

① 中枢神経系

評価項目/スコア	0	1	2	3	重症度判定の根拠
精神運動発達遅滞	≥70	<70~>50	<49~>35	<34	DQもしくはIQ
動作・日常生活	健常/自立	一部の動作に介助が必要	ほとんどの動作に介助が必要	全面介助/寝たきり	
意思疎通	健常人に同じ	支障あるが言葉による意思疎通可能	言葉は不明だが意思疎通は可能	理解不能/反応なし	
脳萎縮	なし	3mm以下のシルビウス裂、大脳半球裂の開大	3mm以上の全ての脳溝の開大	5mm以上の全て脳溝の開大、脳実質容量の著明な減少	MRI/CT
頸髄圧迫症状	なし	腱反射亢進・自立歩行可能	筋力低下により自立歩行不能	重力に抗して動かせない	

② 消化器系・呼吸器系

評価項目/スコア		0	1	2	3	重症度判定の根拠
消化器系	臓器腫大	肝臓	<3cm	≥3cm、 <8cm	≥8cm、	触診 (季肋下〇cm)
		脾臓	なし	あり		
	ヘルニア	臍	なし	あり		触診
呼吸器系	努力肺活量	予測値の80%以上	予測値の80%未満	予測値の50%未満		スパイロメーター(6歳以上で指示に応じられる患者について)
	非侵襲的呼吸管理	なし	あり			
	侵襲的呼吸管理	なし	あり			
	在宅酸素	なし	あり			パルスオキシメーター

③ 整形外科系

評価項目/スコア		0	1	2	3	備考
整形外科学的評価	骨変形	突背	なし	あり		
		側弯	0° ~ <25°	≥25°		COBB角による
		肋骨オール状変形	明らかでない	明らか		
	鷲手/手根管症候群による	なし・ごく軽度の変形	あり			
関節拘縮	肩関節(右肩の屈曲)	180°	≥90° ~ <180°	<90°		「関節可動域表示ならびに測定法」より

④ 眼科系・耳鼻咽喉科系

評価項目/スコア		0	1	2	3	備考
眼科学的評価	(角膜混濁・色素性網膜変性症・緑内障)により	正常	視力障害はあるが日常生活に支障なし	視力障害のため日常生活に支障あり	失明もしくは光を感じる程度	いずれかの原因症状に○をしてください。角膜移植をした症例は移植前の評価を記載してください。
耳鼻咽喉科学的評価(聴力)	聴音	<30dB	≥30dB ~ <60dB (補聴器不要)	≥60dB (補聴器が必要)		オーディオグラムによる会話域(1000Hz)の閾値
	聴性脳幹反応(ABR)	<30dB	≥30dB ~ <60dB	≥60dB		V波の閾値(聴力検査が不能の場合実施)
耳鼻咽喉科学的評価(合併症)	中耳炎	なし	あり			
	扁桃腺肥大/アデノイド	なし	あり			

評価項目/スコア		0	1	2	3
弁機能	僧帽弁逆流 ^{1,2)}	逆流なし	簡易法(左心房への逆流の到達)		
			<1/3	≧1/3~<2/3	≧2/3
	大動脈弁逆流 ^{1,2)}	逆流なし	簡易法(右心房への逆流の到達)		
			<1/3	≧1/3~<2/3	≧2/3
心不全	心不全	なし	あり		
不整脈	不整脈	なし	あり		

副腎白質ジストロフィー・異染性ロイコジストロフィー・クラッペ病用調査票

整理番号(研究事務局で記入します)

移植施設名:()病院()科 疾患名

報告者ご氏名:()先生

施設内UPN:()

疾患名:()右の一覧表から選択して下さい(各疾患ともさらに亜分類もご記入ください)。

生年月日(西暦):()年()月()日

診断時年齢:()歳()カ月

家族歴:(口なし、口あり(ありの場合は具体的に御記入下さい、))

ドナーが血縁者の場合の保因者検索 (ドナーは 保因者である、保因者でない、検索していない)

移植日(西暦で記入):()年()月()日、拒絶された場合の再移植日()年()月()日

移植時年齢:()歳()カ月

最終観察日(西暦):()年()月()日

生存状況:生存、死亡(死因)

現時点で経過観察中の主治医(口移植医と同じ、口もし異なる場合は以下具体的にお書き下さい。)

病院 科 医師名

- 疾患名
1. 副腎白質ジストロフィー(ALD) 3. クラッペ病(GLD)
- 小児大脳型ALD 乳児型
- 思春期型ALD 幼児型
- Adrenomyeloneuropathy (AMN) 若年型
- 成人大脳型ALD 成人型
- 小脳脳幹型
- Addison型 4. その他の疾患
- 女性発症型 (疾患名:)
- 発症前男児
2. 異染性ロイコジストロフィ(MLD)
- 後期乳児型
- 若年型
- 成人型

