

表2 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール、標準的接種期間と注意事項

■ 定期接種 ■ 任意接種

ワクチン	種類	標準的接種期間	注意事項
インフルエンザ菌 b 型(Hib)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ3~8週あける ③-④の間はおおむね1年あける	7~11か月で初回接種：①、②の後の1年後に追加③ 1~4歳で初回接種：①のみ
肺炎球菌(PCV7)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ27日以上あける ③-④の間は60日以上あけて、1歳~1歳3か月で接種	7~11か月で初回接種：①、②の接種後60日以上あけて1歳以降に追加③ 1歳~23か月で初回接種：①、②を60日以上あける 2~9歳以下初回接種：①のみ
B型肝炎(HBV)	不活化	①-②の間は4週間隔 ①-③の間は20~24週経過後 [ただし、B型肝炎母子感染対策事業による接種スケジュール(生後2, 3, 5か月)に準じてもよい]	(注1) B型肝炎抗原(HBsAg)陽性の母親から出生した児に対するB型肝炎母子感染対策事業による接種スケジュール(生後2, 3, 5か月)に準ずる接種時期に関しては、今後更なる検討が必要 (注2) 乳児期に接種していない児の水平感染予防のための接種
三種混合(DPT)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ20~56日までの間隔(注3)③-④の間は6か月以上あけ、標準的には③終了後12~18か月の間に接種	予防接種法では、生後3か月から生後90か月(7.5歳)未満の児が対象
BCG	生	生後3か月~6か月未満に接種	やむを得ない事情を有する場合のみ1歳まで定期接種可能
ポリオ	生	①②：生後3か月~18か月 ①と②の間は41日以上あける	予防接種法では、生後3か月から生後90か月(7.5歳)未満の児が対象、不活化ポリオワクチンへの移行が望まれる
麻疹、風疹(MR)	生	①：1歳以上2歳未満 ②：5歳以上7歳未満で小学校就学前の1年間にあるもの ③：中学1年生相当年齢の者④：高校3年生相当の者	①は、1歳のできるだけ早期に接種 (注4)③と④は2008年度から2012年度の限定措置4月から6月の間に接種を促すこと 2011年5月20日~2012年3月31日の間、高校2年生相当の年齢の者(17歳となる年度)を追加。運用については実施要領 <a href="http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html">http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html</a> を参照。
水痘	生	①：1歳以上 ②：5歳以上7歳未満	(注5) ワクチン接種によって自然感染によるブースターがなくなると、2回接種が必要
流行性耳下腺炎	生	①：1歳以上 ②：5歳以上7歳未満	(注5) ワクチン接種によって自然感染によるブースターがなくなると、2回接種が必要
日本脳炎	不活化	①②：3歳、①②の間は6~28日までの間隔 ③：4歳 ④：9歳	(注6) 2005年5月からの積極的推奨の差し控えを受けて、初回免疫からの接種を行う場合のスケジュール初期からの接種を行う場合のスケジュール予防接種法では、生後6か月から生後90か月(7.5歳)未満(第1期)、9歳以上13歳未満(第2期)が対象 なお、日本脳炎の第1期、第2期の接種が行われていない可能性のあるものに対しての具体的な接種については実施要領 <a href="http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html">http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html</a> を参照。
インフルエンザ	不活化	①②の間は4週間(1~4週)	13歳未満：2回、13歳以上：1回
二種混合(DT)	不活化	①11歳から12歳まで	予防接種法では11歳以上13歳未満 百日咳患者の増加から、DPTへの移行を検討中
ヒトパピローマウイルス(HPV)	不活化	10歳以上の女兒 ①②の間は1か月、①③の間は6か月あける	筋肉内注射(上腕三角筋)

(2011年6月19日版 日本小児科学会)

表3 予防接種チェック表

氏名： \_\_\_\_\_

生年月日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

定期接種

任意接種

ワクチン	種類	第1回	第2回	第3回	第4回
インフルエンザ菌 b型(Hib)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )
肺炎球菌(PCV7)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )
B型肝炎(HBV)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	
三種混合(DPT)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )
BCG	生	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )			
ポリオ	生	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )		
麻疹, 風疹(MR)	生	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )		
水痘	生	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )		
流行性耳下腺炎	生	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )		
日本脳炎	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )
インフルエンザ	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )		
二種混合(DT)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )			
ヒトパピローマウ イルス(HPV)	不活化	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	<input type="checkbox"/> ( 年 月 日 ) Lot No. ( )	

(2011年6月19日版 日本小児科学会)

## ■ポリオワクチン

日本では、まだ生ワクチンが使用されている現状があり、不活化ワクチンへの切替が1日も早く望まれる。国内でも、ようやく2012年度に三種混合ワクチンと不活化ワクチンの混合ワクチンの導入が予定されており、その速やかな導入のための検討会なども行われている。一方で、海外では、ポリオワクチンの接種回数は通常3~4回であるが<sup>2)</sup>、国内では生ワクチン2回だけであり、今後、不活化ワクチンに移行する際にその接種回数の設定をどうするかなどの課題が多い。

## ■DPT ワクチン

成人で増加している百日咳<sup>せき</sup>患者に対して、海外では10代にTdapと呼ばれる百日咳と破傷風予防のためのブースターワクチンが主流となっている。国内では、破傷風予防のためのDTワクチンの接種が十分に普及していない現実があるが、国内でも若年者の百日咳患者の増加に伴い、DTをTdapに変更する必要があると考える。現在、国内にあるDTPワクチンの0.2mL(通常量は0.5mL)投与による治験が行われ、良好な結果を得ている。

## 予防接種のチェック表

スケジュールの最後の頁(表3)には、ワクチンのチェック表が用意されている。母子手帳には、任意接種のワクチンの記載に関しては、その他のワクチンの枠の中にすべて含まれていることが多く、それぞれのワクチンの必要回数不明である。すべてのワクチンの必要な回数を明確にするためにも、この表を小さくコピーしていただき、母子手帳などに挟んで利用してもらいたい。

## おわりに

日本小児科学会推奨の予防接種スケジュールをもとに、現在の予防接種制度の問題点、そして保健師の方々が知っていただきたい情報を整理した。今後の実際のワクチン接種の際の一助

となれば幸いである。

### ●文献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種実施者のための予防接種必携 平成22年度版。財団法人予防接種リサーチセンター，p46，2010。
- 2) The National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. 12<sup>th</sup> Edition of Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 2011 (Pink Book), Public Health Foundation, Washington DC, 2011.
- 3) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA: Vaccines, 5<sup>th</sup> ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- 4) 日本小児科学会ホームページ  
[http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_1101182.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_1101182.pdf), 2011年11月7日確認。
- 5) 日本小児科学会ホームページ  
[http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_110427.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf), 2011年11月7日確認。
- 6) WHO ホームページ  
[http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html), 2011年11月7日確認。
- 7) Yano K, et al: Intervirology, 53: 70-75, 2010,

齋藤昭彦 ● さいとう・あきひこ

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野  
〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757

NURSING BOOK INFORMATION 医学書院

# わたしがもういちど看護師長をするなら

坂本すが

●四六判 頁130 2011年  
定価1,575円(本体1,500円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01478-6]

助産師、看護管理者として30数年間、患者に接しながら現場のマネジメントに携わってきた、日本看護協会会長によるマネジメント実践書。現場の多くの管理者がぶつかる問題や悩みについて、自身の経験を振り返りながら解説。単なるスキルではなく、何のためにどのように乗り越えていくのかを、エピソードを交えて、発想の仕方を日常のことばで語る。

## 小児を対象とした AS03 アジュバント添加インフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの臨床評価

国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科<sup>1)</sup>, グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部<sup>2)</sup>,  
国立成育医療研究センター総合診療部<sup>3)</sup>, 同 治験管理室<sup>4)</sup>,  
GlaxoSmithKline Biologicals Global Clinical Research & Development<sup>5)</sup>, 国立成育医療研究センター<sup>6)</sup>

齋藤 昭彦<sup>1)</sup> 田村 忍<sup>2)</sup> 永井 章<sup>3)</sup> 土田 尚<sup>3)</sup>  
佐古まゆみ<sup>4)</sup> 前川 貴伸<sup>3)</sup> 矢作 尚久<sup>4)</sup> Ping Li<sup>5)</sup>  
David W Vaughn<sup>5)</sup> François Roman<sup>5)</sup> 加藤 達夫<sup>6)</sup>

### 要 旨

目的：6 か月～17 歳の日本人小児を対象に水中油滴型アジュバント (AS03) 添加パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの臨床評価を行った。対象と方法：本試験は AS03 を添加し A/California/7/2009 H1N1 株のヘムアグルチニン抗原を含む単価ワクチンを 2 回接種した場合の免疫原性と安全性を評価する第 II 相非盲検臨床試験である。6 か月～9 歳の小児 (A 群；N=30) には成人の半量を，10～17 歳の小児 (B 群；N=30) には成人と同量のワクチンを接種した。抗体価はワクチン接種前 (第 0 日) 及び接種 21 日後に赤血球凝集抑制法で測定した。米国及び欧州の承認基準に従い免疫原性を評価した。今回はワクチン 1 回接種 21 日後の成績を速報として報告する。結果：本ワクチン 1 回接種 21 日後の免疫原性は，米国及び欧州の承認基準を満たした。A 群の抗体陽転率 (SCR)，抗体保有率 (SPR) はいずれも 100% であり，B 群の SPR，SCR は 100% と 93.3% であった。最も多く報告された特定有害事象は注射部位疼痛であった。結論：本ワクチンは本試験に参加した 6 か月～17 歳の日本人小児に対し 1 回のワクチン接種で高い免疫原性を示し，忍容性も良好であった。

キーワード：パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009，ワクチン，小児，日本人，  
AS03 アジュバント

