

疾患名：高チロシン血症 1 型

担当者：坂本 理恵子

[疾患概要]

高チロシン血症 I 型 (Tyrosinemia type I; TYR-1) はチロシンの代謝経路の最終酵素であるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH: EC 3.7.1.2) が欠損することで発症する<sup>(1,2)</sup>。代謝が阻害されることにより毒性のある中間代謝産物であるフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトンの体内濃度が上昇し、肝障害、腎尿細管障害などを引き起こす<sup>(3)</sup> (図 1)。またサクシニルアセトンがポルフォビリノゲン (PBG) 合成酵素の活性を阻害し、ポルフィリン症に類似した症状を呈することもある (図 1)。全 TYR-1 の 80% は肝不全の徴候が生後数週から数ヶ月で生じ、その多くが生後 2-8 ヶ月で肝不全のため死亡する。2 ヶ月以前で発症した症例の 1 年死亡率は 60% とされている<sup>(4)</sup>。また、生存例でも、2 歳以降までには肝硬変を呈し、さらに肝細胞癌を合併する場合もある。Weinberg らは 2 歳以上での肝細胞癌の合併率は 37% であると報告している<sup>(5)</sup>。ニチシノン [2- (2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl) -1,3-cyclohexanedione: NTBC] が治療薬として保険収載され、使用可能となった (詳細は別途記載)。NTBC 投与中でも肝細胞癌を発症することもあるため、腫瘍マーカーである  $\alpha$  フェトプロテイン (AFP) や肝酵素などの血液検査、腹部 MR I などの画像検査を定期的に行う必要がある<sup>(6)</sup>。

