

201024148A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 23（2011）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 23（2011）年 3 月

目次

I 総括研究報告

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	1
国立成育医療研究センター内科系専門診療部内分泌代謝科	堀川玲子
（資料）代謝性疾患三班合同班会議資料	8
第2回班会議資料	
研究発表会資料	

II 分担研究報告

1. 適応判定・周術期管理の診療指針作成に関する研究	43
国立成育医療研究センター内科系専門診療部内分泌代謝科	堀川玲子
2. 代謝性疾患に対する肝移植治療の適応・移植成績評価	51
国立成育医療研究センター外科系専門診療部移植外科	笠原群生
3. 生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討	57
福井大学医学部看護学科	重松陽介
4. 膵炎を合併したメチルマロン酸血症に対する血液透析の効果について	61
東北大学大学院医学系研究科小児病態学	大浦敏博
5. 有機酸血症生体肝移植後の適切な内科的フォローの検討	64
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科	依藤亨
6. 実態調査・適応判定・周術期管理の診療指針作成・予後調査に関する研究	66
熊本大学医学部附属病院小児科	中村公俊
7. 先天代謝異常患者における生体肝移植の周術期の感染予防の研究	68
国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科	齊藤昭彦
8. メチルマロン酸血症に合併する腎障害について	72
国立成育医療研究センター内科系専門診療部	伊藤秀一

9. 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、OTC 欠損症）患者由来の生体試料の収集・解析	75
国立成育医療研究センター研究所生殖・細胞医療研究部	梅澤明弘

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表	78
Ⅳ 研究成果の刊行物・別刷	88
Ⅴ 平成 22 年度研究者名簿	122

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

平成 22 年度

I 総括研究報告書

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

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)の適応基準スコアリングを行い、周術期診療指針を作成、濾過透析基準の設定を行った。また、H21 年度に行った全国調査に加え、尿素サイクル異常症に対するシトルリン投与効果の検討、プロピオン酸血症長期予後の検討、生体肝移植後の長期予後の検討、診断と経過観察法としてのタンデムマススペクトロメーターの有用性の検討を行った。基礎的研究として疾病 DNA・細胞バンク登録を行い、合併症進展の機序解明等臨床研究のバックアップを行う体制を整備した。

研究分担者

笠原群生 国立成育医療センター移植外科医長
重松陽介 福井大学医学部看護学科教授
大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科臨床教授
依藤亨 京都大学医学研究科発達小児科学講師
中村公俊 熊本大学医学部小児科講師
斉藤昭彦 国立成育医療センター感染症科医長
伊藤秀一 国立成育医療センター腎臓科医長
梅澤明弘 国立成育医療センター研究所
生殖医療研究部部長

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。一方で移植治療実績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。

我々は、先行研究(厚労科研 H21-難治一般-042)において先天代謝異常症について、生体肝移植と疾病予後実態把握の疫学調査を行い、生体肝移植対象疾患について現行治療法の評価と生体肝移植・肝細胞移植適応基準について暫定的提言と周術期管理の診療指針の原案を作成した。

そこで本研究は、対象とした疾患(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)における患者の生命予後や QOL 改善を図ることを目的とし、1) 先行研究のデータを元に生体肝移植適応基準の提言とスコアリング化、2) 周術期診療指針の策定、3) 長期予後の調査と評価、および 4) 余剰肝の提供による肝細胞バンクの設立、を行った。また、長期予後評価の体制を整えることで、現行治療や診療指針へのフィードバックを行い、さらに基礎的研究として疾病 DNA・細胞バンク登録を行い、合併症進展の機序解明等臨床研究のバックアップを行うこと

とした。

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

（倫理面への配慮）

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

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イ 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及び熊本大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

各分担研究者においては、以下のような分担研究課題で研究を行った。

（1）対象疾患における生体肝移植の適応スコアリング（案）作成（分担：堀川玲子）

昨年度施行した全国疫学調査の解析を進め、実

地医家の合意点を探り、生体肝移植適応に関し、移植の対象と適応をスコアリングにて決定する方法を検討した（スコアリング化）。

その際、以下の点を考慮しスコアをつけた。

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。生体肝移植により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判定の留保も必要。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。

