6. 代謝性疾患の肝移植と QOL

池田 修一

I. はじめに

肝移植は末期型肝炎の治療法として開始され、従来は小児の先天性胆道閉鎖症、成人では肝不全を伴う劇症肝炎、肝硬変および原発性肝癌が主な適応疾患であった。しかし最近では肝臓における先天的な酵素欠損や異常物質の産生が原因となる数多くの代謝性疾患に対して肝移植が行われるようになった。ウイルス感染が原因である激症肝炎、肝硬変ならびに原発性肝癌に比して代謝性疾患に対する肝移植の利点は、臓器が生着すれば原疾患の再発がないことである。本稿ではわれわれが既に患者数を重ねている家族性アミロイドポリニューロパチーと成人型シトルリン血症を中心にして、代謝性疾患に対する肝移植の治療効果を QOL の観点から述べる。

II. 家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial Amyloid Polyneuropathy : FAP)

i) 疾患概念

FAP は常染色体優性の遺伝形式をとり、末梢神経障害または自律神経障害で発病して、最終的には心臓・腎臓を中心とする全ての内臓器官が障害を受ける遺伝性全身性アミロイドーシスである¹⁾。本疾患のアミロイド前駆蛋白は肝臓で産生され、血清蛋白の一種として存在するトランスサイレチン(transsthyretin, 以下 TTR と略す)である。またこの TTR にはアミノ酸置換があり、最も頻度が高いのは N 末端から 30 番目の valine が methionine に変化した型(この変異 TTR を Met 30 TTR と呼ぶ)である。

ii) 臨床症状と診断法

発症年齢は自験例では 23 歳から 79 歳と幅広い年齢分布を示すが、大多数は 20 歳代から 40 歳代である。初発症状で最も多いのは足底から始まるビリビリ感、灼熱感、疼痛などの異常感覚である。次いで頻度が高いのは消化管症状で、特別な誘因がないのに長期間に渡って持続する下痢または高度な便秘、突然出現する激しい嘔気・嘔吐がみられる。

典型的な症状は末梢神経障害であり、下肢を中心とする感覚障害、筋萎縮・筋力低下が出現し、また自律神経障害として起立性低血圧、消化管運動障害、膀胱直腸障害がみられる。特に消化管運動障害は本疾患に特徴的であり、4、5 日から 1 週間の周期で高度な便秘と下痢が繰り返して出現する。内臓器官では心臓と腎臓が高頻度に侵される。臨床経過は発病後 5、6 年で歩行不能、10 年前後で臥床状態となり、悪液質にアミロイドによる多臓器不全が加わって死亡する。

FAP の診断は他のアミロイドーシスと同様に生検組織におけるアミロイド沈着を病理組織学的に証明し、またこのアミロイドが免疫組織化学的に抗 TTR 抗体陽性を示すことを確認する。次いで TTR 分子の異常を DNA または血清蛋白レベルで証明する²⁾。現在 FAP の発病と関連した TTR のアミノ酸変異は 80 種類以上³⁾が知られているが、通常よく遭遇する変異は Met 30 である。

iii) 肝移植

FAP 患者に対する肝移植は 1990 年、スウェーデンの Holmgren, Ericzon ら^{4,5)}の成功以後欧米諸国を中心に急速に広がり、肝移植を行った施設とその患者数は 1999 年 5 月までには 37 センター・368 名に達している⁶⁾。患者の性別は男性 214 名、女性 148 名(不明 6 名)、年齢分布は 21~67 歳、平均年齢 39.8 歳である。初発から移植までの年数は 1~30 年、平均 5.1 年である。TTR 遺伝子の変異は大部分の患者が Met 30 であるが、その他 Gly 42/Asn 90, Pro 52, Ala 60, Tyr 77 が若干名含まれている。また肝移植と同時に行われた他臓器の移植としては腎臓が 13 名、心臓が 2 名である。368 名中 290 名が生存しており、5 年生存率は約 80 % である。術後死亡した 52 名の主な原因は敗血症、心障害、多臓器不全、脳出血などである。

iv) 我が国で行われている肝移植

われわれは 1993 年 11 月から FAP 患者に対して成人間の生体部分肝移植を開始した⁷⁾。現在までに信州大学で本移植手術を受けた FAP 患者は 15 名、性別では女性が 10 名、男性が 5 名、年齢は 28 歳~47 歳である。

