

201128054A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 24（2012）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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 24（2012）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生体防御系内科部内分泌代謝科 堀川玲子

II 分担研究報告

1. 糖原病1b型における肝移植の有効性に関する研究 9
国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌代謝科 堀川玲子
2. メチルマロン酸血症への生体肝移植前の術前透析の必要性 13
国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 伊藤秀一
3. 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）患者由来の生体試料の収集・解析 17
国立成育医療研究センター再生医療センター 梅澤明弘
4. メチルマロン酸血症患児における血液透析時のメチルマロン酸濃度についての検討 20
東北大学大学院医学系研究科小児病態学 大浦敏博
5. 代謝性疾患に対する肝移植治療の適応・移植成績評価 23
国立成育医療研究センター臓器移植センター 笠原郡生
6. 生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討 25
福井大学医学部 重松陽介
7. 尿素サイクル異常症におけるシトルリン治療の有用性の検討 31
熊本大学医学部附属病院小児科 中村公俊
8. 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 34
国立成育医療研究センター感染症科 宮入 烈
9. 重症有機酸血症に対する肝移植予後についての検討 36
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 依藤 亨

Ⅲ	研究成果の刊行に関する一覧表	39
Ⅳ	研究成果の刊行物・別刷	51
Ⅴ	平成 23 年度研究者名簿	111

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 23 年度

I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 国立成育医療研究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)、肝型糖原病を中心に、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の内科的治療予後とシトルリン投与効果の検討、プロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症症例のフォローアップ上の注意と長期予後の検討、生体肝移植後の長期予後の検討とスコアリング等指針の妥当性の検討、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。

肝移植適応基準のスコアは、過去の肝移植施行例における後方視的検討では妥当な判定を示した。先天代謝異常症における移植医療を考慮する上で、有用な指標になると思われる。ただし、移植適応判定は個々の症例で十分検討してなされるべきであり、スコアはマニュアルにはならないことにも注意すべきである。

一方、内科的治療も尿素サイクル異常症のシトルリン等の使用により、ある程度改善が期待されることが明らかとなった。また、長期フォローアップに際しては、尿素サイクル異常症の神経学的予後を左右するNH₃濃度が360 μ mol/lであることが示された他、血中・髄液メチルマロン酸の測定によるカルニチン投与量の調節、脳代謝状態の評価として3H-Magnetic Resonance Spectrometry (MRS) による乳酸測定など、状態評価の指標が提示された。

研究分担者

笠原群生 国立成育医療研究センター
臓器移植センターセンター長
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 大阪市立総合医療センター
小児内分泌・代謝内科部長
中村公俊 熊本大学医学部小児科講師
宮入烈 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
再生医療センターセンター長

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、適応の基準も曖昧な点が多く、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症例の予後評価を行った。

A. 研究目的

先天代謝異常症は、アミノ酸・糖質・脂質の代謝

そこで本研究は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病における患者の生命予後やQOL改善のために、内科的及び新規外科的治療の標準化を図ることを目的とし、1) 内科及び外科的治療の長期予後の調査と評価、2) 先行研究及び長期予後調査のデータを元に生体肝移植適応基準作成とスコアリング化、3) 周術期診療指針の策定、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

【対象疾患】

本研究では、先天代謝異常症のうち、現在本邦で生体肝移植が多く行われてい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）、肝型糖原病を対象とし、その他の稀少な代謝性疾患についても肝移植適応の検討を行った。

また、周術期管理と術後長期管理の問題点、メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症の長期内科治療予後と問題点、治療の指標と有効性を検討した。

【方法】

(1) 内科及び外科的長期予後の実態調査と評価

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の長期予後に関する実態調査の解析を進めた。

先行研究の一次調査において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928施設1014診療科を対象に行い、総計600例の患者数を把握、二次調査として349例の詳細調査回答を得た。本研究では二次調査の未回答施設に再調査を依頼し、実態把握に努め、一次調査で尿素サイクル異常症の症例の報告があった施設の担当医を対象とした125施設へのアンケート形式による実態調査を進めた。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、長期生存例の合併症と治療、フォローアップについて検討を行った。

(2) 先天代謝異常症の生体肝移植適応基準とスコアリング・内科治療への提言

研究班において、自験例及び二次調査症例、文献例

を検討し、移植適応スコアを作成した。これまでの移植例と照らし合わせ、作成したスコアの妥当性を評価した。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た。

(3) 周術期及び急性期管理

国立成育医療研究センターにて生体肝移植術を施行した患者について、周術期血液状化療法の有効性、血流感染症の有無、感染学的術前・周術期リスクファクターについて後方視的に検討した。

(4) 余剰肝の提供による肝細胞バンクの設立

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）。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た。

【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を遵守し、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て実施した。ヒト肝細胞に関する研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認のもと、患者保護者の同意を得て行った。

