

シトリン欠損症患者における ピルビン酸ナトリウムの投与の研究について

[目的及び内容]

シトリン欠損症は肝型ミトコンドリア内膜局在アスパラギン酸グルタミン酸輸送体欠損に起因する疾患で、新生児期には肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) を、成人期には精神神経症状、シトルリン血症、高アンモニア血症 (成人発症 II 型シトルリン血症: CTLN2) を発症して短期間で死亡する重篤な疾患です。1~2 歳ごろから異常な食嗜好・食癖、低血糖、易疲労が認められています。動物実験ではピルビン酸ナトリウムの投与により尿素合成が促進され、治療に役立てられると考えられています。実際に成人発症 II 型シトルリン血症患者ではピルビン酸ナトリウムの投与で生体肝移植の回避に成功しています。青年期の患者では低血糖の予防と疲労回復効果が認められています。今回、成人発症 II 型シトルリン血症における高アンモニア血症、高シトルリン血症、精神症状の改善と幼児青年期での低血糖予防、学校生活を含めた日常生活での QOL を改善するために、ピルビン酸ナトリウムの投与を行い、その効果を検討するために、以下のような研究を開始いたします。

シトリン欠損症ワーキング・グループ

徳島文理大学 健康科学研究所	佐伯武頼
信州大学医学部神経内科	池田修一
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	小林圭子
仙台市立病院	大浦敏博
大阪市立大学大学院 医学研究科	岡野善行

[実施計画]

I. 対象患者

シトリン欠損症と遺伝子解析または蛋白質解析で確定診断され、以下のような症状および基準を満たす患者とします。

- 1) 成人発症 II 型シトルリン血症の症状を示す。すなわち、高アンモニア血症、高シトルリン血症、精神神経症状を示す患者。
- 2) 幼児期から青年期で、成人発症 II 型シトルリン血症の症状はないが、低血糖症、発育不全、易疲労症などの症状を示す患者
- 3) 新生児乳児胆汁うっ滞性肝障害を示し、肝不全へ発展し、肝移植を必要とする可能性の高い患者。
- 4) 妊婦ではないこと。
- 5) 書面によるインフォームド・コンセントを本人もしくは代諾者から得られた患者

2. 投与方法、投与量、投与期間

- 1) 投与方法：経口投与 1 日 2-3 回食後
- 2) 投与量：ピルビン酸ナトリウム粉末もしくはカプセル (250mg) を一日 100 mg/kg 分 2 もしくは分 3 から開始し、特に副作用がなければ、一般症状の変化および血中の各種検査項目の変化を観察しながら 300 mg/kg/日まで増量することができる。
- 3) 投与期間：ピルビン酸ナトリウムを 16 週間投与する。患者がこのピルビン酸ナトリウム服用を希望すれば、研究終了後も続けることができる。

3. 検査内容、検査スケジュール

- 1) 臨床症状のチェック (血圧、脈拍、体重、身長を含む)：投与前、投与後 2-4, 8-16 週の 3 回行う。
- 2) 血液検査：投与前、投与後 2-4, 8-16 週の 3 回行う。
 - a) 各施設で検査：
 - 一般末梢血球数、電解質 (Na, K, Cl)、肝機能検査 (AST, ALT, ALP、総胆汁酸)、腎機能検査 (BUN, Creat)、膵機能検査 (アミラーゼ)、血糖、アンモニア、ケトン (アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸)、乳酸、ピルビン酸、総コレステロール、トリグリセライド、LDL、HDL、PSTI を測定する。
 - b) 大阪市立大学医学部小児科へ凍結後、ドライアイス入りで送付する。
 - i) 血清 2 ml 前後以上
 - ii) ヘパリン血 2-4 ml を採取し、直ちに氷冷し、通常の検査室遠心器 (3,000rpm x 10 分) で分離する。血漿成分と血球成分に分けて、-80 度で保存し、血漿と血球両者を送付する。
アミノグラム、アポリポ蛋白、Malondialdehyde-modified LDL、nitrite/nitrate (NOx)、asymmetric dimethylarginine (ADMA)、Catalase、vitamin E、superoxide-dismutase (SOD)、thiobabituric acid reactive species (TARS)、total anti-oxidant reactivity (TAR)、glutathione peroxidase を測定する。
 - iii) 尿 5-10ml を採取し、凍結保存。
acrolein-lysine と 8-OHdG を測定する
- 3) 栄養評価：投与前と投与後 4 から 16 週目に 2-3 日間の摂取栄養量を 2 回チェックする。
 - a) 3 食については食事前の献立を 15 cm 前後の定規と一緒に撮る。
 - b) 食事内容を記載する。少なくとも食材名を記載する。できれば重さ (g) を記入する。以上を大阪市立大学医学部小児科・東北大学小児科に提出し、両者で比較検討する。
- 4) QOL 調査：投与前と投与後 4 から 16 週目の 2 回行う。
PedsQL 一般と疲労にて評価する。

