

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
総合研究報告書

「Treosulfan を用いた先天性代謝異常に対する移植前処置の開発第 1 相試験」臨床研究進捗管理報告

研究分担者 飯田 美奈子

愛知医科大学医学部・造血細胞移植振興寄附講座 助教

研究要旨

Bu の構造類似体である Treosulfan (L-threitol-1,4-bis-methanesulfonate; dihydroxybusulfan; Treo) は本邦では未承認の薬剤であるが、ヨーロッパにおいて多数の造血細胞移植前処置薬としての経験が報告されており、骨髄以外の臓器毒性が軽度であることなど、前処置薬剤として優れた性質を持つことが知られている。Treo が先天性代謝異常や先天性免疫不全など乳幼児を対象として造血細胞移植において Bu を上回る安全性・有効性を持つことを検証するため今回、「Treosulfan を用いた先天性代謝異常に対する移植前処置の開発 第 1 相試験」が計画されたが、その試験進捗管理・患者情報データ管理を効率的に行うために、各種手順書を作成し質の高いデータ管理を行う工夫をした。

A.研究目的

先天代謝異常症に対する第 1 相前向き試験の質の向上を目的としてデータ管理をいかに工夫すべきかを検証した。

B.研究方法

1. プロトコルレビュー：当研究班の矢部普正分担研究者により作成された本プロトコル原案を、本試験のデータ管理事務局（データセンター）となる特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター(C-SHOT)の臨床試験チームとともにレビューした。試験計画案はデータ管理・統計学および臨床試験方法論の各点から検討を繰り返し、矢部研究者とも数回に及ぶ打ち合わせを行った後、最終的なプロトコルを固定した。

2. 調査票の作成：プロトコルに基づき、収集項目を対象とした紙調査票を設計した。記入ミスが少なくなるように、チェック形式の項目をベースとし、プロトコルに沿った時系列で記載が可能となるよう、また解析時にデータ入力が煩雑にならないように、自由記載欄はできるだけ縮小し

た。

3. 患者の登録および試験遂行が滞りなく行われ、必要な患者情報が洩れなく収集される体制を構築するために、データセンターでは患者登録・進捗管理における手順書を別途作成した。さらに必要な情報収集のタイミングが遅れないように担当医に通知し、報告データの提出が遅延した場合には督促を行えるような進捗管理プログラムを作成した。

4. 有害事象報告時の対応：有害事象が発生した際には速やかに研究代表者に報告され、研究代表者と効果安全性評価委員会委員が当該事象に対して対応を決定するまでの一連の流れを滞りなく管理できるような手順書を別途作成した。

3.4. における手順書はプロトコルに記された複雑な手順を、登録後の時期と作業担当者に焦点を当てて分類した上で、情報発信者・受信者、連絡方法（FAX・郵送・電話・メール等）、必要提出書類の種別や提出期限をシェーマおよびチェック表でわかりやすく記載した。

C.研究結果

2013年12月末現在1例の症例が登録され、上記手順に従って順調に進捗管理・データ管理が行われている。さらに今後2例の症例登録が予定されている。

D.考察

近年の臨床試験は立案からプロトコール固定および試験実施までに年単位の時間がかかることが多く、また一旦試験が開始されても終了までにさらに多くの年数を必要とする。こうした長期にわたる臨床試験の品質を維持・管理するために作成された手順書は、時に100ページにわたり文章で書かれたプロトコールを合理的かつ効率的に遂行するのに非常に有用であると考えられる。特に研究グループとデータセンターが大人数で試験に関わる場合、各種の事象に対し共通の認識を持ち、同時進行的に作業を行うことが、当該試験の成功につながることを思われた。

E.結論

試験デザインやその背景となる臨床情報、解析に必要な統計学的事項を理解した上で質の高いデータ管理を行ってゆくために、臨床家と統計家およびデータセンターが協力をして、臨床試験計画時にそのプロセスを確認・合理化していくことが重要である。