### はじめに

2009 年 4 月米国疾病対策及び予防センター (CDC) は，ブタに接触歴のないブタ由来のインフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染症患者を初めて報告した<sup>1)</sup>。日本においては同年 5 月 9 日に同疾患の最初の感染者が確認された<sup>2)</sup>。本ウイルスは容易に伝播し，日本を含む世界中に拡大したことから，WHO は同年 6 月 11 日に世界的大流行が開始したとされるフェーズ 6 を宣言した<sup>3)</sup>。

本邦におけるパンデミックインフルエンザ (PI) A (H1N1) 2009 は，小児及び若年者を中心に感染が拡大した。本疾患による入院患者に占める小児の割合は非

常に高く，5～9 歳が 38%，1～4 歳が 26% であった<sup>4)</sup>。また，小児がインフルエンザに感染すると，多量のウイルスを長期間排出し，学校などの集団生活の場がウイルス伝播の中心となることが報告されている<sup>5)</sup>。従って，小児にパンデミックインフルエンザワクチン (PIV) を優先的に接種することにより感染の拡大を防止することが可能と考えられている<sup>6)</sup>。

PI A (H1N1) 2009 ワクチンは WHO の推奨する A/California/7/2009 (H1N1) 株を抗原とし，同疾患の感染予防または感染した場合の重症化防止に使用される<sup>6)7)</sup>。PIV の接種対象者は極めて多く，多量のワクチンを準備する必要がある。しかし，抗原の製造量は限られるため，1 回接種あたりの抗原量を節減することにより，多量のワクチンを供給することが可能となる。H5N1 ワクチンの臨床試験において，水中油滴型乳剤アジュバントを添加することにより少ない抗原量で十分な免疫応答を誘導できることがすでに示されている<sup>8)</sup>。

AS03 はトコフェロールを含む水中油滴型乳剤ア

(平成 22 年 5 月 21 日受付)(平成 22 年 11 月 27 日受理)  
別刷請求先：(〒151-8566) 渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK  
ビル  
グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部  
田村 忍

E-mail: shinobu.tamura@gsk.com

ジュバントであり、H5N1 抗原を含む複数のワクチン製剤の臨床試験を、日本を含む世界各国で行ってきた<sup>9)</sup>。H5N1 ワクチンの第 II 相臨床試験では、AS03 の成人用量またはその半量を含む H5N1 ワクチンは 3~9 歳の小児において高い免疫原性と良好な忍容性を示した<sup>10)</sup>。また、AS03 添加または非添加の PI A (H1N1) 2009 ワクチンを成人で評価した臨床試験においては、ワクチン 1 回接種で、European medicines agency (EMA)/Committee for medicinal products for human use (CHMP) 及び米国 Food and drug administration (FDA)/Center for biological evaluation and research (CBER) の PIV の免疫原性の承認基準を十分に満たした<sup>11)</sup>。

我々は、日本人小児を対象に、A/California/4/2009 (H1N1) 株の HA スプリット抗原に AS03 アジュバントを加えた PIV (アレパンリックス (H1N1) 筋注: グラクソ・スミスクライン株式会社 (GSK)) の免疫原性及び安全性を評価する第 II 相臨床試験を実施した。10~17 歳の小児には成人と同量、6 か月~9 歳の小児には半量を接種した。今回、本ワクチン 1 回目接種 21 日後の免疫原性及び安全性の評価の結果を速報として報告する。

### 対象と方法

#### 対象被験者

本試験は 1 回目のワクチン接種時に生後 6 か月~17 歳の日本人健康小児を対象とした。これまでに PI A (H1N1) 2009 ワクチンを接種していないこと、臨床的に重大な疾患の既往がないこと、2009 年 5 月以降インフルエンザに感染していないこと、等を確認した。妊娠の可能性のある女性の被験者に対しては、尿による妊娠検査を行い妊娠していないこと、試験期間中適切な避妊を行うことを確認した。

本試験は国立成育医療センター (東京) で医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice) 及びヘルシンキ宣言に従い実施した。また、実施計画書及び同意説明文書は治験審査委員会で承認され、被験者の代諾者からは試験実施前に文書による同意を得た。文章の理解が可能な被験者に対しては、各年齢層に理解可能な文書を作成しできる限り説明に努め同意を得た。なお、本試験の Clinical trials.gov 登録番号は NCT01001169 である。

#### 試験デザイン

本試験は AS03 アジュバント添加 A/California/7/2009 H1N1 株由来 HA 含有ワクチンを 2 回接種した場合の試験参加日本人小児における安全性及び免疫原性の評価を行う第 II 相非盲検臨床試験である。6 か月~9 歳の被験者 (A 群) には成人の半量 (1 回接種量

0.25mL に 1.9 $\mu$ g HA 抗原と  $\alpha$ -トコフェロール 5.93mg を含む AS03 を含有) を、10~17 歳の被験者 (B 群) には成人と同量 (1 回接種量 0.5mL に 3.75 $\mu$ g HA 抗原と  $\alpha$ -トコフェロール 11.86mg を含む AS03 を含有) を接種した。本報告では 1 回目ワクチン接種 21 日後の安全性と免疫原性を速報として報告する。

#### 試験ワクチンと接種スケジュール

GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社は CDC より分与を受けた A/California/7/2009 H1N1 株 (NYMC X-179A; New York Medical College) を使用し不活化スプリットワクチンを開発した。1 回目のワクチンは非利き腕の上腕三角筋内 (生後 12 か月未満の被験者には大腿部前外側部の筋肉内) に 2009 年 10 月 27 日から 11 月 6 日に接種した。被験者の来院は第 0 日 (1 回目接種)、7 日、21 日 (2 回目接種)、42 日及び 182 日であり、第 84 日目に電話連絡を行い安全性の確認を行う。抗体価評価のための採血は第 0 日、21 日、42 日及び 182 日に実施する。HI 抗体価の測定は、トリ赤血球を用い既存の確立された方法に従いマイクロ法で行った<sup>12)13)</sup>。血清の調整は 10 倍希釈後 2 倍希釈を繰り返し、赤血球凝集が完全に抑制された最高希釈段階を抗体価の測定値とした。すべての測定は 2 回ずつ実施した。抗原としては、A/California/7/2009 H1N1 株を用いた。

なお、6 か月~9 歳の被験者 (A 群) は 6~35 か月が 10 例、3~9 歳が 20 例となるように組み入れ、10~17 歳の被験者 (B 群) については年齢による割り付けは行わず 30 例を組み入れた。

#### 評価項目

##### 免疫原性

本試験の主要評価項目は、2 回目のワクチン接種 21 日後の免疫原性を評価することであるが、本報告では副次的評価項目である 1 回目ワクチン接種 21 日後の免疫原性について記述する。免疫原性は、EMA/CHMP 及び FDA/CBER の定める PIV の成人の基準に従い、抗体陽転率 (SCR)、抗体保有率 (SPR) 及び抗体増加率 (GMFR) を評価した。SCR は「接種前抗体価が 1:10 未満かつ接種後抗体価が 1:40 以上」、または「接種前抗体価が 1:10 以上かつ接種後抗体価が 4 倍以上上昇」のどちらかを満たす被験者の割合と定義し、SPR は HI 抗体価が 1:40 以上の被験者の割合と定義した。GMFR は、個々の被験者におけるワクチン接種後 HI 抗体価のワクチン接種前値に対する比率の幾何平均と定義した。なお、CBER の成人の基準は SCR の 95% 信頼区間 (CI) の下限が 40% 超かつ SPR の 95% 信頼区間の下限が 70% 超を満たすことであり<sup>14)</sup>、CHMP の成人の基準は SCR の点推定値が 40% 超、SPR の点推定値が 70% 超かつ GMFR が 2.5 倍超を満たすことである<sup>15)</sup>。他の免疫原性の評価としては、抗体

表1 ワクチン接種前及び1回目ワクチン接種21日後の免疫原性

群	時期	被験者数	抗体陽性率		幾何平均抗体価		抗体保有率		抗体陽転率		抗体増加率	
			%	95% 信頼区間		95% 信頼区間	%	95% 信頼区間	%	95% 信頼区間		95% 信頼区間
A 群 (6か月～9歳)	第0日	30	13.3	3.8～30.7	6.2	5.0～7.8	3.3	0.1～17.2	—	—	—	—
	第21日	29	100	88.1～100	213.1	166.1～273.5	100	88.1～100	100	88.1～100	34.0	25.7～45.0
6～35か月群	第0日	10	0.0	0.0～30.8	5.0	5.0～5.0	0.0	0.0～30.8	—	—	—	—
	第21日	10	100	69.2～100	154.6	96.2～248.3	100	69.2～100	100	69.2～100	30.9	19.2～49.7
3～9歳群	第0日	20	20.0	5.7～43.7	6.9	5.0～9.7	5.0	0.1～24.9	—	—	—	—
	第21日	19	100	82.4～100	252.4	188.9～337.2	100	82.4～100	100	82.4～100	35.7	24.5～52.1
B 群 (10～17歳)	第0日	30	60.0	40.6～77.3	15.7	9.8～25.2	26.7	12.3～45.9	—	—	—	—
	第21日	30	100	88.4～100	363.6	261.9～504.8	100	88.4～100	93.3	77.9～99.2	23.2	14.7～36.6

陽性率及び幾何平均抗体価 (GMT) を使用した。抗体陽性率は抗体価が1:10以上の被験者の割合、GMTは各被験者の抗体価を幾何平均した値とした。なお、抗体価が1:10(測定限界)未満の場合は、測定限界の半分の数値(5)を用いて算出した。免疫原性は6か月～9歳のA群と10～17歳のB群で評価した。なお、本報告では被験者の実施計画書の遵守のいかんにかかわらず、1回目ワクチン接種21日目までの全被験者のデータを対象として解析した。

