

図 2. フマル酸およびホモゲンチジン酸標品（各 5mM 混合液）のクロマトグラム（UV 260nm）

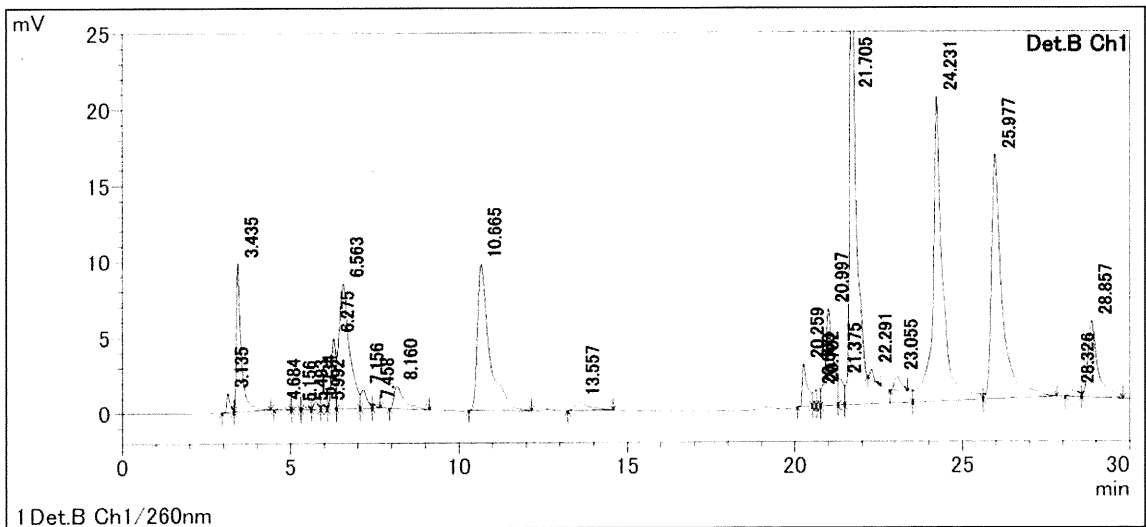


図 3. ホモゲンチジン酸 2mM 添加 24 時間培養後，上清のクロマトグラム（UV 260nm）

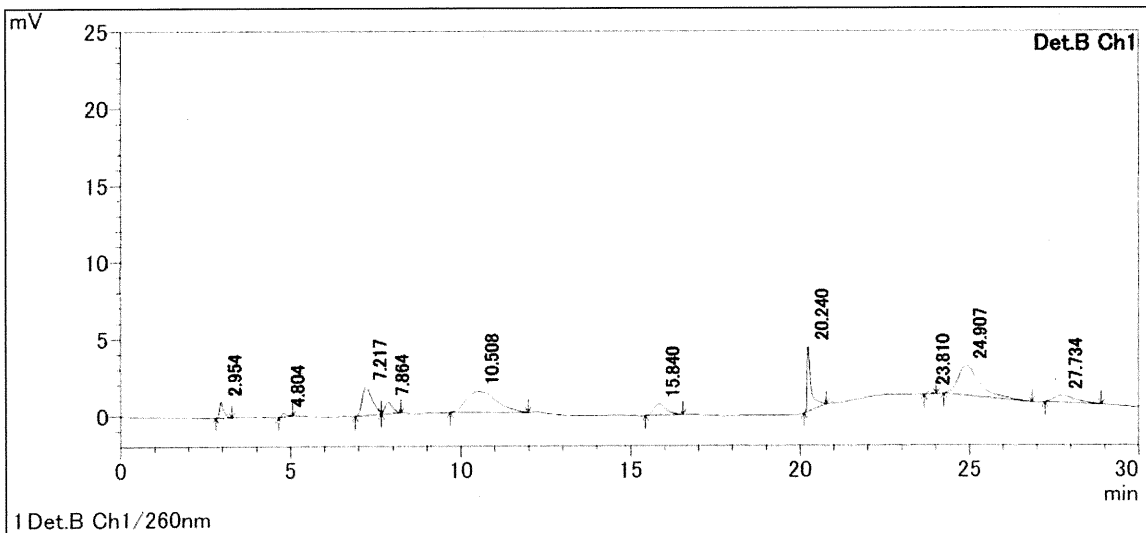


図 4. ホモゲンチジン酸 2mM 添加 24 時間培養後，細胞破碎液のクロマトグラム（UV 260nm）

## 高チロシン血症 I 型に対する治療効果に対する検討

分担研究者 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 准教授：伊藤哲哉

### 研究要旨

高チロシン血症 I 型は新生児期、乳児期早期から肝障害を生じ、肝硬変、肝不全へと進行する予後不良の疾患であるが、NTBC の投与や肝移植によつての治療が可能であるとされている。しかし、本邦では症例数が少なく NTBC も未認可であるためその治療効果は不明な点が多い。我々は高チロシン血症 I 型の兄弟例に対し生体部分肝移植のみで治療した兄と、NTBC 長期投与を行つた後生体部分肝移植を施行した妹例を経験した。いずれも良好な結果を得たが、NTBC 投与により十分な移植準備期間を設けることができ、予後改善に非常に有効であった。

