

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

肝臓病懇話会，東京，2010.12.7

54. 重田孝信，笠原群生，阪本靖介，福田晃也，垣内俊彦，田中秀明：当院における胆道閉鎖症に対する生体肝移植術における予後因子の検討．第37回日本胆道閉鎖症研究会，東京，2010.12.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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と術後医学管理のための検査指標を検討する目的で、7例の肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の髄液中メチルマロン酸（MMA）濃度の変動について検討したところ、MMA の髄液/血清の濃度比は2~10で推移し、血中濃度と髄液濃度は正の相関がみられた。MMA の髄液/血清濃度比は、全体的には血中遊離カルニチン濃度とは相関は認められなかったが、血中濃度が低い症例では逆相関の傾向が見られた。血中遊離カルニチン濃度は髄液中遊離カルニチン濃度と正相関していなかったが、髄液中のプロピオニルカルニチン/MMA 濃度比と正相関が認められた。髄液中 MMA 濃度は重症例では移植後も 1 mol/L 近い高濃度であったので、神経機能への悪影響を考慮して血中 MMA 濃度を下げる必要がある。また、カルニチン投与により血中遊離カルニチン濃度を高く維持することは、中枢神経系においてもプロピオニル CoA 蓄積を軽減し、エネルギー代謝を改善する意義があるものと推察された。

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、両疾患の重症度の評価は欠かせない。一方、肝移植は両疾患を治癒に導くものではなく、重症度を緩和するというものであるため、術後も引き続き蛋白制限による食事療法は解除できず、その他の薬物療法と合わせた術後の医学管理においては、適切な指標に基づきその良否を判断する必要がある。この指標としては、蓄積する propionyl-CoA や methylmalonyl-CoA 由来の代謝産物の体液中濃度の変動が重要と考えられるが、特に昨年度の検討でメチルマロン酸血症患児の髄液中メチルマロン酸(MMA)がきわめて高値で持続することが明らかとなった。今回、このメチルマロン酸血症患児の髄液中 MMA が、術後どのように変動しているかを、カルニチン治療との関連で検討した。また、プロピオン酸血症では、血中プロピオニルカルニチン(C3)と尿中メチルクエン酸(MC)が治療指標として有用かどうかについても検討した。

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 例とプロピオン酸血症 3 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、体液中 MMA、MC と遊離カルニチン(C0)及び C3 を含むアシルカルニチンである。尿有機酸については、GC/MS スキャン分析により MMA と MC を測定した。体液中 MMA 定量は、既報通り d₃-MMA を内部標準として使用し、tBTMS 誘導体化した後、GC/MS-SIM 分析した。体液中アシルカルニチン定量では、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、

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

により算出した。

C. 研究結果

図1に、7例のメチルマロン酸血症患児での移植後の血清中・髄液中 MMA 濃度の分布を示した。血清 MMA 濃度と髄液中 MMA 濃度は弱い正相関 ($R^2=0.379$)を示した。即ち、重症型の1例では、髄液中 MMA 濃度は 1 mol/L に達し、血清濃度の低下にもかかわらず高値を持続したが、他の症例では概ね血清濃度が下がれば髄液中濃度も低下する傾向

が見られた。

図2に、血清C0とMMA濃度の髄液/血清比との分布を示した。図1で示した髄液中濃度が高い症例では必ずしも両者に相関は見られなかったが、髄液濃度の比較的低い症例では、両者は逆相関しているようであった。

図3に、血清中・髄液中C0濃度の分布を示した。両者に明らかな相関は認められなかった。

図4に、血清C0と髄液中C3/髄液MMA比との分布を示した。両者に正の相関が認められた。

図5に、3例のプロピオン酸血症患児の血中補正C3値と尿中MC排泄量の経時変化を示した。移植後3年近く経過をみている患児では、1年半以降は感染症などに伴う異化亢進時の分析データが殆どであるが、血中補正C3値は著しい高値となることなく経過していた。これに対して尿中MC排泄量は血中補正C3値の変動と並行しておらず、変動幅も小さかった。術後6ヶ月の症例では、血中補正C3値も尿中MC排泄量ともに低下していた。図6に9例のメチルマロン酸血症患児での血中補正C3値の経時変化を示した。ほとんどの症例で、移植後、血中補正C3値は50nmol/mlより低い濃度で推移していた。

D. 考察

メチルマロン酸血症では血中のみならず髄液中にも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濃度は重症者では1mol/Lというきわめて高い濃度であり、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。しかしながら、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、術前血中MMA濃度が高かった最重症例1例を除いては、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。移植後も蛋白制限を継続し血中MMA濃度が高くならないようにコントロールすることで脳障害の発症を防ぐ必要があると考えられた。

また、血中MMA濃度が比較的lowく保てている症例では、血清C0とMMA濃度の髄液/血清比が逆相関

しており、充分量のカルニチンを服用し血中C0を高く保つことで髄液MMA濃度を高くならないようにすることが出来る可能性も示唆された。血清C0と髄液中C3/髄液MMA比とが正相関していたことから、カルニチン治療により脳内でもC3の比率が高まり、propionyl-CoA蓄積が緩和されることにより、エネルギー代謝の改善により脳障害の発症を予防できるのではないかと考えられた。

治療効果判定のための生化学的指標が少ないプロピオン酸血症においては、カルニチン治療中の血中補正C3値が良い指標になるのではないかとと思われるので、更に検討を行っていく必要がある。

E. 結論

メチルマロン酸血症患児の肝移植前後の治療効果判定において髄液中MMAの変動をモニターすることは中枢神経障害発現との関連で重要と考えられる。今回の髄液中MMA濃度に関連した検討により、蛋白制限療法の継続と充分量のカルニチン服用が重要であることが示唆されたので、更に継続して経過観察していく必要がある。プロピオン酸血症の肝移植後においても、同様の治療法の継続の重要性を血中補正C3値や尿中MC排泄量をモニターすることで確認する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

<原著論文>

Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. J Inherit Metab Dis. 33(Suppl.2); S283-288, 2010.