移植後の時期	移植前	1年後	最近:()年後	備考(特記事項があれば記入)
評価年月(西暦:○○○○年○○月で記入)				
年齢(○○歳○○カ月で記入)				
1. 身長(具体的にcmで記入)				
2. 体重(具体的にkgで記入)				
3. 生着(キメリズム;ドナー造血の割合を%で記入)				
4. 慢性GVHD(+、-で記入)				
5. 酵素レベル(具体的な数値と正常範囲):(MLD, GLD)				
6. 極長鎖脂肪酸:(ALD) (C24:0/C22:0, C25:0/C22:0, C26:0/C22:0)				
7. ACTH:(ALD)				
8. 初発症状:()				
9. 発症年齢:()歳()カ月				
頭部MRI所見				
10. MRI所見 (前頭葉型、後頭葉型、その他)				
11. MRIの造影効果(あり、なし)				
12. Loes Score (MLD, GLDもこれに準拠)				
「簡易スコア(付表1)」での臓器別の臨床症状の有無と程度、改善状況				
13. 知能(IQ/DQ) (IQの詳細が分かれば以下にお書き下さい。)				
13-1. 言語性IQ(VIQ)				
13-2. 動作性IQ(PIQ)				
13-3. 全検査(FIQ)				
14. 視力				
15. 聴力				
16. 言語				
17. 歩行				
18. 巧緻運動				
19. 嚥下				
20. 呼吸				
21. 排泄				
22. 学校・就労				
23. ALD-DRS (ALD disability rating scale)(付表2)				

付表1. 簡易スコア

総合評価	0点 正常	1点 軽度障害	2点 中等度障害	3点 重度障害	4点 最重度障害
13 知能	正常 IQ 70以上	軽度低下 IQ50-70程度	中等度低下 IQ35-50程度	重度低下 IQ 20-35 程度	測定不能 20未満
14 視力	正常 異常なし	軽度障害 視力0.1以上、視野の中等度障害(黒板の字が見えない)	中等度低下 指数弁のみ、中心視野のみ(新聞などの活字が見えない)	重度障害 明暗のみ	最重度障害 盲
15 聴力	正常 20dB未満 または問題なく会話を聞き取れる	軽度低下 20以上-40dB未満 または会話の聞き取りに軽い困難がある(75%位)	中等度低下 40以上-60dB未満 または会話の聞き取りは半分程度	重度低下 60以上-90dB未満 または会話の聞き取りはかなり困難(25%程度)	聴覚に無反応 90dB以上 または会話をまったく聞き取れない
16 言語	問題なく会話ができる	会話に軽度の問題がある	会話に中等度の問題がある 二~三語文程度	会話に高度の問題がある 発語が単語程度	発声のみ
17 歩行	普通に歩ける	独歩できるがやや不自由	杖、手を添えるなどが必要	主に車いすを使う	主にベッド臥床
18 巧緻運動	普通に書字・描画ができる	書字・描画が拙劣になる	なぐり書き	物を待てない	上肢を全く使えない
19 嚥下	普通に食事できる	時間がかかる むせる	流動食	部分的に経管栄養・胃瘻	全体的に経管栄養・胃瘻
20 呼吸	異常なし	時々呼吸状態が不安定になる	常時呼吸状態が不安定	気管切開	人工呼吸器に依存
21 排泄	自立	一部介助	半介助	ほとんど介助	全介助
22 学校・就労	自立して通学・就労できる	一部援助が必要(送迎など)	支援学級 授産施設	訪問学級 自宅療養	入院・入所
総合評価	0点 正常	1点 軽度障害	2点 中等度障害	3点 重度障害	4点 最重度障害

付表2. ALD-DRS (Adrenoleukodystrophy disability rating scale)

0	異常なし	
1	軽度の学習困難、性格変化 または協調運動障害	支援や介入をほとんど必要としない
2	中等度の学習困難、感覚障害、 および/または神経学的異常	部分的に支援や介入を必要とする
3	重度の学習困難、感覚障害、 および/または神経学的異常	多くの場合に支援や介入を必要とする
4	認知障害の喪失と見当識障害	常に監督と支援を必要とする

2. 先天代謝異常症に対する肝移植ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(平成 25 年度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」

ガイドライン Ver1.0

<肝移植班 五十音順>

熊本大学医学部附属病院	小児外科・移植外科	猪股裕紀洋
京都大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科	上本伸二
大阪大学医学部保健学科	周手術期管理学研究室	梅下浩司
長崎大学病院	移植・消化器外科	江口晋
名古屋大学医学部附属病院	移植外科	小倉靖弘
国立成育医療研究センター	臓器移植センター	笠原群生
東海大学医学部附属病院	細胞移植再生医療科	加藤俊一
東北大学病院	移植・再建・内視鏡外科	川岸直樹
国立成育医療研究センター	臓器移植センター	阪本靖介
北海道大学病院	消化器外科 I	嶋村剛
神奈川県立こども医療センター	外科	新開真人
東京大学医学部附属病院	人工臓器移植外科	菅原寧彦
藤田保健衛生大学病院	小児外科	鈴木達也
弘前大学医学部附属病院	消化器外科/乳腺外科/甲状腺外科	袴田健一
九州大学病院	小児外科	林田真
自治医科大学附属病院	移植外科	水田耕一
熊本大学	新生児学寄附講座	三渕浩
岡山大学病院	肝胆膵外科	八木孝仁
京都大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科	吉澤淳