全員が Met 30 TTR 型 FAP である。また脳死体からの移植を受けた患者も 1 名(44歳男性)いる。術後経過は16名中13名が生存しており、術後期間の短い 1 名を除く 12 名は良好な回復を示している。神経症状の改善は発病後より早期に手術を受けた患者ほど顕著であり、回復の順序は一般的に自律神経障害、四肢の異常感覚の減少、運動麻痺の改善である。しかし術前の状態がある程度進行していた患者の排尿障害、陰萎、頻回の下痢、四肢麻痺などは改善しない。また激しい嘔気・嘔吐発作は多くの患者でその程度が有意に減少するが、完全に消失するまでには至っていない(図 1)。嘔気・嘔吐発作が再発する契機として、感冒を含む軽度な感染症、ストレスが考えられる。また肝移植後も脳の脈絡叢と網膜では変異 TTR の産生が続いており、術後新たに緑内障、硝子体混濁が出現した FAP 患者の報告もある⁸⁾。一般的には発病後 2、3 年で肝移植を受けた患者は術後ほとんど FAP の症状を残さず、就労を含めて通常の社会生活を送ることができる。生体部分肝移植後死亡した FAP 患者 3 名のうち 1 名は術後 3 週目の死亡であり、手術操作に関連した

何らかの障害が原因であったと推測される。これに対して他の 2 名は術後 4 カ月と 22 カ月の死亡であり、術前の全身状態が悪かったことが予後不良な結果に陥った原因と考えられた。

FAP 患者に対する肝移植の適応基準は複数の施設から提唱されている。スウェーデン⁹⁾では消化管運動障害を中心とする罹病期間と modified body mass index が重視されているが、後者は体格の小さい日本人に当てはめることは困難である。フランス¹⁰⁾からは尿カテーテル留置者、人工ペースメーカー装着者、車イス生活患者の移植術後の予後は不良であったと報告されている。われわれの施設で FAP 患者の生体部分肝移植の適応を決定する際には、1) 年齢: 50 歳以下、2) 罹病期間: 5 年以内、3) 臨床症状: 多発神経炎が下肢に限局しているか、自律神経症状のみ、4) 臓器障害: 心機能障害、腎機能障害がないの 4 項目を重視している¹¹⁾。

v) 肝移植の問題点

手術例の蓄積に伴い問題点も浮上しており、その中の一つが術後の心病変の進行である。Dubrey ら¹²⁾ら

図 1 生体部分肝移植により激しい嘔吐発作が改善した患者の臨床経過: 本患者は35歳時に自らの意思で発症前遺伝子診断を受け、Met 30 TTR 遺伝子陽性であることを知っていた。40歳時の1995年5月、突然約1週間続く嘔吐が出現して近くの病院へ入院。消化管内視鏡検査では異常がなく、急性胃腸炎の診断で退院した。その後も同様な発作が7月に生じ、本人がFAPの発病を疑って当科受診。多発神経炎症状はなかったが、生検組織でアミロイド沈着が確認され、FAPの発病と診断された。本疾患の嘔吐発作は治療抵抗性で、患者の全身状態が急速に悪化する危険性があるため、直ちに夫をドナーとした生体部分肝移植の検討を開始した。しかし肝移植準備中にこの症状は益々激しくなり、最終的には持続的な嘔気・嘔吐状態のため経口摂取は全く不能となり、6カ月間で10 kgの体重減少が起った。しかし生体部分肝移植後はこの激しい嘔吐発作はほとんど消失して、体重も増加傾向を示している。現在術後約5年を経て、軽い農作業に従事しながら家庭生活を送っている。