<学会発表>

大平智子、大矢崇志、渡邊順子、田代恭子、猪口隆洋、松石豊次郎、堀川玲子、笠原群生、重松陽介、芳野信：肝移植後に自然蛋白摂取制限を緩和し神経学的悪化が認められたメチルマロン酸血症の2例。第52回日本先天代謝異常学会。2010, 11. 大阪。日本先天代謝異常学会雑誌。26(2);129, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録 なし

図1~4: 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の髄液中 MMA 濃度の検討

Fig. 1 MMA血清 vs MMA髄液

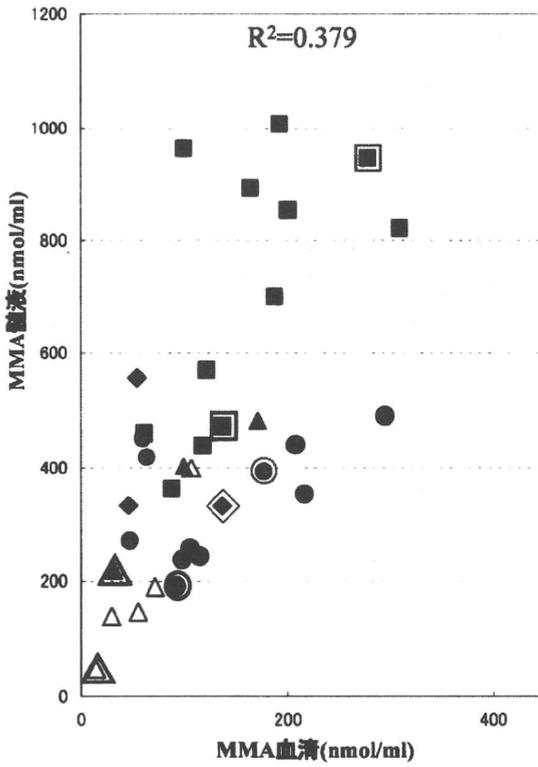


Fig. 2 MMA髄液/MMA血清 vs C0血清

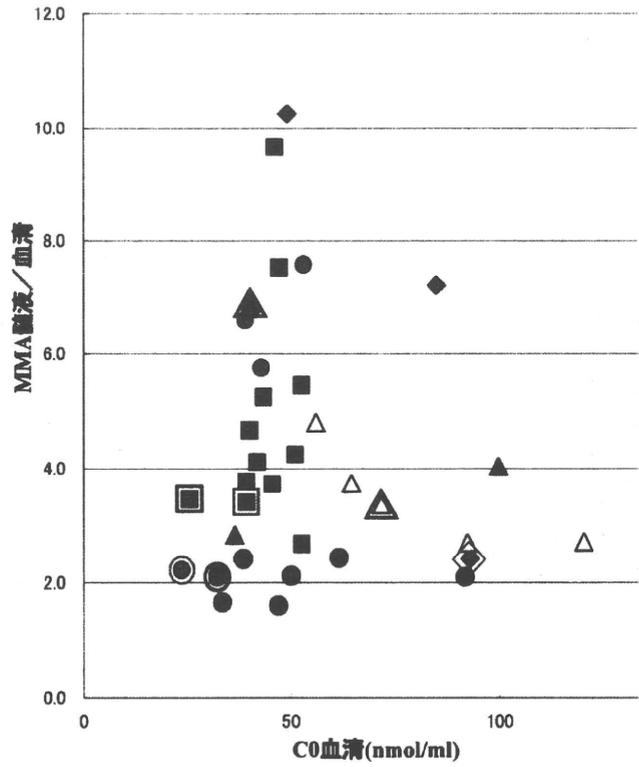


Fig. 3 C0髄液 vs C0血清

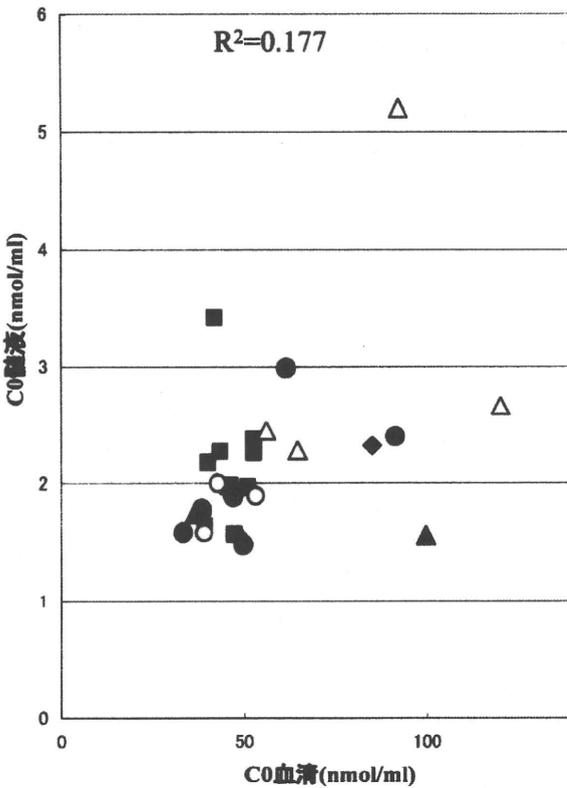


Fig. 4 C3髄液/MMA髄液 vs C0血清

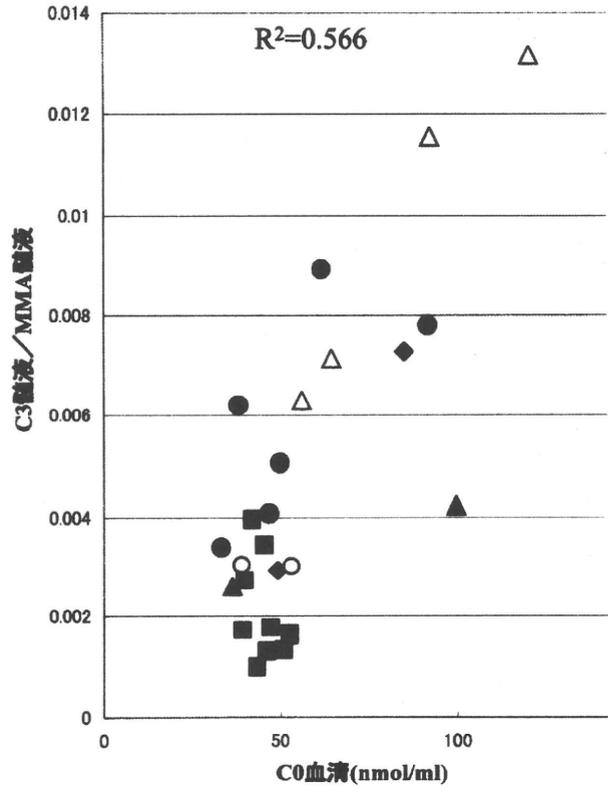


図5: 生体肝移植を受けたプロピオン酸血症患児の血中補正プロピオン酸濃度および尿中メチルクエン酸濃度の変化

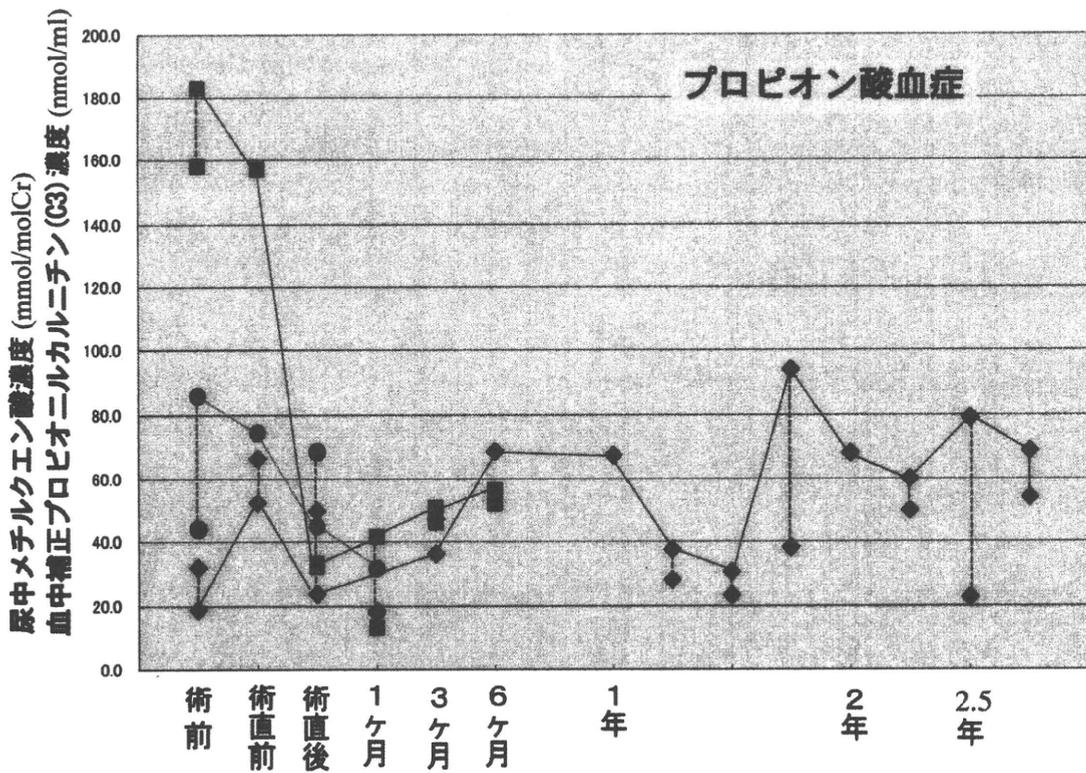
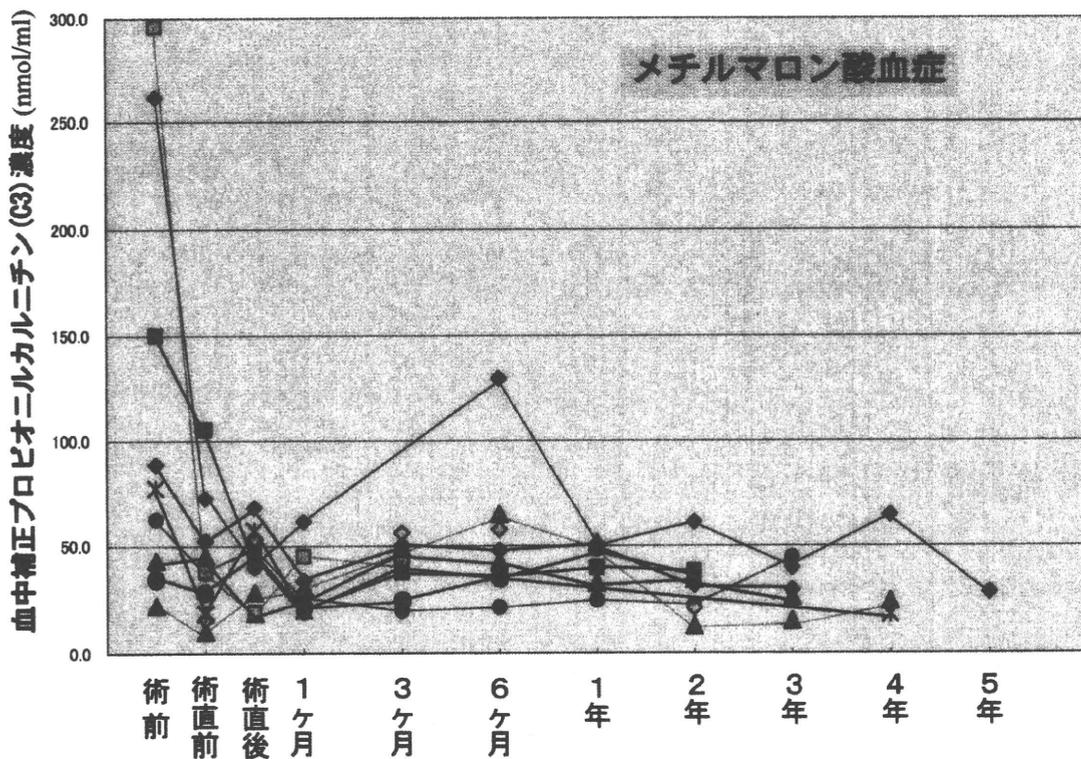