C. 研究結果

(1) 内科及び外科的長期予後の実態調査と評価

【実態と内科的治療予後】

A 尿素サイクル異常症

長期予後二次調査により、いずれの対象疾患においても生存例のQOLは著しく不良である例が多数であることが確認された。尿素サイクル異常症177症例（OTC欠

損症116名(65%)、CPSI欠損症23名(13%)、古典型シトルリン血症28名(16%)、アルギニノコハク酸尿症9例(5%)、アルギニン血症1例)の実態を把握した。OTC欠損症では新生児期以降の遅発型の発症が多く、それ以外の尿素サイクル異常症ではほとんどが新生児期の発症であった。内科的治療として、アルギニン、安息香酸ナトリウム、特殊ミルクまたは食事療法が約80%以上の症例に使用されていた。一方、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。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。

肝移植は多くの疾患で乳幼児期に行われていた。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 $600\mu\text{g/dl}$ 未満の症例では障害なく経過している症例が多かったが、 $600\mu\text{g/dl}$ 以上の症例では死亡例や障害を伴った症例が増加していた。血液透析は、発症時のアンモニア値 $300\mu\text{g/dl}$ 以上となる症例では、予後を改善していると考えられた。OTC欠損症の生存率は、1998年にUchinoらによって発表された報告と比較して明らかに改善していた。OTC欠損症遅発型患者は、以前の報告では20年間で約80%が死亡していたが、今回の調査では、20年間で死亡していたのは20%以下であった。以前の実態調査の結果と比較すると、発症時の血中アンモニア最高値が $360\mu\text{mol/L}$ 以上の患者で、精神発達遅滞なく生存している症例が増えており、OTC欠損症の5年生存率も改善していることなどが明らかになった。尿素サイクル異常症の治療は、血液浄化療法、肝臓移植などの治療が導入されたことにより、予後が改善してきたと考えられた。(中村公俊)

B メチルマロン酸血症

有機酸代謝異常症長期生存例の検討では、反復性急性性肺炎の症例において、透析前後における血中MMA濃度の定量を行い、検討を加えた。血中MMA濃度は透析後に有意に低下した(平均値 $\pm\text{SD}$ (μM): 透析前; 2858.4 ± 457.9 , 透析後; 482.2 ± 117.2 , $P=8.15\times 10^{-6}$)。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(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; $1477\mu\text{M}$)。また持続血液透析中の血中MMA濃度も、透析前より低いことがわかった($631.3\pm 260.5\mu\text{M}$)。さらに透析廃液中のMMA濃度測定により、MMAの除去率を計算したところ、血液透析により産生されるMMAの約84%が除去されたことが明らかになった。メチルマロン酸血症患者において、血中MMA濃度を低下させ、臓器障害をおさえるこ

とにより、臨床症状の改善が得られるものと考えられた。(大浦敏博)

同じくメチルマロン酸血症で腎機能低下を認めた3例(移植後2例)に腎生検を実施したところ、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が肝移植後も進行していることが考えられた。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。(伊藤秀一)

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、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患児3例の血清・髄液中メチルマロン酸(MMA)濃度、及び血中標準化プロピオニルカルニチン濃度の変動について検討した。全例で蛋白制限食療法が継続され、血中標準化プロピオニルカルニチン濃度は次第に低下していった。メチルマロン酸血症患児のMMAの血中濃度と髄液濃度は弱い正の相関がみられ、MMAの髄液/血清の濃度比は1.2~10で推移した。血中遊離カルニチン濃度が低い症例でMMAの髄液/血清濃度比が高い傾向が見られた。血中MMA濃度が低下すると髄液中MMA濃度も低下する例もあり、蛋白制限の食事療法が重要であるものの、重症例では髄液中MMA濃度は移植後も 1mol/L に達する高濃度であり、治療量の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し、髄液中MMA濃度を少しでも下げることは有意義であると推察された。また、肝移植無しの腎移植を受けた患者で術後血中MMA濃度が有意に低下していた。その意義についてはさらに長期の観察が必要と考えられた。(重松陽介)

C プロピオン酸血症

京都大学移植外科で1999年—2002年にかけて生体肝移植を受けた3例の重症プロピオン酸血症患者の9-12年間の長期予後を検討した(移植時年齢 症例1 2歳、症例2 1歳、症例3 5歳)。うち1例で大脳基底核壊死を伴う重症アシドーシス発作、他の1例が重症乳酸アシドーシス発作を経験し、3例目はアシドーシス発作なく基底核壊死をきたした。肝移植後アシドーシス発作は減少するが、代謝の是正は部分的であり、発作を経験する可能性があること、発作がなくても中枢神経症状をきたすことがある

ことが明らかになった。このうちの女兒1例に対して、脳内の代謝状態を検査する目的で³H-Magnetic Resonance Spectrometry (MRS) 施行したところ、脳内における乳酸の蓄積が示唆された。再度タンパク摂取制限の厳格化、カルニチンに加えてビタミンB群、ビオチンの追加投与を行ったところ、MRS上の変化所見の改善傾向が示唆された。(依藤亨)

D. 糖原病 (1b型)

肝移植適応基準で、積極的適応疾患の一つである糖原病1型のうち、糖原病1b型について、当院にて経験した8例の臨床像と、内7例に対して生体肝移植を施行したのでその有効性と問題点を検討した。肝移植を受けた症例は、いずれも適応基準のスコアは10点以上で、積極適応の判定であった。術後、7例中最近施行の例を除く6例全例で食事療法は不要となり、うち3例でG-CSF投与も不要となった。残り3例も好中球数 $5000/\mu\text{m}^3$ 以上を保つようにG-CSF投与は必要であるが、いずれも必要回数は減少した。親への意識調査の結果、食事療法の解除とG-CSF注射回数の減少・易感染性の改善による患児・家族のQOL改善が明らかとなった。

