

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	三淵浩
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するが、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			
代謝異常が肝臓に局限しているか?	○		
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<sup>1)</sup>。

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<sup>2),3),4)</sup>。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)に分けられる<sup>5)</sup>。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<sup>6),7)</sup>。さらに神経障害の評価スコアも提示されている<sup>8)</sup>。

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<sup>9),10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>5), 12), 13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>9)</sup>。

*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 が多く、早期診断治療に役立つ<sup>10)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17), 18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。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<sup>20), 21)</sup>。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<sup>14)</sup>、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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>7)</sup>。しかしスコアのみでは判断が難しい場合も少なくない<sup>24)</sup>。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<sup>25), 26), 27)</sup>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<sup>28), 29)</sup>、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<sup>30)</sup>。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<sup>31), 32)</sup>。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<sup>33)</sup>。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%<sup>34)</sup> 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<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>とならない報告<sup>31)</sup>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<sup>31), 32)</sup>。

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<sup>31)</sup>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<sup>32)</sup>、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<sup>34)</sup>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<sup>34)</sup>。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<sup>36)</sup>、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<sup>32)</sup>。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<sup>37), 32)</sup>。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<sup>36)</sup>。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<sup>38)</sup>、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<sup>39)</sup>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<sup>31)</sup>。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<sup>40)</sup>、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<sup>5)</sup>。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<sup>32)</sup>。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<sup>42)</sup>、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<sup>32)</sup>。

## 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. Nicastro 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 Nutri* 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 <sup>1)</sup>	欠損酵素	遺伝様式	本邦での移植件数 (2012年12月現在) <sup>2),3)</sup>
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 $\mu\text{mol/L}$  以上で活気不良や嘔吐、300 $\mu\text{mol/L}$  以上で脳障害の出現、500 $\mu\text{mol/L}$  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 の女儿の場合、新生突然変異にて発症する場合も多い<sup>4)</sup>。

### 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 $\mu$ g/dl(=560 $\mu$ 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

例においても、良好なアンモニアコントロールのもと、体重増加が期待できるようになった。

## 2) 移植適応

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<sup>5)</sup>、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<sup>6,7)</sup>、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。本邦の現状から適切な時期での肝移植とは生体肝移植にならざるを得ない。タイミングを逸すれば、sick dayによる高アンモニア発作により死亡したり、不可逆的な中枢神経障害を残す可能性がある。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的な時期と判断される。患児が不可逆的な脳障害を合併している場合、神経症状の完全回復は見込めないが、救命とQOL改善に肝移植は有効である。移植術前には、頭部MRI検査や発育発達評価を行い、移植後の神経学的予後についてご両親へ十分説明しご理解して頂く必要がある。

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。近年、堀川らが提唱した「肝移植適応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<sup>8)</sup>、疾患特異性、内科的治療の有効性、QOL、現在の発達・発育、検査結果の項目から点数を加算するもので、10点以上を移植適応とした客観的スコアになっている。本邦の肝移植症例にこのスコアを当てはめると、OTCD39例が $17.4\pm 8.4$ 、CPSD9例では $20.0\pm 9.3$ であり、本スコアの有用性は高いと思われる。

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<sup>1), 6), 7), 9)-11)</sup>。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<sup>12)</sup>、いろいろな病態を取ることが知られている。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、慎重に適応を判断し実施する。

UCDのうち、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症などは、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。しかしこれらの疾患においても肝移植により代謝能を改善させ、生命予後、QOLを改善させることは明らかであり、前述したスコアが高値（10以上）の場合は、肝移植の適応と考えられる。なお、シトルリン血症II型（シトルリン欠損症）は、2012年9月より、月1回以上に脳症が頻発する場合は、脳死肝移植登録時における医学的緊急度が6点、更に、適正な食事療法やアルギニン注射にもかかわらず脳症が改善しない場合は医学的緊急度が10点とランクアップされ、脳死肝移植待機患者における救済となった。



### 3) 予後因子

Morioka らは、本邦の代謝異常症への生体肝移植において、肝臓限局の代謝異常症に比べ、肝臓非限局の代謝異常症が予後不良であったことを報告しているが<sup>6)</sup>、UCD の疾患間での予後を比較した報告はない。UCD に対する肝移植は、手術手技、術後管理において特殊な手技や管理を必要とせず、他疾患に比べ生命予後は良好である<sup>3), 13)</sup>。

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り<sup>13)-16)</sup>、ドナー、レシピエントとも経過良好であるが、欧米では、術前に診断がつかなかった OTCD heterozygous carrier を、脳死ドナー<sup>17)</sup>、及び、生体ドナー<sup>18)</sup>として行った肝移植レシピエントが、いずれも術後早期に死亡し、右葉切除を受けた生体ドナーも術後に高アンモニア発作を来した報告がある<sup>18)</sup>。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。

新生児発症の重症 UCD の場合、発症時の高アンモニア血症の重症度が中枢神経予後を規定する<sup>1), 13), 16)</sup>。肝移植によって、新たな高アンモニア発作は回避され、薬剤や食事制限なしの生活が期待されるが、初回の高アンモニア発作で中枢神経系が不可逆的なダメージを受けている場合神経学的予後は不良である<sup>1), 13), 16)</sup>。これら重症例においては、移植後も経口摂取困難が遷延し、将来、噴門形成術と胃瘻造設術が必要になる場合がある。しかし、外側区域グラフトを用いる小児の生体肝移植では、グラフト肝は食道や胃を覆うように正中から左側にポジショニングされるため、肝移植後あらたに噴門形成術や胃瘻造設術を行うのは極めて困難である。従って、肝移植時、または肝移植に先行して噴門形成術と胃瘻造設術を施行するのが望ましい。

術後合併症においては、UCD では、術前の蛋白制限により低 IgG 血症を来している症例が多いため、術後感染症、特に CMV 感染症の発症に注意する。

### 4) 治療成績

我が国の UCD に対する生体肝移植は、これまでに OTCD51 例、シトルリン血症 49 例、CPSD12 例などが行われている<sup>2), 3)</sup>。2012 年は、生体肝移植は OTCD3 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 OTCD1 例とシトルリン血症 II 型 2 例に実施された<sup>2)</sup>。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、前述のように 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。しかしながら heterozygous carrier である生体ドナーとレシピエントにとって、将来的に負の影響が出ないか、両者への長期的なフォローアップが必要である。特に、OTCD heterozygous carrier ドナーとレシピエントに対しては、感染症時の高アンモニア血症発作の可能性も念頭に置き、移植後予防接種による感染症対策や、有症状時の主治医への早めの連絡を指示しておく。

