

分担研究課題：シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

## シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）：重症例の検討

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師、仙台市立病院）

### 研究要旨

乳児期に生体肝移植を行った重症 NICCD の臨床経過をまとめた。3 症例とも新生児スクリーニングは正常であった。症例 1, 2 は精密検査時期が遅く、月齢はそれぞれ 7 か月、9 か月であった。入院時の肝機能は著しく低下しており、その後急速に肝不全へと進行した。症例 3 はサイトメガロウイルス感染も合併しており、早期（6 か月）の肝移植が必要であった。NICCD の重症化を防ぐためには早期治療介入が有効であると考えられる。

### 研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）

### A. 研究目的

シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（以下 NICCD）の多くは 1 歳までに肝機能、胆汁うっ滞は改善し、予後良好な疾患であると考えられていた。しかし、一部に 1 歳までに肝不全に進行し、生体肝移植を施行された症例が報告されている。今回、重症化の要因を探るべく、報告のあった 3 症例についてその特徴・経過をまとめた。

### B. 研究方法

文献検索により、肝不全に陥った NICCD 症例を収集し、その特徴をまとめた。  
（倫理面への配慮）該当なし。

### C. 研究結果

報告のあった 3 症例の周産歴、主訴を表 1 にまとめた。次に精密検査のために入院した時期の生化学的検査データを表 2 に、アミノ酸分析結果を表 3 にまとめた。最後に治療内容、臨床診断を表 4 に示した。

周産歴は症例 3 が低出生体重であったこと以外、特記すべきことなし。新生児マススクリーニング

（NBS）は全例正常であった。症例 1 は生後 1 か月より体重増加不良、2 か月に黄疸、肝障害を指摘され、改善しないため 7 か月に入院となった。症例 2 は 1 か月以降体重増加が著しく、9 か月時に体重 11.2kg、腹部膨満、黄疸を指摘され入院。症例 3 は 3 か月に黄疸を指摘され、胆道閉鎖疑いで入院となっている。

生化学的検査では 3 症例とも胆汁うっ滞、肝障害、低血糖、凝固能低下、AFP 上昇が認められ、尿中有機酸分析ではチロシン代謝産物の p-ヒドロキシフェニル乳酸等が著増していた。症例 1, 2 では遺伝性チロジン血症 1 型に特異的なサクシニルアセトンが測定されたが、増加は認めなかった。

入院後、3 症例とも肝不全に進行し、アミノ酸・尿有機酸分析よりチロジン血症と診断され、それぞれ 10 か月、12 か月、6 か月で生体肝移植が施行された。肝組織所見は肝硬変、線維化、脂肪変性、胆汁うっ滞が特徴であった。

### D. 考察

NICCD75 例の臨床像のまとめでは、40%が NBS 陽性を契機に 1 か月以内に受診し、胆汁うっ滞、肝障害が明らかとなり、最終的にシトリン欠損症と診断されている。一方、残り 60%の NBS 正常例は、生後 2~5 か月の間に黄疸、灰白色便、体

重増加不良を主訴に受診することがほとんどである。すなわち、NICCD の臨床型は新生児期早期より発症し、NBS が陽性となる新生児型と乳児期以降に発症し、黄疸、体重増加不良などを主訴に受診する乳児型および未発症型の 3 型に大別されると考えられる。今回生体肝移植に至った重症例はいずれも NBS は正常であったことは興味深い。新生児型は早期に受診し肝障害、胆汁うっ滞に気付かれ、治療介入がなされるため重症化しない可能性がある。症例 1, 2 が精密検査になったのはそれぞれ 7 か月、9 ヶ月と遅く、この間に肝硬変に進行したものと考えられる。症例 3 は 4 か月で肝不全に陥っており、他の 2 症例と比べ進行が急速であった。その理由としてサイトメガロウイルス感染症の影響は否定できない。また、急変時に全身管理目的に中心静脈ラインが使用されているが、高濃度ブドウ糖投与による影響については検討されていない。

3 症例の生体肝移植時の臨床診断名はチロジン血症であった。何れの症例も血中チロジンの軽度～中等度の上昇、チロジン代謝産物の尿 p-ヒドロキシフェニル乳酸、p-ヒドロキシフェニルピルピンの増加が認められていた。しかし、症例 1, 2 で測定したサクシニルアセトン陰性であり、チロジン血症型であった可能性は低い。肝障害による二次的変化と考えられる。

#### E. 結論

NICCD の重症化を防ぐためには早期治療介入が有効である。新生児期～乳児期の原因不明の胆汁うっ滞症、肝障害に遭遇した場合は、NICCD を念頭に入れ、鑑別診断を行うべきである。

#### [参考文献]

- Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD).

