植医療の選択の重要性も示され、さらに長期予後や合併症の進展については注意深い検討が必要である。

共同研究者

内木 康博 (国立成育医療センター内分泌代謝科)

吉井 啓介 (国立成育医療センター内分泌代謝科)

A. 研究目的

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、重症型では致死的となりうる代謝発作を来す疾患群である。いずれの疾患も内科的治療で治癒は図れず、多くの疾患で厳密な食事療法が必須で、患者及び家族の QOL は不良であり、食事療法による脂肪肝や肝線維化が生じるジレンマを有する。近年一部の先天代謝異常症で、新規外科的治療として肝移植(本邦では生体肝移植)が施行され、生命予後の著しい改善が見られるようになり、身体的・神経学的予後の改善も期待されるようになった。一方で移植治療実態は十分に把握されておらず、治療法としては未だ確立していない。

そこで本研究は、先天代謝異常症の新規外科的治療法を確立することで患者の生命予後や QOL 改善を図ることを目的とし、内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり外科的治療法の対象となる先天代謝異常症のうち、本邦で生体

肝移植治療実績のある有機酸代謝異常症(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(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療(生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む)の実績と比較してその優位性の判定をおこない、適応基準の作成について検討した。また、生体肝移植の予後に重要な周術期管理について、診療指針を作成した。

B. 研究方法

本研究では、現在本邦で生体肝移植が多く行われている以下の疾患を対象とした。

- 有機酸代謝異常症(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(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)
- 肝型糖原病

疾病・肝移植実態調査、意識調査について、研究班全員で調査票作成を行い、事務局・解析を堀川・中村が担当した。

疫学指針に則った調査票を作成し、当該疾患について症例数、発症時期、発症年齢、診断方法、重症度、内科的治療内容、栄養摂取の評価、合併症の有

無、予後の判定方法、食事療法を調査した。生体肝移植施行例については、移植の適応基準、周術期管理の問題点、予後を調査し、その実態を把握した。

【調査の概要】

一次調査：有病者数全国疫学調査。

二次調査：一次調査で症例有りの施設に対し、以下の二次調査を実施。

- I. 対象疾患症例の実態調査：発症年齢、診断の根拠、臨床症状、治療、予後、医療環境、QOL等)
- II. 対象疾患症例の生体肝移植実態調査（移植前・後の臨床所見、治療、QOL等）
- III. 先天代謝性疾患の（生体）肝移植の適応に関する関連分野の医療従事者の意識調査

【調査対象】

全国のベッド数 300 床以上の医療機関（病院、全医療機関付属病院、小児専門病院）の小児科、内分泌代謝科、新生児科、遺伝科、神経科、肝移植施行施設の外科（計 1014 診療科）

【対象症例】

1999 年 1 月 1 日～2008 年 12 月 31 日に各診療科を受診した、対象疾患症例。

【方法】

調査期間一次調査 2009 年 5 月 16 日～6 月 3 日

二次調査 2009 年 9 月 5 日～9 月末日

依頼文及び調査票を調査対象となる診療科に送付、疫学調査事務局（国立成育医療センター内分泌代謝科、熊本大学小児科）へ返信し疫学調査事務局において集計

（倫理面への配慮）

本研究の疾患実態調査は、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、以下「疫学倫理指針」という）を遵守して実施した。本調査の対象には、多施設で診療・診断を受けている例、死亡例が含まれるため、インフォームドコンセントの取得は困難であり、本調査は匿名化された既存資料のみを用いる観察研究であることから、疫学倫理指針『第 3 の 1（2）②既存資料等のみを用いる観察研究の場合』に基づき対象症例からの同意の取得は省略し（同項に基づく

情報公開については、「7. 本研究に関する情報公開」参照）、同指針『第 4 の 3（1）研究実施に当たっての措置』に基づき、主任研究者が所属機関外の者から既存資料等の提供を受けて研究を実施することについて国立成育医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

【調査対象疾患症例の回答数】

一次調査：642 診療科より回答（回収率 66.1%）。

対象症例有り 206 診療科。

有機酸血症 196 例、尿素サイクル異常症 240 例、肝型糖原病 164 例

二次調査：

I. 対象疾患実態調査

有機酸代謝異常症 100 例（メチルマロン酸血症 B12 反応型 19 例、B12 不応型 32 例、プロピオン酸血症 24 例）、尿素サイクル異常症 124 例（OTC 欠損症 78 例、CPS1 欠損症 11 例、古典型シトルリン血症 18 例）、肝型糖原病 123 例（Ia 型 58 例、Ib 型 11 例、VIII 型 33 例）について回答を得た（回収率 57.8%）。

