

Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, <u>Yabe H</u> , Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K	transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia.				
Hira A, <u>Yabe H</u> , Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M	Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients	Blood	122(18)	3206-9	2013
Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, <u>Yabe H</u> , Kawa K, Kato K, Yasutomo K.	Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan	Int J Hematol	98(2)	223-230	2013
Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, <u>Yabe H</u> , Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R	Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Biol Blood Marrow Transplant.	19(8)	1183-9	2013
Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta	PBSCT is associated with poorer survival	Pediatr Blood Cancer	60(9)	1513-9	2013

Y, Inoue M, Inagaki J, <u>Yabe H</u> , Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S	and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor				
Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, <u>Yabe H</u> , Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group	Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia	Blood	121(5)	862-3	2013
Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, <u>Yabe H</u>	Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism.	Pediatr Transplant	16(4)	340-5	2012
Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, <u>Yabe H</u> , Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T	Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin.	Int J Hematol	96(6)	773-80	2012

Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, <u>Yabe H</u> , Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan	Mol Genet Metab	107(3)	513-520	2012
Kobayashi R, Fujita N, Mitsui T, Iwasaki F, Suzumiya J, Kuroda H, Nishimura R, Sasahara Y, Takeshita Y, Kato K, Okumura H, Sakamaki H, <u>Yabe H</u> , Kawa K, Kato K, Suzuki R	Stem cell transplantation for paediatric patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in Japan	Br J Haematol	159(1)	88-93	2012
Yabe M, Masukawa A, Kato S, <u>Yabe H</u> , Nakamura N, Matsushita H	Systemic mastocytosis associated with t(8;21) acute myeloid leukemia in a child: Detection of the D816A mutation of KIT	Pediatr Blood Cancer	59(7)	1313-6	2012
Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Kohno M, Yabe M, <u>Yabe H</u> , Date H.	Posterior reversible encephalopathy syndrome due to immunosuppressant after living-donor lobar lung transplantation: report of a case.	Gen Thorac Cardiovasc Surg	Apr 28. [Epub ahead of print]		2012
Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, <u>Yabe</u>	Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft	Biol Blood Marrow Transplant	Mar 16. [Epub ahead of print]		2012

H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y.	Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation.				
Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, <u>Yabe H.</u>	Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism	Pediatr Transplant	16(4)	340-5	2012
Hyodo H, Ishiguro H, Tomita Y, Takakura H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, <u>Yabe H</u> , Yabe M, Kojima SI, Shiraishi K, Minemura T, Kato S.	Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplant.	Biol Blood Marrow Transplant	Jan 13. [Epub ahead of print]		2012
Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, <u>Yabe H</u> , Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S	High Incidence of Radiation-Induced Cavernous Hemangioma in Long-Term Survivors Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Radiation Therapy during Childhood or Adolescence	Biol Blood Marrow Transplant.	Dec 23. [Epub ahead of print]		2011
Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A,	Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients.	Bone Marrow Transplant	May 9. [Epub ahead of print]		2011

Jacobsohn DA, Kühl JS, <u>Yabe H</u> , Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW.					
Maekawa K, Yoshimitsu M, Fujiwara H, Matsushita K, Kawada H, Hamada H, Suzuki S, Uozumi K, Ohtsuka M, Hanada S, Yabe M, <u>Yabe H</u> and Arima N.	Successful allo-HSCT with a minimal myeloablative conditioning regimen in an adult patient with Fanconi's anemia	Bone Marrow Transplant	doi: 10.1038/bmt.201		2011
Yagasaki H, Kojima S, <u>Yabe H</u> , Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y	Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia.	Blood	118(11)	3186-3190	2011
Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Suganuma E, Sugiyama N, Kato S, <u>Yabe H</u> .	Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning.	Bone Marrow Transplant	46(8)	1148-50	2011
Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, <u>Yabe H</u> , Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F,	Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Haematologica	96(6)	814-819	2011

Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S					
Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, <u>Yabe H</u> , Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S.	Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	Haematologica	96(5)	771-774	2011
Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, Nakagawa A, Morimoto T, Yabe M, <u>Yabe H</u> , Kobayashi K	Precursor-T lymphoblastic lymphoma after unrelated bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia	J Pediatr Hematol Oncol	33(1)	22-24	2011
Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Arakawa S, Kato S and <u>Yabe H</u> .	Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT.	Bone Marrow Transplant	46(7)	1023-1025	2011
Tomita Y, Ishiguro H, Yasuda Y, Hyodo H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, <u>Yabe H</u> , Yabe M, Shinohara O, Kojima S, Minemura T, Kato S.	High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term adult survivors of childhood SCT.	Bone Marrow Transplant	46(3)	416-425	2011
Imaizumi M, Tawa A, Hanada	Prospective study of a therapeutic regimen	Br J Haematol	152(1)	89-98	2011

R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, <u>Yabe H</u> , Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I	with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study				
--	--	--	--	--	--

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

I-cell 病に対する造血細胞移植成績とガイドライン

研究分担者 渡邊 順子 1)

研究協力者 芳野 信 1) 2), 加藤 俊一 3)

- 1) 久留米大学小児科 講師, 2) 久留米大学 高次脳疾患研究所分子遺伝・再生医療部門 教授
3) 東海大学 教授

研究要旨

我が国で実施された I-cell 病 5 症例の解析により、本疾患に対する造血細胞移植の適応を検討した。5 症例全症例ともに調査時には死亡していたが、最長生存例は移植後 19 年と I-cell 病の自然歴に比較して、長期の生存が得られた。造血細胞移植の効果は限定的である可能性はあるが、QOL の改善および延命効果があると考えられる。造血細胞移植は、I-cell 病に対する有効な治療法がない現状において、個々の症例に応じて実施が検討されるべき治療法として位置づけられる。

A. 研究目的

I-cell 病（ムコリピドーシス II 型）は、ライソゾーム酵素上のマンノース 6 リン酸認識マーカー合成の第一段階に関係する酵素、N-アセチルグルコサミン-1-フォスフォトランスフェラーゼ欠損する疾患である。複数のライソゾーム酵素の機能障害をきたす。現時点で本性に対する有効な薬物療法は確認されていない。国内で 1985 年以來実施された造血細胞移植の二次調査をもとに、ガイドライン作成を試みた。

B. 研究方法

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（加藤班）にて集積されたデータをもとに、I-cell 病に対しての造血細胞移植の適応について検討した。

C. 研究結果

1983 年から 2000 年までに、I-cell 病の 5 例に対して造血細胞移植が行われた。2 例に生着不全を認めた。移植後の生存期間は 2 例が 1 年未満、3 例は 5 年から 19 年（死亡時年齢が 6 歳から 20 歳）であった。当科の症例は移植症例の中で最年長であったが、本症例は 2 歳くらいをピークに身長増加は認めておらず、骨病変の改善は認めなかった。移植後約 15 年経過した時点で骨髄でのドナー細胞の生着率は 95% と高率であったにも関わらず、移植 10 年後くらいより発達の退行と健康状態の悪化を認めた。この症例の最終的な死因は ARDS であり、他にも 2 例が肺炎、ARDS が死因となっており、肺病変は I-cell 病の生命予後に関わる重要な要因の可能性はある。

D. 考察

5 症例と症例数が少なく、造血細胞移植が行われたのが 15 年以上前の症例であり、二次調査の結果で詳細な症状改善の評価を行うことはできなかった。骨髄移植を受けなかった同胞例が幼児期早期に亡くなった臨床経過と比較し、長期生存が可能であった最年長例の存在からは、造

症例	診断時年齢	移植時年齢	移植細胞	ドナー種類	移植後生存期間	死因
1	8.3y	8.6y	BMT	血縁	0.7y	拒絶・生着不全
2	0.4y	0.8y	BMT	血縁	5.3y	肺炎
3	0.9y	1.1y	BMT	血縁	19y	原疾患増悪
4	0.1y	1.5y	BMT	非血縁	8.2y	原疾患増悪 二次生着不全
5	0.4y	0.11y	CBSCT	非血縁	1.0y	出血・ARDS

