

Madrigal A, Frauendorfer K, Niederwieser D.
Quantitative and qualitative differences in use
and trends of hematopoietic stem cell
transplantation: a Global Observational Study.
Haematologica 2013 (Epub ahead of print)
H.知的所有権の取得状況（予定を含む）
なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

APBMT Annual Report December 2012 (ISBN978-4-9907076-0-6)

雑誌

発表者氏名 : Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf MD, Bouzas LF, Horowitz M, Kodera Y, Lipton J, Iida M, Pasquini MC, Passweg J, Szer J, Madrigal A, Frauendorfer K, Niederwieser D

論文タイトル : Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study.

発表誌名 : Haematologica

(2013, Epub ahead of print)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

わが国における有機酸代謝異常症（Organic acidemia）に対する肝移植成績

研究分担者 猪股 裕紀洋¹⁾

研究協力者 三淵 浩²⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部小児外科学・移植外科学分野 教授

2) 熊本大学医学部附属病院新生児学寄付講座 特任教授

研究要旨

有機酸代謝異常症（Organic acidemia）とは生体内で生じる有機酸の代謝経路の異常により多臓器に障害を引き起こす疾患である。肝移植は有機酸代謝異常症の中で重症例に対する治療の一つとして、我が国においても世界的にも行われてきた。しかし、その適応や予後についてはまとまった報告は少なく、ガイドラインの作成が期待されている。今回、ガイドライン作成の基礎となる我が国での現状を分析した。これまで我が国では有機酸代謝異常症の中でプロピオン酸血症（PA）9例、メチルマロン酸血症20例（MMA）、メープルシロップ尿症（MSUD）1例に肝移植が行われていた。いずれも新生児期かあるいは生後2か月までの発症で、すべて重症例と思われた。肝移植スコアは15前後であり、内科的治療の限界が考えられた例に施行されていた。移植時期に関しては早い例で5か月、遅い例で12歳となっているが、ほとんどは0-1歳で移植となっていた。移植時の体重は10kg前後がほとんどであるが、5.7kgでの移植例もあった。移植の成績は、死亡例がPA1例、MMA3例であった。ここ10年以内で考えると死亡例はMMAの1例であった。移植後の合併症として、PAに関しては、合併症は少ないが、MMAに関してはけいれんや発達障がいといった中枢神経の合併症が少なからずみられている。MMAによく見られる腎合併症も4例に見られている。自験例とあわせて考えると肝移植により、発達障害のリスクは残るものの、QOL、生命予後を改善させる。内科的治療の継続も重要で、そうすることでその他の合併症のリスクも軽減させている可能性が示唆された。これらのことも踏まえて、有機酸代謝異常症に対する肝移植のガイドラインの作成が検討されるべきであると考えられる。

A.研究目的

有機酸代謝異常症（Organic acidemia）とは生体内で生じる有機酸の代謝経路の異常により多臓器に障害を引き起こす疾患である。主としてアミノ酸の代謝経路における中間産物の異常により引き起こされる。有害な「有機酸」が蓄積することにより、直接的あるいは二次的な異常をきたし臨床症状が出現する。新生児マス・スクリーニング（タンデムマス法）は早期診断の一つとして有効であり、近年、診断例が増えており、頻度、治療、予後については今後さらに明らかになるものと注目されている。そのような中で肝移植は有

機酸代謝異常症の中で重症例に対する有効な治療の一つとして、我が国においても世界的にも行われてきた。しかし、どのような症例に対して肝移植をいつどのように行うか、まとまった報告はなかった。今回、有機酸代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関して、我が国でのその成績や予後について検討した。

B.研究方法

我が国における肝移植に関しては、日本肝移植研究会の肝移植症例登録制度により、全例把握されている。今回、一次調査により、先天代謝異常症に対する移植症例のリストを作成し、二次調査によりさらに詳細な実態を調査した。また、当施

設での移植例についてはさらに詳細に検討した。
(倫理面への配慮)

研究の性質上、対象者の個人が特定されることはないが、病名などから特定される可能性もないように資料の匿名化、厳重保存管理を行った。担当する医師はベテランの小児科小児外科移植外科専門医であり、一部の研究対象者には人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）、を行いながら本研究をすすめた。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は本研究では行わない。

C. 研究結果

有機酸代謝異常症の中で一般的に肝移植の対象と考えられる疾患はプロピオン酸血症（PA）、メチルマロン酸血症（MMA）、メープルシロップ尿症（MSUD）であり、実際に移植が行われた例もこの3疾患である。

1) 全国調査の結果を以下に示す。

表1：疾患の概要

疾患名	我が国での頻度	欠損酵素	遺伝様式
PA	1/4 万人	プロピオニル CoA カルボキシラーゼ	常染色体劣性
MMA	1/9 万人	メチルマロニル CoA ムターゼ	常染色体劣性
MSUD	1/50 万人	分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体	常染色体劣性

移植が行われた疾患について表1-3に示した。すべて常染色体劣性遺伝である。我が国においては2013年9月現在までにPA9例、MMA20例、MSUD1例に肝移植が行われている。いずれも新生児期かあるいは生後2か月までの発症で、すべて重症例と思われる。肝移植スコアは15前後であり、内科的治療の限界が考えられる。

表2：我が国での肝移植の状況

疾患名	我が国での移植件数	発症月齢	移植時期 (平均年齢)
PA	9 例	0	1.7 歳 (5m-5y)
MMA	20 例	0 (0-2)	2.4 歳 (5m-12y)
MSUD	1 例	0 マススクリーニング	10m