II. 対象疾患の生体肝移植実態調査

患者経験施設 27 施設、生体肝移植施行施設 15 施設、生体肝移植施行例 77 例について回答を得た。77 例の内訳は、尿素サイクル異常症（UCD）37 例、肝型糖原病（GSD）12 例、有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症（MMA）・プロピオン酸血症（PA））23 例、その他 5 例であった。疾患の詳細を表 1 に示す。

III. 先天代謝異常症生体肝移植に関する意識調査

先天代謝異常学会評議員および症例経験施設担当医 78 名から回答を得た。

【調査結果】

生体肝移植の実態

1) 生体肝移植対象症例の背景

早期発症の重症型である。

代謝不全発作が頻回で入院頻度が高い。

経管栄養・頻回栄養など煩雑な食事療法が必要であ

る（UCD11/21、GSD4/8、MMA/PA15/18）。
移植前1年間に（血液）透析施行が必要な代謝不全を経験している（UCD 8/21、MMA/PA 7/18）。

2) 移植前臨床所見（図1）

消化器症状（嘔吐、食欲不振、等）、代謝不全発作を2/3の症例に認め、成長障害、けいれんや発達遅滞など神経学的障害を1/3の症例で認めた。神経学的障害と重篤な消化器症状が患者・家族のQOLを著しく障害し、生体肝移植を受けるに至った要因であった。

3) 移植年齢（図2）

生体肝移植を受けた年齢は、疾患ごとに特徴的分布を示した。UCDでは2歳までの低年齢で移植を受けており、一方MMA/PAは10歳までの幼児・学童期に分布を示した。

4) 移植後臨床所見

移植後、代謝不全や入院回数は消失ないし激減した。QOLを障害していた消化器症状・低血糖はほぼ全例で消失した。一方成長障害・発達障害は悪化は阻止可能であったが、改善は約60%の症例で認められたものの40%は不変であった。

腎機能不良例は4例で改善を見たが2例で不変ないし進行を認めた。

栄養摂取は全例で経口摂取可能となり、MMA/PAでは全例経管栄養からの離脱が可能であった。UCDで神経学的所見が比較的重篤な症例では経管栄養離脱はできていないものもあるが経口摂取が徐々に進行していた。

頭部MEI・CTで異常所見不変ないし出現は5例に認めた。

5) QOL, 生命予後

医療者からみた患者・家族のQOLは生存例全例で著明に改善していた。

死亡例は5例有り、いずれも周術期の脂肪であった。死因は移植肝不全3例、出血傾向（DIC）1例、腎不全・敗血症1例であった。

（生体）肝移植に対する意識調査

1) 調査対象疾患が移植適応であるか（図3）。

適応・非適応の判断ができない、わからない、と

いう回答がいずれの疾患でもみられた。その理由は、経験がない、代謝性疾患に生体肝移植治療が選択肢としてあること自体を知らなかった、というものであった。UCDについては、適応との回答が非適応に比し多数を占めたが、GSD（特に1a）は非適応との回答が他疾患に比し多かった。

2) （生体）肝移植の適応について（図4）

外科的治療法の適応を判断する上で何を基準とするかについて質問した。コンセンサスが得られている項目は、重症度、疾患予後であった。これは個別の場合と疾患の一般的に知られている予後の双方を考慮することを想定している。最も問題となるのは適応判定に神経学的所見をどの程度反映させるかということであるが、調査の結果、「神経学的所見があっても適応を考慮する」ではあるが、「神経学的予後不良の場合は適応なし」という判断が半数弱に認められた。「神経学的予後は判断の基準としない」はほとんど選択されなかった。

3) 先天代謝異常症の生体肝移植治療についての提言（案）

対象疾患：

尿素サイクル異常症（OTC欠損症、CPS1欠損症）の早期発症重症例は積極的適応有り。有機酸代謝異常症（MMA, PA）、肝型糖原病（GSD1a, GSD1b）は相対的適応と考える。その他、先天代謝異常症において、代謝の場が主として肝臓に局限されている疾患。

対象症例：

内科治療の有効性に限界があり重症代謝不全を繰り返している症例。生体肝移植による症状や生命予後の改善が期待できる者。重度の合併症のある例は適応の留保も必要。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。

生体肝移植治療の従来治療に対する優位性について：

生体肝移植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。

移植成功例では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。

D. 考察

生体肝移植施行例の実態調査では、国内移植例の80%近くが網羅され、移植前の臨床所見、患者と家族のQOL、肝移植後の改善の詳細が明らかとなり、先天代謝異常症における生体肝移植が有用な治療法であることが示されるとともに、術後の疾患特異的合併症（有機酸血症における腎障害等）や長期フォローアップにおける問題点（免疫抑制剤による合併症など）の整理も可能であった。特に代謝の場が全身である疾患と肝に限局される疾患では、適応判断の基準が異なり、前者ではより個別の症例の状況に即した判断が必要と考えられた。