F.健康危険情報

1例目の症例では試験遂行上問題となる健康危険情報は無い。

G.研究発表

なし

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
総合研究報告書

有機酸代謝異常症（Organic acidemia）に対する肝移植成績とガイドライン

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。まず、ガイドライン作成の基礎となる我が国での現状を自験例も含めて分析した。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。肝移植により、発達障害のリスクは残るものの、QOL、生命予後が改善された。移植後の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を作成した。ガイドラインは1) 疾患別各論として有機酸代謝異常の概要 2) 移植適応 3) 予後因子 4) 治療成績 5) 参考文献という章立てを行った。有機酸代謝異常症の中で移植対象疾患はPA、MMA、MSUDが考えられ、現時点においては古典型といった重症例に限って行われるべきであると考えられる。しかし、重症型の定義はあいまいな場合もあり、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）は移植適応の参考となる。移植の時期は症例にもよるが、新生児期発症の重症例であれば、体重が7-8kgになるころ、生後1歳前後が目安となる。重症例で肝移植を急いだ方がいい場合、体重2.5kg程度であっても移植可能である。ドナーに関しては、両親がドナーになる可能性が高いと考えられるが、特殊なケースを除いてほぼ保因者と考えてよい。したがって原因酵素の活性は正常の半分と考えられる。できれば脳死肝移植の方が原因酵素に関しては活性が高い肝臓を移植できる。ドナーの血液型、健康状態、移植肝の大きさなどは通常の生体肝移植とかわるところはない。長期的には予後や治療成績は不明な点が多い。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である。

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我が国でのその成績や予後について検討し、移植療法の確立とガイドラインの作成に関して検討した。

B.研究方法

我が国肝移植に関しては、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。その結果を踏まえて、有機酸代謝異常症に対するガイドラインを作成した。

(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。

移植が行われた疾患について表1-3に示した。PA、MMA、MSUDはすべて常染色体劣性遺伝である。

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

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。

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。

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 マススクー リーニング	10m

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。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。

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%

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、19 例 (男児 7 例、女児 12 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、高シユウ酸尿症 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、高シユウ酸尿症 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。

図 1. 2 に移植後の生存率と移植グラフトの生存率を示した。

図 1 : 移植後生存率

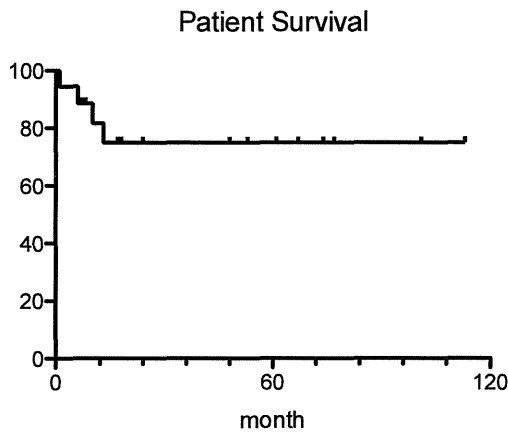
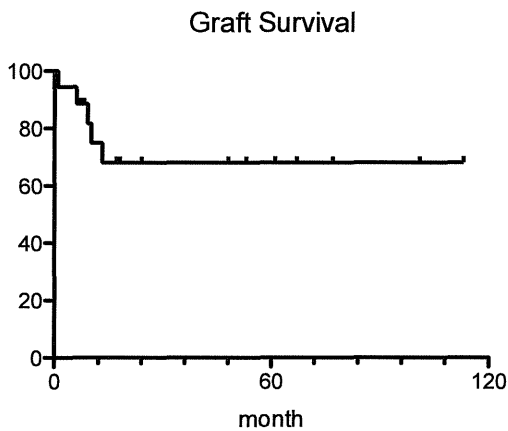


図 2 : 移植グラフト生存率



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 例の検討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けれど、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 3 8 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られた。尿の有機酸分析において、分枝鎖ケト酸の著増を認め MSUD (古典型) と診断した。のちに分枝鎖ケト酸脱水素酵素活性が 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。その後は分枝鎖アミノ酸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-メチルグルタルル-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 (GAT) 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し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。今回の調査でも、4 例の腎機能低下が報告されている。自験例も含めて考えると、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

