

確保の必要性、手術前日からの全身麻酔管理下での透析の実施)

2. 合併症の危険

(人工呼吸やカテーテルに伴う感染・低血圧出血傾向、低蛋白血症)などがである。さらに体重が10kg以下の場合、透析回路のプライミングに輸血が必要となる。

したがって、適正な輸液と栄養管理が周術期に行われれば、術前透析は不要である可能性が高い。一方、「メチルマロン酸血症の metabolic decompensation は、異化 (catabolism) の亢進が最も悪いので、十分な高カロリー輸液が必要である」と言われている。もちろん、異化予防のためのある程度の糖濃度輸液は必要である。さらに、過剰な高糖濃度輸液は高血糖から高乳酸血症を招く恐れがあることを留意すべきである。移植前の透析で MMA を下げることも、適切な輸液管理とモニタリングを行うことの方が metabolic decompensation の予防として大切かつ安全である可能性が高いと考えられた。

表6. メチルマロン酸血症肝移植報告例と術前透析

	Age at Tx	Tx mode	Outcome	Preoperative hemodialysis
Van't Hoff W, 1998	6m	IT	Died	
	9m	IT	Alive	
	13.5y	CLKT	Alive	Received
Nyhlan WL, 2002	18y	CLKT	Alive	
	22y	IT	Alive	Received
Kaplan P, 1997	19m	IT	Alive	
Ho D, 2000	1.5y	IT	Alive	Received
Gaynon PH, 1997	1.5y	IT	Alive	
	1y	IT	Alive	
Kayler LK, 2002	1y	IT	Alive	
	13y	CLKT	Alive	Received
Nagarajan S, 2005	10y	CLKT	Alive	
	21y	CLKT	Alive	Received
Huang HP, 2005	11m	IT	Alive	Received
	8m	IT	Alive	Received
Shinkai M, 2003	4m	IT	Alive	
	1y	IT	Died	Received
Morioka D, 2005	1y	IT	Died	Received
	12y	IT	Died	Received

E. 結論

メチルマロン酸血症の生体肝移植前の持続血液濾過透析は、血中のメチルマロン酸をある程度は低下させるが、metabolic decompensationの予防としての有効性は不明であり、その必要性については今後症例を重ねて検討していく必要がある。むしろ、術中の無肝期において、異化予防のための過剰な高糖濃度輸液による高乳酸血症で metabolic decompensation に陥ることがあるため、適切な輸液管理が重要である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011, 6:1301-7
- Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with MMF after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011, 26:1823-8
- 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 of methylmalonic acidemia. Ther Apher Dial, 2011, 15:488-92
- Harada T, Kaneko T, Ito S, Hataya H, Narai A, Mori M, Yokota S. Superior mesenteric artery syndrome : risk factor for duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Int. 2011, 53:630-3
- Harada T, Ito S, Sasaki T, Kunisaki R, Shiojima H, Ogawa M, Yokota S. GI involvement of sigmoid mucosal erosion in a 13-year-old girl with microscopic polyangiitis. Gastrointest Endosc. 2011, 74:937-9
- 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
- Kobayashi I, Kubota M, Yamaada M, Tanaka H, Ito S, Sasahara Y, Whitesell L, Ariga T. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. Clinical Immunology, 2011, 141:83-9
- Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs H, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like CD(4)+CD25(+)+CD127(low) cells in patients with im

- mune dysregulation. polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. 2011, 14 1:111-20
9. Ito S, Ikeda H, harada T, Kamei K, Takahashi E. Cyclophosphamide followed by Mizoribine as maintenance therapy against refractory steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26:1921-2
 10. 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
 11. 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
 12. 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堤晶子. 急性腎障害から回復することなく末期腎不全に移行した乳児の3例 *日本小児腎不全学会雑誌* 2011, 31 : 89-92
 13. 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
 14. 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 尾田高志, 伊藤秀一. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) で発症した容連菌感染後急性糸球体腎炎の一男児例 *小児高血圧研究会誌*2011, 8 : 37-43
 15. 小椋雅夫, 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 伊藤秀一. 難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの恩恵 骨合併症の見地から *日本小児腎臓病学会雑誌* 2011, 24 : 31-35
 16. 亀井宏一, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 堤晶子, 野田俊輔, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 伊藤秀一: ステロイド投与による血清シスタチンC測定値への影響. *日本小児科学会雑誌* 2011 ; 115 : 74-76
 17. 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 石川智朗, 佐藤舞, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 大橋牧人, 磯部英輔, 土井房恵, 川田容子, 源規安, 伊藤秀一: 無酢酸透析液が有用であった生後5ヶ月の男児例. *日本透析医学会雑誌* 2011, 44 : 87-92
 18. 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一成. 採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み *日本腎臓学会誌* 2011, 53 : 181-188

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 欠損症・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を目的とし、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行う。

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新たな倫理的問題が生じないように、常にモニタリング

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

を行い、必要に応じて意見交換を行う。

実験動物を用いる研究については、国立成育医療センター研究所動物実験指針に準拠して研究を実施する。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。