先天代謝異常症の肝移植治療についての意識調査では、肝移植治療の認識が予想以上に低く、適応基準合意形成確立を目指す上で啓発活動が必要ながことが判明した。よって、本研究の目的である外科的治療法の適応基準は、「指針」ではなく「提言」とすることとし、「尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、肝型糖原病における肝移植治療指針の作成」堀川玲子、他 第51回日本先天代謝異常学会（東京、2009年11月5日）にて中間集計による暫定的提言を発表、生体肝移植治療の周知を図った。

難病を患う患者にとって、新規外科的治療法の有効性、問題点が明らかとなり、適切な治療選択による生命予後、神経学的改善がもたらされることは、患者と家族のQOLの著明な改善を意味し、医療福祉においても、医療経済上も有益であると考えられた。

先天代謝異常症の生体肝移植治療の多数例がまとまった報告は国際的にも少なく、移植後の中・長期予後や新規合併症の詳細な検討についてはこれまでに報告がない。今後は移植前後の生化学的変化や摘出肝組織の分子生物学的変化の機序検討も含め、長期予後の検討を進めていく必要がある。

E. 結論

先天代謝異常症における生体肝移植は、従来の内科的治療で得られなかった予後の改善やQOLの向上が得られた。一方で疾患や個別の要件による移植医療の

選択の重要性も示され、さらに長期予後や合併症の進展については注意深い検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide range of biotin (Vitamin H) content in foodstuffs and powdered milks as assessed by high-performance affinity chromatography. *Clin Pediatr Endocrinol* 18(1): 41-49, 2009
2. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl.* 15(12): 1867-71, 2009.
3. Matsumoto H, Kajiwara S, Ogura Y, Asano T, Horikawa R, Nonoyama S. A case of glycogen storage disease type Ib presenting with prolonged neonatal hypoglycaemia and minimal metabolic abnormalities. *Acta Paediatr.* Oct 19. [Epub] 2009
4. Sato S, Kasahara M, Fukuda A, Mizuguchi K, Nakagawa S, Muguruma T, Saito O, Karaki C, Nakagawa A, Yoshii K, Horikawa R. Liver transplantation in a patient with propionic acidemia requiring extra corporeal membrane oxygenation during severe metabolic decompensation. *Pediatr Transplant.* 13(6):790-3,2009.

2. 学会発表

1. 早期に生体肝移植を施行した carbamoyl phosphate synthetase I 欠損症の2例 吉井啓介, 阿部清美, 綾部匡之, 磯島豪, 内木康博, 堀川玲

子, 佐々木一成, 重田孝信, 福田晃也, 笠原群生
第144回日本小児科学会（奈良, 2009年4月18日）栄養状態改善により腎機能回復を認め、生体肝移植術を施行しえた OTC 欠損症の新生児発症 1 男児例 野田雅裕, 吉井啓介, 阿部清美, 内木康博, 堀川玲子 第51回日本先天代謝異常学会（東京, 2009年11月5日）

2. 尿素サイクル異常 6 例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験 阿部清美, 吉井啓介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 笠原群生 第51回日本先天代謝異常学会（東京, 2009年11月5日）

3. 尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、肝型糖原病における肝移植治療指針の作成 堀川玲子, 中村公俊, 大浦敏博, 重松陽介, 依藤亨, 笠原群生, 伊藤秀一, 斉藤昭彦, 遠藤文彦 第51回日本先天代謝異常学会（東京, 2009年11月5日）

4. β ケトチオラーゼ欠損症の分子病態: Exonic Splicing Enhancer 変異の解析 深尾俊幸, 堀川玲子, 内木康博, 田中藤樹, 近藤直実 第51回日本先天代謝異常学会（東京, 2009年11月5日）

図1 移植前臨床所見

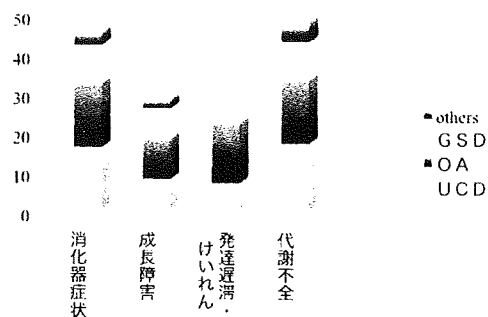
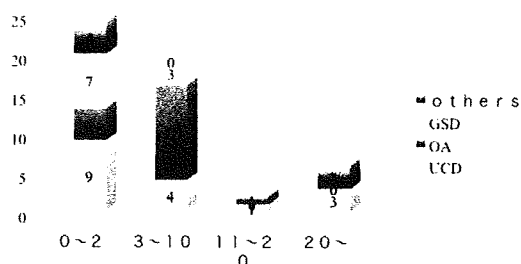