移植時期に関しては早い例で5か月、遅い例で12歳となっているが、ほとんどは0-1歳で移植となっている。移植時の体重は10kg前後がほとんどであるが、5.7kgでの移植例もある。移植の成績は、死亡例がPA1例、MMA3例である。PAの1例は移植4年後に肝不全で死亡している。移植自体は10年前の移植で詳細は不明である。

表3：肝移植の予後

疾患名	移植時体重	肝移植スコア	死亡例	死亡率
PA	10.4kg (5.7-27.1)	16.25 (14-22)	1 例	11%
MMA	11.9kg (6.1-16.6)	14.88 (12-20)	3 例	15%
MSUD	7.7kg		0	0%

MMAの3例については、術後1か月以内に死亡しており、いずれも感染症が原因となっている。2例は15年以上前の移植例である。ここ10年以内で考えると死亡例はMMAの1例ということになる。

移植後の合併症として、原疾患に起因すると思われるけいれんや腎機能障害を検討すると、表4のように、PAに関しては、合併症は少ないが、MMAに関してはけいれんや発達障がいといった中枢神経の合併症が少なからずみられている。発達障がいは死亡例2例については記載がないので、

ほとんどの例で合併していることになる。新生児発症例がほとんどなので、最初の発作で中枢神経障害を受けている可能性も高い。また、MMAによく見られる腎合併症も4例に見られている。腎合併症は内科的治療においては7-8歳までに半数は合併すると報告されており、移植により腎合併症のリスクは軽減されている可能性はある。

表4：移植後の原疾患に由来する合併症

疾患名	けいれん	腎障害	発達障がい
PA	0	0	1
MMA	3	4	14
MSUD	0	0	不明

2) 当院におけるこれまでの小児先天性代謝異常症に対する肝移植症例についても検討した。

肝移植症例数は、18例(男児7例、女児11例)である。疾患別では、MMA5例、Wilson病4例、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症2例、糖原病IV型2例、ミトコンドリアDNA枯渇症候群1例、高シュウ酸尿症1例、PA1例、カルバミルリン酸合成酵素(CPS1)欠損症1例、シトルリン血症I型1例、MSUD1例であった。

全例生体肝移植の症例であり、ドナーは、母10例、父7例、祖母1例であった。移植グラフトは、外側区域13例、右葉2例、左葉2例、reduced monosegment1例であった。現在、18例中14例(77.8%)が生存しており、そのうち1例は、再移植を行っている。Kaplan-Meier法によると生存率は、5年患者生存率が75%、5年グラフト生存率が68%であった。死亡症例4例は、糖原病2/2、ミトコンドリアDNA枯渇症候群1/1、高シュウ酸尿症1/1、と疾患特異性が高かった。合併症に関しては、消化管穿孔1人、胆管吻合部狭窄1人、術後のイレウス2人、胆管のステント抜去時の膿瘍形成からの仮性動脈瘤1人であった。

次に疾患別にみると、MMA5例の患者の月例は、9-34ヶ月であり、フォローアップ期間は、7カ月

〜5年7ヶ月であった。現在、全例生存している。全例において術後もタンパク制限を行っている。具体的には、タンパク質は1.3-2.0g/Kgに制限を行っている。また、レボカルニチン塩化物を中心とした薬物治療も全例継続されている。成長に関しては、フォローアップ期間の比較的長い3例において検討を行った。

しかしながら、現時点では身長、体重は、改善してきているものの、全例が標準には至っていない。標準の身長体重まで改善してはいないが、3例とも身長も体重も-2.0SD未満までは改善している。嘔気嘔吐、摂食の障害は徐々に回復し、数年かけて経口摂取が可能となる。この点のQOLの改善は明らかである。発達に関しても同様の3例にて検討を行ったが、新版K式などを用いた発達の評価を行うと、発達指数に関しても向上がみられるものの年齢相当のcatch-upまではみられず、DQ値推移でみたら症例によるばらつきはあるものの50前後で推移している。発達特性としては、落ち着きがなく、衝動性が高い点が共通しており、ADHDとの関連が示唆される。いずれも、新生児期に高アンモニア血症を併発しており、その時点でのダメージの影響が大きいと考えている。けいれんは2例に認め、1例は移植後4年後にロタウイルス腸炎から脳症を発症し、中枢神経障害を残し、退行を示し、回復してきているものの発症前の状態には至っていない。腎機能障害は1例に見られているが、移植前より合併しており、今後の腎機能の予後には注意が必要である。

また、原疾患との因果関係はないと思われるが、術後の合併症として5例中2名において肝移植手術より数年後にイレウスをきたし開腹手術を施行した。さらに近年、家族の都合などにより肝移植を行えなかったMMAを2例の内科的治療を行ってきた。1例は重度の発達障害、経口摂取困難を呈しているがコントロールは良好である。しかし、1例は様々な治療を行ったものの2歳時に代謝代償不全により死亡した。

PA1例は、6ヶ月の男児で術後4年が経過して

いる。術後に合併症は認めなかった。術後も 2g/Kg のタンパク制限を行っており、薬物治療としては、メチルマロン酸血症と同様で、レボカルニチン塩化物の内服を継続している。成長障害は、術前および術後に認めていない。移植後の発達に関しては、遠方の患者にて当院への受診が少なく十分な評価が行えていない。