J Inherit Metab Dis. 30:139-144, 2007

- Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). J Hum Genet. 47:333-341, 2002
- Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. Mol Genet Metab. 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症 1 例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8 例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. Eur J Pediatr. 161:609-613, 2002
- 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の 1 例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

大浦敏博・シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2). 小児科診療 77 巻、増刊号・小児の治療指針: 519-521 頁、2014 年

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 遺伝子型、周産歴、初診時年齢

Case (YOB)	Case 1 (1998)	Case 2 (1998)	Case 3 (2000)
遺伝子型	I/II	II/XIX	I/II
周産歴	39 週、3114g	41 週、3150g	38 週、2530g
NBS	<b>正常</b>	<b>正常</b>	<b>正常</b>
初診時年齢	2 か月	9 か月	3 か月
主訴	体重増加不良 黄疸、肝障害	黄疸、肝脾腫 腹部膨満	黄疸 胆道閉鎖疑い
入院時月齢 現症	7 か月 黄疸、肝脾腫 肝 2.5、脾 5 cm	9 か月 黄疸、肝脾腫 肝 5、脾 3 cm	4 か月 黄疸、肝脾腫 浮腫、腹水

YOB, Year of Birth; NBS, 新生児マススクリーニング

I, c.851delGTAT; II, c.1018+1G>A, XIX, g.IVS16ins3kb

表 2 : 精査時の生化学的検査所見

Case (age)	Case 1 (7M)	Case 2 (9M)	Case 3 (4M)
T. Bil (mg/dl)	5.9	6.45	10.6
D. Bil (mg/dl)	3.2	4.39	4.8
AST (IU/l)	191	227	94
ALT (IU/l)	78	69	20
□-GTP (IU/l)	292	78	129
TP (g/dl)	6.0	7.9	5.4
TBA (nmol/ml)	88.3	156	370
FBS (mg/dl)	21	32	
PT (%)	28.6	24	29
APTT (sec)	68.5	54.1	71
AFP (ng/ml)	207,000	65880	49097
U-PHPLA	++	++	++
U-SA	陰性	陰性	ND
その他			CMV (+)

U-PHPLA, 尿中 p-ヒドロキシフェニル乳酸

U-SA, 尿中サクシニルアセトン; CMV, サイトメガロウイルス

表 3 : 精査時の血中アミノ酸分析 ( mg/dl )

Case (age)	Case 1 (7M)	Case 2 (9M)	Case 3 (4M)	Ref
Threonine	3.5	4.17	11.3	0.78~1.82
Serine	1.47	-	5.71	1.14~2.18
Citrulline	1.52	8.09	19.0	0.09~0.65
Methionine	3.67	14.9	2.60	0.20~0.48
Tyrosine	3.31	9.78	6.70	0.62~1.70
Phenylalanine	0.93	4.08	1.69	0.69~1.85
Lysine	2.85	10.1	-	1.49~2.97
Arginine	2.06	5.99	7.79	0.49~1.72

表 4 : 治療内容、最終臨床診断

	Case 1	Case 2	Case 3
治療内容	Phe/Tyr 除去粉乳 MCT ミルク FFP 赤血球濃厚液輸血 生体肝移植 ( 10M )	Phe/Tyr 除去粉乳 ニチシノン 生体肝移植 ( 12M )	FFP, Ganciclovir GI 療法、PE, IVH Phe/Tyr 除去粉乳 ヘパン ED <sup>®</sup> 生体肝移植 ( 6M )
臨床診断	<b>チロジン血症</b>	<b>チロジン血症</b>	<b>チロジン血症</b>

MCT, 中鎖脂肪酸 ; FFP, 新鮮凍結血漿 ; GI, グルカゴン - インスリン  
PE, 血漿交換 ; IVH, 経静脈的高カロリー輸液

分担研究課題：シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

## 成人型シトルリン血症(CTLN2)の臨床像と治療戦略

### 研究要旨

1990年以降、信州大学に入院加療歴のある成人型シトルリン血症(CTLN2)患者36名(男性22名;女性14名)の臨床像と治療成績について検討した。脳症初発年齢は平均 $40.1\pm 14.5$ 歳で、最少年齢11歳から最高年齢が73歳であった。治療に関しては、16名の患者にこれまで肝移植を施行してきた。1例、移植後15年以上経過後に、*de novo*肝炎から肝硬変となり死亡したが、他は術後経過良好である。また15名の成人患者に対して、低炭水化物制限食と経口ピルビン酸を投与し、9名(60%)で、脳症の発作頻度軽減などの有効性を観察し得た。重篤な副作用もなく、炭水化物制限食と経口ピルビン酸投与は、まず試みられる治療法と考えられる。

### 研究協力者

矢崎正英(信州大学バイオメディカル研究所・准教授)

#### A. 研究目的

成人型シトルリン血症(CTLN2)は、シトリン欠損症患者の臨床病型で最重症型であり、以前は多くの患者が、脳症の悪化から死亡していた。今回自験例CTLN2患者の臨床像の検討と治療経験から、内科的治療法、特に低炭水化物食と経口ピルビン酸ナトリウム療法の有効性について検討した。

#### B. 研究方法

1990年以降、信州大学に入院加療歴のあるCTLN2患者36名(男性22名;女性14名)の臨床像と治療成果について後方的に検討した。またCTLN2患者15名(男性9名;女性6名)に対し、炭水化物制限食(炭水化物熱量比40-45%)と経口ピルビン酸(平均 $7.65\pm 3.45\text{g/day}$ ;  $4-15\text{g/day}$ )の投与を行い、臨床経過の観察から、治療法の有効性を検討した。