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。肝移植により、発達障害のリスクは残るものの、QOL、生命予後が改善された。移植後の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を作成した。有機酸代謝異常症の中で移植対象疾患は PA、MMA、MSUD が考えられ、現時点においては古典型といった重症例に限って行われるべきであると考えられる。しかし、重症型の定義はあいまいな場合もあり、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) は移植適応の参考となる。移植の時期は症例にもよるが、新生児期発症の重症例であれば、体重が 7-8kg になるころ、生後 1 歳前後が目安となる。重症例で肝移植を急いだ方がいい場合、体重 2.5kg 程度であっても移植可能である。ドナーに関しては、両親がドナーになる可能性が高いと考えられるが、特殊なケースを除いてほぼ保因者と考えてよい。したがって原因酵素の活性は正常の半分と考えられる。できれば脳死肝移植の方が原因酵素に関しては活性が高い肝臓を移植できる。ドナーの血液型、健康状態、移植肝の大きさなどは通常が生体肝移植とかわるところはない。長期的には予後や治療成績は不明な点が多い。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である。

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
7. 三刈 浩 メープルシロップ尿症 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No19 先天代謝異常症候群(第2版)上 日本臨牀社、p257-261 2012

2.学会発表

- 1、藤澤大輔、三刈 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

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の
ガイドラインの作成

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、肝移植の適応のガイドラインの作成を行った。IEBAS は、肝不全の症例では肝移植が有効である。PFIC1 型に対する肝移植術は、長期成績が不良であるため、移植適応は慎重であるべきである。一方、PFIC2 型に対する肝移植症例は、根治的で予後良好であり、肝臓移植は有効な治療である。疾患により肝移植の適応が異なるため、確定診断が重要である。

A.研究目的

異常胆汁酸産生をきたす先天性胆汁酸代謝異常症（inborn error of bile acid synthesis, IEBAS）と胆汁成分の細胞膜輸送を担う蛋白質（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（progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC）に対する肝移植のガイドラインの作成を行う。

B.研究方法

日本肝移植研究会に登録されている IEBAS、PFIC に対する肝移植の適応と予後について調査を行い、さらに、文献的考察を加えて治療方法および肝移植のガイドラインの作成を行う。

C.研究結果

IEBAS の特徴は、検査上、胆汁うっ滞があるにも関わらず、 γ -GTP と総胆汁酸が正常範囲であり、掻痒感がないことである。診断は、早期に血清および尿中胆汁酸分析を行い、確定診断には遺伝子診断を行う。早期に一次胆汁酸療法（ケノデオキシコール酸の投与）を行うことで肝硬変、肝不全への進展を防ぐことが出来る。しかし治療開始が遅れると胆汁うっ滞性肝硬変へと進展し、肝

移植が必要となるため早期の診断・治療が必要である。

PFIC は、それぞれの亜型によって症状、検査所見と治療が異なる。PFIC 1 型と 2 型は γ -GTP が胆汁うっ滞にもかかわらず低値であるが 3 型は高値であることが特徴である。

PFIC 1 型の症状は間歇的に増悪する黄疸、肝内胆汁うっ滞、肝脾腫、脂肪便、成長障害、著明な掻痒感である。内科的治療方法は対症療法に限られている。胆汁うっ滞に対してはウルソデオキシコール酸内服、脂質欠乏に対しては栄養輸液、脂溶性ビタミンの非経口的補充を行う。掻痒感に対しては陰イオン交換樹脂であるコレステミドの内服やフェノバルビタールの内服などをおこなう。外科的治療法としては一部の患者には部分的胆汁分流 (Partial external biliary diversion, PEBD) が有効であるという報告がされている。PEBD は肝硬変に至っていない症例に対しては治療効果が期待できるが、肝硬変に至った症例では治療効果は期待できない。さらに、PEBD が全ての患者に対して有効ではなく、治療効果は不確実である。現状では内科的治療、および PEBD などの外科的治療に不応の症例では肝移植が唯一の治療となる。肝移植の適応としては胆汁うっ滞性肝硬変による肝不全に加え、難治性の掻痒感や

成長障害の改善を目的に幼少時の肝移植がおこなわれてきた。しかし、肝移植長期経過後に高度の脂肪肝が発症し、脂肪肝炎、肝硬変を経てグラフト肝不全に移行する症例があり、予後は良好ではない。