目次

先天性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—先天性代謝異常症に対する肝移植療法の確立—（総括）	3
1. Wilson 病	6
1) 疾患別各論	6
2) 移植適応	8
3) 予後因子	9
4) 治療成績	9
5) 参考文献	10
2. Urea cycle disorder（尿素サイクル異常症）	13
1) 疾患別各論	13
2) 移植適応	15
3) 予後因子	16
4) 治療成績	16
5) 参考文献	17
3. Organic acidemia	19
1) 疾患別各論	19
2) 移植適応	20
3) 予後因子	21
4) 治療成績	22
5) 参考文献	23
4. 先天性胆汁酸異常症および胆汁酸移送に関わるトランスポーター異常症の移植療法 ...	25
1) 疾患別各論	25
2) 肝移植適応について	26
3) 予後因子	27
4) 治療成績	27
5) 参考文献	28
5. Primary hyperoxaluria (原発性高シュウ酸尿症)	30
1) 疾患別各論	30
2) 移植適応および移植方法	32
3) 予後因子	34
4) 治療成績	34
5) 参考文献	35
6. 糖原病	37
1) 疾患別各論	37

3) 予後因子	38
4) 治療成績	39
5) 参考文献	39

先天性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 —先天性代謝異常症に対する肝移植療法の確立—（総括）

我が国では、肝不全に対する治療法として肝移植は確立しているが、先天性代謝性疾患に対する肝移植は、疾患自体の希少性と肝移植へのハードルの高さから、なお一般的な治療方法として認知されるに至っていない。米国では、すでに1970年代からWilson病に対する治療として肝移植が採用され、1995-2008年の米国の小児肝移植症例データベースでは、2,997例の小児肝移植症例中、446例（14.9%）が代謝疾患に対して施行されていて、5生率も88.9%と良好である。我が国では1991年にポルフィリア、1992年にWilson病に対しての生体肝移植が施行されたのが代謝疾患への肝移植の先駆けである。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%）に実施されていて、胆道閉鎖症よりは遙かに少ないが、疾患群としてはそれにつぐ症例数となっている。疾患の種類としては、最多がWilson病であり、ついでOTC欠損症、メチルマロン酸血症と続く。代謝性疾患には、肝臓の構造的な異常を招来して肝不全になり得る疾患群（Wilson病など）と、肝臓自体には構造的な異常を起こさない疾患群（シュウ酸尿症、尿素サイクル異常など）に分けられる。肝移植の根治性という視点からは、異常発現が肝臓にはほぼ限られる場合と多臓器にまたがる場合がある。これらのどの範疇に入るかによって、個別疾患に対する肝移植適応の是非と他の治療方法との比較、至適な時期の検討、が影響をうけることとなる。

本研究班では、小児先天性代謝疾患全般につき、造血幹細胞移植と肝臓移植について、まず予後検討を含めた実態調査を行い、それと既報告なども加味した、移植療法全般のガイドライン作成をめざした。肝臓移植に関しては、すでにこの疾患群に対しての経験を有する移植医、小児内科医が中心となって、全国の施設にアンケートを実施し、一次二次の調査を行い、日本肝移植研究会などのデータベースも参照しつつ実態を検討した。その上で、前厚労科研補助金で組織されたいわゆる「堀川班」による肝移植適応要件の検討も基礎にして、実効性の高いガイドライン作成を目標とした。

我が国では、欧米と異なり、肝移植のほとんどが生体肝移植として行われているという特徴的背景がある。これは、予定立てて移植を実施でき、非医学的理由で待機期間を要する、ということがないという利点がある一方、親族に限られる生体ドナー選択の中で、ほとんどが両親のいずれかがドナーになるという現実があり、遺伝性を持つ本研究対象疾患ではこの点が制約、または懸念材料となる点に注目する必要がある。

本ガイドライン作成の各論では、Wilson病以下、6種の疾患群に関して、病態解説に続いて移植の適応や方法、予後規定因子、ならびに成績の現状をまとめている。希少疾患で治療選択肢も限られ、前向Randomized Controlled Trial(RCT)になじむ領域では無いため、通常のガイドラインで行われるClinical Questions(CQ)の設定とそれに対するエビデンスをもとにした論述記載という体裁はとっておらず、既報を含めた実態解析からの提言という体裁

になっている。今後の症例の蓄積や、脳死移植が増加するなどの移植医療の背景変化があれば当然修飾されるべきものと考えるが、患者家族への説明、あるいは倫理委員会申請に、現時点での公正な評価として用いることができる内容であると考えている。

詳細は各論に記載されているが、簡単にまとめると、以下のように総括される。

Wilson 病では、劇症型も含め、保存的治療の開発普及に伴い肝移植適応が限定的になりつつある、**OTCD/CPS1D** は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以下に行うか、が重要である、有機酸代謝異常も症例数が増加しており成績が安定しつつあるが、腎臓に代表される他臓器障害に注目する必要がある、胆汁酸代謝異常では、**PFICtype1** の移植適応をきわめて慎重に考慮すべき事、原発性高シュウ酸尿症では、腎移植との兼ね合いでの移植時期・方法の検討が重要であること、糖原病では、今後の症例数の蓄積がなお必要である。

先天性代謝異常症治療の一助になれば幸甚である。

参考資料：代謝性疾患生体肝移植の手引き-適応基準.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症), 尿素サイクル異常症(CPS I, OTC 欠損症), 肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化」に関する研究班(代表堀川玲子), 2012.