図2 移植年齢分布



H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

図3 生体肝移植に関する意識調査：適応疾患(回答数:78)

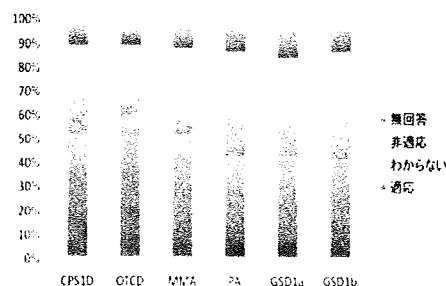
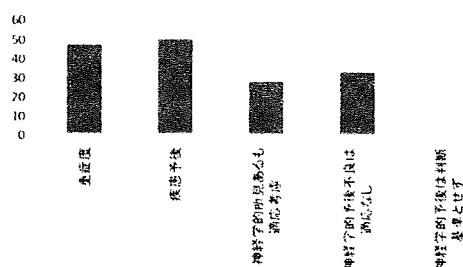


表1 肝移植実態調査

・ 先天代謝異常症生体肝移植施行施設：15 (/27) 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 OTC: 26例 アルギニン血症：1例 アルギニノコハク酸血症：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
有機酸代謝異常症：23例 MMA: 16例 PA: 7例	その他：5例 ウィルソン病：4例 高チロシン血症：1例

図4 適応基準



代謝性疾患に対する肝移植治療

分担研究者 笠原群生 国立成育医療センター 移植外科

研究要旨

代謝性疾患に対する肝移植は、その症例数の少なさから、移植適応・周術期管理において未だ基準を作成するに至っていない。本研究では小児代謝性疾患に対する肝移植適応・治療指針を作成することを目的とした。2005年11月から2009年11月の4年で生体肝移植112例を実施した。代謝性疾患は25例で有機酸代謝異常11例（Methylmalonic acidemia(MMA)10例、Propionic acidemia(PA)1例）、尿素サイクル異常症8例（Ornithin transcarbamylase deficiency(OTCD)4例、Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D)4例）、糖原病(GSD)1b 4例、Wilson病2例に肝移植を適応した。頻回のMetabolic decompensation, 著しいQOLの低下、易感染性、および非代償性肝硬変を肝移植適応とした。移植時年齢は4か月から10歳8か月であった。急性拒絶反応にひき続くAcidosis発作、感染症でMMA1例を失った。代謝性肝疾患に対する生体肝移植の患者・移植グラフト生存率は95.8%であった。

A. 研究目的

代謝性疾患に対する肝移植は、その症例数の少なさから、移植適応・周術期管理において未だ基準を作成するに至っていない。本研究では小児代謝性疾患に対する肝移植適応・治療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2005年11月から2009年11月の4年で生体肝移植112例を実施した。代謝性疾患は25例で有機酸代謝異常11例（Methylmalonic acidemia(MMA)10例、Propionic acidemia(PA)1例）、尿素サイクル異常症8例、Ornithin transcarbamylase deficiency (OTCD)4例、Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D)4例）、糖原病(GSD)1b 4例、Wilson病2例に肝移植を適応した。頻回のMetabolic decompensation, 著しいQOLの低下、易感染性、および非代償性肝硬変を肝移植適応とした。移植時年齢は4か月から10歳8か月であった。

C. 研究結果

急性拒絶反応にひき続くAcidosis発作、感染症でMMA1例を失った。患者・移植グラフト生存率は95.8%であった。

D. 考察

1. ドナー評価

代謝性疾患では遺伝性疾患が多く、保因者ドナーの可能性がある。各疾患で遺伝診療科による、カウンセリング・将来的発病の可能性についての説明等、ガイドライン作成が望まれた。

2. 内科管理

代謝疾患が疑われた場合に、基本的データ・病歴（ドナ既往歴・体格・血液型）を含めた、患者データベースを作成すべきであった。

A. 尿素サイクル異常症：内科的治療で高アンモニア血症の発作がコントロールできない症例には、早期に移植を考慮すべきと考えられた。不安定な代謝コントロールにより移植時期を延ばすことが、発作に伴う患者の発達遅延につながる可能性があるからである。手術成績が安定した現在、肝移植により完治可能であ

り良好な QOL が得られる。当院で肝移植を行った尿素サイクル異常症の年齢は 9.7 ± 9.6 カ月（4 か月～2 歳 9 カ月）、体重 8.3 ± 2.1 kg ($6.1 \sim 13.0$ kg) と非常に小さい症例が多かった。比較的早期の肝移植適応にも関わらず、当院での OTCD 男児 3 例、CPS1D 3 例においては、頻回の高アンモニア血症発作によると思われる発達遅延を認めた。肝移植後は食事制限なく、健常児と同様の食生活を送りながら通学可能であることは、家族の QOL を著しく向上する。内科的治療でどこまで経過観察すべきなのか、どうなったら肝移植を考慮すべきなのか、肝移植の適応基準・指針作成が必要である。