PFIC 2 型は新生児期からの黄疸遷延、進行性胆汁うっ滞、強い掻痒感があり、1 型よりしばしば重症である。PFIC 2 型は、原因トランスポーターである BSEP が肝臓に限局されており、PFIC 1 型と違って肝外症状は見られない。治療方法は PFIC 1 型と同様で、胆汁うっ滞に対する対症療法となる。この治療が有効でない場合は肝移植の適応となる。肝移植により根治が期待でき、その治療後成績も良好である。この点からも PFIC1 型と 2 型の鑑別診断は重要である。

本邦の肝移植登録症例では PFIC 1 型が 27 例、PFIC 2 型が 8 例である。PFIC 2 型は予後が良好で全症例生存している。一方、PFIC 1 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。

PFIC 1 型では緩慢な進行をみる例が多いことから、まず内科的治療および PEBD などの外科手術を試み、肝移植以外の治療でコントロールを試みるべきである。それでも肝硬変に進んだ症例は肝移植の適応となるが、移植後の高度な脂肪肝から脂肪肝炎に、そして肝硬変に進行する症例もあることを説明する必要がある。

PFIC 2 型は PFIC 1 型よりも肝硬変への進行が速く、肝移植が根治的治療となりうるために QOL を改善するために幼児期に生体肝移植を行う症例が多い。PFIC 2 型は BSEP の変異を伴うために、小児期に肝細胞癌を発症するリスクがあることが報告されている。肝移植の時期を考慮する上で、発癌の可能性も考慮する必要がある。

PFIC に対する肝移植は、移植前に欠失しているタンパク質が移植肝により導入されるため、理

論上、そのタンパク質に対する拒絶反応が起こりうる。PFIC 2 型では、BESP の原因不明の失活により原疾患の再発が報告されており、その症例では血清中に BSEP に対する抗体が確認されている、さらに、そのような PFIC 2 型に対する肝移植後、原疾患の再発した症例に対して rituximab の投与が奏功した症例の報告がされている。これらの症例から、通常の拒絶反応にくわえて、レシピエントの欠失タンパク質に対する抗体関連型拒絶反応の促進について注意が必要である。

D. 考察

IEBAS および PFIC について肝移植ガイドラインの作成を行った。IEBAS および PFIC2 型、3 型についてはその原因遺伝子異常の発現が肝臓に限局されているために、肝移植の成績は良好で根治の期待できる治療法である。一方、PFIC 1 型は原因トランスポーターが肝臓以外に、小腸、膵臓などに発現があり、肝移植が根治的治療にならないため、長期治療成績は良好でなく、適応は慎重に考慮すべきである。

E. 結論

乳児期に肝内胆汁うっ滞症で発症する IEBAS および PFIC は、肝移植の適応、予後の予測を行うために、遺伝子検索を含めた疾患の確定診断が重要である。PFIC1 型を除いては肝移植の成績は良好で根治的である。PFIC1 型は根治的治療でないために肝移植の適応は慎重に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

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
総合研究報告書

診療ネットワークに関する研究

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

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、先天代謝異常症は希少難病であり、正確な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。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。さらに、診療ネットワークを基盤とした情報収集を新たなガイドラインにフィードバックし、臨床の現場へリアルタイムにフィードバックするために先天代謝異常学会を介した新しいシステムの構築を目的として実施された。その結果、我々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）と連携し、肝臓移植のガイドラインの前提となる内科治療のガイドラインを作成した。さらに、学会を介した新たな診療ネットワーク作成については、同じく厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」（奥山班）と連携し、学会がバックアップし患者会を介した新たな患者登録制度を構築した。これにより肝臓移植後の治療効果等についての組織的・系統的評価が可能となった。

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。本研究は、先天代謝異常症に対する移植の効果・移植法の判定ならびにガイドラインの根拠となる情報を収集するシステムを構築するとともに診断ネットワークの基盤を構築することを目的として実施された。

B.研究方法

今回、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理想的な診療システムについて分析を行った。続いて、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)と連携し、肝臓移植のガイドラインの前提となる内科治療のガイドラインの作成を行った。さらに、患者登録システムの構築に際して、すでに実用化されている欧州および米国の登録システムを調査し、これを参考にして日本の実情に見合った登録システムの開発に取り組んだ。この登録システムについては、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」(奥山班)と連携して取り組んだ。

