

分担研究課題名：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

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

NICCD の重症化を防ぐためには、早期の診断と治療介入が重要である。新生児期～乳児期の原因不明の体重増加不良、黄疸、胆汁うっ滞、肝障害を認める患児に遭遇した場合はシトリン欠損症も念頭に入れ、鑑別を進めなくてはならない。代償期のシトリン欠損症の診断は困難であるが、診断することは CTLN2 発症予防に不可欠である。原因不明の低血糖、成長障害、特異な食癖をもつ小児例に対してはシトリン欠損症も鑑別に入れ検査する必要がある。

CTLN2 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、神経性食思不振症等を併発する可能性がある。ピルビン酸は約 60% の患者に有効であり、炭水化物制限食と経口ピルビン酸投与は、まず試みるべき治療法と思われる。

研究協力者氏名

和田陽一、市野井那津子、菊池敦生
(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)
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

シトリン欠損症(以下本症)は、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(以下 NICCD)および成人発症 II 型シトルリン血症(以下 CTLN2)の病型を示し、それら 2 つの病型の間は適応・代償期(以下代償期)として見かけ上健康に過ごすとされている(図 1 参照)。NICCD は予後良好な疾患と考えられているが、一部に肝不全に進行した症例も報告されている。

本研究では NICCD の重症化をきたす要因および代償期における臨床像の検討を行うことで NICCD の重症化およびシトリン欠損症の早期診断に資することを目的とした。さらに CTLN2 については、その臨床像を明らかにし、有効な治療

法を開発することを目的とした。

B．研究方法

NICCD 症例は重症例の文献検索および 2009 年 10 月～2015 年 8 月までに東北大学病院小児科で遺伝子診断された 18 症例の検査依頼書に記載された所見に基づいて評価した。CTLN2 症例は 1990 年以降、信州大学病院に入院した患者 36 名の臨床像と治療成績について後方視的に検討した。(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部および信州大学医学部倫理委員会の承認を受け、書面でのインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C．研究結果

1．NICCD の重症例の検討

乳児期に生体肝移植を行った重症例 3 例の検討では全例新生児マススクリーニング(NBS)が正常であり、生後 2 か月以降に体重増加不良や黄疸を主訴として受診し、重篤な肝障害が明らかとなっている。生化学的検査では胆汁うっ滞、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。入

院後、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が疑われ、生後6か月、10か月、12か月で生体肝移植が施行されていた。

2. シトリン欠損症の代償期における臨床症状の検討

代償期患児の主訴で最も多いのは低血糖発作で、18例中7例に認めた。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。無症候性の低血糖も4例に認めた。その他、成長障害、食癖、家族内検索などを契機に医療機関を受診していた。本症に特徴的な食癖は18例中15例に認めた。

3. CTLN2の臨床像と治療法の開発

患者36名の臨床像では、脳症初発年齢は平均 40.1 ± 14.5 歳で、11歳から最高齢が73歳であった。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。

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。死亡例は1例で、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年経過観察を行い、その内9名の患者(60%)で有効性が認められた。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 ± 0.64 度であったが、治療開始後は 2.07 ± 1.75 度と有意に改善した($P < 0.01$)。

D. 考察

1. NICCDの重症例の検討

NICCDと診断された患児の約40%はNBS陽性を契機に生後2週間前後に精密検査機関を受診している。残り60%はNBSが正常であり、何らかの臨床症状(体重増加不良、黄疸など)出現後の生後2~5か月時に受診することが多い。今回検討した重症例は全員NBSが陰性であり、初診時年齢が2か月以降になっていた。治療介入の遅れが重症化の要因であることが示唆された。

2. シトリン欠損症の代償期における臨床症状の検討

代償期に入るとNICCDの症状は改善して

り、本症の確定診断は困難であることが多い。しかし、CTLN2の発症前にシトリン欠損症の診断をつけることは、発症予防の観点からも重要である。今回の検討では代償期の医療機関受診の契機としては低血糖が最多であり、その他体重増加不良や低身長などの成長障害も認められた。低出生体重、特異的な食癖に加え、成長障害、低血糖や高脂血症、肝障害などを認めた場合には本症も鑑別に挙げることが重要であると考えられた。