また、将来的な問題では、X 染色体関連遺伝である OTCD で肝移植を受けた患者が、成人になり育児を希望される場合は、男女問わず遺伝カウンセリングを受けて、子供に病気が発症する、またはキャリアになる可能性があることを認識してもらう必要がある。本邦での生体肝移植の歴史も 25 年を越え、肝移植を受けた OTCD 成人症例が増えつつある。今後の課題の一つである。

## 5) 参考文献

1. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35 (5): 777.
2. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告, vol 第 48 巻, 2013: 362.
3. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告, vol 第 47 巻, 2012: 416.
4. Tuchman M, Matsuda I, Munnich A, Malcolm S, Strautnieks S, Briede T. Proportions of spontaneous mutations in males and females with ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Med Genet* 1995; 55 (1): 67.
5. Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, et al. Impact of enzyme activity assay on indication in liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 105 (3): 404.
6. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005; 5 (11): 2754.
7. Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, et al. Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Pediatr Transplant* 2010; 14 (8): 1036.
8. 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.
9. Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation* 2005; 80 (5): 623.
10. Kimura N, Kubo N, Narumi S, et al. Liver transplantation versus conservative treatment for adult-onset type II citrullinemia: our experience and a review of the literature. *Transplant Proc* 2013; 45 (9): 3432.
11. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: The Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant* 2014; 18 (1): 6.
12. Rozen R, Fox J, Fenton WA, Horwich AL, Rosenberg LE. Gene deletion and restriction fragment length polymorphisms at the human ornithine transcarbamylase locus. *Nature* 1985; 313 (6005): 815.

13. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005; 11 (11): 1332.
14. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Kikuta H, Tanaka K, Kobayashi K. Successful living-donor liver transplantation from an asymptomatic carrier mother in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2001; 138 (3): 432.
15. Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, et al. Living donor liver transplantation from an asymptomatic mother who was a carrier for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant* 2012; 16 (6): E196.
16. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, et al. Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant* 2011; 15 (4): 390.
17. Plöchl W, Spiss CK, Plöchl E. Death after transplantation of a liver from a donor with unrecognized ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (12): 921.
18. Mukhtar A, Dabbous H, El Sayed R, et al. A novel mutation of the ornithine transcarbamylase gene leading to fatal hyperammonemia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant* 2013; 13 (4): 1084.

(担当 : 水田耕一)

### 3. Organic acidemia

#### 1) 疾患別各論

##### 1. 概要

「有機酸」とは、炭化水素骨格の短いカルボン酸 (-COOH)を指し、有機酸代謝異常症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。古典的な有機酸代謝異常症は、メープルシロップ尿症 (MSUD) , プロピオン酸血症, メチルマロン酸血症 (MMA) , メチルマロン酸尿症およびホモシスチン尿症, 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(GAD)である。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、頻度については今後さらに明らかになるものと思われる<sup>1)</sup>。こ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, MMA、MSUD であり、これらについて以下に表に示した。

疾患名	我が国での頻度	欠損酵素	遺伝様式	我が国での移植件数 (2013年9月現在)
プロピオン酸血症	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	9 例
メチルマロン酸血症	1/9 万人	メチルマロニル CoA ムターゼ	常染色体劣性	20 例
メープルシロップ尿症	1/50 万人	分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体	常染色体劣性	1 例

##### 2. 症状および合併症

プロピオン酸血症, MMA、MSUD とも重症例では、出生後に哺乳の開始とともに、活気不良・哺乳不良・嘔吐などが現れ、重篤なアシドーシスを呈し治療をしなければ次第に昏睡状態へと移行する場合がある。軽症例では、乳幼児期以降に繰り返す嘔吐発作、食欲不振、精神運動発達遅滞、などの症状を呈する場合がある。プロピオン酸血症、MMA では蓄積した有機酸による二次的障害により、高アンモニア血症を示すことがあり、高アンモニア血症の 30%が有機酸代謝異常に伴う二次的障害であると報告されている。合併症として有機酸血症に伴うカルニチン欠乏による低血糖、高アンモニア血症による中枢神経後遺症も起こりうる。長期的には、精神運動発達遅滞、てんかん、拒食、骨粗しょう症、易感染などを合併する事がある。その他、各疾患ともに軽症例もあり、プロピオン酸血症ではタンデムマススクリーニングで発見されるほとんどは臨床症状をあまり呈さない軽症型である。MMA では重症型の mut(0)、乳児期以降に発症するタイプ mut(-)、ビタミン B<sub>12</sub> に反応するタイプ cblA、cblB におおまかに分けられるが、一概に mut(-)は軽症とは言い難い。

ビタミン B<sub>12</sub> に反応する型は内科的コントロールが付きやすい。MSUD では中間型、間欠型、チアミン反応型があり、一般に軽症と考えられる。長期の合併症としては、プロピオン酸血症での心筋障害、MMA での腎障害の合併が長期生存例でクローズアップされている<sup>2),3)</sup>。

### 3. 治療法

有機酸代謝異常症の治療では急性代謝不全の予防が重要であり、食事生活指導を中心として以下のような治療が主として行われる<sup>2),3)</sup>。

#### ① 生活指導および食事指導

制限アミノ酸と制限不要なアミノ酸のバランス、十分なカロリー摂取による異化防止が治療の中心となる。低血糖発作を防ぐために特殊ミルクを夜間持続注入する必要がある場合もある。間歇注入の目安として新生児期は 3 時間以内、6 ヶ月まで 4 時間以内、1 才まで 6 時間以内、3 才まで 8 時間以内、3 才以上で 10 時間が推奨されている。また、運動や疲労が発作を誘発することもある。状態不良の予兆があれば早めにブドウ糖電解質液の輸液を受けるように指導する。

#### ② レボカルニチン投与

蓄積した有機酸により二次性にカルニチンが欠乏し、低血糖などの症状を示すため、十分な量のカルニチン補充が必要不可欠である。血中濃度をモニタリングして増量する。

#### ③ その他

アルカリ剤、ビタミン剤、微量元素、抗菌剤投与などが補助療法として行われている。

## 2) 移植適応

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可能性のある疾患に分類される。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。しかし、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、プロピオン酸血症 9 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 を改善させることは間違いなく、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。

現時点では、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るべきであると考えられる。プロピオン酸血症ではタンデムマスの普及により、ほとんど臨床症状を呈さない軽症型が数多く見つかっており、そのような例は移植の適応にはならない。MMA に関しては、コバラミン代謝異常など、ビタミン B<sub>12</sub> に反応する型があり、その場合は内科的治療でコントロール可能である。また、幼児期発症例は軽症と考え

