

201128054B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、  
尿素サイクル異常症（CPS1 欠損症・OTC 欠損症）、肝型糖原病の  
新規治療法の確立と標準化に関する研究

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

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 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 24（2012）年 3 月

## 目次

### I 総合研究報告

有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症（CPS1欠損症・OTC欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究 1

国立成育医療研究センター内分泌代謝科	堀川玲子
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
国立成育医療研究センター再生医療センター	梅澤明弘
東北大学医学部非常勤講師	
仙台市立病院小児科	大浦敏博
国立成育医療研究センター臓器移植センター	笠原群生
福井大学医学部	重松陽介
熊本大学医学部付属病院	中村公俊
国立成育医療研究センター感染症科	宮入 烈
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科	依藤 亨
代謝性疾患生体肝移植の手引き—適応基準	

II 研究成果の刊行に関する一覧表 39

III 平成22年度～23年度研究者名簿 61

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  
分担課題： 適応判定・周術期管理の診療指針作成に関する研究  
糖原病1b型に対す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

内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり外科的治療法の対象となる先天代謝異常症のうち、本邦で生体肝移植治療実績のある有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)、肝型糖原病に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療(生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む)の適応基準のスコアリングを作成した。

また、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 $500/\mu\text{l}$ 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

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。しかしながら、適応の判定についてはその基準が確立していなかった。

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

そこで初年度の本研究では、対象とした疾患(有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)、肝型糖原病)における患者の生命予後やQOL改善を図ることを目的とし、1) 先行研究のデータを元に生体肝移植適応基準の提言とスコアリング化、2) 周術期診療指針の策定を行った。

また、2年度の研究では、肝型糖原病のうち、糖原病1b型の当院での経験例について、肝移植の有効性と問題点を検討し、スコアリングの妥当性を確認した。

### B. 研究方法

#### 初年度研究

本研究では、現在本邦で生体肝移植が多く行われている以下の疾患を対象とした。

- 有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロ

ピオン酸血症)

- 尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)
- 肝型糖原病

#### 1) 適応指針(スコアリング)の作成

基本的に、生体肝移植の治療適応はこの条件に大きく左右され、個別の判断が必要である。

そのことを十分に考慮した上で、以下の項目について選定を行った。またスコアリング法を考案した。

- 対象疾患
- 対象症例
- 移植時期

#### 2) 周術期管理の指針

分担研究者の笠原、斉藤（宮入）、伊藤らと共に作成した。

### 2年度研究

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。

#### (倫理面への配慮)

本研究の疾患実態調査は、疫学研究に関する倫理指針に基づき、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て行った。生体肝移植は、院内の移植適応判定委員会の決定に従い、施行した。

### C. 研究結果

#### 1) 生体肝移植適応判定の手引き、周術期管理の要点について

移植適応とする疾患、症例、移植時期を、昨年度行った全国疫学調査と生体肝移植に対する意識調査、生体肝移植治療経験者の経験と患者長期予後より、疾患分類を行って条件を設定し、適応判定スコアリングを考案した。

概要は、別添「生体肝移植適応判定の手引き」参照。生体肝移植はリスクの高い治療法ではあるが、周術期管理の改善で回避できるリスクもある。移植成功例ではQOLは明らかに改善する。合併症予後に

ついては今後の検討が必要である。術後の疾患特異的合併症(有機酸血症における腎障害等)や長期フォローアップにおける問題点(免疫抑制剤による合併症など)について、家族(本人)が術前に十分に理解することが必要である。

周術期管理として、高アンモニア血症の治療方針、乳酸アシドーシスへの注意と対処を盛り込んだ。

#### 2) GSD1b8例における臨床像と肝移植治療の有効性と問題点

対象の8例中7例で生体肝移植が施行された。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 $500/\mu\text{l}$ 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。

### D. 考察

一昨年度の先行研究により得られた全国調査によると、生体肝移植施行例の実態調査では、国内移植例の80%近くが網羅され、移植前の臨床所見、患者と家族のQOL、肝移植後の改善の詳細が明らかとなり、先天代謝異常症における生体肝移植が有用な治療法であることが示されるとともに、術後の疾患特異的合併症(有機酸血症における腎障害等)や長期フォローアップにおける問題点(免疫抑制剤による合併症など)の整理も可能であった。特に代謝の場が全身である疾患と肝に限局される疾患では、適応判断の基準が異なり、前者ではより個別の症例の状況に即した判断が必要と考えられた。