代謝経路

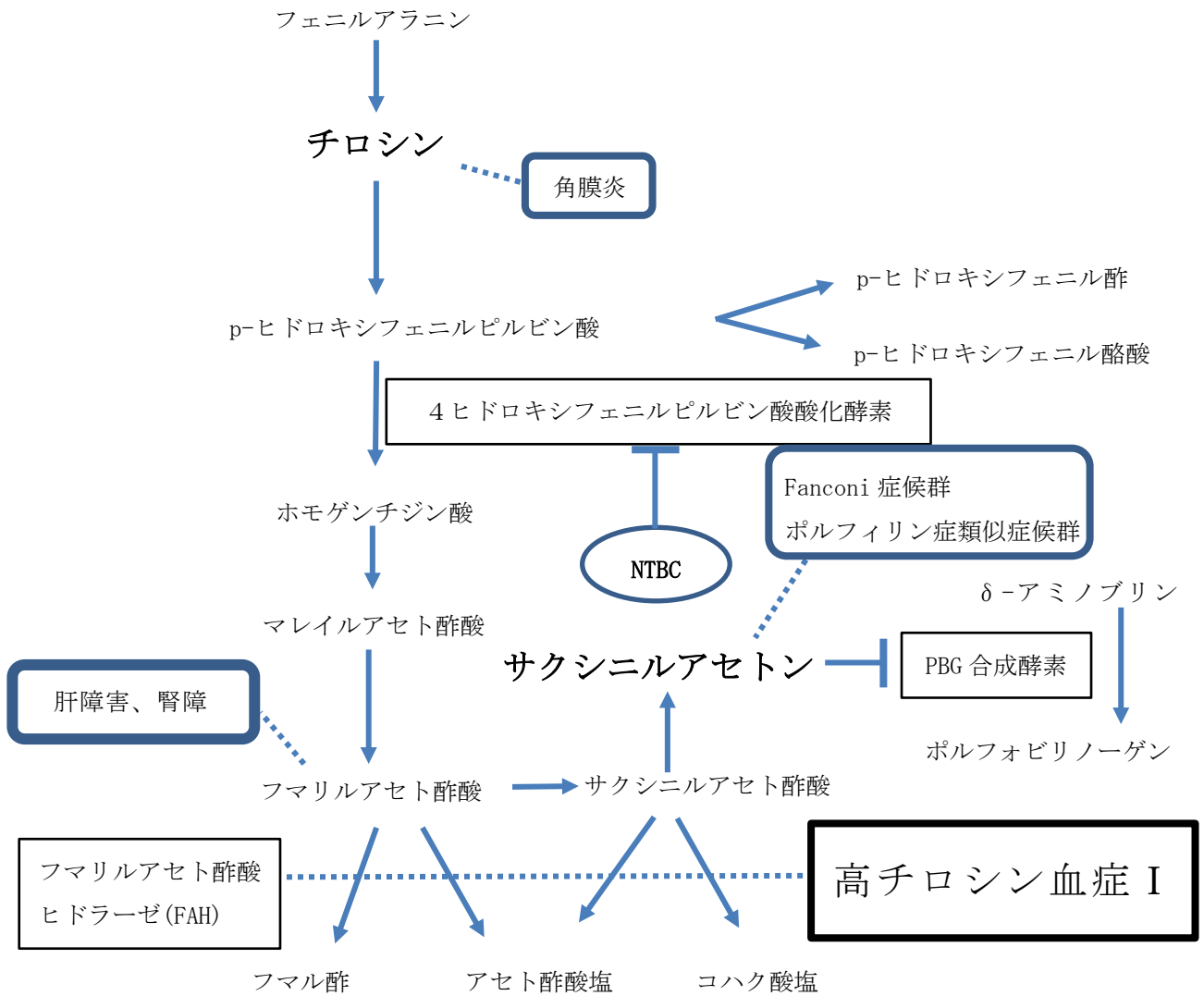


図1 チロシン分解経路と代謝障害シエーマ<sup>(8)</sup>

[疫学]

常染色体劣性の遺伝形式をとり、15番染色体長腕(15q23-q25)上に原因遺伝子である *FAH* が存在する。世界における頻度は10万～12万人に1人と推定されている<sup>(7)</sup>。200万人を対象とした新生児マススクリーニングの試験研究では見つからず、わが国における頻度はさらに低いと考えられている。

本邦での症例はこれまでに 6 例認められている<sup>(8)</sup>。1 例目は 1957 年に報告されたが、これは世界で第 1 例目でもある。2、3 例目は同胞例で一例は肝移植を施行され、もう一例は NTBC 投与後に肝移植を施行されている<sup>(9)</sup>。4 例目は NTBC で治療後に肝移植を施行された。5 例目は NTBC で治療継続中である<sup>(10)</sup>。これら 5 例は亜急性型であり酵素の活性がある程度残っていたことが想像された。6 例目は新生児期に劇症肝炎に至った症例で、血液透析と NTBC 投与開始後に肝移植を施行された。

#### [診断の基準]

##### 1. 臨床病型

① 急性型、②亜急性型、③慢性型の 3 つの病型がある<sup>(11,12)</sup>。

① 急性型：生後数か月以内で発症する。肝障害は肝硬変へ進展し、肝結節や肝腫瘍を生じる。触診上、肝臓は硬く触れる。肝不全による低血糖や高インスリン血症を認める。発育不良、下痢、嘔吐なども見られる。最重症の症例では 0-2 ヶ月で肝不全を発症する。無治療であれば生後 2~3 ヶ月で死亡する。

② 亜急性型：生後数ヶ月から 1 歳程度で肝障害を発症する。発症時期が早いほど重症度が高い。主な特徴は凝固能異常と成長障害 (failure to thrive)、肝脾腫、くる病である。

③ 慢性型：1 歳以上で発症する。肝障害が主な症状であるが、腎障害を合併することもある。時に心筋症、神経障害を合併する。肝障害の進行は緩やかであるが、診断時には肝硬変をすでに認めている症例が多い。

##### 2. 主要症状および臨床所見

臨床像では進行する肝障害と腎尿細管障害、末梢神経障害が特徴である。臨床症状の重症度は酵素障害の重症度、すなわち遺伝子変異と関連している<sup>(12)</sup>。

##### ① 肝障害

最も重篤な障害を受ける臓器である。凝固能異常による出血、低アルブミン血症による浮腫、腹水を認めることが多く、黄疸、肝酵素の上昇は軽度なことが多い。肝障害は肝硬変へ進展し、肝結節や肝腫瘍を生じる。触診上、肝臓は硬く触れる。進行すれば肝不全による低血糖や高インスリン血症を認め