#### 安全性

ワクチン接種後30分間アナフィラキシー反応が起こらないことを確認した。ワクチン接種後7日間に報告された局所の特定有害事象(注射部位疼痛、注射部位発赤及び注射部位腫脹)及び全身性の特定有害事象(6歳未満の被験者:発熱、いらつき/ぐずり、傾眠状態及び食欲低下、6歳以上の被験者:発熱、頭痛、疲労、胃腸症状、多汗、戦慄(悪寒)、関節痛及び筋肉痛)を評価した。被験者またはその代諾者はワクチン接種後7日間の症状を日誌に記録し、下記の基準で重症度を評価した。特定有害事象の重症度は、軽度(日常生活に影響しない、注射部位発赤及び腫脹は長径が>20から50mm)、中等度(日常生活に影響を与える、注射部位発赤及び腫脹は長径が>50から100mm)、重度(日常生活を妨げる、注射部位発赤及び腫脹は長径が>100mm)の3段階(発熱は、38.0～38.4℃、38.5～38.9℃、39.0～40.0℃、40.1℃以上の4段階)とした。局所の特定有害事象はワクチン接種と関連ありとし、全身性の特定有害事象は、責任医師が関連性を判断した。

特定有害事象以外の有害事象は特定外有害事象として1回目ワクチン接種後84日間に報告された事象を収集し、その事象名、重症度及びワクチン接種との関連性を評価した。重症度は軽度、中等度、重度の3段階で評価した。重篤な有害事象、医療機関を受診した事象及び免疫の関与が疑われる疾患に関しては、臨床試験のすべての期間に発生した事象を調査した。なお、

安全性は1回目のワクチン接種を受けた被験者全員を対象とし、6～35か月、3～5歳、6～9歳及び10～17歳の年齢群ごとに評価した。

#### 結 果

##### 被験者の背景

2009年10月27日から11月6日までに生後6～35か月の小児10例、3～9歳の小児20例、10～17歳の小児30例、合計60例を組み入れた。A群及びB群の平均年齢(最年少～最年長)はそれぞれ4.1歳(7か月～8.7歳)及び13.2歳(10歳～17歳)であった。被験者全体の男女比は6割が女児であり、全員が日本人であった。組み入れた被験者全員が1回目のワクチン接種を受けたため、全員を安全性評価の対象とした。

##### 免疫原性

免疫原性の結果を表1に示す。A群及びB群のワクチン接種前の抗体陽性率は、それぞれ13.3%及び60%であった。ワクチン1回目接種21日後(第21日)の免疫原性は、A群及びB群ともにCBER及びCHMPの基準を満たした。第21日のSCRは、A群が100%、B群が93.3%であり、第21日のSPRは、A群及びB群ともに100%であった。GMFRはA群が34.0倍、B群が23.2倍であった。

##### 安全性

局所の特定有害事象を図1に示す。各年齢群ともに、最も多く報告された局所の特定有害事象は注射部位疼痛で、発現率は6～35か月群60.0%(6例/10例)、3～5歳群92.2%(13例/14例)、6～9歳群83.3%(5例/6例)、10～17歳群100%(30例/30例)であり、平均持続期間は1.7日(6～35か月群)、2.7日(3～5歳群)、2.6日(6～9歳群)、3.9日(10～17歳群)であった。次いで多く報告された事象は注射部位腫脹であった。重度の局所の特定有害事象としては、注射部位疼痛が4例(3～5歳群1例、10～17歳群3例)、注射部位腫脹が1例(10～17歳群)それぞれ報告された。

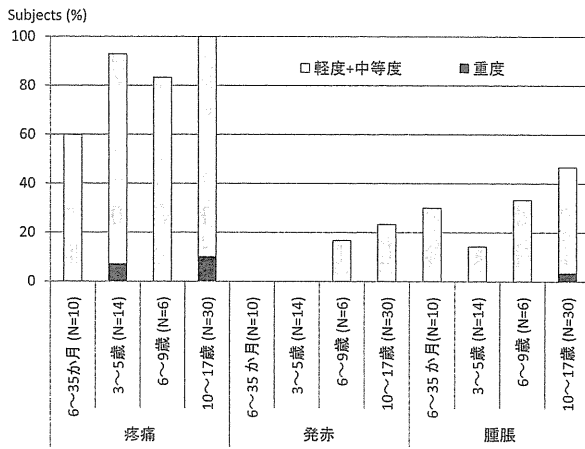


図1 局所の特定有害事象

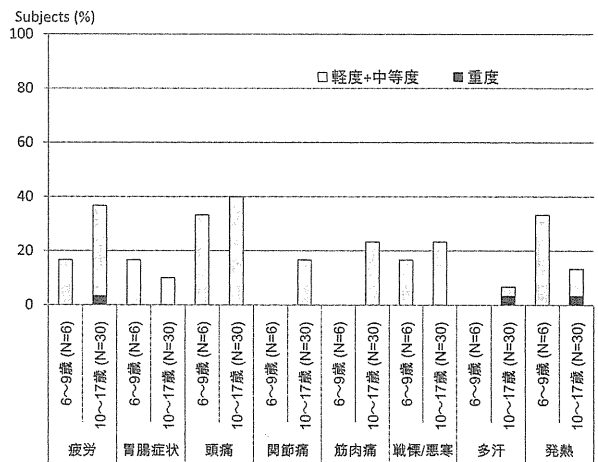


図3 6歳から17歳の被験者の全身性の特定有害事象

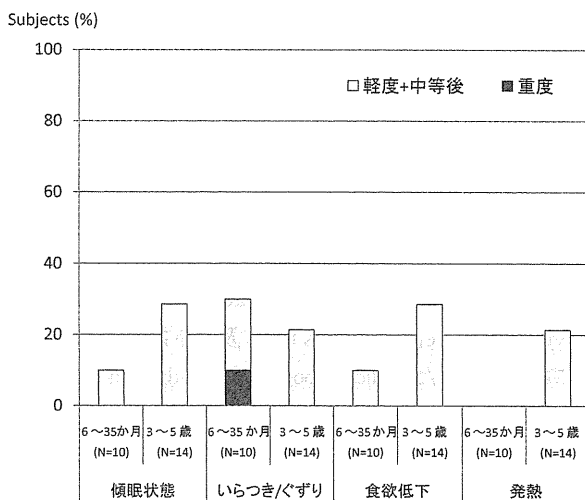


図2 生後6か月から5歳の被験者の全身性の特定有害事象

全身性の特定有害事象については図2及び図3に示す。最も多く報告された全身性の特定有害事象は、6~35か月群ではいらつき/ぐずりであり、30.0% (3例/10例) から報告され、3~5歳群では傾眠状態及び食欲低下が最も多く28.6% (4例/14例) であった。6~9歳群では発熱と頭痛が33.3% (2例/6例)、10~17歳群では頭痛が40.0% (12例/30例) から報告された。発熱は合計9例 (15%) の被験者から報告されたが、ワクチン接種との関連性が否定された2例を除く7例の発熱期間は1.0日であった。6~35か月群では、発熱は認められなかった。重度の全身性の特定有害事象としては、いらつき/ぐずり1例、疲労1例、発熱1例、多汗1例が報告された。

特定外有害事象は、23例より38件報告された。その内訳は、6~35か月群15件、3~5歳群9件、6~9歳群2件、10~17歳群12件であった。重度の特定外有害事

象としては、気管支炎2例及びインフルエンザ1例が報告された。気管支炎の2例はワクチン接種後14日目及び17日目に発症しワクチン接種との関連を否定できないとされたが、それぞれ5日後、4日後に回復した。インフルエンザの1例はワクチン接種6日後に発症したが、インフルエンザウイルスによる感染症と診断されたため責任医師によりワクチン接種との関連性は否定された。1回目ワクチン接種21日目までに本試験のワクチン接種者においては重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患は認められなかった。

### 考 察

本報告は、日本人小児を対象にトコフェロール含有水中油滴型乳剤アジュバント (AS03) 添加PIA (H1N1) 2009 ワクチンを接種して臨床評価を行った最初の報告である。今回、成人の半量を接種した6か月~9歳群、成人と同量を接種した10~17歳群の両群とも、1回のワクチン接種で抗体保有率は100%となり、CHMP及びCBERが成人に求めるPIVの全ての基準を満たした<sup>14)15)</sup>。

PIに対してはほとんどの日本人が免疫学的にナイーブであるため、ワクチン接種に対する免疫応答は低いと予測されていた。しかしながら、本試験においてはワクチン1回接種で予防効果を示すと考えられる十分に高い免疫応答が認められた。本成績は、1.9または3.75µg HAを含有しAS03を添加したH1N1ワクチンのヨーロッパの小児および成人で認められた成績とほぼ一致した<sup>11)16)</sup>。

アジュバント非添加のPIA (H1N1) 2009 ワクチン (HA 15µg) については日本人中高生 (13歳~18歳) を対象に臨床試験が実施され廣田らにより報告されている<sup>17)</sup>。このワクチンとAS03アジュバント添加ワクチン (HA 3.75µg) とは同一試験内で実施されたものでは

ないため、厳密な比較はできないが、AS03 アジュバント添加ワクチンの免疫原性の評価項目はアジュバント非添加ワクチンを上回っていた<sup>17)</sup>。

前述したように日本人のほとんどはPI A (H1N1) 2009 に対しナイーブであるため、本試験の被験者のワクチン接種前の抗体価は、いずれの年齢層でも検出限界以下と推測されていた。しかし、ワクチン接種前の抗体陽性率は、6か月～9歳群で13.3%、10～17歳群で60%であった。特に、抗体陽転が認められなかった10～17歳群の2例のワクチン接種前の抗体価は160及び320と既に高かったが、接種後の抗体価はそれぞれ453と640に増加しワクチン接種による抗体価の上昇は認められた。日本人小児のワクチン接種前の抗体陽性率については廣田らも報告しており、13～15歳で39.3% (N=56)、16～18歳で48.9% (N=45)と本試験の成績と同様に高い陽性率であった<sup>17)</sup>。また、日本人成人のワクチン接種前抗体陽性率も43% (N=100)と高い値が報告されている<sup>18)</sup>。また、Itohらは、2009年4月または5月に採血された日本人成人血清の中和抗体を検討し、1920年以降に生まれた成人の33.9% (N=63)ではPI A (H1N1) 2009に対する中和抗体が検出された(≥4)と報告している<sup>19)</sup>。本試験で認められたワクチン接種前の高い抗体価は不顕性感染による抗体価の上昇や、過去の季節性インフルエンザ感染歴やワクチン接種などによる免疫記憶の保持など複数の要因が関与しているとも考えられるが、現段階では結論できない。