肝移植のためのスコアリング

項目	スコア 5	3	1
疾患特異性			
代謝異常が肝臓に限局しているか?	○		
移植治療の実績があるか?		○	
内科的治療の有効性			
頻回の入院を必要とする代謝不全 (年間 6 回以上)	○		
入院を必要とする代謝不全 (年間 3~5 回)		○	
外来治療を必要とする代謝不全 (年間 6 回以上)			○
代謝不全による血液浄化療法・ICU 入院 (初回発作時を除く、年間 2 回 以上)	○		
服薬・食事療法コンプライアンス・ アクセプタンス 著しく不良		○	
服薬・食事療法コンプライアンス・ アクセプタンス 不良			○
QOL			
経管栄養・頻回の栄養 (改善が見込める場合)		○	
神経学的改善・悪化の防止		○	
現在の状況			
神経学的状況 (発達): 日常活動がある程度できる			○
身体的状況 (成長): 成長障害 (身長 < -2.5SD)			○
生化学的所見: 異常値の持続*		○	

*高アンモニア血症、高乳酸血症、アシドーシス、肝機能異常、高脂血症、低血糖など

スコア 10 ≤ 適応 7 ≤ 適応を考慮する

5 ≤ 適応は慎重に考える 3 > 非適応

1. Wilson 病

1) 疾患別各論

銅はさまざまなタンパク質の補因子として広く存在し、電子伝達機能、酸素運搬機能、酸化還元反応などの重要な役割をもつ酵素の重要な構成物質である。食事から摂取された銅は十二指腸、上部空腸で吸収され肝臓に運ばれる。一日摂取量は必要十分量を超えているので、必要量が肝臓で利用されると余剰分は胆汁中に排泄されている。Wilson 病ではこの胆汁排泄能を担う酵素の機能が障害されているため、肝臓内に銅が蓄積するのみならず他臓器まで銅沈着が進行し、さまざまな臓器障害をきたす¹⁾。

頻度は 3~4 万人に 1 人、キャリアは 90 人に 1 人が定説だが、日本国内のパイロットスタディでは小児 2,789 人~48,819 人のスクリーニングで 2 例発見されており、それほど頻度は少なくないと考えられる^{2),3),4)}。発症は小児や若年成人ばかりではなく、どの年齢層でも報告されている。5 歳以下の診断例が増えつつある。

臨床病型としては大きく肝障害型(H)、神経精神障害型(N)にわけられる⁵⁾。肝障害型の臨床症状は幅広く、無症候性の高トランスアミナーゼ血症を示す症例(幼児例に多い)から慢性肝障害や肝硬変の症例、さらには劇症肝不全症例までさまざまである。重症例では溶血性貧血、止血障害、腎不全を合併する。一方、神経精神障害は錐体外路症状、認知障害、うつ傾向が特徴的で、肝障害例に比べて診断年齢は高く 12 歳以降に多い。ただし H や N といった病型は明確に分けられるわけではなく、両者が混在している場合が多い。病型分類では純粋な急性肝障害を H1、慢性肝障害を H2、純粋な神経精神障害を N2、混在したものを N1、不明なものを NX と分類している。なお本症による肝障害の重症度評価の指標として、おもに急性肝不全を対象に **Wilson Disease Outcome Score** が使われている^{6),7)}。さらに神経障害の評価スコアも提示されている⁸⁾。

本症は常染色体劣性遺伝による先天性代謝疾患であり、染色体 13q14.3 上にある *ATP7B* が責任遺伝子である。R778L (アジア人など) や H1069Q (白人など) といった変異が代表的であるが、これに限らずさまざまな変異が報告されている^{9),10)}。さらに変異が **homozygous** であるのは 4 分の 1 の症例にとどまり、**compound heterozygous** な変異など多彩であることがあきらかとなった。したがって病型と特定の遺伝子変異との関係は明らかにはなっていない。一卵性双生児であっても必ずしも病型は必ずしも同じではなく、一方が軽度の慢性肝障害、他方が劇症肝不全の経過をとる場合も報告されている¹¹⁾。

