

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

(課題番号: H22-難治-一般-093)

平成 22 年度 第 2 回班会議議事録

学士会館 会議室 10:00~12:00

出席者 大浦、梅澤、依藤、中村、笠原、伊藤、堀川 玲子  
オブザーバー 水野、脇(国立成育医療研究センター内分泌代謝科)  
欠席者 重松、斉藤

## I 今年度研究予定

### 1. 研究申請書

添付ファイル研究計画書 確認

肝細胞移植について概要を報告 (笠原)

細胞バンクについて報告 (梅澤)

### 2. 三班合同班会議

#### ・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

高チロシン血症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 班会議議事録確認。

## II ガイドライン/提言

### 1. 生体肝移植に関するスコアリング(案)

疾患特性が異なるので、有機酸血症と尿素サイクル異常症は別のスコアリングとする。

点数は差別化できるよう、5-3-1とする。

→スコアリング表の再検討（堀川）

## 2. 周術期管理(案)

高アンモニア血症の血液浄化療法（血液濾過透析）

透析準備の基準は 300  $\mu$ g/dl

## III その他

生体肝移植例の長期予後調査

アンケート調査は行わない。自験例を班員施設から集めて解析？

## VI 日程

1. 合同研究発表 先天代謝異常学会の時は、時間的に難しい？
2. 次回班会議

## 第 2 回班会議資料

### 研究申請書より

#### (研究準備状況)

先行研究において、全国の医育機関病院、小児専門病院、病床数 300 床以上の病院小児科・新生児科等に一次調査票を送付、症例経験数を調査し、66%の高い回収率を得た。症例経験施設に対し、疫学指針に則った調査票を作成し、当該疾患例について発症時期、発症年齢、診断方法、臨床症状、重症度、内科的治療内容、栄養摂取状況、合併症の有無、生活の質、予後を調査した。生体肝移植施行例については、移植の適応基準、内科的治療（栄養療法）とその成果、周術期の問題点、予後を調査し、中間集計について学会発表を行い、暫定的提言をまとめた（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）。また、移植医療に対する意識調査も同時に実施し、当該疾患における生体肝移植治療の認知度と合意形成の有無を検討した。

その結果、対象疾患重症例において、生体肝移植が短中期予後・QOL を改善すること、しかしながら適応基準が曖昧で、治療法としての認知度も極めて低いことが明らかとなった。

これを踏まえ、本研究では以下を行う。

#### (本研究における研究計画)

班全体として、先行研究に引き続き以下の指針作成と作成した指針の妥当性検討を行う。

1) 生体肝移植適応判定基準作成（1, 2 年度 担当：堀川・重松・大浦・笠原・依藤・中村）：現行生体肝移植について先行研究の調査票を解析、予後検討から妥当性検討を継続して行う。対象疾患の適応拡大を検討する（重松・大浦・中村）。個々の症例の適応判定は、現在肝移植適応判定委員会等各施設の基準で判定が行われているが、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（堀川・重松・大浦・笠原・依藤・中村）。

2) 周術期管理診療指針作成（1, 2 年度 担当：堀川・笠原・伊藤・齊藤・依藤）：

周術期の全身管理について、予防接種・抗生剤・G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）使用等の感染症管理指針作成（齊藤）、移植に関連する免疫抑制の管理指針（笠原）、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

## 第2回班会議資料

査データからの管理評価指針作成（重松）を行う。以上を総合し、周術期管理診療指針としてまとめる。

3) 予後調査（2年度 担当：堀川・依藤・中村・笠原）：作成した指針の妥当性検討として、生体肝移植を経験した複数の先天代謝異常症専門家グループに依る指針の検証を行い、評価する（担当：堀川・依藤・重松・大浦・中村・笠原）。

4) 肝細胞移植の検討（1,2年度 担当：笠原・堀川）：生体肝移植だけでなく、生体肝細胞移植の適応について検討、施行が可能となった場合は肝細胞移植についても上記1)～3)の検討を行う。