送付先

岡野善行 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

TEL 06-6645-3816, FAX 06-6636-87837

E-mail okano@med.osaka-cu.ac.jp

参 考

I. ピルビン酸ナトリウムの概要

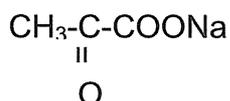
ピルビン酸ナトリウムは生体内ではピルビン酸として利用され、解糖系の最終産物である。現在、薬剤としては承認されていないが、これまで、心不全、肝障害、ミトコンドリア病の治療薬としてその効果について報告されてきている。また、インターネット上ではピルビン酸カルシウム・ピルビン酸ナトリウムなどが脂肪燃焼促進に対して効果があるとしてサプリメントとして販売されている。

1) 物理化学的性質

薬剤名： ピルビン酸ナトリウム

化学名： 2-オキソプロパン酸ナトリウム

構造式：



2) 毒性（基礎データ）

急性毒性： LD₅₀ 5,600～10,000 mg/kg（ラット経口）、

LD₅₀ 3,775 mg/kg（ラット腹腔内投与）

亜急性毒性： Wistar 系ラットへの 300 mg/kg と 600 mg/kg の 30 日間、筋肉内投与では毒性は認められていない。

その他の毒性： 250 mg/kg ピルビン酸ナトリウムの静脈内注射による Pyrogen テストで異常は認めなかった。

3) 薬理作用

一般薬理：ピルビン酸は炭水化物、アミノ酸、脂質の代謝において中心的役割を演じている。ピルビン酸は解糖系の最終産物であり、3つの経路に利用される。すなわち、1)還元されて乳酸となる。2)ピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）によって酸化されアセチル CoA を生じる。そして、好氣的解糖系である Krebs 回路で ATP のエネルギー産生に寄与する。3)ピルビン酸カルボキシラーゼによってカルボキシル化されオキサロ酢酸となり TCA サイクルの中間体を補充する。

シトリン欠損症でのピルビン酸ナトリウムの効果は、動物実験で明らかにされている。すなわち、シトリンノックアウトマウスの肝臓にピルビン酸ナトリウムを灌流すると、アンモニアからの尿素合成が改善されている。このピルビン酸の効果は以下のように説明される。ピルビン酸は NAD⁺ を供給し、この NAD⁺ はリンゴ酸のオキサロ酢酸への酸化に利用される。アスパラギン酸はグルタミン酸からオキサロ酢酸へのアミノ基転移によって形成される。このようにして

ミトコンドリアから細胞質へのアスパラギン酸の運び出し系の欠損による代謝的異常は、ピルビン酸を肝臓に供給することによって回避される。

4) 薬物動態 [ヒトにおける Cmax、Tmax、T 1/2、尿中排泄率、蛋白結合率]

薬物動態は明らかではない。以下にピルビン酸ナトリウムを投与した例における血中ピルビン酸の変化を記載すると、CPEO の患者 (26 歳、女性) に 5 g のピルビン酸ナトリウムを投与し、その 30 分後にピルビン酸値は 0.85 mg/dL から 1.16 mg/dL に上昇し (正常値 0.30-0.90 mg/dL)、乳酸値は 21.8 mg/dL から 18.9 mg/dL に下降し (正常値 4.0-16.0 mg/dL)、L/P 比は 25.65 から 16.29 に低下している (正常値 < 10)。

