

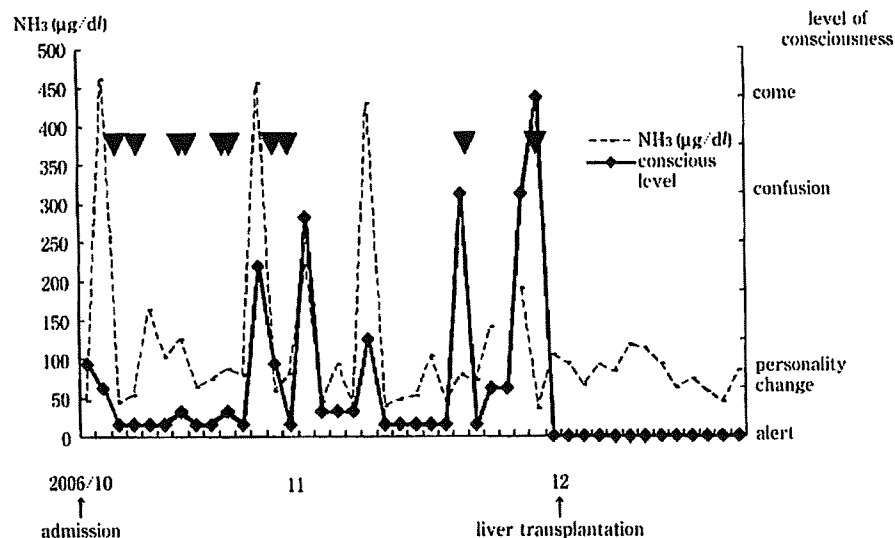


Fig. 1 Clinical Course.

The high plasma ammonia level was not always associated with her neurobehavioral symptoms, but paroxysmal EEG discharges were mostly associated with these symptoms. After liver transplantation, her symptoms were disappeared and plasma ammonia level, EEG findings were improved.
▼ : EEG indicated NCSE.

変異のホモ接合体であることが判明し、CTLN2の確定診断にいたった。

入院後も意識障害の発作がくりかえしみられた。意識障害の程度は様々で、深昏睡の状態から軽度の意識混濁、または異常な言動や、行動の異常をみとめるのみの状態の時もあった。発作時に施行した脳波は、肝性脳症を示唆するような三相波を呈することもあれば、30分以上の全般性、ないし局所的な発作波がくりかえし、または持続的に出現し、脳波上もけいれん重積状態¹⁾を呈することが頻回であった。興味深いことに中枢神経症状と早朝あるいは午前中空腹時に測定した血漿アンモニアの値には必ずしも相関はみられなかった(Fig. 1)。救急外来受診時の脳波は全般性 3Hz spike and wave complex を呈しており、NCSEの状態と考え、経静脈投与にて diazepam の投与をおこなったところ、すみやかに意識障害と異常脳波のすみやかな改善がみとめられた(Fig. 2)。その後は脳波上全般性の発作波をみとめた際に、diazepam の投与をおこない、脳波の改善をみとめ同時に意識状態が改善することもあったが、diazepam の投与が意識障害の改善に効果を示さないときもしばしばみとめられた。くりかえす中枢神経症状に対し、10月18日よりアルギニン製剤の投与による内科的治療を開始したが明らかな効果はみとめられず、抗痙攣薬（フェニトイン、カルバマゼピン）の内服も開始したが、明らかな発作の抑制はえられなかった。徐々に意識障害の発作が頻回となり、早急な肝移植による治療が必要と判断し、患者の夫をドナーとし、2006年12月1日当院において生体間肝移植を施行した。肝移植後には痙攣や意識障害発作はみとめず、脳波所見およびアンモニア値も改善がみられた。肝移植後血漿シトルリン濃度、アルギニン濃度は共に正常範囲内まで改善した。血中ア

ンモニア濃度は移植後経過と共に減少・正常化し、また術後の脳波も軽度の徐波の混入あるも、発作波や三相波は消失し、ほぼ正常化した(Fig. 1)。術後の経過は良好で、意識障害や異常行動が再発することなく、翌年2月4日に自宅退院となった。

