

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

分担研究課題 適応判定・周術期管理の診療指針作成・予後調査・肝細胞移植に関する研究

研究分担者 笠原群生 所属 国立成育医療研究センター

研究要旨

代謝性疾患に対する肝移植は、その症例数の少なさから、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。当院で実施した39例の代謝性肝疾患に対する肝移植を検討し、至適肝移植適応・時期について検討した。

A. 研究目的

代謝性疾患に対する肝移植は、その症例数の少なさから、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)7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、個人情報保護を保護する。

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

<2011 年>

1. K. Kamei, S. Ito, T. Shigeta, S. Sakamoto, A. Fukuda, R. Horikawa, O. Saito, T. Muguruma, S. Nakagawa, K. Iijima, M. Kasahara: Preoperative Dialysis for Liver Transplantation of Methylmalonic Acidemia, Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2011; Ther Apher Dial. Oct;15(5):488-92.
2. 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.
3. 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

<2010 年>

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
- 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*. 2010 Dec 16
 - 笠原群生, 堀川玲子: 先天性代謝異常症に対する肝移植. *小児科臨床* 2010; 63: 2103-2109
 - 笠原群生: (松井陽監修) 小児肝臓病肝移植アトラス, 診断と治療社, 2010
 - 笠原群生: 肝移植. (五十嵐隆, 高柳正樹編集) 小児臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常, 中山書店, 2010; 188-192

2. 学会発表

<2011年>

- Fukuda A, Kasahara M: Evaluation of Living Donor Liver Transplantation for Patients with Methylmalonic Acidemia, The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Sorrent, Italy, 2011/5/28
- 福田晃也, 重田隆信, 阪本靖介, 笠原群生, 堀川玲子, 重松陽介, 伊藤玲子, 野田雅裕, 西垣五月, 垣内俊彦, 伊藤秀一, 亀井宏一, 中澤温子, 中川聡, 松井陽: メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症に対する生体肝移植療法の位置づけ. 第28回日本小児肝臓研究会, 筑波, 2011/7/16
- 大平智子, 岡田純一郎, 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量を緩和し神経症状悪化が認められたメチルマロン酸血症の2例. 第28回日本小児肝臓研究会, 筑波, 2011/7/16
- 福田晃也, 唐木千晶, 垣内俊彦, 重田孝信, 金澤寛之, 阪本靖介, 笠原群生, 堀川玲子, 野田雅裕, 西垣五月, 水野裕介, 宮下健悟, 中澤温子, 中川聡, 重松陽介: 有機酸代謝異常に対する肝移植. 第3回小児肝臓・肝移植セミナー, 東京, 2011/9/10
- 重田孝信, 阪本靖介, 福田晃也, 金澤寛之, 垣内俊彦, 唐木千晶, 田中秀明, 笠原群生, 内木康博, 堀川玲子: 当院における尿素サイクル異常症・NICCDに対する肝移植の経験. 第3回小児肝臓・肝移植セミナー, 東京, 2011/9/10

<2010年>

- Sakamoto S, Kasahara M: The role of liver transplantation for urea cycle disorder. Korea-Japan Transplantation Meeting, Kyoto, 2010/10/21
- 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: 【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
- 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
- 清水泰岳, 柳忠宏, 垣内俊彦, 肥沼幸, 新井勝大, 重田孝信, 阪本靖介, 福田晃也, 笠原群生, 中川温子: 生体肝移植が奏効した PFIC-2 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 2) の姉妹例. 第42回武蔵野小児肝臓病懇話会, 東京, 2010/7/7
- 福田晃也, 重田隆信, 阪本靖介, 笠原群生, 堀川玲子, 重松陽介, 伊藤玲子, 野田雅裕, 西垣五月, 垣内俊彦, 伊藤秀一, 亀井宏一, 中澤温子, 中川聡: メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症に対する生体肝移植療法の位置づけ.

