

疾患名：シトリン欠損症

- ・ シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)
- ・ 成人発症 II 型シトルリン血症 (adult-onset citrullinemia type 2, CTLN2)

1. 疾患概要

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を構成する(図1)。リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルでは細胞質基質の NADH は酸化されて NAD⁺ になり、ミトコンドリアマトリックスの NAD⁺ が還元されて NADH を生成することで、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(1), (2), (3)。細胞質基質の NAD⁺ は解糖系によって用いられる。

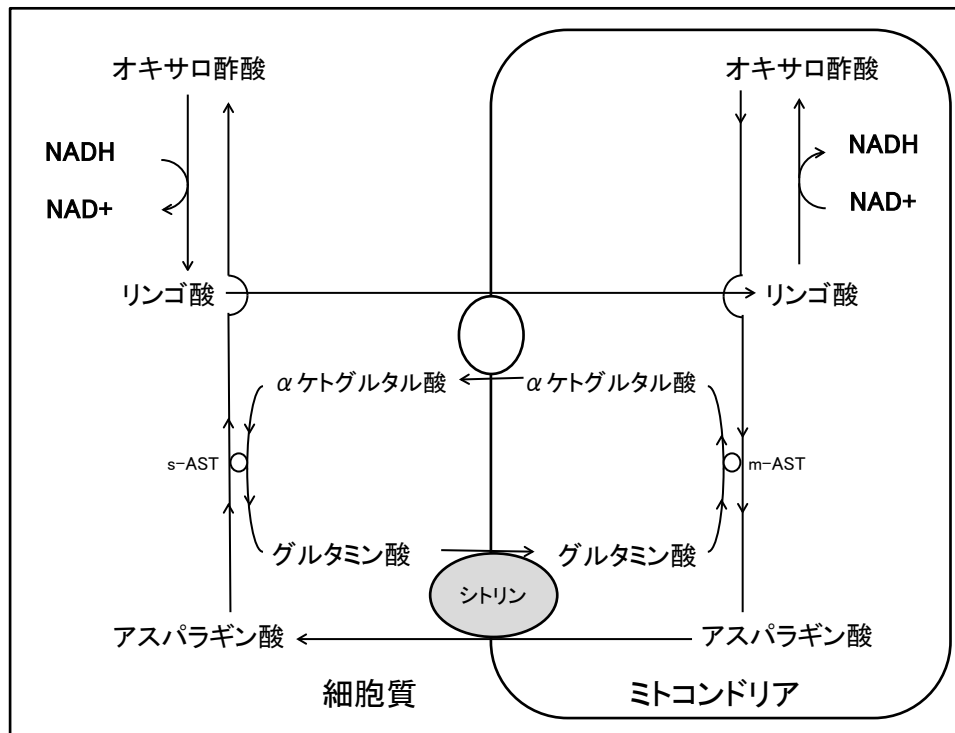


図1 リンゴ酸・アスパラギン酸シャトル

シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質の NADH 過剰・NAD⁺ 枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる(4)。

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である(5)。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、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(6), (7)。

シトリン欠損症は東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる(6)。CTLN2 の発症頻度は 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関

与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

2. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に2つの病型を推移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、および成人期の CTLN2 である(8), (9), (10)。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency) と呼ぶ場合もある(3)。