#### (倫理面への配慮)

成人型シトルリン血症患者に対する経口ピルビン酸投与に関しては、信州大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者には十分なインフォームドコンセントを行い投与している。

#### C. 研究結果

自験例患者36名の臨床像では、脳症初発年齢は平均 $40.1\pm 14.5$ 歳で、11歳から最高年齢が73歳であった。発症誘因が比較的明らかな患者は、4名(手術1名、飲酒1名、腎不全食2名)であった。33名に飲酒や糖質を嫌う食嗜好が認められたが、73歳発症の患者では、飲酒も可能であり、特異な食癖は顕著ではなかった。脳症以外の臨床像としては、全例で脂肪肝を認め、7例(21%)で脳症発症以前に膵炎の罹患歴が認められた。2例(6%)に肝臓癌、1例で十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を合併していた。また2例で多発のう胞腎、1例で巣状系球体硬化症による慢性腎不全を併発していた。1名(11歳)で神経性食思不振症・成長障害を合併した。

治療に関しては、16名の患者にこれまで肝移植を施行してきた。1例、移植後15年以上経過後に、*de novo*肝炎から肝硬変となり死亡したが、他は術後経過良好である。

成人患者15名のピルビン酸投与例において、最長で6年経過観察を行った。投与前後の肝性昏睡度(1-5度:犬山分類1981年)の比較では、投与前の平均昏睡度が $3.87\pm 0.64$ 度であったが、治療開始後は $2.07\pm 1.75$ 度と有意に改善した( $P<0.01$ )。9名の患者(60%)で、有効性(最重症昏睡度の低下、脳症発作頻度の低下、脳波所見の改善など)が認められた。このうち、6名では(40%)、脳症発作をほとんど起こさなくなっている。しかしながら、15例中6名については、投与後も発作を繰り返

返しており、3名については肝移植を施行した。2名については、慢性腎不全患者であった。

血液検査では、血漿アンモニア値は、治療前の平均が  $245.5 \pm 90 \mu\text{g/dl}$  で、治療後の平均値が  $125.7 \pm 133.2 \mu\text{g/dl}$  と有意に低下したが ( $p < 0.01$ )、血漿シトルリン値、Fisher比などは有意に低下しなかった (表1)。

ピルビン酸投与が有効であった2名と、肝移植施行3名のピルビン酸投与前に施行した肝生検組織を用いて、尿素回路酵素であるASSの免疫染色を施行した所、有効例では門脈域周辺にASSの発現が比較的保たれていたが、非有効例では、2例でほとんど発現がなく、1例でも発現が弱かった。

本治療による副作用に関しては、全例で重篤な副作用は、今のところ認められていない。

#### D. 考察

本症の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に、肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症を併発する。高齢発症患者では、本症に特異な食癖は目立たず、また飲酒も可能であり、高齢発症の肝性脳症患者には、本症の可能性についても注意が必要である。

血液検査上では、血漿シトルリン値は、有意に低下しなかったが、血漿アンモニアの低下や肝性昏睡度は、食事療法とピルビン酸投与により有意に低下・改善した。約60%の患者で、有効性が認められたが、6名では、脳症発作を繰り返しており、3名で肝移植を施行した。また2名では慢性腎不全患者であった。以上の結果から、低炭水化物食と経口ピルビン酸投与は、多くの患者に有効で、脳症の発作消失も期待できるが、残存肝ASSの極めて低い患者や、腎不全患者に有効性が劣る可能性が示された。

#### E. 結論

本症の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に、肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症を併発する。

約60%の患者にピルビン酸の有効性が認められた。重篤な副作用もなく、炭水化物制限食と経口ピルビン酸投与は、まず試みられる治療法と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Komatsu M, Kimura T, Yazaki M, Tanaka N, 他11名. [Steatogenesis in adult-onset type II citrullinemia is associated with down-regulation of PPAR \$\alpha\$](#) . Biochim Biophys Acta. 2014;1852:473-481.
- 2) Kyo M, Mii H, Takekita Y, Tokuhara D, Yazaki M, 他3名. [A case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for long times](#). Psychiatry Clin Neurosci. 2014 doi: 10.1111/pcn.12253. (Epub ahead of print)

##### 2. 学会発表

- 1) 矢崎正英、池田修一：成人型シトルリン血症患者の内科的治療戦略：低炭水化物食と経口ピルビン酸の有効性。第55回日本神経学会総会、福岡、5月、2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

	投与前	投与後	有意差
最重症昏睡度	$3.87 \pm 0.64$	$2.07 \pm 1.75$	$p < 0.01$
血漿アンモニア ( $\mu\text{g/dL}$ )	$245.5 \pm 90$	$125.7 \pm 133.2$	$P < 0.01$
血漿シトルリン ( $\text{nmol/mL}$ )	$639.3 \pm 513.9$	$454.3 \pm 325.8$	NS
血漿Fischer比	$2.63 \pm 1.68$	$2.28 \pm 0.58$	NS

表1：ピルビン酸投与前後の平均肝性昏睡度 (犬山分類)・血液検査結果