移植時期：

状態が良いうち（腎機能低下などがない状態）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。頻回の代謝不全後は、特に高アンモニア血症や低血糖の頻回発作の後には神経学的後遺症が残ることが考えられるため、重症型はできるだけ早期の移植適応が考えられる。

生体肝移植治療の従来の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。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。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）について、家族（本人）が術前に十分に理解することが必要である。

今後の展望と課題

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。また、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ことが判明した。

一方で疾患や個別の要件による移植医療選択の判断の標準化、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。

対象が稀少疾患であるので、移植を行うにあたっては施設の集約化による移植適応判定や周術期管理の向上が望まれる。

（２）尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療 （分担：中村公俊）

【目的】OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）欠損症、CPS（カルバミルリン酸合成酵素）欠損症は高アンモニア血症を伴う先天代謝異常症である。肝移植などの根治治療の適応は限られているため、アルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリンなどの投与が試みられ、効果をあげている。しかし、安息香酸ナトリウム、シトルリンは研究試薬を内服薬として用いることが多く、その安全性は十分とはいえなかった。シトルリンの効果と安全性について検証を行ったため報告する。

【対象・方法】OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）欠損症、CPS（カルバミルリン酸合成酵素）欠損症にて、アルギニン、安息香酸などの投与が試みられている患者を対象とした。食品として供給されたシトルリンの効果を、体重増加、アンモニア定量、肝障害の有無などを指標として評価した。また、当該医療機関における診察、検査によって安全性を評価した。

【結果・考察】調査対象となった OTC 欠損症患者の約 20% がシトルリンにて治療されており、一定の効果を認めていた。また、重篤な副作用は報告されていなかった。尿素サイクル異常症における治療薬として、アルギニン、安息香酸ナトリウム等を使用している施設が多く、シトルリンを使用している施設は少なかった。シトルリンの使用は、尿素サイクル異常症における有効な治療戦略のひとつになり得ると考えられた。

（３）対象疾患における生体肝移植の適応判定・ 周術期管理の検討 （分担：笠原群生）

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 MMA 1 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。

（４）メチルマロン酸血症の生体肝移植後の髄液中メチルマロン酸濃度の変化の検討

（分担：重松陽介）

メチルマロン酸血症（本症）では血中のみならず髄液中にもメチルマロン酸 (MMA) が異常蓄積

している。本症の中枢神経障害が、蓄積した MMA そのものによるのか、あるいは蓄積したプロピオニル CoA などの関連代謝産物によるのか必ずしも明らかではないが、本症患者の髄液中 MMA 濃度はきわめて高いのでその影響は無視できないと思われる。MMA の血液脳関門での輸送は、カルボン酸に特異的な輸送体によって担われており、効率が悪いことが知られている。今回の分析では、生体肝移植後の本症患者においては、MMA 濃度の髄液／血清比はほぼ 2 以上であり、血中 MMA 濃度の変動に対応して髄液 MMA 濃度も変動していることが観察された。また、血中遊離カルニチン濃度が高いほど、MMA 濃度の髄液／血清比は低い傾向が見られた。また、髄液中遊離カルニチン濃度は血中遊離カルニチン濃度と相関しているようであった。プロピオニル CoA はカルニチンと結合してプロピオニルカルニチンとなり、遊離カルニチンや短鎖アシルカルニチンの輸送体で血液脳関門を輸送される。この輸送体の効率も決して高いわけではないが、血中の遊離カルニチン濃度を長期的にかなり高く維持することが、髄液中 MMA 濃度を低下させる効果を発揮しているのではないかと推測され、移植後の内科的治療におけるカルニチン大量投与の重要性を支持するデータと考えられた。

（5）先天代謝異常症に対する肝移植の対象疾患 分類（分担：大浦敏博）

目的：

一部の先天代謝異常症に対して生体肝移植による治療が試みられている。生体肝移植の適応基準を考えるにあたり、移植の予想される効果による疾患分類を行った。対象疾患を「欠損している酵素を補充する目的で行われる肝移植」と「肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる肝移植」に大別した。さらに、前者は移植により代謝がほぼ完全に是正される疾患と、完全には是正されない疾患に分類した。