### 共同研究者

植田昭仁（ひいらぎこどもクリニック）

横井暁子（名古屋市西部医療センター城北病院小児科）

父：日系ブラジル人、心臓弁膜症のため弁置換術施行。

母：ブラジル人

第1子：健康

現病歴：前医にて、在胎 37 週 3 日、出生体重 3608g、正常分娩で出生。初期嘔吐、低血糖のため日齢 10 まで小児科入院となったがその後回復して退院。1 ヶ月時、発熱と肝脾腫あり、軽度肝機能異常（AST:75～100 U/l, ALT:35～44 U/l 程度）を認めたため腹部 CT 検査を行われたが異常なく、ウイルス感染症を疑われ経過観察されていた。5 ヶ月時、発熱、咳嗽あり、腹部膨満著明となったため再入院。腹部画像診断で肝内多発性腫瘍を認めたため当科紹介受診となった。

入院時現症：身長：62.5 cm、体重：9.08 kg、

体温：37.0 °C 心拍数：148/分

呼吸数：52/分 意識：清明

胸部：喘鳴聴取、心音：清

腹部：腹満著明（最大腹囲：55.5 cm）

肝：肋骨下縁 6 cm 触知

腫瘍性病変、 $\alpha$ -フェトプロテインの異常高値が認められたことから肝芽腫が疑われ、血液腫瘍専門医へ紹介となった。化学療法を検討され、確定診断前に短期間抗癌剤投与も行われた。病型確定のための肝生検も予定されたが肝不全進行のための凝固能悪化がみられ肝生検は断念された。多発性腫瘍であったこと、両側腎腫大も認めたことから代謝異常症の精査が行われ、チロシン血症 I 型と診断された。

### A. 研究目的

高チロシン血症 I 型は新生児期から乳児期早期にかけて発症する肝障害をきたす疾患として知られているが、肝細胞障害は肝硬変、肝不全へと進行し、肝癌を発生する症例も多い<sup>1)</sup>。この肝障害に対し欧米では NTBC[2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione]が投与され効果を上げている。この薬剤はチロシン代謝の上流の酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素を阻害し、本疾患における有害代謝産物であるサクシニルアセトンなどの産生を抑制することができる<sup>2)</sup>。我々は我々は多発性肝腫瘍で発見され、精査の結果高チロシン血症 I 型と診断され、生体部分肝移植を行つた兄と、家族歴から高チロシン血症 I 型と診断され早期からの NTBC 投与を行つた後、生体部分肝移植を行つた妹例を経験したので、2 名の治療経過を比較検討した。

### B. 研究方法

症例 1 5 か月男児

主訴：肝腫瘍

家族歴：血族結婚なし。

## 症例2 2か月女児

主訴：高チロシン血症 I 型の次子

家族歴：次兄：高チロシン血症 I 型、母から生体部分肝移植施行し経過良好。

現病歴：前医にて、出生体重 4130g、正常分娩で出生。巨大児、新生児低血糖症のため治療された。兄が高チロシン血症 I 型であり、アミノ酸分析にてチロシン高値等を認めたため本児も同疾患と診断されフェニルアラニン・チロシン除去ミルクを開始された。この前医では特殊ミルクのみの投与となっており、皮疹、下痢が出現したため当院転院となった。当院転院時はチロシン、フェニルアラニンの過制限状態で活気不良を認め、GOT:44U/L、GPT:61U/L、血中総蛋白:4.3g/dl、アルブミン:2.8g/dl、PT:55.6%、APTT:44.1%、チロシン:6.3 nmol/ml、フェニルアラニン:8.0 nmol/ml、と低蛋白血症、凝固系障害、チロシン、フェニルアラニン低値を示していた。