血細胞移植は QOL の改善および延命に効果があったものとする。一方で、この症例では緩徐な経過ながらも神経学的退行や臓器合併症が進行しており、骨髄移植の効果は限定的である可能性も示唆された。

E. 結論

造血細胞移植は、I-cell 病に対する有効な治療法がない現状において、QOL の改善と延命に有効と考えられ、個々の症例に応じて実施が検討されるべき治療法である。

F. 健康危険情報

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. Hara M, Matsuishi T, Yoshino M, et al. : An adult patient with mucopolysaccharidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism. *Brain Dev.* 2013 May;35(5):462-5.
2. Mitobe S, Yoshino M, Sakuraba H, et al. : Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]
3. Harada H, Yoshino M, Ikeda H, et al. : Laronidase replacement therapy improves myocardial function in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 215-219.
4. 芳野 信:ライソゾーム病の病態におけるサイトカインなど生物活性物質の役割 ライソゾーム病—最新の病態、診断、治療の進歩—。衛藤義勝 責任編集。診断と治療社(東京) 2011 ; 35-37. 総頁数 274.

2. 学会発表

1. 渡邊順子、矢部晋正、加藤俊一、大友孝信、酒井則夫、賀佐伸省、松石豊次郎、芳野 信: 骨髄移植を受けた I-cell 病の長期予後. 第 115 回日本小児科学会 2012. 4. 20-22 (福岡)
2. 高瀬隆太、大平智子、渡邊順子、須田憲治、松石豊次郎、芳野 信 Hunter 症候群患児に対する Idursulfatase 補充は心室中隔、左室後壁肥厚を改善する. 第 115 回日本小児科学会 2012. 4. 20-22 (福岡)
3. Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Doi K, Noiri E, Akai Y, Saitou Y, Yoshino M, Takenaka T, Sakuraba H. Mutant alpha-galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma lyso-Gb3 level. The 54th Annual Meeting of Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 11-17, 2012, Gifu
4. 渡邊順子、矢部晋正、加藤俊一、大友孝信、酒井規夫、賀佐伸省、祐川(早川)和子、芳野 信: 骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011. 11. 24-26 (千葉)
5. 渡邊順子、大平智子、加藤俊一、矢部晋正、酒井規夫、大友孝信、芳野 信: 骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 第 15 回日本ライソゾーム病研究会 2010. 12. 10-11 (東京)
6. 芳野 信、大平智子、岡田純一郎: ライソゾーム蓄積病の病態におけるサイトカインなど生体活性物質の役割 第 15 回日本ライソゾーム病研究会 2010. 12. 10-11 (東京)
7. 弓削康太郎、芳野 信、渡邊順子: ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 班会議 2013. 9. 26 (東京)
8. 渡邊順子、大矢崇志、松石豊次郎、芳野 信:

ゴーシェ病 III 型の骨髄移植症例 平成 24
年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾
患克服研究事業班会議 2012. 10. 4 (東京)

9. 高瀬隆太、渡邊順子、岡田純一郎、芳野 信：
ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法の効果の長
期観察 平成 23 年度厚生労働科学研究費補
助金 難治性疾患克服研究事業班会議
2011. 9. 28 (東京)
10. 渡邊順子、大平智子、加藤俊一、矢部普正、
酒井規夫、大友孝信、芳野 信：骨髄移植を
受けた I-cell 病患者の長期予後 平成 22 年
度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患
克服研究事業班会議 2010. 12. 9 (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 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