本研究で示した、先天代謝異常症における(生体)肝移植の適応判定基準(手引き)は、内科的治療をしていく上でも治療の選択肢を広げ、個々の患者により有用な治療法が展開される可能性を示していると考えられる。また、学会や論文発表で移植治療の啓発も行っており、移植を考慮する時の判断材料になることが期待される。

2 年度に検討した GSD1 b における生体肝移植の有効性においては、糖代謝異常の治癒と、好中球減少症の軽快が認められた。患者家族の QOL、成長などは改善しており、治療法の選択が適切であったことを示している。また、これらの症例においては、スコアリングの点数も積極的適応に達しており、スコアとしても適切であったことが示された。

一方で疾患や個別の要件による移植医療選択の判断の標準化、さらに長期予後や合併症の進展については注意深い検討が必要である。

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

#### 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。

肝移植適応判定のためのスコアリングは、今回の対象において有効に用いられることが明らかとなった。

#### 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 Inherit 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.
8. 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 1 deficiency. *Pediatr Transplant*. 14:1036-40. 2010.
9. 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.

10. 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.
11. 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.

#### 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

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 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】本研究班の3年間の活動のまとめを以下に示す。

1. 平成 22 年度：メチルマロン酸血症（MMA）では腎障害は必発で、多くが 10 から 20 歳代に末期腎不全に至るとされるが、まとまった報告が乏しい。当院の MMA 4 例の腎合併症について精査したところ、腎障害は肝移植後も進行する事が判明した。しかし、乳児期早期の生体肝移植は腎機能障害の進行を遅らせる可能性がある。
2. 平成 23 年度：MMA への肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性は賛否がある。当院の MMA の肝移植 10 例では術前実施が 7 例、非実施が直近の 3 例であった。術後の血中メチルマロン酸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、前処置としての血液透析の必要性は乏しく術後管理が重要である。

#### A. 研究目的

代謝性疾患（尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、メチルマロン酸血症）における、急性期、周術期、慢性期における腎臓学的問題点について検討し、臨床的対応について考察を行う。

#### B. 研究方法

当院で経験した MMA の症例について臨床経過、腎生検の結果、の肝移植直前の術前透析などについて後方視的に検討した。さらに尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症については、文献的検索や当院の経験症例をもとに術前・術後の急性発作時の血液浄化療法は持続血液透析（CHD）の適応基準を考察した。

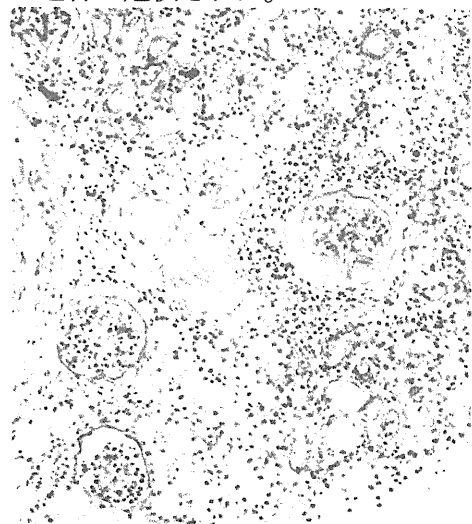
#### C. 研究結果

##### 1. メチルマロン酸血症（MMA）における腎障害の検討

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/1.73m<sup>2</sup>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 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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 $\alpha_1$ 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。

### 4) 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

### 3. MMAへの肝移植直前の術前処置としての血液透析の必要性の検討

#### 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)

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 <sup>2</sup> )	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	158.9	0.94	Father	Yes
3	0 day	63	M	15.2	PE	136.2	0.78	Father	Yes
4	9 day	7	F	8.4	none	94.0	0.88	Father	Yes
5	45 days	31	M	11.8	PD	138.1	0.86	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.