## C. 研究結果

### 症例 1 に対する治療

予後不良な疾患で肝腫瘍があり、肝障害が進行することから生体部分肝移植が考慮された。各種検索の結果、母をドナーにした生体部分肝移植が生後 7 ヶ月時に施行された。摘出肝には多発性に腫瘍を認め、病理組織検査では肝細胞癌の所見を示す部位も認めた。摘出肝を用いたフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ活性は、正常の 4%と低下していた。移植後経過は順調で蛋白制限の必要はなく、良好な臨床経過をとっている。

### 症例 2 に対する治療

普通ミルクを加えた食事療法により治療を開始したが、これにもかかわらず肝機能障害、貧血が進行し、腎障害も著明になったことから予後不良と判断された。生体部分肝移植の適応と考えられたが、母は兄への移植をすでにすませていること、父は心疾患があることから早期の肝移植は困難であった。このため、スウェーデンオーファインターナショナル社の協力で NTBC 入手が可能となったことから、当院医薬品臨床試験審査委員会の承認を得て、生後 2 ヶ月半から NTBC:1mg/kg/日の投与を開始した。NTBC 開始後は数日で皮疹、貧血、低蛋白血症、肝機能障害などが劇的に改善し、児の活動性も良好となった。

体重増加も良好となり、画像検査上も肝腫瘍は認めず経過観察された。その後の経過も良好であったが、家族が生体部分肝移植を強く希望され、母方叔母からドナーとなる申し出があったため、1 歳 9 ヶ月時に生体部分肝移植を施行した。摘出した肝は軽度の繊維化を認めたのみで悪性所見は見られなかった。その後はほぼ問題なく経過し、蛋白制限、NTBC 投与もなしで良好な経過を取っている。

## D. 考察

症例 1 での肝組織検査所見では生後 7 ヶ月にして既に肝癌の所見を呈しており、肝不全状態の進行も認められ肝移植が施行出来なければ救命できなかった症例と思われた。幸いドナーの状態も良好で早期の肝移植が実現したが、状況によっては救命が困難であった可能性もあった。一方、症例 2 はドナーが海外から渡航するという特殊な状況で長期の準備期間も要したが、NTBC 投与によって症状は安定し肝症状の悪化を見ることなく肝移植を施行できた。

NTBC は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤であり、同酵素の欠損症は高チロシン血症 III 型として知られている。III 型は、生命予後は良好で肝機能障害、肝癌の発生は認めないため、I 型の症例に NTBC を投与することで病態は III 型と同様になり、患児の予後改善が期待できる。症例 2 においても NTBC の効果は著しく、投与後に臨床症状、検査結果とも著明に改善し、本薬剤が無ければ救命できなかった症例と思われた。

## E. 結論

高チロシン血症 I 型に対する治療法として NTBC 投与は非常に有効であり、長期間投与でも副作用などは認めず投与可能であった。生体部分肝移植も成功すれば良好な予後が得られ非常に有用な治療であるが、ドナーの負担が大きく必ずしも施行できるとは限らない。このため NTBC による治療を優先し患児の状態を改善しつつ肝移植など次の治療を検討することが重要であると思われた。同薬剤は現在本邦では承認されておらず、本疾患の治療に関しては今後早期の認可が求められる薬剤である。

F. 文献

1) Mitchell GA, et al, Hypwetyrosinemia. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 1777-1805, 2001

2) Lindstedt S, et al, Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate deoxygenase. Lancet 340:813-817, 1992

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yasude T, Ushiyama M, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S.	Cerebral hemorrhage in Fabry's disease	J Hum Genet.	55	259-261	2010
Nakamura K, Hattori K, Endo F	Newborn Screening for lysosomal disorders	Am J Med Genet	157	63-71	2011
中村公俊	Fabry病の疫学と診断	神経内科	73	168-172	2010
中村公俊	アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の新しい治療法	小児内科	42	1191-1194	2010
中村公俊	代謝プロファイリング「見逃せない先天代謝異常」(高柳正樹 編集)	小児科臨床ピクシス	23巻	124	2010
笠原群生	移植医療と感染症	医療の広場	3(5)	4-6	2010
笠原群生	こどもの生体肝移植の手術術式	小児看護	33	694-700	2010
S Sakamoto, T Shigeta, I Hamano, A Fukuda, T Kakiuchi, N Matsuno, H Tanaka, A Nakazawa, M Kasahara	Graft outflow venoplasty on reduced left lateral segments in living donor liver transplantation for small babies	Transplantation	91	38-41	2011
H Tanaka, T Honna, M Muto, A Fujino, M Kasahara, Y Kitano, T Kuroda	Selective ligation of portal vein and hepatic artery for ruptured hepatocellular carcinoma in a 13-years-old boy	J Pediatr Surg	46(5)	973-7	2011
笠原群生、阪本靖介、重田孝信、福田晃也、松野直徒、田中秀明、北野良博、黒田達夫	自施設における生体肝移植103例の適応と成績	日本外科学会誌	111(4)	268-274	2010
Shigeta T, Imadome K, Sakamoto S, Fukuda A, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Nakazawa A, Kasahara M	Epstein-Barr virus infection after pediatric living-related liver transplantation--management and risk factors	Transplant Proc	42	4178-80	2010