5) 臨床試験成績

ピルビン酸ナトリウムは、現在ミトコンドリア病への適用などが検討されつつあり、投与量の検討もされている。過去のミトコンドリア病に対する投与量ではピルビン酸ナトリウムとして一日 15g 投与されている。シトルリン欠損症については成人期 2 人、思春期 2 人、学童期 1 人に投与されている。成人発症 II 型シトルリン血症患者ではアンモニア値が低下し、肝移植が回避されている。思春期、学童期の患者では低血糖の予防、身体発育のキャッチアップ、生活活動および運動意欲の回復が認められている。

6) ヒトにおける副作用および使用上の注意

予測される副作用としては、ナトリウム塩のため、ナトリウムの過剰による影響が可能性として考えられる (電解質異常、高血圧など)。他の疾患患者にも投与されているが、悪心、下痢などの消化器症状が出現することがある。一つの研究報告例であるが、54 g (150 mg/min) 6 時間および 72 もしくは 86.4 g (200 mg/min) 6~8 時間での点滴静脈注射した場合には、ほとんどの患者において脈拍の増加、血圧の上昇、のどの渇き、頭痛が記録されている。また、悪心、しゃっくり、不快感、発熱が非常にまれに認められている。今回は 1 日総投与量で 1/2 以下、分 3、経口投与であるので、このような副作用の発現の可能性は低いと考えている。

(資料 5)

【 シトルリン欠損症 】ピルビン酸ナトリウム 調査用紙

フリガナ		男・女
患者氏名		年齢
生年月日	西暦	年 月 日
ID		
診断の経緯	<input type="checkbox"/> 新生児マススクリーニングで発見され、診断された。 (<input type="checkbox"/> ガラクトース、 <input type="checkbox"/> フェニルアラニン、 <input type="checkbox"/> メチオニン、 <input type="checkbox"/> シトルリン) <input type="checkbox"/> 症状が出現し、医療機関を受診して診断された。 (マススクリーニングは <input type="checkbox"/> 正常、 <input type="checkbox"/> 異常 であった。)	
確定診断	西暦	年 月
SLC25A13 遺伝子型		

施設名	
住所	〒
電話	
診療科名	
フリガナ	
担当医師名1	
フリガナ	
担当医師名2	
フリガナ	
担当医師名3	

既往歴・合併症	□ あり、 □ なし、 □ 不明	
	疾患名	状 況
		□過去罹患、□現在罹患
アレルギー歴	□ あり、 □ なし、 □ 不明	
症 状	□なし □あり	
	全身倦怠感	□なし □あり（出現時期： 才 ヶ月から）
	成長障害	□なし □あり（出現時期： 才 ヶ月から）
	胃腸の不快感	□なし □あり（出現時期： 才 ヶ月から）
	腹痛	□なし □あり（出現時期： 才 ヶ月から）
	低血糖	□なし □あり（出現時期： 才 ヶ月から）
その他（出現時期： 才 ヶ月から）		
通園・通学の状況、現在の問題点		

ピルビン酸ナトリウム使用状況

服用開始日	西暦 年 月 日		西暦 年 月 日		
			<input type="checkbox"/> 服用を終了した <input type="checkbox"/> 服用を続けている		
	服用前	2-4週	8-16週	週	週
年月日					
体重(kg)					
身長(cm)					
体温					
最高血圧					
最低血圧					
脈拍					
ピルビン酸 ナトリウム					
1日 2回 3回 4回					
投与量 (mg/日)					
栄養チェック	<input type="checkbox"/> 必須		<input type="checkbox"/> 必須		
QOLチェック	<input type="checkbox"/> 必須		<input type="checkbox"/> 必須		
血液採取と送付	<input type="checkbox"/> 必須	<input type="checkbox"/> 必須	<input type="checkbox"/> 必須		
血清2-3ml					
血漿1-2ml					
赤血球					
尿5-10ml 採取 と送付	<input type="checkbox"/> 必須	<input type="checkbox"/> 必須	<input type="checkbox"/> 必須		

検査結果 2

服用後(週もしくは月)				
年月日				
WBC (/μl)				
RBC (x10 ⁴ /μl)				
HB (g/dl)				
PLC (x10 ⁴ /μl)				
Na (mEq/L)				
K (mEq/L)				
Cl (mEq/L)				
BUN (mg/dl)				
Creat (mg/dl)				
TP (g/dl)				
Alb (g/dl)				
T.Bil (mg/dl)				
D.Bil (mg/dl)				
AST (IU/L)				
ALT (IU/L)				
ALP (IU/L)				
総胆汁酸 (μmol/L)				
NH ₃ (μmol/dl)				
BS (mg/dl)				
Lac (mg/dl)				
Pyr (mg/dl)				
AcAc (μmol/L)				
3-OHBA (μmol/L)				
T Chol (mg/dl)				
TG (mg/dl)				
LDL (mg/dl)				
HDL (mg/dl)				
PSTI (ng/dl)				
Amy (IU/L)				