結果：

1. 欠損酵素を補充する目的で行われる肝移植

- 1) 肝移植で代謝がほぼ是正される疾患
OTC 欠損、CPS 欠損、高シュウ酸血症 I 型、家族性高コレステロール血症
I 型 Crigler-Najjar 症候群、プロテイン C 欠損症、血友病
- 2) 肝移植で代謝が完全には是正されない可能性のある疾患
有機酸血症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症）
糖原病 Ia 型、Ib 型
シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症
2. 肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる肝移植
ウイルソン病、シトルリン欠損症（NICCD, CTLN2）、チロシン血症 I 型
先天性胆汁酸代謝異常症
3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase
3-Oxo- Δ 4-steroid 5 β -reductase
Oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency
家族性進行性肝内胆汁うっ滞症（胆汁酸トランスポーターの異常）
PFIC1（Byler 病）、PFIC-2, PFIC-3
 α 1 アンチトリプシン欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、ミトコンドリア呼吸鎖異常症
ガラクトース血症 I 型、肝型糖原病（Ia 型、Ib 型、III 型、IV 型、VIII 型）
肝型ポルフィリン症、膝のう胞線維症

（6）有機酸血症生体肝移植後の適切な内科的フォローの検討（分担：依藤亨）

（背景）有機酸血症の生体肝移植においては、acute metabolic decompensation の予防効果が高いことは既に確実と考えられる。しかしながら移植後も血中プロピオニルカルニチン、尿メチルクエン酸排泄などは目立った低下をみず、移植後のアシドーシス発作、長期予後としての神経合併症、心筋合併症などが予防できるかは不明である。また、肝移植後は急性発作が減少するため、タンパク制限やカルニチン投与が緩和されがちである

が、長期予後を考えた場合にどれだけ緩和できるのかは不明である。

（報告）

（1）京都大学移植外科で1999年—2002年にかけて3例の重症プロピオン酸血症患者が生体肝移植を受けた（移植時年齢 症例1 2歳、症例2 1歳、症例3 5歳）

いずれも生着し8—11年間の経過観察が行えた。うち2例では昨年の報告で症例1が大脳基底核壊死を伴う重症アシドーシス発作、症例2が重症乳酸アシドーシス発作を経験したことを昨年報告したが、症例3も最近目立ったアシドーシス発作なく基底核壊死をきたした。すなわち、京大での長期観察例の全員に重度アシドーシス発作ないし基底核壊死が発症した。

（2）長期的な合併症予防のための適切な治療案策定のため、移植後の1例について頭部プロトンMRSによる評価を試みつつある。MRSにより *in vivo* で乳酸上昇、NAA/クレアチン比、コリン/クレアチン比等が評価できる。従来より有機酸血症では乳酸上昇、NAA・myo-inositol 低下、glutamine/ glutamate 上昇が報告されているが、移植後長期評価に役立つ可能性があり、管理法の違いによる変化を観察する。

（7）周術期管理の検討—先天代謝異常患者における生体肝移植の周術期の感染予防の研究

（分担：斉藤昭彦）

本研究は、先天代謝異常患者の生体肝移植の周術期の全身管理について、術後の感染症の予防、診断、治療に焦点をおき、患者の術前、術後の予防接種、術後の抗菌薬使用、各種ウイルス性疾患の診断、治療などに対する感染症管理指針を作成することを目的とする。今年度は、過去のデータ集積を行う一方で、継続的な感染症コンサルテーションを通じて、抗菌薬の適正使用、感染管理を行ってきた。一方で、肝移植後の患者に積極的に予防接種を行い、その免疫機能の評価のための研究を開始した。最終年度は、感染管理、予防接種

の標準化のための継続的なデータの蓄積と指針作成を行う予定である。

腎機能評価と血液濾過療法適応の指針作成（伊藤）、疾患に応じた内科的薬物療法と栄養管理指針作成（堀川・大浦・依藤・中村）、血中・尿中有機酸分析による臨床検査データからの管理評価指針作成（重松）を行い、以上を総合し、周術期管理診療指針としてまとめた。