る。

## ② 腎障害

Fanconi 症候群としてみられる尿細管障害が特徴的である。重症度は様々である。典型例ではアミノ酸尿、糖尿、リン酸塩尿と尿細管アシドーシスを認めるがすべてを認めるとは限らない。低リン血症性くる病やビタミンD抵抗性くる病へと進展し、これは重症となりえる。腎障害は腎石灰沈着症、糸球体硬化症、慢性腎不全へと進行する。腎障害は有意な所見であるが、常に肝障害を伴って存在している。

## ③ 末梢神経

最も特徴的な神経障害はポルフィリン症様の症状である。感染、ストレス等を契機に引き起こされる。これはサクシニルアセトンがPBG合成酵素を阻害する結果、 $\delta$ -アミノレブリン酸が蓄積するため生じるとされている。遺伝性疾患である急性間欠性ポルフィリン血症と同様の症状を認める。発作はときに重篤で、急性腹症のような腹部手術を考慮されるほどの強い腹痛や、血圧上昇のような自律神経症状を認め、neurologic crises と呼ばれている。消化器症状としては他に、吐き気、嘔吐、重度の便秘、まれに下痢を認める。精神症状として、易刺激性、不穏、不眠症、興奮、疲労、抑うつなどもみられる。上行性の運動神経障害が急速に進行し、人工呼吸が必要となる症例もしばしば認める。

## 3. 参考となる検査所見

肝障害：血清トランスアミナーゼの上昇、凝固因子の合成低下による凝固能異常。

腎尿細管機能障害：低リン酸血症、糖尿、蛋白尿。

血清AFPの著明な増加。

血中アミノ酸分析：チロシン、メチオニン、セリン、スレオニンなどの上昇。

尿中アミノ酸分析：チロシン、 $\delta$ アミノレブリン酸の排泄増加。

画像診断：腹部エコー、腹部CT、腹部MRIにて肝腫大、肝硬変や脂肪肝、結節病変等を認める。

肝生検：著明な肝構築の乱れ、さまざまな異常形態を呈する肝細胞、脂肪肝など。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 尿中有機酸分析\*

チロシン代謝産物（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。

サクシニルアセトンの増加。

② 遺伝子解析\*\*

FAH遺伝子の両アレルに病原性変異を同定する。

③ 酵素診断\*\*

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。(2018年現在、日本で実施している施設はない)

④ 血中サクシニルアセトン測定\*\*

血中サクシニルアセトン>10 nmol/mL をカットオフ値とする。

5. 鑑別診断(フローチャート参照)

先天代謝異常症：高チロシン血症Ⅱ型、Ⅲ型、ホーキンシン尿症

その他：肝硬変、劇症肝炎、糖尿病

6. 診断基準<sup>(13)</sup>

1) タンデムマス検査\*

チロシン>200  $\mu$ mol/L

2) 血漿アミノ酸分析\*

チロシン>200  $\mu$ mol/L (3.6mg/dL) であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

3) 尿中有機酸分析\*

サクシニルアセトンの上昇を認める

上記の 1) ~3) を全て満たすものを TYR-1 と確定診断する。ただし、発症時点でチロシン値が上記のカットオフ値以上になっていない症例も実際にはあるため、臨床症状からチロシン血症を疑った場合は血中のチロシン値が低くても尿中有機酸分析を速やかに提出し、サクシニルアセトンの上昇があれば確定診断例として (に準じて) 対応する。

新生児マススクリーニングで疑われた場合

一部地域ではチロシン高値を指標として新生児マススクリーニングの対象とされているが、多くは対象疾患となっていない。新生児マススクリーニング施行時に、血中チロシン値が高値になることは稀であるため、無症状の時点では見逃されやすい。しかし、早期の NTBC 投与とチロシン制限による治療という内科的管

理が選択できるようになったため新生児マススクリーニングによる早期発見は重要性を増してくることが予想される<sup>(14-16)</sup>。感度、特異度からは、血中チロシン値の計測よりも尿中サクシニルアセトンの計測がよりよい検査法である。この方法によって症状が出現していない症例に対しても治療が可能となる。