5) 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（1,2年度 担当：梅澤）：余剰肝の提供による、樹立肝細胞より効率良い正常な機能を保持した肝細胞の分離、培養、凍結保存する方法の開発と得られた細胞の*in vitro*、および*in vivo*における特性解析を行う。

### 各分担研究者において、1年度に以下の研究を進める。

- 1) 国立成育医療センターにおける対象疾患生体肝移植例の長期予後検討（堀川・笠原）
- 2) 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（大浦）
- 3) 京都大学における先天代謝異常症生体肝移植施行例の長期予後（依藤）
- 4) 肝移植症例の生化学的データ評価（重松）
- 5) 食事・薬物・肝移植治療の包括的治療指針作成（先天代謝異常学会）（中村）
- 6) 先天代謝異常症における血液透析の解析と条件設定（伊藤）
- 7) 国立成育医療センターにおける対象疾患周術期の感染症状況調査（齊藤）  
細胞表面抗原解析とマイクロアレイを用いた網羅的発現遺伝子解析による肝細胞と培養肝細胞の規格化（梅澤）。

## 第2回班会議資料

### 合同班会議 (5月23日 全国町村会館) 議事録より

#### ・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?

## 第2回班会議資料

- ・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

## 第2回班会議資料

### 代謝性疾患生体肝移植適応基準(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。

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。

## 第2回班会議資料

### 肝移植のためのスコアリング(案)

項目	スコア3	2	1
疾患特異性			
代謝異常が肝臓に限局しているか？	○		
移植治療の実績があるか？		← (実績がある) →	
内科的治療の有効性			
頻回の入院を必要とする代謝不全 (年間6回以上)	○		
入院を必要とする代謝不全 (年間3~6回)		○	
外来治療を必要とする代謝不全 (年間6回以上)			○
代謝不全による血液浄化療法 (初回発作時を除く、年間2回以上)	○		
服薬・食事療法コンプライアンス・ アクセプタンス 著しく不良		○	
不良			○
QOL			
経管栄養・頻回の栄養 (改善が見込める場合)		← ○ →	
神経学的改善・悪化の防止		○?	
現在の状況			
神経学的状況(発達): 日常活動がある程度できる			○
身体的状況(成長): 成長障害 (身長<-2.5SD)			○
生化学的所見: 異常値の持続*		← ○ →	

\* アンモニア、乳酸、アシドーシス、肝機能、高脂血症、低血糖など

☆ 神経学的所見にマイナスのポイントを与えるか？

スコア 10≤ 適応 7≤ 適応を考慮する 5≤ 適応は慎重に考える

3> 非適応



## 第2回班会議資料

### 周術期管理

- ☆ 高アンモニア血症の治療基準
- ☆ 乳酸アシドーシスの治療
- ☆ 有機酸血症におけるカロリー維持について
- ☆ 脂肪肝の防止

## 第3回班会議資料

### 研究申請書より

#### 【進捗状況】

- 1) 生体肝移植適応判定基準作成 (担当: 堀川・重松・大浦・笠原・依藤・中村): 先行研究の調査票を解析、個々の症例の移植妥当性検討を継続して行い、適応疾患、適応項目をスコアリング化した判定基準を作成した。対象疾患の適応拡大とその妥当性を検討した。適応外となる条件を明確化し、画一化することの妥当性、スコアリング化の妥当性を検討した。
- 2) 周術期管理診療指針作成 (担当: 堀川・笠原・伊藤・齊藤・依藤・重松): 周術期の全身管理について、感染症管理指針 (齊藤)、移植に関連する免疫抑制の管理指針 (笠原)、腎機能評価と血液濾過療法適応の指針 (伊藤) 原案を作成した。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)。
- 3) 長期予後の検討 (担当: 堀川・大浦・依藤・中村・笠原): プロピオン酸血症等の長期生存例の予後を検討、移植の有無による比較を行った。
- 4) 肝細胞移植の検討 (担当: 笠原・堀川): 生体肝移植だけでなく、生体肝細胞移植の基盤整備を国立成育医療研究センター内で進め、倫理委員会申請・承認を得た。
- 5) 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 (担当: 梅澤): 余剰肝の提供による、樹立肝細胞より効率良い正常な機能を保持した肝細胞の分離、培養、凍結保存する方法の開発と得られた細胞の *in vitro*、および *in vivo* における特性解析を行った。