第 27 回日本小児肝臓研究会, 千葉, 2010/7/24

6. 阪本靖介, 笠原群生, 福田晃也, 重田孝信, 田中秀明, 中澤温子, 中川聡, 堀川玲子: 尿素サイクル異常症に対する肝移植の役割. 第 46 回日本移植学会, 京都, 2010/10/21
7. 笠原群生, 小児肝移植・肝臓病ミニレクチャー, 講演「代謝性肝疾患」, 国立成育医療研究センター, 東京, 2010/7/27

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

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

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（教授） 所属 福井大学医学部

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、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1 mol/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が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。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、術後も蛋白制限による食事療法は継続する必要がある。その他の薬物療法と合わせた術後の医学管理における指標として、蓄積する propionyl-CoA や methylmalonyl-CoA 由来の代謝産物の体液中濃度の意義を明らかにする必要がある。これらアシル-CoAはカルニチンと結合しCoA欠乏が軽減されると考えられ、カルニチン動態の検討を検討するとともに、血中遊離カルニチン濃度で標準化した血中プロピオニルカルニチン(C3)が治療指標として有用かどうかを検討した。また、メチルマロン酸血症における中枢神経症状に関与した指標として髄液中メチルマロン酸(MMA)を検討した。更に、腎移植のみが行われたメチルマロン酸血症2例についても、移植直後の上記指標の変化を検討した。

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1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(CO)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

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は、食事療法を継続することにより、重症型病型患児で一時的再上昇を認めたものの、全例で低下傾向が見られた。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も、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的再上昇を認めたものの、全例で低下傾向が見られた。

重症型患児では、血中MMA濃度が低下しているにもかかわらず、最近も髄液中MMA濃度は1 mol/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。

MMA濃度の髄液/血清比と血清遊離カルニチン濃度との関係では、血中遊離カルニチン濃度が低い領域でMMAの髄液/血清濃度比が高い傾向が見られ、血中遊離カルニチン濃度が高い領域では髄液/血清比は低い傾向がみられた。

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排泄量は、食事療法にかかわらず移植後に低下した。

D. 考察

メチルマロン酸血症の髄液中MMA濃度はきわめて高く、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った。これは、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、効率が悪いことが一番の要因であるが、一方、個体差があるものの、血清遊離カルニチン濃度が高い例でMMA濃度の髄液/血清比が低く、逆に血清遊離カルニチン濃度が低いと髄液/血清比が高い例が多かった。血液脳関門でのカルニチン輸送も特異的な輸送体によって非効率的になされており、この結果は蓄積するアシルCoAがアシルカルニチンに代謝されることでMMA産生を軽減している可能性を示唆する。

標準化プロピオニルカルニチン濃度は、遊離カルニチン濃度に依存して変化するプロピオニルカルニチン濃度を、一定の（ここでは60nmol/ml）濃度に対応する濃度として標準化したものである。このことにより、カルニチン服用量や時間により変動する血中遊離カルニチン濃度に影響されず、蓄積しているアシルCoA濃度が評価できると考えた。この指標をモニターすることで、患者の蓄積アシルCoA濃度を見積もることができ、治療の良否をより適切に評価できると考えられるが、移植例ではこの指標が移植後低下傾向にあり、適切に治療されているものと判断された。

腎移植のみを実施されたMMA患者での血中・尿中MMA濃度は術後低下することを観察できた。ただし、腎不全状態という特異な状況であるためか、1例の術後の経過中に、カルニチン補充を行っていないにもかかわらず、血中遊離カルニチン濃度が異常上昇する現象がみられ、標準化プロピオニルカルニチン濃度での術直後の評価は困難であった。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MMA濃度を下げるという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重要と考えられる。この点で、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長期的に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. 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

2. 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。

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・登録状況

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,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おこなった。一次調査約 928 施設、二次調査 201 施設を対象として、103 施設（回答率 51.2%）有機酸代謝異常症 111 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。特に、尿素サイクル異常症については、更に詳細な実態調査をおこなった。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

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。その一部においてはカルニチン製剤やシトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどの有用性が明らかになってきているが、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。特に、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さらに詳細な調査をおこなった。そして、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の診断、治療の実態について明らかにすることを目的とした。

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た。

（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

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い、有機酸代謝異常症 111 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%)、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。シトルリン欠損症や比較的軽度のプロピオン酸血症では診断が遅れる症例が少なくないと考えられた。

また、尿素サイクル異常症では 177 症例の回答を得た。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血症が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。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、シトルリン欠損症や比較的軽度のプロピオン酸血症では診断が遅れる症例が少なくないと考えられた。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、CPSI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, 259-261. (2010)
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)

中村公俊 Fabry 病の疫学と診断 神経内科 73, 168 - 172 (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 代謝プロファイリング 「見逃せない先天代謝異常」(高柳正樹 編集) 小児科臨床ピクシス第 23 巻(2010)

中村公俊 他 高アンモニア血症、血中シトルリン高値、BUN 高値 日本先天代謝異常学会 編 先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance 124-126 (2011)

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、他 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

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

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

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

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、他 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 - 風はどっちにふいている? - 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

