

図3. NOx and ADMA concentrations in urea cycle defects

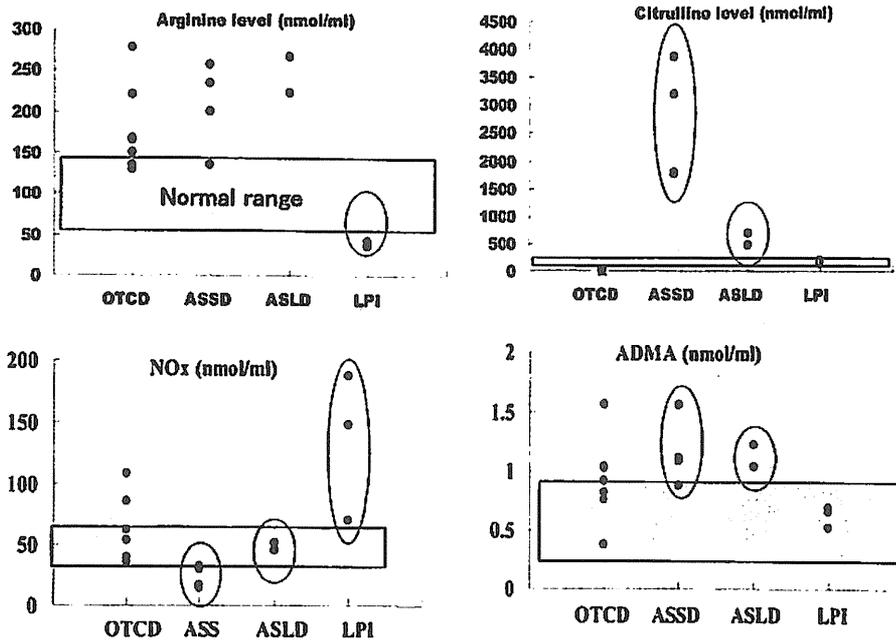
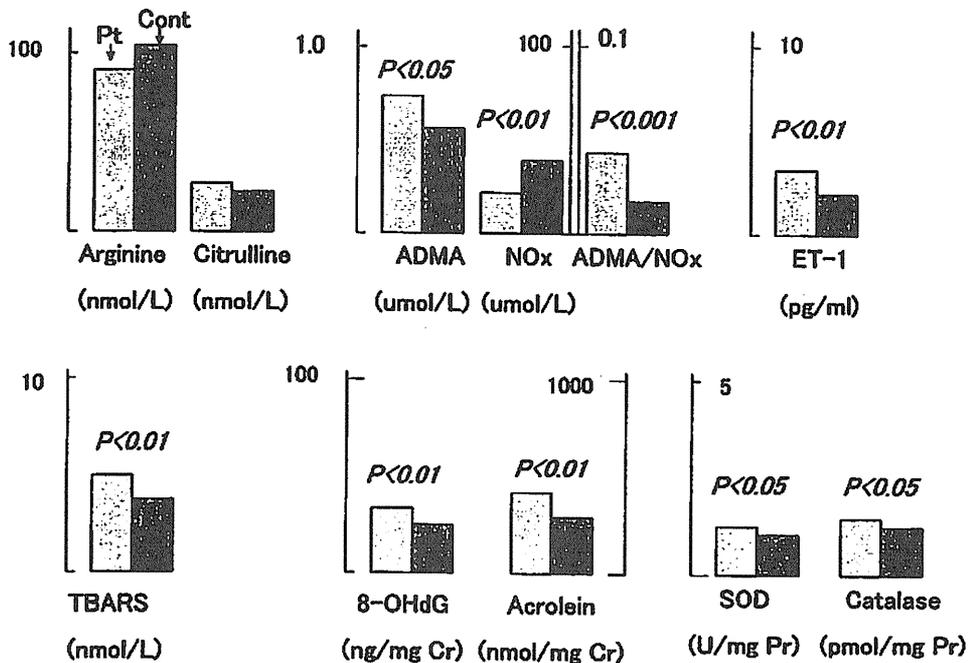


図4. Biomarkers in congenital portosystemic venous shunt





特集・先天代謝異常症を見逃さない

### <診断へのアプローチ—新生児マススクリーニング>

## ガラクトース血症

岡野善行\*

### はじめに

ミルクの主成分である乳糖は、小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってグルコースとガラクトースに分解され、腸管より吸収される。門脈から肝臓に到達したガラクトースは、初回通過効果によりその90%以上が肝内へ取り込まれ、3種類のガラクトース代謝酵素によって解糖系、糖鎖合成系へ代謝される。ガラクトースは新生児～乳児期の栄養の主成分の一つで、1日体重(kg)あたり5g以上摂取されている。このように大量の負荷がかかるため、血中ガラクトース値は種々の原因で容易に、そして、一過性に上昇する。経時的な変化を加味した総合的な判断が必要である。

### I ガラクトース代謝 (図1)

ガラクトースは6炭糖であり、生体内では多糖類、糖蛋白質、糖脂質、プロテオグリカンのような複合糖質の形で神経、結合織などに存在している。ガラクトースはガラクトキナーゼ (GALK) によってガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P) に代謝される。Gal-1-PはUDP-グルコース (UDP-Glu) の存在下で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (GALT) によってグルコース-1-リン酸 (Glu-1-P) とUDP-ガラクトース