図6: 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血中補正プロピオン酸濃度および尿中メチルクエン酸濃度の変化



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

分担研究者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）

研究要旨

膵炎の再発を繰り返すビタミン B12 不応性メチルマロン酸血症患児に対して血液透析を施行した。1 回の透析 (HD) で血中メチルマロン酸は約 1/6 に低下した (前、3032; 後、537 μ M)。持続透析 (CHD) 時の血中 MMA 濃度は約 800 μ M と安定した。透析 (HD+CHD) 導入後膵炎の再発回数は透析前 1.13 回/月から透析後 0.27 回/月へ減少した。また、HD 中の膵炎発症は 0.68 回/月であったが、CHD 中は 0 回/月へと減少した。高濃度の血中 MMA は膵炎発症のリスク因子であると考えられた。

共同研究者

鎌田文顕、坂本修、呉繁夫（東北大学小児病
態学分野）

重松陽介（福井大学小児科）

A. 研究目的

ビタミン B12 不応性メチルマロン酸血症は乳児期早期にアシドーシス、高アンモニア血症で発症し、救命されても精神運動発達遅滞、腎障害、膵炎などを合併することが多く、長期的予後は未だ不良である。今回我々は急性膵炎を合併したメチルマロン酸血症患児に血液透析を施行し、血中メチルマロン酸 (MMA) 濃度が膵炎の発症に関わっているか検証した。