（8）メチルマロン酸血症に合併する腎障害について（分担：伊藤秀一）

メチルマロン酸血症（MMA）の患児4例（M3, F1、現年齢 4Y9M～10Y）の腎機能と病理組織の評価を行った。3例が肝移植後、1例は移植前であった。であり、生体肝移植は8、53、57M時に実施した。移植例では移植時の推定GFRはCKD（Chronic Kidney Disease）stage2で平均80ml/min/1.73m²であった。53、57Mで移植した2例は、移植後も推定GFRあるいはイヌリンクリアランスの低下が進行しCKD stage3に移行し将来の腎不全への移行が危惧される。一方、生後8Mでの移植例は移植後4年経過するも推定GFRの低下が軽微である。未移植の一例は現在血清Cr2.13mg/dlでありCKD stage5で末期腎不全で腎移植を検討している。

腎生検は移植後実施（肝移植例は移植後19、30、49mに実施）が3例、未移植例1例（22M）に実施した。全例高度の間質の細胞浸潤と尿細管の委縮を認めた。カルシニューリン阻害薬による血管障害は認めなかったことから、間質病変は同剤の副作用でなく原病による変化と考えられた。糸球体の硬化は間質の線維化の進行に伴って生じるが、硬化率は未移植例含む3例では14%以下であったが、肝移植後49Mの1例では58%の糸球体がすでに硬化しており、早期の末期腎不全への進行が危惧された。

MMAにおける高度の炎症細胞浸潤を伴った間質性腎障害は必発であり、その多くは10～20代に末期腎不全に至ることが多いとされる。肝移植を実施しても腎機能障害は進行するとされるが、生後

8Mに肝移植を行った1例では腎機能障害の進行が緩徐であり、早期肝移植による腎機能障害予防の可能性があり今後の検討を要する。また、肝移植後のステロイドや免疫抑制薬では間質性腎障害を抑制できない可能性が高く、本症の炎症細胞浸潤の機序の解明が望まれる。幸いなことに、移植例では、カルシニューリン阻害薬使用量が少なめのこともあり、同剤による腎障害は認めなかったが、長期のフォローアップが必要である。小児の慢性透析は殆どが腹膜透析であるが、肝移植後は腹膜が癒着し使用不可能となるため、MMA の児が末期腎不全に至った場合、腎移植か血液透析が選択肢となる。しかし、小児の血液透析はシャント作成が困難であり、また留置カテーテルによる長期血液透析も困難なことが多く、肝移植後のMMA 児の腎障害への対応は極めて重大な問題である。

（9）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

（分担：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。

D. 考察

各分担研究者において、それぞれの課題を前進させた。

内科的治療でコントロール困難な先天代謝異常症で、生体肝移植が施行されている疾患についてその有効性を検討し、治療の標準化と確立を目指し、適応指針の作成を行った。また、疾患の生化学的フォローアップ、長期予後の検討など術後長期間経過した実態を把握することが可能であった。

今後の展望と課題として、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の向上が得られたが、また、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ことが判明した。

一方で疾患や個別の要件による移植医療選択の判断の標準化、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。対象が稀少疾患であるので、移植を行うにあたっては施設の集約化による移植適応判定や周術期管理の向上が望まれる。

生体資料のバンク化は順調に進行しており、今後も細胞バンクの体制を推進していく。

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予後改善がもたらされることは、医療福祉においても、医療経済上も有益であり、社会的貢

献は大きい。

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、今後検討を重ねる予定である。

E. 結論

先天代謝異常症の生体肝移植について、生体肝移植適応の概要をよりの確に把握できるよう、対象疾患の整理とスコアリング法を導入した。また、長期予後管理について、症例の集積と生化学的データの解析により、実情が把握され、現行治療にフィードバックされた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