1. 確定診断：新生児マススクリーニングで血中チロシンが高値であった場合、血漿アミノ酸分析および尿中有機酸分析にて確定診断を行う。
2. 診断確定までの対応：初診時に無症状であっても、血液検査項目で凝固能異常や低アルブミン血症、黄疸、トランスアミナーゼの上昇があれば、入院管理にて検査を進めていく。フェニルアラニン・チロシン除去粉乳（雪印 S-1）を用いて栄養管理を行う。
3. 診断確定後の治療
  - ①薬物治療  
NTBC（オーファディン®）投与  
診断確定後は速やかに NTBC の投与を開始する。常に食事療法と併用する必要がある。
  - ② 食事療法  
前駆アミノ酸の負荷を軽減するため、母乳や一般育児用粉乳にフェニルアラニン・チロシン除去粉乳（雪印 S-1）を併用し、または低フェニルアラニン・低チロシン食によりタンパク摂取制限を行う。初期は週に 2, 3 回、血漿アミノ酸分析を行い、特殊ミルク量、食事量を調節する

#### 急性発作で発症した場合の診療

1. 確定診断  
重篤な肝障害を来した症例では TYR-1 を疑い、末梢血液像、一般生化学検査、凝固能検査、アンモニア測定に加え、血漿アミノ酸分析も行う。確定診断には尿中有機酸分析が必須であるため、尿を採取後、冷凍保存し、速やかに専門機関へ分析を依頼する。
2. 急性期の検査  
肝酵素、アンモニア、AFP、凝固能、腎機能検査、血ガス、血漿/尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、腹部エコー、（必要に応じて腹部造影 CT または MRI）
3. 急性期の治療方針
  - ① 状態の安定化（急性肝不全の場合）（推奨度 B）

(1) 気管挿管と人工換気（必要であれば）

(2) 静脈ルートの確保

② 血液浄化療法、血漿交換（推奨度 B）

急性肝不全で、著明な凝固能異常や高アンモニア血症を認めた場合は速やかに実施する。新生児～乳幼児では循環動態への影響を考慮し持続血液濾過透析が第一選択となる。肝移植を含めて実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。

③ NTBC 投与（推奨度 B）

診断が確定後、あるいは診断がついていなくても尿中 **チロシン** の排泄増加を認め、TYR-1 が強く疑われる場合は、適切な専門施設に検体を送付したのち速やかに NTBC 投与を開始する。1mg/kg/日を一日一回で投与する（半減期が 54 時間であるため）<sup>(17)</sup>。患者の状態によって量を増減するが、上限量は 2mg/kg/日である。NTBC を使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われることが多い。また、NTBC を使用した例でも肝臓がんの発生例では肝移植が行われる<sup>(12, 19)</sup>。

NTBC（オーファディン<sup>®</sup>）について<sup>(12, 18-22)</sup>

NTBC は、チロシンの分解に必要な 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る。本剤を投与することにより TYR-1 の肝腎障害の原因となるフマリルアセト酢酸（FAH の基質）の産生が抑制され治療効果を示す。しかしながら、チロシンの体内濃度を下げることができないので、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限を併用する必要がある。主な副作用として血漿中チロシン濃度の上昇による眼障害（角膜混濁、角膜症/角膜炎、眼痛、結膜炎など）を認めることがあるため、本剤による治療開始前には、眼の細隙灯顕微鏡検査を行うことが望ましい。また、顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症を認めることがあるため、定期的な検査を行う必要がある。長期予後については、まだ症例の蓄積は少ないが、NTBC 投与により血液中のチロシン濃度が上昇するため、原疾患と同様の神経障害（運動機能障害および言語障害）が認められるとの報告がある。

④ 食事療法（推奨度 B）

NTBC と低チロシン、低フェニルアラニン食の併用療法が第一選択である。

これにより症状がコントロール可能な場合は治療を継続する。肝障害の進行をできるだけ早く防止することが重要である。

## ⑤ 肝移植

急性肝不全に対して、上記治療でもコントロール困難である場合は、肝移植が選択される。

### 慢性期の管理<sup>(12, 23)</sup>

1. 食事療法：低チロシン、フェニルアラニン食を継続しなければならない。目標とされる血漿チロシンとフェニルアラニン濃度は明らかではないが、チロシンの上昇は髄液中のチロシン濃度にも関連することが報告されている。目標としては12歳ごろまでは血漿チロシン値を200-400 $\mu\text{mol/l}$ とする。眼の合併症はチロシンが800 $\mu\text{mol/l}$ を下回っている場合は稀である。