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
～尿素サイクル異常症～

研究協力者 水田 耕一 自治医科大学 移植外科 准教授

研究要旨

尿素サイクル異常症は治療が遅れると患者死亡や知的発達障害など重度の後遺症を残す可能性のある重篤な疾患である。本研究は、尿素サイクル異常症に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。アンケート調査と日本肝移植研究会の報告の結果、2012年12月までに、OTCD51例、シトルリン血症49例、CPSD12例の肝移植が施行された。肝移植後の1年/5年生存率は、OTCDが95.8/95.8%、シトルリン血症が95.7/95.7%、CPSDが91.7/91.7%といずれも良好であった。新生児発症の重症UCDであるCPSDやOTCD男児例は、肝内の酵素活性が極めて低く、またこれら疾患は肝移植によって代謝がほぼ是正される疾患であるため、肝移植の絶対的適応と考えられ、適切な時期に肝移植を行うべきである。手術手技や周術期管理の安全性から考えると、体重6～8kg（月齢10～12ヶ月）での待機手術が理想な時期と判断される。常染色体劣性遺伝のheterozygous carrierである両親からの生体肝移植の安全性は、本邦を中心に多く報告されているが、X染色体関連遺伝のOTCDにおいては、heterozygous carrierである女性（母親）からの生体肝移植は、グラフト機能不全のリスクや、ドナーの発病のリスクがあるため、原則行うべきではない。

キーワード：小児／肝移植／尿素サイクル異常症

A. 研究目的

尿素サイクル異常症（Urea cycle disorder: UCD）の治療成績は、高アンモニア血症に対する透析治療、薬物療法の開発、肝移植の導入などにより、徐々に改善してきているが、治療が遅れると、患者死亡や知的発達障害など重度の後遺症を残す可能性のある疾患である。

本研究では、尿素サイクル異常症に対する本邦での肝移植について、予後検討を含めた

実態調査を行い、その結果と既存報告より、尿素サイクル異常症に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

2012年8月14日に一次調査発送、2013年2月14日に二次調査発送。対象194名、回収率100%であった。対象は、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（OTCD）は39例（男13、女26）、カルバミルリン酸合成酵素欠損症（CPSD）は9例（男2、女7）であった。

本邦での肝移植報告は、日本肝移植研究会からの肝移植症例登録報告（移植，第 48 巻，362-368, 2013 年）を参照した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

我が国の小児先天性代謝性疾患における肝移植は、日本肝移植研究会の集計によると 2012 年末までに、18 才未満小児生体肝移植 2,282 例中 211 例（9.2%）に実施されている。そのうち、UCD に対する生体肝移植は、これまでに OTCD 51 例、シトルリン血症 49 例、CPSD 12 例などが行われている。2012 年は、生体肝移植は OTCD 3 例、シトルリン血症 I 型 1 例、シトルリン血症 II 型 1 例に、脳死肝移植は OTCD 1 例とシトルリン血症 II 型 2 例に実施された。主な疾患について以下の表に示す。

疾患名	本邦の頻度	欠損酵素	遺伝様式	本邦での移植件数
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	1/80 万人	カルバミルリン酸合成酵素 I	常染色体劣性	12 例
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1/8 万人	オルニチンカルバミル転移酵素	X 染色体関連	51 例
シトルリン血症 I 型	1/53 万人	アルギニノコハク酸合成酵素	常染色体劣性	9 例
シトルリン血症 II 型(シトルリン欠損症)	1/10 万人	シトルリン	常染色体劣性	40 例
アルギニノコハク酸尿症	1/80 万人	アルギニノコハク酸分解酵素	常染色体劣性	1 例
アルギニン血症	1/220 万人	アルギナーゼ	常染色体劣性	1 例

UCD の各疾患における肝移植後の 1 年/5 年生存率は、OTCD が 95.8/95.8%、シトルリン血症が 95.7/95.7%、CPSD が 91.7/91.7% といずれも良好である。過去の OTCD の死亡例は 2 例であるが、死因は 1 例が術後の血球貪食症候群、