ATP7B は肝細胞膜上の銅輸送を司る **P type ATPase** をコードする遺伝子のひとつであり、この蛋白の機能障害により銅の胆汁中への排泄障害やセルロプラスミンへの搬送障害をきたす。その結果、肝臓内への銅の蓄積と、さらには血流を介した他臓器への沈着(脳、腎、角膜など)を生じ、肝障害や神経障害、精神障害、非クームス性溶血性貧血などを引き起こす¹⁾。

本症の診断には、**Kayser-Fleischer ring** の存在や血清セルロプラスミン濃度の低下、24 時

間尿中銅排泄量の増加などの典型的な所見がそろえば容易であるが、各項目は疾患特異的ではなく、また測定方法による基準値の設定が難しい場合が多いので、単独では診断に限界がある。肝組織所見、肝組織内銅濃度や遺伝子検査などを組み合わせて総合的に診断する必要がある。スコアリングによる診断基準が提案されており、小児でも有用である^{5), 12), 13)}。典型例はもちろん、小児の自己免疫性肝炎症例やクームス抗体陰性の溶血性貧血を伴う急性肝不全症例では本症を疑って上記の検査をおこない検討する必要がある¹⁴⁾。なお、heterozygote carrier も35%に血清銅値の異常が、28.6%にセルロプラスミンの異常がみられることに注意が必要である⁹⁾。

ATP7B 遺伝子検査で異常が認められれば診断の裏付けとなる。とくに日本では R778L や 2871delC が多いので、早期診断治療に役立つ¹⁰⁾。とくに発端者家族のスクリーニングとしての意義もある。ただし人種差もあり、homozygote だけではなく compound heterozygote を含めたさまざまな多型、変異が報告されているので、遺伝子診断は簡単とはいえない。特定の遺伝子変異がないことは本症を否定することにはならない。

治療法は内科的治療が基本となる。内服薬として銅と結合し排泄を促進する銅キレート剤（D-ペニシラミン、塩酸トリエンチン）や消化管からの銅吸収を阻害する亜鉛製剤があり、これと銅摂取量を制限した食事を組み合わせて治療する。これにより未治療例では肝機能の改善が90%以上に、神経学的症状の改善が55%以上にみられるという¹⁵⁾。本症は生涯にわたる内服治療が必須であり、内服コンプライアンスの長期維持に努めなければならない。治療が奏効し無症状で安定しているからといって内科治療を長期に中断すると治療困難な肝不全を惹起する。しかし、キレート剤、とくに D-ペニシラミン、には副作用が比較的多いため、維持内服治療には支障を来すことがある。したがって長期にわたって治療効果の判定や副作用の有無などを慎重にモニタリングしながら、必要なら内服薬の種類や用量を適切に変更しなければならない。定期的な血液尿検査としては治療開始後6ヶ月は毎月1回、次の半年は2ヶ月毎、その後は3ヶ月毎のフォローが推奨されている¹⁶⁾。なお、キレート剤の治療効果はほぼ確立されているのに比べ、亜鉛製剤では未確立の点がある。副作用が比較的少ないため軽症例にも安全に使用することができるが、そのかわりに肝障害予防効果に乏しいとの報告があることに留意する^{17), 18)}。

神経精神症状に対する内科的治療の効果は肝障害に対する効果と比較して劣っており、治療開始から効果発現までにかかる治療期間も半年~3年と長い。また、キレート剤、とくに D-ペニシラミン、は治療開始後に神経症状を一時的に悪化させる場合があり、第1選択薬としては推奨されていない。亜鉛製剤も例外とはいえないが、他製剤に比べて神経症状悪化や副作用の頻度はかなり少ないので、無症状例や軽症例に長期投与しやすい薬剤といえる¹⁹⁾。いずれにしても早期診断治療により不可逆的な神経障害を予防することが重要である^{20), 21)}。したがって治療対象者は発端者およびその親族をスクリーニングすることにより発見された無症状例も含まれる。3歳以上であればただちに治療開始が勧められており¹⁴⁾、このような無症状例や軽度の肝機能異常例では亜鉛製剤単独による治療の有効性が示され

ている。

2) 移植適応

Sternlieb が提示した3つのグループ：①劇症肝不全症例、②2~3 か月間にわたる薬物治療に不応な重症非代償性肝不全（肝硬変）症例、③内科治療中断後の重症/進行性の肝不全（＋溶血性貧血）が基本的な移植適応である²²⁾。あきらかな非代償性肝硬変に対しても積極的なキレート剤と亜鉛による治療の有効性が報告されており、これが第一選択となる²³⁾。そして内科治療が奏効しない場合あるいは副作用により治療継続ができない場合に、肝移植の適応となる。薬物治療による肝障害の回復には治療開始後数週間以上かかるため、肝障害が悪化した際にはタイミングを失わずに肝移植に移行できるように移植施設と連携しておく必要がある。