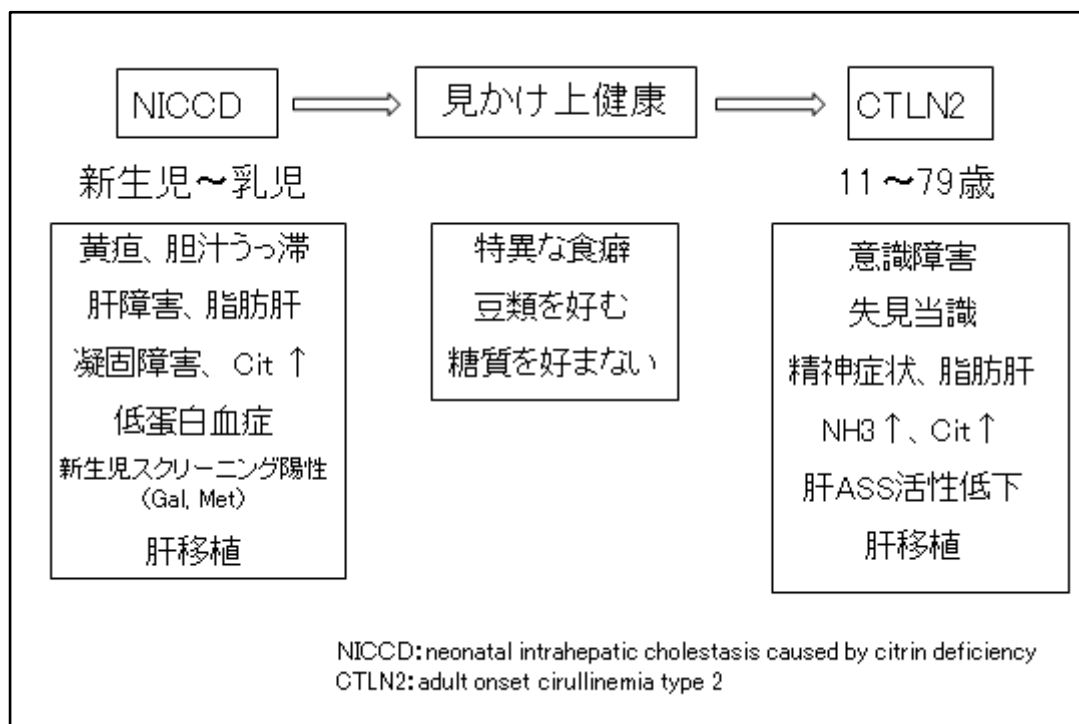


図2 シトリン欠損症の年齢依存性の二つの病態

3. 診断基準

- ① 遺伝子解析**： *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病変変異を認める
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**： シトリンタンパクが検出されない

① もしくは②を認めるものを確定例とする。

4. 新生児期に本症を疑われた場合 (NICCD) の診療ガイドライン

1) 概論

この時期には新生児マススクリーニング陽性を機に精査受診となるもの（以下、新生児マススクリーニング群）のみならず、遷延性黄疸が受診の契機となるもの（以下、遷延性黄疸群）が多く、マススクリーニング群と遷延性黄疸群の症例数の比はおおよそ 4 : 6 である(11)。

新生児マススクリーニング群では複数の血中アミノ酸（シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニンなど）や血中ガラクトースの一過性の上昇を呈することが多い(12), (13), (14)。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞〔総胆汁酸上昇(100 nmol/mL以上)、直接ビリルビン上昇〕のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる(15)。

そのほかの以下の症候が認められることがある。

- ・ 体重増加不良(16)
- ・ 肝機能障害
- ・ 凝固能低下、低タンパク血症
- ・ AFP 高値(17), (18)
- ・ 脂肪肝（腹部エコー、腹部 CT、肝生検など）(15)

2) 診断

参考となる検査所見

上記の症候に関する検査として以下を実施する。

- ・ 血中アミノ酸(*)：シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇
- ・ 血中ガラクトース(**)
- ・ 肝、胆道系検査(*)：総胆汁酸上昇(100 nmol/mL以上)、直接ビリルビン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇
- ・ 凝固系検査(*)：凝固能低下
- ・ 総タンパク(*)、アルブミン(*)：低タンパク血症
- ・ AFP(*)：高値
- ・ 腹部エコー(*)、腹部 CT(*)：脂肪肝

新生児マススクリーニング群ではその特徴的な症状・検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では、新生児マススクリーニング群に比して受診時期が数週遅いため血中アミノ酸やガラクトースの上昇の時期を逸していることがしばしばあり、NICCD の診断に至るまでに時間がかかる傾向がある。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

①新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) 新生児肝炎

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：別項（ガラクトース血症）を参照
- 2) 門脈体循環シャント：別項（ガラクトース血症）を参照

③シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルリン血症 I 型：別項（シトルリン血症 I 型）を参照
- 2) アルギニノコハク酸尿症：別項（アルギニノコハク酸尿症）を参照

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT) [特殊ミルク(明治 721:特殊ミルク事務局に申請して入手)もしくは市販品] (推奨度 B)

胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸β酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を使用する

- ・ガラクトース制限

高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する

(11), (19), (20), (21), (22) (推奨度 B)

例 1：蛋白質加水分解 MCT 乳(森永 ML-3)

特殊ミルク事務局に申請して入手

MCT が添加され、ガラクトースは除去されている

現時点の適応症はのう胞性線維症

例 2：乳糖除去ミルク(市販品) 100 mL+MCT オイル(市販品) 2mL

- ・脂溶性ビタミン投与(20) (推奨度 B)

胆汁うっ滞が遷延する場合は以下のビタミン製剤を内服する事がある。

ビタミン A (チョコラ A) 100-500 IU/kg/日

ビタミン D (アルファロール) 0.01-0.1 μg/kg/日

ビタミン E (ユベラ顆粒)

軽症 5-10 mg/kg/日・中等症 20-50 mg/kg/日・重症 50-100 mg/kg/日

ビタミン K (ケイツーシロップ) 2 mg/週 - 5 mg/日

- ・利胆剤(20) (推奨度 B)

胆汁うっ滞が遷延する場合は、ウルソデオキシコール酸(ウルソ顆粒)(5-15 mg/kg/日)

(20) を投与する

- ・新鮮凍結血漿(FFP) (推奨度 B)

著明な凝固能異常がある場合に必要となる場合がある。

- ・肝移植(推奨度 C)

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する場合がある(17), (18), (23), (24)。

・高カロリー輸液（推奨度 E）使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、（糖質による）高カロリー輸液の使用は禁忌である（ブドウ糖濃度 5%を使用する）。

5. 幼児期以降に本症を疑われた場合（適応・代償期）の診療ガイドライン

1) 概論

この時期には「見かけ上健康」とされるが、下記のような非特異的な症状を呈することが多い。

- ・慢性肝障害(25)、肝腫大
- ・体重増加不良、低身長
- ・易疲労感
- ・低血糖(26)
- ・高脂血症
- ・胃腸障害
- ・けいれん
- ・睇炎

この時期に認められる「特異な食癖（糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む）」の具体例は下記のような内容である。

- ・米飯。麺類（ラーメン、そば、パスタ、うどん等）があまり食べられない
- ・肉、魚、豆腐、チーズ、豆を好む
- ・肉・魚であっても、みりんなどでの味付けしたもの(照り焼きなど)は好まない
- ・甘味として生クリームを好み、あんこ等の和菓子は好まない
- ・飲み物として牛乳、茶を好み、ジュース（リンゴジュースなど）は好まない

2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

・高脂肪・低炭水化物食（推奨度 B）

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正するべきではない（推奨度 B）。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質＝15-25：40-50：30-40 となることが知られている（日

本人の食事の一般平均は 15:25:60) (27), (28)。成人期のアルコール摂取は厳禁である (推奨度 B)。

- ・ MCT オイル (推奨度 C)

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある (推奨度 C)。

- ・ ピルビン酸ナトリウム (***) (推奨度 C)

細胞質内の NADH を NAD^+ に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム *** 0.1-0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている (29)。

- ・ 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際における輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液 (ブドウ糖濃度 5%) を使用する (推奨度 B)。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

6. 思春期以降に本症を疑われた場合 (CTLN2) の診療ガイドライン

1) 概論

CTLN2 はシトリン欠損症の思春期以降の病型であり、意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症を呈する。飲酒などが引き金になることがある。

2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) およびグリセロール (推奨度 E) 使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による) 高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である (30)。また、脳浮腫の治療薬としてのグリセロール (グリセオール®) も病状を悪化させる (31), (32)。