1 例は交通事故によるものであり、原疾患とは直接関係のない合併症であった。

UCD に対する生体肝移植は、多くの場合、heterozygous carrier になるが、移植手術が成功し周術期の合併症を克服できれば長期生存が十分期待できる。OTCD において、Heterozygous carrier の母親をドナーとする生体肝移植は、本邦でも数例の報告があるが、OTCD heterozygous carrier のドナー適応と術式選択には十分な議論が必要である。

D. 考察

尿素サイクル異常症（Urea cycle disorder: UCD）は、尿素合成経路の代謝系に先天性な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患である。重症例では、生後数日以内の新生児期に著明な高アンモニア血症を発症し、意識障害、呼吸不全、低体温、筋緊張低下などの多彩で重篤な症状を呈する。UCD には、CPSD、OTCD、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症 I 型）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）、アルギナーゼ欠損症（アルギニン血症）、および、N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症（NAGSD）などが含まれる。

CPSD や OTCD 男児例などの新生児発症の重症 UCD に対しては、高アンモニア血症に対する迅速な治療が重要である。臨床症状やアンモニア値で UCD が疑われた場合、治療開始 2 時間で 10% ブドウ糖投与、安息香酸ナトリウムと塩酸アルギニンの静注を行う。初期治療でアンモニア値の低下がみられず、1,000 μ g/dl (=560 μ mol/l) 以上が遷延する場合は、速やかに血液持続濾過透析を開始する。

急性期を脱した後の維持期における管理は栄養療法と薬物療法となる。栄養療法では、

蛋白異化を防ぐための糖質の投与と蛋白制限が中心である。アンモニア値、症状、発育状態をみながら蛋白摂取量（1.0～1.5g/kg/day）や必要カロリーを決定し、蛋白除去ミルク（S-23）と一般調整ミルクを用いて投与量を調整する。

薬物療法では、尿素サイクルを介さずにアンモニア排泄を促す安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウム、アルギニン製剤、L-カルニチン、ビオチン、アンモニアの生成や吸収を抑制する目的で、ラクツロース、整腸剤、カナマイシンなどの薬剤を使用する。

新生児発症の重症UCDであるCPSDやOTCD男児例は、肝内の酵素活性が極めて低く、またこれら疾患は肝移植によって代謝がほぼ是正される疾患であるため、肝移植の絶対的適応と考えられ、適切な時期に肝移植を行うべきである。手術手技や周術期管理の安全性から考えると、体重6～8kg（月齢10～12ヶ月）での待機手術が理想な時期と判断される。

OTCD以外のUCDはすべて常染色体劣性の遺伝形式をとるが、常染色体劣性遺伝のheterozygous carrierである両親からの生体肝移植の安全性は、本邦を中心に多く報告されている。一方、X染色体関連遺伝のOTCDでは、女性OTCDはlyonizationで説明されるように、いろいろな病態を取ることが知られている。よってOTCDにおいては、heterozygous carrierである女性（母親）からの生体肝移植は、グラフト機能不全のリスクや、ドナーの発病のリスクがあるため、原則行うべきではない。

E. 結論

UCDに対する肝移植治療成績は良好で根治性は高く、新生児発症症例などでは、移植をどうタイムリーに行うか、また移植までの待機治療を如何に行うかが重要である。遅発型

のOTCD（主に女性）では、内科的に高アンモニア血症のコントロールが不良になってくれれば移植を考慮するが、移植適応が新生児型より明確ではなく、より客観的な指標が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Okada N, Egami S, Nakata M, Hakamada K, Yasuda Y. A comparison of open surgery and endovascular intervention for hepatic artery complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 45:323-329, 2013
- 2) Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N, Mizuta K. Effect of repeat kasai hepatic portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia. *Exp Clin Transplant.* 11: 259-263, 2013.
- 3) Wakiya T, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Yamada N, Okada N, Hakamada K, Mizuta K. Decreased portal vein flow during Kawasaki disease in a liver transplant patient. *Pediatr Int.* 55: e119-122, 2013.
- 4) Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Yasuda Y, Kawarasaki H. Impact of endotoxin measured by an endotoxin activity assay during liver