C. 研究結果

昨年度に引き続き先天性代謝性肝疾患の患者さんから摘出されたレシピエント肝より、肝細胞を分離することに成功した。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、OTC欠損症のレシピエント肝；1例、アラジール症候群のレシピエント肝；1例、先天性門脈閉鎖症のレシピエント肝；1例、プロピオン酸血症のレシピエント肝；1例、胆道閉鎖症のレシピエント肝；8例、胆道閉鎖症のドナー肝（正常肝）；2例。以上、16例の肝組織より16株の肝細胞の分離に成功した。また得られた肝細胞を培養下で増殖させることにも成功した。具体的には肝移植の際に生じた余剰肝の供与を受けた。肝組織の詳細は以下の通りである。

Hep2013	女	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2014	女	プロピオン酸血症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2015Rec	女	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2015Don	男	ドナー肝
Hep2016	女	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2017	女	糖原病1bに対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2018	女	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2019	男	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2020	男	先天性肝線維症に対する生体肝移植。レシピエント肝。

Hep2021rec	男	糖原病1型に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2022don	男	ドナー肝
Hep2023don	男	ドナー肝
Hep2023rec	女	胆道閉鎖症に対する生体肝移植。レシピエント肝。
Hep2024don	女	ドナー肝

また、分離直後、細胞培養後の肝細胞について凍結保存を行った。

Hep2013	Hep2013rec_ppt（レシピエント肝実質細胞）
	Hep2013rec_sup1（レシピエント肝非実質細胞分画1）
	Hep2013rec_sup2（レシピエント肝非実質細胞分画2）
	Hep2013rec_sup3（レシピエント肝非実質細胞分画3）
Hep2015	Hep2015Don_ppt（ドナー肝実質細胞）
	Hep2015Don_sup1（ドナー肝非実質細胞分画1）
	Hep2015Don_sup2（ドナー肝非実質細胞分画2）
	Hep2015Don_sup3（ドナー肝非実質細胞分画3）
Hep2017	Hep2017sup1（レシピエント肝非実質細胞分画1）
	Hep2017sup2（レシピエント肝非実質細胞分画2）
Hep2018	Hep2018sup2+3（レシピエント肝非実質細胞分画）
Heo2019	Hep2019sup1+2（レシピエント肝非実質細胞分画）

これらの初代培養肝細胞の *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を確認することができた。

さらに、*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）の大腿四頭筋に移植することにより、各細胞株の分化能の評価を行った。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、PAS染色陽性を示すヒト細胞を検出することに成功した。

初代培養細胞の多くは20継代から40継代程度の増殖能力を持つものの、継代を重ねるにつれて、増殖能、分化能が低下し、細胞死をむかえることが分かっている。研究に用いる場合、再現性のある結果が求められることから、細胞の性質を保持し、腫瘍化能を持たない寿命延長株が必要であると考え、CDK4、Cyclin D1、hTERT、これら3種類の遺伝子の導入を試みた。その結果、メチルマロン酸血症(MMA)のレシピエント肝細胞、およびCPS1欠損症のレシピエント肝細胞の寿命延長株作製に成功した。

D. 考察

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。また、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り得る。

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や遺伝性肝内胆汁うっ滞症では、生体試料の収集が困難と考えられている背景の中で、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言える。

E. 結論

我々は本事業を進展させるために、ヒト余剰肝（疾患肝、正常肝）から効率良く免疫不全マウスの体内で正常な機能を保持する肝細胞を分離し、培養、凍結保存する方法を開発した。また、研究材料として有用なレシピエント肝細胞の寿命延長株作製にも成功した。ヒト余剰肝（疾患肝、正常肝）から効率よく正常な機能を保持した肝細胞を分離、培養、凍結保存し、本事業にて利用できる基盤を整えた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

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

昨年度に引き続き、透析前後における血中 MMA 濃度の定量を行い、さらなる検討を加えた。血中 MMA 濃度は透析後に有意に低下した(平均値±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。透析中は膵炎発作の頻度が低下したことより、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。

研究協力者

鎌田文顕、森本哲司、熊谷直憲、中山真紀子、菅野潤子、坂本 修、呉 繁夫(東北大学小児科)

重松陽介(福井大学小児科)

A. 研究目的

今回我々は再発性急性膵炎を繰り返したメチルマロン酸血症患児に対して血液透析を施行し、これまでに報告されていない血液透析時におけるメチルマロン酸(MMA)濃度の変化について検証したので報告する。

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】10 歳、メチルマロン酸血症男児。

【家族歴】両親は健康で血縁関係なし。

【主訴】再発性急性膵炎、慢性腎不全。

【現病歴】

新生児期発症のメチルマロン酸血症の男児。食事療法やカルニチンなどにより加療されていた。嘔気が強く、3 歳時より胃瘻が造設されていた。年に 3-4 回、感染およびアシドーシスなどで入院し、徐々に慢性腎不全が進行していた。

2008 年 4 月より再発性急性膵炎を繰り返したため前医入院。ERCP にて膵・胆管合流異常や陰影欠損などの所見を認めなかった。精査・加療目的にて 2008 年 9 月に当科転院となった。

【入院時現症】

体重 34.9kg、身長 129.6cm、 36.8°C 。肺音：清明、心音：清、腹部：平坦・軟、圧痛なし。

【臨床経過】

2008年4月(9歳)より再発性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)。その結果、透析後より膵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: 0.68回/月)、さらに持続濾過透析中は0回/月と膵炎の再発を認めなくなった。持続ろ過透析は血流量70-90ml/min、透析液量1000-2000ml/hで行った。

