

## AADC欠損症遺伝子治療実施に向けた手術および術後管理体制の検討

研究分担者 竹内 護 自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学 教授  
研究協力者 多賀 直行 自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学 准教授

### 研究要旨

AADC 欠損症の遺伝子治療臨床研究を実施する上で、麻酔や術後管理について、台湾での AADC 欠損症に対する遺伝子治療と自治医科大学で実施したパーキンソン病の遺伝子治療臨床研究の結果を基に検討した。麻酔に対しての問題点は報告されていない。術後管理では、無呼吸発作の増加と一過性のジスキネジアの出現に注意が必要である。

また、ウィルスベクター拡散防止対策を確認した。

### A．研究目的

AADC 欠損症に対する遺伝子治療は、台湾で 4 例実施した論文報告があり、現在、8 例実施されている。また、同じ AAV-hAADC-2 ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究が、自治医科大学で 6 例実施されている。いずれも、ベクターを定位脳手術により被殻に注入する手法で実施された。

AADC 欠損症は、ドーパミン、カテコールアミンやセロトニンの合成が低下し、発達遅滞と共に、筋緊張異常、ジストニアなどの不随意運動、睡眠障害などの神経症状に加え、成長障害や体重増加不良があり、全身状態が不良になる例もある。遺伝子治療臨床研究を行う上で、術前、術中、術後の管理上の問題点と対応法を、台湾での実施例の情報等から検討した。また、ウィルスベクター拡散防止対策、手術の安全対策等についても検討した。

### B．研究方法

#### (1) 有害事象の解析

台湾での AADC 欠損症に対する遺伝子治療を実施した 8 例について、有害事象等の詳細な情報を入手した。また、自治医科大学で実施したパーキンソン病の遺伝子治療臨床研究での報告書も検討した。これらの実施例から、治療実施上の問題点と対応法について検討した。

#### (2) ウィルスベクター拡散防止対策

ベクターの移送、手術室での対応、術後の患者管理について検討した。

#### (3) 術前、術中、術後管理の検討

上記検討結果から、術前、術中、術後の管

理方法を検討した。

（倫理面への配慮）

総括報告書参照。

### C．研究結果

#### (1) 有害事象の解析

台湾での AADC 欠損症の有害事象として、術後に無呼吸発作を反復した例が報告されている。一過性の強いジスキネジアが 2 例で見られた。その中の 1 例は口唇・顔面ジスキネジアが強く、摂食困難になり、一時的に経管栄養を実施した。一例は、術前から疾患の進行により全身状態が不良であった。術後、自宅で胃腸炎症状から脱水、ショックになり、心肺停止、蘇生した。

パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究では、脳内出血を起こした例が 1 例あった。一時的な神経症状を示したが、後遺症は残さなかった。今回、ベクター注入用のカニューレは改良されており、出血のリスクは低いと考えられるが、十分な注意は必要である。

#### (2) ウィルスベクター拡散防止対策（参考資料参照）

カルタヘナ法に基づき、ウィルス拡散防止法の検討を行った。ベクターを細胞調整室から密封した容器に入れ、手術室へ移送する方法を確認した。また、手術室で一時的な保管場所、受け渡し方法などの拡散防止対策と安全管理を確認した。終了後は、被験者の創部を皮膚欠損用創傷被覆材により密閉し、さらに三角巾で覆い、マスク及びガウンを着用した被験者を、自治医科大学子ども医療センタ

一病棟に移動する手順とした。

術後は、ウィルスベクターの排出がないことが確認されるまで陰圧個室にて管理する。

### (3) 術前、術中、術後管理の検討

#### (a) 術前管理

全身状態不良例で術後ショック状態になった例があり、術前の水分、栄養管理に留意し、全身状態を良好に保つようにする。

睡眠障害があり、適宜メラトニンのアゴニストであるラメルテオン、あるいはトリクロリール等を使用する。ベンゾジアゼピン系薬は、痰が増加するので、使用時は呼吸状態に注意する。

#### (b) 麻酔および術中管理

麻酔に対して問題があった例はなく、通常麻酔で実施可能と考える。AADC 欠損症で悪性高熱の報告もないが、神経筋接合部をブロックする作用がある麻酔薬は出来る限り使用しない。術中の脳内出血等の副作用症状に注意する。

最少年齢が4歳と想定される。低年齢の児での定位脳手術の経験は全国的に少ない。慎重に実施する。

#### (c) 術後管理

全身状態に応じ、PICU 個室あるいは病棟の陰圧個室で管理する。もっとも問題となる有害事象は無呼吸発作で、発作時にすぐに対応が取れるようにするが、頻回、重度の場合は呼吸管理も検討する。

### D. 考察

これまでの AADC 欠損症の遺伝子治療における有害事象から、無呼吸発作の増加と一過性のジスキネジアが起こるリスクはありと考えられ、術後それらに注意して管理を行う。パーキンソン病遺伝子治療研究では、一例で脳内出血があった。カニューレの改良も行っており、リスクは軽減されているが、留意して術中管理を行う。また、術前に全身状態を良好に保つことも重要である。

他に、麻酔や術前術後の管理上、問題とな

ることはなく、遺伝子治療実施可能であるが、低年齢の児に対しては、より慎重に実施する。

### E. 結論

AADC 欠損症の遺伝子治療臨床研究実施における麻酔や管理上の問題について検討した結果、術後に無呼吸発作の増加と一過性のジスキネジアの出現に注意が必要である。麻酔上の問題は報告されていないが、注意して実施する。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

竹内護、堀田訓久：実践臨床麻酔マニュアル、

中外医学社、東京、1-459, 5/30/2013

丹羽康則、井上荘一郎、中村文人、多賀直行、

竹内護、小西宏明：小児における連続呼吸監視 (RRa®) の使用経験 . 麻酔62(7): 855-858; 2013.

中村文人、大塚洋司、永野達也、五十嵐孝、多賀直行、竹内護：抗菌薬治療抵抗性の肺炎：呼吸不全を契機に診断された重症複合型免疫不全症の1症例 . 日本集中治療医学会雑誌20: 629-633; 2013

#### 2. 学会発表

なし

### 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