- transplantation. *J Surg Res.* 180: 349-355, 2013.
- 5) Sanada Y, Wakiya T, Hishikawa S, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, Urahashi T, Mizuta K, Kobayashi E.: Risk factors and treatments for hepatic arterial complications in pediatric living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Oct 20. doi: 10.1002/jhbp.49. [Epub ahead of print]
 - 6) Urahashi T, Mizuta K, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N: Impact of Post-transplant Flow Cytometric Panel Reactive Antibodies on Late Onset Hepatic Venous Outflow Obstruction following Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transpl Int.* 2013 Dec 2. doi: 10.1111/tri.12255. [Epub ahead of print]
 - 7) Sanada Y, Kawano Y, Miki A, Aida J, Nakamura KI, Shimomura N, Ishikawa N, Arai T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Wakiya T, Ihara Y, Urahashi T, Yasuda Y, Takubo K, Mizuta K. Maternal grafts protect daughter recipients from acute cellular rejection after pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia. *Transpl Int.* 2014 Jan 28. doi: 10.1111/tri.12273. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
 - 1) 水田耕一、他. 初回肝移植後長期に再移植となった2例. 第12回肝移植医療フォーラム 2013.2.23 東京
 - 2) 水田耕一、他. 肝移植手術における技術的困難例に対する戦略 新生児劇症肝不全に対するS2単区域グラフトを用いた生体肝移植. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013.4.11-13. 福岡
 - 3) 水田耕一、他. シンポジウム5「肝移植後のよりよい長期生着への取り組み」 小児肝移植患者における長期管理の課題と工夫. 第31回日本肝移植研究会 2013.7.5 熊本
 - 4) 水田耕一、他. 新生児期発症先天代謝異常症と新生児劇症肝不全に対する肝移植治療. 第49回日本移植学会総会 2013.9.5-7 大阪
 - 5) Yamada N, Wakiya T, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Okada N, Mizuta K. Disseminated varicella-zoster infection after pediatric living donor liver transplantation (LDLT); a case report. 13th Congress of the Asian Society of Transplantation. 2013.9.2-6, Kyoto, Japan.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(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
なし

糖原病

研究協力者 林田 真 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 助教

研究要旨

糖原病はグリコーゲン代謝に関与する酵素の先天的な欠損により、主に肝臓あるいは筋肉にグリコーゲンが蓄積する疾患であり、蓄積する部位により大きく肝筋型、肝型、筋型に分けられる。移植適応に関しては、欠損酵素を補充する目的で行う場合と肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる場合がある。本研究では、糖原病に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。

本邦では 15 例の糖原病患児に対して肝移植が行われており、全例が生体肝移植である。I 型が 11 例（I a 型 2 例、I b 型 9 例）、IV 型が 4 例であり、他の肝型糖原病症例は肝移植が行われていない。ドナーは父親 6 例、母親 8 例、祖父 1 例であり、提供時の年齢は 24 歳～61 歳、血液型は identical 11 例、compatible 1 例、incompatible 3 例であった。グラフトのタイプは外側区域 11 例、左葉 4 例（APOLT 1 例を含む）であった。I a 型の 2 例中 1 例が急性拒絶反応により死亡している。I b 型は 9 例中 2 例が死亡しており、1 例は出血、感染により、1 例は肝不全により死亡している。I b 型の 5 年生存率は 77.8% であった。また、I b 型の好中球機能に関しては、肝移植後も G-CSF の投与を必要としている症例もあった。IV 型は 4 例中 3 例死亡しており、1 例は ABO 不適合症例で、急性拒絶反応後の肝不全により再移植後に死亡している。1 例は脾臓摘出術後に門脈血栓起因していた。

肝型糖原病に対しては I 型、IV 型に対して肝移植が行われており、IV 型の成績は不良であった。I 型は内科的にコントロールが不良になってくれば移植を考慮するが、移植適応は明確ではなくそのためにも本疾患における治療のガイドラインの作成が必要である。