脳症を併発した劇症肝不全の場合には緊急の肝移植が適応となるので、迅速に移植チームに連絡をとる必要がある。脳症を伴わない急性肝不全重症型に対する肝移植の適応は Wilson Disease Outcome Score として新旧の判定基準が報告されており、新しい Wilson Index ではスコア 11 以上が移植適応となっている⁷⁾。しかしスコアのみでは判断が難しい場合も少なくない²⁴⁾。溶血性貧血の合併により総ビリルビン濃度は大きく影響を受けスコアと肝機能障害の重症度とが乖離すること、早期診断にもとづく早期のキレート剤治療開始、ならびに強力な血液浄化療法を加えた集中治療によって急性肝不全重症型や脳症のある劇症肝不全の一部で肝移植を回避しうること^{25), 26), 27)}があげられる。超音波検査などにより肝萎縮の有無を参考にしつつ、バックアップとしていつでも移植の準備態勢を整えたいうえで、集中治療を行うことが勧められる。

神経精神症状に対する肝移植の適応については確立されていない。肝障害を伴う神経精神症状には肝移植は有効とされるが^{28, 29)}、肝障害が軽度で神経精神症状を主体とする症例では移植適応に否定的な見解がある。症状が重度で内科的治療に反応が乏しい症例は、すでに不可逆的病態に進展しているため、肝移植でもこれを是正できるとはかぎらない³⁰⁾。また、このような症例は移植後の合併症発症率が高く予後不良とされている^{31), 32)}。しかし他方では、肝移植の有効性を示唆する症例報告も散見される³³⁾。治療効果判定には長い年月を要するため、長期にわたる症例の集積と追跡調査が必要である。

本症は稀少疾患であること、診断が必ずしも容易でないこと、原則的には内科治療が有効であること、キレート剤では治療困難な神経精神症状に対する肝移植の適応が疑問視されていること、などから肝移植総数のうち本症の占める割合は多くない。北米では 1987 年から 2008 年の全肝移植例の僅かに 0.6%³⁴⁾ にすぎず、2010 年肝移植研究会の集計では小児生体肝移植例 2,148 例中 59 例（2.7%）であり最近症例は増加していない³⁵⁾。非常に有効な内科的治療があるにもかかわらず理解不足や低コンプライアンスによって治療が中断し、肝機能の悪化を来たしたため移植になる症例がある。

3) 予後因子

MELD score、UNOS status が予後因子となる報告³⁶⁾とならない報告³¹⁾があり意見の一致をみていないが、神経精神症状のある症例では合併症が多く認められ、短期的にも長期的にも予後が不良とする報告が多い^{31),32)}。

慢性肝疾患例と急性肝不全例の移植成績の比較では、生存率・生着率に差はみられなかったとする報告³¹⁾や、慢性肝不全例が劇症肝不全例に比べて有意に不良とする報告³²⁾、逆に有意差はないものの劇症肝不全例の成績が低いとする報告³⁴⁾などさまざまである。慢性肝疾患（末期肝硬変）例のなかに成人例や神経精神症状例、さらには APOLT 例など予後不良例が含まれていると長期成績は不良となるので、小児にそのままあてはまらないと考えられる。小児例のみの長期成績の報告は少ないが、2010 年までの我が国の小児移植例 59 例での検討では、後述するように両者で差は認めなかった。

4) 治療成績

本症に対する小児の脳死肝移植 51 例についての UNOS の集計がある。1 年、5 年生存率が 90.1%、89%と報告されており、慢性肝疾患例ではそれぞれ 100%、100%だが、劇症肝不全例では 90%、87.5%と差が見られた。SPLIT registry の小児 36 例でも 1 年、5 年生存率は 96%、91.4%、1 年、5 年生着率は 96%、91.4%と良好である³⁴⁾。生体肝移植の成績については、成人を含む 32 例について 1 年および 5 年生存率が 91.7%、75%、1 年および 5 年生着率が 86.1%、75%との報告があり³⁶⁾、国内の移植センターからも 32 例の 1 年および 5 年生存率がそれぞれ 90.6%、83.7%との結果が得られている³²⁾。肝移植研究会の全国集計では 2010 年までの成人を含む 109 例の生体肝移植の 1 年、5 年、10 年生存率は 90.8%、87.8%、86.6%であった。小児 59 例に限った検討では、1 年、5 年、10 年生存率は慢性肝障害例では 97.7%、97.7%、95.2%、劇症肝不全例では 100%、93.3%、93.3%となり、両者で有意差は認めなかった。

生体肝移植ではドナーが近親者であるため、Heterozygote carrier がドナーとなる場合がある。Carrier ドナーの銅代謝に多少異常があった場合でも、正常ドナーからの肝移植と変わらない銅代謝異常の是正効果があることが報告されている^{37),32)}。慢性肝障害例では血清セルロプラスミンは術後 1 ヶ月で、尿中銅排泄は移植後 6 ないし 9 ヶ月で正常化し、さらに KF リングも移植後 9 ヶ月で 80%が消失するとの報告もある³⁶⁾。このようなパラメータが完全には正常化しなかったり、肝内の銅含有量が高値のまま維持する症例もあるが³⁸⁾、少なくとも移植後に慢性肝障害の再発再燃をきたしたとの報告はない。