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

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

Staphylococcus aureus, 1例が *Pantoea agglomerans*) であり、1例が肺炎 (*Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus oralis*) であり、グラム陽性菌による重症細菌感染発生率が高い傾向が認められた。

D. 考察

先天代謝異常症における周術期のストレスや好中球減少などは術後感染症のリスクファクターになることが想定されたものの、菌血症の発生率は他の基礎疾患と同等であった。糖原病 Ib 型の患者においては、周術期にグラム陽性菌による感染症を複数例認め、エンピリック治療を行う上で考慮すべき点と考えられた。一方で好中球減少をきたすこれら患者に対して GCSF の術前投与を行ったことが、効奏した可能性が指摘される。

E. 結論

先天代謝異常症患者に対する生体肝移植におけるリスクは他の疾患と同等であり、適切な周術期管理で適応を考える場合の障害にはならない。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Shoji. K: Risk Factors for Developing Bloodstream Infections after Liver Transplantation in Children. The 49th Annual Meeting of Infectious Disease Society of America, Boston, America, 2011

庄司健介, 船木孝則, 勝田友博, 齋藤昭彦: 小児生体肝移植後の血流感染症に関する危険因子の検討 第43回日本小児感染症学会総会、岡山、2011年

船木孝則, 庄司健介, 笠原群生, 堀川玲子, 宮入 烈: 糖原病 1b 型に対して生体肝移植術を施行した 8 例における周術期感染症の検討 第 115 回日本小児科学会学術集会 福岡、2012 年 4 月 予定

H. 知的財産権の出願・登録状況
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班

研究代表者 堀川玲子

研究要旨

重症プロピオン酸血症に対して、生体肝移植を施行後長期経過観察できた症例 3 例について検討した。いずれも生着し 9 - 12 年間の経過観察が行えた。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討する目的で 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。

研究分担者

依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科、部長）

A 研究目的

プロピオン酸血症を含む、重症有機酸血症に対して、生体肝移植が有効であることは既に報告されている。移植により、重症アシドーシス発作が減少することは確実で、食事療法や薬物療法の緩和も可能である。しかしながら、プロピオニル CoA カルボキシラーゼは肝のみに局在せず、全身に広く存在することが知られており、移植後も尿有機酸分析や血清アシルカルニチン分析ではプロピオン酸代謝産物の減少はほとんど見られない。また、重症アシドーシス発作が移植により回避されたにもかかわらず、長期経過後に基底核壊死などの中枢神経後遺症を発症する症例があることも報告されている。本研究では、本邦において生体肝移植を受けた重症プロピオン酸血症患者の長期予後を調査するとともに、移植後経過のフォローアップの指標としての脳プロトン MRS の有用性について検討した。

B 研究方法

(1) 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長期予後を検討し

た。

(2) うち 1 例について、移植後 12 年の時点で脳 3H-MRS を検討した。撮像は TR 6800 s, TE 84.7 s で行った。患児は重症発作がないことから L-カルニチン 100 mg/kg/日のみでタンパク制限についてはほぼフリーの状態となっていたが、初回検査で脳内局所での乳酸の蓄積が疑われたため、再度の食事制限、ビタミン B1 100mg/日、ビオチン 10 mg/日の投与を追加して再度 MRS を行った。

C 研究結果

(1) 3 例の重症プロピオン酸血症患者が生体肝移植を受けた（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 9 - 12 年間の経過観察が行えた。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 例目は明らかなアシドーシス発作なく基底核壊死をきたした。すなわち、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。移植後の血清アシルカルニチンのプロファイルは移植前に比べて必ずしも改善しておらず、食事療法が緩和された症例ではむしろ悪化しているときもあった。尿有機酸分析によるプロピオン酸代謝産物についても同様であった。

(2) うち 1 例についての移植後 12 年での 3H-MRS では、ベースライン検査で脳内の

一部に乳酸を示唆するピークが観察された。食事の厳格化、内服薬の追加による管理の厳格化によりこのピークは減少傾向となった。撮像部位が若干移動していたため、再度撮像を繰り返す予定である。

D 考察

(1) プロピオン酸血症の生体肝移植後では、検査上プロピオン酸代謝物が残るだけではなく、慢性合併症とくに中枢神経合併症が必ずしも予防できないことが明らかになった。移植後患者の脳 MRS による乳酸のピークの存在は、局所でのミトコンドリア機能異常が続いている可能性を示唆している。プロピオニルカルニチンはミトコンドリア呼吸鎖複合体を阻害することが知られており、移植後晩期後遺症としての基底核壊死の発症に関与している可能性があると考えられた。