(堀川玲子)

【生体肝移植治療予後】

全国調査において、生体肝移植例は77例中5例が死亡し、生存率93.5%であった。生存例の予後は全例QOLが改善しており、身体発育予後は良好であり、内科的治療に対する優位性が示される一方、周術期の死亡例が多いことから、周術期管理の重要性が示唆された。また、神経学的予後の改善は60%に認めたとどまった。

国立成育医療研究センターにおける生体肝移植治療成績：2005年11月から2011年12月の6年で肝移植180例を実施した。代謝性疾患は39例で有機酸代謝異常15例(MMA12例、PA3例)、尿素サイクル異常症12例(OTC D6例、CPS1D6例)、糖原病1b 8例、Wilson病2例、Oxalosis 2例に肝移植を適応した。後方視的検討により、いずれの症例も本研究班の適応スコアリングにて10点以上の積極的適応例であった。患者生存率は90.0%、本研究対象症例では94.3%、肝移植後、栄養状態改善、代謝発作の軽減、著明なQOL改善を認める症例が多かった。(笠原群生・堀川玲子)

(2) 先天代謝異常症の生体肝移植適応基準とスコアリング・内科治療への提言

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。

対象疾患：移植の予想される効果による疾患分類を行いスコア化した。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、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。

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 Oxy sterol 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
対象症例：重症代謝不全を繰り返している症例を、代謝不全の回数・重症度・入院治療日数で評価。重度の合併症のある例は適応判定の留保も考慮。神経学的予後も含め、多角的にスコアリングした。

移植時期：腎機能障害の合併が無い状態に移植をする方が術後の全身予後はよい。頻回の代謝不全後、特に高アンモニア血症や低血糖の頻回発作では神経学的後遺症が残るため、重症型はできるだけ早期の移植適応が考えられる。

(堀川、笠原、中村、大浦、重松、依藤)

(3) 周術期及び急性期管理

【感染症管理の実態とリスクファクター】

生体肝移植後の感染症は頻度・重症度ともに高く患者予後に大きな影響を与える。先天代謝異常症では原疾患に関連した免疫異常により感染症のり

スクが高まる可能性がある。本研究では、当センターで行われた先天代謝異常症34例を含む153例の生体肝移植症例について、血流感染症合併例と非合併例の比較検討を行った。その結果、先天代謝異常症とその他の患者における血流感染症のリスクは同等であり、共通のリスクファクターとして術中の出血量、胆道系の合併症、術後の血中サイトメガロウイルス抗原陽性があることが判明した。先天代謝異常症に対する生体肝移植における重症感染症のリスクは適切な処置により他の疾患と同等であり、適応を考える場合の障害にはならないと考えた。

術前・術後の予防接種スケジュールについては、抗体価の推移をさらに検討してまとめる必要がある。(宮入烈、斉藤昭彦)

【血液浄化療法の有用性】

メチルマロン酸血症 (methyl malonyl acidemia, 以下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、肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性については意見が分かれている。

今回、当院で経験したMMAの肝移植10例を対象に、術前血液透析の効果と必要性について検討を加えた。術前血液透析実施が7例、非実施が直近の3例であった。結果としては、術前血液透析実施例でも問題なく肝移植を実施でき、かつ術後の血中メチルマロン酸濃度も血液透析実施群と同様に順調に低下した。このことから、肝移植直前の前処置としての血液透析の必要性は乏しく、むしろ血液透析に伴うカテーテル感染、低血圧、低蛋白血症など危険を伴う可能性がある。MMAの肝移植に際して、術前の血液透析より適切な輸液、栄養管理の方が重要であると考えられた。(伊藤秀一)

(4) 余剰肝の提供による肝細胞バンクの設立

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。本研究で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ヒト肝組織から、免疫不全マウス体内でアルブミン産生を伴うヒト肝細胞の分離と培養に成功した。本研究で凍結保存された細胞株は今後の研究活動を支え

るための貴重な細胞ソースとなる。また、患者由来の組織より複数の細胞株を樹立できた本研究成果は、品質管理技術開発、合併症発症機序の解明を図る上で大きなアドバンテージとなる。(梅澤明弘)

D. 考察

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。

今回作成した適応判定基準とスコアリングは、先天代謝異常症の肝移植治療選択の目安となり、標準化に資するものと考えられる。

先天代謝異常症における生体肝移植によって、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。先行研究における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判明しており、さらに啓発を行う必要がある。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。特に、病態が肝に局限しない全身性疾患では大脳基底核病変や腎病変の進行が完全には阻止できない状況が確認されており、合併症のフォローアップに脳3H-MRSの有用性や腎生検での確認が必要であることが示唆された。神経学的合併症については、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とから、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。メチルマロン酸血症における腎症や膵炎については、今回初めてMMA産生量を計算でき、これに対する透析効率84%と算出されたことにより、治療としての有用性が示された。しかし術前透析の必要性は否定的であった。