MSUD1 例は在胎 38 週 1 日、出生体重 2490g、骨盤位のため帝王切開で出生した。日齢 7、軽度の活気低下、哺乳量低下を示していたが、日齢 5 に提出したタンデムマスでロイシン+イソロイシンの異常高値が判明した。代謝性アシドーシスも認め、NICU 入院となった。日齢 7 の HPLC による血中ロイシン値は 35mg/dl、アロイソロイシンの高値、バリン、イソロイシンの高値も認めた。尿の有機酸分析において、BCKA の著増を認め MSUD (古典型) と診断した。のちに BCKDH 活性が 1% 以下に低下していることも確認された (チアミン不応型も確認)。ただちに高カロリー輸液、特殊ミルク (蛋白除去粉乳、BCAA 除去ミルク配合散) を使用し、血中分枝鎖アミノ酸値の正常化が達成された。同時にチアミン投与、その他のビタミン類、カルニチンも補充し経過を観察した。その後は BCAA それぞれのコントロールが困難でアミノ酸分析の値を指標とし、特殊ミルクにそれぞれのアミノ酸末を補充してコントロールされた。嘔吐、下痢も起こりやすく、発熱時はアシドーシスとロイシン高値を認め、内科的コントロールは不十分と考えられ、生後 10 か月で、父をドナーとして生体肝移植を行った。その後はアシドーシス、ロイシン高値もなくなり、栄養療法をどこまで解除するか検討中である。現時点においては良好な発達が期待される。

D. 考察

古典的な有機酸代謝異常症は、PA、MMA、MSUD、イソ吉草酸血症、ビオチン-不応性 3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) リアーゼ

欠損症、ケトチオラーゼ欠損症、グルタル酸血症 1 型 (GAI) である。この中で一般的に肝移植の対象と考えられる疾患は PA、MMA、MSUD であり、実際に移植が行われた例もこの 3 疾患である。すべて常染色体劣性遺伝である。したがって、両親はヘテロ接合体のキャリアであることが予想される。また、次子再発率も 1/4 であり、先天代謝異常症の肝移植ではその問題も大きい。さらに、プロピオン酸血症、MMA、MSUD は肝移植で代謝が完全には是正されない疾患に分類される。原因酵素は生体内に広く分布し、肝臓だけが代謝の主要臓器ではないため、肝移植しても他の臓器は是正されない。特に中枢神経は問題となる。このことは逆に、ドミノ移植の可能性も示唆するもので、米国において MSUD はドミノ移植が数十例に行われている。わが国においてはこれまでに MMA20 例、PA9 例、MSUD1 例の移植が行われている。すべてが生体肝移植であり、ほぼ両親が (1 例のみ叔父) ドナーとなっている。両親 (ヘテロ保因者) の場合は原因酵素の活性は一般の約半分であり、肝移植しても全体の代謝の一部しか是正されない。しかしそれでも、代謝能を改善させ、生命予後、QOL を改善させたことは間違いなく、肝移植の適応と考えられる。MMA に関しては腎移植が効果的であったとする報告もあり、今後の検討課題である

プロピオン酸血症、MMA、MSUD の肝移植では古典型といった重症例に限って行われていた。重症型に限らず、コントロールできた状態となっても QOL が低い場合、移植適応の重要因子となる。肝移植のためのスコアリング (代謝性疾患生体肝移植の手引き) は参考となると思われた。今回も 12-22 のスコアについて肝移植が行われていた。

移植後の予後については、死亡例が PA1 例、MMA3 例である。PA の 1 例は移植 4 年後に肝不全で死亡している。移植自体は 10 年前の移植で詳細は不明である。MMA の 3 例については、術後 1 か月以内に死亡しており、いずれも感染症が

原因となっている。2例は15年以上前の移植例である。ここ10年以内で考えると死亡例はMMAの1例ということになる。これまでMMAの重症型は3歳までに1/3は死亡すると言われていた。自験例の移植しなかった例とあわせて考えても、生命予後の改善は明らかと考えられた。神経学的な面では、短期的に表情の改善は著明で、笑顔や食欲がでるなどはほとんどの例で認められる。MMAでは発達指数の改善がみられるケースもあるが、注意欠陥多動や自閉傾向を示す例もあり、今後の経過観察が必要である。一方、感染を契機に脳症を発症して退行をしめた例やあらたにてんかんを発症した例もある。

MSUDに関しては、米国の脳死移植例では、発達の明らかな改善がみられている。自験例においても発達の改善が期待される。

MMAでは将来的な腎機能の低下が危惧されるが、移植後も内科的治療を併用することにより、経過は変わるものと考えられる。最近、MMAの腎機能悪化は酸化ストレスの関与した近位尿細管のミトコンドリア機能障害と考えられてきており、コエンザイムQ10、ビタミンEの効果が期待されている。検査データ上もプロピオン酸血症、MMAでは移植後、尿中への異常代謝産物の排泄の低下、タンデムマスでのC3、C3/C2の低下がみられている。MSUDでは血中分枝鎖アミノ酸の低下がみられる。

長期的には予後や治療成績は不明な点が多い。特に生体肝移植においては我が国のデータが中心となると考えられる。したがって、移植適応に関するガイドラインと同時に移植後の長期フォローアップ、長期食事指導、予防接種をふくむ感染対策、発達特性に合わせた教育・療育が必要で、移植後のトータルケアプログラムが必要となってくるだろう。また、そのことにより予後および治療成績を改善すると考えられる。

E. 結論

ガイドライン作成の基礎となる我が国での現

状を分析した。これまで我が国では有機酸代謝異常症の中でプロピオン酸血症 (PA) 9例、メチルマロン酸血症 20例 (MMA)、メープルシロップ尿症 (MSUD) 1例に肝移植が行われていた。いずれも新生児期かあるいは生後2か月までの発症で、すべて重症例と思われた。肝移植スコアは15前後であり、内科的治療の限界が考えられた例に施行されていた。移植時期に関しては早い例で5か月、遅い例で12歳となっているが、ほとんどは0-1歳で移植となっていた。移植時の体重は10kg前後がほとんどであるが、5.7kgでの移植例もあった。移植の成績は、死亡例がPA1例、MMA3例であった。ここ10年以内で考えると死亡例はMMAの1例であった。移植後の合併症として、PAに関しては、合併症は少ないが、MMAに関してはけいれんや発達障がいといった中枢神経の合併症が少なからずみられている。MMAによく見られる腎合併症も4例に見られている。自験例とあわせて考えると肝移植により、発達障害のリスクは残るものの、QOL、生命予後を改善させる。内科的治療の継続も重要で、そうすることでその他の合併症のリスクも軽減させている可能性が示唆された。これらのことも踏まえて、有機酸代謝異常症に対する肝移植のガイドラインの作成が検討されるべきであると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. 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.* 2012. 35 : 777-85