B. 糖原病 1b 4 例に肝移植を適応した。当院で肝移植を行った症例の年齢は 3.6 ± 2.1 歳（1 歳 1 か月～8 歳 4 カ月）であった。一般的に糖原病の肝移植適応は、血糖コントロール不良、成長・発達遅延、肝腫瘍と報告されている。自験例ではこの他に、好中球減少に伴う易感染性を認め、Granulocyte stimulating factor (G-CSF) 使用にも関わらず、頻回の上気道感染等を認め長期入院管理を要した。4 例では肝移植後に血糖値ばかりでなく、好中球数も改善を認め G-CSF 使用なく、易感染性も改善した。glucose-6-phosphate-catalytic subunit3 関与の可能性があり、解析中である。

C. 有機酸代謝異常に対する肝移植も、その自然予後の悪さから積極的に肝移植の適応としている。移植後も原疾患に対する内科治療を継続する必要がある、短期予後は満足すべきものだが、長期予後に関しては未だ結論を得ていない。PA では肝移植後に重篤な心機能障害を認めておらず、良好な QOL で経過観察している（PA の心筋障害は発作に伴うものである可能性が高いのではないか）。MMA に対する肝移植は、術後アシドーシス発作の頻度が減り、嘔吐がなくなり経口摂取ができるようになる利点があるが、肝移植後に腎障害を 30%に、痙攣を 30%に認めており、その適応は慎重を期すべきである。当院では堀川先生と相談して免疫抑制治療も行っているが、MMA 児では術後 CMV に代表されるウィルス感染症が多く、Host の易感染性はもちろんだが通常疾患よりも low dose immunosuppression で管理できる可能性がある。今後、

• Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, Fukuda A,

成長発達・腎障害・神経障害の長期経過報告をすべきである。また術後蛋白制限解除（脳死移植では多くが全く解除されている）についても、指針が必要である。

D. Wilson 病等の自己肝臓に肝硬変を有する代謝性疾患では、肝予備能を考慮し移植時期を決定している。すべて内科治療で管理できるとの意見があるが、非代償性肝硬変の場合は、内科管理を行いながら時期を逸せず移植施設に相談をいただきたい。

3. 外科管理

当院では最小 2500 g 体重で肝移植可能であるが、手術手技の煩雑さから（移植肝臓が体に入らない、血管が細すぎ吻合困難）可能であれば 6 kg 以上の体重があるほうが好ましい。

代謝性疾患に対する生体肝移植は、術後 QOL 改善を認め、適応を厳格にすれば有効な治療であると考えられ、今後、適応基準の明文化を試みたい。

E. 結論

代謝性疾患に対する生体肝移植は、術後 QOL 改善を認め、適応を厳格にすれば有効な治療であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type 1b. *Liver Transpl.* 15(12), 1867-71:2009
- Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, Sato S, Koda F, Nakagawa A. Epstein-Barrvirus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: A case report. *Liver Transpl.* 15(4), 446-448:2009
- Sasaki K, Arai K, Nakagawa A, Nakagawa S,

- Kobayashi K, Soneda S, Kitagawa H. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant* 3, 52-55:2009
- Hayashi T, Kato H, Kaneko M, Kasahara M. Management of Arterial Hypertension Occurring Early After Living Donor Liver Transplantation in Children: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Pediatr Cardiol* 30(8), 1161-5:2009
 - Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Tanaka H, Matsuno N. Feasibility of using the graft's umbilical vein as a patch graft for hepatic vein reconstruction in pediatric living donor liver transplantation. *Transpl Int.* (Epub ahead of print)
 - Kasahara M, Nakagawa A, Sakamoto S, Tanaka H, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Matsui A. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein with situs inversus. *Liver Transpl* 15(12), 1867-71:2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Table 1. Living donor liver transplantation for glycogen storage type 1b

Case	Age	Sex	Height/ Weight (SD)	Mutation	Donor	Blood type combination	Graft type	Complication
1	8y4m	F	115.2cm (-2.2)/ 26.3kg (-0.1)		W118R	Father	Identical	LLS* Biliary stricture
2	3y6m	F	94.1cm (-0.4)/ 16.2kg (+1.2)		W118R	Father	Identical	LLS* none
3	3y11m	F	95.2cm (-0.9)/ 16.9kg (+0.9)		W118R	Father	Incompatible	LLS* Tacrolimus encephalopathy
4	1y1m	M	71.2cm (-2.4)/10.1kg (-0.2)		SLC37A4	Mother	Incompatible	LLS* none