### 2. 薬物療法

NTBC内服の継続が必要である。NTBC内服によって血漿チロシン濃値上昇するため、血漿チロシン濃度を定期的に測定する必要がある。

腎尿細管機能障害による低リン血症性くる病に対しては、血清Ca、P、ALP、25-OHD、1, 25-OHD値を定期的に計測し、リンやビタミンD製剤による補充を検討する。

### 3. Sick day の対応

感染を契機に急性間欠性ポルフィリン症に似た症状が出現する恐れがある。消化器症状等に対しては対処療法が必要となる。カロリー摂取不足でも発症することがあるため、その場合はブドウ糖の点滴が有効である。

### 4. 移植医療

国内ではTYR-1を含む遺伝性高チロシン血症および疑い例による生体肝移植症例が日本肝移植研究会に2015年現在で13例登録されている<sup>(24)</sup>。

高チロシン血症における肝移植後のQOLは良好である。肝移植の適応は肝不全と腫瘍性病変である<sup>(25)</sup>。新生児や乳児発症で重篤な肝障害を認める症例のうち、内科的治療に反応しない場合は緊急での生体肝移植が選択される。肝移植を待つ間、血液透析、血漿交換などの浄化療法が必要になる場合もある。肝細胞癌の診断がつき、肝外病変を認めない場合、または肝細胞癌が疑われる場合は、早急



に肝移植チームによる移植適応の評価が必要である。

CQ：肝移植後に NTBC は必要か？

肝移植後に NTBC の使用が必要かどうかについては、明確な結論が得られていない。肝移植後に尿中サクシニルアセトン排泄が持続し、腎不全が進行した症例の報告があり、また一方で、尿中サクシニルアセトン排泄が持続し、少量の NTBC を継続することで腎障害を防いだ報告もある。

フォローアップ指針<sup>(12, 23)</sup>

### 1. 一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良をきたさないように注意する。

#### (1) 身長・体重測定

#### (2) 血液検査

検査間隔 初期は月一回

血漿アミノ酸分析、血清 AFP、末梢血液像、一般生化学検査、1, 25-OHD、尿生化学検査

肝逸脱酵素上昇の有無、腎機能障害の有無について評価する。AFP は治療の効果がでれば、治療開始後 1 年ほどで正常化するが個人差がある。AFP の減少が緩徐であったり正常化しない場合や軽度の上昇がみられる場合は、肝腫瘍の有無について画像検査により注意深く観察する。

#### (3) 尿中有機酸分析

必要に応じて行う

評価項目 サクシニルアセトン

### 2. 画像検査 腹部超音波検査、腹部MR I 検査、腹部C T 検査

腹部超音波検査は全症例に施行すべきである。マルチスライス CT は多断面再構成像の作成が可能で、空間分解能に優れているので肝臓の異常病変の描出が可能である。ただし、すでに悪性腫瘍のリスクがあるため被爆のデメリットを考慮する必要がある。腹部 MRI は結節病変の描出、鑑別のための最もよい画像検査であるため、結節病変を認めた場合は腹部 MRI まで施行することが望ましい。ガドリニウムによるダイナミック撮影により結節の血管増生の有無を分析できる。DWI (diffusion-weighted imaging) では高分化肝細胞癌と良性結節との鑑別が可能である。NTBC 投与中に AFP の上昇がなく肝腫瘍を認めた症例もあるため、定期的に検査を行う必要がある<sup>(26)</sup>。