移植を行うにあたってはシトルリン使用やカルニチン大量投与など内科治療の改善による術前状態の改善が望まれる。また、対象が希少疾患であるので、施設の集約化による移植適応判定や周術期管

理の向上が必須の事項であると考え。

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。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策定した。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。

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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- Hayashi H, Inamura K, Aida K, Naoi S, Horikawa R, Nagasaka H, Takatani T, Fukushima T, Hattori A, Yabuki T, Horii I, Sugiyama Y. AP2 mediates BSEP internalization and modulates its hepatocanalicular expression and transport function. *Hepatology*. 2012 Jan 19. doi: 10.1002/hep.25591. [Epub ahead of print]
- Hayashi H, Mizuno T, Horikawa R, Nagasaka H, Yabuki T, Takikawa H, Sugiyama Y. 4-Phenylbutyrate modulates ubiquitination of hepatocanalicular MRP2 and reduces serum total bilirubin concentration. *J Hepatol*. 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
- Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Dec 14. [Epub ahead of print]
- Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant*. 2011 Dec 7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01607.x. [Epub ahead of print]
- Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. *Ther Apher Dial*. 15:488-92, 2011.
- Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, Horikawa R. Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg* 46:1288-91, 2011.
- 堀川玲子 小児移植医療-最近の話題 18 代謝疾患に対する肝移植時期 小児外科 43: 87-91, 2011.
- Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase I deficiency. *Pediatr Transplant*. 14:1036-40. 2010.
- Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T, Takayanagi M, Yamaguchi S, Kondo N. A novel mutation (c.951C>T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 100:339-44, 2010.
- 笠原群生, 堀川玲子 先天代謝異常症に対する肝移植 小児科臨床 63:2103-2109, 2010.
- 堀川玲子 代謝性疾患の肝移植 小児肝移植肝臓病アトラス(松井陽監修 国立

- 成育医療研究センター編集) 診断と治療社
67-84, 2010.
12. Horikawa R, Nakamura K, Shigematsu Y, Ohura T, Yorifuji T, Itoh S, Saito A, Miyairi I, Kasahara M. Long and short-term outcome of children with inherited metabolic disorders receiving living donor liver transplantation -nationwide survey in Japan. (Submitted)
 13. Horikawa R, Kasahara M, Ohura T, Yorifuji T, Itoh S, Saito A, Miyairi I, Nakamura M, Shigematsu Y. Indication for living donor liver transplantation in children with inherited metabolic disorders. (submitted)
 14. Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn Screening for lysosomal disorders. *Am J Med Genet.* 157, 63-71 (2011)
 15. 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.* 103, 12-17 (2011)
 16. Mochida T, Tanaka T, Shiraki Y, Tajiri H, Matsumoto S, Shimbo K, Ando T, Nakamura K, Okamoto M, Endo F. Time-dependent changes in the plasma amino acid concentration in diabetes mellitus. *Mol Genet Metab.* 103, 406-409 (2011).
 17. Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int.* 2011 Jun 3. doi: 10.1111/j. 1442-200X. 2011. 03412. x. [Epub ahead of print]
 18. Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, Ueki I, Takei H, Nittono H, Kakiuchi T, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Nakazawa A, Shimizu T, Kurosawa T, Kasahara M: Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency in a Japanese patient. *Liver Transpl.* 2011 17(9):1059-65.
 19. 田中久子, 瀧本哲也, 阪本靖介, 福田晃也, 垣内俊彦, 重田孝信, 中澤温子, 笠原群生: 国立成育医療研究センターにおける小児生体肝移植の実態(第1報)—小児肝移植のデータベース構築に向けて—. *移植* 2011; 46(4/5), 325-334
 20. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15:694-9
 21. 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 *日本小児科学会雑誌* 2011, 115 : 1307-1313
 22. 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 *日本小児腎不全学会雑誌* 2011, 31 : 229-231
 23. 伊藤秀一. 小児急性肝不全に対する人工肝補助療法 *医工学治療* 2011, 23 : 71-74
 24. Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Yorifuji T, Yonekawa Y, Nguyen JH, Uemoto S. Living-donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *World J Surg.* 2011; 35(2):393-402.
 25. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, Sakamoto S, Kasahara M, Ogawa K, Miyagawa-Hayashino A, Yonekawa Y, Yorifuji T, Watanabe KI, Doi H, Nguyen JH, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant.* 2011; 25:776-85.
 26. 起塚 庸, 竹島泰弘, 西山敦史, 栗野宏之, 但馬 剛, 佐倉伸夫, 依藤 亨, 重松陽介, 八木麻理子, 松尾雅文 タンデムマス・スクリーニングで軽症プロピオン酸血症を疑われたミトコンドリア脳症 *日本小児科学会雑誌* 2011,