られるが、急性増悪することもあり、ケースバイケースで考えるべきであろう。MSUD では従来、中間型や間欠型といった軽症例の報告やチアミンに反応する型がある。中間型の中には移植適応例もあるかもしれないが、他の方は内科的にコントロール可能であろう。重症型に限らず、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）は参考となるであろう。

重症例では内科的治療の困難さも移植適応の重要因子となる。まず食事療法に関しては、複数のアミノ酸の制限が必要であり、MMA,プロピオン酸血症ではそれに加えて、脂肪酸、コレステロール、腸内産生など制限しがたい経路もある。異化亢進を防ぐためには十分なカロリー摂取が必要であるが、重症例では嘔気も強く一般に経口摂取は困難である。したがって食事療法をするための、胃管挿入や胃ろうの設置が必要となり、日常的に医療行為が必要となる。薬物療法も大量多種類の薬物が必要であり、比較的コントロールできた病状となっても QOL の低さはかわらない。前述したスコアリングはその点も加味してあり、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であろう。この時期まで内科的治療で管理し、感染防御も行い、またドナーの準備を考えるべきであろう。しかし、タイミングを逸すれば、インフルエンザ、RSV、感染性胃腸炎など罹患を契機に急性増悪し、中枢神経などにさらにダメージを被らせる可能性があり、現在の肝移植の技術では、新生児期でも体重 2.5kg 程度であっても移植可能である。この点体重 10kg 以上が必要とされる腎移植に比べて、早期移植が可能である。

### 3) 予後因子

手術前の因子として、患児の原因酵素の残存活性が問題になるが、対象は重症型であるので、ほとんど残存活性はないと考えてよい。しかし、臨床的には新生児早期発症であるかどうか、その時の重篤度はどうかなどは重症例の中でもさらに、残存活性の微妙な違いを反映するものかもしれない。遺伝子検査はできればあった方が参考になる。また、新生児期以降の発作の状況、発育発達の状況、家族の理解も重要である。それは、発達面の遅れは最初の発作で中枢神経系が不可逆的なダメージを受けていることも多い。移植により多少はキャッチアップすることはあるかもしれないが、発達の遅れがさらに明らかとなることもある。術前に発達検査などできちんと評価しておくことが重要である。また、両親の疾患に対する理解や、移植に向けての気持ちも大事な予後因子となる。移植後の服薬コンプライアンス、食事療法の継続は両親の理解に関係し、術後の管理においても重要である。また、MMA については腎機能が術前から低下していることもあり、その評価が必要である。さらに術後の感染対策の一つとして、術前に予防接種をできるだけ受けておくことが重要である<sup>4)10)</sup>。

ドナーに関しては、生体肝移植ではほとんどが両親のどちらかである。患児が生後間も

ない時期であると、産後という条件で母親は除外される場合があるが、1歳前後となれば両親どちらも可能である。常染色体劣性遺伝の疾患では両親は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と言えよう。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。

周術期の因子としては、術前に血液浄化（透析）を行い、血中の有機酸を下げた手術する方法も行われている。MMAの場合、透析により著明に血中MMAは低下している。しかし術中のアシドーシスに関しては透析を行わなくても行っても乳酸アシドーシスを生じることに、あまり変わりはないと報告されている。いずれも移植後すみやかに改善している。今後もより安全な手術へ向けて検討が必要であるが、現時点では、周術期に適切なブドウ糖輸液と乳酸アシドーシスの管理が重要と考えられる<sup>11)</sup>。

手術後は速やかな、適正なアミノ酸投与が創傷治癒、肝機能回復のためにも重要である。糖質が多すぎると、急速な脂肪肝を引き起こし、逆に代謝能が悪化することがあり、注意が必要である。プロピオン酸血症やMMAはタンデムマスによるC3、C3/C2値をマーカーにすると管理しやすく、MSUDに関してはロイシン値をチェックする。ろ紙血でも構わないので、地域の検査センターと連携して迅速な対応をお願いしておく。肝移植によってもトータルの代謝の改善は正常の1/4程度と考えられるので、術後もしばらくは術前の治療は継続させる。低たんぱく食を続け、他のアミノ酸は特殊ミルクから補充する。カルシウムやビタミン類の補充のためにも特殊ミルクを続けることが重要である。また、術後も感染を契機に脳症を発症したり、けいれんを起こすこともあり、感染対策を行っておく。予防接種は不活化ワクチンは積極的に摂取し、生ワクチンは免疫抑制剤の量がある程度減量できたところで、行っていく。費用の問題などは行政との連携も必要である。

MMAに関して、重要な予後因子として腎機能悪化があげられる。通常、重症型の腎機能は移植をしない場合8歳で半数は末期の腎不全になると報告されている。肝移植後の腎機能についてははっきりした報告はないが、肝移植では腎機能の悪化は防げないとされており今後の検討が必要である<sup>12)</sup>。

#### 4) 治療成績

わが国においてはこれまでにMMA20例、プロピオン酸血症9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。MMAに関しては3例が死亡している(2例は10年以上前の例)。原因はいずれも感染症で移植後短期に死亡している。プロピオン酸血症については、1例死亡があり、移植肝の肝硬変肝不全が原因である。MSUDについては最近の移植であり、評価はこれからである。いずれにせよ肝移植が安定すれば、生命予後は良好である。MMAの重症型は3歳までに半分は死亡すると言われている。近年内科的治療の進歩により、予後の改善はみられているが、移植による生命予後の改善はあきらかであろう。また、移植により、発作回数が減り

入院回数が減ったり、経口摂取が可能になり、胃ろう、胃管が必要なくなる例も多く、明らかな QOL の改善が認められている。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。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<sup>13)</sup>。

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であろう。

## 5) 参考文献

1. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. *J Inher Metab Dis*. 2006 Apr-Jun; 29(2-3):383-9.
2. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F. *J Hum Genet*. 2013 Sep 26. doi: 10.1038/jhg.2013.97. [Epub ahead of print]
3. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. *J Nutr*. 2005 Jun;135(6 Suppl):1565S-70S.
4. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant*. 2013 Jul;13(7):1830-9.
5. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia.



- Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, Yokoyama S, Fukuda A, Nakagawa A. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2782-7.
6. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, Uemoto S, Yokoyama S, Shibata Y, Kawano T, Kuroda T, Honna T, Tanaka K, Saeki M. *Pediatr Transplant*. 2006 Dec;10(8):943-7.
  7. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JP, Yoshizawa A, Sakamoto S, Taira K, Yoshitoshi EY, Egawa H, Shimada H, Tanaka K. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2754-63.
  8. Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. Nagao M, Tanaka T, Morii M, Wakai S, Horikawa R, Kasahara M. *Mol Genet Metab*. 2013 Jan;108(1):25-9.
  9. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, Shellmer D, Shneider B, Vockley J, Strauss KA. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):116-21.
  10. Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? Report on a case at 10 years and review of the literature. Lubrano R, Elli M, Rossi M, Travasso E, Raggi C, Barsotti P, Carducci C, Berloco P. *Pediatr Nephrol*. 2007 Aug;22(8):1209-14. Epub 2007 Mar 31.
  11. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. *Ther Apher Dial*. 2011 Oct;15(5):488-92.
  12. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Baumgartner ER. *Pediatr Res*. 2007 Aug;62(2):225-30.
  13. Targeting proximal tubule mitochondrial dysfunction attenuates the renal disease of methylmalonic acidemia. Manoli I, Sysol JR, Li L, Houillier P, Garone C, Wang C, Zervas PM, Cusmano-Ozog K, Young S, Trivedi NS, Cheng J, Sloan JL, Chandler RJ, Abu-Asab M, Tsokos M, Elkahoun AG, Rosen S, Enns GM, Berry GT, Hoffmann V, Dimauro S, Schnermann J, Venditti CP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):13552-7.

(担当 : 三瀬 浩・猪股裕紀洋)

## 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

### 1) 疾患別各論

#### 1. 概要

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) を取り上げる<sup>1)</sup>。胆汁酸合成系の先天異常である IEBAS は常染色体劣性遺伝を示す遺伝性疾患である。IEBAS の症状には新生児期に発症する胆汁うっ滞性肝障害に伴うものと学童期以降に発症する進行性の脳神経障害がある。一次胆汁酸療法が有効である症例が多いことから、早期診断が重要である。現在 9 種類の酵素異常が知られている<sup>2)</sup>。

PFIC は乳児期から高度の慢性肝内胆汁うっ滞が持続して胆汁性肝硬変へと進行する常染色体劣性の疾患である。胆汁成分の細胞膜輸送を担うトランスポーター蛋白によって分類され 3 種類が知られている<sup>1)</sup>。

PFIC 1 型は米国ユダヤ人 Amish 家系の致死性家族性胆汁うっ滞症が Byler 病として報告され、これが PFIC の疾患概念のもととなっている。PFIC 1 型の責任遺伝子は 18q 21-22 にある *ATP8B1* の変異であり、細胞膜を構成する脂質二重層の外側から内側へアミノリン脂質を輸送するトランスポーターである FIC1 の欠失と推測されている。FIC1 は小腸、膵臓、膀胱、胃で強く発現しており、PFIC 1 型で下痢や膵炎など肝外症状を引き起こすことは FIC1 の発現部位と関連していると考えられている。

PFIC 2 型は類縁疾患であり、以前から Byler 家系以外にも同様の臨床像を呈する患者が報告されていた。その責任遺伝子は 2q24 にある *ABCB11* の変異であり、原因は胆汁酸トランスポーターである BSEP 蛋白の欠失である。BSEP が欠失するため肝組織の免疫染色で BSEP を検出できず、胆汁中の胆汁酸濃度が正常の 1 % 以下と極端に低いことが特徴である。なお 1 型および 2 型では高度の肝内胆汁うっ滞にもかかわらず血清  $\gamma$ -GTP が上昇しない。BSEP の発現は肝細胞に局限しており、肝移植により胆汁酸移送の正常化が期待できる。

PFIC 3 型の原因遺伝子は 7q21 にある *ABCB4* の欠失であり、肝細胞の毛細胆管膜で発現している MDR3 の欠失である。MDR3 はリン脂質の排泄を担っており、胆汁中のリン脂質は胆汁酸と結合して混合ミセルを形成し、胆汁酸の細胞毒性を防ぐ役割をはたしている。本症患者では MDR3 の欠失により胆汁酸がミセルを形成できないために胆管障害をおこす<sup>3-5)</sup>。

#### 2. 症状および治療方法

IEBAS の特徴は、検査上、胆汁うっ滞があるにも関わらず、 $\gamma$ -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。診断のためには、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が行われている。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 $\gamma$ -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、脂溶性ビタミン欠乏に対してはビタミンA,D,E,K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<sup>6)</sup>。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。しかし、肝移植後も難治性下痢、脂肪肝、成長障害は改善しないもしくは悪化することもある。進行する脂肪肝炎は肝硬変に至り再移植の原因ともなりうる<sup>7),8)</sup>。

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が肝臓に局限されており、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、内科的治療は胆汁うっ滞に対する対症療法となる。PEBDは比較的軽症の一部、特にpD482G,pE297Gの変異がある症例に対して有効であるとの報告がある。これら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PFIC 1型と2型の鑑別診断は重要である<sup>4),9)</sup>。

PFIC 3型はPFIC 1型、2型に比べ、発症年齢が遅く、黄疸、掻痒感は断続的で、掻痒感には比較的軽度である。 $\gamma$ -GTPが高値であるのが、PFIC 1型および2型と異なる。臨床病状は症例によって様々で新生児胆汁うっ滞症をきたす症例、成長して肝内胆管結石をきたす症例や青年期に胆汁うっ滞性肝硬変に至る症例、妊娠を契機に妊娠期肝内胆汁うっ滞症をきたす症例などがある。内科的治療としてはウルソデオキシコール酸内服が有効な症例が半数にある。非代償性肝硬変に進行すれば、肝移植が必要となる。肝移植の成績については良好であると報告されている<sup>4),10)</sup>。

## 2) 肝移植適応について

IEBASは内科的治療が第一選択であるが、発見、診断が遅れたために肝不全に至った症例や、内科的治療でコントロールが不良となり、胆汁うっ滞性肝硬変に至った症例に対し

て肝移植の適応となる。本邦での登録症例では、確定診断に至った IEBAS は 1 例のみである。保因者をドナーとする生体部分肝移植術が行われているが、術後は良好な経過である<sup>11)</sup>。

PFIC に対する肝移植についてはその亜型によって考慮すべきである。PFIC 1 型に対する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。また、PFIC 1 型では責任遺伝子である FIC1 の発現部位が肝臓にとどまらず、小腸、膵臓など多臓器にわたるために肝移植は根治的治療にならず、症例によっては、掻痒感や難治性下痢が悪化する症例もあることに留意しなければならない。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<sup>12)</sup>。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り、臨床症状が類似する PFIC 1 型との鑑別が重要である。