は超音波を用いて FAP 患者の心病変を肝移植前後で観察し、Pro 36, Gly 42 TTR 型 FAP 患者では神経症状の改善にも拘わらず術後アミロイド沈着の増加と考えられる心室壁の有意な肥厚が認められたことを報告している。こうした現象は nonMet 30 TTR 型 FAP 患者で見出されており、その成因として野生型 TTR 由来のアミロイド沈着の関与が推測されている。実際われわれ¹³⁾が FAP 剖検例の心筋からアミロイドを抽出し、その TTR 分子を分析した結果では、アミノ酸変異の種類に拘わらず野生型と変異型 TTR の組成は共に 50%であった。さらに生体肝移植後 1 年余で心不全により死亡した Leu 30 TTR 型 FAP 患者の心筋アミロイドからは野生型 TTR の方が変異型より多く検出された。この機序として変異型 TTR から形成されたアミロイド沈着病変を核として、その周りに野生型 TTR から成るアミロイドが沈着することで病変の伸展が起っていることが考えられる。いずれにしても肝移植後の心機能の悪化は FAP レシピエントの予後に重大な影響を与える。

III. 成人型シトルリン血症

i) 疾患概念

肝臓における尿素サイクルの酵素欠損症は高アンモニア血症とそれによる重篤な脳症を引き起こす病態である。大部分の疾患は新生児から小児期に出現するが、argininosuccinate synthetase (ASS) の欠損に起因するシトルリン血症の一部は成人期に発症する。この成人型 (II 型) シトルリン血症は日本人の若年男性に多く、従来は類癲癇型脳症 (Pseudoulegyria type of hepatocerebral disease) として精神科領域での報告¹⁴⁾が多く、予後不良な疾患であった。

ii) 臨床症状と診断

遺伝形式は常染色体劣性であるが、血族結婚歴は 20%以下である。初発年齢は 14~60 歳、平均 34.7 歳、男女比は約 4:1 である。初発症状は突然の意識障害発作で、多くは夕方から夜間に不穏状態、異常行動、傾眠傾向を示す。初期の発作は 1 日以内に自然軽快するが、症状は再発し、発作間欠期間も短くなり、意識障害も遷延するようになる。自然経過では多くの患者は 2 年以内に高度な脳障害により失外套症候群に陥る。診断は血漿中のアンモニア、シトルリン値の上昇、肝生検組織を用いて ASS 活性の低下を証明することである。最近原因遺伝子である citrin の DNA 診断¹⁵⁾も可能である。本患者の約半数に慢性膵炎があり、血清中の pancreatic secretory trypsin inhibitor

(PSTI) は高値を示す。

iii) 肝移植

本疾患の保存的療法としては血漿中のアンモニア値を下げる目的で低蛋白食、ラクチュロース、安息香酸ナトリウム、カナマイシン、ポリミキシン B などの非吸収性抗生物質の投与などが行われてきた。しかし多くの患者はこれらの治療法にも拘わらず脳症は進行する。Takenaka らの検索¹⁶⁾では成人型シトルリン血症で死亡した患者 21 名中 14 名が発病後 17 か月以内であり、本疾患の脳症は急激な悪化の経過をとり易い。

成人型シトルリン血症に対する肝移植は 1988 年 12 月、38 歳の日本人男性¹⁷⁾が米国ピッツバーグ大学で初めて受けて成功している。次いで 1995 年 6 月にわれわれの施設で 25 歳男性¹⁸⁾に対して生体部分肝移植が行われた。以後当院では本例を含めて 7 名の患者 (男性 3 名、女性 4 名、年齢 18~52 歳) に同様な肝移植が行われた。これらの患者の術前の経過と臨床診断を表 1 に示す。この中には患者 4 のように長年、内因性精神病の診断を受けていた患者も入っている。一方、肝移植後は全例速やかに血漿中のアンモニア、シトルリン値が正常化して脳症状は消失している。また術後経過が短くて自宅療養している 1 名を除く 6 名は皆社会復帰して元気に働いており、患者の QOL は肝移植により著しく向上している。本疾患に対する肝移植の適応で最も重要なことは、脳症が不可逆になる前に移植手術を行って代謝異常を是正することである。脳症が何時悪化するかは予測できず、また悪化し出すと血漿交換等を行っても改善されないことが多い。したがって確定診断がつきしだい可能な限り早期に肝移植に持っていくことが望ましい。