- 115; 1265-1269.
27. 依藤 亨 先天代謝異常症に対する肝移植
日本先天代謝異常学会雑誌 2011, 27;31-35.
 28. 依藤 亨 炭水化物 児玉浩子、玉井浩、清水俊明編 小児臨床栄養学 pp37-39 診断と治療社 2011
 29. 堀川玲子 小児移植医療-最近の話題 18 代謝疾患に対する肝移植時期 小児外科 43: 87-91, 2011.
 30. 笠原群生, 堀川玲子 先天代謝異常症に対する肝移植 小児科臨床 2010; 63(10): 2103-2109.
 31. 重松陽介、畑郁江、稲岡一孝: タンデムマスキリーニングにおける標準的非誘導体化分析法. 日本マスキリーニング学会誌. 21(3); 207-212, 2011.
 32. 大浦敏博、呉繁夫、菊地敦生、坂本修、重松陽介、岡野善行、小林圭子、佐伯武頼. シトリン欠損症マス・スキリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011年; 27巻1号: 42-45.
 33. Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase I deficiency. *Pediatr Transplant.* 14:1036-40. 2010.
 34. 笠原群生, 堀川玲子 先天代謝異常症に対する肝移植 小児科臨床 63:2103-2109, 2010.
 35. 堀川玲子 代謝性疾患の肝移植 小児肝移植 肝臓病アトラス(松井陽監修 国立成育医療研究センター編集) 診断と治療社 67-84, 2010.
 36. Matsumoto H, Kajiwarra 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.* 2010;99:163-4.
 37. Sakamoto S, Egawa H, Kanazawa H, Shibata T, Hayashino AM, Haga H, Ogura Y, Kasahara M, Tanaka K, Uemoto S. Hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left-sided lobe grafts: Kyoto university experience. *Liver Transplantation* 2010;16: 1207-1214
 38. 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.
 39. 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
 40. Nagasaka H, Yorifuji T, Kobayashi K, Takikawa H, Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Miida T, Tsukahara H, Takatani T, Hayashi H. Favorable effect of 4-phenylacetate on liver functions attributable to enhanced bile salt export pump expression in ornithine transcarbamylase-deficient children. *Mol Genet Metab.* 2010;100:123-8.
 41. Miwa I, Taguchi T, Asano H, Murata T, Yorifuji T, Nagasaka H, Takatani T. Low level of fasting plasma mannose in a child with glycogen storage disease type 0 (liver glycogen synthase deficiency). *Clin Chim Acta.* 411:998-9, 2010.
 42. 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.
 43. Fujino T, Nomura K, Ishikawa Y, Makino H, Umezawa A, Aburatani H, Nagasaki K, Nakamura T. Function of EWS-POU5F1 in sarcomagenesis and tumor cell maintenance. *Am J Pathol.* 2010; 176:1973-1982.
 44. Toyoda M, Hamatani T, Okada H, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. Defining cell identity by comprehensive gene expression profiling. *Curr Med Chem.* 2010; 17:3245-3252.

平成 23 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
分担研究課題：糖原病1b型における肝移植の有効性に関する研究

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

GSD I bは Glucose-6-phosphatase translocase の欠損により発症し、低血糖発作、肝腫大に加えて、好中球減少をみとめる疾患である。本症に対する治療として、頻回の糖質摂取やコーンスターチ投与などの食事療法のほか、糖代謝を正常化させる肝移植も行われている。

当院にて8例のGSD I bを経験し、内7例に対して生体肝移植を施行したのでその有効性と問題点を検討した。術後、7例中最近施行の例を除く6例全例で食事療法は不要となり、うち3例でG-CSF投与も不要となった。残り3例も好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以上を保つようにG-CSF投与は必要であるが、いずれも必要回数は減少した。親への意識調査の結果、食事療法の解除とG-CSF注射回数の減少・易感染性の改善による患児・家族のQOL改善が明らかとなった。

共同研究者

内木康博（国立成育医療研究センター内分泌代謝科）

宮下健悟（国立成育医療研究センター内分泌代謝科）

A. 研究目的

糖原病 1b 型(GSD1b)は Glucose-6-phosphatase translocase の欠損により発症し、低血糖発作、肝腫大に加えて、好中球減少をみとめる疾患である。本症に対する治療として、頻回の糖質摂取やコーンスターチ投与などの食事療法のほか、肝移植も行われている。

先天代謝異常症に対する肝移植は、内科的治療で限界のあるQOLの改善を図ることができ、代謝の場が肝臓に局限している場合は、疾患の治癒が期待でき、一部疾患では生命予後が著しく改善する。一方で、移植医療はリスクがある程度高く、免疫抑制剤を長期にわたり内服する必要があること、その合併症も起こりうることから、安易に選択できる治療法ではない。

GSD1bは、糖代謝に関しては肝移植により治癒の期待できる疾患の一つであり、移植の周術期管理

の向上もあって、肝移植の有効性が認められつつある。

我々は、当院にて8例のGSD I bを経験し、うち7例に対して生体肝移植を施行し、その有効性と問題点を検討した。

B. 研究方法

当院で経験した8例のGSD1b症例を対象とし、現病歴、術前術後の生活の状況、治療の有効性、肝移植の有効性について、カルテを後方視的に検討した。診断は、すべて遺伝子診断を行い、確定した。

C. 研究結果

症例は、現在1～13歳、女児5例、男児3例。診断年齢は生後早期5例、4ヶ月時1例、1歳2例。生後早期診断例では低血糖が発見の契機となっていた。4ヶ月時診断例では重症代謝不全で発症、1歳時診断例では一例で呼吸不全にて発症（この時重症低血糖もあり）、他の一例は低血糖を認めていた。診断が遅れた3例のうち2例では、新生児期に低血糖・軽度肝腫大・乳酸値の上昇を認めており、一過