B. 研究方法

東北大学病院にてフォロー中のメチルマロン酸血症患児を対象とした。血液透析の前後と持続血液透析中に採血を行って 2ml の血液検体を採取し、血中 MMA 濃度の変化について検討した。MMA 濃度の測定には、ガスクロマトグラフィー質量分析法を用いた。

C. 研究結果

【症例】12 才男児

【出生歴】41 週 3780g、帝王切開

【臨床経過】

日齢 28 日より哺乳力低下、多呼吸、呼吸障害出現し近医入院した。著明なアシドーシス (HCO_3^- 5.3、BE -21.7)、高アンモニア血症 (665 μ g/dl) を認めたため、交換輸血、腹膜透析、高カロリー輸液を施行され救命された。尿有機酸分析にてメチルマロン酸血症と診断され、生後 2 ヶ月時に東北大学病院に、治療方針が決定された。その後、地元で特殊ミルクを用いた低蛋白食事療法、カルニチン投与にてフォローされ、3 歳時には胃ろうが造設された。

2008 年 4 月 (9 歳) より急性膵炎を繰り返した。この時点で血清クレアチニン値は 3.9mg/dl と上昇しており、慢性腎不全の状態であった。同年 9 月に膵炎コントロール目的で再び東北大学病院転院となった。その後の経過を図 1 に示す。

中心静脈栄養管理後も膵炎の再発を繰り返し、徐々に腎機能低下をきたした (血清 Cr 10.9mg/dl)。そのため、2009 年 6 月より CV カテーテルを用いた血液透析 (HD) を導入した (身

長 130cm、dry weight 45kg、透析時間 4-6 時間、血流量 60-180ml/min、透析液量 500ml/min、膜面積 1.0-1.4m²。また、持続透析（CHD）は血流量 70-90ml/min、透析液量 1000-2000ml/h で行った。

その結果、透析（HD+CHD）後より肺炎をきたす頻度が減少し（血液透析開始前：1.13 回/月、開始後：0.27 回/月）、肺炎症状の軽症化を認めた。

透析前後における血中 MMA 濃度の定量を行ったところ、明らかに透析前より透析後の血中 MMA 濃度が低いことがわかった（表 1）。4 時間の HD により、血中 MMA 濃度は約 1/6 となった。血中 MMA 濃度は透析直後に最も低くなり、その後徐々に上昇していた。また、CHD 中の血中 MMA 濃度も、透析前より低いことがわかった。CHD により血中 MMA 濃度を低く保つと肺炎再発の回数は HD 時の 0.68 回/月から 0 回/月へと減少した（図 1）。

腎・肝移植の適応について外科に consult したが適応なしと判断され、2010 年 5 月より多発骨折や骨髄炎を併発し、6 月よりほぼ無尿となった。その後、CHD・HD 併用下においても徐々にアシドーシスの進行や pCO₂ の上昇を認め、9 月 2 日に永眠された。

【血中 MMA 濃度】

血液透析、持続透析時における血中 MMA 濃度を表 1 に示した。週 2 回（火、金）の透析条件では透析前 3032.5 μM であった MMA 濃度は透析後に 537.5 μM まで低下した。次に週 3 回の条件下（月、水、金）に透析後時系列で血中 MMA を測定したところ、透析直前；1911、透析直後；312、透析 6 時間後；680、透析 24 時間後；990、透析 44 時間後；1477 と変化した。持続透析中の MMA 濃度は 823、808 と安定していた。

D. 考察

急性肺炎、慢性腎不全を合併した B12 不応性メチルマロン酸血症患児に血液透析を施行した。4 時間の血液透析により血中 MMA 濃度は約 1/6 に低下した（表 1）。MMA 濃度は透析直後に最も低くなり、その後徐々に上昇した。また、持続透析中の MMA 濃度も透析前よりも低いことが分かった。

透析開始後より肺炎の再発頻度が減少し（透析前、1.13 回/月；透析後、0.27 回/月）、肺炎症状の軽症化を認めた。また、持続透析により MMA 濃度を低く保つと、肺炎再発の回数は 0.68 回/月から 0 回/月へと減少した（図 1）。

以上の結果より、血中 MMA 高値は肺炎のリスク因子であり、透析により積極的に低下させることで再発を回避できる可能性があると考えられた。

E. 結論

血液透析により血中 MMA 濃度を低く保つと肺炎再発の回数が減少したことから、MMA は肺炎発症のリスク因子であると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 栗野宏之、八木麻理子、起塚庸、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、坂本修、大浦敏博、竹島泰弘、松尾雅文：幼児期に繰り返す嘔吐発作で発症したメチルマロン酸血症の姉妹例。日児誌 114 巻 6 号、961～965（2010）
- 大浦敏博：シトリン欠損症。小児科臨床ピクシス 23「見逃せない先天代謝異常」総

編集 五十嵐隆、専門編集 高柳正樹、
252-253、中山書店、2010年12月

- Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T: Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatol Res.* 40:295-303, 2010

2. 学会発表

- 大浦敏博: シトリン欠損症マスキングの可能性 (Feasibility of mass-screening for citrin deficiency). シンポジウム、第52回日本先天代謝異常学会、大阪 2010年10月23日
- 小松崎匠子、坂本修、植松貢、呉繁夫、松原洋一、大浦敏博: 中枢神経・視神経・心合併症が急速に進行したプロピオン酸血症の成人症例。第52回日本先天代謝異常学会、大阪 2010年10月21日
- 菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫: シトリン欠損症の迅速遺伝子診断。第52回日本先天代謝異常学会、大阪 2010年10月21日

acidemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1180-1.

- Etuwewe B, Jones CA, Mathur S, Wright KP, Morris AA. Peritoneal dialysis for chronic renal failure in a patient with methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1085-7.

[メチルマロン酸血症と膝炎]

- Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, Lawless ST, Zaritsky A, Bonham J, et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr* 1994;124:239-43.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

[参考文献]

[メチルマロン酸血症と腹膜透析]

- Paik KH, Lee JE, Jin DK. Successful dialysis in a boy with methylmalonic

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

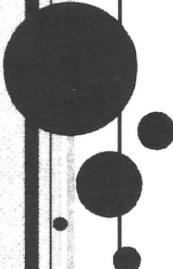
(背景) 有機酸血症の生体肝移植においては、**acute metabolic decompensation** の予防効果が高いことは既に確実と考えられる。しかしながら移植後も血中プロピオニルカルニチン、尿メチルクエン酸排泄などは目立った低下をみず、移植後のアシドーシス発作、長期予後としての神経合併症、心筋合併症などが予防できるかは不明である。また、肝移植後は急性発作が減少するため、タンパク制限やカルニチン投与が緩和されがちであるが、長期予後を考えて場合にどれだけ緩和できるのかは不明である。