IV. その他の代謝性疾患

Crigler-Najjar 症候群は肝の glucuronyl transferase 欠損が原因で非抱合型ビリルビン性の体質性黄疸を来す疾患である。このうち完全な酵素欠損を示す I 型患者は核黄疸のため生後まもなく死亡することが多かったが、最近出生直後から光線療法を行うことで長期生存も可能となった。われわれは本疾患で 16 歳まで生存し、この時点で光線療法が限界に達し、高ビリルビン血症による脳症を併発した患者を経験した。本患者は来院時には総ビリルビン値が 40 mg/dl 以上で、痙攣発作を頻発していた。このためビリルビン吸着カラムによる血液浄化療法を行って脳症を治療し、脳障害が可逆性であることを確認した後、本患者はオーストラリアへ渡って脳死体からの肝移植を受けた¹⁹⁾。現

表1 生体部分肝移植を受けた成人型シトルリン血症7例の臨床像
(平成12年10月現在)

患者	年齢 性別	術前経過 (年)	主症状	旧診断	ドナー 年齢	術後経過 (月)
1	25 男性	0.5	異常行動 (帰宅の道順不明)	—	父親 61	65
2	45 男性	0.8	異常行動 (家の中で場所不明)	—	長男 20	49
3	24 女性	0.5	頭痛・嘔気 傾眠傾向	—	父親 54	32
4	21 女性	9	離人症状 自傷行為	精神分裂病 鬱病	父親 50	29
5	18 女性	14	痙攣 意識傷害	難治性てんかん	父親 48	26
6	32 男性	14	膵炎, 糖尿病 意識障害	—	母親 57	12
7	52 女性	0.8	意識障害	—	弟 46	6

在術後4年を経ているが、後遺症となる脳障害はなく、普通に社会生活を送っている。

V. おわりに

代謝性疾患の多くは遺伝病であり、従来は有効な治療法のない難病であった。それが肝移植により根治への道が開け、患者のQOLは大きく改善した。本治療法の意義は大きい。

稿を終えるにあたり信州大学第1外科川崎誠治教授ならびに肝移植チームの御協力に深謝致します。

文 献

- 1) Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of 65 Japanese patients. Brain 110: 315-337, 1987
- 2) Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, et al: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. Amyloid: Int J Exp Clin Invest 6: 282-288, 1999
- 3) Connors LH, Richardson AM, Theberge R, et al: Tabulation of transthyretin(TTR) variants as of 1/1/2000. Amyloid: Int J Exp Clin Invest 7: 54-69, 2000
- 4) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al: Bio-

chemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met³⁰). Clin. Genet 40: 242-246, 1991

- 5) Holmgren G, Ericzon B.-G, Groth C.-G, et al: Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 341: 1113-1116, 1993
- 6) Ericzon B.-G: Familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. Year report, May 1999
- 7) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, et al: Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid polyneuropathy. Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest 4: 18-23, 1997
- 8) Ando Y, Ando E, Tanaka Y, et al: De novo amyloid synthesis in ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. Transplantation 62: 1097-1098, 1996
- 9) Suhr OB, Holmgren G, Steen L, et al: Liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. Transplantation 60: 933-938, 1995
- 10) Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al:

- The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 123 : 1495–1504, 2000
- 11) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al : Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy : follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* 131 : 592–595, 1999
- 12) Dubrey S.W, Davidoff R, Skinner M, et al : Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 64 : 74–80, 1997
- 13) Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al : Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 702–706, 2000
- 14) 小田雅也 : 肝脳疾患“類癥痕型”の臨床的, 病理学的研究. *精神神経誌* 67 : 892–931, 1965
- 15) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al : The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22 : 159–163, 1999
- 16) Takenaka K, Yasuda I, Araki H, et al : Type II citrullinemia in an elderly patient treated with living related partial liver transplantation. *Internal Medicine* 39 : 553–558, 2000
- 17) 神代龍吉, 赤司隆裕, 古賀郁利子, 他 : 肝移植を受けた成人型シトルリン血症の1症例. *肝胆膵* 20 : 843–949, 1990
- 18) Yazaki M, Ikeda S, Takei Y, et al : Complete neurological recovery of an adult patient with type II citrullinemia after living related partial liver transplantation. *Transplantation* 62 : 1679–1681, 1996
- 19) Kaneko K, Takei Y, Aoki T, et al : Bilirubin adsorption therapy and subsequent liver transplantation cured severe bilirubin encephalopathy in a long-term survival patient with Crigler-Najjar disease type I. *Internal Medicine* 39 : 961–965, 2000
-