

氏名	とよしまみつお 豊島光雄
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第210号
学位授与年月日	平成17年11月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Thiamine-responsive congenital lactic acidosis: clinical and biochemical studies (チアミン反応性先天性高乳酸血症の臨床的および生 化学的研究)
学位論文審査委員	(主査) 大野耕策 (副査) 大浜栄作 山田一夫

## 学位論文の内容の要旨

先天性高乳酸血症は様々な病因により生じるが、一部の症例ではチアミン(ビタミン B<sub>1</sub>) の大量投与により血中および髄液中乳酸値の正常化や臨床症状の改善がみられる(チアミン反応性高乳酸血症: TRCLA)。TRCLA の病因のひとつにピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症が知られているが、多くの TRCLA 症例では生化学的障害部位は特定されず、これまでにチアミン代謝を検討した報告はない。また、チアミンによる治療指針も確立されていない。

経口摂取されたチアミンは腸管から吸収された後、輸送タンパク質であるチアミントランスポーター-1 (THTR-1) や 2 (THTR-2) を介して細胞内に輸送され、チアミンピロホスホキナーゼ (TPK) によってチアミンピロリン酸 (TDP) に代謝される。TDP はピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC)、 $\alpha$  ケトグルタル酸脱水素酵素 ( $\alpha$  KGDH)、 $\alpha$  ケトアジピン酸脱水素酵素、分岐鎖アミノ酸脱水素酵素などの補酵素として作用する。本研究では治療法の改善と病因の解明を目的として臨床的、生化学的検討を行った。

### 方法

チアミン投与により血中および髄液中乳酸、ピルビン酸値および臨床症状が改善し、PDHC 活性が正常であった TRCLA の 6 症例を対象とした。このうち 1 例はチアミンの投与前に死亡したが、TRCLA と診断された同胞と同様の臨床症状を呈していたので対象に加えた。6 症例について臨床経過を後方視的に検討するとともに、各症例の培養リンパ芽球を用いて  $\alpha$  KGDH、TPK の活性を測定した。さらに THTR-1、THTR-2 および TPK 遺伝子 (*SLC19A2*、*SLC19A3*、*hTPK1*) について PCR-SSCP 法、ダイレクトシーケンス法を用いて検索した。

## 結 果

6 症例のうち頭部画像所見に異常がなく新生児期早期に高乳酸血症が発見されてフルスルチアミンの経口投与が開始された 1 例は正常発達を示した。Leigh 脳症の画像所見出現後に高乳酸血症が発見され、フルスルチアミンもしくは塩酸チアミンの経口投与が開始された 2 例は神経学的後遺症を残した。これら 3 例では血中、髄液中の乳酸、ピルビン酸値を反復して測定し、高値であればチアミンを増量するように投与量を設定した結果、投与開始以後には症状の進行はみられなかった。残りの 3 例は血族婚の両親から出生した同胞であり、乳児期早期から心不全を呈した。そのうち 1 例はチアミン投与前に死亡した。他の 1 例では塩酸チアミンの単回静注により、乳酸値は正常化した但効果は 24 時間以上持続せず、チアミン投与が中止された後に死亡した。残りの 1 例では塩酸チアミンの経口投与開始直後に乳酸値は正常化した但、乳酸値の測定を反復せずに初期量が継続された結果、症状が進行し乳児期に死亡した。

脂溶性側鎖をつけることにより組織移行性が優れているフルスルチアミンは、塩酸チアミンと比較して乳酸、ピルビン酸値を正常化させる能力が高かった。

尿中有機酸分析を行なった 4 例のうち、全例で TDP が補酵素として働く酵素の基質である  $\alpha$  ケトグルタル酸、2 例で  $\alpha$  ケトアジピン酸、1 例で分岐鎖アミノ酸の上昇が見られ、且つ  $\alpha$  KGDH 活性が正常であったことから、TRCLA の原因としてチアミン代謝異常を疑った。全例で、TPK 活性および検索した範囲では *SLC19A2*、*SLC19A3*、*hTPK1* 遺伝子の異常はなかった。

## 考 察

これまでに TRCLA に対するチアミンの適切な投与量は確立されていない。本研究では頭部画像検査で器質的異常所見が出現する以前に投与が開始し、反復して検査を行い血中、髄液中の乳酸値を正常範囲内に保つようにチアミンの投与量を設定した症例の予後が良好であった。

脳、心臓、肝臓、筋などの組織細胞内チアミン濃度は血中濃度と比較して高値で、血中チアミン濃度は重要な臓器の組織内濃度を反映しない。したがって、血液中チアミン濃度ではなく、乳酸、ピルビン酸値を指標としてチアミンの投与量を設定するべきである。

複数のチアミン要求酵素の基質の尿中排泄量が増加していたことから、細胞膜輸送担体やリン酸化酵素などのチアミン代謝の異常が TRCLA の病因ではないかと推測されたが、検索した範囲では異常を発見できなかった。さらに詳細なチアミン代謝異常の解明が、TRCLA の病因の特定に必要である。

## 結 論

TRCLA 症例では、非可逆的な脳病変が生じる前にチアミン投与を開始すること、および血中、髄液中の乳酸値を反復測定し、これらを正常範囲内に保つようにチアミン投与量を設定することが予後の改善に繋がると考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はチアミン反応性先天性高乳酸血症の治療法の改善と病因の解明を目的として臨床的検討を行い、さらに患者由来の培養細胞を用いてチアミンを補酵素とする酵素やチアミンのリン酸化酵素活性、細胞膜輸送担体などのチアミン代謝を生化学的に検討したものである。その結果、新しい病因を見出すことはできなかったが、治療法について、頭部画像検査で器質的異常が出現する以前にチアミン投与を開始し、反復して血中、髄液中の乳酸値を測定して、正常範囲内を保つようにチアミン投与量を設定することにより予後を改善できることを明らかにした。本論文の内容は、先天性代謝異常の分野で明らかに学術水準を高めたものと認める。