ワクチン接種後7日間に認められた特定有害事象の中で、最も多く報告された有害事象は注射部位疼痛であり、90%の被験者が報告した。次いで注射部位腫脹が多かった。しかしながら、本試験で認められた局所の特定有害事象のほとんどは一過性かつ軽度または中等度であり、重度の疼痛は4件、重度の腫脹は1件のみであった。全身性の特定有害事象として6歳未満で最も多く報告されたいらつき/ぐずり及び食欲低下、6歳以上で最も多く報告された頭痛も、局所の特定有害事象と同様に一過性かつ軽度または中等度であり、試験の継続に影響を与えなかった。本試験で認められた局所および全身性の特定有害事象は、他の試験と同様にアジュバント添加ワクチンの方が非添加ワクチンより高い頻度であった<sup>11)20)21)</sup>。

今回報告された特定外有害事象は、対象とした小児に一般的に認められる疾患や事象のみであり、慢性疾患や自己免疫疾患など臨床上問題となる疾患の発生は認められなかった。また、重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患も調査期間内では報告されていない。現時点では、限定された被験者数及び調査期間から得られた結果ではあるものの、本ワクチンの忍容性

は高いと考えられた。今後、2回目のワクチン接種後及び1回目ワクチン接種6か月後までの安全性を評価する予定である。

## 結 論

本AS03アジュバント添加PI A (H1N1)2009ワクチンは本試験に参加した日本人小児において、1回のワクチン接種でCHMP及びCBERの示す基準を超える免疫応答を誘導し、忍容性も良好であることが示された。AS03アジュバントを加えることで少ない抗原量で良好な免疫応答を誘導できることが、海外試験成績と合わせて人種の違いを超えて立証された。

謝辞 ワクチン株の提供を受けたNew York Medical College (USA)及び測定標準の提供を受けたNational Institute for Biological Standards and Control (UK)及びTherapeutic Goods Administration (Australia)に感謝致します。また、本試験の参加者、その保護者、施設の試験協力者、GSK Biologicals社の関連社員及びグラクソ・スミスクライン株式会社関連社員に深謝致します。特に、本試験実施にあたり多大なるご協力を頂いた前田 敦氏、田村 宏氏、天神原一克氏、八木一憲氏、Karl Walravens, Roger Bernhard, Urban Lundberg, Jan Brissinck, Isabelle Naeije, Dorothy Slavin, Edith Lepine, Louis Fries及び本論文執筆にあたりご協力を頂いたAnnick Moon, Dr Wendy Van Doorslaerに感謝致します。

### Financial disclosure

GlaxoSmithKline Biologicals社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本試験実施のための資金提供を行い、試験の実施及び運営、試験成績の解析に関与した(ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT01001169)。また、GlaxoSmithKline Biologicals社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本論文作成に関するすべての費用を負担した。著者全員は本試験成績のすべてを閲覧でき、本論文に関する責任を負う。

### Trademark statement

アレバンリックスはGlaxoSmithKlineグループの登録商標である。

## 文 献

- 1) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605—2615.
- 2) World Health Organization. Japan, China and Malaysia report new confirmed cases of influenza A (H1N1) 2009. [http://www.wpro.who.int/media\\_centre/news/news\\_20090517.htm](http://www.wpro.who.int/media_centre/news/news_20090517.htm)
- 3) World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 11 June 2009. [tp://www.who.int/mediacentre/news/statemen](http://www.who.int/mediacentre/news/statemen)



- ts/2009/h1n1\_pandemic\_phase6\_20090611/en/index.html
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) の流行状況—更新 29. [http://idsc.nih.gov/jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/09idsc29.html](http://idsc.nih.gov/jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html)
  - 5) Glass LM, Glass RJ. Social contact networks for the spread of pandemic influenza in children and teenagers. *BMC Public Health* 2008 ; 8 : 61—75.
  - 6) Centers for Disease Control. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009 ; 58 (RR10) : 1—8.
  - 7) European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim Guidance. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. August 2009. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908\\_GUI\\_Pandemic\\_Influenza\\_Vaccines\\_during\\_the\\_H1N1\\_2009\\_Pandemic.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf)
  - 8) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 580—589.
  - 9) Leroux-Roels G. Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03 : a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert Opin Biol Ther* 2009 ; 9 : 1057—1071.
  - 10) Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Baldó J-M, et al. Immunogenicity and safety of H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (clade 1) AS03-adjuvanted prepandemic candidate influenza vaccines in children aged 3 to 9 years : A Phase II, randomized, open, controlled study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010 ; 29 : In press.
  - 11) Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant : preliminary report of an observer-blind, randomized trial. *Vaccine* 2010 ; 28 : 1740—1745.
  - 12) Hehme N, Künzel W, Petschke F, et al. Ten years of experience with the trivalent split-influenza vaccine, Fluarix™. *Clin Drug Invest* 2002 ; 22 : 751—769.
  - 13) Kendal A, Pereira M, Skehel J. Hemagglutination inhibition. In : Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ, eds. *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention and Pan-American Health Organization, 1982 : B17—35.
  - 14) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. May 2007. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/panfluvac.htm>.
  - 15) European Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on influenza vaccine prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (EMA/CHMP/VWP/263499/2006). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, January 24, 2007.
  - 16) Carmona A, Omeñaca F, Tejedor JC, et al. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted 2009 influenza A H1N1 vaccine in children 6-35 months. *Vaccine* 2010 ; doi : 10.1016/j.vaccine.2010.06.065.
  - 17) 廣田良夫, 大藤さところ, 小林真之. 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験—中高生—新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 (12月16日) 配布資料 2-1, 2-2. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091216-04.pdf>
  - 18) Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, et al. Immunogenicity and safety of a novel AS03<sub>A</sub>-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. *Human Vaccines* ; In press.
  - 19) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009 ; 460 : 1021—1025.
  - 20) Rümke HC, Bayas JM, Ramón de Juanes J, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008 ; 26 : 2378—2388.
  - 21) Chu DWS, Hwang SJ, Lim FS, et al. Immunogenicity and tolerability of an AS03<sub>A</sub>-adjuvanted prepandemic influenza vaccine : A phase III study in a large population of Asian adults. *Vaccine* 2009 ; 27 : 7428—7435.

Clinical Evaluation of an AS03-adjuvanted Pandemic Influenza H1N1 2009  
Vaccine in Children

Akihiko Saitoh<sup>1)</sup>, Shinobu Tamura<sup>2)</sup>, Akira Nagai<sup>3)</sup>, Nao Tsuchida<sup>3)</sup>,  
Mayumi Sako<sup>4)</sup>, Takanobu Maekawa<sup>3)</sup>, Naohisa Yahagi<sup>4)</sup>, Ping Li<sup>5)</sup>,  
David W Vaughn<sup>5)</sup>, François Roman<sup>5)</sup> and Tatsuo Kato<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Infectious Diseases Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development

<sup>2)</sup>Vaccine Clinical Development, GlaxoSmithKline K.K

<sup>3)</sup>Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

<sup>4)</sup>Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

<sup>5)</sup>Global Clinical Research & Development, GlaxoSmithKline Biologicals

<sup>6)</sup>National Center for Child Health and Development

**Objectives :** A clinical evaluation of a pandemic influenza H1N1 2009 vaccine adjuvanted with a tocopherol containing oil-in-water emulsion adjuvant system (AS03) was performed in Japanese children aged 6 months to 17 years.

**Subjects and Methods :** This ongoing Phase II, open-label study was conducted to assess the immunogenicity and safety of two doses of a monovalent influenza vaccine containing the A/California/7/2009 H1N1 strain hemagglutinin antigen, adjuvanted with AS03. Children aged 6 months to 9 years (Group A ; N = 30) received half of the adult dose of antigen and adjuvant and children aged 10—17 years (Group B ; N = 30) received the adult dose formulation. Antibody titers against the H1N1 vaccine antigen were measured by hemagglutination-inhibition assay before (Day 0) and 21 days after vaccination (Day 21). Immunogenicity was evaluated according to the US and European licensure criteria for pandemic influenza vaccines. This preliminary report presents the immunogenicity and safety data 21 days after the first dose of the vaccine.

**Results :** At Day 21, the licensure criteria for immunogenicity of this pandemic influenza vaccine were fulfilled in both groups. In Group A the seroprotection rate (SPR) and seroconversion rate (SCR) were both 100%, and pre- and post-vaccination GMTs were 6.2 and 213.1, respectively. In Group B the SPR and SCR was 100% and 93.3%, respectively, and pre- and post-vaccination geometric mean titers (GMTs) were 15.7 and 363.6, respectively. In all age strata, pain at the injection site was the most frequently reported solicited adverse event from the day of vaccination and for 6 subsequent days. The majority of solicited symptoms were transient, and mild or moderate in severity. Fever was reported by 9 subjects. No serious adverse events were reported.

**Conclusions :** A single dose of the pandemic influenza H1N1 2009 vaccine was highly immunogenic and well-tolerated in the study population of Japanese children aged from 6 months to 17 years.

# Living-donor liver transplantation for propionic acidemia

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 Transplantation 2011. © 2011 John Wiley & Sons A/S.