神経症状に対する肝移植の効果は controversial である。良好な移植肝機能と銅代謝の改善により 5 例全例で神経症状が改善し、積極的な肝移植を推奨する報告³⁹⁾がある一方で、半年以内に全例である程度神経症状の改善が認められ 60%に完全に症状が消失したものの精神症状の改善にはいたらなかった報告もある³¹⁾。国内でも有効とする症例報告が散見されるものの改善には年単位の期間を要したり⁴⁰⁾、術前からみとめた企図振戦が移植後長期経

過しても改善しない場合もある⁵⁾。さらに食道静脈瘤破裂や **central pontine myelinolysis** による死亡例があるなど術後合併症が多く見られ予後不良で、神経症状の回復が確認できたのは4分の1との報告もある³²⁾。これらはいずれも成人例なので、病悩期間の長い神経症状例では不可逆的な変化をきたしており回復に限界があるのかも知れない。小児の神経症状に対する生体肝移植の有効性は指摘されているものの⁴²⁾、薬物療法を凌駕するものなのかはまだ未解決の問題点である。

なお、生体ドナーの選択には一般的な生体肝移植ドナーとしての選択基準以外に、本症の否定および **heterozygote** ドナーとしての評価が必要となる。本症の臨床症状や肝機能異常の有無とともに、銅代謝に関する生化学的検査の異常を確認する必要がある。**Heterozygote** ドナーではしばしば銅代謝の異常を伴うことが知られているが、銅代謝に軽度の異常が見られたドナーと正常ドナーとの比較では、移植後にレシピエントの銅代謝の指標には差がみられていない³²⁾。

5) 参考文献

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet* 2007, 369: 397-408
2. Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al. Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inher Metab Dis* 1999, 22: 74-80
3. Yamaguchi Y, Aoki T, Arashima S, et al. Mass screening for Wilson's disease: Results and recommendations. *Pediatr Int* 1999, 41: 405-406
4. Owada M, Suzuki K, Fukushi M, et al. Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruloplasmin. *J Pediatr* 2002, 140: 614-6
5. Ferenci P, Caca K, Loudlanos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003, 23: 139-142
6. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986, 27: 1377-1381
7. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005, 11: 441-448
8. Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, et al. Unified Wilson's disease rating scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurologia Neurochirurgia Polska* 2007, 41, 1: 1-12
9. Okada T, Shiono Y, Hayashi H, et al. Mutational analysis of *ATP7B* and genotype-phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease. *Hum Mutat* 2000, 15: 454-462
10. Tatsumi Y, Hattori A, Hayashi H, et al. Current state of Wilson disease patients in central Japan. *Inter Med* 2010, 49: 809-815
11. Kegley KM, Sellers MA, Ferber MJ, et al. Fulminant Wilson's disease requiring liver transplantation in one monozygotic twin despite identical genetic mutation. *Am J Transplant*

- 2010, 10: 1325-1329
12. Koppilar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005, 25(3) 660-1
 13. Nicastrò E, Ranucci G, Vajro P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010, 52: 1948-1956
 14. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008, 47(6) 2089-2111
 15. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11: 1028-1035
 16. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, et al. Wilson disease in children: Serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (Trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44: 596-602
 17. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011, 140: 1189-1198
 18. Linn FH, Houwen RHJ, van Hattum J, et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: Experience in 17 patients. *Hepatology* 2009, 50: 1442-1452
 19. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1184(2010) 173-187
 20. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease. Results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40, 936-941
 21. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. *Gut* 2007, 56: 115-120
 22. Sternlieb I. Wilson's disease: Indications for liver transplants. 1984, 4(1) 15S-17S
 23. Silva EES, Sarles J, Buts JP, et al. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996, 128: 285-7
 24. Fischer RT, Soltys KA, Squires RH, et al. Prognostic scoring indices in Wilson disease: A case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 52, 466-469
 25. Durand F, Bernuau J, Giostra E, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001, 48, 849-852
 26. Ankyldiz BN, Yildirim S, Kondolot M, et al. Is plasma exchange effective in prevention of hepatic transplantation in fulminant Wilson disease with hepatic failure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 52(6) 778-780
 27. Ohya Y, Okajima H, Honda M, et al. Re-evaluation of the indications for liver transplantation in Wilson's disease based on the outcomes of patients referred to a transplant center. *Pediatr Transplantation* 2013, 17: 369-373
 28. Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geract LC, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: A single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999, 5(6) 467-474

29. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transpl Proc* 2001, 33: 1518-1519
30. Brewer GJ, Askari F. Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications. *Liver Transpl* 2000, 6(5) 662-664
31. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005, 11: 1056-1063
32. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-related donor liver transplantation. *Transplantation* 2009, 87: 261-267
33. Peedikayil MC, al Ashgar HI, al Mousa A, et al. Liver transplantation in Wilson's disease: Single center experience from Saudi Arabia. *World J Hepatol* 2013, 5(3) 127-132
34. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011, 25: E52-E60
35. 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 2011, 46(6): 524-536
36. Cheng F, Li Guo-Qiang, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: A single-center experience in China. *Transplantation* 2009, 87: 751-757
37. Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, et al. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. *Pediatr Transplantation* 1999, 3: 201-205
38. Komatsu H, Fujisawa T, Inui A, et al. Hepatic copper concentration in children undergoing living related liver transplantation due to Wilsonian fulminant hepatic failure. *Clin Transplant* 2002, 16: 227-232
39. Martin AP, Bartels M, Redlich J, et al. A single-center experience with liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant* 2008, 22: 216-221
40. Suzuki S, Sato Y, Ichida T, et al. Recovery of severe neurologic manifestations of Wilson's disease after living-related liver transplantation: A case report. *Transplant Proc* 2003, 35: 385-386
41. Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, et al. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant* 2005, 19: 483-486
42. Wang XH, Cheng F, Zhang F, et al. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Int* 2005, 18, 651-656

(担当：新開真人)

2. Urea cycle disorder (尿素サイクル異常症)

1) 疾患別各論

1. 概要

尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、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。原発性の尿素サイクル異常症 (Urea cycle disorder: UCD) は、カルバミルリン酸合成酵素欠損症 (CPSD)、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (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) などである。酵素欠損がより近位になるほど高アンモニア血症の重症度も高くなるため、各疾患の重症度の順序は、高い方から NAGSD、CPSD、OTCD、シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症となる。いずれの疾患も肝移植の対象と考えられている。これらについて以下の表に示す。

疾患名	本邦での頻度 ¹⁾	欠損酵素	遺伝様式	本邦での移植件数 (2012年12月現在) ^{2),3)}
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

2. 症状および合併症

重篤な高アンモニア血症の中で、最も頻度が高いのが UCD である。UCD の臨床症状は、血中アンモニア濃度が 100 μ mol/L 以上で活気不良や嘔吐、300 μ mol/L 以上で脳障害の出現、500 μ mol/L 以上で、多呼吸、頻脈、昏睡、痙攣など、血中アンモニア濃度に応じた高アンモニア血症の臨床症状が現れる。

重症例では、出生後、哺乳の開始とともに、活気不良・哺乳不良・嘔吐などの症状が出現し、治療をしなければ次第に昏睡状態となる。軽症例では、乳幼児期以降、繰り返す嘔吐、食欲不振、成長障害、発達遅延などの形で明らかとなる。急激に悪化して異常行動や意識障害を呈したり、成人期になって症状が出てくる場合もある。

合併症としては、高アンモニア血症による中枢神経後遺症が起こりうる。その程度は、

高アンモニア血症の程度と持続時間、回数と密接に関係している。最も多いのは精神運動発達遅滞である。その他、発育障害、学習障害、てんかんなどがある。重度の場合、寝たきりの重症心身障害となる。

3. 診断

UCD の診断は、臨床症状、血液ガス分析、血中・尿中アミノ酸分析、遺伝子検査などで行う。家族歴で気づかれることも多い。血中・尿中アミノ酸分析は、最も重要な検査であり、シトルリン血症 I 型、アルギノコハク酸尿症、アルギニン血症では、それぞれ血中のシトルリン、アルギノコハク酸、アルギニンが特異的に上昇する。血中シトルリンの低値は、CPSD、OTCD、NAGSD で認められ、OTCD で尿中オロト酸が増加する。新生児期に実施されるタンデムマススクリーニングでは、シトルリン血症 I 型、アルギノコハク酸尿症、アルギニン血症の診断は可能であるが、最も重症化しやすい CPSD、OTCD、NAGSD を新生児期にスクリーニングすることは不可能である。CPSD、OTCD、NAGSD の確定診断は、遺伝子検査や肝生検による酵素活性測定によって行われる。OTCD の女兒の場合、新生突然変異にて発症する場合も多い⁴⁾。

4. 治療法

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 (30ml/kg)、安息香酸ナトリウム (250mg/kg) と塩酸アルギニン (200mg/kg) 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、右内頸静脈からブラッドアクセスカテーテルを挿入し、速やかに血液持続濾過透析 (CHDF) 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 (200-300mg/kg/day 2-3x)、アルギニン製剤 (200-500mg/kg/day 2-3x)、L-カルニチン (30-50mg/kg/day 2-3x)、ビオチン (1-2mg/body 2-3x)、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 (1-2ml/kg/day 2-3x)、整腸剤 (0.1g/kg/day 2-3x)、カナマイシン (50-100mg/kg/day 3-4x)などの薬剤を使用する。

近年、本邦でも UCD 治療薬であるフェニル酪酸ナトリウムが使用可能になった。フェニル酪酸ナトリウムは安息香酸ナトリウム同様、尿素サイクルを介さない代謝経路で窒素代謝を行うが、安息香酸ナトリウムの約 2 倍の排泄効果を有している。UCD においては、上気道炎や胃腸炎などの感染症 (sick day) を契機に重篤な高アンモニア血症を来す危険があるが、フェニル酪酸ナトリウムの内服により、それらのリスクが減り、新生児発症の重症