#### 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。

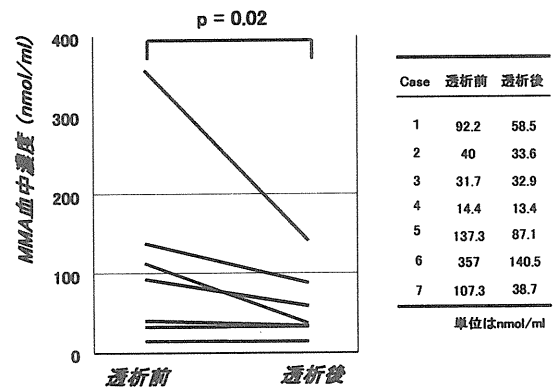
(表2)。透析前後のメチルマロン酸の推移を図1に示す。

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 <sup>2</sup> )	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.

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

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

### 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

### 6) 結論

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賛否がある。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。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。

### 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* 2010, 25:2530-537
- 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*. 2010, 52 :134-7
- Iijima K, Nozu K, Nakayama M, Ito S, Matsuo 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* 2010, 25 :2165-70
- 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* 2010, 25:1073-9
- 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. *Pediatr Nephrol* 2010, 25:2175-77
- Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2010, 25:1579-80

7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010, 25:1771-2
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*. 2010, 25:539-44
9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsumoto K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant*. 2010, Suppl 22: 31-4
10. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, 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
11. 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
12. 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
13. Harada T, Kaneko T, Ito S, Hataya H, Nariai A, Mori M, Yokota S. Superior mesenteric artery syndrome : risk factor for duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2011, 53:630-3
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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 immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. 2011, 141:111-20
18. 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
19. 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* 2010, 30 : 309 - 310
20. 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* 2010, 30 : 304-306,
21. 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* 2010, 30 : 237-238
22. 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Yer

- sinia pseudotuberculosis感染症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2010, 30 : 117-118
23. 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3小児例. 小児高血圧研究会誌2010, 7 : 49-55
24. 亀井宏一、伊藤秀一、飯島一誠: 小児におけるイヌリンクリアランス測定法の確立とシスタチンCによる糸球体濾過量推定式の作成. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1701-1707
25. 永井琢人、上村治、本田雅敬、松山健、秋岡祐子、粟津緑、飯島一成、池住洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山博嗣、佐古まゆみ、関根孝司、幡谷浩史、藤田直也、矢田菜穂子、山田拓司、日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会: 日本人小児(2~12歳)のGFR推算式 中間報告. 日本小児腎臓病学会雑誌 2010 ; 23 : 245-249
26. 上村治、本田雅敬、松山健、秋岡祐子、粟津緑、飯島一成、池住洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山博嗣、佐古まゆみ、関根孝司、永井琢人、幡谷浩史、藤田直也、矢田菜穂子、山田拓司、日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会: 日本人小児の血清クレアチニン基準値. 日本小児腎臓病学会雑誌 2010 ; 23 : 241-244
27. 矢田菜穂子、上村治、本田雅敬、松山健、秋岡祐子、粟津緑、飯島一成、池住洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山博嗣、佐古まゆみ、関根孝司、永井琢人、幡谷浩史、藤田直也、山田拓司、日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会: 小児慢性腎臓病の薬物療法実態調査. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1631-1635
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
2. 学会発表
1. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Tsutsumi T, Noda S, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome. International Pediatric Nephrology Association (IPNA): 15th Congress of IPNA 2010, New York, 2010. 8. 30-9. 02
2. Noda S, Kamei K, Tsutsumi A, Udagawa T, Ogura M, Nakagawa S, Matsuoka K, Ito S. Korea-Japan: Rapid deterioration of renal function due to thrombotic microangiopathy in a boy with system lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. The 8th Pediatric Nephrology Seminar, Busan, Korea, 2010. 5. 29