**Abstract:** Propionic acidemia is a rare autosomal recessive disorder affecting the catabolism of branched-chain amino acids because of a genetic defect in PCC. Despite the improvements in medical treatment with protein restriction, sufficient caloric intake, supplementation of L-carnitine, and metronidazole, patients with the severe form of propionic acidemia have life-threatening metabolic acidosis, hyperammonemia, and cardiomyopathy, which results in serious neurologic sequelae and sometimes death. This study retrospectively reviewed three children with neonatal-onset propionic acidemia who received LDLT. Between November 2005 and December 2010, 148 children underwent LDLT, with an overall patient survival of 90.5%, in our center. Three patients were indicated for transplantation because of propionic acidemia. All recipients achieved a resolution of metabolic derangement and better quality of life with protein restriction and medication, although urine methylcitrate and serum propionylcarnitine levels did not decrease markedly. LT can reduce the magnitude of progressive cardiac/neurologic disability as a result of poor metabolic control. Further evaluation is therefore required to determine the long-term suitability of this treatment modality.

**Mureo Kasahara<sup>1</sup>, Seisuke Sakamoto<sup>1</sup>, Hiroyuki Kanazawa<sup>1</sup>, Chiaki Karaki<sup>1</sup>, Toshihiko Kakiuchi<sup>1</sup>, Takanobu Shigeta<sup>1</sup>, Akinari Fukuda<sup>1</sup>, Rika Kosaki<sup>2</sup>, Atsuko Nakazawa<sup>3</sup>, Mika Ishige<sup>4</sup>, Masayoshi Nagao<sup>5</sup>, Yosuke Shigematsu<sup>6</sup>, Tohru Yorifuji<sup>7</sup>, Yasuhiro Naiki<sup>8</sup> and Reiko Horikawa<sup>8</sup>**

Departments of <sup>1</sup>Transplantation, <sup>2</sup>Medical Genetics and <sup>3</sup>Clinical Pathology, National Center for Child Health and Development, <sup>4</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Hokkaido Medical Center, Hokkaido, <sup>6</sup>Department of Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, <sup>7</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital, Osaka, <sup>8</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

**Key words:** living donor liver transplantation – liver transplantation – pediatric transplantation

Mureo Kasahara, MD, PhD, Department of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan  
Tel.: +81 3 3416 0181  
Fax: +81 3 3416 2222  
E-mail: kasahara-m@ncchd.go.jp

Accepted for publication 15 August 2011

Propionic acidemia is a rare autosomal recessive disorder affecting the catabolism of branched-chain amino acids because of a genetic defect in PCC. PCC is a mitochondrial matrix enzyme that converts propionyl-CoA into D-methylmalonyl-CoA (1). Propionic acidemia affects approximately one in 465 000 live births in Japan (2). Despite the improvements in the medical treatment with protein restriction, sufficient caloric intake, supplementation of L-carnitine, and

metronidazole, patients with the severe form of the disease have life-threatening metabolic acidosis, hyperammonemia, and cardiomyopathy, which results in serious neurologic sequelae and sometimes death. The prognosis of patients with propionic acidemia is generally poor, with survival rate of 41% (3). In addition, in spite of aggressive medical treatment, many of the patients who survive develop mental retardation.

LT may offer relief of the symptoms for genetically acquired errors in liver metabolism (4). Recent case studies have reported the benefits of LT in propionic acidemia, demonstrating that correcting hepatic enzyme deficiency by LT leads to clinical improvements, including better nutrition, better quality of life, and fewer

Abbreviations: CHDF, continuous hemo-diafiltration; DQ, developmental quotient; ECMO, extra corporeal membrane oxygenation; LDLT, living-donor liver transplantation; LT, liver transplantation; PCC, propionyl-CoA carboxylase.

developmental delays, without the risk of recurrent metabolic acidosis and cardiomyopathies (3, 5, 6). Despite these initial studies, the role of LT in patients with propionic acidemia is not established. The present report describes our recent experience with LDLT in three patients with propionic acidemia.

**Patients and methods**

Between November 2005 and December 2010, 148 children underwent LDLT, with an overall patient survival of 90.5%. Of these, three (2.0%) were indicated for propionic acidemia. The diagnosis of propionic acidemia was made by mutation analysis and low PCC activity in the cultured fibroblasts in all cases. Medical records were reviewed for the following: personal and family history, physical findings, laboratory data, histological reports, surgical records, and special findings obtained by cardiologists, gastroenterologists, and radiologists. The presence of a developmental delay was measured using the DQ, which is a normally used to express aspects of a child's development similar to the intelligent quotient (7).

Six donor candidates were evaluated by standard liver function tests, blood group combination, anatomical variation, and graft size matching. There were no family histories of consanguinity. Table 1 shows a profile of the recipients and donors involved in this study.

All patients underwent LDLT by a standard procedure (8). No veno-venous bypass was used because total clamping of the inferior vena cava could be avoided in all cases. Immunosuppression was administered using tacrolimus and low-dose steroids. Tacrolimus administration was started one day after transplantation. The target whole blood trough level of tacrolimus was 10–12 ng/mL for the first two wk, approximately 10 ng/mL for the following two wk and 8–10 ng/mL thereafter. Treatment with methylprednisolone was initiated at the time of graft reperfusion at a dose of 10 mg/kg, tapered from 1 mg/kg/day to 0.3 mg/kg/day during the first month, and was withdrawn within the first three months.

This study was approved by the institutional review board, and informed consent was obtained for all of the patients.

**Results**

The patients presented with metabolic acidosis and hyperammonemia with a history of poor feeding, lethargy, and hypotonia. The diagnosis of propionic acidemia was made by the PCC activity in cultured fibroblasts, classified as 0.0% of that of normal controls, and by mutation analysis in all cases (Table 1). Cases #1 and #3 received CHDF for the treatment of initial metabolic decompensation. Recurrent episodes of metabolic acidosis and hyperammonemia caused 3, 6, and 5 emergency hospital attendances, respectively, for cases #1–3. Case #1, showing abnormal high amplitude waves with a background of irregular spikes on the electroencephalogram, received anti-epileptics preoperatively. Case #3 had experienced life-threatening

Table 1. LDLT for propionic acidemia

Case	Age (follow-up)	Sex	Onset (days)	Peak NH3 (μg/dL)	PCC activity*	Mutation (%)	Pre- and post-transplant DQ	Indication	Donor	Complication	Outcome
1	7 months	F	3	3170	0.0	1121G>A/VS18+1G>A	77	PMC	Father	Intestinal perforation	Alive (10 months)
2	2 yr	F	7	322	0.0	1996G>A/VS18+G>A	81.8	PMC	Mother	None	Alive (1.4 yr)
3	2 yr 2 months	F	44	1123	0.0	2002G>C/VS15-1G>A	54	PMC	Father	None	Alive (3.4 yr)

PMC, poor metabolic control.  
\*PCC of skin fibroblasts.

ketoacidosis and cardiac insufficiency (ejection fraction 10%) prior to LDLT, which necessitated CHDF and ECMO for seven days. Thereafter, the patient was successfully weaned from CHDF and ECMO and listed for LT to avoid a fatal cardiac event (9). The ejection fraction was recovered to 69% with 30 days of medical treatment. The preoperative ejection fraction by ultrasonic cardiography was revealed to be 78.0%, 65.8%, and 69.0% in cases #1–3, respectively, which demonstrated normal cardiac function. All of the patients received nasogastric tube feeding because of feeding difficulties. The indications for LDLT were poor metabolic control in all of the patients. Pre-LDLT urinary methylcitrate concentrations in cases #1, #2, and #3 were 76.6, 316.0, and 64.1 mmol/molCr (range,  $6.6 \pm 1.9$ ) (Fig. 1a).

The serum-free carnitine and propionylcarnitine levels were 35.2, 20.7, and 29.2 nmol/mL (range,  $37.0 \pm 6.0$ ), and 50.3, 63.1, and 40.55 nmol/mL (range,  $0.51 \pm 0.25$ ), respectively (Fig. 1b,c). The cerebrospinal fluid-free carnitine and propionylcarnitine levels were 32.9, 2.37, and 1.71 nmol/mL (range,  $3.35 \pm 0.43$ ), and 27.6, 2.89, and 3.55 nmol/mL (range,  $0.040 \pm 0.005$ ), respectively.

LDLT was indicated at seven months, two yr, and two yr two months of age. The duration and blood loss of the recipient operation ranged from 422 to 529 min and 170 to 760 g. Significant acidosis ( $-4.9 \pm 0.8$  nm), which was easily managed with sodium bicarbonate injection, was observed in the anhepatic phase of recipient operation. The histopathological examination of the explanted liver revealed microvesicular steatosis and mild fibrosis. A histological examination of the graft showed 5%, 5%, and 10% microvesicular steatosis, for the donors for cases #1–3, respectively. No metabolic decompensation was observed in the donor operation. All of the donors were discharged from the hospital within eight days after the operation, and they are currently doing well without any complications.

The postoperative course was uneventful in cases #2 and #3. Case #1 developed an intestinal perforation on postoperative day 7, which necessitated relaparotomy. Cases #1 and #2 experienced cytomegalovirus infection on postoperative days 48 and 39, which was successfully managed with ganciclovir administration. The pre- and postoperative DQ levels were 77 and 80, 81.3 and 83.3, and 54 and 59, showing no progressing developmental delays after transplantation.

Even after successful LDLTs, however, chronological changes in urinary methylcitrate,

serum-free carnitine, serum acetylcarnitine, and serum propionylcarnitine did not decrease to normal ranges in any of the patients (Fig. 1).

All children are doing well, showing normal graft/cardiac function and mental development, with a better quality of life without hospitalization at a median follow-up after LDLT of 40 months.