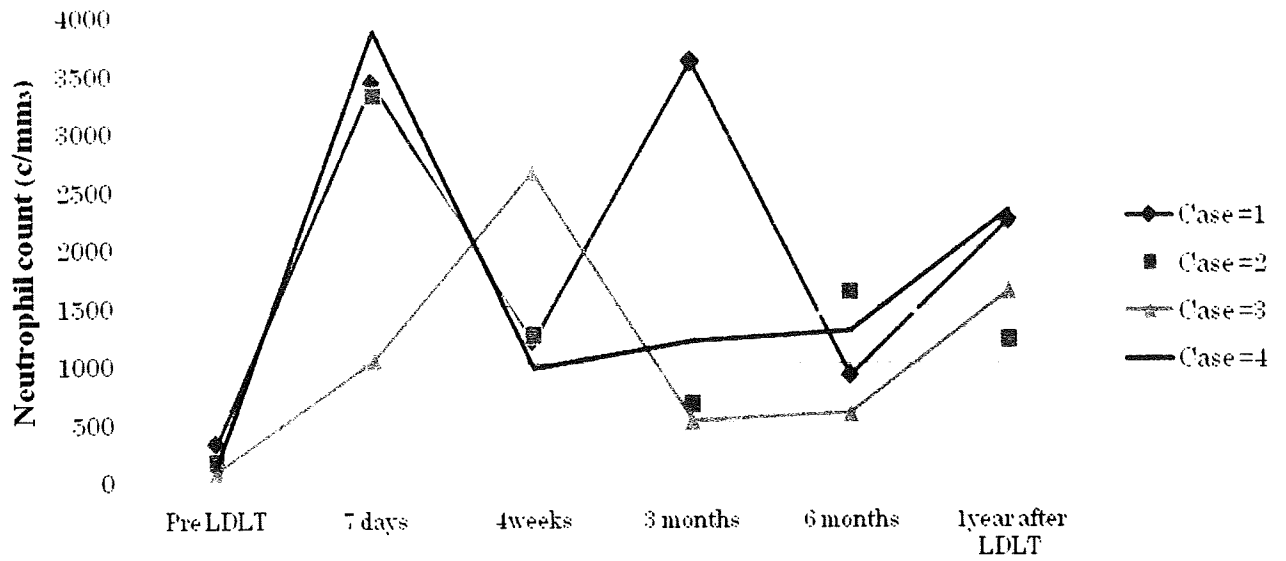
*LLS: left lateral segment,

Table 2. Laboratory data before and after liver transplantation

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Reference range
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
Neutrophil count (c/mm ³)	329	640	170	1095	86	880	138	1289	1500~5000
		On G-CSF	off G-CSF	On G-CSF	off G-CSF	On G-CSF	off G-CSF	On G-CSF	off G-CSF
Platelet count (10 ⁴ /μL)	66.3	20.0	61.0	44.2	73.1	40.8	56.2	42.3	15.0~35.0
ALT* (IU/L)	21	21	26	10	16	25	31	14	4~24
Glucose (mg/dl)	81	100	93	102	66	110	91	89	70~109
Total protein (g/dl)	8.4	7.1	8.0	7.0	7.3	6.4	7.4	6.1	6.4~8.1
Uric acid (mg/dl)	5.7	2.7	5.8	3.2	5.8	3.5	11.8	3.8	2.3~5.7
Triglycerides (mg/dl)	275	150	697	159	97	132	676	66	30~218
Cholesterol (mg/dl)	212	155	192	150	136	138	179	115	111~222
Lactate (mmol/l)	6.90	1.00	5.70	0.70	2.70	0.90	6.00	0.80	0.44~1.78

*ALT: alanine aminotransferase,

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書



分担研究課題

生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部教授）

研究要旨

生体肝移植の適応判定における重症度評価や周術期管理のための検査項目を検討する目的で、9例の肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の体液中の異常代謝産物濃度を測定したところ、全て重症例としての特徴を示した。術前の嚴重な蛋白制限下での血中メチルマロン酸濃度に比べ、食事制限が緩和された術後の濃度は劇的に減少することはなかった。髄液中メチルマロン酸濃度は、術後も低下することなく上昇する例も見られた。メチルマロン酸の中樞神経毒性については不明の点が多いが、術後には一般状態や成長の改善が見られているので、臨床症状の変化と共に体液中のメチルマロン酸濃度をモニターしていく必要がある。一方、血中プロピオニルカルニチン濃度も、血中メチルマロン酸濃度同様、術後に明らかに減少することはなかったが、食事制限緩和下でのミトコンドリア内プロピオニル CoA 濃度を反映すると考えられるので、十分なカルニチン投与下でのモニターが重要と考えられた。