3. Ito S, Udagawa T, Ogura M, Mayumi S, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. Denver, USA, 2011.5.2
4. Ito S. Treatment for Refractory Nephrotic Syndrome; Other Immunosuppressive Drugs. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka, Japan, 2011.6.2.
5. Ito S, Kamei K, Udagawa T, Ogura M, Fujimaru T, Ishikawa T, Sato M, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephritic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka, Japan, 2011.6.2.
6. 伊藤秀一、堤 晶子、野田俊輔、宇田川智宏 小椋雅夫、亀井宏一： ネフローゼ症候群におけるT細胞、B細胞間の共刺激分子の発現と病態との関連性について。第45回小児腎臓病学会学術集会，大阪，2010.7.2
7. 伊藤秀一、堤 晶子、野田俊輔、宇田川智宏 小椋雅夫、佐古まゆみ、亀井宏一、飯島一誠：ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸モフェチルによる維持療法の有効性。第45回小児腎臓病学会学術集会，大阪，2010.7.2
8. 伊藤秀一，石川智朗，藤丸拓也，佐藤舞，小椋雅夫，亀井宏一，河合利尚。関節炎の疑いで紹介され発見されたFabry病の一男児例。第21回日本小児リウマチ学会総会・学術集会，神戸，2011.10.14
9. 伊藤秀一，佐古まゆみ，斎藤真梨，佐藤舞，藤丸拓也，小椋雅夫，亀井宏一。我が国の小児急性血液浄化療法の実態調査。第33回日本小児腎不全学会学術集会，焼津，2011.10.21

#### 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

総合研究報告書

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

研究分担者 梅澤明弘 所属 （独）国立成育医療研究センター

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新たな倫理的問題が生じないよう、常にモニタリングを行い、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

本研究期間において、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。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。
Hep2021reo	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)

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、抗ヒトビメンチン抗体陽性を示す細胞を検出することに成功した。

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へ、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

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。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。これらの成果は今後の有機酸代謝異常症 (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向けた礎となる。

なし。

F. 健康危険情報

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

G. 研究発表



## 有機酸代謝異常症に対する肝移植療法の問題点

研究分担者 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

代謝異常症に対する生体肝移植の対象疾患を肝不全の有無で大別した。肝不全を起こさないタイプは、①肝移植で代謝がほぼ是正される疾患(OTC 欠損症、CPS 欠損症など)と②肝移植で代謝が完全には是正できない疾患(プロピオン酸血症、糖原病など)に分類され、肝不全を発症するタイプにはウイルソン病、チロシン血症 1 型が挙げられた。さらに有機酸代謝異常症の代表的疾患であるプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の自然歴を検討し、重症型に対しては合併症の発症前の出来るだけ早期に肝移植を行うべきと結論した。

### 研究協力者

鎌田文顕、坂本 修、呉 繁夫(東北大学小児病態学分野)

小松崎匠子(東北大学遺伝病学分野)

良い適応である。

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

### A. 研究目的

代謝異常症の肝移植の適応基準作成を試みた。また有機酸代謝異常症症例の自然歴を解析し、肝移植の適応条件及び適切な移植時期について検討した。

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

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、糖原病 I a 型、糖原病 I b 型、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症

### B. 研究方法

代謝性疾患の生体肝移植の適応に関しては文献調査を行った。有機酸代謝異常症の自然歴を明らかにするために、長期フォロー症例の詳細な解析を行った。

○肝不全(肝硬変)、肝腫瘍を発症するタイプ

ウイルソン病、シトルリン欠損症、チロシン血症 I 型、先天性胆汁酸代謝異常症、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)、 $\alpha 1$  アンチトリプシン欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、ミトコンドリア病、ガラクトース血症 I 型、糖原病 I a 型、I b 型、糖原病 III 型、糖原病 IV 型、糖原病 VIII 型、肝型ポルフィリン症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症

### C. 研究結果

1. 代謝性疾患に対する生体肝移植の適応基準

○肝不全(肝硬変)は起こさないタイプ

欠損酵素を補充する目的で行われる肝移植である。肝特異的に活性が低下する疾患が最も

2. メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の晩期合併症の検討

1) 膵炎を合併したメチルマロン酸血症

【症例1】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<sub>3</sub> 5.3、BE -21.7)、高アンモニア血症 (665 μg/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し、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。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。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: 0.27 回/月)、膵炎症状の軽症化を認めた。

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、持続血液透析・血液透析併用下においても徐々にアシドーシスの進行や pCO<sub>2</sub> の上昇を認め永眠された。

2) 視神経萎縮、拡張型心筋症を合併したプロピ

オン酸血症

【症例2】25 才男性

【出生歴】38 週 3800g、自然分娩

【家族歴】姉が新生児期に死亡 (詳細不明)