### 3. 神経学的評価 精神発達評価

神経学的評価は重要であるが、4歳ごろまでは予後予測が困難である。発達評価としては初回の知能検査を就学前に行い、以後は症状の進行に応じて定期的に行う。

#### 4. その他

眼検査 年1回程度

骨密度評価 年1回程度

手関節 X-P (乳児期にくる病の評価として) 血清 Ca、P、ALP の値を見ながら 2、3 ヶ月に一度程度

腎機能検査 採血、尿生化学検査 1 ヶ月毎 レノグラム 年1回

#### 成人期の課題

内科的治療の奏功や移植施行により今後は成人症例が増加する可能性がある。

##### 1. 食事療法と内服療法の継続

移植症例以外では継続が必要となる。

##### 2. 飲酒

代謝機能に影響を与える為、一般的には推奨されない。

##### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

##### 4. 妊娠・出産<sup>(12)</sup>

妊婦における NTBC の安全性は確立されていない。これまで、NTBC 内服中の 3 症例で出産した報告がある。いずれの症例の児も新生児期には異常を認めなかった。罹患した胎児では羊水中にサクシニルアセトンが検出される。臍帯血ではサクシニルアセトンと AFP の上昇を認める。胎児と母親ともに TYR-1 であった場合、NTBC は胎盤を通過し胎児の病状の進行も抑えることができると考えられる。

##### 5. 医療費の問題

小児慢性特定疾患<sup>註</sup> 指定難病であり、医療補助対象疾患である。

#### 引用文献

(1) Berger R, et al. Deficiency of fumarylacetoacetate in a patient with hereditary tyrosinemia.

- Clin Chim Acta. 1981; 114: 37-44.
- (2) Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol.* 2001; 4: 212-221.
  - (3) Jeffrey M. et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017; 19
  - (4) Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology. 1994; 20: 1187-1191.
  - (5) Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976; 88: 434-438
  - (6) Van Spronsen FJ, et al. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type 1 despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 90-93.
  - (7) De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet.* 1990; 47: 302-307.
  - (8) Nakamura K, Ito M, Shigematsu Y et al. Tyrosinemia Type I in Japan: A Report of Five Cases. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 133-138.
  - (9) 植田昭仁, 伊藤哲哉, 大久保由美子, 他. NTBC を投与した後、生体肝移植を行った高チロシン血症I型の1例。特殊ミルク情報 2005; 41: 23-26.
  - (10) 伊藤道徳, 松田純子, 品原久美. NTBC の長期投与により良好な経過をとっているチロシン血症I型の1例。特殊ミルク情報 2005;41: 27-30.
  - (11) 遠藤文夫 遺伝性高チロシン血症。小児内科 2003; 35: 317-321.
  - (12) De Laet et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type1. *Orphanet Journal of Rare diseases* 2013; 8: 8
  - (13) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 2015; 57: 37-40.
  - (14) Essam MI et al. Case of hepatocellular carcinoma in a patient with hereditary tyrosinemia in the post-newborn screening era. *World J Hepatol* 2017 28;9: 487-490
  - (15) Das AM, Mayorandan S, Janzen N. Diagnosing Hepatorenal Tyrosinaemia in Europe: Newborn Mass Screening Versus Selective Screening. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 125-132
  - (16) McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 738-741.
  - (17) Kienstra NS, van Reemst HE, van Ginkel WG, et al. Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type I patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41: 181-186.

- (18) 箕浦秀明、岩井めぐみ、谷内由太、他。高チロシン血症I型治療薬ニチシノン(オーファデイン®カプセル)の薬理学的特徴および臨床試験成績 日薬理誌 2015; 146: 342-348.
- (19) 厚生労働省 平成 18 年ワーキンググループ検討結果報告書
- (20) Anibh Martin Das. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1(HT-1). *Appl Clin Genet.* 2017 Jul 24;10:43-48.
- (21) ThimmE, Richter-Werkle R, Kamp G, et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35:263-268.
- (22) Walker H, Pitkanen M, Rahman Y, et al. Three Cases of Hereditary Tyrosinaemia Type 1: Neuropsychiatric Outcomes and Brain Imaging Following Treatment with NTBC. *JIMD Rep.* 2017; 16 [Epub ahead of print]
- (23) Geppert J. Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1 patients: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare diseases* 2017; 12: 154.
- (24) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告 移植 2015; 51: 145-159.
- (25) Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH. Clinical and Para Clinical Findings in the Children with Tyrosinemia Referring for Liver Transplantation. *Int J Prev Med.* 2013; 4: 1380-1385.
- (26) Gokay S, Ustkoyuncu PS, Kardas F, et al. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 1;29: 1151-1157.