A. 研究目的

メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症の生体肝移植の適応を判断する上で、この2疾患の臨床型には最軽症型から最重症型まで極めて大きな幅があるので、重症度の評価が重要である。この評価項目として、代謝性アシドーシス発作の持続や頻度といった一般臨床症状とともに、残存酵素活性や遺伝子変異が挙げられるが、一方代謝動態の評価として、関連異常代謝産物の体液濃度も検討すべきと考えられる。今回は、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(MMA)を中心とした疾病関連代謝産物の体液濃度を測定し、その意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、成育医療センターで部分生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児 9 例である。これらの患児について、術前・術後の体液(血清・尿・髄液)を採取し、凍結保存した。

分析代謝産物は、MMA、遊離カルニチン・プロピオニルカルニチン(C3)を含むアシルカルニチンである。尿については、一斉有機酸分析によりメチルマロン酸とメチルクエン酸を測定した。体液中メチルマロン酸定

量には、体液を d₃-MMA 6ng を含む 95%メタノール液で除蛋白処理した。遠沈上清を窒素気流下で乾涸し、MTBSTFA を加えて tBTMS 化し、既報のグルタル酸分析法に準じてガスクロマト質量分析(SIM-GC/MS)した。体液中アシルカルニチン定量には、安定同位体標識アシルカルニチンを含む 98%メタノール液で除蛋白し、そのままタンデム質量分析(MS/MS)を行った。血中 C3 濃度の補正值は、

$$60x(\text{C3 濃度})/(\text{遊離カルニチン濃度})$$

により算出した。

C. 研究結果

図1に血中・髄液中の MMA 濃度の経時変化を示した。術前は嚴重な蛋白制限療法を受けた状態であり、また初期の手術例では血液透析により血中 MMA 濃度が低下させられていた。このような条件下で、髄液中の MMA 濃度は血中濃度と比べ高値を示していた。術後の血中 MMA 濃度については、全身状態が悪く数ヶ月後に死亡した例で術直後より上昇が見られたが、その他の症例では食事療法の緩和と共に上昇する傾向が見られたが、術前の嚴重な蛋白制限下での濃度と比べて、それと同等か低い濃度で推移していた。一方、髄液中濃度は症例によりばらつきはあるものの、低下傾向を見せず、更に上昇する例も見られた。

図2に血中 C3 濃度及び遊離カルニチン濃度による補正值の経時変化を示した。術前、多くの例でカルニチンが投与されており、実測 C3 値は高い値であったが、補正值はそれらより低い値であった。術後の C3 濃度は、カルニチンの投与量が様々であり、大きく変動していたが、MMA 濃度と同様、術前の嚴重な蛋白制限下での濃度と比べて、それと同等か低い濃度で推移していた。

D. 考察

メチルマロン酸血症の病態代謝は肝のみでなく、全身のあらゆる臓器において見られる。特に、腎や筋での異常代謝の占める割合は少なくない。このため、肝移植を受けた後も、これらの臓器由来の異常代謝産物が血中に循環し、食事療法なしでは異常代謝産物が著減することはない状況が確認された。

しかしながら、重症型メチルマロン酸血症においては厳格な蛋白制限を主体とする食事療法が必須であり、日常生活上で極めて制約が多く、また栄養学的にも問題が多いため成長障害や発達障害の原因となり、生命予後・神経学的予後決定の重大因子となっている。

肝移植後の患児は、上記の食事制限が緩和されると成長発達が改善されることが観察されている。また、移植を行っていない患児においても、蛋白欠乏状態にならないように食事制限を緩和し、飢餓防止とカルニチン治療を重視する治療プロトコルも提唱されている。このようなことから、肝移植の効果は、良好な成長発達を図る上での栄養学的管理の向上と生活の質の改善にあると考えられ、実際、移植後の食事制限の緩和によっても血中異常代謝産物濃度は低減傾向にある例が見られた。ただし、髄液中の MMA 濃度は低下せず、上昇する症例も見られたことから、中枢神経系での病態代謝の細胞毒性に関しての検討が必要であり、ある程度の蛋白制限は移植後も続ける必要があると考えられた。

メチルマロン酸血症では腎障害の発症が避けられない点も考慮すべき点である。移植に伴う免疫抑制療法によっても腎障害を来すことがあり、長い経過において腎移植を必要とすることがある。メチルマロン酸血症患

児の成長発達を改善する目的からは、早期の肝移植が望ましいが、食事療法の緩和や免疫抑制剤使用が腎機能に与える影響については未だ情報に乏しい。尿中 MMA 排泄量がその指標となる可能性があり、そのモニターが必要であると考えられる。

