

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

肝細胞癌を併発した成人型シトルリン症の検討

分担研究者：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

肝細胞癌を併発した 71 歳の成人型シトルリン症 (CTLN2) を報告した。初回発作を乗り切った後、食事療法、薬物療法で症状再燃なく、経過良好であったが、経過フォロー中に肝腫瘍を指摘された。術後は再発や転移なく経過している。CTLN2 では原疾患の再燃以外にも膵炎・脂肪肝・肝腫瘍等の発症も念頭におき、フォローする必要がある。

研究協力者氏名

和田陽一、市野井那津子

(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

坂本修(同 准教授) 呉繁夫(同 教授)

小暮高之

(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分

野 助教)

A．研究目的

肝細胞癌を合併した成人型シトルリン血症 (CTLN2) の症例を詳細に検討し、長期予後の改善に資するフォローアップ体制を構築する。

B．研究方法

患者様の診療録の後方視的解析を行う。

(倫理面への配慮)

個人情報の保護に十分留意しながら研究を実施する。結果を公表する場合は個人名が特定されない形で実施する。

C．研究結果

【症例】71歳男性。

家族歴：両親はいとこ婚、9人兄弟の3番目である。

生活歴：農業に従事している。喫煙20本/

日。アルコール類は飲めない、甘いものは好まない。大豆製品、ピーナッツ、牛乳を好む。

既往歴：68歳で高アンモニア血症を伴う異常行動を発症し、*SLC25A13*遺伝子解析でG531Dのホモ接合体であったため成人型シトルリン血症(CTLN2)と診断された。低炭水化物食、アルギニンおよびピルビン酸ナトリウムの内服で症状再燃なく、コントロールは良好であった。

現病歴：CTLN2として東北大学病院消化器内科・小児科で定期フォローされていた。X年11月にフォローアップの腹部超音波検査で肝S7の腫瘍を指摘され、腹部CTおよびMRIで肝細胞癌が疑われた。AFP・PIVKA・HBs抗原・HCV抗体などは陰性だった。X+1年1月に肝部分切除を施行され、肉眼所見で肝は明らかな脂肪肝を呈していた。病理では中～高分化型肝細胞癌で、T2N0M0 / stage (Cur A2)だった。高アンモニア血症などなく、術後経過は良好だった。2か月後に術後イレウスによる敗血症性ショックとなり、抗菌薬やイレウス解除術などで加療されて軽快したが、術直後にアンモニアは最大371 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に上昇した。X+1年6月

にフォローアップの腹部MRIで肝癌の再発が疑われた。7月に肝部分切除を施行され、離断面の再発であった。病理では高分化型肝細胞癌で、T1N0M0/stage だった。高アンモニア血症などなく術後は経過良好だった。その後は再発や転移なく経過している。

D．考察

CTLN2はシトリン欠損症のうち成人期の病型で、致死性の脳症を起こす可能性がある。近年長期生存例の報告が散見されており、晩期合併症について注目されている。矢崎らは36例のCTLN2を報告している。それによると脳症以外の臨床像として、全例で脂肪肝を認め、7例で脳症発症前に膵炎の罹患歴があった。2例に肝癌、1例に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例で多発嚢胞腎、1例で巣状糸球体硬化症による慢性腎臓病を併発していた。

この様にCTLN2の臨床像は多彩であり、脳症以外にも膵炎・脂肪肝・肝癌の発症も念頭におき、フォローする必要がある。また原因不明の脳症・膵炎などの患者に本疾患が含まれている可能性があるが、診断にはアミノ酸分析や遺伝子検査などの特殊検査が必要となるため、鑑別疾患に挙げることが肝要である。

E．結論

68才でCTLN2を発症、71歳で肝細胞癌を合併した症例について検討した。治療法の開発により長期生存例が増えており、晩期合併症に注意する必要がある。膵炎、脂肪肝、肝腫瘍などが報告されており、フォローに際しては定期的に腹部エコー検査及びCT、MRI検査を実施することが望ましい。

F．研究発表

1. 論文発表

- 大浦敏博、坂本 修、岡野善行．シトリン欠損症．小児科診療 第79巻 6号 805-811頁、2016年

2. 学会発表

- 大浦敏博．アンパンが嫌いなのは訳がある！我が国で発見された、特異な食癖をもつ遺伝性疾患～シトリン欠損症～．日本先天異常学会教育講演 2016年7月31日 姫路