【血液透析時における血中MMAの濃度変化】

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時間の血液透析により、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、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。持続血液透析により血中MMA濃度を低く保つと膵炎再発の回数は0.68回/月から0回/月へと減少した(図1)。

【透析による血中MMA除去効率】

表2に結果を示す。患児の体重45kgとして、循環血液量は約3.6L。透析前後の濃度差から除去されたMMA量を計算すると、8554 μ mol/日となる。持続透析中の6時間分の透析廃液4L中のMMA濃度は425 μ mol/Lであり、持続透析で

1日に約10200 μ mol除去されていると計算された。持続透析中の血中MMA濃度は一定であるので、産生量を10200 μ molと仮定すると、血液透析による除去率は約84%となる。

D. 考察

急性膵炎、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。本報告は、無尿に陥ったメチルマロン酸血症患児の血中・透析液中のMMA濃度を測定することにより、生体内での一日あたりのMMA合成量を概算することができた初めての報告である。その結果、血液透析によるMMAの除去率は産生量の約84%と概算された。

持続濾過透析中の透析開始後より膵炎の再発頻度が減少し(透析前、1.13回/月;透析後、0.27回/月)、膵炎症状の軽症化を認めた。また、持続ろ過透析によりMMA濃度を低く保つと、膵炎再発の回数は0.68回/月から0回/月へと減少した(図1)。透析開始後より膵炎をきたす頻度が減少し、膵炎症状の軽症化を認めたことから、機序は不明だが血中MMAの増加は膵炎のリスク因子であると推察された。

E. 結論

再発性急性膵炎を繰り返したメチルマロン酸血症の患児に対して血液透析を施行したところ、血中メチルマロン酸濃度の低下を認め、透析後より膵炎をきたす頻度が減少し、膵炎症状の軽症化を認めた。このことから、メチルマロン酸血症患者において、血中メチルマロン酸濃度を低下させ、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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 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・スク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.
- 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]

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1:入院後の経過

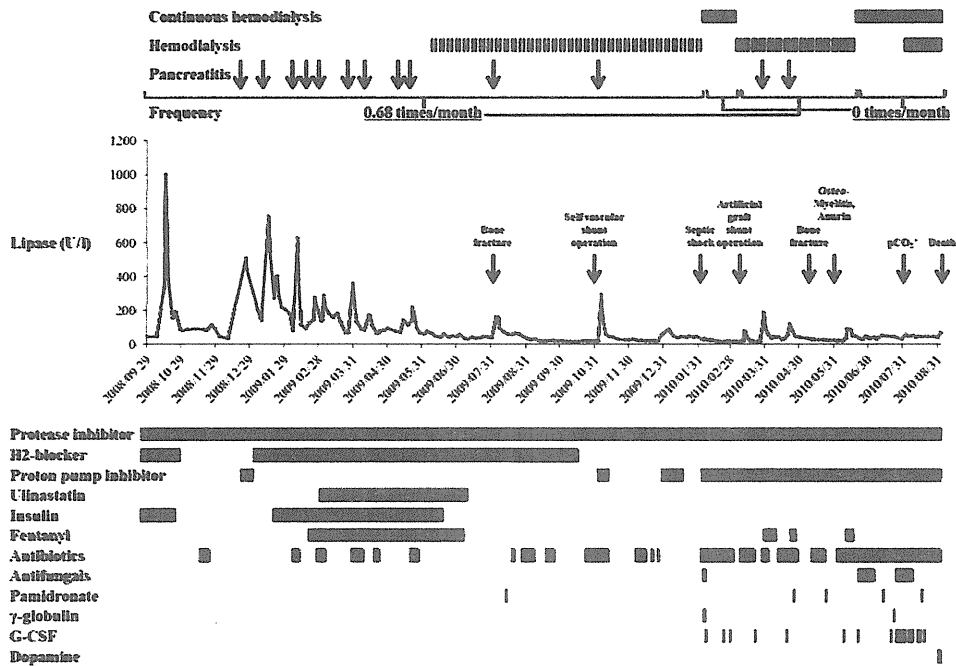


表1: 血液透析時における血中MMAの濃度変化

	N	血中MMA濃度*	P†
(透析週2回)			
血液透析前	5	2858.4±457.9	
血液透析後	5	482.2±117.2	8.15×10 ⁻⁶
(透析週3回)			
血液透析直前	1	1911	
血液透析直後	1	312	
血液透析6時間後	1	680	
血液透析24時間後	1	990	
血液透析44時間後	1	1477	
持続血液透析中	3	631.3±260.5	

* 平均値±SD (μM).
† 対応のない検定.

表2: 透析による血中MMAの除去効率

研究	透析	透析前後の血中MMA濃度 (μM)	MMA除去量 (μmoles/day)	血中MMA産生量 (μmoles/day)	血中MMAの除去効率 (%)
Paik et al.	腹膜透析	116→46	2554	ND	ND
Etuwee et al.	腹膜透析	3900→740	950	ND	ND
本症例	血液透析	2858→482	8554	10200	83.9

ND: not determined.