## 別紙4

Hori T, Egawa H, Takada Y, Oike F, Kasahara M, Ogura Y, Sakamoto S, Ogawa K, Yonekawa Y, Nguyen JH, Doi H, Ueno M, Uemoto S.	Long-term outcomes after living-donor liver transplantation for Alagille syndrome: a single center 20-year experience in Japan.	Am J Transplant	10	1951-2	2010
K. Kamei, S. Ito, <u>T. Shigeta</u> , <u>S. Sakamoto</u> , <u>A. Fukuda</u> , R. Horikawa, O. Saito, T. Muguruma, S. Nakagawa, K. Iijima, <u>M. Kasahara</u>	Preoperative Dialysis for Liver Transplantation of Methylmalonic Acidemia, Therapeutic Apheresis and Dialysis	Ther Apher Dial.	Oct;15 (5)	488-92	2011
Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, Ueki I, Takei H, Nittono H, <u>Kakiuchi T</u> , <u>Shigeta T</u> , <u>Sakamoto S</u> , <u>Fukuda A</u> , Nakazawa A, Shimizu T, Kurosawa T, <u>Kasahara M</u>	Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in a Japanese patient	Liver Transpl	17(9)	1059-65	2011
Oda E, Tanaka T, Migita O, Kosuga M, Fukushi M, Okumiya T, Osawa M, Okuyama T	Newborn screening for Pompe disease in Japan.	Mol Genet Metab	104	560-565	2011
Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T	Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI.	Mol Genet Metab	104	597-602	2011
奥山 虎之	ライソゾーム病の診断:わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療	血液フロンティア	20	561-564	2010
奥山 虎之 小須賀 基通	先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談	小児科臨床ピクシス 見逃せない先天代謝異常	23	197-201	2010

### Ⅲ. 研究構成員



## 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
研究代表者	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	国立成育医療センター	臨床検査部長 医長 教授 副病院長 助教 准教授
	笠原 群生	国立成育医療センター	
	遠藤 文夫	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	
	伊藤 道德	国立香川小児病院	
	但馬 剛	広島大学小児科	
	伊藤 哲哉	名古屋市立大小児科	
研究協力者	長尾 雅悦	国立病院機構北海道医療センター小児科	医長
	野口 篤子	秋田大学医学部附属病院小児科	助教
	大浦 敏博	仙台市立病院	医長
	坂本 修	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	准教授
	村山 圭	千葉こども病院代謝科	医長
	春名 英典	順天堂大学小児科	助教
	安達 昌功	神奈川県立こども医療センター	医長
	田久保憲行	東北大学大学院医学系研究科小児医学講座	助教
	新家 敏弘	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
	重松 陽介	福井大学医学部看護学科	教授
	依藤 亨	大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌科	部長
	酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	講師
	田中あけみ	大阪市立大学医学部附属病院小児科・新生児科	准教授
	竹島 泰弘	神戸大学大学院医学研究科・医学部	教授
	古城真秀子	国立病院機構岡山医療センター	医長
	大野 耕策	鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科	科長
	長谷川有紀	鳥取大学医学部小児科	講師
	佐倉 伸夫	広島大学病院小児科	医師
	津村 弥来	広島大学大学院小児科学大学院生	医師
	原 圭一	広島大学大学院小児科学大学院生	医師
	岡田 賢	東北大学加齢医学研究所加齢医学研究拠点	助教
	阪本 靖介	国立成育医療センター	講師
	福田 晃也	国立成育医療センター	医員
	金澤 寛之	国立成育医療センター	医員
	植田 昭仁	ひいらぎこどもクリニック	医師
	横井 暁子	兵庫県立こども病院	医長
	井原 健二	九州大学病院 総合周産期母子医療センター	准教授
	澤田 浩武	宮崎大学医学部小児科	医長
	城戸 淳	熊本大学大学院小児科学大学院生	医師
	田崎 隆二	化血研臨研センター	室長
畑 郁江	福井大学医学部附属病院小児科	助教	
事務局	清田ゆかり	熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 Tel: 096-373-5188 Fax: 096-366-3471 E-Mail: ykiyota@kumamoto-u.ac.jp	秘書