2. Kido J, Nakamura K, Matsumoto S,

- Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. J Hum Genet. 2013 ; 58 : 285-92
3. Ohya Y, Okajima H, Honda M, Hayashida S, Suda H, Matsumoto S, Lee KJ, Yamamoto H, Takeichi T, Mitsubuchi H, Asonuma K, Endo F, Inomata Y. Re-evaluation of the indications for liver transplantation in Wilson's disease based on the outcomes of patients referred to a transplant center. Pediatr Transplant. 2013 Jun;17(4):369-73
4. Daisuke Fujisawa, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Toshihiro Ohura, Yosuke Shigematsu, Tohru Yorifuji, Mureo Kasahara, Reiko Horikawa, Fumio Endo Clinical features and management of organic acidemias in Japan. J Hum Genet. 2013 ; 58 : 769-74
5. 猪股裕紀洋、林田信太郎 小児肝移植の治療成績と問題点。臨床消化器内科 2013 : 28 : 1295-1300
6. 大矢雄希、猪股裕紀洋。小児臓器移植の最前線。成人移植との違い。方法論、技術、術後管理。医学の歩み 2013 : 244 : 891-895
2. 学会発表
- 1、藤澤大輔、三瀬 浩他 第 55 回日本先天代謝異常学会 [2013. 11. 27-12. 29] 舞浜
2. 大矢雄希、猪股裕紀洋、他。第 50 回日本小児外科学会総会 (2013. 5. 30-6. 1) 東京
- H. 知的所有権の取得状況 (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

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

先天性胆汁酸代謝異常症および胆汁酸移送トランスポーター異常症に対する肝移植術の研究

研究分担者 上本 伸二¹⁾ 教授

研究協力者 吉澤 淳¹⁾ 助教

1) 京都大学大学院医学研究科外科学講座 肝胆膵・移植外科

研究要旨

先天性胆汁酸代謝異常症（IEBAS）および胆汁酸移送トランスポーター異常症：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）について、肝移植の適応、成績、QOLについて研究を行った。IEBASは、肝移植症例が少なかったが、予後は良好であった。PFICは1型、2型に対する肝移植症例があった。1型は長期予後は不良で、原疾患の再発が主な原因であった、一方、2型は、予後、QOLともに良好であった。

A.研究目的

先天性代謝性疾患に対する肝移植に対する肝移植適応のガイドライン作成にあたって、胆汁酸代謝異常症に対する肝移植ガイドラインの作成について担当した。胆汁酸代謝異常症とともに、胆汁酸移送にかかわるトランスポーターの異常である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)をとりあげることとした。PFICはその責任となるトランスポーターの違いによって1型、2型、3型に分類される。責任トランスポーターの発現部位や、その作用機序の違いのため、PFICの病型によって、表現型、予後が異なり、さらに、肝移植後の予後、QOLについても違いが生じる。この疾患は胆汁うっ滞性肝不全、成長障害、難治性搔痒感が肝移植の適応となるが、肝移植の実施に当たって、その病型における肝移植後の治療成績、QOLを併せて検討することがガイドライン作成のうえで重要である。今回の研究では、本邦における胆汁酸代謝異常症およびPFICに対する肝移植の成績、予後について調査研究を行った。

B.研究方法

今回、肝移植研究会の協力により、該当する疾患の肝移植データベースを基に、当施設での症例の検討と、関係施設の聞き取り調査を行い、その

予後と現在のQOLを後方視的観察を行った。評価項目として胆汁酸代謝異常症については、診断の詳細、予後。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症については、移植時年齢、成長状況、および移植成績、成長状態について評価を行った。

倫理委員会承認のもとに行われたアンケート調査およびデータベースからの情報に基づく後方視的調査で、個人匿名化がされ、非侵襲的観察研究である。

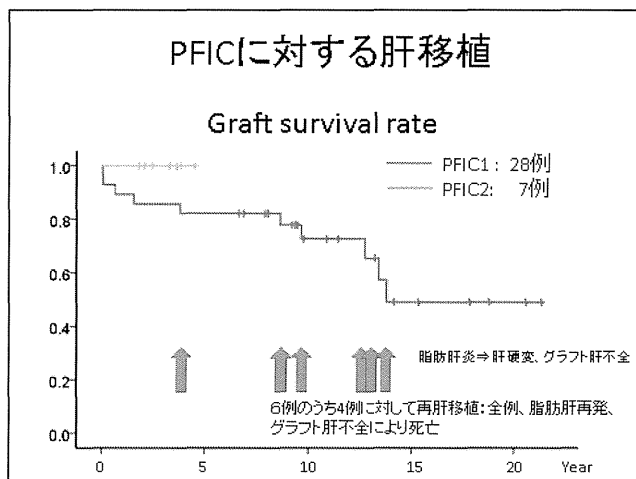
C.研究結果

日本肝移植研究会データベースより胆汁酸代謝異常症は4例の登録があった。そのうち1例は胆汁酸代謝異常酵素が遺伝子検査により同定された。移植時にすでに肝不全状態に陥っていたため、肝移植が行われた。ほか3例については胆汁酸代謝異常症が疑われたが、胆汁酸代謝異常の遺伝子診断には至っておらず、何らかの胆汁酸代謝異常症が疑われたが、その遺伝子異常の確定診断に至っていない。肝移植後の予後は良好であった。