代謝性疾患に対する肝移植治療の研究

分担研究者 笠原群生 国立成育医療研究センター移植外科

研究要旨

代謝性疾患に対する肝移植治療の適応・移植成績評価

共同研究者

阪本靖介（国立成育医療研究センター移植外科）

福田晃也（国立成育医療研究センター移植外科）

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。代謝性疾患に対する肝移植適応・成績を明らかにし、代謝性疾患に対する肝移植治療を確立する。

B. 研究方法

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（Methylmalonic academia(MMA)12例、Propionic academia(PA)3例）、尿素サイクル異常症12例（Ornithin transcarbamylase deficiency(OTCD)6例、Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D)6例）、糖原病(GSD) 1b 8例、Wilson病2例、Oxalosis 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。

（倫理面への配慮）

当該治療の成果は、学会報告や学術雑誌、データベース上で公表されることがあるが、匿名化を行うなど、個人情報を保護する。

C. 研究結果

代謝性疾患39例に対して生体肝移植を実施し、患者生存率は90.0%であった。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。

D. 考察

肝移植成績は良好であるため、代謝性肝疾患に対する移植適応の点数化、代謝性疾患の肝移植周術期管理についての指針作成が望まれる。また胎児診断可能な症例や新生児発症症例を認めた場合、肝移植の手術侵襲が大きいため、肝細胞移植を臨床応用すべきである。

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. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kozaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R: Living Donor Liver Transplantation for Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency. *Pediatr Transplantation* 2010;14:1036-1040
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 1b. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1867-71

2. 学会発表

1. 笠原群生, 堀川玲子, 小崎里華, 中川温子, 伊藤秀一, 斎藤昭彦, 中川聡, 松井陽: 【分野別シンポジウム 5 先天性代謝異常症の最新治療】代謝性疾患に対する肝移植治療. 第113回日本小

児 科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24

2. 笠原群生, 堀川玲子, 小崎里華, 中川温子, 伊藤秀一, 齋藤昭彦, 中川聡, 松井陽: 代謝性疾患に対する肝移植治療. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.25
3. Kasahara M, HorikawaR, Fukuda A, Nakagawa A: Living donor liver transplantation for Methylmalonic acidemia, IPTA 5th congress on Pediatric Transplantation, Isutanbul, Turkey, April 20.2009

G. 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研究

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、昨年度から引き続き、8例の肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血清・髄液中メチルマロン酸（MMA）濃度の変動について検討した。昨年度と同様、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患者で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濃度も低下する傾向もあった。移植後も蛋白制限食に夜治療が重要である一方、重症例では髄液中MMA濃度は移植後も1 mol/L 近い高濃度であり、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す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。

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。また昨年度までの検討で、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し、その術後の改善度は血中遊離カルニチン濃度と関連するようであったので、カルニチン治療との関連で更に検討した。また、血中遊離カルニチン濃度で標準化した血中プロピオンカルニチン（C3）が治療指標として有用かどうかについてもさらに検討した。本年度は腎移植のみが行われたメチルマロン酸血症2例を経験したので、移植直後の上記指標の変化も検討した。

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、また腎移植のみを受けたメチルマロン酸血症患児2例（成育医療センター以外での移植例を含む）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 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。尿有機酸は GC/MS で測定したが、体液中 MMA 定量は、既報通り iBTMS 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はタンデム質量分析法（MS/MS）で行った。血中標準化 C3 濃度は、既報通り $60 \times (\text{C3 濃度}) / (\text{遊離カルニチン濃度})$ により算出した。

C. 研究結果

表1に、メチルマロン酸血症患児9例のMMA、標準化C3、C0濃度の経時的変化を示した。

図1に、メチルマロン酸血症患児8例の血清中・髄液中MMA濃度の分布を示した。本年度の分析でも、重症型患児(■)では血中MMA濃度が低下しているに

もかわらず最近も髄液中 MMA 濃度は1mol/L 以上の高値が持続していた。別の重症型患児(●)では血中 MMA 濃度低下とともに髄液中 MMA 濃度は少しずつ低下していた。その他の患児においても、血中 MMA 濃度の低下に比べ、髄液中 MMA 濃度は低下傾向が見られたもののその程度は小さかった。

図2に、MMA 濃度の髄液/血清比と血清 C0 との関係を示した。本年度の分析でも、C0 が高い領域では髄液/血清比が低い傾向がみられた。

図3に、生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児9例の血清中標準化プロピオニルカルニチン濃度の経過を示した。食事療法を継続することにより、重症型病型患児で一時再上昇を認めたものの、全例で低下傾向が見られた。

図4に、生体肝移植を受けたプロピオン酸血症患児3例の血清中標準化プロピオニルカルニチン濃度の経過を示した。メチルマロン酸血症患児同様に食事療法を継続することにより、重症型病型患児で一時再上昇を認めたものの、全例で低下傾向が見られた。

図5に、腎移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血中 MMA 濃度および尿中 MMA 排泄量の経時変化を示した。腎移植後、食事療法にかかわらず、両者とも低下した。

D. 考察

昨年度の報告書で、メチルマロン酸血症の髄液中 MMA 濃度はきわめて高い濃度であり、肝移植後も血清 MMA 濃度の低下にもかかわらず高値を維持し、また更に上昇することがある点を指摘したが、本年度の分析でも同様の傾向であった。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、血清 C0 値が高い例で MMA 濃度の髄液/血清比が低い傾向があることを指摘したが、それにより血清 C0 値が高く維持された例(表1:症例5)では髄液中 MMA 濃度がやや低下しているようであったが、そうでない例(表1:症例8)もあった。逆に血清 C0 値が低い例では髄液中 MMA 濃度が異常高値のままであった。血中 C0 濃度と髄液中 MMA 濃度の関係については、更に検討が必要と思われる。