考 察

成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) は、7 番染色体に座位する SLC25A13 遺伝子産物シトルリン (citrin) の異常により発症する先天性代謝性疾患である²⁾。シトルリンの異常により尿素サイクルを構成するアルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) ASS 蛋白の機能不全を呈し、アンモニアの代謝異常をおこす。症状としては、くりかえす意識障害、痙攣発作、性格変化や行動異常などの精神症状がみられ、糖質を嫌い、大豆食品や乳製品を好む特異な嗜好がみられる。検査所見としては血漿シトルリン濃度の高値が特徴である。血漿アルギニンも高値を示し、また肝臓における PSTI の発現が増強しており、血清中の PSTI の上昇は診断的価値があるとされる³⁾。適切な診断と治療がおこなわれないと予後不良の疾患である。一般の肝性脳症の治療である低蛋白・高糖質食の投与は高アンモニア血症を悪化させ⁴⁾、さらにグリセオールの投与は脳浮腫を増悪させる可能性が指摘されており、注意が必要である⁵⁾。治療は安息香酸ナトリウム、アルギニン製剤の投与などが報告されているが^{6,7)}、いずれも限界があり、現時点では肝臓移植のみが確立した治療法である。以前は診断に肝生検が必要であったが、現在では遺伝子診断が可能となっている⁸⁾。本症例は入院後も1週間に1~2回意識障害をともなう発作をくりかえ

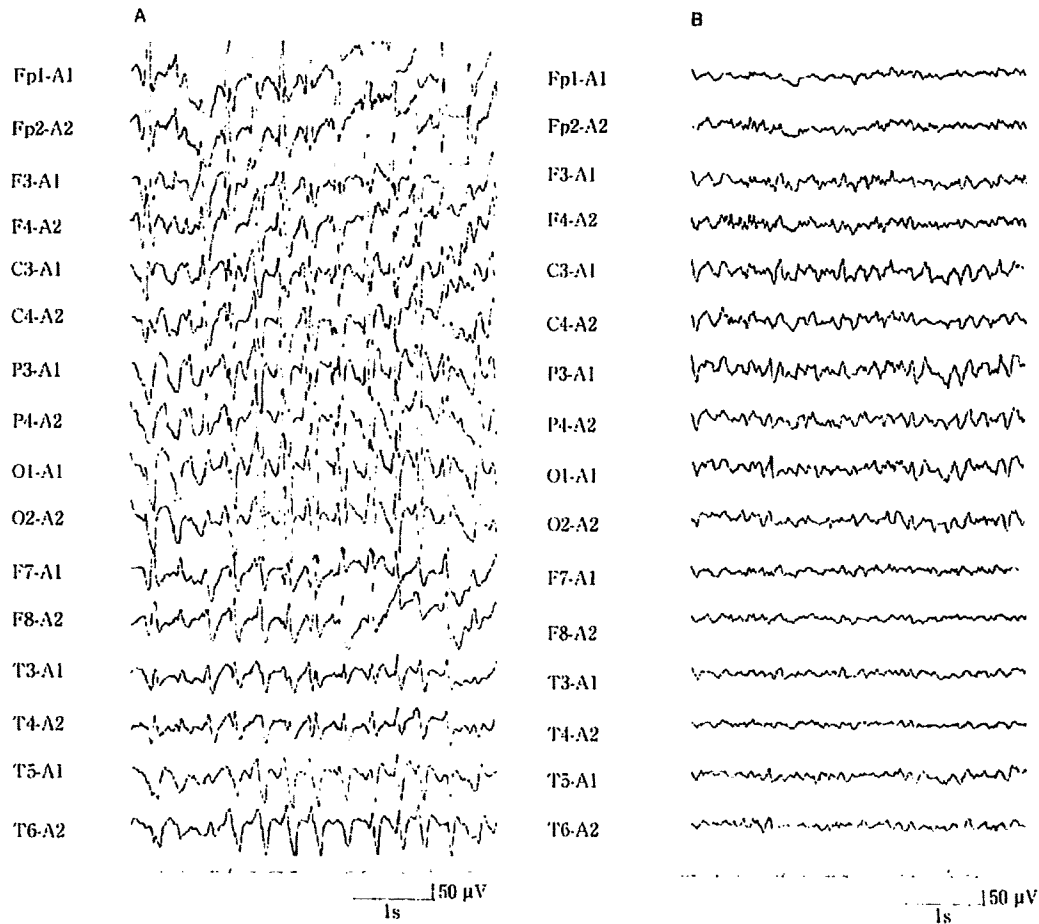


Fig. 2 Intravenous infusion of diazepam improved her neurobehavioral symptoms with disappearing of abnormal paroxysmal EEG discharges.