性であったため診断に至っていなかった。いずれの症例も G6PT 遺伝子変異を確認し確定診断された。易感染性は 7 例で認めたが、うち 3 例では好中球数減少が明らかとなるまでに時間がかかった。好中球減少に対する治療は、7 例で G-CSF 投与が行われ、頻回投与例では週 3 回の投与が必要であった。一例で抗生剤の予防内服のみで経過観察されていた。3 例に発症時比較的重症な代謝性アシドーシスを認めたが、その後の経過中は低血糖のみで重篤なアシドーシスは全例で認めなかった。生体肝移植までの発達は 1 歳以降に診断された 1 例で中等度精神運動発達遅滞とてんかん、もう一例で広汎性発達障害を認めている。食事療法は、除去食と特殊ミルクを用いて行われ、3 例を除きチューブ栄養を併用しており、一例では低血糖予防のため 24 時間持続注入を行っていたが、それでも低血糖を比較的頻回に認めていた。

生体肝移植時年齢 1 歳 2 例、2 歳 1 例、3 歳 2 例、8 歳 1 例、11 歳 1 例。移植直前に全例で G-CSF 連続投与を行い、好中球数の上昇を得た。移植手術中、ドナー肝を挿入した直後から輸液中の糖濃度の著減が可能であった。周術期は 1 例で感染と免疫抑制剤による脳症、GVHD を経験したが、その他は良好に経過した。術後、7 例中最近施行の例を除く 6 例全例で食事療法は不要となり、うち 3 例で G-CSF 投与も不要となった。残り 3 例も好中球数 500/ μ l 以上を保つように G-CSF 投与は必要であるが、いずれも必要回数は減少した。親への意識調査の結果、食事療法の解除と G-CSF 注射回数の減少・易感染性の改善による患児・家族の QOL 改善が明らかとなった。

D. 考察

GSD1b では 1a に認める肝腫大・低血糖に加え、好中球減少による易感染性を認める。肝移植は、糖代謝の問題を解決し、食事療法が不要になる他、機序は不明であるが好中球数減少の改善を認め、G-CSF 注射回数を減じることが可能であり、有用な治療法である。今後、消化管機能や発達予後等について長期の観察を行う必要があるが、糖代謝異常

の治癒という点においては、有効な治療法である。

我々の一昨年の調査では、先天代謝異常症における生体肝移植により、従来の内科的治療で得られなかった予後の改善や QOL の向上が得られている実態が明らかとなった。移植の時期については、神経学的なダメージが、繰り返す代謝不全でいっそう進行する前に行った方がよいと考えられるが、個別の症例における事情や病態に併せた選択が必要である。

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。

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. Hayashi H, Inamura K, Aida K, Naoi S, Horikawa R, Nagasaka H, Takatani T, Fukushima T, Hattori A, Yabuki T, Horii I, Sugiyama Y. AP2 mediates BSEP internalization and modulates its hepatocanicular expression and transport function. *Hepatology*. 2012 Jan 19. doi: 10.1002/hep.25591. [Epub ahead of print]
2. Hayashi H, Mizuno T, Horikawa R, Nagasaka H, Yabuki T, Takikawa H, Sugiyama Y. 4-Phenylbutyrate modulates ubiquitination of hepatocanicular MRP2 and reduces serum total bilirubin concentration. *J Hepatol*. 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]

3. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, **Horikawa R**, Endo F. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis*. 2011 Dec 14. [Epub ahead of print]
4. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, **Horikawa R**. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant*. 2011 Dec 7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01607.x. [Epub ahead of print]
5. Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, **Horikawa R**, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. *Ther Apher Dial*. 15:488-92, 2011.
6. Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, **Horikawa R**. Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg* 46:1288-91, 2011.
7. 堀川玲子 小児移植医療-最近の話題 18 代謝疾患に対する肝移植時期 小児外科 43: 87-91, 2011.

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。

Clinical features before LDLT

Case	Sex	Age at Onset	Age at Dx		Initial Symptoms	Major symptoms on medical Tx
1	F	0d	1y8m	13y11m	Metabolic acidosis	
2	F	1d	3m	8y8m	Hypoglycemia Liver dysfunction	
3	F	0y1m	4m	7y4m	Immuno-compromised	Hypoglycemia, Frequent infection,
4	M	1d	6m	4y1m	Hypoglycemia Metabolic acidosis	Growth failure, Hepatomegaly,
5	F	2d	3m	2y10m	Hypoglycemia	Mental retardation and Epilepsy in Case 1,
6	M	1y2m	1y2m	12y9m	Hypoglycemia Hepatomegaly	Autism in Case 6
7	M	0y4m	4m	2y11m	Poor weight gain	
8	F	2d	1y0m	1y6m	Hypoglycemia Metabolic acidosis	

Improvement of glycemic control and QOL

			Dietary therapy		QOL	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	+	-	+	-	Reduced	Improved
2	+	-	+	-	Reduced	Improved
3	+	-	+	-	Reduced	Improved
4	+	-	+	-	Reduced	Improved
5	+	-	+	-	Reduced	Improved
6	+	-	+	-	Reduced	Improved
7	+	-	+	-	Reduced	Improved
8	+	-	+	-	Reduced	Improved