今回、腎移植のみを実施された MMA 患者での血中・尿中 MMA 濃度が低下することを確認できた。肝を含め腎以外の臓器でのエネルギー代謝がどの程度改

善されるか確認できたわけではないが、少なくとも血中濃度を下げるといった効果があることが明らかとなり、これらの症例の経時変化を追跡することで、今後の移植治療での意義が確認できると考えられた。

E. 結論

メチルマロン酸血症患児の肝移植前後の治療効果判定において、血中のみならず髄液中 MMA の変化をモニターすることは中枢神経障害発現との関連で意味のあることと考えられる。この点で、昨年度からの検討により、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確認された。また、メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の患児においては、細胞内の毒性物質の蓄積の程度を評価するために、MMA 濃度だけでなく、血中標準化プロピオニルカルニチン濃度をモニターすることが重要と考えられた。両疾患の治療法として腎移植の意義について評価する場合も同様の指標をモニターするとよいと考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

<原著論文>

重松陽介、畑郁江、稲岡一孝：タンデムマススクリーニングにおける標準的非誘導体化分析法. 日本マススクリーニング学会誌. 21(3); 207-212, 2011.

<学会発表>

堀川玲子、笠原群生、重松陽介、大浦敏博、依藤亨、中村公俊：先天代謝異常症における肝移植治療の実態と適応基準. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.

重松陽介：タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニング タンデムマス・スクリーニングの実際とピットフォール. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録 なし

表1:メチルマロン酸血症患児のMMA、標準化C3、C0濃度の変化

患者			術前	術直前	術直後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
1	MMA	血清	137	118	129	46	71	91	86	54	28		
		髄液	331	-	-	332	-	-	-	556	292		
	C3r	血清	34.5	28.7	40.3	19.2	24.4	34.3	48.3	33.2	25.9		
	C0	血清	80.6	102.8	33.8	74.1	95.8	90.9	55.9	43.6	32.4		
2	MMA	血清	278	250	116	61	75	100	200	192	309	260	
		髄液	946	-	-	462	-	963	853	1007	821	1799	
	C3r	血清	62.6	37.4	49.6	27.3	19.8	21.4	24.7	22.5	44.4	27.0	
	C0	血清	34.5	49.6	20.1	39.3	55.1	56.4	54.1	59.4	34.6	37.1	
3	MMA	血清	146	107	44	64	55	80	85	80	57	86	
		髄液	-	358	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C3r	血清	43.4	45.5	19.1	26.7	49.1	42.6	32.9	34.7	26.2	17.8	
	C0	血清	43.3	37.7	31.2	54.7	41.3	48.7	51.9	58.0	48.0	85.8	
4	MMA	血清	39	14	37	17	-	161	107	71	55	51	99
		髄液	48	-	-	141	-	-	400	191	148	171	-
	C3r	血清	22.6	10.3	28.7	31.0	-	65.2	51.6	13.0	15.4	19.9	-
	C0	血清	58.7	12.2	29.3	56.8	-	62.3	60.6	71.2	131.3	94.0	78.5
5	MMA	血清	1051	479	118	124	275	210	330	266	136		
		髄液	1291	-	-	-	-	1351	-	945	684		
	C3r	血清	150.3	105.4	45.7	23.0	37.7	36.0	39.8	38.2	19.0		
	C0	血清	34.3	27.1	45.8	65.9	68.2	71.7	102.4	83.0	108.2		
6	MMA	血清	375	100	329	232	62	(死亡)					
		髄液	-	569	-	-	-						
	C3r	血清	296.1	38.4	19.3	45.3	42.2						
	C0	血清	16.9	72.0	236.1	50.9	3.7						
7	MMA	血清	375	137	172	88	180	187	122	164	118		
		髄液	-	474	-	362	-	704	570	892	440		
	C3r	血清	88.9	52.5	68.2	33.8	50.3	47.9	39.2	31.9	29.6		
	C0	血清	28.7	25.6	26.2	42.8	43.8	39.2	40.0	52.6	46.9		
8	MMA	血清	-	32	44	30	54	171	-	100			
		髄液	-	219	-	-	-	483	-	404			
	C3r	血清	-	18.0	53.5	20.0	56.1	57.9	-	21.1			
	C0	血清	-	40.2	14.8	44.6	37.1	36.4	-	89.7			
9	MMA	血清	177	47	61	63	115	-	-	-	-	60	
		髄液	393	270	-	419	-	-	-	-	-	453	
	C3r	血清	77.5	18.5	57.2	20.0	39.2	-	-	-	-	18.0	
	C0	血清	23.6	42.8	25.9	39.0	34.9	-	-	-	-	53.1	