(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 (23 年 1 月に初例施行の予定)。



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

経過報告

- 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。昨年うち2例に移植後重症アシドーシス発作が発症し、一例で大脳基底核壊死をきたしたことを報告したが、残る1例にも最近大脳基底核壊死が出現し、結局移植後長期観察例全員に神経症状を伴うアシドーシス発作が発症した。
 - 有機酸血症の頭部MRSで乳酸上昇、NAA低下、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、移植後の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）。
- 

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)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化の研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院 講師

研究要旨

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査を継続しておこなった。一次調査約 930 施設、二次調査 201 施設を対象として、有機酸代謝異常症 111 症例、尿素サイクル異常症 177 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。その結果、疾患に特徴的な臨床症状や治療が明らかになった。また、尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療の有用性が明らかになった。

A. 研究目的

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が、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、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の臨床症状、診断と治療、肝臓移植の状況について調査した。さらに、尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療の有用性について調査した。

B. 研究方法

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査をおこなった。一次調査において往復葉書による症例数の把握を全国の小児科、小児センター等が設置されている 930 施設を対象に行った。つぎに二次調査として、一次調査で症例の報告があった施設の担当医を対象とした 201 施設へのアンケート形式による実態調査を行った。アンケート調査では診断名、病型、発症年齢と診断年齢、診断の根拠と検査方法、臨床症状、食事療法や薬物療法などの治療や、肝臓移植の状況などについて調査した。さらに、各地域の先天代謝異常症の専門施設を中心とした尿素サイクル異常症コンソーシアムを作成し、本研究やシトルリン治療への協力を進めている。

(倫理面への配慮)

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

C. 研究結果

昨年度におこなった一次調査において全国の 930 施設における症例数を把握した。二次調査として、一次調査で症例の報告があった施設の担当医を対象とした 201 施設へのアンケート形式による実態調査を継続し、128 施設（回答率 63.72%）有機酸代謝異常症 111 症例、尿素サイクル異常症 177 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。有機酸血症ではメチルマロン酸血症が 51 名(53%)、プロピオン酸血症が 24 名(25%)、尿素サイクル異常症では OTC 欠損症が 116 名(65%)、CPS1 欠損症が 23 名(13%)、古典型シトルリン血症が 28 名(16%)、また糖原病では Ia 型 55 名(47%)、Ib 型 10 名(9%)であった。発症年齢と診断年齢を比較すると、プロピオン酸血症やシトルリン欠損症では発症と診断の年齢の乖離がみられた。尿素サイクル異常症の治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウムが約 80%の症例に使用されていた。一方、シトルリンやフェニル酪酸ナトリウムが使用されている症例はごくわずかであった。肝移植は多くの疾患で乳幼児期に行われている症例が認められた。また、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を比較すると、発症時のアンモニア値 600 μ g/dl 未満の症例では障がいなく経過している症例が多かったが、600 μ g/dl 以上の症例では死亡例や障がいを伴った症例が増加していた。

D. 考察

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の治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウムが使用されている症例が多く、シ

トルリンやフェニル酪酸ナトリウムが使用されている症例はごくわずかであった。フェニル酪酸ナトリウムは海外では多くの治療法があるものの、わが国では未承認薬であるため使用が限られていることがわかった。また、尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値 600 μ g/dl 以上の症例では死亡例や障がいを伴った症例が増加していた。しかし、これまでのわが国の実態調査と比較すると、死亡例の割合は低下しており、血液透析治療や肝移植といった先進医療などによる急性期、慢性期管理の進展が予後を改善していることが考えられた。さらに、OTC 欠損症、CPS1 欠損症においてシトルリンを使用した葬礼では、肝障害や高アンモニア血症といった主要な症状が改善していることが示唆された。

E. 結論

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査をおこなった。その結果、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では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。また、尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療の有用性が明らかになった。さらに、各地域の先天代謝異常症の専門施設を中心とした尿素サイクル異常症コンソーシアムを作成し、本研究やシトルリン治療への協力を進めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yasude T, Ushiyama M, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S. Cerebral hemorrhage in Fabry's disease. *J Hum Genet.* 55, 259-61. (2010)

Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn Screening for lysosomal disorders. *Am J Med Genet.* (2011 in press)

Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, Nakamura K,

Endo F, Okuyama T, Takeuchi H, Kroos MA, Verheijen FW, Reuser AJJ, Okumiya T Improved assay for differential diagnosis between Pompe disease and acid alpha-glucosidase pseudodeficiency on dried blood spots. *Mol. Genet. Metab.* (2011 in press)

中村公俊 Fabry 病の疫学と診断 *神経内科* 73, (2010)

中村公俊 アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の新しい治療法 *小児内科* 42, 1191-1194 (2010)

中村公俊、遠藤文夫 先天性アミノ酸代謝異常症 高チロシン血症 *日本臨床 別冊 肝・胆道系症候群 I 肝臓編(上)* 486-489 (2010)

2. 学会発表

Screening for Fabry Disease in Japan Nakamura K, Hattori K, Matsumoto S, Tasaki R, Mitsubuchi H, Endo F SSIEM Annual Symposium 2010, Aug 31 - Sep 03, 2010, Istanbul, Turkey

Screening for Fabry Disease in Japan Nakamura K, Hattori K, Matsumoto S, Nagano K, Mitsubuchi H and Endo F The 11th International MPS Symposium, Jun 24 - 27, 2010, Adelaide, Australia

尿素サイクル異常症(OTC 欠損症、CPS1 欠損症)とリジン尿性蛋白不耐症におけるシトルリン治療 城戸淳、中村公俊、三淵浩、大浦敏博、高柳正樹、松尾雅文、芳野信、堀川玲子、遠藤文夫 第 52 回日本先天代謝異常学会 2010 年 10 月 21-23 日 大阪

ろ紙血を用いたファブリー病のスクリーニング 中村公俊、服部希世子、松本志郎、田崎隆二、三淵浩、遠藤文夫 第 52 回日本先天代謝異常学会 2010 年 10 月 21-23 日 大阪

小児医療から成人医療へ 中村公俊 第 55 回人類遺伝学会 2010 年 10 月 27 日-30 日 さいたま

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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

分担研究者 国立成育医療センター 感染症科 齋藤昭彦
協力研究者 国立成育医療センター 感染症科 勝田友博
協力研究者 国立成育医療センター 感染症科 庄司健介

研究要旨

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。

A. 研究目的

先天代謝異常患者において、生体肝移植が適応となる患児の年齢は低い。本年度、生体肝移植が行われた先天代謝疾患の患者の年齢は5-10ヶ月であり、対象年齢の中心は、乳児である。小児、特に乳児においては、抗体産生能、細胞性免疫能は成人に比べ低く、また、唯一の予防手段であるワクチンの接種に制限があることなどから、術後の感染症には、十分な管理が必要である。今回の研究の目的は、先天代謝異常患者で生体肝移植を必要とする患者において、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、治療などの現状を把握し、問題点を検討し、最終的に生体肝移植の周術期感染管理診療指針を作成することにある。

B. 研究方法

当院で過去に行われた先天代謝異常患者に対する生体肝移植の感染症関連のデータを集積し、その現状の把握をまず行う。そして、過去のデータを参照にし、より適切な予防、診断、治療の手段を検討、再考し、患者の予後、死亡率の改善のための指針につなげる。

(倫理面での配慮)

院内のデータの集積に関しては、当院の倫理委員会に申請を行っている。

C. 研究結果

当院での先天代謝異常患者に対する生体肝移植患者は、2011年1月末現在、昨年度より7名加わって、計32名(女性17名)であり、年齢中央値は21ヶ月(5-212ヶ月)であり、うち30名が生存している。

1. 細菌感染症

術後に発熱を伴い、培養で細菌が確認された症例が7例(28%)であった。感染巣として、術後の腹腔内感染症、カテーテル関連血流感染症などが確認された。全ての感染症は、術後1ヶ月以内に発生していた。3例がメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)が起因菌として同定された。

2. 真菌感染症

術後に真菌感染症を認めた症例は認められなかった。

3. サイトメガロウイルス(CMV)感染症

術前のCMVの抗体価は、ドナー(D)、レシピエント(R)において、D+/R+が2名(8%)、D+/R-が13名(52%)、D-/R+が2名(8%)、D-/R-が6名(24%)、不明が2名(8%)であった。週1回定期的に測定するCMVアンチゲネミア(pp65抗原)が9名(36%)に陽性であった。CMVアンチゲネミア陽性の場合、免疫抑制薬の減量と共に、Preemptive Therapyとしてガンシクロビルの投与がアンチゲネミア陰性まで継続されたが、CMVによるDiseaseを発症した患者は0名(0%)であった。

4. EBウイルス(EBV)

EBVのPCRは、当センター研究所母児感染研究部にて行われ、PCRにて陽性となった患者は2名(8%)であり、免疫抑制薬の減量が行われ、PCRは陰性化し、EBVによる疾患を発症した患者は0名(0%)であった。

4. ワクチン接種

当センターでは、肝移植患者に対してワクチン接種を積極的に推奨しているが、先天代謝異常患者においても同様で、生ワクチン、不活化ワクチンの同時接種が術前に行われてきた。先天代謝異常患者においては、特に1歳以下が多く、生ワクチンの免疫原性は不確かなところが多い。したがって、これらの患者の接種後の免疫原性を測定するための研究を新たに立ち上げ、現在、検体を採取中である。一方で、移植後のワクチン接種は、全身状態良好、免疫抑制剤1剤、原則として不活化ワクチンは移植後1年から、生ワクチンは移植後2年からとしているが、これらに関しても、免疫原性評価の検体を蓄積している。

5. 感染症コンサルテーションの浸透

2008年7月より、先天代謝異常患者を含めた、全ての生体肝移植患者は、感染症コンサルテーションの対象となり、それぞれの患者に適切な抗菌薬の選択、投与期間を決定し、感染症科が併診し

ている。また、術後のICUでの耐性菌の水平伝播を防ぐために、各手技のバンドリング(Bundling)の活動が、ICUのメンバーと一緒に行われている。これらの活動によって、カテーテル関連血流感染症は減少傾向にあるが、未だに呼吸器関連感染症、カテーテル関連尿路感染症は頻度は、北米の小児専門医療施設の値と比べても高い。

D. 考察

当センターにおける先天代謝異常患者の生体肝移植は、継続的に行われている。しかしながら、基礎疾患があり、しかも、免疫抑制薬を服用する児の周術期の感染管理は、困難である。特に、術後患者が入院する当センターのICUにおいては、特に広域ベータラクタマーゼ(ESBL)産生グラム陰性桿菌を保菌する患者が拡大しており、それが感染症を引き起こすと治療に難渋する。その感染の伝播を防ぐためにも、医療スタッフの標準予防策、接触予防策がきわめて重要であり、その継続的な教育が必要である。一方で、医療関連感染症予防のための活動が積極的に行われるようになり、一部の感染症は減少しているが、未だに改善の余地がある。

CMV、EBVによる感染症は、Preemptive Therapyが浸透しており、実際の疾患の発症なく、良好な結果を残している。

当院の移植後のワクチン接種は、原則として不活化ワクチンは移植後1年から、生ワクチンは移植後2年からとしているが、現在までのところ、その安全性については確認されているが、免疫原性についての評価が行われていない。2010年8月から当センターでのワクチンセンターの開設に伴い、肝移植患者への予防接種を開始した。これらのデータを蓄積すると同時に、免疫原性の評価を行い、最終的にそれぞれの患者に応じたテーラーメイドのワクチン接種が可能になるようにする。

E. 結論

今年度は、当院での先天代謝異常患者における生体肝移植患者の周術期の感染症の現状をまとめた。また、同時に、感染症コンサルテーションを通じて、抗菌薬の適正使用、感染管理を積極的に行ってきた。来年度以降、指針作成のための継続的なデータの集積と予防接種の標準化のためのデータのまとめ、そして前方視的調査を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, **Saitoh A**, Morotomi M, Nakamura T. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr* 2010;156:679-81.
2. Shoji K, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, and **Saitoh A**. Is a Six-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? *J Pediatr* (accepted).

2. 学会発表

1. **Saitoh A**, Nagai A, Tsuchida N, Sako M, Maekawa T, Yahagi N, Tamura S, Maeda A, Li P, Vaughn D, Roman F, Kato T. Safety and immunogenicity of an AS03-adjuvanted A/H1N1v pandemic influenza vaccine in Japanese children aged 6 months to 17 years: a preliminary report. XII International Symposium on Respiratory Viral Infections, Taipei, Taiwan. March, 2010.

2. Yotani N, Tsuji S, **Saitoh A**, Sakai H, Takayama JI. Which Children Are Hospitalized With Novel H1N1 Influenza? Pediatric Academy Societies Annual Meeting, Vancouver, BC. May, 2010.

3. Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, **Saitoh A**, Abe J, Ito R, Takayama JI. Development of Coronary Artery Abnormalities Associated With Persistence Of Non-Fever Symptoms In Kawasaki Disease. Pediatric Academy Societies Annual Meeting, Vancouver, BC. May, 2010.

4. Ueno H, Maekawa T, Tsuchida N, Oana S, Sakai H, **Saitoh A**, Ito S, Kato H, Abe J, Takayama JI. Clinical Predictors of Resistance To IVIG And Progression To Coronary Artery Abnormalities In Patients With Kawasaki Disease. Pediatric Academy Societies Annual Meeting, Vancouver, BC. May, 2010.

5. Uematsu S, **Saitoh A**, Takayama JI and Sakai H. Isopropyl Alcohol to Prepare Skin To Obtain Blood Culture In The Pediatric Emergency Room. Pediatric Academy Societies Annual Meeting, Vancouver, BC. May, 2010.

6. Kamiyama S, Watanabe Y, **Saitoh A**. Current Vancomycin Dosing is not Sufficient to Achieve Appropriate Trough Levels for Serious Staphylococcal Infections in Children. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, MA, September, 2010.

7. Shoji K, Sugawara Y, Knaup E, Adachi S,

- Yotani N, Funaki T, Katsuta T, Nakagawa S, **Saitoh A.** A High Admission Rate in School Aged Children with 2009 pandemic influenza A/H1N1 in Japan. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, MA. September, 2010.
8. **Saitoh A,** Sakamoto S, Kamiyama S, Fukuda A, Shigeta T, Katsuta T, Shoji K, Ogimi C, Kasahara M. Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Infections in Children after Live Donor Liver Transplantation. The 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Oral Presentation, Outstanding Researcher Award, Taipei, Taiwan. September, 2010.
9. Shoji K, **Saitoh A.** A High Rate of Inducible Clindamycin Resistance in Staphylococcal aureus in Pediatric Hospital in Japan. The 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Poster Presentation, Taipei, Taiwan, September, 2010.
10. Katsuta T, Shoji K, Kamiyama S, **Saitoh A.** Treatment of Pyelonephritis with Extended-Spectrum β -Producing Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteiceae in Children. The 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Poster Presentation, Taipei, Taiwan, September, 2010.
11. Funaki T, Shoji K, Yotani N, Katsuta T, Miyazaki O, Nosaka S, Masaki H, **Saitoh A.** Factors Associated with Rapid Disease Progression of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection in Children -Focusing on Initial Chest Radiographic Findings-. The 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Poster Presentation, Taipei, Taiwan, September, 2010.
12. 齋藤昭彦：米国における小児科学の卒後教育. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010. 4. 23
13. 齋藤昭彦：ワクチンで子供たちを感染症から守ろう-米国の制度から学ぶこと-. 第 57 回日本小児保健学会, 新潟, 2010. 9. 16
14. 齋藤昭彦：小児における抗インフルエンザ薬の適正使用とは?. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 2010. 10. 21
15. 齋藤昭彦：実践感染対策 あなたならどうする?トラブルシューティングを含めて. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 2010. 10. 21
16. 齋藤昭彦：小児に対する結合型肺炎球菌ワクチン. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 2010. 10. 21

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

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

研究課題 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)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化 (課題番号 H21-難治一般-042)

分担研究者 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 伊藤秀一

研究要旨

メチルマロン酸血症に合併する腎障害について

メチルマロン酸血症 (methyl malonyl acidemia, 以下 MMA) における腎障害は必発であり、その多くが 10 歳代から 20 歳代に末期腎不全に至るとされるが、その病態についてはまとまった報告が乏しい。MMA におけるアシドーシス発作の改善のためには肝移植が最も適した治療法であるが、肝移植後も腎障害が進行するため、のちに血液透析や腎移植を必要とする症例も多い。

今回、当院で経験した MMA4 例における腎合併症について精査した。その結果、肝移植未実施の 1 例では慢性腎臓病 (CKD) ステージ 5 の末期腎不全に、移植例 3 例中 2 例は CKD ステージ 3 の腎機能障害を呈していた。乳幼児期に生体肝移植を実施した 1 例のみが CKD ステージ 1 であった。このことから、本症における腎障害は肝移植後も進行する事が判明した。しかし、乳児期早期に生体肝移植を行うことは腎機能障害の進行を遅らせる可能性がある。

A. 研究目的

MMA 患児における腎機能の評価を行い。本症の腎合併症の臨床的問題点と対応について考察を行う。

B. 研究方法

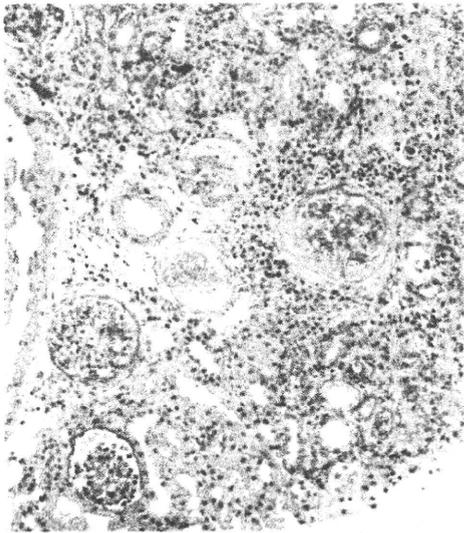
当院で経験した MMA4 例における腎合併症について精査した。3 例は生体肝移植実施後で、1 例は肝移植未施行であった。これら 4 例について、診療録を元に後方視的に腎機能の推移について評価した。

C. 研究結果

1. 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。

2. 腎尿路奇形を合併した本症患者の管理について

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。全例高度の間質へのリンパ球を主体とする細胞浸潤と尿細管の委縮を認めた。移植後に使用されている免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬による細小動脈におけ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はなく原病に起因す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二次的に生じると考えられるが、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。



本症における糸球体の効果と広範囲の間質への細胞浸潤と線維化

3. 腎障害の早期発見指標について

尿細管障害の指標は尿中 β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)が最も鋭敏であるが、MMAにおいては酸性尿を呈することが多い。酸性尿(pH5.5以下)では尿中 β_2 MGが分解されてしまい、尿細管障害の指標として使用できないことが多くみられ、MMAの腎障害の早期発見指標としては使用しにくいことが判明した。そのため今後は α_1 ミクログロブリン等の別の指標を用い尿細管障害の早期発見が可能か検討する必要があると考えられた。

D. 考察

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除であり、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。

*MMAの腎病変の期報告例

Author (literature)	No of patients	Age	Renal presentation	Biopsy
Wolff JA (J Neurosurg 1985)	1	3y	RTA (type 2)	
Walter JH (Eur J Pediatr 1989)	8	15-66y	CRF	TIN
Morita J (J Inher Metab Dis 1989)	1	8y	RTA (type 4)	
Ohura T (Eur J Pediatr 1990)	1	10m	RTA (type 4)	TIN
高柳ら (小児腎不全会誌2000)	2	15y, 17y	CRF	TIN
Mofiani KH (Pediatr Nephrol 1991)	1	18y	CRF	TIN
Angio CTD (Eur J Pediatr 1991)	7	4-10y	RTA (type 2, 4)	
Rutledge SL (Pediatr Nephrol 1993)	2	4y, 9y	HT, CRF	TIN
Soda H (J Inher Metab Dis 1996)	1	5y	CRF	
Dudley J (Pediatr Nephrol 1998)	2	8d, 2m	RTA (type 1)	
Srinivas KV (Saudi J Kidney Dis Transpl 2001)	1	10y	CRF	
Pala I (Clin Nephrol 2006)	1	1y, 5y	RTA (type 4)	
Ha TS (J Nephrol 2008)	1		CRF	TIN

RTA: renal tubular acidosis, CRF: chronic renal failure, HT: hypertension, TIN: tubulo interstitial nephritis

E. 結論

本症の腎合併症については、長期的には透析・移植療法を必要とする事が多く、予後不良であることが示唆された。肝移植を実施しても腎障害が進行することも多く、肝移植後の腎合併症の管理が長期的には大きな問題となる。本症の腎障害の早期発見と、対応策の確率が極めて重要である

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 25:2530-537, 2010
- Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Int.* 52:134-7, 2010
- Iijima K, Nozu K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25:2165-70, 2010
- Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 25:1073-9, 2010
- Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis.

Periatr Nephrol 25:2157-80, 2010

6. Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 25:1579-80, 2010

7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1771-2, 2010

8. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol*. 25:539-44, 2010

9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant. Suppl* 22: 31-4, 2010

10. 小椋雅夫、亀井宏一、宇田川智宏、堤晶子、野田俊輔、伊藤秀一。当センターにおける急性血液浄化療法の特色と問題点。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 309 - 310, 2010

11. 堤晶子、小椋雅夫、宇田川智宏、野田俊輔、亀井宏一、唐木千晶、中川聡、福田晃也、笠原群生、中川温子、伊藤秀一。当院における小児劇症肝不全 24 症例に対する人工肝補助の経験。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 304-306, 2010

12. 緒方志穂、林和美、宮本圭奈美、村山由里子、玉城久美子、西海真理、伊藤秀一、伊藤龍子。血液透析を受ける子供と家族への支援 乳幼児期の成長発達に合わせた環境への配慮。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 237-238, 2010

13. 貝藤裕史、亀井宏一、小椋雅夫、菊池絵梨子、星野英紀、中川聡、松岡健太郎、阿部淳、伊藤秀一。急性脳症と急性腎不全をともなった *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の 1 例。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 117-118, 2010

14. 宇田川智宏、小椋雅夫、堤晶子、野田俊輔、大塚泰史、寺町昌史、亀井宏一、飯島一成、伊藤秀一。高血圧で発症した高安動脈炎の三小児例。小児高血圧研究会誌 7 : 49-55, 2010

15. 松倉節子、國見裕子、井上雄介、松木美和、蒲原毅、稲葉彩、伊藤秀一、佐々木毅、相原雄幸、相原道子、池澤善郎。マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタール投与後に発症した小児 Stevens-Johnson 症候群の 1 例。皮膚科の臨床 52 : 963-967, 2010

16. 篠原真史、六車崇、中川聡、亀井宏一、伊藤秀一。先天性代謝異常症による高アンモニア血症に対する急性血液浄化療法。ICUとCCU 34 : 547 - 554, 2010

17. 伊藤秀一。ケースから診る CKD 診療法

(vol.14) (完) 小児CKD 学校検尿では発見できなかった先天性腎疾患の症例。日本医事新報 4500 : 54 - 57, 2010

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 梅澤明弘（独）国立成育医療研究センター 部長

研究要旨

希少疾患である有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症等の先天代謝異常症では、生体試料の収集は困難である。本研究は、患者由来の生体試料の収集を同時に進めることが可能である。これまでの我々はヒト細胞の樹立、機能解析し、安定した幹細胞培養条件の開発を行ってきた。そこで本研究ではこうした実績と経験を生かし摘出肝を用いて患者由来組織・細胞を他の研究施設より要請があった場合に即座に提供できる体制を構築できるようになれば、本研究は有効な治療法のない先天性代謝異常症治療法開発の大いなる礎となる。

A. 研究目的

先天代謝異常症の治療としては肝移植（本邦では生体肝移植）が施行されているが、確立していないので、新規外科的治療法を確立するために、基礎研究として、摘出肝を利用した細胞の収集及び解析を目的とする。

B. 研究方法

肝臓は多数の複雑な酵素系を持っており、栄養素の代謝、生体に必要な物質の生産、代謝最終産物の処理、有害物質の解毒などを行っている。肝臓の研究や肝臓を利用した研究をする上で、肝細胞培養は極めて有効な手段であるが、樹立肝細胞株では失われている肝機能が多いため初代培養肝細胞が最も有効な手段として用いられている。

肝移植の際、摘出したドナー肝臓の一部は移植された肝組織の機能上の問題、解剖学的理由等により一部移植に用いられない肝組織が生じる（余剰肝）。そこで我々は、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、前述のヒト余剰肝、および肝移植を受けた先天性代謝性肝疾患の患者から摘出されたレシピエント肝から効率よく正常な機能を保持した肝細胞及びその他の細胞を分離、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、研究材料として有用な肝細胞及びその他の細胞の寿命延長株の樹立を試みた。*in vitro* については、ヒト由来組織（成育バイオリソース：月経血、臍帯血、末梢血、胎盤、子宮内膜、指、眼球、軟骨等）の間葉系幹細胞の培養経験に基づいた解析を行った。対照として、従来蓄積されている成育バイオリソース由来の間葉系細胞を用いる。

（倫理面への配慮）

ヒト肝細胞については「ヒト肝細胞の培養・保存法の確立及びその使用に関する研究（承認番号305）」として倫理委員会にて承認されている。対照となるヒト細胞の培養に関しても、研究面において既に倫理審査を受け、承認を受けている（国立成育医療センター研究所、受付番号 25,26 及び 27,平成 15 年 1 月承認、受付番号 49,平成 15 年 10 月承認、受付番号 55,平成 15 年 11 月承認、受付番号 88,89,90,91 平成 16 年 7 月承認、受付番号 55,平成 16 年 11 月追加承認、受付番号 146,平成 17 年 4 月承認、受付番号 156,平成 17 年 7 月承認）。また、それぞれの組織については倫理的な手続きおよび考え方が年次毎に異なると予想され、「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に従い、最新の社会的な影響を十分に考慮する。なお、研究協力者に倫理専門家を加え、本研究遂行にあたって