A. 研究目的

糖原病はグリコーゲン代謝に関与する酵素の先天的な欠損により、主に肝臓あるいは筋肉にグリコーゲンが蓄積する疾患であり、蓄積する部位により大きく肝筋型、肝型、筋型に分けられる。肝型糖原病は I 型、III 型、IV 型、VI および IX 型であり、空腹時低血糖と肝腫大を特徴とする。

移植適応に関しては、欠損酵素を補充する目的で行う場合と肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる場合がある。本研究では、糖原病に対する本邦での肝移植について、予後検討を含めた実態調査を行い、その結果と既存報告より、糖原病に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年 8 月 14 日に一次調査発送、2013 年 2 月 14 日に二次調査発送。対象 194 名、回収率

100% であった。対象の糖原病は 15 例（男 9、女 6）であった。

本邦での肝移植報告は、日本肝移植研究会からの肝移植症例登録報告（移植、第 47 巻、416、2012 年）を参照した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

糖原病に対する肝移植症例の結果を示す。

症例 15 例（男 9 例、女 6 例）

病型 I 型 11 例（I a 型 2 例、I b 型 9 例
IV 型 4 例

全例生体肝移植

ドナー 父 6 例、母 8 例、祖父 1 例

提供時年齢 24～61 歳

血液型 identical 11 例、compatible 1 例、
incompatible 3 例

Graft type 外側区域 11 例、左葉 4 例 (APOLT
1 例を含む)

糖原病 I a 型肝移植後成績 I a 型 2 例

移植時年齢 5 歳、6 歳

Graft type 外側区域 2 例

血液型 identical 2 例

死亡 1 例 (急性拒絶により移植後 14 日
目に死亡)

糖原病 I b 型肝移植後成績 I b 型 9 例

移植時年齢 1~13 歳

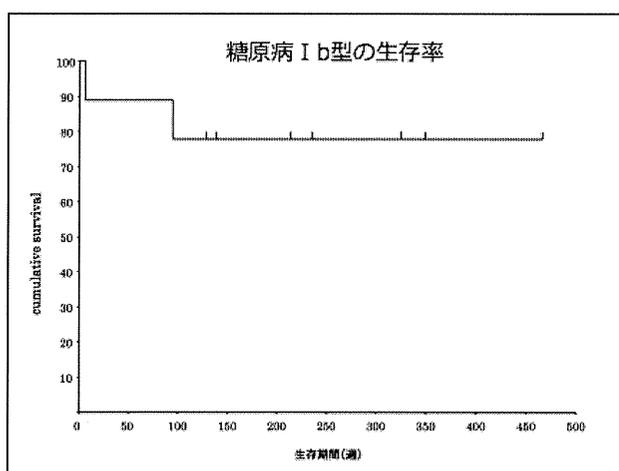
Graft type 外側区域 5 例、左葉 4 例

(APOLT 1 例を含む)

血液型 identical 7 例、incompatible 2 例

死亡 2 例 (出血、感染 1 例、肝不全 1 例)

I b 型の累積生存率は 77.8%であった。



糖原病 IV 型肝移植後成績 IV 型 4 例

移植時年齢 9 ヶ月~4 歳

Graft type 外側区域 4 例

血液型 identical 2 例、compatible 1 例、
incompatible 2 例

死亡 3 例

急性拒絶 1 例、門脈血栓 1 例

D. 考察

糖原病はグリコーゲン代謝に関与する酵素の

先天的な欠損により、主に肝臓あるいは筋肉にグリコーゲンが蓄積する疾患であり、蓄積する部位により大きく肝筋型、肝型、筋型に分けられる。肝型糖原病は I 型、III 型、IV 型、VI および IX 型であり、空腹時低血糖と肝腫大を特徴とする。移植適応に関しては以下の適応が考えられる。

A, 欠損酵素を補充する目的で行う場合

B, 肝不全、肝腫瘍の治療目的に行われる場合・肝型糖原病 (Ia 型, Ib 型, III 型, IV 型, VI および IX 型)