図1: 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血清中標準化プロピオニルカルニチン濃度

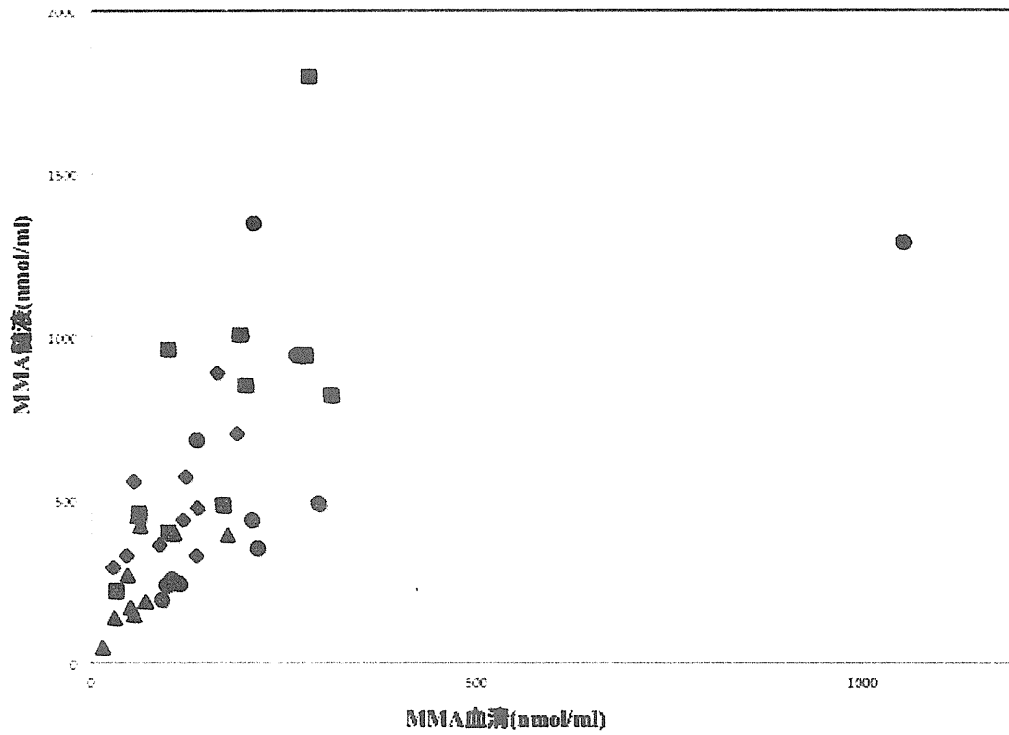


図2: 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血清中遊離カルニチン(CO)と髄液中 MMA 濃度 / 血清中 MMA 濃度比との関係