(倫理面への配慮)

患者情報の登録制度については、熊本大学倫理委員会の承認を得ている。また、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」(奥山班)における登録制度の構築については、情報バンクが保管される国立成育医療センター内で倫理委員会の許可が得られており、さらに厳重に管理されている。

C. 研究結果

1. 患者発生状況と肝臓移植

我々は先天代謝異常症の中で、比較的頻度が高く、肝臓移植が治療として実施されている尿素サイクル異常症に着目し、期間 A(1978年～1995年)および期間 B(1996年～2009年)の期間における治療と予後について後ろ向き調査を実施した。期間 Aにおける疾患別患者数および発症時期について示す。

Table 2 Japanese patients (n = 216) with urea cycle disorders (1978–1995)

	Neonatal onset ^a	Late onset ^a	Others ^b	Total
CPSD	22	4	0	26
Male-OTCD	44	48	3	95
Female-OTCD	1	51	0	52
ASD	16	5	3	24
ALD	8	2	2	12
AGD	1	6	0	7
	92	116	8	216

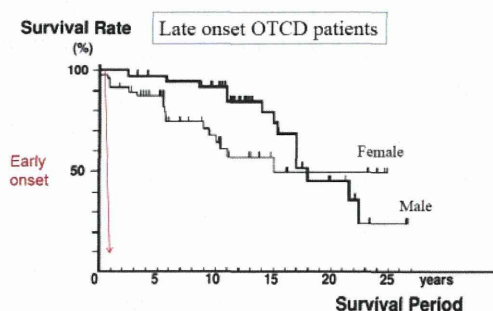
^a Neonatal onset ≤ 28 days from birth; late onset > 28 days from birth

^b Including 4 prospective and 4 unknown cases

期間 A では、尿素サイクル異常症の患者は 216 名であった。92 名は新生児発症であり、116 名が遅発型であった。OTCD が 147 例でもっとも多く、CPSD が 26 例、ASD が 24 例、ASL が 12 例、AGD が 7 例という結果であった。OTCD について生存曲線を示す。

Survivals of late onset type of OTCD patients

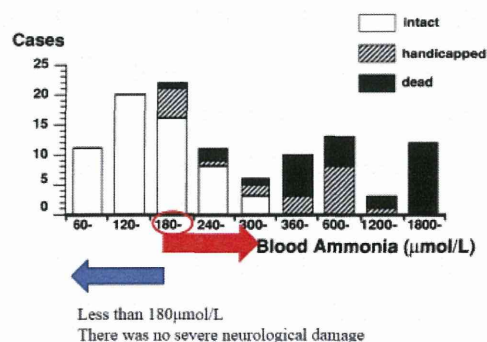
(from previous study in Japan 1978-1995)



OTCD の新生児発症型のほとんどが救命されていなかった。さらに遅発型で成人以降も生存する例は 30%未滿であり、さらに一般的に軽症と考えられていた OTCD 女児の 15 歳時点での生存率は約 50%程度であった。この期間 A における神経後遺症について示す。

Prognosis of UCD patients

(from previous study in Japan 1978-1995)



期間 A における治療下においては、血中アンモニ

アが 180 $\mu\text{mol/l}$ 未満である場合は重症神経後遺症を示さず救命されていた。

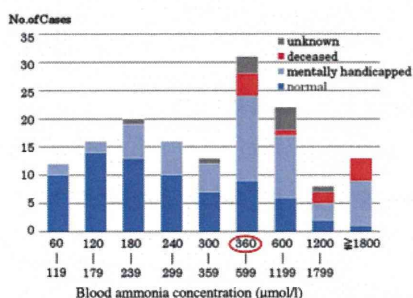
続いて、期間 B(1996 年～2009 年)における調査結果を示す。

Table 1 Onset time and confirmed diagnosis of 177 patients with urea cycle disorders (UCDs) in Japan. DNA analysis was performed in 73 patients with OTCD (36 male, 37 female) and in 15 patients with CPSD, 10 patients with ASD, and 1 patient with ALD