- ・ 高脂肪・低炭水化物 (推奨度 B) : 糖質のエネルギー割合を 40-50 %にする

- ・ 静注用脂肪乳剤 (推奨度 B)

- ・ L-アルギニン (アルギ U® (*)) (推奨度 B) : 3-12g/日

- ・ MCT オイル (市販品) (推奨度 C) (38)

- ・ ピルビン酸ナトリウム (***) (推奨度 C)

- ・ カナマイシン (*) (推奨度 C) : 1.5 g/日

- ・ラクツロース(*) (推奨度 C) : 15-60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう(33)。

- ・肝移植 (コントロール困難な場合 : 推奨度 B)

コントロールが困難な場合(月2回以上の意識障害発作、頭部MRIの異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害)には肝移植を考慮する(34), (35), (36), (37)。

7. 確定診断後のフォローアップ指針

1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする(推奨度 B)。成人期のアルコール摂取は厳禁(推奨度 B)。

2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

3) 日常の受診および検査 (推奨度 C)

乳・幼児期は1~2ヵ月ごとに成長の確認(身長、体重)、血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は1~4ヵ月ごとに定期診察・検査を実施する。20歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討(糖質が過剰になっていないか など)を行い、MCTオイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

5) 遺伝カウンセリング

シトリン欠損症は常染色体性劣性遺伝子性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は25%となる。しかしながら、シトリン欠損症では両親の一方が未発症罹患者であった例が数例報告されており、注意を要する(この場合の同胞再発率は50%になる)。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

8. 成人期の患者の課題

7. 確定診断後のフォローアップ指針の 1) および 4) を遵守し、CTLN2 の発症を防ぐことを目標にする。

「高カロリー輸液」・「グリセロール」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

* 情報カードの例（携帯を念頭に名刺大のカードとする）

表

メディカルカード
氏名： _____
住所： _____
連絡先： _____
救急時連絡先： _____
氏名（続柄）： _____

裏

診断： <u>シトリン欠損症</u>
専門施設/担当医： _____
連絡先： _____
一般的な注意： 好き嫌いを矯正しない 飲酒 厳禁
緊急対応上の注意： 高カロリー輸液・グリセオール注 禁忌

文献

- (1) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet.* 47:333-341, 2002
- (2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- (3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews*: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- (4) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- (5) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-163, 1999
- (6) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53:534-45, 2008
- (7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-558, 2012
- (8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- (9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- (10) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138:741-743, 2001
- (11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- (12) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 ほか 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討 *日本小児科学会雑誌* 101:1522-1525, 1997
- (13) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic

- cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr.* 162:317–322, 2003
- (14) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inher Metab Dis.* 25:71–76, 2002
- (15) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213–219, 2004
- (16) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 119:e773–777, 2007
- (17) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19–24, 2004
- (18) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609–613, 2002
- (19) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649–1653, 2009
- (20) 厚生労働科学研究補助金難病性疾患克服研究事業「シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発に関する研究」(平成22年度から23年度 研究代表者 岡野善行)
- (21) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59–64, 2010
- (22) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37–44, 2012
- (23) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30–35, 2004
- (24) Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant.* 14:E86–88, 2010
- (25) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 49:810–820, 2008
- (26) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109–110, 2005
- (27) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in

- citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386–394, 2008
- (28) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 57:239–245, 2011
- (29) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis*. 31(Suppl 2):S343–347, 2008
- (30) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med*. 49:243–247, 2010
- (31) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med*. 44:188–195, 2005
- (32) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia – deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *Med Sci Monit*. 12:CS13–15, 2006
- (33) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. *Hepatol Res*. 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
- (34) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation*. 71:157–159, 2001
- (35) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 *小児科臨床* 65:1010–1014, 2002
- (36) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. *Intern Med*. 1:555–560, 2002
- (37) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. *Hepatology*. 55:2211–2216, 2008
- (38) Haysaka K, Numakura C, Toyata K, et al. Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab Reports* 1:42–50, 2014

委員長 深尾敏幸

2014年7月23日版