検査結果の添付1

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

検査結果の添付2

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

検査結果の添付3

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

検査結果の添付4

(検査結果の記入のかわりに添付しても結構です)

有害事象 1

無し 有り（下記に詳細に記入）

有害事象名1	
発現日	西暦 年 月 日
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入） <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害が残る <input type="checkbox"/> 治療のために入院
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 可能性がある <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明 被疑要因
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 治療内容

有害事象名2	
発現日	西暦 年 月 日
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入） <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害が残る <input type="checkbox"/> 治療のために入院
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 可能性がある <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明 被疑要因
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 治療内容

有害事象名3	
発現日	西暦 年 月 日
程度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入） <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害が残る <input type="checkbox"/> 治療のために入院
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 可能性がある <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明 被疑要因
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 治療内容

有害事象 2

無し 有り（下記に詳細に記入）

有害事象名4					
発現日	西暦	年	月	日	
程度	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 高度		
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入）				
	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 障害が残る	<input type="checkbox"/> 治療のために入院		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復	<input type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 未回復	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 可能性がある	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明				
	被疑要因				
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり				
	治療内容				

有害事象名5					
発現日	西暦	年	月	日	
程度	<input type="checkbox"/> 軽度	<input type="checkbox"/> 中等度	<input type="checkbox"/> 高度		
重篤性	<input type="checkbox"/> 重篤でない <input type="checkbox"/> 重篤である（下記に詳細を記入）				
	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 障害が残る	<input type="checkbox"/> 治療のために入院		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復	<input type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 未回復	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 不明
本剤との関連性	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 可能性がある	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	
その他の被疑要因	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明				
	被疑要因				
有害事象に対する処置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり				
	治療内容				

シトリン欠損症ワーキンググループ

（連絡先）

佐伯武頼

徳島文理大学 健康科学研究所

〒770-8514 徳島県徳島市山城町西浜傍示180

TEL 088-622-9611, FAX 088-622-2503, E-mail takesah@tokushima.bunri-u.ac.jp

岡野善行

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

TEL 06-6645-3816, FAX 06-6636-87837, E-mail okano@med.osaka-cu.ac.jp

シトリン欠損症の治療指針（試案）

本治療指針（試案）はこれまで報告された論文をもとにまとめたものであり、プレリナリ一なものである。これから本研究班によって研究調査を十分に行い、EBM に基づいた治療指針へと検証と改訂を行なわなければならない。

シトリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体(aspartate・glutamate carrier: AGC)であることが明らかにされている。AGC はミトコンドリアで生成するアスパラギン酸を細胞質に供給するとともに、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルを構成しており細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送する機能をも保持している。シトリンの機能喪失は尿素・蛋白合成、好氣的解糖、糖新生、さらにはエネルギー代謝などに障害を与える。その結果、シトリン欠損症患者では多彩な症状を呈する。

(1) シトリン欠損症の臨床像

シトリン欠損症では新生児から乳児期には肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD）、幼児から成人にかけては一見症状のない見かけ上健康な時期、そして、いわゆる成人発症 II 型シトルリン血症（adult-onset type II citrullinemia: CTLN2）として高アンモニア血症高シトルリン血症を発症する。その臨床症状と病態像を図 1 に示している。

図 1. シトリン欠損症の病態像

(2) NICCD

NICCD 症例の症状や異常検査所見は新生児マススクリーニングでの異常（ガラクトース血症、他種類のアミノ酸高値）、遷延性黄疸、肝内胆汁うっ滞、脂肪肝、低蛋白血症、体重増加不良、凝固能低下、低血糖、α-fetoprotein(AFP)の上昇など非常に多彩である。

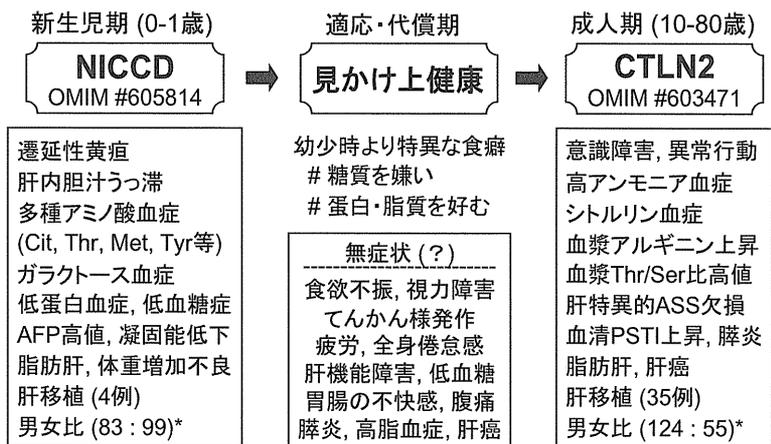
胆汁うっ滞に対する治療が中心となる

食事療法（ミルク）：母乳、一般ミルクとも炭水化物：蛋白質：脂肪のカロリー比はほぼ（40%、10%、50%）であり、栄養素から見ると NICCD にとって不適切ではない。しかしながら、NICCD では高ガラクトース血症、胆汁うっ滞症をきたすため、それに対応するミルクが必要である。

- 1) 胆汁うっ滞性肝障害には MCT ミルクを使用する。
- 2) 胆汁うっ滞性肝障害と高ガラクトース血症がある場合には MCT+乳糖除去ミルク（蛋白加水分解 MCT ミルク：ML-3）を使用する。もしくは、乳糖除去粉乳 100ml に MCT オイル 2 ml 添加する（炭水化物：蛋白質：脂肪のカロリー比は 40%、10%、50%）。

薬物療法：胆汁うっ滞性肝障害が強い場合は新生児肝炎の治療に準じて行なう。

ビタミンA（チョコラA） 400～500 IU/kg/日 →「パンビタンなど総合ビタミンで代用可」



ビタミン D (アルファロール)	0.05～0.1 µg/kg/日
ビタミン E (ユベラ)	軽症 5～10 mg/kg/日、中等症 20～50 mg/kg/日
ビタミン K (ケイツーシロップ)	2 mg/週～5mg/日
ウルソデオキシコール酸 (ウルソ)	10～15 mg/kg/日

(3) 適応・代償期

30 から 50%の症例で不定愁訴を含めた多彩な症状を示す。幼少時より大豆、ピーナッツ、卵、チーズ、牛乳、魚肉類などを好む。

1) シトリン欠損症患者の平均的摂取カロリー比は炭水化物 (30-40%)、蛋白質 (15-25%)、脂肪 (40-50%) と低炭水化物・高蛋白質・高脂肪である。この特異な食癖が症状の発現を予防していると考えられており、是正しない。

2) 糖新生、エネルギー産生障害があるので、頻回食もしくは補食を必要としている場合が多い。たとえば、おやつとして牛乳をよく飲み、1日 2 L 前後摂取する例も珍しくない。

(4) CTLN2

意識障害、失見当識、異常行動、けいれん、てんかん様発作など多彩な精神神経症状で発症し、高アンモニア血症、シトルリン血症となる。脳症発症以前に、約 10%の患者で急性・慢性膵炎の発症や肝臓癌の合併例がみられる。また、ほとんどの患者で脂肪肝を合併しており、その病理像は、NASH (non-alcoholic steatohepatitis)と同様である。

肝性脳症患者に対しての一般的な肝臓病食 (病院セット食：低蛋白食) で病態が悪化した患者も報告されており、低蛋白食に伴う高炭水化物含有が原因と考えられる。CTLN2 に伴う肝性脳症患者には、まずは下記の様な炭水化物制限食を試みる。

- 1) 炭水化物制限食 (炭水化物熱量/食事総熱量比を 40-50%とする)
- 2) L-アルギニン製剤の経口投与とピルビン酸ナトリウム 4～9g/日
- 3) 肝不全症状が改善されない場合、最終的には肝移植を必要とする。

(5) 禁忌事項

- 1) アルコール摂取
- 2) 高炭水化物食および大量の糖質摂取
- 3) 高濃度糖質輸液、グリセロール

(6) 確定診断

特異な食癖、飲酒を嫌うなどの臨床的特徴に加えて、高アンモニア血症、高シトルリン・アルギニン血症のある患者は積極的に CTLN2 を考える。また血清 PSTI レベルは、診断マーカーとしてすでに報告されている。確定診断は、遺伝子診断によるが、新規の遺伝子変異の同定には、かなり時間を要するため、補助診断法として、肝組織や末梢リンパ球中のシトリンの免疫ブロット解析も有用である。

(資 料 7)

班会議抄録

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

1) 日時：10月23日（土） 15時から

2) 場所： 大阪国際会議場 12階 1201室

3) プログラム：

- | | | |
|--|-------|------|
| 1) 臨床研究：シトリン欠損症患者におけるピルビン酸ナトリウム投与の状況と新生児マス・スクリーニング | ----- | 岡野善行 |
| 2) 新生児・乳児期におけるシトリン欠損症における患者調査：治療指針の作成に向けて | ----- | 武田泰輔 |
| 3) シトリン欠損症マススクリーニングの可能性
(Feasibility of mass-screening for citrin deficiency) | ----- | 大浦敏博 |
| 4) 慢性肝炎で発見されピルビン酸ナトリウムを投与し良好な経過が得られているシトリン欠損症の1例 | ----- | 乾あやの |
| 5) シトリン欠損症 (NICCD) の肝移植例の検討 | ----- | 位田忍 |
| 6) 成人型シトルリン血症の臨床像と治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸の有効性成人におけるピルビン酸ナトリウム投与効果 | ----- | 矢崎正英 |
| 7) 肝硬変となったシトリン欠損による乳児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) の一例 | ----- | 梶俊策 |
| 8) シトリン欠損症モデル (citrin/mGPDH double KO) マウスを用いた病態解析と新規治療法の開発 | ----- | 佐伯武頼 |
| 9) 討論 | | |

1. 臨床研究：シトリン欠損症患者におけるピルビン酸ナトリウム投与の状況と新生児マス・スクリーニング

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 岡野 善行

シトリン欠損症は肝型ミトコンドリア内膜局在アスパラギン酸グルタミン酸輸送体欠損に起因する疾患で、新生児期には肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) を、成人期には精神神経症状、シトルリン血症、高アンモニア血症 (成人発症 II 型シトルリン血症: CTLN2) を発症して短期間で死亡する重篤な疾患である。1~2 歳ごろから異常な食嗜好・食癖、低血糖、易疲労が認められている。動物実験ではピルビン酸ナトリウムの投与により尿素合成が促進され、治療に役立てられると推定されている。実際に成人発症 II 型シトルリン血症患者では食事療法ピルビン酸ナトリウムの投与で生体肝移植の回避に成功している。学童から青年期の患者では低血糖の予防と疲労回復効果、発育の改善が認められている。今回、成人発症 II 型シトルリン血症における高アンモニア血症、高シトルリン血症、精神症状の改善はもとより特に幼児青年期での低血糖予防、学校生活を含めた日常生活での QOL を改善するために、ピルビン酸ナトリウムの投与を行い、その効果を検討する臨床研究を開始した。ピルビン酸ナトリウムは 100 - 300 mg/kg/day 分 2 から分 3 の経口投与とし、16 週間投与し、希望があれば継続投与する。調査項目は 1) 身体発育、2) PedsQL 評価、3) 食事調査票、4) 生化学的指標：アミノ酸 (シトルリン、オルニチン) 糖質、脂肪代謝への影響、5) 酸化ストレスマーカーとした。現在までに 6 施設で臨床研究が開始されている。

タンデムマス法による新生児マススクリーニング (NMS) を大阪府では 2008 年から、大阪市では 2009 年から同意の得られた全新生児に対して開始された。その結果、174,000 人の NMS で 5 例のシトリン欠損症患者が発見され、その頻度は 1/35,000 人であった。また、NMS が正常であるにもかかわらず、1 例のシトリン欠損症患者が発見されている。わが国のタンデムマススクリーニングの全国調査ではシトリン欠損症の発見率は 12/91 万人と、遺伝子診断からの患者頻度 1/1.7 万人に比較して非常に少ない。しかしながら、大阪地区ではシトリン欠損症患者の 1/2 を NMS で発見し、NICCD や CTLN2 発症を予防、治療できる可能性が示唆された。