#### 班全体として、先行研究に引き続き以下の指針作成と作成した指針の妥当性検討を行う。

- 1) 生体肝移植適応判定基準作成 (1, 2年度 担当: 堀川・重松・大浦・笠原・依藤・中村): 現行生体肝移植について先行研究の調査票を解析、予後検討から妥当性検討を継続して行う。対象疾患の適応拡大を検討する (重松・大浦・中村)。個々の症例の適応判定は、現在肝移植適応判定委員会等各施設の基準で判定が行われているが、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 (堀川・重松・大浦・笠原・依藤・中村)。
- 2) 周術期管理診療指針作成 (1, 2年度 担当: 堀川・笠原・伊藤・齊藤・依藤): 周術期の全身管理について、予防接種・抗生剤・G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) 使用等の感染症管理指針作成 (齊藤)、移植に関連する免疫抑制の管理指針 (笠原)、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) を行う。以上を総合し、周術期管理診療指針としてまとめる。
- 3) 予後調査 (2年度 担当: 堀川・依藤・中村・笠原): 作成した指針の妥当性検討として、生体肝移植を経験した複数の先天代謝異常症専門家グループに依る指針の検証を行い、評価する (担当: 堀川・依藤・重松・大浦・中村・笠原)。
- 4) 肝細胞移植の検討 (1, 2年度 担当: 笠原・堀川): 生体肝移植だけでなく、生体肝細胞移植の適応について検討、施行が可能となった場合は肝細胞移植についても上記1)～3)の検討を行う。
- 5) 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 (1, 2年度 担当: 梅澤): 余剰肝の提供による、樹立肝細胞より効率良い正常な機能を保持した肝細胞の分離、培養、凍結保存する方法の開発と得られた細胞の *in vitro*、および *in vivo* における特性解析を行う。

## 第3回班会議資料

(22年度申請) 各分担研究者において、1年度に以下の研究を進める。

国立成育医療センターにおける対象疾患生体肝移植例の長期予後検討 (堀川・笠原)

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 (大浦)

京都大学における先天代謝異常症生体肝移植施行例の長期予後 (依藤)

肝移植症例の生化学的データ評価 (重松)

食事・薬物・肝移植治療の包括的治療指針作成 (先天代謝異常学会) (中村)

先天代謝異常症における血液透析の解析と条件設定 (伊藤)

国立成育医療センターにおける対象疾患周術期の感染症状況調査 (齊藤)

細胞表面抗原解析とマイクロアレイを用いた網羅的発現遺伝子解析による肝細胞と培養肝細胞の規格化 (梅澤)。

本研究では、他の研究班(「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」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」班と協力し合い、症例情報の収集や意見交換を行って研究を進めてきた。次年度も同様に進める予定である。

### 第1回合同班会議 (5月23日) 全国町村会館 議事録より

・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。

## 第3回班会議資料

- 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。
- 糖尿病: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?
- ・海外との連係
- 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

### 第2回班会議(6月27日 学士会館) 議事録より

#### 1. 生体肝移植に関するスコアリング(案)

疾患特性が異なるので、有機酸血症と尿素サイクル異常症は別のスコアリングとする。

点数は差別化できるよう、5-3-1とする。

→スコアリング表の再検討(堀川)

#### 2. 周術期管理(案)

高アンモニア血症の血液浄化療法(血液濾過透析)

透析準備の基準は $300\mu\text{g/dl}$

#### 3. その他

生体肝移植例の長期予後調査

アンケート調査は行わない。自験例を班員施設から集めて解析?