### Discussion

The aim of this study was to evaluate the outcome in three patients who underwent LT for propionic acidemia. Despite intense conventional medical treatment for this condition, the accumulation of toxic metabolites usually results in death, especially in the patients of early-onset disease (3, 10). Our three patients with early-onset disease showed mild to moderate mental retardation prior to LDLT, despite successful management of metabolic acidosis and hyperammonemia with early induction of CHDF, and later dietary protein restriction, L-carnitine supplementation, and metronidazole. The patients who survive the disease without LDLT suffer from metabolic decompensation and numerous complications, particularly progressive cardiac insufficiency, such as was seen in our case #3, and severe neurologic sequelae (10). LT is now the preferred treatment modality for selected patients with propionic acidemia, and although the implanted liver graft produces PCC, the overall biochemical defect is only partially corrected, as PCC is expressed not only in the liver, but also expressed throughout the body (11). Illustrating this fact, the methylcitrate levels in urine and the propionylcarnitine levels in serum and even cerebrospinal fluid were not decreased markedly after successful LT in our three cases. None of the patients, however, have experienced life-threatening metabolic acidosis and/or cardiac insufficiency after a median of 36 months of follow-up, providing them with a better quality of life.

The benefits of quality of life, and decreased cardiac and neurologic injury should be weighed against the risks of LDLT for the patient and donor (12). LT does not completely cure the disease but may decrease the disease severity in propionic acidemia. Given the risk of continued cardiac and neurologic compromise, the potential for improvement of quality of life represents a major benefit of performing early LT. As such, we recommend early LT for the patients with neonatal-onset propionic acidemia, because it appears that LT can reduce the magnitude of progressive cardiac/neurologic disability as a result of poor metabolic control.

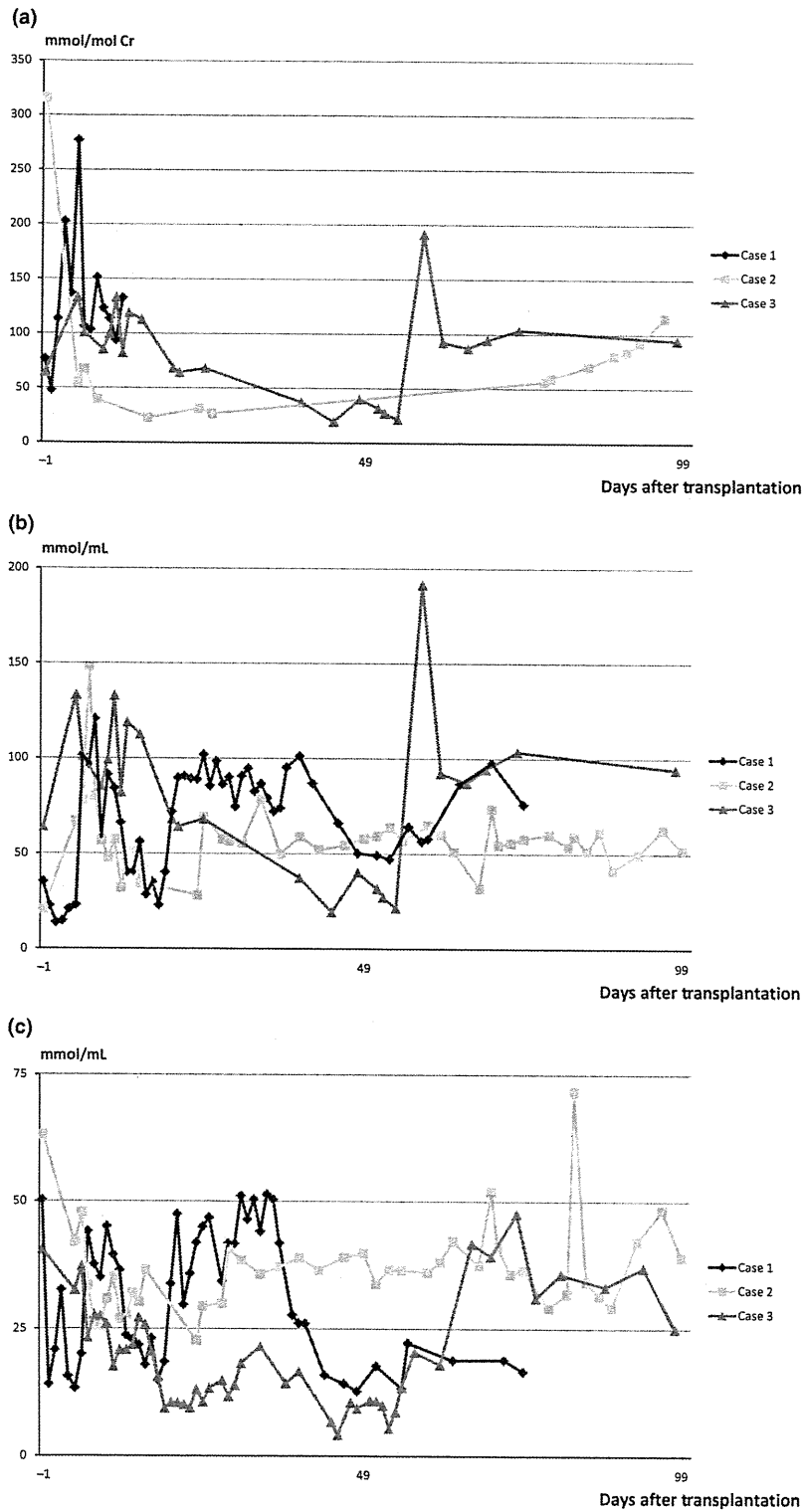


Fig. 1. (a) Changes in the urine methylcitrate level. (b) Changes in serum-free carnitine level. (c) Changes in the serum propionylcarnitine level.

It has been reported that two of three patients in one series experienced severe acidic episodes even after successful LDLT when the protein restrictions and medication were not

followed (5). We suggest that adequate protein restriction and carnitine administration be maintained as a precaution against metabolic decompensation and possible late complications.

In this study, no negative impacts of the use of potentially heterozygous carriers as donors on the postoperative course of either the donors or recipients have been observed to date. With respect to the use of heterozygous donors in the review of the patients, although the experience with LDLT in propionic acidemia is limited, there have been no descriptions of mortality or morbidity related to the use of heterozygous donors in the published literature (5, 13, 14).

In conclusion, the ultimate role of LT in the treatment of propionic acidemia will not be clear until the patients reach adulthood, because its effects on late complications such as cardiac and neurologic symptoms will not be clear until much later in life. A better understanding of the long-term suitability of this treatment modality will require the registration and ongoing evaluation of all patients considered for LT.

#### Acknowledgments

This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology, Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (Nos. 21591403, 21-04, 21-042) and the Foundation for Growth Science, Japan.

#### References

- ROSENBERG L, FENTON W. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: SCRIVER C, BEAUDET A, SLY W, VALLE D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2007: pp. 821–844.
- YORIFUJI T, KAWAI M, MUROI J, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: Presence of a common mutation and possible clinical implications. *Hum Genet* 2002; 111: 161–165.
- VAN DER MEER SB, POGGI F, SPADA M, et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 205–210.
- TODO S, STARZL TE, TZAKIS A, et al. Orthotopic liver transplantation for urea cycle enzyme deficiency. *Hepatology* 1992; 15: 419–422.
- YORIFUJI T, KAWAI M, MAMADA M, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 205–210.
- ROMANO S, VALAYANNOPOULOS V, JAIS JP, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156: 128–134.
- HUDON L, MOISE KJ, HEGEMIER SE, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 858–863.
- TANAKA K, UEMOTO S, TOKUNAGA Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217: 81–92.
- SATO S, KASAHARA M, FUKUDA A, et al. Liver transplantation in a patient with propionic acidemia requiring extra corporeal membrane oxygenation during severe metabolic decompensation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 790–793.
- SURTEES RA, MATTHEWS EE, LEONARD JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 333–337.
- SASS JO, HOFMANN M, SKLADAL D, MAYATEPEK E, SHWAHN B, SPERL W. Propionic acidemia revisited: A workshop report. *Clin Pediatr* 2004; 43: 837–843.
- BARSHES NR, VANATTA JM, PATEL AJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 773–781.
- YORIFUJI T, MUROI J, UEMATSU A, NAKAHATA T, EGAWA H, TANAKA K. Living-related liver transplantation for propionic acidemia. *J Pediatr* 2000; 137: 572–574.
- MORIOKA D, KASAHARA M, TAKADA Y, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005; 5: 2754–2763.



Pediatric surgical image

# Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas<sup>☆</sup>

Seisuke Sakamoto<sup>a,\*</sup>, Mureo Kasahara<sup>a</sup>, Takanobu Shigeta<sup>a</sup>, Akinari Fukuda<sup>a</sup>,  
Toshihiko Kakiuchi<sup>a</sup>, Mikiko Miyasaka<sup>b</sup>, Shunsuke Nosaka<sup>b</sup>,  
Natsuko Nakano<sup>c</sup>, Atsuko Nakagawa<sup>c</sup>, Reiko Horikawa<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>b</sup>Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>c</sup>Department of Clinical Pathology, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>d</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan

Received 1 December 2010; revised 21 February 2011; accepted 21 February 2011

**Key words:**

Infantile hepatic  
hemangioma;  
Intrahepatic portosystemic  
shunt;  
Living donor liver  
transplantation

**Abstract** We describe a 6-year-old girl presenting with multiple intrahepatic portosystemic shunts after the involution of infantile hepatic hemangiomas (IHHs), who successfully underwent living donor liver transplantation. The chronological changes of radiologic findings indicated that remnant portovenous shunts at the time of IHHs involution developed gradually on the background of atrophic intrahepatic portal veins. This suggests that patients should be carefully followed up for the late onset of intrahepatic portosystemic shunts after the involution of IHHs.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Infantile hemangioma is the most common pediatric tumor, affecting 4% to 5% of white infants. It is a benign tumor that exhibits rapid postnatal growth, followed by slow involution during childhood. Nevertheless, approximately

10% to 20% of infantile hemangiomas cause life-threatening or disfiguring complications [1]. Infantile hepatic hemangiomas (IHHs) share the same patterns of growth and regression as their more common cutaneous counterparts. Most are clinically silent; however, some IHHs become symptomatic, manifesting as cardiac failure secondary to high-volume shunting, hypothyroidism, or fulminant hepatic failure [2]. The initial management can be noninvasive because spontaneous regression occurs in many cases. Historically, the initial medical intervention for IHHs has been corticosteroids. The patients presenting with congestive heart failure are treated with digitalis and diuretics. In

<sup>☆</sup> This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology, Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (21591403, 21-04, 21-042) and Foundation for Growth Science, Japan.