【臨床経過】

日齢 6 日より哺乳力低下、多呼吸、呼吸障害出現し近医 NICU に入院した。日齢 7 日朝に軽度代謝性アシドーシス、肝腫大 (2 横指)、高アンモニア血症 (566 μg/dl) を認めたため、同日東北大学病院へ転院となった。転院後にアンモニア値の上昇 (1600 μg/dl) を認め、腹膜灌流・交換輸血を施行された。有機酸分析等によりプロピオン酸血症と診断し、イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン除去粉乳 (S-22) を併用し、一日タンパク量は 1g/kg/day、カルニチン投与にて治療した。食思不振に対しては経管栄養を併用し、急性胃腸炎等で入院する以外は重篤なアシドーシス発作を起こすことはなかった。

小学校から高校まで特別支援学級に通学。3 才時 DQ100、4 才 8 ヶ月 DQ88、6 才 DQ74、7 才時 IQ73、15 才時 IQ54 と徐々に低下。高校卒業後より企業の障害者枠で勤務

22 才頃より持続的な軽度高アンモニア血症 (~150μg/dl) を認めたため、S-22 を中止し蛋白除去粉乳 (S-23) に変更した。また、顔が見えないなどの自覚症状が出現し、近医にて視力障害 (0.1) を指摘された。東北大学病院眼科にて精査施行され、視神経萎縮を認めた。視力障害は急速に進行し約 1 年でほぼ失明し就労困難となった。22 才頃より企図振戦が出現した。25 才頃より脱力・動作緩慢を自覚するようになり、左側優位の腱反射亢進・筋力低下を認めた。頭部 MRI 検査では T2 強調像・FLAIR にて尾状核頭部から被殻前部を中心とした高信号領域が拡大し、前頭部の白質病変出現していた。なお、24 才頃より高血圧・心拡大 (CTR65%)・心臓超音波検査

で駆出率の低下(48%)・心房性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)上昇(217)を認め、拡張型心筋症と診断された。現在降圧剤・利尿剤による治療を行っている。

#### D. 考察

プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症は生体肝移植の適応基準では「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」に分類される。欠損酵素は肝臓特異的ではなく、全身で発現しているため、肝移植後も血中の有機酸濃度は正常化せず、髄液中濃度も不変である。しかし、肝移植後はアシドーシス発作の減少、食欲の増進、経管栄養からの脱却などメリットも報告されており、重症型では治療の選択肢に入れるべき治療法である。

メチルマロン酸血症の晩期合併症として慢性腎不全が知られている。今回報告したメチルマロン酸血症の症例1では9歳の時点ですでにクレアチニンは3.9mg/dlと上昇しており、慢性腎不全状態であった。その為血中メチルマロン酸濃度が上昇し、膵炎を早期に併発したものと考えられた。透析でメチルマロン酸を除去することにより、膵炎の発作回数が減ったことは膵炎の原因がメチルマロン酸によるものであることを示唆している。膵炎などの合併症発現を防ぐためにも、重症型のメチルマロン酸血症では腎機能が低下する前に肝移植を行うべきであると考えられた。

プロピオン酸血症の症例2は6歳以降アシドーシス発作を起こすことなく、経過は順調であった。しかし、IQは6歳時74から15歳時には54と低下した。22歳頃より脳白質病変の進行および視神経萎縮による視力障害、24歳からは拡張型心筋症を合併した。アシドーシス発作は無くとも、血中、髄液中のプロピオン酸及びその代謝産物が高値であることがこの様な合併症を引き起こす

と考えられた。心筋症を合併したプロピオン酸血症に対し肝移植を行ったところ心筋症が改善したという報告もあり、早期に肝移植を実施することが望ましい。しかし、肝移植により中枢神経系合併症を軽減できるかどうかは不明であり、移植後も食事療法・薬物療法は継続すべきと考えられた。

#### E. 結論

有機酸代謝異常症に対する生体肝移植は「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」に分類される。有機酸代謝異常症は慢性腎不全、心筋症、膵炎などの合併症を発症するリスクは高いので、肝移植は合併症を発症する前～すなわち乳児期後半から幼児期前半にまでに行うのが良いと考えられた。肝移植が中枢神経系合併症の軽減に役立つかどうかは不明であり、注意深い経過観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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; 53: 921-925.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 鎌田文顕、森本哲司、熊谷直憲、中山真紀子、菅野潤子、坂本修、大浦敏博、根東義明、土屋滋、呉繁夫: メチルマロン酸血症患者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. 第114回日本小児科学会学術集会、東京 2011年8月12日