カルニチン療法については、メチルマロン酸血症の病態代謝において一定の役割を担いうと考えられる。即ち、ミトコンドリアに細胞毒性のあるプロピオニル CoA などが蓄積し、CoA 欠乏によるエネルギー代謝障害を来している状況を、プロピオニルカルニチンの生成により改善すると考えられる。このことは、結果としてメチルマロニル CoA と MMA の産生を低減し、腎障害の軽減に貢献する可能性もある。少なくともプロピオニルカルニチンはプロピオニル CoA の蓄積状況を反映しているので、十分なカルニチン投与を行い、血中アシルカルニチンをモニターすることが治療の評価においても重要と考えられた。

E. 結論

メチルマロン酸血症患児の肝移植前後の異常代謝産物をモニターすることにより、QOL と成長発達における食事療法緩和の効果と影響を評価できる可能性がある。また異常代謝産物の体液中濃度は重症度の判定にも利用できるが、中枢神経系に対する異常代謝産物の影響については更に検討する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

堀川玲子, 中村公俊, 大浦敏博, 重松陽介, 依藤亨, 笠原群生, 伊藤秀一, 斉藤昭彦, 遠藤文彦: 尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、肝型糖原病における肝移植治療指針の作成. 第 51 回日本先天代謝異常学会, 2009, 11. 東京. 日本先天代謝異常学会雑誌. 25(2);92, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録 なし

図1 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の体液中 MMA 濃度の変化

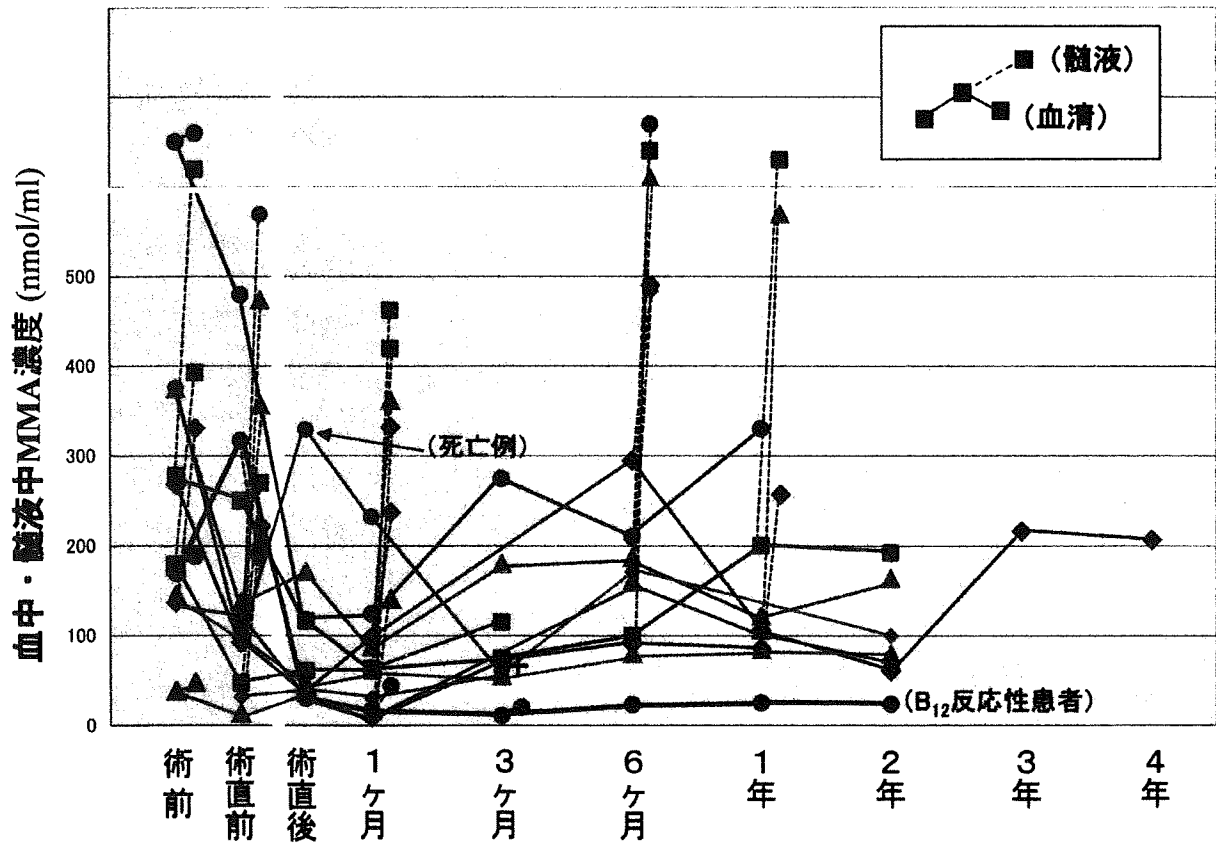


図2 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の体液中 C3 濃度の変化