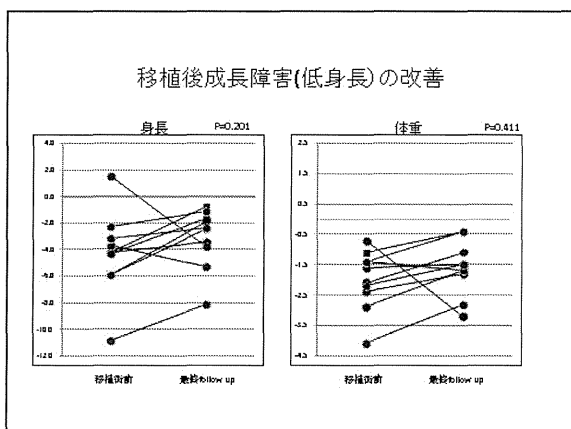
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）に対しては日本国内での登録はPFIC1型が28例、PFIC2型が7例であった。

PFIC1型の短期成績（1年生存率）は88%である。長期成績は5年生存率、10年生存率、20年生存率はそれぞれ80%、71%、48%である。

術後早期死亡症例は肝移植黎明期の症例のみであり、死亡原因は、肝静脈狭窄、TMA、感染症であった。術後遠隔期（5年以降）のグラフト不全の原因としては、全例が脂肪肝炎から肝硬変に至った症例である。また、再移植後の成績は不良で、感染症で死亡した症例が2例、脂肪肝炎から肝硬変の再発により死亡した症例が2例であった。一方、PFIC 2型は予後が良好で全症例生存している。



肝移植後の成長障害の改善についても PFIC2 型の症例は肝移植後に成長障害の改善がみられる一方、PFIC1 型の症例については肝移植後も成長障害（低身長）が持続している。



難治性の下痢や掻痒感は移植後も持続症例がある、一方、陰イオン交換樹脂であるコレステミドの内服が有効である症例があり、自験例では6例中5例が服用をしている。

D. 考察

胆汁酸代謝異常は診断が難しく、またその表現型も多岐にわたるため、肝移植の成績の評価は難しい。しかし、肝移植は根治的治療になるために、胆汁うっ滞性肝不全に至った症例については肝移植は妥当な治療と考えられる。

PFIC については 1 型、2 型を分けて適応について考える必要がある。PFIC1 型に対する肝移植の早期死亡症例は肝移植黎明期の症例で、現在は移植後周術期管理の技術向上により、予後の改善が期待される。しかし、PFIC1 型の責任トランスポーターである FIC は肝臓だけではなく、小腸、胃、膵臓に発現しており、肝移植後にも難治性下痢、成長障害が持続し、移植肝が脂肪肝炎から肝硬変に進行する症例が多くみられることから、肝移植の適応については慎重に検討する必要がある。PFIC2 型は責任トランスポーターである BSEP が肝臓に局限しているために、肝移植が根治的治療となり、その予後が良好である。移植後の QOL や成長障害の改善が見込まれるために診断が確定すれば肝移植を考慮すべきである。その観点から PFIC1 型と 2 型の鑑別が重要であり、その病型に応じて治療方法の選択を行うべきである。

E. 結論

先天性胆汁酸代謝異常症については胆汁酸分析および遺伝子診断を含む確定診断をつけることが重要である。PFIC については、PFIC1 型と 2 型の鑑別が重要で、その病型によって肝移植の適応、予後にも大きく異なる。PFIC1 型は肝移植の予後は必ずしも良くないために肝移植以外の治療を試みるべきである。一方、PFIC2 型は肝移植の治療成績、QOL とともに良好であるために、肝移植の良い適応であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

先天代謝異常症に対する肝臓移植の治療効果法に関する研究

研究分担者 遠藤 文夫¹⁾

研究協力者 三淵 浩²⁾, 中村 公俊³⁾, 松本 志郎⁴⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授

2) 熊本大学医学部附属病院新生児学寄附講座 特任教授

3) 熊本大学医学部附属病院小児科 講師

4) 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 助教

研究要旨

先天代謝異常症は希少難病に分類され、治療方法の効果判定には少なくとも国内の全例調査、もしくは国際共同調査が必要と考えられるようになってきた。また、治療効果の判定基準について、国際的にみても標準とされる方法は確立されていない。様々な内科治療に加えて、1963年に小児に対する最初の肝臓移植が成功されて以来、小児に対する肝臓移植技術の進歩は目覚ましく、現在では我が国において小児の肝移植例は年間100-120例実施されるようになり、その5年生存率は90%を超えるに至っている。その中で、徐々に先天代謝異常症に対しても肝臓移植が実施され、その効果が報告されてきた。しかしながら、その効果を正確に評価するための標準的な方法は確立されていない。本研究は、先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドライン作成に関する研究を実施するにあたり、その効果とガイドラインの妥当性を検討するために必要な診療ネットワークの構築を目的としている。本年度は、その際に必要な評価方法の確立を目的とした研究を行った。

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少難病であり、その症例数が限定される。患者数の多い疾患と異なり、診断基準やガイドラインの根拠となるエビデンスを得ることが困難な疾患群である。この少ない症例数と診断の難しさからまとまった情報を得ることは困難な状況が長く続いてきた。先天代謝異常症に対する治療法の中で、根治治療として実施されてきた治療の一つが肝臓移植であるが、先天代謝異常症に対する効果についての組織だった情報は乏しく、基礎実験や症例報告等のデータをもとに各施設の倫理委員会および家族の希望などが判断の中軸となっていた。さらに、治療方法の効果判定をどのような基準を用いて、どのような方法で実施するのかについても、疾患ごとに指標となるマーカーが異なり、共通のエビデンスを得