別頁記載

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

平成 22 年度代謝性疾患三班合同班会議 議事録

2010 年 5 月 23 日

全国市町村会館 13:30～16:30

出席者：伊藤(道)、伊藤(哲)、笠原、重松、但馬、高柳、中村、長谷川、
深尾、堀川、依藤

司会：深尾

1 合同班会議参加班紹介

・深尾班

先天性ケトン体代謝異常症 (β-ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA
トランスフェラーゼ欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断指針に関する研究

・中村班

高チロシン血漿を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の
作成に関する研究

・堀川班

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

2 議事

・厚労省難治性疾患科研費研究奨励分野について 報告

- 研究班に求められているものとして、以下の項目が挙げられた。
- 臨床現場への応用：
 - ◇ 新薬・新技術の開発(生体試料バンクの活用)
 - ◇ 先進・高度医療の保険適用
 - ◇ 研究成果の発表・公表など国民への情報発信
 - ◇ 患者会との連携、患者の視点に立った情報公開
- 同分野の研究班同士の連携
- 国際的な連携・情報発信

・各班活動報告

昨年度の活動、課題、今年度の活動予定について拓販が報告

中村班、深尾班は稀少疾患を扱うことの問題点を評価委員より指摘された。

新規患者の発掘が必要。診断基準の策定。

堀川班は肝移植を中心にまとめたが、対象疾患について診療指針作成を求められた。

・今年度活動課題と連携について

・診断

-UCD： OTCD, CPS1 は高柳先生(千葉こども)

-高チロシン血症：

・スクリーニングは？ ハイリスクスクリーニング

I 型 肝移植の前に早期発見・NBC 治療管理が必要

・タンデム

・酵素活性測定・遺伝子診断

-継続性

・Ex 島根：年間 3000 件の有機酸分析を行っている。

・Cost の問題、料金を徴収すると時間的制約が生まれる。

・患者会

-同じ疾患でも重症度に個人差

-個人情報公開の問題

-医療機関(研究班)に HP 作成、情報交換？

・新規患者の発掘

・肝移植

-脳死肝移植開始、移植適応の判定移植前の治療に一般小児科医が関与する機会が増加する。診療(適応判定)指針の作成を急いでほしい。

-小児(生体)肝移植の成績公表が必要？ DB のネット上公開 (班会議として移植外科(学会?)に要望。

-肝腎同時移植なども検討が必要

-適応：個別では多岐にわたりすぎる。CBA の初回手術成績の公開を目安にした
い。

-糖原病：多施設で診療している。適応判定

・DB の共有

-松原班 「稀少疾患長期フォローアップ体制の構築」 DB への登録と利用

・遺伝子解析

-保因者の頻度？

・海外との関係

-稀少疾患について 相手にプラスになる方法は？

- 学会との関連 HP のリンク

合同班会議＋公開講座

- 先天代謝異常学会に合わせて開催
- 患者に公開
- 先天代謝異常学会後援、代謝異常に関する厚労省研究班合同

以上を先天代謝異常学会に打診


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

難治性疾患克服研究合同班会議
2010年5月23日

先天代謝異常症の実態

アミノ酸・糖質・脂質の先天性代謝異常
→成長発達障害
重症型
→致死的となりうる代謝発作を来す

内科的治療の限界
頻回の代謝不全
・生命予後の悪化
・神経学的予後悪化
・QOL低下
食事療法の限界
・脂肪肝
・QOL低下



先天代謝異常症における生体肝移植 —本研究の背景

- 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、尿素サイクル異常症、肝型糖原病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。
- 先天代謝異常症には、代謝異常の場が肝臓に限局され生体肝移植・肝細胞移植にて治癒が期待できる疾患とそうでないものがあり、移植適応判定は種々の要件を考慮して行われるべきである。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。