## 第3回班会議資料

### 代謝性疾患生体肝移植適応基準(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限局されている疾患。

#### 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。  
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。

## 第3回班会議資料

肝移植のためのスコアリング(案2)

項目	スコア5	3	1
疾患特異性			
代謝異常が肝臓に限局しているか?	○		
移植治療の実績があるか?		← (実績がある) →	
内科的治療の有効性			
頻回の入院を必要とする代謝不全 (年間6回以上)	○		
入院を必要とする代謝不全 (年間3~5回)		○	
外来治療を必要とする代謝不全 (年間6回以上)			○
代謝不全による血液浄化療法・ICU入院 (初 回発作時を除く、年間2回以上)	○		
服薬・食事療法コンプライアンス・ アクセプタンス 著しく不良		○	
服薬・食事療法コンプライアンス・ アクセプタンス 不良			○
QOL			
経管栄養・頻回の栄養 (改善が見込める場合)	← ○ →		
神経学的改善・悪化の防止		○?	
現在の状況			
神経学的状況 (発達): 日常活動がある程度できる			○
身体的状況 (成長): 成長障害 (身長<-2.5SD)			○
生化学的所見: 異常値の持続*	← ○ →		

アンモニア、乳酸、アシドーシス、肝機能、高脂血症、低血糖など

神経学的所見にマイナスのポイントを与えるか?

スコア 10 ≤ 適応    7 ≤ 適応を考慮する    5 ≤ 適応は慎重に考える

### 3> 非適応

- 周術期管理
- 高アンモニア血症の治療基準:  $\text{NH}_3 > 300 \mu\text{g/ml}$  で上昇傾向がある、内科的治療への反応が不良
- 乳酸アシドーシスの治療
- 有機酸血症におけるカロリー維持について
- 脂肪肝の防止

**厚生労働省難治性疾患克服研究事業**

**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 22 年度 研究発表会**

日時：平成 23 年 1 月 8 日（土）13：00～16：00

場所：品川

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）

## プログラム

- 13 : 00 開会の辞 代表研究者
- 13 : 05 座長 大浦敏博
- 1 尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療  
熊本大学大学院医学教育部小児科学分野 中村公俊
  - 2 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  
福井大学医学部看護学科健康科学 重松陽介
  - 3 先天代謝異常症に対する肝移植の対象疾患分類  
仙台市立病院小児科 大浦敏博
  - 4 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  
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 依藤 亨
- 14 : 05～14 : 15 休憩
- 14 : 15 座長 依藤亨
- 5 メチルマロン酸血症に合併する腎障害について  
成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 伊藤秀一
  - 6 生体肝移植後の術後感染管理  
国立成育医療研究センター 感染症科 齋藤昭彦
  - 7 代謝性疾患にたいする肝移植治療  
国立成育医療研究センター 移植外科 笠原群生
  - 8 先天代謝異常症生体肝移植の実態・意識調査について  
国立成育医療研究センター 内分泌代謝科 堀川玲子
- 15 : 15 総合討論  
生体肝移植に関する提言
- 15 : 50 事務連絡 閉会の辞 研究代表者



## 尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療

熊本大学大学院医学教育部小児科学分野  
中村 公俊 城戸 淳 遠藤 文夫

【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。

## 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

福井大学医学部看護学科健康科学 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。

## 先天代謝異常症に対する肝移植の対象疾患分類

仙台市立病院小児科 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 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase

3-Oxo- $\Delta$ 4-steroid 5 $\beta$ -reductase

Oxysterol 7 $\alpha$ -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

$\alpha$ 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、VII 型）

肝型ポルフィリン症、腓のう胞線維症

## 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

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 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うけた(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(23年1月に初例施行の予定)。