るためには一定の基準を設ける必要がある。本研究は、先天代謝異常症に対する肝臓移植の治療効果の判定法の確立を目的として実施された。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、我々は上記目的の達成に先立ち、まず、我々が実施した国内の尿素サイクル異常症の実態調査の結果を分析した。さらにその調査結果をもとに、フォローアップしている施設を抽出し、日本国内の実情にそった効果判定基準について抽出した。続いて、実際の肝臓移植症例について、その基準が有効か否かを当院外来でフォロー中の患者について評価した。さらに、欧州患者登録コンソーシアムと連携し、治療効果判定法の確立を目的とした会議を開催し、国際的にも受け入れられうる治療効果判定の指針（案）を作

成した。

(倫理面への配慮)

患者情報の登録・治療効果判定についての臨床研究については、熊本大学倫理委員会の承認を得ている。また、各患者家族もしくは本人より倫理委員会の許可を得た同意書を用いて同意を得たうえで情報の収集と解析を行っている。

C.研究結果

1. 診断と治療のガイドライン作成

まず、我々は肝臓移植の効果判定をする前提となる内科治療のガイドラインを作成した。まず、海外のガイドラインの実態調査を行った。その結果、欧州では E-IMD (European registry and network for intoxication type metabolic disease) という組織が設立され、尿素サイクル異常症、有機酸血症を中心とした情報収集・患者登録制度を 10 年前から構築し、このデータを基にガイドラインを作成し、臨床および患者会へフィードバックするシステムが運用されている。また、米国においても UCDC (Urea Cycle Disorders Consortium) を中心とした患者登録制度ならびにガイドライン作成が行われている。我々はこれらのグループの承諾を得て、国内の実情に根差し、かつ学会の承認を得る形でガイドラインの作成を試みた。この作業では、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」(遠藤班) が主体となって実施された。その結果、最終年度までに、

- アミノ酸代謝異常症
- 有機酸代謝異常症
- 脂肪酸カルニチン代謝異常症
- ケトン体代謝異常症
- 尿素サイクル異常症
- GLUT1 欠損症
- ビオプテリン代謝障害

- 糖原病
- コレステリルエステル転送障害
- ウイルソン病

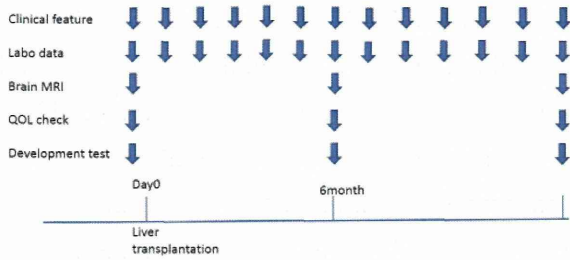
について、ガイドライン案を作成した。これを基に学会を介して専門医ネットワークを構築し、これにより専門的な診断・治療の共有化が可能となった。

2. 評価方法確立の基準について

欧州 E-IMD および米国 U-CDC のガイドラインにおいて治療効果判定の基準が作成されている。我々は、これらのガイドラインと作成に当たった中心施設であるドイツハイデルベルグ大学およびハイデルベルグ大学小児病院の協力を得て、肝臓移植後の評価を含めた治療効果判定基準(案)の基盤の作成を試みた。

まず、一般的に移植後の採血および評価で受け入れられやすいように現実的に実施可能な評価のタイミングと評価方法について検討した。移植後の血液検査については、①特殊検査の保険適応等も考慮し、1 か月毎のデータ収集、②外来フォローは 1 か月毎のデータ収集、③QOL の評価については、移植後 1 年は 6 か月毎、その後は 1 年毎とし、評価方法については PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) を採用、④発達評価は移植後 1 年は半年毎、その後は 1 年に 1 回の評価とし、評価方法としては、国際的な共同基準の必要性をかんがみて、年齢別に KIDS (乳幼児発達スケール)、Beyley III、日本版デンバー式発達スクリーニングを用いることとした。しかしながら、日本国内では、新版 K 式発達検査が一般的に行われており、こちらについても使用可能とした(この場合、国際共同研究のデータとして使用することはできない)。

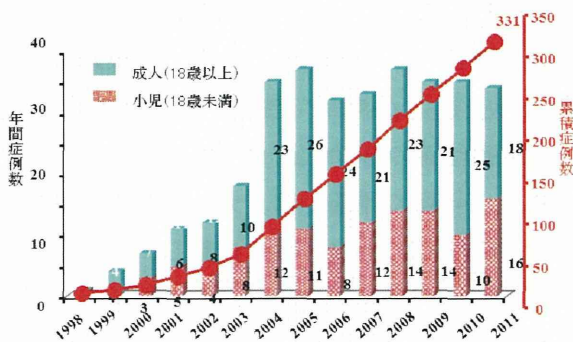
1. Short term follow-up



3. 診断ガイドライン（案）に準じて診断・治療をされた患者における肝臓移植後の評価方法（案）を用いた 1 施設模評価研究

この診断と治療ガイドライン（遠藤班）に準じて診断され治療された患者で、かつ肝臓移植が実施された患者について、具体的な評価法（案）について当院 1 施設をモデルケースとして実際に運用した。この際、本研究期間での評価のためには過去の症例との比較検討が必要であるため、発達評価法としては新版 K 式発達評価法を用いた。