A: before treatment

B: after treatment

していたが、必ずしも早朝空腹時に測定した血漿アンモニア値と意識障害に相関はみとめられなかった。むしろ意識障害出現時に脳波上癲癇重積をとともなうことが多いことが特徴であった。これまで、CTLN2におけるくりかえす異常行動や意識障害の原因は、代謝障害による高アンモニア血症に起因するものと考えられていたが、本症例では必ずしも意識障害時に高アンモニア血症は呈しておらず、非けいれん性てんかん重積状態が中枢神経症状の原因となっていると考えられた。

NCSEは脳波上にてんかん性の発作波をみとめ、かつ意識障害や行動異常が30分以上継続するものとされている¹⁾。NCSEはおもに欠神発作重積状態、単純部分発作重積状態、複雑部分発作重積状態、subtle status epilepticusの4つに分類される²⁾。本症例では全般性の発作波と局所的な発作波がくりかえし、または持続的に出現し、一度の発作の間にも全般性や局所性のことなる脳波所見を呈することもあったことから、複雑部分発作重積状態と考えた。

てんかんの既往や、中枢神経感染症、血管障害、脳腫瘍や低酸素脳症など様々な疾患が危険因子として指摘されてい

る¹⁰⁾。尿素サイクル異常症をふくめた代謝性疾患での意識障害では、NCSEと原病による意識障害の鑑別が困難である。NCSEの診断には、脳波検査によるてんかん性の異常波の確認と、diazepamの投与による臨床症状と脳波所見との両者の改善が重要である¹⁰⁾。一般的に尿素サイクル異常症による意識障害では、高アンモニア血症を呈し、また脳波では三相波や、広範囲の徐波を呈することが多く、diazepamをふくむbenzodiazepineの投与で脳波所見の改善はえられないと考えられている。本症例では、入院経過中に高アンモニア血症にともなう意識障害とは独立して、典型的なてんかん性発作波を呈しdiazepamによる臨床症状と脳波上の改善がえられたNCSEによる意識障害を呈したことが特徴であり、CTLN2の病態を考える意味で興味深い症例であると考えられる。

CTLN2の患者ではしばしばてんかんを合併し、脳波異常を呈する症例が少なからず存在する¹²⁾¹³⁾。CTLN2におけるてんかんの原因は不明であるが、くりかえす高アンモニア血症などが微細な脳障害をおこし、これらがてんかんのfocusになる可能性は考えられる。

また本症例でみとめられたように、てんかん重積状態は、細胞外グルタミン酸の上昇や細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇、脳の低酸素状態や乳酸アシドーシスの蓄積などさまざまな細胞内外の生理的環境変化によって中枢神経系に対し恒久的な細胞障害をおこすことが指摘されている¹⁴⁾。NCSEの予後は通常の痙攣重積状態と比較すると良好とされているが、適切な治療がなされなければ認知機能障害や、小児のばあいには発達異常などの中枢神経系への器質的障害をおこすことも指摘されており、痙攣性のてんかん重積状態と同様にすみやかな治療が大切である¹⁵⁾。CTLN2では、急性脳浮腫の出現により発症1~2年で死亡することが多く¹⁶⁾、くりかえす痙攣重積状態に対し、適切な治療がおこなわれずにいれば器質的脳障害をひきおこし、さらに脳浮腫増悪の要因になりうる可能性があり、CTLN2におけるてんかん合併例への注意深い対応が必要と考えられる。CTLN2の治療として内科的治療には現時点では困難であり、すみやかな肝移植による病態改善が必要である。現在までの報告によるとCTLN2で肝移植が施行された症例については予後良好であり¹⁷⁾、積極的な外科治療を早期より検討すべきである。

今後CTLN2の中枢神経症状を呈する症例では、本症例のようにNCSEが関与している可能性があり、本病態をうたがったばあい、血中アンモニア濃度のモニタリングだけではなく、くりかえす脳波測定をおこない、てんかん重積併発例においては適切にてんかんの管理が重要と考えられた。