	Enzyme deficiency	Identifiable mutation	Onset time			Total (n)	Total (%)		
			Neonatal onset	Late onset	Unknown				
Male OTCD	16/57	28%	23/57	40%	21 (37%)	30 (53%)	6 (10%)	57	32%
Female OTCD	15/59	25%	16/59	27%	7 (12%)	50 (85%)	2 (3%)	59	33%
CPSD	5/23	22%	10/23	43%	19 (83%)	3 (13%)	1 (4%)	23	13%
ASD	4/28	14%	7/28	20%	21 (75%)	7 (25%)	0	28	16%
ALD	2/9	22%	1/9	8%	8 (89%)	1 (11%)	0	9	5%
AGD	1/1	100%	0/1	1%	1 (100%)	0	0	1	0.6%
Total	43/177	24%	57/177	32%	77 (44%)	91 (51%)	9 (5%)	177	100%

期間 B 中には 177 例の尿素サイクル異常症が報告された。77 例が新生児発症であり、91 例が遅発型であった。OTCD が 116 例で最も多く、CPSD が 23 例、ASD が 28 例、ALD が 9 例、AGD が 1 例であった。この期間 A における神経後遺症について示す。

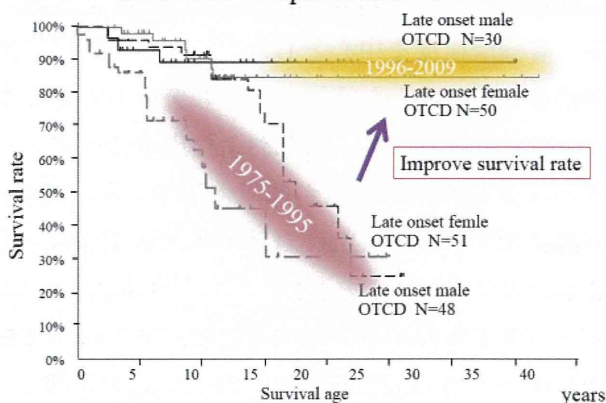
Neurological outcomes of UCD patients (1996-2009)



神経学的後遺症を残す発作時の血中アンモニアピーク値は 360 $\mu\text{mol/l}$ と期間 A と比較して高い値でも後遺症を残しにくいという結果であった。要因分析では、新規薬剤のほか、透析技術の進歩により短時間で血中アンモニアを是正でき、すなわち高いアンモニアに暴露される時間が短縮されていることも要因の一つと考えられた。

次に、期間 B における OTCD の生存曲線を示し、期間 A との比較検討を行った。

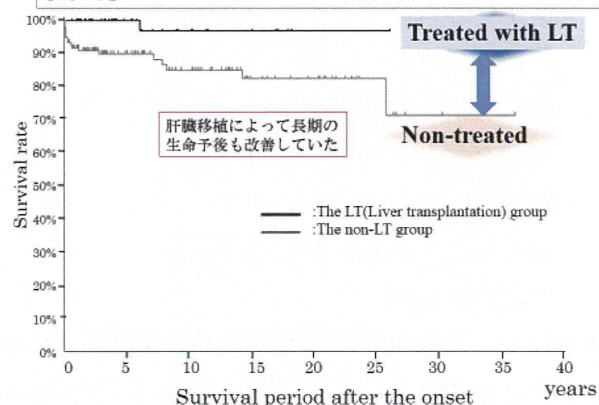
Survival of late onset OTCD patients 1996-2009 compared to 1978-1995



その結果、生存率は 90% 近くまで改善していた。この要因として考えられた理由は、透析技術の向上による急性発作時の死亡率の低下があげられた。

次に、OTCD 以外の疾患も含めた尿素サイクル全体での生存率が肝臓移植治療により改善したかどうかを解析した。

尿素サイクル異常症全体の長期生存率は肝臓移植により改善していた



その結果、肝臓移植群は長期生存率が 95% 以上となり、尿素サイクル異常症全体の長期生存率は肝臓移植により改善されていることが示された。

2. 診療ガイドラインの作成

我々は、これらの国内実態調査を踏まえた上で代謝異常症に対するガイドライン作成を試みた。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