まず、当院の小児肝臓移植は年間 12 例—16 例であった。



そのうち、先天代謝異常症にたいする小児への生体肝臓移植は 2 例—5 例であった。

当院で実施された先天代謝異常症への肝臓移植のリストを示す。この中で、先天代謝異常症の内科管理、肝臓移植前後の評価をモデルケースとして肝臓移植の是非が現在も論じられているメチルマロン酸血症をモデルとして行った。

当施設での生体肝移植症例

症例(年)	疾患	性別	手術時年齢	ドナー	グラフト
1(2001)	高シュウ酸血症	男	15	母	左葉
2(2003)	Wilson病	女	11	父	左葉
3(2004)	Wilson病	男	7	父	外側区域
4(2006)	Wilson病	男	15	祖母	右葉
5(2006)	Wilson病	女	15	祖母	右葉
6(2007)	ミトコンドリアDNA枯渴症候群	女	0(9ヶ月)	母	単区域
7(2007)	メチルマロン酸血症	女	0(11ヶ月)	母	外側区域
8(2008)	メチルマロン酸血症	女	0(10ヶ月)	母	外側区域
9(2008)	糖尿病IV型	男	0(10ヶ月)	母	外側区域
10(2008)	メチルマロン酸血症	女	1(12ヶ月)	母	外側区域
11(2009)	プロピオン酸血症	男	0(7ヶ月)	父	外側区域
12(2010)	新生児ヘモクロマトーシス	男	0(13日)	父	単区域
13(2011)	糖尿病IV型	男	0(5ヶ月)	父	外側区域
14(2011)	CPS1欠損症	男	0(6ヶ月)	父	外側区域
15(2011)	OTC欠損症	男	0(8ヶ月)	父	外側区域
16(2011)	メチルマロン酸血症	女	1(23ヶ月)	母	外側区域
17(2012)	OTC欠損症	女	1(22ヶ月)	母	外側区域
18(2012)	メチルマロン酸血症	男	2(24ヶ月)	父	外側区域

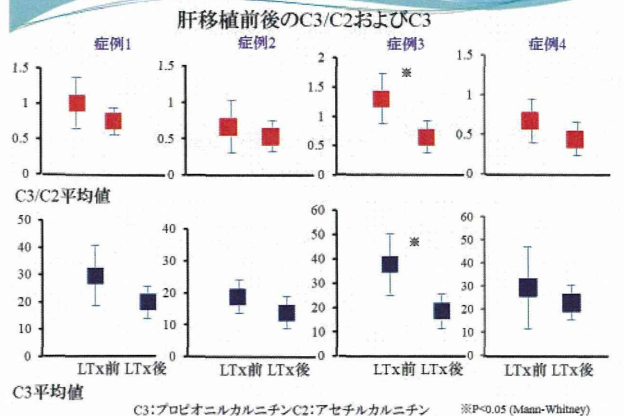
当施設での生体肝移植症例

疾患	血液型組み合わせ	拒絶の有無	合併症	生死
1 高シュウ酸血症	適合	無	無	死亡 ^{#1}
2 Wilson病	同一	無	無	生存
3 Wilson病	適合	無	無	生存
4 Wilson病	適合	無	無	生存
5 Wilson病	同一	有	無	生存
6 ミトコンドリアDNA枯渴症候群	不適合	有 (慢性拒絶)	有 (創感染・胆汁漏・胸水)	死亡 ^{#2}
7 メチルマロン酸血症	同一	無	無	生存
8 メチルマロン酸血症	不適合	無	無	生存
9 糖尿病IV型	適合	無	無	死亡
10 メチルマロン酸血症	同一	無	無	生存
11 プロピオン酸血症	適合	無	有 (胆汁漏)	生存
12 新生児ヘモクロマトーシス	同一	無	無	生存
13 糖尿病IV型	不適合	無	無	死亡 ^{#3}
14 CPS1欠損症	適合	無	無	生存
15 OTC欠損症	適合	無	無	生存
16 メチルマロン酸血症	同一	無	無	生存
17 OTC欠損症	同一	無	無	生存
18 メチルマロン酸血症	不適合	無	有 (肝動脈閉塞)	生存

#1 穿孔性腹膜炎 #2 肺高血圧症 #3 心不全

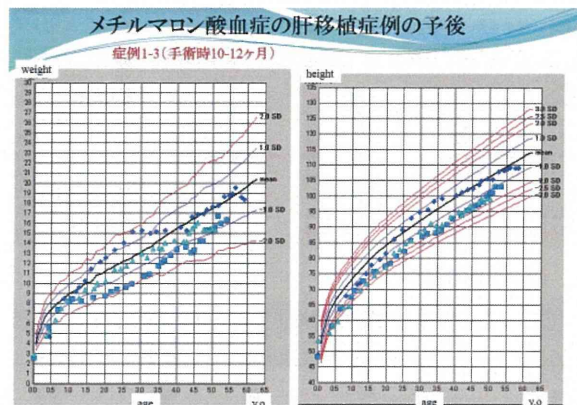
メチルマロン酸血症への肝臓移植の効果はまだコンセンサスを得ていない。まず、移植効果の判断材料として、生化学検査データを抽出した。疾患の中心である、血液中メチルマロン酸の指標としてタンデムマス法を用いた C3/C2 および C2 を用いて評価をおこなった結果を示す。

メチルマロン酸血症の肝移植症例の予後



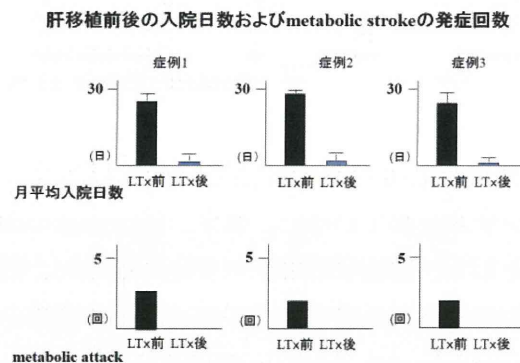
移植後では、血液中 C2 および C3/C2 はすべての症例で改善していた。減少率は平均で約 30%改善であった。