(2) プロピオン酸血症肝移植後の代謝状態のフォローアップに MRS が有用である可能性が示唆された。

E 結論

(1) プロピオン酸血症に対する生体肝移植では慢性神経合併症が予防できない可能性がある。

(2) 脳 MRS は、プロピオン酸血症肝移植後患者のフォローアップに有用な可能性が示唆された。

F 研究発表

1 論文発表

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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]

(4) 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]

G. 知的所有権の取得状況

特になし

代謝性疾患生体肝移植の手引き

－ 適応基準

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」班

2012年1月

代謝性疾患生体肝移植適応基準

はじめに

先天代謝異常症は、アミノ酸・糖質・脂質の代謝異常により、成長発達障害、重症型では致命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。その結果、生体肝移植症例の生命予後、QOLが著しく改善していることが明らかとなった。そこで、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病をはじめとする代謝性疾患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である肝移植知見の標準化を図ることを目的とし、「生体肝移植適応基準作成とスコアリング化」を行った。

この適応基準作成により、これまで曖昧であった生体肝移植の適応がより標準化されるとともに、現時点で有用な治療法である肝移植を選択肢の一つとして考えられるよう、啓発を諮ることが出来、患者の予後改善につながれば幸いである。

代謝性疾患生体肝移植適応基準

疾患の分類

生体肝移植の適応基準を考えるにあたり、移植の予想される効果による疾患分類を行った。対象疾患を「欠損している酵素を補充する目的で行われる肝移植」と「肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる肝移植」に大別した。さらに、前者は移植により代謝がほぼ完全に是正される疾患と、完全には是正されない疾患に分類した。

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 欠損症、CPS 欠損症、高尿酸血症 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 I a 型、I b 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

Oxysterol 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（I a 型、I b 型、III 型、IV 型、VIII 型）

肝型ポルフィリン症、膝のう胞線維症

対象疾患：

尿素サイクル異常症（OTC 欠損症、CPS1 欠損症）の早期発症重症例は積極的適応有り。有機酸代謝異常症（MMA, PA）、肝型糖原病（GSD1a, GSD1b）は相対的適応と考える。その他、先天代謝異常症において、代謝の場が主として肝臓に限局されている疾患。

対象症例：

内科治療の有効性に限界があり重症代謝不全を繰り返している症例。生体肝移植による症状や生命予後の改善が期待できる者。重度の合併症のある例は適応の留保も必要。神経学的予後も含め、多角的で症例別の判断が求められる。

生体肝移植治療の従来の治療に対する優位性について：

生体肝移植はリスクの高い治療法ではあるが、周術期管理の改善で回避できるリスクもある。症例の選択に際しては、状態が良いうち（腎機能低下などがない状態）に移植をする方が術後の全身予後はよい。術後管理もより容易であり、予後改善につながる。

移植成功例では、疾患の治癒が見込めない場合でも、QOL は明らかに改善する。特に頻回の食事療法や食事制限は、疾患により解除が可能となるものと制限を継続する必要のあるものがあるが、同じ制限をする場合でも、嘔気の減少等によりコントロールは容易となる。

合併症予後については今後の検討が必要である。

肝移植のためのスコアリング

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

* 高アンモニア血症、高乳酸血症、アシドーシス、肝機能異常、高脂血症、低血糖など

スコア 10 ≤ 適応 7 ≤ 適応を考慮する

5 ≤ 適応は慎重に考える 3 > 非適応

先天代謝性疾患の生体肝移植周術期管理に特に付随した注意事項

- 周術期管理が十分にできる施設で行うこと。
- 高アンモニア血症の治療基準： $\text{NH}_3 > 300 \mu\text{g}/\text{dL}$ で上昇傾向がある、内科的治療への反応が不良な場合は血液濾過透析を考慮する。
- 術後一過性にミトコンドリア機能が低下することがある。生体肝移植後では代謝性疾患にこの現象が特に強く見られるので注意を要する。乳酸アシドーシスが進行した場合、治療として輸液糖濃度の減量、この場合代謝不全、腎機能不全との鑑別が重要。代謝不全では糖濃度はインスリンを上げながら増量する方が望ましく、腎不全では透析が必要な場合もあるので、注意を要する。
- 有機酸血症におけるカロリー維持について： 80キロカロリー/体重を維持する
- 脂肪肝の防止：カロリーの大半を炭水化物に頼るなどした場合と、摂取総カロリーが過剰にならないように注意する

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」班

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

研究成果の刊行に関する一覧