糖原病に対する内科的治療は効果的であるため、Ia 型について A を理由として肝移植を行うケースは稀であり、通常は肝移植を行わず特殊ミルクや内科療法による治療を継続することになるが、移植を行えばこれらの治療はほぼ不要となる。Ib 型で重度の低血糖を回避するため頻回のミルク摂取 (注入など) と好中球減少などに対する感染予防が必要である。肝移植を行った場合には低血糖とそれによる中枢神経障害が回避でき、また、合併する好中球減少・機能低下も改善し、感染症や炎症性腸疾患の罹患のリスクも低下する可能性がある。しかし、好中球機能が改善せず、炎症性超疾患の再発を来した症例の報告もみられる。

肝の adenoma は I 型で高頻度に出現し、腫瘍からの出血や悪性化が大きな問題となる。I 型での肝移植を施行された大部分は多発性の adenoma である。切除できない多発性の肝 adenoma や臨床的、病理学的に悪性を示唆する症例など移植適応に関しては良性・悪性、大きさや数に依存する。

稀な IV 型は肝不全を起こす疾患のため肝移植以外での救命は困難であるが、今回調査においては 4 例中 3 例死亡しており、移植後の成績は不良である。

E. 結論

肝型糖原病に対しては I 型、IV 型に対して肝移植が行われており、IV 型の成績は不良であった。I 型は内科的にコントロールが不良になってく

れば移植を考慮するが、移植適応は明確ではなく、そのためにも本疾患における治療のガイドラインの作成が必要である。

F.健康危険情報

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

- ・ 林田真、田口智章、他. 乳児生体肝移植における臓器立体モデルを用いた術前シミュレーションの有用性. 第 31 回 日本肝移植研究会 熊本
- ・ Hayashida M, Taguchi T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure due to familial

hemophagocytic lymphohistiocytosis in the neonatal period. The Joint Meetings of the 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (JSPGHAN). October 31–November 3, 2013

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

Ⅲ. ガイドライン

1. 先天代謝異常症に対する造血細胞移植ガイドライン

要約

1. 造血細胞移植が適応となる代表的疾患

- ・ ムコ多糖症Ⅰ型 (Hurler 病)
- ・ ムコ多糖症Ⅱ型 (Hunter 病)
- ・ 副腎白質ジストロフィー (ALD)
- ・ 異染性ロイコジストロフィ (MLD)
- ・ クラッベ病 (GLD)

2. 移植幹細胞ソースとドナーの選択

[第1選択ドナー]

- ・ HLA ジェノタイプ一致非保因者同胞 (骨髄)
- ・ HLA (A, B, C, DR) アリル一致臍帯血
- ・ HLA (A, B, C, DR) アリル一致非血縁骨髄ドナー

[代替ドナー]

- ・ HLA (A, B, C, DR) 1~2 アリル不一致臍帯血
- ・ HLA ジェノタイプ一致保因者同胞 (骨髄) *

* X 連鎖劣性遺伝形式の MPSⅡ型や副腎白質ジストロフィーにおいては保因者からの移植では効果が劣る可能性がある

3. 移植後の評価とフォローアップ

(1) 造血細胞移植の効果評価

移植を実施した施設において移植後1年程度まで定期的に行う。

- ・ 生着とキメリズム評価
- ・ GVHD 等の移植関連毒性

(2) 原病の改善度の評価

先天代謝異常症を専門とする施設において1~2回/年程度定期的に行う。

- ・ 生化学的評価 (酵素活性、代謝産物等)
- ・ 臨床症状による評価 (理学的、眼科的検査、聴力検査、知能検査等)
- ・ 画像などによる評価 (骨レントゲン、MRI、CT、心電図、エコー等)

(3) 日本造血細胞移植学会への登録と追跡報告

- ・ 移植後1年以内に初回登録
- ・ 以後毎年1回追跡報告