

シトリン欠損症

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じた NADH 還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する。シトリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積が病態の根底にあると考えられている。

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、および成人期の成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) である。

(1) 病型・臨床症状

1) 新生児から乳児期：NICCD

- ①遷延性黄疸
- ②体重増加不良
- ③肝機能障害
- ④症例の多数は自然軽快する
- ⑤一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する

2) 幼児期から学童期：代償期

- ①見かけ上健康
- ②特異な食癖：高脂肪・高タンパク食を好み、炭水化物を忌避する
- ③易疲労感、倦怠感
- ④体重増加不良、低血糖、けいれん、膵炎などを呈することもある

3) 思春期から成人期：CTLN2

- ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
- ②行動異常、精神症状

(2) 一般検査・画像所見

1) NICCD

- ①複数のアミノ酸（シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど）やガラクトースの一過性の上昇
- ②胆汁うっ滞性肝障害：総胆汁酸上昇 (100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇
- ③凝固能低下、低タンパク血症
- ④AFP 高値
- ⑤脂肪肝

2) CTLN2

- ①シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇、
- ②高アンモニア血症
- ③PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor) 上昇
- ④脂肪肝

(3) 診断の根拠となる特殊検査

- ①遺伝子解析： *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める
日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める
- ②末梢血でのウエスタンブロット：シトルリタンパクが検出されない

(4) 鑑別診断

- ①新生児期に黄疸をきたす疾患
 - 1) 新生児肝炎
 - 2) 胆道閉鎖症
- ②新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患
 - 1) ガラクトース血症
 - 2) 門脈体循環シャント
- ③シトルリン上昇をきたす疾患
 - 1) シトルシン血症 I 型
 - 2) アルギニノコハク酸尿症

診断基準

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の①もしくは②を認めるものを確定例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版