新規治療法としての肝移植の標準化

期待される効果

**代謝不全の改善
食事療法の中止/緩和
発達の改善
QOLの改善**

↑

**適応疾患の判定
開術期管理
標準化、均てん化**

↑

✓実態の把握→内科的治療・肝移植→治療効果の比較
✓意識調査→コンセンサスの形成

本研究の目的

- 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。

内科的治療の限界
頻回の代謝異常発作
・生命予後の悪化
・神経学的予後悪化
QOL低下
食事療法の限界
・脂肪肝
・QOL低下

↓

実態調査・疫学的検討

↓

新規外科的治療
プロトコールの作成

↓

標準化

医療機関・研究学会

〒100-8538 東京都千代田区千代田1-7-1 国立病院機構 千代田医療センター 小児科診療部
〒100-8538 東京都千代田区千代田1-7-1 国立病院機構 千代田医療センター 小児科診療部
〒100-8538 東京都千代田区千代田1-7-1 国立病院機構 千代田医療センター 小児科診療部
〒100-8538 東京都千代田区千代田1-7-1 国立病院機構 千代田医療センター 小児科診療部
〒100-8538 東京都千代田区千代田1-7-1 国立病院機構 千代田医療センター 小児科診療部

有権者に対する調査
実態調査(患者の背景、代謝異常の種類、CPS1欠損、OTC欠損、肝型糖原病の種類、年齢)の調査
意識調査

生体肝移植実態調査
意識調査・予後調査
診療指針の策定への協力

診療指針の策定

臨床研究

生体肝移植・肝細胞移植
適応基準の指針作成

開術期管理
診療指針作成

長期予後調査データ収集・開術
期治療への還元

基礎研究

肝臓発症メカニズム
疾患ゲノム DNAバンク

脂肪肝・NAFLD
流行機序解明

診療指針の策定

本研究の骨子

対象疾患: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

1. 対象疾患の実態調査:当該疾患について症例数、臨床像、診断方法、栄養・内科的治療内容、合併症の有無等予後を調査
2. 生体肝移植施行例の実態調査: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
3. 意識調査:(生体)肝移植医療に対する意識調査

代謝性疾患の生体肝移植について

1. 妥当性を検討
2. 適応対象疾患の検討
3. 肝移植適応について、実態調査を基に判定項目を設定、適応外となる条件を明確にし、画一化を図る
4. 生体肝移植周術期の管理診療指針作成・術後の管理・評価指針提案

一次調査:概数調査

【目的】

各診療科におけ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を診察している診療科とその経験症例数の把握

【調査対象】

全国のベッド数300床以上の医療機関、全医育機関付属病院、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学科(計1014診療科)

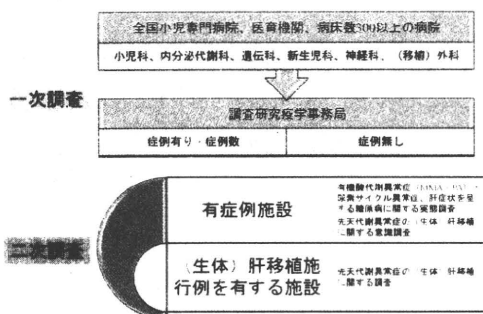
一次調査:概数調査

【対象症例】

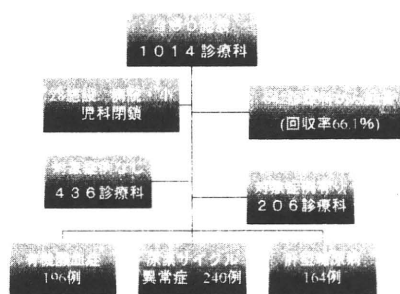
1999年1月1日～2008年12月31日までに各診療科を受診した、対象疾患の症例。ただし、期間は“原則”とし、それ以前の症例についても報告可能とした。

対象期間は、稀少疾患が対象であり、生命予後・成人期予後の調査も目的としていることから原則として過去10年間とした。

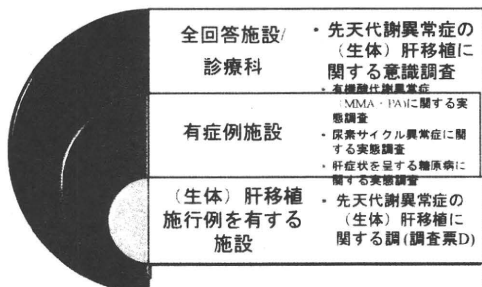
方法



一次調査:結果



二次調査



疾患実態調査

- 一次調査: 1014診療科、回答642診療科(回収率66.1%)
 - 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: 206診療科、回答105診療科(回収率51.2%)
 - 有機酸代謝異常症111症例
 - 尿素サイクル異常症134症例
 - 肝型糖原病130症例
- 疾患に特徴的な臨床症状や治療が明らかになった。
 尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値と予後との関連が明らかになった。