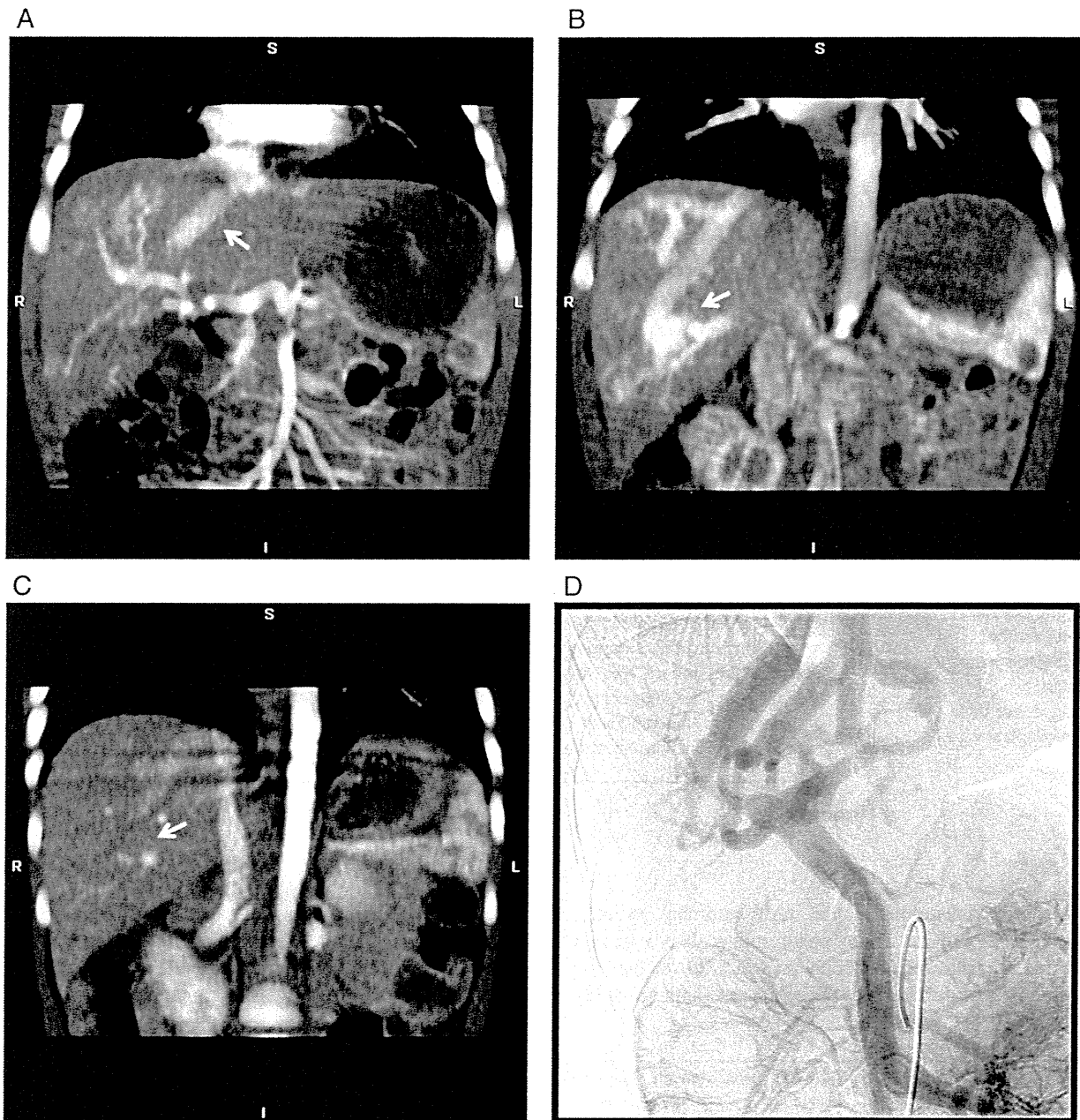
\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3416 0181; fax: +81 3 3416 2222.  
E-mail address: sakamoto-si@ncchd.go.jp (S. Sakamoto).



infants who fail medical management, surgical or radiologic intervention, such as excision of the tumors, hepatic arterial ligation or embolization, and liver transplantation, can be life saving [3].

An intrahepatic portosystemic shunt (IHPSS) is a rare anomaly that may lead to the development of pulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, hepatic encephalopathy, and hypoglycemia [4].

In patients with IHPSS that show significant clinical manifestations in spite of conventional medical and dietary treatment, surgical or radiologic intervention may be required [5]. The patients, whose portal vein solely flows through the shunt vessel into a hepatic vein, can be treated by shunt ligation or embolization [6]. However, if the IHPSS is multifocal, liver transplantation



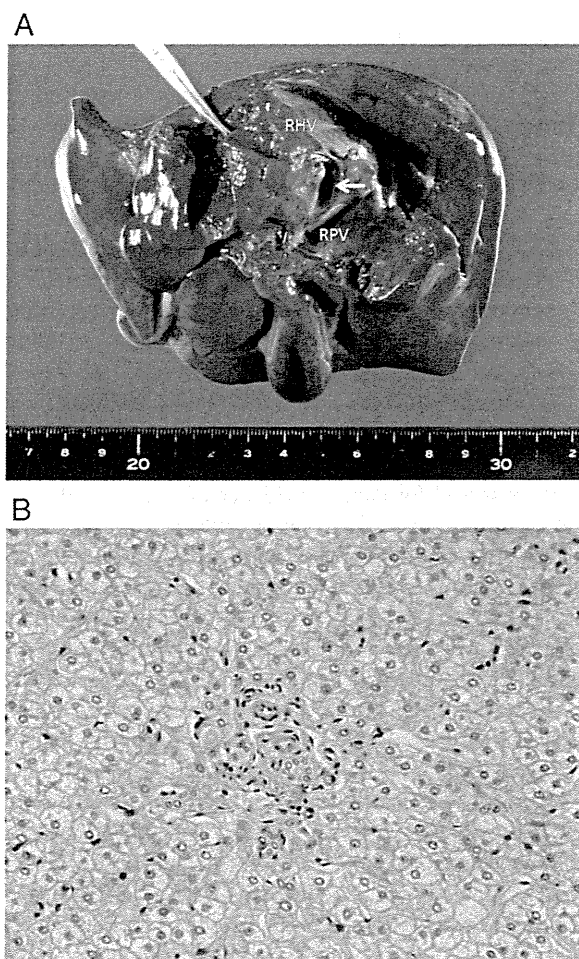
**Fig. 1** The chronological changes in radiologic findings. A, Abdominal enhanced CT (arterial phase) at the onset of IHHs revealed multiple tumors fed by hepatic arteries with early enhancement of the right hepatic vein (arrow). B, The abdominal enhanced CT (portal phase) at the onset of IHHs already revealed obvious portovenous shunts. The arrow indicates a huge shunt between the right portal vein and the right hepatic vein. C, The abdominal enhanced CT at the time of involution of IHHs revealed the disappearance of most of the portovenous shunts. The arrow indicates that the shunt pointed out in B had disappeared. D, The portography before LDLT revealed multiple IHPSS with tiny intrahepatic portal veins.

is indicated as a curative procedure. We describe our experience with living donor liver transplantation (LDLT) for multifocal IHPSS after successful treatment of IHHs.

## 1. Case presentation

An Asian female presented in the neonatal period (beginning at 4 days) with congestive heart failure owing to multiple IHHs (Fig. 1A, arterial phase; B, portal phase). Diuretics and corticosteroids were initiated as the initial treatment, which provided sufficient relief, and corticosteroid therapy was ceased within a month after confirming the regression of IHHs. The patient had been closely followed up for 3 years. An enhanced computed tomography (CT) of the abdomen showed nearly complete involution of the IHHs (Fig. 1C), and the patient's liver function tests were normal (serum bilirubin, 1.10 mg/dL; aspartate aminotransferase, 47 IU/L; alanine aminotransferase, 16 IU/L; gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), 13 IU/L) at the final follow-up assessment. The patient was referred to our hospital at 6 years with hypoglycemia (serum fasting glucose level, 30 mg/dL) and hyperammonemia (serum  $\text{NH}_3$  level, 150  $\mu\text{mol/L}$ ). At the time, a laboratory studies showed the following: serum bilirubin, 1.08 mg/dL; aspartate aminotransferase, 77 IU/L; GGT, 130 IU/L; total bile acid, 164  $\mu\text{mol/L}$ ; and prothrombin time - international normalized ratio (PT-INR), 1.39. Further imaging studies revealed multiple IHPSS with *tiny intrahepatic portal veins* (Fig. 1D). Per-rectal portal scintigraphy with technetium Tc 99m for the evaluation of the portal circulation showed a 60% portosystemic shunt ratio. Interventional treatment was not indicated because of the presence of multicentric portosystemic shunts. Because of recurrent hyperammonemia, hypoglycemia, progressive hyperintensity in the globuspallidus on magnetic resonance imaging of the brain, and multiple hepatic tumors despite medical treatment and protein restriction, the patient underwent LDLT. The donor was her 36-year-old mother with an identical blood type. The liver graft, a left lateral sector that weighed 227 g, thus representing 1.39% of the graft-to-recipient weight ratio, was implanted as a standard procedure. The recipient hepatectomy was uncomplicated. The macroscopic findings of the 333-g explanted native liver, which was 64.8% of the estimated standard liver volume, showed that portal veins directly drained through the hepatic veins (Fig. 2A).