謝辞：本論文の要旨は第180回日本神経学会関東地方会で報告した。

文 献

- 1) Walker M, Cross H, Smith S, et al: Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy research foundation workshop reports. *Epileptic Disord* 2005; 7: 253—296
- 2) Kobayashi K, Sinasac D, Iijima M, et al: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 1999; 22: 159—163
- 3) Kobayashi K, Horiuti M, Saheki T: Pancreatic secretory trypsin inhibitor as a diagnostic marker for adult onset type II citrullinemia. *Hepatology* 1997; 25: 1160—1165
- 4) Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, et al: Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 2003; 26: 68—72
- 5) Masahide Y, Takei Y, Kobayashi K, et al: Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Internal Medicine* 2005; 44: 188—195
- 6) 氏平伸子, 大矢昌宏, 馬淵千之ら: 意識障害に対し、一時期クエン酸、安息香酸が有効であった成人型シトルリン血症 (type II) の1例。臨床神経 1989; 29: 436—441
- 7) 星奈美子, 迎 慎二, 新澤積太郎ら: 経口アルギニン製剤にて高アンモニア血症と脳症の改善が認められた成人発症 II 型シトルリン血症の1例。肝臓 2002; 43: 492—497
- 8) Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, et al: Screening of SLC25A13 mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population: identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis method for nine mutations. *Hum Mutat* 2002; 19: 122—130
- 9) Meierkord H, Holtkamp M: Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329—339
- 10) Bearden S, Eisenschenk S, Uthman B, et al: Diagnosis of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) in Adults with altered mental status: clinico-electroencephalographic considerations. *Am J End Technol* 2008; 48: 11—37
- 11) Velioglu SK, Gazioglu S: Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neuro Scand* 2007; 116: 128—132
- 12) 長尾雅悦, 田中藤樹, 長尾道子ら: 小児期より重度精神遅滞を呈したシトルリン血症 II 型 (CTLN2) の1例。小児科 2002; 43: 1522—1527
- 13) 新藤和雅, 角田伸一, 塩沢全司ら: 分枝鎖アミノ酸製剤の投与により増悪した成人発症シトルリン血症 II 型の1例。臨床神経 1991; 31: 407—411
- 14) Wasterline CJ, Fujikawa DG, Penix L, et al: Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34: 37—53
- 15) 延時達朗, 須貝研司, 福水道郎ら: 小児の難治性非けいれん性てんかん重積に対する midazolam 持続静注療法の検討。脳と発達 2005; 37: 369—373
- 16) Kobayashi K, Iijima M, Yasuda T, et al: Type II citrullinemia (citrin deficiency): a mysterious disease caused by a defect of calcium-binding mitochondrial carrier protein. In *Calcium: The Molecular Basis of Calcium Action in Biology and Medicine*, ed by Pochet R, Donato R, Haiech J, et al, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, pp 565—587
- 17) Ikeda S, Yazaki M, Ikegami T, et al: Type II (adult onset) citrullinemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 663—670

Abstract

A case of adult-onset type II citrullinemia with repeated nonconvulsive status epilepticus

Sayaka Funabe, M.D.¹, Ryota Tanaka, M.D.¹, Takao Urabe, M.D.¹,
Seiji Kawasaki, M.D.², Keiko Kobayashi, M.D.³ and Nobutaka Hattori, M.D.¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

²Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Juntendo University School of Medicine

³Department of biochemistry, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) is a hereditary metabolic disorder characterized by highly elevated plasma citrulline and ammonia. Recent studies have identified the "citrin gene" (SLC25A13) as the causative gene for CTLN2. Various neurobehavioral symptoms seen in this disease, such as unconsciousness, disorientation, abnormal behavior, and epilepsy, are thought to be caused by encephalopathy mostly due to hyperammonemia.

A 47-year-old woman presented with repeated unconsciousness and abnormal behavior. The high plasma ammonia level was not always associated with her neurobehavioral symptoms (unconsciousness, disorientation, abnormal behavior, and epilepsy), but paroxysmal EEG discharges were invariably associated with these symptoms. Her symptoms and abnormal EEG discharges were sometimes treated with diazepam simultaneously. Based on these findings, we considered that her symptoms were caused by nonconvulsive status epilepticus (NCSE).

Until date, neurobehavioral symptoms of CTLN2 are considered to be caused by hyperammonemia or other metabolic factors. We suggest that encephalopathy of CTLN2 is caused not only by hyperammonemia but also by NCSE. Therefore, repeated EEG monitoring is recommended in the follow up of patients with CTLN2.

(Clin Neurol, 49: 571—575, 2009)

Key words: adult-onset type II citrullinemia, nonconvulsive status epilepticus, consciousness disturbance