PFIC 3 型については症例によって、肝不全への進行の程度が様々である。内科的治療で効果がなく肝不全に至れば、肝移植を考慮しなければならない。症例によってはウルソデオキシコール酸の内服などで安定した経過をたどっていても、妊娠中肝内胆汁うっ滞で発症する症例もあり、慎重な経過観察が必要である。本邦では PFIC 3 型に対する移植の登録はない。

### 3) 予後因子

IEBAS および PFIC に対する肝移植の短期成績は良好であると報告されており、短期成績に影響する予後因子はとくにあげられていない。しかし、長期成績では IEBAS と PFIC 2 型の予後が良好である一方、PFIC 1 型では、術後に脂肪肝から肝硬変へ進行し、再移植が必要となる症例があり、本邦の成績では予後不良である。PFIC 1 型の中でも、長期経過における脂肪肝の進行の程度は症例によってさまざまであるため、予後因子の解明が期待される。

### 4) 治療成績

IEBAS に対する本邦における肝移植の登録は 1 例のみで、保因者である母をドナーとする生体部分肝移植が行われ経過は良好である。

PFIC に対する肝移植は保因者と考えられる近親者からの生体部分肝移植が報告されており、予後は良好とされている<sup>13,14)</sup>。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。肝移植後の脂肪肝の改善に対しては肝移植後の PEBD が効果的であったとの報告がある<sup>15,16)</sup>。一方で、本邦の症例では、PEBD が無効な症例があり、その後、グラフト肝不全に至っており、効果は不確定である。肝移植後も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り、脂溶性ビタミンの補充が必要な症例がある<sup>7)</sup>。長期生存症例は、脂肪肝から線維化の進行している症例が多くあり、その脂肪肝炎の機序は定かになっておらず、原疾患のコントロールが難しい現状がある<sup>17)</sup>。

成長障害の改善については、本邦登録のほとんどの症例が術前に低身長を認める。術後も低身長は遷延してするとの報告があり<sup>8)</sup>、本邦の症例の検討においては、PFIC 1 型の症例については低身長が術後も継続している。

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<sup>18)</sup>、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<sup>19)</sup>。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。

## 5) 参考文献

1. Jankowska, I. and P. Socha, *Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012. **36**(3): p. 271-4.
2. Sundaram, S.S., et al., *Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008. **5**(8): p. 456-68.
3. Jacquemin, E. and M. Hadchouel, *Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis*. J Hepatol, 1999. **31**(2): p. 377-81.
4. Jacquemin, E., *Progressive familial intrahepatic cholestasis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012. **36 Suppl 1**: p. S26-35.
5. 松井 陽, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症. 肝臓, 2003. **44**(10): p. 492-500.
6. Schukfeh, N., et al., *Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(3): p. 501-5.

7. Egawa, H., et al., *Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin*. Liver Transpl, 2002. **8**(8): p. 714-6.
8. Lykavieris, P., et al., *Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation*. J Hepatol, 2003. **39**(3): p. 447-52.
9. Balistreri, W.F., et al., *Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 222-35.
10. Englert, C., et al., *Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis*. Transplantation, 2007. **84**(10): p. 1361-3.
11. Mizuochi, T., et al., *Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in a Japanese patient*. Liver Transpl, 2011. **17**(9): p. 1059-65.
12. Knisely, A.S., et al., *Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency*. Hepatology, 2006. **44**(2): p. 478-86.
13. Hori, T., et al., *Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan*. Clin Transplant, 2011. **25**(5): p. 776-85.
14. Cutillo, L., et al., *Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis*. Pediatr Transplant, 2006. **10**(5): p. 570-4.
15. Nicastro, E., et al., *Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child*. Pediatr Transplant, 2012. **16**(5): p. E177-82.
16. Usui, M., et al., *Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: a case report*. Pediatr Transplant, 2009. **13**(5): p. 611-4.
17. Miyagawa-Hayashino, A., et al., *Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation*. Liver Transpl, 2009. **15**(6): p. 610-8.
18. Maggiore, G., et al., *Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2*. J Hepatol, 2010. **53**(5): p. 981-6.
19. Lin, H.C., et al., *Rituximab as therapy for the recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation*. Liver Transpl, 2013. **19**(12): p. 1403-10.

(担当 : 吉澤 淳)

## 5. Primary hyperoxaluria (原発性高シュウ酸尿症)

### 1) 疾患別各論

#### 1. 概要

原発性高シュウ酸尿症 (PH)はグリオキシル酸代謝における酵素活性の欠損あるいは低下に伴い、体内でシュウ酸が過剰に分泌された結果、シュウ酸カルシウム結晶として様々な臓器に蓄積する疾患である。過剰産生されたシュウ酸は腎臓より排泄され、尿路結石・腎結石・腎石灰化症を来し、やがて腎機能障害が進行し、末期腎不全 (end-stage renal disease; ESRD)に至る。ESRDになると、全身の骨・網膜・心筋・皮膚などの軟部組織にシュウ酸カルシウム結晶として蓄積し障害を引き起こし、このような全身性病態を systemic oxalosis と呼称される。

PH は常染色体劣性遺伝形式をとり、多くの症例は PH type 1 (PH 1)および PH type 2 (PH 2)に分類されるが、まれに PH 1 あるいは PH 2 に属さない症例が存在し、PH type 3 (PH 3)として分類される。PH 1 は PH 症例の約 80%を占め、最も重症型である。肝臓のペルオキシゾームに局限するアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (alanine:glyoxylate aminotransferase; AGT)酵素の遺伝子変異により AGT 酵素活性が欠損あるいは低下し発症する。一方、PH 2 は PH 症例の約 10%を占め、PH 1 と比較してやや臨床症状が軽度である。glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR)酵素の遺伝子変異により、GRHPR 酵素活性が欠損あるいは低下し発症する。PH 1 と異なり、この酵素は肝臓のみに局限しない。臨床的に最も重症であり、かつ肝臓に局限した酵素活性異常である PH 1 が PH の中で臓器移植治療の対象となる疾患として考慮される。

#### 2. 症状および合併症

PH 1 の発症時期、重症度は AGT 酵素活性の程度により様々である。1 歳未満より初発症状 (腎病変) を呈する重篤なタイプから 50 歳を超えて発症するタイプまでであるが、半数以上は 5 歳以前に発症する。また発症頻度には地域差があり、10 万から 100 万出生に対して 1 人の発症頻度である。

##### 1) 腎病変

乳児期、多くは生後 6 か月以内、に腎石灰化症および腎機能障害を呈する症例が最も重篤なタイプ (infantile oxalosis) であり、全体の約 25%を占める。これらの症例は、尿路感染症、成長発達障害を呈し、早期の段階で ESRD へと進行する。ESRD へと進行する平均年齢は 3 歳であり、多くの症例が診断時には ESRD の状態を呈している。小児期に尿路結石症を生じ、尿路感染症等の関連症状を呈しながら徐々に腎機能障害が進行するものから、成人期となって尿路結石症を呈するものの腎機能障害まで至らないものまで存在する。約 13%の症例においては家族歴に伴うスクリーニング検査にて PH 1 の診断に至るものもある。総じて、約半数の症例が成人に達するまでに ESRD へと進行するが、本邦における PH 1 症例

の疫学的検討においては約 75%の症例が診断時において ESRD へと進行しているのが現状である。

## 2) Systemic oxalosis

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR)が 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>以下となると、全身の骨・網膜・心筋・皮膚などの軟部組織にシュウ酸カルシウム結晶として蓄積し障害を引き起こす。各臓器に引き起こしうる臨床症状は以下のとおりである。

### ① 骨・関節：

シュウ酸カルシウム結晶が骨幹端等に沈着し、骨痛などの症状の原因となり、容易に骨折するリスクとなる。関節においては、滑膜炎を引き起こし、関節痛・関節可動域の低下を招く。

### ② 網膜：

シュウ酸カルシウム結晶が網膜上皮に斑状に沈着し、失明する恐れがある。

### ③ 心筋：

シュウ酸カルシウム結晶の沈着により致命的な心伝道系障害を引き起こしうる。本症の透析患者の死因の半数を占める。

その他の臨床症状として、血管内皮にシュウ酸カルシウム結晶が沈着する結果、末梢循環障害より指趾壊死を引き起こす。また、血液透析用のシャント血管に沈着し使用が困難となる。また、甲状腺機能低下症、皮膚網状斑などを呈する。

## 3. 診断

幼小児期に上記のごとき臨床症状、特に繰り返す尿路結石症や腎石灰化症、を呈する場合には、PH を疑うことが肝要であろう。食餌性、あるいは腸疾患などの 2 次的なシュウ酸の過剰摂取に伴い起こりうる PH を除外診断した上で、PH 1 の診断を進める。尿中シュウ酸排泄の増加は補助的診断となるが、ESRD をすでに呈している場合には、尿中シュウ酸排泄量は低値となりえるため血漿中シュウ酸値の増加の証明が必要である。原因欠損遺伝子である AGXT 遺伝子の変異の同定をもって確定診断に至る。常染色体劣性遺伝形式をとるため、家族内に PH 1 患者が存在する場合には遺伝子検査を行うべきであろう。また、肝組織中の AGT 酵素活性の低下あるいは欠損を証明する。また、GFR 等の腎機能検査にて障害の程度を把握し、systemic oxalosis を発症しうる程度の腎機能障害を呈している場合には、シュウ酸カルシウム結晶が沈着し障害を起こしうる各臓器の精査が必要となる。

肝移植治療を考慮する場合には、PH 1 以外のタイプを除外するために PH 1 の診断を遺伝子検査レベルにおいて確定しておく必要がある。



#### 4. 治療法

シュウ酸カルシウム結晶沈着に伴う腎機能障害の進行を遅らせることが内科的治療の主眼となる。PH 1 に対する根本的治療は肝移植治療により、肝臓に存在する欠損あるいは低下した AGT 酵素活性を補填することにある。食事指導および薬物療法としては以下のとおりである。

##### ① 水分摂取の励行：

水分摂取を励行すること (3L/day/1.73 m<sup>2</sup> 以上、尿量としては 1.5L/day 以上を保持する。) により尿中シュウ酸濃度を希釈し、シュウ酸カルシウム結晶沈着の軽減を図る。また、乳児等の自立して経口摂取が不可能な症例においては、胃管チューブ等を留置して水分摂取を確保することが推奨される。

##### ② シュウ酸を多く含んだ食物の摂取制限：

チョコレート、紅茶、なす、ホウレン草、ピーナッツなどのシュウ酸を多く含んだ食物の摂取を制限する。

##### ③ クエン酸製剤・マグネシウム製剤：

クエン酸やマグネシウムはシュウ酸カルシウム結晶産生の抑制効果がある。

##### ④ ビタミン B<sub>6</sub> 製剤 (ピリドキシン)

ピリドキシンはグリオキシル酸代謝における AGT 酵素の補酵素である。PH 1 症例の約 30% の症例においてビタミン B<sub>6</sub> 製剤投与の効果を確認する。

尿路結石症に対しては経尿道的あるいは経皮的結石破碎術等の治療を施行するが、外科的治療介入は、一般的に推奨されない。また、ESRD に進行すれば、血液透析あるいは腹膜透析の適応となる。

#### 2) 移植適応および移植方法

PH 1 に対する臓器移植適応は、発症年齢、臨床症状、特に併存する腎機能障害の進行度に応じて考慮する。肝移植治療は肝臓にのみ存在する欠損あるいは低下した AGT 酵素活性を補填することであり、PH 1 に対する根本的治療となりえるが、臨床症状が軽微な症例に対して pre-emptive に肝移植治療を行うことには慎重であるべきであり、一般的には systemic oxalosis を発症しうる程度の腎機能障害へと進行する前に臓器移植を考慮することが肝要である。PH 1 に対する腎移植のみの臓器移植治療は限定的であり、ビタミン B<sub>6</sub> 製剤投与効果を確認する成人 ESRD 症例においてのみ考慮されうる。すでに ESRD へと進行している症例 (GFR が 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以下) においては、肝移植および腎移植を同時性、あるいは異時性に施行する。異時性肝腎移植治療の場合には、肝移植を最初に行い、透析治療により体内シュウ酸負荷を軽減した上で腎移植を行う。臓器移植周術期の透析治療の有効性については議論の余地があるが、systemic oxalosis の状態となり尿量が十分に確保できない状態の場合には、移植腎をシュウ酸カルシウム結晶沈着に伴う尿細管障害を軽減する上で必要

である。PH 1 に対する臓器移植適応として、欧州の PH 1 専門医で構成されたグループ (OxalEurope) が提唱するガイドラインが現時点で有用なものと言える。

Tx options	Simultaneous liver + kidney	Sequential liver - kidney	Isolated kidney	Isolated liver
HD strategy	Preoperative ± postoperative according to POx and GFR	Standard HD following liver Tx aiming at POx < 20µmol/L	Preoperative and peroperative	Sometimes peroperative
CKD Stage 3 (30 < GFR < 59)	No	No	No	Option in carefully selected patients
CKD Stage 4 (15 < GFR < 29)	Yes	Option	Option if B6 response but no evidence	No
CKD Stage 5 (GFR < 15)	Yes	Yes	Option if B6 response but no evidence	No
Infantile form (ESRD < 2 years)	Yes	Yes	No	No