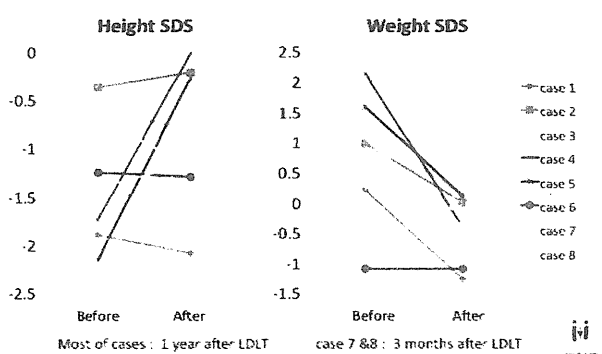


Genetic analysis, age at and complications related to LDLT

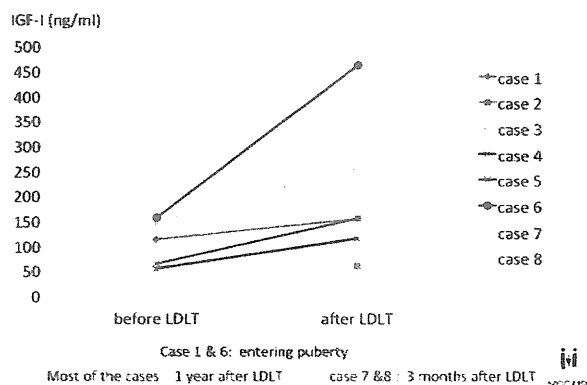
1	W118R/W118R	8y 5m	P	Biliary stricture, shunt formation (elevated NH3)
2	W118R/W118R	3y 6m	P	None
3	W118R / IVS1+1G>A	3y 11m	P	Tacrolimus encephalopathy GVHD
4	G339D / IVS1+1G>A	1y 1m	M	None
5	W118R / IVS7+1G>T	1y 3m	P	None
6	W118R / R415X	11y 5m	M	None
7	IVS1+1G>A / IVS1+1G>A	2y 7m	P	None
8	c148+1G>A, IVS1+1G>A / c1108G>T, p.G370	1y 3m	M	None



Changes of height and weight SDS before and after LDLT



Changes in IGF-I levels before and after LDLT



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 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（課題番号 H22-難治一般-093）

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への生体肝移植前の術前透析の必要性

メチルマロン酸血症 (methyl malonyl acidemia, 以下 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、肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性については意見が分かれている。今回、当院で経験した MMA の肝移植 10 例を対象に、術前血液透析の効果と必要性について検討を加えた。術前血液透析実施が 7 例、非実施が直近の 3 例であった。結果としては、術前血液透析実施例でも問題なく肝移植を実施でき、かつ術後の血中メチルマロン酸濃度も血液透析実施群と同様に順調に低下した。このことから、肝移植直前の前処置としての血液透析の必要性は乏しく、むしろ血液透析に伴うカテーテル感染、低血圧、低蛋白血症など危険を伴う可能性がある。MMA の肝移植に際して、術前の血液透析より適切な輸液、栄養管理の方が重要であると考えられた。

A. 研究目的

MMA 患児への肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性について検討する。

表1. 各症例の術前の状態

Patient number	Age at onset	Age at LT (mo)	sex	Weight at LT (kg)	History of blood purification therapy	24 h Cr (ml/min/1.73 m ²)	Serum cystatin C (mg/l)	Donor	Preoperative hemodialysis
1	1 day	58	M	15.0	none	136.2	not done	Father	Yes
2	3 days	90	F	24.6	PD	150.9	0.94	Father	Yes
3	0 day	65	M	15.2	PE	136.2	0.78	Father	Yes
4	9 day	7	F	8.4	none	94.0	0.83	Father	Yes
5	65 days	31	M	11.8	PD	138.1	0.85	Father	Yes
6	7 months	52	F	20.0	BE-PD	65.9	1.60	Father	Yes
7	3 days	12	F	8.9	BE	159.9	0.82	Father	Yes
8	14 days	18	M	11.5	CHD	115.9	1.01	Father	No
9	2 months	65	M	17.7	none	96.5	1.29	Mother	No
10	3 days	9	M	9.3	HD	124.7	1.01	Father	No

LT, liver transplantation; CHD, continuous hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; PE, plasma exchange; BE, blood exchange; 24 h Cr, 24-hour creatinine clearance.