肝移植実態調査

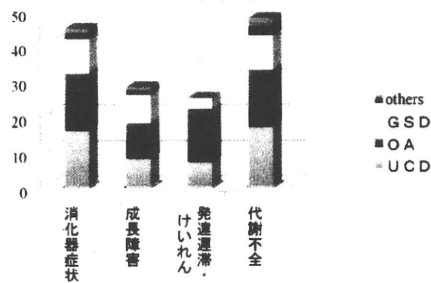
- 先天性代謝異常症生体肝移植施行施設: 15(27)施設
- 生体肝移植施行例: 77例

尿素サイクル異常症: 37例 CPS1D: 5例 OTCD: 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

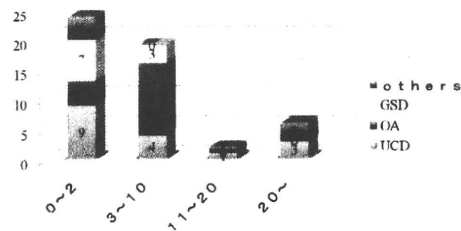
患者背景

- 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
- 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

移植前臨床所見



移植年齢分布



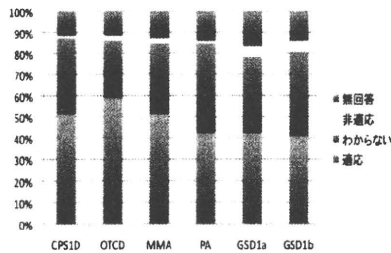
移植後の状況

- 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

移植後の状況 転帰

- 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

生体肝移植に関する意識調査:
適応疾患(回答数:78)



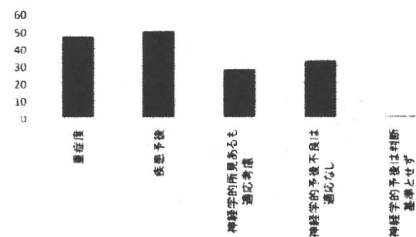
先天代謝異常の生体肝移植意識調査:
適応疾患

- | | |
|-------------|--------------------------|
| CPS1欠損症 | 糖原病III型 |
| OTC欠損症 | 糖原病IV型 |
| NAGS欠損症 | 高チロシン血症I型 |
| (I型)シトルリン血症 | ウィルソン病 |
| アルギナーゼ欠損症 | 遺伝性フルクトース不耐症 |
| アルギニノコハク酸尿症 | ミトコンドリア肝症 |
| シトルリン欠損症 | 高シュウ酸血症 |
| メチルマロン酸血症 | 肝型ボルフィリン症 |
| プロピオン酸血症 | Crigler-Najjar I型 |
| 糖原病Ia型 | Neonatal hemochromatosis |
| 糖原病Ib型 | |

適応疾患・非適応疾患

- | | |
|----------------------------|-----------|
| ● 「わからない」: | ● 「非適応」 |
| 経験がない | アルギナーゼ欠損 |
| 個別に対応すべき | GSDIII |
| 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 | GSDIa |
| 「救命」としてはすべてあり? | MMAは腎移植先行 |
| 「QOL改善」目的が妥当かは疑問 | |

適応基準



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、肝型糖尿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、移植による疾患治療が期待できる。

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、 従来の治療と比較した優位性について

・ 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(腎機能低下などがない状態)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。

生体肝移植周術期の管理診療指針作成 術後の管理・評価指針提案

先天代謝異常症の生体肝移植の課題

適応判定

- 1 適応疾患
- 2 適応判定項目を設定
- 3 適応外となる条件を明確化

移植時期

- 1 予防的移植は？
- 2 予防的移植の適応疾患は？

→スコアリング

移植施設

移植医療の啓発:医療者・患者会

予後

- 1 フォローアップ体制
- 2 ネットワーク登録