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; POx, plasma oxalate; Tx, transplantation

本疾患に対して臓器移植治療を施行する場合に、臓器提供者の問題は重要である。ESRD へと進行している PH 1 症例においては、同時に肝臓および腎臓を同一の脳死ドナーより提供を受けることが望ましい。米国においては、PH 1 の診断に至った症例で、かつ GFR が 6 週間以上 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以下である場合には、exceptional score として PELD score (12 歳未満) 41 点、あるいは MELD score (12 歳以上) 28 点にて肝腎同時移植待機患者として登録が可能であり、3 か月経過するごとに 10%加算が行われるため、より肝腎同時移植を施行しやすい状況にある。一方、本邦における脳死肝移植レシピエント登録基準では、透析療法開始後 2 年以上経過または systemic oxalosis (骨病変等) が存在する場合に医学的緊急度 6 点 (予後余命 3 ヶ月～6 か月)、透析療法開始後 2 年未満の場合に 3 点 (予後余命 6 か月～1 年)、その他の状態は 1 点 (予後余命 1 年以上) とされている。また、脳死肝腎同時移植として登録する場合には、脳死肝移植レシピエント待機順位に応じて同一脳死ドナーからの腎臓提供が付加的に分配されるシステムである。欧米と比較し、本邦における脳死下臓器提供数が絶対的に不足している状況下においては、同一脳死ドナーからの肝腎同時移植実施の実現性は低いと言わざるを得ない。PH 1 に対する臓器移植治療を考慮する上では生体ドナーからの臓器提供に依存せざるを得ない本邦の現状において、同一生体ドナーから肝臓・腎臓の二臓器を同時あるいは異時的に提供を強いることは身体的および精神的負担を考慮すると避けるべきであろう。本邦における PH 1 に対する臓器移植医療においては、ESRD に至るまでの確定診断に至った症例では pre-emptive に肝移植治療を行うことが重要であり、ESRD へと進行した症例においては、脳死肝腎同時移植実施がより可能となる脳死

肝移植レシピエント登録基準の改正が必要であろう。

乳児期に発症し、重篤な臨床症状を呈する PH 1 (Infantile oxalosis) 症例に対する臓器移植治療は依然として挑戦的なものである。レシピエントの体格に見合った肝臓あるいは腎臓の臓器提供を受けることは、小児脳死ドナー数が非常に少ない状況においては困難である。肝移植においては脳死あるいは生体成人ドナーからレシピエントの体格に応じて分割した部分肝臓の提供を受けることになり、腎移植においてはレシピエント体重が増加した時点（目安として 10kg 以上）で実施可能となる。乳幼児期に肝腎異時移植を考慮する場合には、透析治療に関して周術期の一時的な血液透析は免れないが、肝移植後の長期的な透析治療管理においては、可能な限り腹膜透析を実施できるように工夫する必要がある。

### 3) 予後因子

PH 1 の重症度は AGT 酵素活性の程度に依存するが、乳児期に腎機能障害を呈し発症する Infantile oxalosis が最も重篤な臨床表現型であり、内科的治療においてビタミン B<sub>6</sub> 製剤投与の効果を認めるか否かは重要である。また、PH 1 確定診断時の腎機能障害の程度が内科的治療および臓器移植治療の予後を左右するため、発症時の年齢や臨床症状より本疾患を疑い、専門医により早期診断が行われ、かつ早期に内科的治療を開始し腎機能障害の進行を抑えることが肝要である。腎移植施行時における移植腎予後因子として、移植時の年齢（5 歳未満）や移植前の透析治療期間（2 年以上）は不良因子となる。腎移植時に体内に集積したシュウ酸カルシウム結晶沈着が移植腎に対する多大な負荷となる。肝移植を先行して施行した場合には、併存する腎機能障害が進行しているほど周術期の管理に難渋する。血液透析治療による管理が必要な場合には、他疾患に対する肝移植施行時と比較し、感染症のリスク等が増加する。タクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤は副作用として腎機能障害を有するために、血中濃度を低く保ちながら、ミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗剤を加えながらの術後免疫抑制プロトコールが必要である。

生体ドナーの場合に、小児症例においてはほとんどが両親のどちらかであり、常染色体劣性遺伝形式をとる PH 1 については AGT 酵素活性が低下している恐れがあるが、明確にどの程度の AGT 酵素活性を有するかを示した報告はない。ドナー肝臓の AGT 酵素活性を測定することは重要であり、本疾患に対し生体肝移植を施行した症例のレシピエントおよびドナーの臨床経過および血漿中シュウ酸値および尿中シュウ酸排泄量のモニタリングが必要である。

### 4) 治療成績

International Primary Hyperoxaluria Registry より報告されている PH 1 に対する臓器移植成績では、1976 年から 2009 年度までに 58 症例に対して腎単独移植あるいは肝腎同時移植が施行され、移植腎予後は 1 年・3 年・5 年生存率として 82%、68%、49%であった。肝腎同時移植における移植腎予後は腎単独移植と比較し良好であり（3 年生存率；95%：56%）、か

つ 2000 年以降の症例においてより良好であった (3 年生存率 ; 84% : 55%)。このことは、近年における手術手技、透析管理技術等の進歩だけではなく、PH 1 に対する早期診断および治療、脳死下臓器分配システムの改善などが臓器移植後成績向上に貢献しているであろう。欧州からの小児 PH 1 症例に対する臓器移植成績では、症例数が少ないながら、症例ごとに、pre-emptive に肝単独移植、肝腎異時移植、肝腎同時移植を選択し、生存率だけではなく、術後の長期的な成長発達においても良好な結果であったと報告している。

本邦における PH 1 に対する臓器移植成績に関しては、日本肝移植研究会におけるレジストリー報告において、2010 年度末までに計 14 例 (18 歳未満 : 9 例、18 歳以上 5 例) に対して生体肝移植術が施行され、移植後予後は 1 年・3 年・5 年患者生存率としてともに 50% と、他の代謝性疾患と比較し悪かった。18 歳未満小児症例においては、9 例中 4 例が死亡している。本邦においても過去に腎単独移植を選択された症例が存在するが、現時点では、上記のごとく限られた症例においてのみ施行しうる治療と考えられる。

## 5) 参考文献

1. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant.* 2013;13:1830-9.
2. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, Milliner DS; IPHR Investigators. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant.* 2010;10:2493-501.
3. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, Hoppe B, Kulke S, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth. *Transplantation.* 2009;87:1415-21.
4. Kemper MJ. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Transplant.* 2005;9:693-6.
5. Perera MT, Sharif K, Lloyd C, Foster K, Hulton SA, Mirza DF, McKiernan PJ. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:354-9.
6. Shapiro R, Weismann I, Mandel H, Eisenstein B, Ben-Ari Z, Bar-Nathan N, Zehavi I, Dinari G, Mor E. Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. *Transplantation.* 2001;72:428-32.
7. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, Groothoff J, Harambat J, Hoppe B, Jamieson NV, Kemper MJ, Mandrile G, Marangella M, Picca S, Rumsby G, Salido E, Straub M, van Woerden CS; OxalEurope. Primary hyperoxaluria

Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1729-36.

8. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75:1264-71.
9. Hori T, Egawa H, Kaido T, Ogawa K, Uemoto S. Liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1: a single-center experience during two decades in Japan. *World J Surg.* 2013;37:688-93.
10. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植.* 46:524-36.

(担当：阪本靖介)

## 6. 糖原病

### 1) 疾患別各論

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<sup>1)</sup>。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。

#### ・ 糖原病I型

糖原病I型は glucose-6-phosphatase 欠損である Ia型と G6P translocase 欠損である Ib型に分かれる。これらの酵素はグルコース-6-リン酸をグルコースに変換する糖新生にとって重要である。I型の臨床症状としては低血糖、高乳酸血症、高脂血症、低身長、人形様顔貌が特徴的である。Ia型とIb型は糖代謝障害による症状はほとんど同一であるが、Ib型の多くは好中球減少症や好中球機能異常を伴っており、細菌性肺炎、中耳炎、皮膚膿瘍、尿路感染症などの細菌感染を繰り返す。治療方針としては低血糖予防、特に夜間の低血糖予防が重要となる。このため、日中は頻回の食事摂取を行い、夜間は胃内持続注入や未調理のコーンスターチなどが併用される。また、乳糖、蔗糖、ガラクトース、果糖は高乳酸血症を亢進するため摂取制限を行う。Ib型の治療は低血糖予防に加え易感染性の治療が重要な問題となる。granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)や granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)の有効性が報告されており<sup>2),3)</sup>、これらの投与により好中球数、機能は正常化し、臨床的には易感染性がなくなるとされている。

#### ・ 糖原病III型

グリコーゲンの脱分枝酵素の欠損によりグリコーゲンが蓄積する。肝、筋に酵素欠損が認められるIIIa型と、肝のみに酵素欠損が認められるIIIb型があり、糖新生は正常であるため低血糖の症状は軽度である<sup>4)</sup>。稀に肝硬変や心筋障害を伴うことが報告されている。

#### ・ 糖原病IV型

グリコーゲン分枝酵素の欠損によりグリコーゲンポリマー（アミロペクチン様物質）が蓄積する。現在では5病型が報告されており、肝型（重症肝硬変型）、非進行性肝型、致死新生児神経・筋型、乳児筋・肝型、成人ポリグルコサン小体病がある。機能障害の最も著しいのは肝で、発育不全、筋緊張低下、肝腫大がみられ、典型例では乳児期早期に重度の肝硬変をきたす。

表 肝型糖原病の病型

病型	亜型	欠損酵素	糖原蓄積部位	本邦での移植件数
I 型	I a	glucose-6-phosphatase	肝, 腎, 小腸上皮	2 例
	I b	transport of G6P		9 例
III 型	IIIa	liver & muscle glycogen debranching enzyme	肝, 筋	-
	IIIb	liver glycogen debranching enzyme	肝	-
IV 型		branching enzyme	肝, 筋	4 例
VI および IX 型	VI	liver phosphorylase	肝	-
	IXa	liver phosphorylase kinase (X-linked form)	肝	-
	IXb	liver & muscle phosphorylase kinase (autosomal form)	肝, 筋	-
	IXc	liver phosphorylase kinase (autosomal form)	肝	-

## 2) 移植適応

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。

## 3) 予後因子

予後を左右する因子として、低血糖や代謝性アシドーシスなどによる急性代謝性発作 (metabolic derangement: MD) がある。欧州からの糖原病 I 型の予後に関する大規模な cohort

study では MD は 71%に認め、死亡症例 16 例のうち 9 例が MD で死亡しており、年齢は 1 歳以下から 8 歳までであり、また、月例が進むにつれ MD の頻度は減少する傾向にあった<sup>5)</sup>。肝移植の導入により、糖代謝と合併症が是正されるが、長期的には他の肝移植患者と同様の問題が生じている。また、I b 患者では好中球機能の予後については不明な点が多く<sup>6)</sup>、肝移植後も G-CSF の投与が必要な症例も報告されている<sup>8)</sup>。

#### 4) 治療成績

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、感染のより、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（下図）。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 例は脾臓摘出術後の門脈血栓に起因していた。

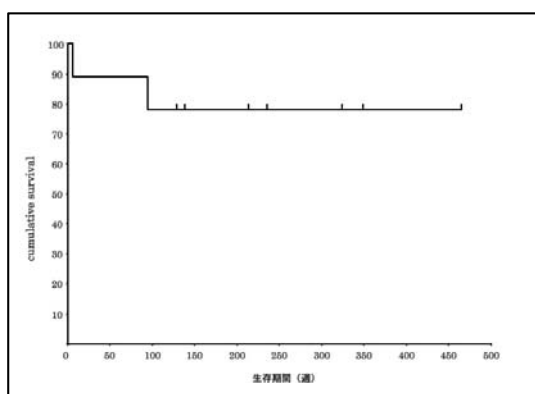


図 糖原病 I b 型の生存率

#### 5) 参考文献

1. Chen YT: Glycogen storage disease. In Scriver CR et. al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease 8<sup>th</sup> ed. 1521-1551, McGraw-Hill, New York, 2001
2. Schroten H, Roester J, Breidenbach T, et al.: Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. J Pediatr 119: 748-754, 1991
3. Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD, et al.: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. Blood 97: 376-382, 2001



4. 乾 幸治：糖原病 I・III・VI・VIII型. 小児内科 35: 391-397, 2003
5. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al: Glycogen storage disease typeI: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 (ESGSDI). Eur J Pediatr 161: S20-34, 2002
6. Adachi M, Shinkai M, Ohhama Y, et al.: Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type 1b patient after liver transplantation. Eur J Pediatr 163: 202-206, 2004
7. Labrune P: Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney trans-plantation. Eur J Pediatr 161: S53-55, 2002
8. Karaki C, Kasahara M, Sakamoto S, et al: Glycemic management in living donor liver transplantation for patients with glycogen storage disease type 1b. Pediatr Transplant. 16(5):465-70, 2012

(担当：林田 真)

発行元：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」肝移植班  
平成 26 年 2 月発行