B. 研究方法

当院で経験した MMA の肝移植 10 例を対象に、術前血液透析の効果と必要性について検討した。術前血液透析実施が 7 例、非実施が直近の 3 例であった。周術期の MMA、乳酸値、血糖値、合併症について評価した。

C. 研究結果

1. 患者背景

メチルマロン酸血症 (MMA) の患児は 10 例 (M6, F4) で、移植年齢は移植年齢 7M~8Y6M、移植児体重は 8.4kg~24.6kg であった。全例 methylmalonyl CoA mutase の完全欠損型 (mut 0) であり、metabolic stroke により軽度以上の精神発達遅滞を呈していた。また、全例チューブ栄養管理であった。医食前腎 k 脳波政情が 9 例、1 例 (症例 6) で軽度の低下を認めた。(表 1)

2. 術前透析の内容

7 例が肝移植直前に持続血液透析 (CHD) (n=3) もしくは持続血液ろ過透析 (CHDF) (n=4) を実施されていた。実施時間は 7 時間から 40 時間で、殆どで抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットであった。(表 2)。透析前後のメチルマロン酸の推移を図 1 に示す。

表2.術前透析実施例の透析条件

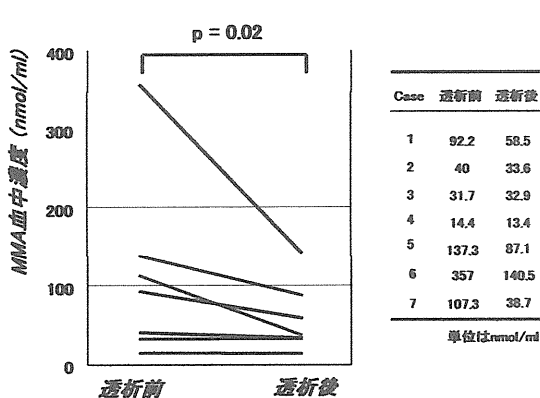
Patient number	Mode of dialysis	Duration of dialysis (h)	Area of hemofilter membrane (m ²)	QB/QD/QS (ml/min)/(ml/h)/(ml/h)	Anticoagulant
1	CHD	10	0.6	50/800/0	Heparin
2	CHD	40	1.0	100/2000/0	NM
3	CHDF	17	0.6	50/1000/1000	NM
4	CHDF	19	0.3	30/1000/500	NM
5	CHDF	18	0.6	30/1000/300	NM
6	CHDF	18	0.6	50/1000/600	NM
7	CHDF	7	0.3	40/1000/600	NM

CHD, continuous hemodialysis; CHDF, continuous hemodiafiltration; QB, blood flow rate; QD, dialysate flow rate; QS, substitution flow rate; NM, nafamostat mesilate.

表4. 周術期の乳酸の変化(mmol/l)

Patient number	Just before dialysis	Just after dialysis	Just before surgery	Anhepatic time	After reperfusion	Just after operation
1	3.1	2.9	3.6	5.5	4.2	3.5
2	3.9	3.6	4.1	4.1	3.3	4
3	2.6	2.5	3.2	2.7	2.7	3.3
4	1.3	1.1	1.8	2.6	2.5	1.8
5	1.4	2.4	2.2	2.1	1.5	1.9
6	3.6	5.5	9.7	11.8	10.9	6.6
7	1.1	2.1	3.6	6.2	7.9	7.9
8			3.6	4.7	2	1.4
9			5	4.2	2.7	1.9
10			2.1	2.2	1.5	1.5

図1.透析前後のMMAの変化



3. 周術期の血清 MMA の変化

透析前に MMA が 90nmol/ml 以上の症例では MMA が低下を認めたが、それ以下の例では MMA は透析前後で減少が乏しい、もしくは軽度の増加を認めた。非透析例でも、肝移植後には、全例 MMA の著明な低下を認めており、術前透析の有用性は明らかではなかった。また透析例、非透析例ともに術後の経過でも MMA の値はおおむね安定していた。症例 8 は術前透析を実施していないため、MMA は高値 (200ng/ml 以上) で持続したが、周術期を通して術中の metabolic decompensation や高乳酸血症はなかった。

4. 周術期の血清乳酸値の変化

透析例、非透析例ともに周術期の血清乳酸値はおおむね安定していた。metabolic decompensation をきたした例はなかった。

5. 周術期の血糖値の変化

透析例、非透析例ともに周術期の血糖値はおおむね安定しており、低血糖をきたした例はなかった。むしろ、症例 7 では高糖濃度輸液による高血糖を合併していた。

表5.周術期の血糖値の変化(mg/dl)

Patient number	Just before dialysis	Just after dialysis	Just before surgery	Anhepatic time	After reperfusion	Just after operation
1	115	119	94	156	136	148
2	89	136	140	159	144	126
3	126	127	151	83	153	130
4	159	116	74	115	142	224
5	104	153	144	94	95	120
6	82	138	93	139	168	169
7	161	317	275	289	279	184
8			179	117	170	140
9			113	96	112	148
10			123	231	154	228

D. 考察

MMA における肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性については以下のような意見がある。Nagarajan S らは「肝腎同時移植の直前に、MMA の血中濃度を下げるために数時間の透析を行うのが望ましい。同時に移植する腎臓への毒性も減らすことができる。」としている (J Inherit Metab Dis 2005)。また、Hsui J-Y らも「肝移植は患者に非常に大きなストレスをかけるため、手術直前の透析は手術の成功のために非常に重要である。」と述べている (Acta Paediatr Tw 2003)。しかし、これまでの肝移植例と術前透析の実施について文献的に検索したところ、半数の患者では術前透析が行われていなかった (表 6)。すなわち、metabolic decompensation の最中以外では、術前透析は我々の症例 8-10 のように必要がない可能性が高い。

MMA の患児に肝移植前に透析を施行する上での問題点としては、以下のものが挙げられる。

1. 患児への身体的負担 (バスキュラーアクセスの