Histopathologic examinations showed an atrophic portal vein in comparison with a normal bile duct and hepatic artery in the portal tract (Fig. 2B). The operative procedure lasted 6 hours and 20 minutes, and the patient blood loss was 298 mL. The postoperative course was uneventful. During the 3-months follow-up period, the patient has been doing well, with normal liver function and normal magnetic resonance imaging findings without either hyperammonemia or hypoglycemia.



**Fig. 2** A, A gross specimen of the native liver showed a huge shunt (arrow) between the right portal vein (RPV) and the right hepatic vein (RHV). B, A histopathologic examination showed no structure of portal vein in comparison with a normal bile duct and hepatic artery in the portal tract.

## 2. Discussion

Infantile hepatic hemangioma is a rare mesenchymal tumor of the liver derived from endothelial cells that proliferate and form vascular channels. The hemangiomatous tissue is preferentially supplied by the hepatic artery, and therefore, ligation of the hepatic artery, one of the therapeutic options for IHHs, causes selective ischemia, which reduces the *microscopic or macroscopic* arteriovenous shunts and aids spontaneous involution [7]. The present case questions the pathogenesis of IHPSS after the involution of IHHs because the patient's clinical course had been uneventful without any signs related to IHPSS for several years after the involution of IHHs. One possible consideration would be the existence of IHPSS at the onset of IHHs. A previous study that reviewed the angiograms of patients with IHHs demonstrated that there can be a direct macroscopic,

angiographically visible arteriovenous and portovenous shunts, although a microscopic intralésional shunt is a characteristic of IHHs [8]. We retrospectively reviewed the chronological changes of the radiologic findings in our patient. Although the patient did not undergo an angiogram at the onset of IHHs, the enhanced CT showed portovenous shunts, which almost disappeared during the involution of IHHs. Unfortunately, no radiologic examinations had been performed after the involution of IHHs until she complained of new symptoms related to IHPSS at 6 years. We speculated that the remnant portovenous shunts likely developed gradually on the background of the atrophic intrahepatic portal veins, which was supported by the histopathologic examination of the explanted liver. The important point indicated by this case is that patients with IHH should be closely observed for clinical evidence of late-onset IHPSS.

The lack of complete involution of the primordial vessels, such as the ductus venosus, may give rise to abnormal vascular communications between any vein of the portal system and of the inferior vena cava system; these communications may exist inside or outside the liver, may be single or multiple, and vary in size [6]. Some small IHPSS disappear spontaneously by 1 to 2 years, but others, mostly the large shunts, persist throughout life and carry risks of complications [9]. Intrahepatic portosystemic shunts can be managed in a patient with pulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, hepatic encephalopathy, and hypoglycemia. However, the risk of clinical manifestations increases if the shunt ratio exceeds 60%. The etiology of pulmonary hypertension/hepatopulmonary syndrome is an imbalance of vasoconstrictors and vasodilators, either produced or metabolized by the liver, which affects the pulmonary arterioles and capillaries by a portosystemic shunt [4].

In the present case, the girl had uncontrollable hypoglycemia, which was explained by defective liver uptake of glucose and secondary hyperinsulinism [10]. Hyperinsulinism (114.3  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) with a normal serum glucose level (118 mg/dL) at 30 minutes during the oral glucose tolerance test was observed. Late hyperinsulinism then led to the secondary hypoglycemia.

The treatment of IHPSS should be selected based on the number, size, and location of the portosystemic shunts. Surgical or angiographic intervention for shunt occlusion might be considered for cases where there are a small number of shunts that are small and located eccentrically [11]. Large and multiple portosystemic shunts located throughout the entire liver, such as noted in the present case, can be difficult to embolize with coils or other embolic agents because of the potential complications of coil embolization, which may

include dislodgement of coils into the systemic circulation and exacerbation of portal hypertension caused by abrupt changes in the portal circulation [9]. Okada et al [9] previously reported a case that was successfully managed by staged coil embolization for multiple IHPSS; however, the authors mentioned that the catheterization into the complicated intrahepatic shunts was technically demanding and required better catheter maneuverability. Although we considered the use of the staged coil embolization, liver transplantation was selected for our case because of a scarcity of reports on the outcome of cases treated by staged coil embolization and the potential complications of its use.

We successfully performed liver transplantation for a child with IHPSS after IHHs. Our findings emphasize that patients should be closely monitored for late-onset IHPSS after the involution of IHHs. Early liver transplantation is indicated in symptomatic patients with IHH to prevent irreversible brain damage owing to hyperammonemia/hypoglycemia, even in patients without impaired liver function.

## References

- [1] Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:17-84.
- [2] Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;42:62-8.
- [3] Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16:195-203.
- [4] Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
- [5] Kanamori Y, Hashizume K, Kitano Y, et al. Congenital extrahepatic portocaval shunt (Abernethy type 2), huge liver mass, and patent ductus arteriosus—a case report of its rare clinical presentation in a young girl. *J Pediatr Surg* 2003;38:E15.
- [6] Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, et al. Successful coil embolization in an infant with congenital intrahepatic portosystemic shunts. *J Pediatr Surg* 1999;34:1031-2.
- [7] Davenport M, Howard ER. Surgical disorders of the liver and bile ducts. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. London: Blackwell Science; 1999. p. 253-78.
- [8] Kassirjian A, Dubois J, Burrows PE. Angiographic classification of hepatic hemangiomas in infants. *Radiology* 2002;222:693-8.
- [9] Okada Y, Endo T, Kusano S, et al. Multiple intrahepatic portohepatic venous shunts: treatment with steel-coil embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:971-3.
- [10] Ishida T, Chap Z, Chou J, et al. Effects of portal and peripheral venous insulin infusion on glucose production and utilization in depancreatized, conscious dogs. *Diabetes* 1984;33:984-90.
- [11] Lee SA, Lee YS, Lee KS, et al. Congenital intrahepatic portosystemic venous shunt and liver mass in a child patient: successful endovascular treatment with an Amplatzer Vascular Plug (AVP). *Korean J Radiol* 2010;11:583-6.

# Hepatobiliary scintigraphy for the assessment of biliary stricture after pediatric living donor liver transplantation for hepaticojejunostomy reconstruction: The value of the excretion rate at 60 min

Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Kitamura M, Nosaka S, Nakazawa A, Kasahara M. Hepatobiliary scintigraphy for the assessment of biliary stricture after pediatric living donor liver transplantation for hepaticojejunostomy reconstruction: The value of the excretion rate at 60 min.

Pediatr Transplantation 2011; 15: 594–600. © 2011 John Wiley & Sons A/S.

**Abstract:** HBS is performed to determine the presence of biliary stricture after liver transplantation. We focused on the Ex-60 after an intravenous injection of tracer during HBS. The aim of this study was to review the cutoff values for the diagnosis of biliary stricture by HBS after pediatric LDLT. We analyzed 114 HBS studies using  $^{99m}\text{Tc}$ -PMT in 80 cases after pediatric LDLT. HBS was performed three months after LDLT on a routine basis and/or was performed when ultrasonography and blood test findings indicated biliary stricture. A ROC curve analysis was performed to identify the cutoff value for the correlation between Ex-60 and biliary stricture. The Ex-60 (mean  $\pm$  s.d.) in the cases diagnosed as having biliary stricture and in normal subjects were  $49.1 \pm 20.2\%$  vs.  $78.0 \pm 9.7\%$  ( $p < 0.01$ ), respectively. As a result of an ROC curve analysis of the Ex-60, the recommended cutoff value to diagnose biliary stricture was set at 69.2% (sensitivity 87.0%, specificity 81.8%). In cases where the Ex-60 by  $^{99m}\text{Tc}$ -PMT HBS is  $< 69.2\%$ , it is recommended that further treatment for biliary stricture should be provided.

**Akinari Fukuda<sup>1</sup>, Seisuke Sakamoto<sup>1</sup>, Takanobu Shigeta<sup>1</sup>, Toshihiko Kakiuchi<sup>1</sup>, Naoto Matsuno<sup>1</sup>, Hideaki Tanaka<sup>2</sup>, Masayuki Kitamura<sup>3</sup>, Shunsuke Nosaka<sup>3</sup>, Atsuko Nakazawa<sup>4</sup> and Mureo Kasahara<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Divisions of Transplant Surgery, <sup>2</sup>Pediatric Surgery, <sup>3</sup>Radiology, and <sup>4</sup>Pathology, National Center for Child Health and Development, Setagaya-Ku, Tokyo, Japan

**Key words:** complications of liver transplantation – pediatric liver transplantation – living donor liver transplantation – hepatobiliary scintigraphy – biliary stricture

Akinari Fukuda, MD, Division of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan  
Tel.: +81 3 3416 0181  
Fax: +81 3 3416 2222  
E-mail: fukuda-a@ncchd.go.jp

Accepted for publication 11 May 2011

The results of pediatric liver transplantation have improved through refinements in surgical techniques, immunosuppressants, preservation solutions, and perioperative management. Biliary complications, however, remain one of the most

serious morbidities in liver transplantation. The incidence of biliary stricture (biliary stricture) in LDLT was reported to be 25–32% (1–3). Biliary stricture in LDLT was higher than that of DDLT, which was reported to be 5–15% (4, 5). Biliary stricture is rarely the sole cause of graft loss, but it often leads to a serious morbidity. Therefore, reliable and non-invasive tests for the early detection and differentiation of other complications from biliary stricture after pediatric LDLT are urgently needed.

HBS provides comprehensive morphological and functional information about the hepatobiliary system. Recently, HBS has been performed to assess patients for the presence of biliary

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; DDLT, deceased donor liver transplantation; Ex-60, excretion rate at 60 min; GRWR, graft-to-recipient weight ratio; HBS, hepatobiliary scintigraphy; LDLT, living donor liver transplantation; PTC, percutaneous transhepatic cholangiography; ROC, receiver operating characteristic; ROI, region of interest; s.d., standard deviation; SPECT, single photon emission computed tomography;  $^{99m}\text{Tc}$ -PMT, technetium-99m Sn-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan.