

- hibitors. *Liver Transpl*, 11 : 267-280, 2005.
- 19) Yokoyama S, Kasahara M, Morioka D, et al. : Successful living-donor liver transplantation for Wilson's disease with hemophagocytic syndrome. *Transplantation*, 84 : 1067-1069, 2007.
- 20) Kuroda T, Saeki M, Morikawa N : Management of adult biliary atresia patients : should hard work and pregnancy be discouraged? *J Pediatr Surg*, 42 : 2106-2109, 2007.
- 21) Lachaux A, Boillot O, Stamm D, et al. : Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr*, 123 : 1005-1008, 1993.
- 22) Van't Hoff W, McKiernan PJ, Surtees RA : Liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr*, 158 : S70-74, 1999.
- 23) Sakamoto S, Haga H, Egawa H, et al. : Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants : The impact of unknown etiology. *Pediatr Transplant*, 12 : 167-173, 2008.
- 24) Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. : Liver transplantation for hepatoblastoma : Results from the international society of pediatric oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*, 42 : 74-83, 2004.
- 25) O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, et al. : Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation : the TMC randomized controlled trial. *Lancet*, 360 : 1119-1125, 2002.
- 26) Hinds R, Dhawan A : Food allergy after liver transplantation—is it the result of T-cell imbalance? *Pediatr Transplant*, 10 : 647-649, 2006.
- 27) Lee TC, Savoldo B, Roonev CM, et al. : Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*, 5 : 2222-2228, 2005.
- 28) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, et al. : Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet*, 362 : 687-690, 2003.

PRESENT STATUS OF PEDIATRIC LIVING-DONOR LIVER TRANSPLANTATION
IN NATIONAL CENTER FOR CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT

Mureo Kasahara¹, Seisuke Sakamoto¹, Takanobu Shigeta¹, Akinari Fukuda¹, Naoto Matsuno¹,
Hideaki Tanaka¹, Yoshihiro Kitano² and Tatsuo Kuroda²
Transplantation Surgery¹ and Pediatric Surgery², National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Purpose : We reviewed our initial experience of pediatric living-donor liver transplantation (LDLT) in National Center for Child Health and Development and report the results herein.

Subjects and methods : We have done 103 cases of LDLT during November 2005 through September 2009 in National Center for Child Health and Development. Variables including indication of liver transplantation/infectious/immunological outcome were reviewed.

Results : The indication for liver transplantation was cholestatic liver disease in 43.76%, followed by metabolic liver disease 24.3% and acute liver failure 18.5%. The mean age of recipient was 3.6 ± 4.2 years and body weight was 14.4 ± 11.1 kg. Immunosuppression consisted of tacrolimus and low-dose steroids. The incidence of acute cellular rejection was 33.3%. The graft and patient survival were 92.2%.

Conclusion : Satisfactory result can be achieved on LDLT program in National Center for Child Health and Development. The follow-up period was too short to make definitive conclusion, however, long-term observation may be necessary to collect sufficient data for the establishment of the treatment modality.

V. 研究構成員

平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと
治療指針の作成に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	中村 公俊	熊本大学医学部附属病院小児科	講 師
研究分担者	奥山 虎之 笠原 群生 遠藤 文夫 伊藤 道德 但馬 剛 伊藤 哲哉	国立成育医療センター 国立成育医療センター 熊本大学医学部附属病院 国立香川小児病院 広島大学 名古屋市立大小児科	診療部長 医長 教授 副病院長 助教 准教授
研究協力者	長尾 雅悦 野口 篤子 大浦 敏博 坂本 修 村山 圭 春名 英典 安達 昌功 田久保憲行 新家 敏弘 重松 陽介 依藤 亨 酒井 規夫 田中あけみ 竹島 泰弘 古城真秀子 大野 耕策 長谷川有紀 佐倉 伸夫 井原 健二 澤田 浩武 永沼 節子 城戸 淳 粟田久多佳 田崎 隆二 畑 郁江	国立病院機構西札幌病院小児科 秋田大学医学部小児科 仙台市立病院 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 千葉県こども病院 順天堂大学小児科 神奈川県立こども医療センター 東北大学大学院医学系研究科小児医学講座 金沢医科大学総合医学研究所 人類遺伝・生化学 福井大学医学部看護学科 大阪市立総合医療センター 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 神戸大学医学部小児科 独立行政法人 国立病院岡山医療センター 小児科 鳥取大学医学部脳神経小児科 国立大学法人島根大学医学部小児科学 社会福祉法人 三篠会 重症心身障害児施設 鈴が峰 九州大学小児科 宮崎大学医学部小児科学教室 熊本大学医学部附属病院小児科 芦北学園発達医療センター 琉球大学医学部保健学科生理機能検査学 化血研臨床検査部 福井大学小児科	部長 医員 部長 講師 医長 特任助教 医長 助教 准教授 教授 部長 准教授 准教授 准教授 医師 教授 助教 病院長 講師 講師 医員 医師 教授 室長 助教

VI. 遺伝性高チロシン血症の
診断治療指針

遺伝性高チロシン血症の診断治療指針

中村公俊 1、奥山虎之 2、笠原群生 2、伊藤道徳 3、但馬剛 4、遠藤文夫 1

1 熊本大学医学部附属病院、2 国立成育医療センター、3 国立香川小児病院、4 広島大学

1. はじめに

遺伝性高チロシン血症は 3 つの病型に分類されている。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。

(1) 遺伝性高チロシン血症 I 型: フマリルアセト酢酸ヒドラーゼの欠損によって発症する。

(2) 遺伝性高チロシン血症 II 型: 細胞質チロシンアミノ基転移酵素の欠損によって発症する。

(3) 遺伝性高チロシン血症 III 型: 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素が欠損することで発症する。またホーキンシン尿症も同じ酵素異常により発症する常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 臨床症状

(1) 遺伝性高チロシン血症 I 型では、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴的である。生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後 2~3 ヶ月で死亡する。生後数ヶ月から 1 年程度で肝障害を発症する亜急性型や、肝障害の進行は緩やかであるが最終的には肝硬変、肝不全に至る慢性型も存在する。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害によって、低リン血症性くる病、ビタミン D 抵抗性くる病などが認められる。

(2) 遺伝性高チロシン血症 II 型では、I 型や III 型より血中チロシン値が高い。II 型の皮膚病変はチロシンの針状結晶が析出することによって出現し、手掌・足底に限局した過剰角化、びらんを生じる。また角膜においてもびらん・潰瘍が生じる。血中チロシン濃度が特に高い一部の症例では精神発達の遅れを認めることがある。

(3) III 型の症状は I 型、II 型よりも軽度であり、無症状の症例も存在する。これまでに失調、痙攣、軽度の精神発達遅延などが報告されている。

3. 診断指針

上記の臨床症状を呈する患者では、血中アミノ酸分析やタンデムマス検査によって血中チロシン値を測定することがまず必要である。高チロシン血症を呈する患者では遺伝性高チロシン血症 I 型、II 型、III 型以外に、他の原因による血中チロシン値の高値を鑑別する。

(1) 遺伝性高チロシン血症 I 型の診断では肝障害の有無が重要である。肝機能障害の結果、血清トランスアミナーゼの上昇や凝固因子の合成低下などを認める。腎尿細管機能障害に

より低リン酸血症、糖尿、蛋白尿などが認められる。また、血清中 α フェータンパクの増加が特徴的である。確定診断のためには、尿有機酸分析をおこないチロシン代謝産物である4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニルピルビン酢酸などの増加と、サクシニルアセトンの増加を明らかにする。尿中サクシニルアセトンの増加は診断的な価値が高い。また、酵素診断は肝細胞、培養皮膚線維芽細胞を検体として、フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ活性を測定する。

(2) 遺伝性高チロシン血症 II 型では皮膚の過剰角化・びらんや角膜のびらん・潰瘍から本症を疑われる。血中アミノ酸分析では血中チロシンは20mg/dl以上と極めて高値である。尿有機酸分析では4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニルピルビン酢酸が大量に見出される。細胞質チロシンアミノ基転移酵素活性の測定には肝生検が必要である。

(3) 遺伝性高チロシン血症 III 型では臨床症状は特徴的ではない。血中アミノ酸ではチロシンが約20mg/dl程度まで増加し、尿中へ4-ヒドロキシフェニルピルビン酸およびその酸化物が大量に検出される。確定診断では肝4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素を測定する。III型の軽症型であるホーキンシン尿症は尿中ホーキンシンを検出することで診断される。

図1 遺伝性高チロシン血症の代謝障害部位

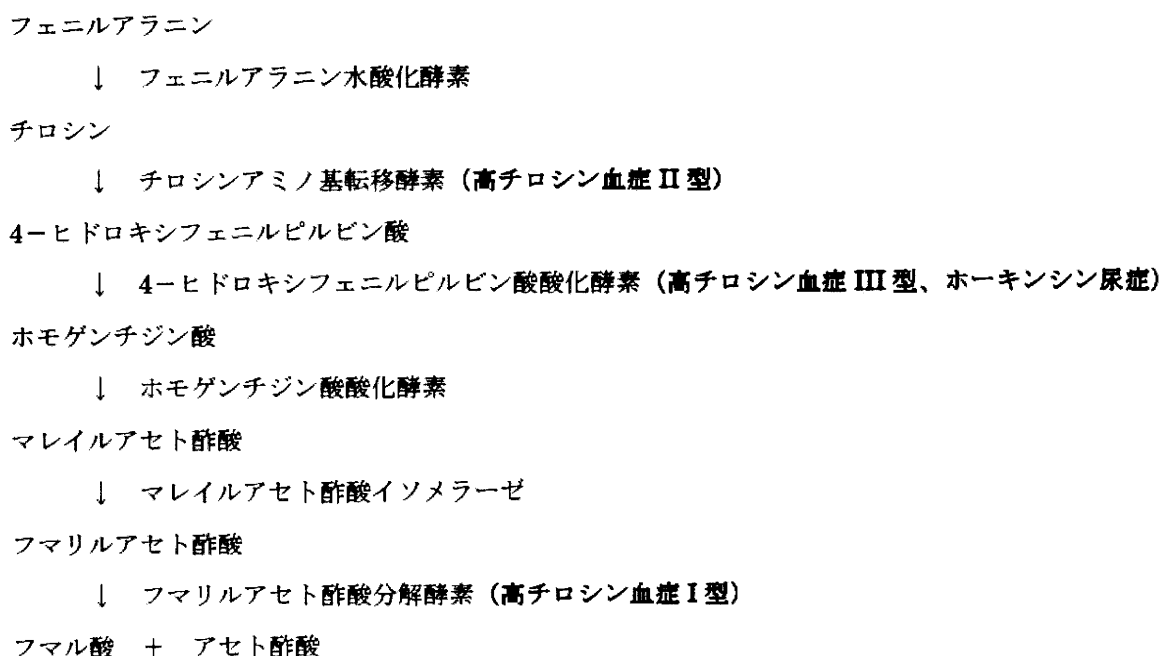


表 1 高チロシン血症の分類

病型	遺伝性	血漿中のチロシン上昇	酵素欠損	主な症状
遺伝性高チロシン血症 I 型	常劣	軽度	フマリルアセト酢酸分解酵素	肝細胞障害 尿管障害 低血糖 ガラクトース代謝異常 神経症状 肝細胞癌
遺伝性高チロシン血症 II 型	常劣	高度	チロシンアミノ基転移酵素	精神発達遅延 皮膚の異常角化 角膜びらん 潰瘍
遺伝性高チロシン血症 III 型	常劣	中等度	4ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素	失調 けいれん 軽度の精神発達遅延
ホーキンシン尿症	常優	一過性	4ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素	一過性発育遅延 食欲不振
肝障害に伴う高チロシン血症	原疾患による	さまざま		原疾患による
新生児一過性高チロシン血症	なし	さまざま		無症状または不活発

4. 治療指針

チロシン高値の患者では I 型、II 型、III 型とその他の原因による高チロシン血症の鑑別を対症療法と同時に行う。新生児期には臓器障害がなければ基本的には経過観察する。

(1) I 型では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、ニチシノン (NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1,3-cyclo-hexanedione) を使用し、低フェニルアラニン・低チロシン食を併用する。治療の効果判定には肝機能検査と血清 α フェットタンパク値の測定が有用である。NTBC を使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。NTBC は国内では入手困難であり、個人輸入が必要となる。

(2) II 型では低フェニルアラニン・低チロシン食をおこない、血液中のチロシン値を低下させる血中チロシン値を 10mg/dl 以下に保つ。

(3) III型ではII型と同様に、低フェニルアラニン・低チロシン食による食事療法を行う。

平成23年1月31日

難治性疾患克服研究事業 研究症例分野

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと
治療指針の作成に関する研究」研究班