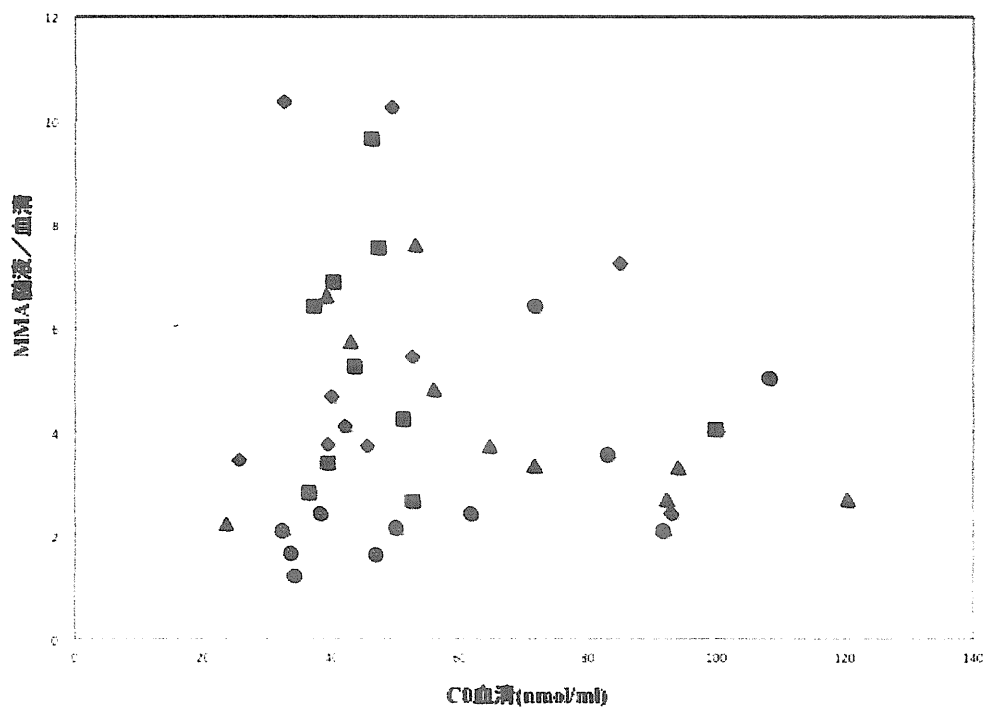


図4: 生体肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血中補正プロピオン酸濃度の変化

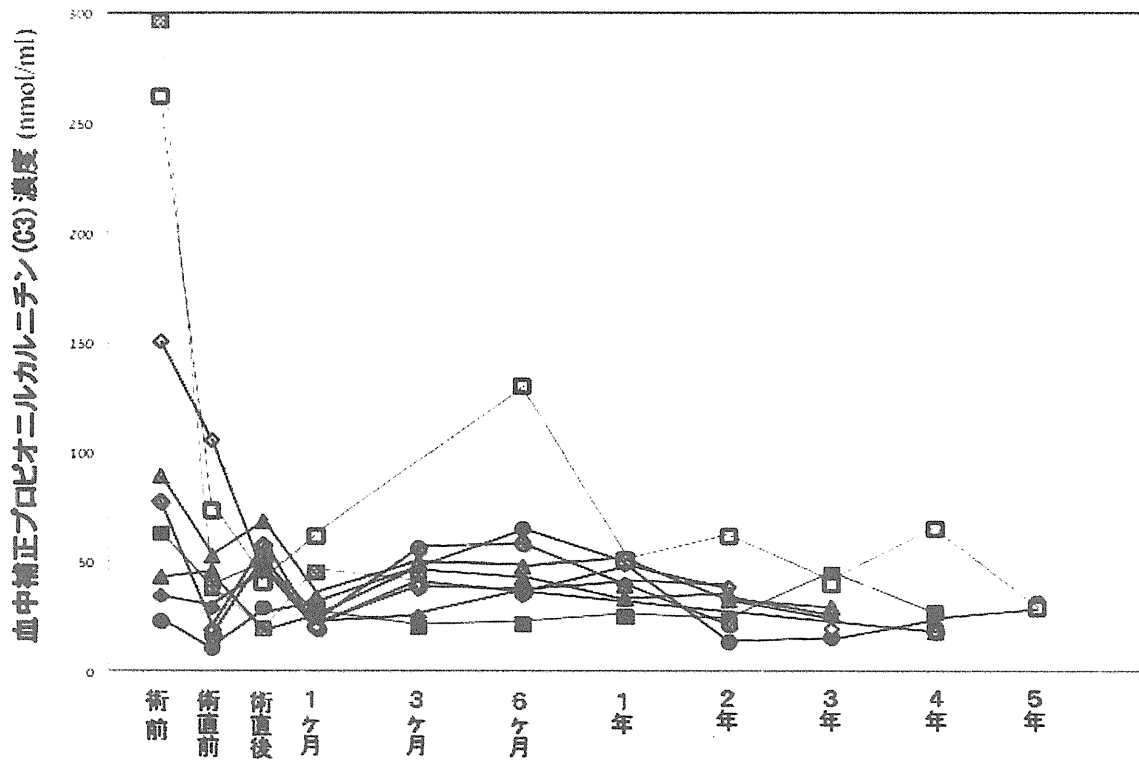


図3: 生体肝移植を受けたプロピオン酸血症患児の血中標準化プロピオン酸濃度の変化

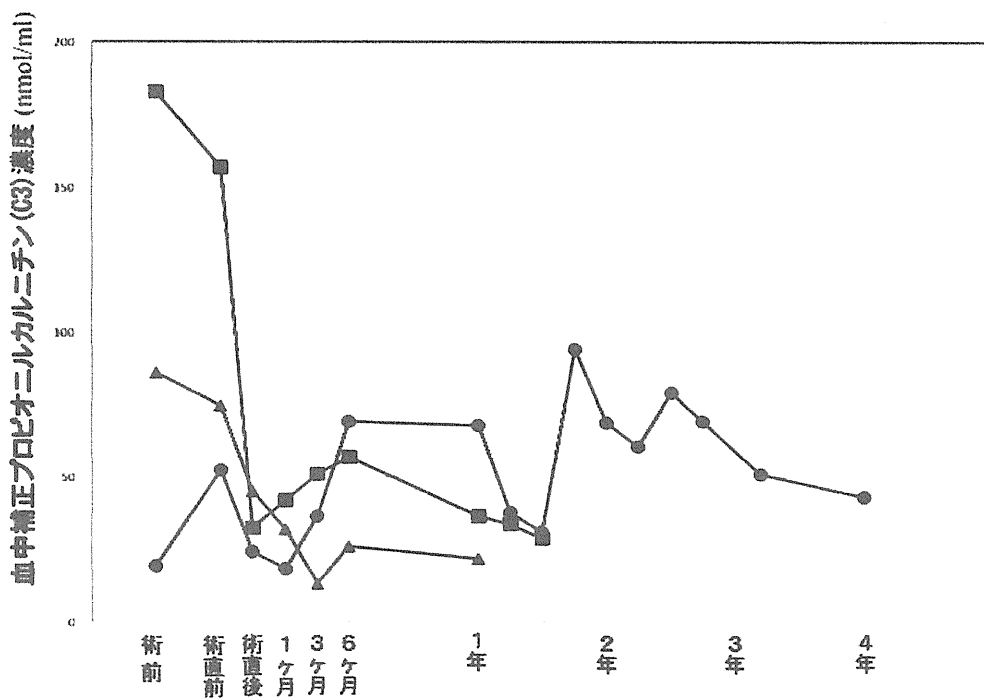
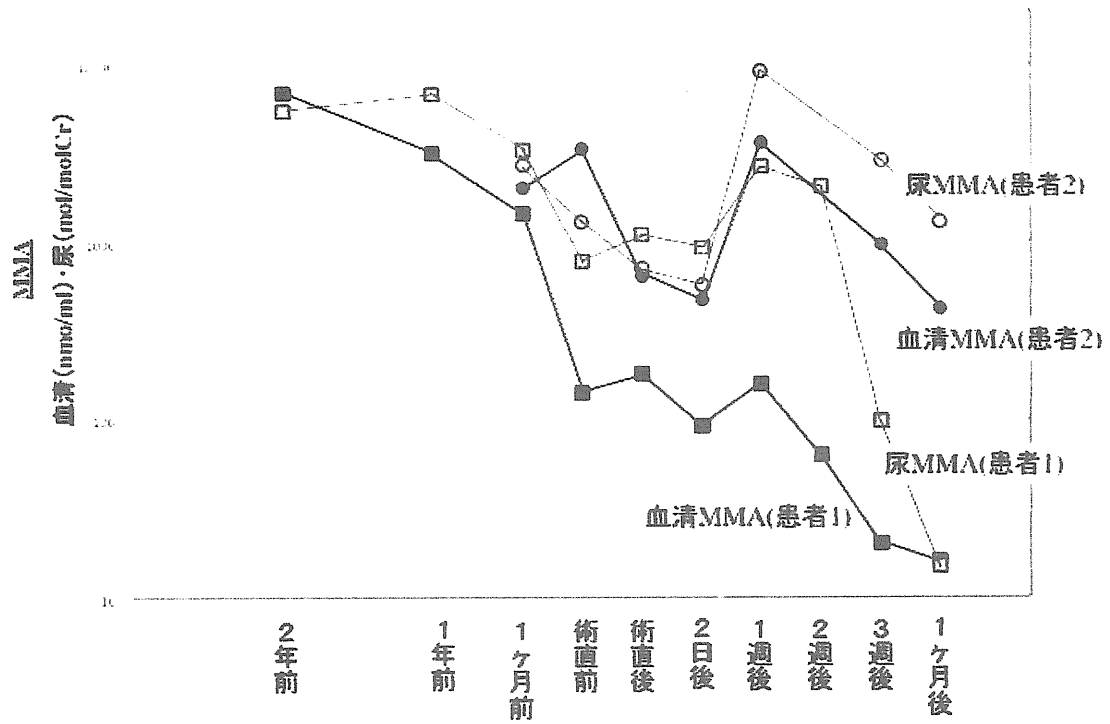