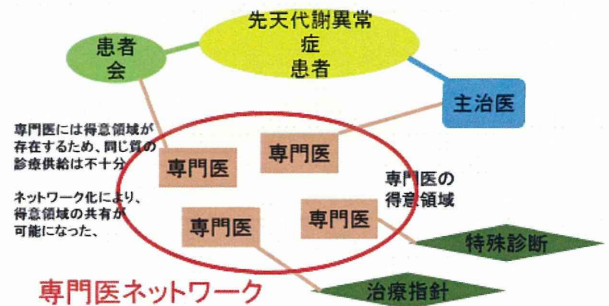
network for intoxication type metabolic disease) という組織が存在し、尿素サイクル異常症、有機酸血症を中心とした情報収集・患者登録制度を10年前から構築し、このデータを基にガイドラインを作成し、臨床および患者会へフィードバックするシステムが運用されていた。また、米国においても UCDC (Urea Cycle Disorders Consortium) を中心とした患者登録制度ならびにガイドライン作成が行われていた。我々はこれらのグループの承諾を得て、国内の実情に根差し、かつ学会の承認を得る形でガイドラインの作成を試みた。この作業では、厚生労働科学研究費補助金 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) と連携した。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、日本先天代謝異常学会の承認をえたガイドライン作成を行い、学会ホームページから必要な時に自由に閲覧できるシステムを構築する予定となった。

さらに、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。

先天代謝異常症専門医のネットワーク形成 新生児マススクリーニングとの連携



3. 学会を介した新たなネットワークの構築

この専門医ネットワークに加えて、新たなネットワークの構築をおこなった。前項に記したように、欧州ならびに米国の診療ネットワークの承認を得る形で、国内の診療ネットワークへの応用を試みた。その結果、患者情報を収集し、継続的に維持運営するための、現実的なシステムの開発が必要と考えられた。そのため、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」(奥山班) と連携し、学会がバックアップし患者会を介した新たな患者登録制度を構築した。これは、学会のバックアップの上に、患者会が中心となり自らの情報を登録する新たな制度であり、実名登録であるためさらに詳細な調査が可能なが新規性のある部分である。

D. 考察

先天代謝異常症にたいする肝臓移植のガイドラインならびに診療ネットワークを構築するためには、現在の我が国における実態調査は必要不可欠であり、また、将来にわたる追跡調査ができるネットワーク構築も同様に必要な条件であった。我々は、この研究に先立ち、国内の実態調査を実施し、この結果をもとに先天代謝異常症に対する肝臓移植の有効性を国内外に報告した。さらに、この調査から国内の拠点となる施設や診断可能施設を明らかにすることができた。この結果をも

とに、新たな診療ネットワーク作成を試みた。欧州は20年前から米国は10年前から希少難病である先天代謝異常症の情報を収集し、組織的に系統だった登録および治療評価システムの構築を試みてきた。しかしながら、両国とも長期的に維持可能で、各国内の全体のコンセンサスを得られるシステムの構築は難しく、試行錯誤の上で現在の安定したシステムを構築していた。これらの組織の協力を得て、過去の運営・ノウハウ等を参考にして、我が国の実情に沿う形の診療ネットワークの構築を行うことが重要と考えられた。我が国でも過去に患者登録システムおよび診療ネットワークの構築が試みられたが、欧米のように確立されたものとはいえなかった。その重要なポイントは、学会の承認を得て、バックアップが行われること、患者会の協力が得られること、得られた情報が専門医にフィードバックされ、ガイドライン作成委員会などで使用可能であること、があげられた。そのため、今回の研究は、2つの厚生労働省研究班と連携することで達成された結果である。

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を試みた。その結果、日本先天代謝異常学会の協力をえて、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)と連携したかたちで、各種先天代謝異常症

のガイドラインを作成し、学会ホームページ上で公開する予定にまで至った。さらに、患者登録制度の確立のため、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」(奥山班)と連携し、学会がバックアップし患者会を介した新たな患者登録制度を構築した。これにより、現在のガイドライン(案)ならびに肝臓移植の効果判定を前向き研究として実施可能な基盤が構築された。

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

2. 学会発表

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