続いて、成長率を調べた結果を示す。



移植後では、身長体重ともにすべての症例で改善を認めた。

次に、移植前後での入院日数ならびに代謝性アシドーシス発作の回数を示す。



すべての症例で、入院日数は抑制され、代謝性アシドーシス発作は認められなくなっていた。

続いて、神経学的評価 DQ を移植前後で評価した結果を示す。

メチルマロン酸血症の肝移植症例の予後

肝移植前後の発達指数(新版K式)

症例	DQ	
	術前(換算)	術後 0.5-1年後 2-3年後
1	55 (津守稲毛式)	P-M 65
		C-A 52
		L-S 32
		全領域 48
2	63 (津守稲毛式)	P-M 45 48
		C-A 55 59
		L-S 36 59
		全領域 55 55
3	57 (津守稲毛式)	P-M 28 44
		C-A 50 42
		L-S 44 38
		全領域 44 42

P-M: 姿勢、運動
C-A: 認知、聴覚
L-S: 言語、社会

今回の調査では、神経学的発達の改善は認めなかった。総合すると、メチルマロン酸血症への肝臓移植は、入院日数を抑制し、代謝性アシドーシス発作を完全に抑止し、その結果として成長発育の改善が認められた。一方で、神経学的には改善が認められなかった。血液中の C3/C2 および C2 の肝臓移植による減少率は移植前と比較して 30%ほどの改善であり、これは肝臓が体全体の 30%程度のメチルマロン酸代謝を担っていることを裏打ちしたものであると考えられた。

D. 考察

昨年度に引き続き、我々は本研究の目的の達成に必要である、情報の収集に着目した。情報の収集のためのネットワークの作成については、昨年に引き続き、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)奥山班と共同で先天代謝異常学会を介した新しいネットワークの基盤を構築した。本年度は新たに、これらのネットワークから収集された情報が有効に評価されるための評価法について検討した。さらに作成した評価方法(案)が実際に効果判定可能かどうかについて、当院をモデルケースとして評価した。モデルケースとして用いたメチルマロン酸血症は、肝臓移植後も神経後遺症および腎機能後遺症が抑制できないとする報告も存在し、肝臓移植の有効性については議論の残る疾患である。今回の評価では、メチルマロン酸血症への肝臓移植は、入院日数を抑制し、代謝性アシドーシス発作を完全に抑止し、その結果として成長発育の改善が認められた。一方で、神経学的には改善が認められなかった。血液中の C3/C2 および C2 の肝臓移植による減少率は移植前と比較して 30%ほどの改善であり、これは肝臓が体全体の 30%程度のメチルマロン酸代謝を担っていることを裏打ちしたものであると考えられた。このように、今回のモデルケースでは肝臓移植後の疾患特異的な問題点を明らかにすることが可能であることを示すことができた。

E. 結論

我々は、先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に必要である診断・情報収集のシステム構築にあたり、その評価法（案）を検討した。作成した案に従い、メチルマロン酸血症をモデルケースとして肝臓移植前後の評価を行った。その結果、メチルマロン酸血症で疑問視されている効果について、問題点と効果について評価が可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

1. 論文発表

- 1) Akiko Yamamoto, Kimitoshi Nakamura, Shirou Matsumoto, Masanori Iwai, Yosuke Shigematsu, Go Tajima, Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hiroshi Mitsubuchi and Fumio Endo. VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics International* Vol.55, Issue6 2013.
- 2) Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J Hum Genet.* 2013 May;58(5):285-92.

2. 学会発表

- 1) Shirou Matsumoto, Takumi Era, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo. In vitro modeling of methylmalonic acidemia (MMA) using patient specific induced pluripotent stem cells. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 29. 2013.
- 2) Ken Momosaki, Shirou Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Toshika Okumiya, Fumio Endo. Newborn screening for Pompe disease in an Japanese region. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 28. 2013.
- 3) Rieko Sakamoto, Shiro Matsumoto, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo. Improvement of development, growth and QOL of the patients of methylmalonic acidemia after liver transplantation. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 28. 2013.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
特になし
- 2.実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松本志郎	遺伝子検査による早期診断各論 6. 疾患 先天性アミノ酸代謝異常症	関沢明彦, 細野茂春	周産期医学	株式会社東京医学社	東京都	2014.2月	In press
遠藤文夫	先天代謝異常症の治療法	遠藤文夫	先天代謝異常症ハンドブック	中山書店	東京都	2013.3月	14-17
中村公俊	「高チロシン血症(1) 遺伝性高チロシン血症I型」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊日本臨床新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	159-161
中村公俊	「高チロシン血症(2) 遺伝性高チロシン血症II型」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊日本臨床新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	164-166
中村公俊	「高チロシン血症(1) 新生児一過性高チロシン血症」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊日本臨床新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	167-168
中村公俊	「尿素サイクル異常症」		小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科 第44巻増刊号	日本臨床社	東京	2013	
中村公俊	「マススクリーニング、ハイリスクスクリーニング」		ファブリー病 UpDate	診断と治療社	東京	2013	255-259

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakano D	VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation. 2013 Dec 15	Nat Chem Biol.	10(2)	141-148	2014
Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F	VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection.	Pediatr Int.	55(6)	775-778	2013
Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	J Hum Genet.	58(5)	285-292	2013
Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F	Clinical features and management of organic acidemias in Japan.	J. Hum. Genet.	58	769-74	2013