図5: 腎移植を受けたメチルマロン酸血症患児の血中および尿中 MMA 濃度の変化



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

尿素サイクル異常症の実態調査を継続しておこなった。一次調査 928 施設と、尿素サイクル異常症を診療していた 125 施設を対象とした二次調査の結果、尿素サイクル異常症 177 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

尿素サイクル異常症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、尿素サイクル異常症の臨床症状、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 928 施設を対象に行った。つぎに二次調査として、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 928

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継続し、87 施設(回答率 69.6%)尿素サイクル異常症 177 症例の回答を得た。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%)、アルギニノコハク酸尿症が 9 例(5%)、アルギニン血症が 1 例であった。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。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、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、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 $600 \mu\text{g/dl}$ 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、 $600 \mu\text{g/dl}$ 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。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。

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 $600 \mu\text{g/dl}$ 以上の症例では死亡例や障がいを持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症例では、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

尿素サイクル異常症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, Hattori K, Endo F. Newborn Screening for lysosomal disorders. *Am J Med Genet.* 157, 63-71 (2011)

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)

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).

Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J. Inher. Metab. Dis.* (2011 in press)

2. 学会発表

Screening for Fabry Disease in Japan K.Nakamura, K.Hattori, S.Matsumoto, H.Mitsubuchi, F.Endo 12th ICHG Montreal2011, October11-15th, 2011, Montreal Canada

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 53 回日本先天代謝異常学会 2011 年 11 月 24-26 日 千葉市

尿素サイクル異常症(UCD)の治療法-風はどつちにふいている?- 中村公俊 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011 年 11 月 24-26 日 千葉市

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 53 回日本先天代謝異常学会 2011 年 11 月 24-26 日 千葉市

ろ紙血を用いたファブリー病のスクリーニングと α ガラクトシダーゼ遺伝子の E66Q 変異 中村公俊、服部希世子、松本志郎、三淵浩、遠藤文夫 第 56 回人類遺伝学会 2011 年 11 月 9 日-12 日 千葉市

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

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, 田崎隆二, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫
第38回日本マス・スクリーニング学会 2011年10月-29
日 福井市

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

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研究

分担研究課題 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

研究分担者	宮入 烈	所属	国立成育医療研究センター感染症科
協力研究者	庄司健介	所属	国立成育医療研究センター感染症科
協力研究者	船木孝則	所属	国立成育医療研究センター感染症科

研究要旨

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リ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。

A. 研究目的

生体肝移植術を施行した先天代謝異常症患者における周術期感染症の検討。

B. 研究方法

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、血流感染症の有無、術前のリスクファクター、周術期のリスクファクターとその特長について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）本研究では個人情報の保護に留意し、臨床情報の2次利用申請を行っている。

C. 研究結果

先天代謝異常症34例を含む153例に生体肝移植が行われた。先天代謝異常症患者中10例（29.4%）に菌血症を合併したが、全体の平均値（30.7%）と同等であった。カテ

ーテル感染が30%を占めたが、多くの場合はフォーカスは不明であり腹腔内の感染症やBacterial translocationのような病態が考えられた。*Staphylococcus aureus* (23%)、Coagulase negative staphylococcus (14%)、*Enterococcus sp.* (9%)とグラム陽性球菌による感染症と、*Klebsiella pneumoniae* (17%)、*Enterobacter sp.* (9%)、*E. coli* (5%)、その他の非ブドウ糖発酵性グラム陰性桿菌（16%）による感染症が、大多数を占めた。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(p=0.005)、胆道系の合併症(p=0.04)、術後の血中サイトメガロウイルス抗原陽性(p=0.03)が判明した。

疾患別の検討では、糖原病Ib型患者8例中4例に周術期菌血症を認めた。感染のフォーカスは、3例がカテーテル感染症（うち2例が