3. CTLN2の臨床像と治療法の開発

CTLN2は繰り返す脳症様症状や高アンモニア血症が特徴的である。しかし、臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前にも肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症などを高頻度で合併していた。低炭水化物食事療法とピルビン酸投与は約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名は慢性腎不全患者を併発していた。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、残存肝アルギニノコハク酸合成酵素活性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

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。低血糖発作や成長障害の鑑別においては本症も疑い、周産歴や食癖、肝障害、遷延性黄疸の有無などに重点を置いた問診がシトリン欠損症の早期診断に非常に有用であると考えられた。

CTLN2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場合がある。約60%の患者にピルビン酸が有効であり、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。

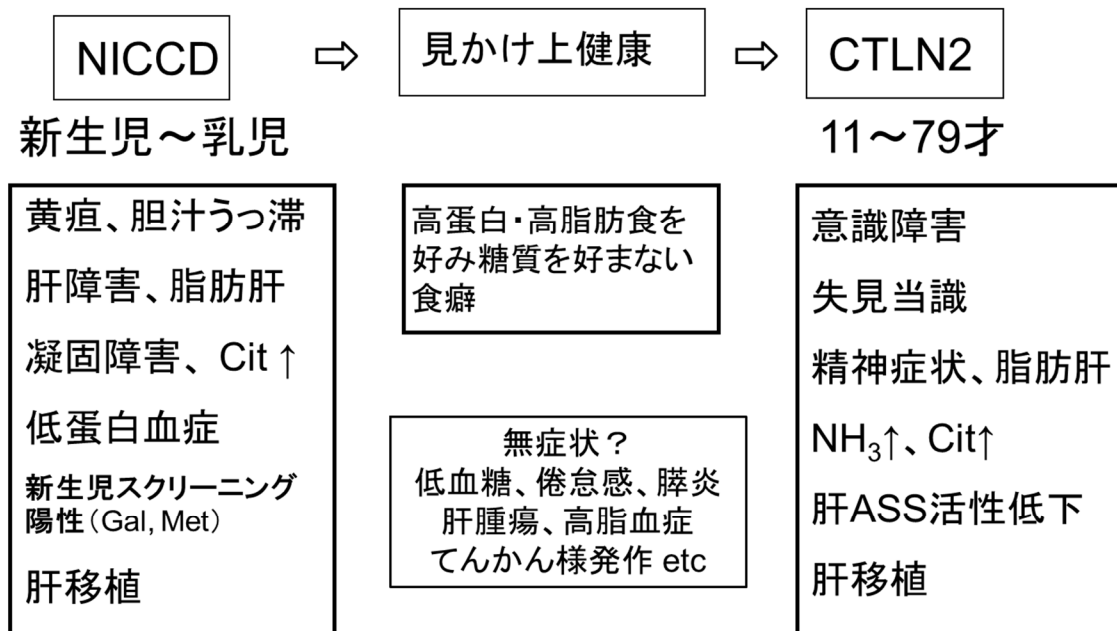
F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) 大浦敏博 . シトリン欠損症 . 水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針 第 16 版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月
 - 3) 大浦敏博、岡野善行、坂本修 . シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点 . 特殊ミルク情報 第 51 号 : 6-11 頁、2015
 - 4) 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
- 3) 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
2. 学会発表
- 1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、呉繁夫、大浦敏博 . 代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討 . 第 220 回日本小児科学会宮城地方会 2015 年 11 月 8 日 仙台
 - 2) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 . 代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討 . 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年 11 月 12 日 大阪

図 : Citrin欠損症の適応・代償と代償不全



NICCD: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.

CTLN2: Adult-onset type 2 citrullinemia.

ASS: アルギニノコハク酸合成酵素