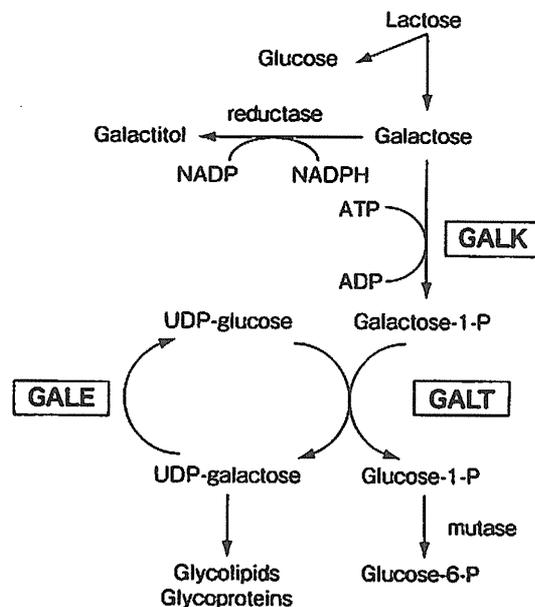


図1 ガラクトース代謝マップ

(UDP-Gal) に転換される。本酵素の反応によって生成されたUDP-Galはウリジンニリン酸ガラクトース-4'-エピメラーゼ (GALE) によってUDP-Gluに再び転換される。この反応は可逆的で、生理的にはUDP-Glu生成の方向に働いている。しかし、ガラクトース摂取制限下ではUDP-Gal生成の方向に働き、生体構成成分にガラクトースを供給する役割を果たす。

### II 新生児マススクリーニング<sup>1)</sup>

わが国では、ガラクトース血症の新生児マススクリーニングが1977年より全国で開始されている。GALT活性を測定するBeutler法、血中ガラクトース濃度を測定するPaigen法もしくは酵素

Okano Yoshiyuki

\* 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 06-6636-8737  
E-mail: okano@med.osaka-cu.ac.jp

法が用いられている。施設により測定方法が異なるため、その値の解釈には注意が必要である。

1) Beutler 法は反応基質として加えた Gal-1-P が GALT により Glu-1-P となり、その後、赤血球内酵素を利用して反応させていく。その代謝経路のなかでグルコース-6-リン酸脱水素酵素によって、Glu-6-P が 6-ホスホグルコン酸へ転換するとき生じる NADPH の蛍光を検出し、GALT 活性としている。

2) Paigen 法は大腸菌のガラクトース要求株とファージを利用したバイオアッセイで、ガラクトース、Gal-1-P、ラクトース、UDP-Gal を含めて測定している。

3) 酵素法ではアルカリホスファターゼ処理をしたもの (ALP+) はガラクトースと Gal-1-P の合計値を、アルカリホスファターゼ処理をしていないもの (ALP-) はガラクトースのみの値を示す。血中ガラクトースは哺乳の影響を受けるため、採血は空腹時に行う。濾紙血での GALT、GALE 活性の半定量法では、赤血球内の酵素を測定しており、その測定では貧血などの影響を受ける。また、濾紙血の保存状態や経時的劣化でその活性は低下する。

### III 鑑別診断

ガラクトース血症はガラクトース代謝酵素 GALT, GALK, GALE 欠損症だけでなく、乳糖が小腸で分解吸収され、肝で代謝を受ける経路の異常によっても生じる。すなわち、① 肝臓への輸送経路の異常、② 肝細胞内への取り込みの異常、③ 肝臓での処理能力の異常について鑑別する必要がある (表)<sup>2)</sup>。そのため、図 2 に示したような鑑別診断を行う。

#### 1. 鑑別診断のための検査

##### 1) 血中ガラクトース値と酵素活性

遺伝性ガラクトース血症の場合には総ガラクトース値は 20 mg/dl をこえていることが多い。GALK 欠損症では Gal-1-P の非検出とガラクトースの著増がある。ただし、新生児期 GALK 活性は GALT 活性より高く、濾紙血で Gal-1-P が

表 ガラクトース血症の原因

1) 肝臓への輸送経路の異常
門脈大循環シャント 静脈管開存症、肝内門脈-肝静脈シャント、肝動脈シャント肝血管腫、門脈無形成、門脈左腎シャント
2) 肝細胞内への取り込みの異常
Fanconi-Bickel 症候群
3) 肝臓での処理能力の異常
遺伝性ガラクトース血症
I 型 galactose-1-phosphate uridylyltransferase 欠損症
II 型 galactokinase 欠損症
III 型 UDP galactose 4-epimerase 欠損症
肝内胆汁うっ滞症
先天代謝異常症：シトリン欠損症、高チロシン血症など
特発性新生児肝炎
ウイルス性新生児肝炎
肝内胆管低形成、減少症
進行性家族制肝内胆汁うっ滞症

検出されるが、生後 3~6 か月以降 GALK 活性は低下し、正常児では Gal-1-P は検出されなくなる。GALT 欠損症では Gal-1-P とガラクトースの著増がある。また、Beutler 法 (GALT 活性) で異常となる。GALE 欠損症ではガラクトースの軽度増加と Gal-1-P と UDP-Gal の増加がある。GALT と GALE 欠損症の迅速な酵素診断には濾紙を利用した半定量測定が有用である。

胆汁うっ滞症、シトリン欠損症、門脈-大循環シャント、Fanconi-Bickel 症候群ではガラクトースが肝臓で十分に代謝されないことから、Gal-1-P よりガラクトースが高値となる。

#### 2) 総胆汁酸、肝機能検査

胆汁酸は肝細胞においてコレステロールから生成され、胆汁の一部として胆道を経て腸管に排泄される。大部分の胆汁酸は腸管から再吸収され、門脈から再び肝細胞へと入る。門脈大循環シャントではこの腸管循環が破綻するために、総胆汁酸が高くなる。肝内・肝外の胆汁うっ滞では細胆管系が破綻し、胆汁酸が肝静脈系へ流出するとされている。新生児期の総胆汁酸は成人より高値を示すが、総胆汁酸が 30~40  $\mu\text{mol/l}$  以上の場合は陽性と考へ、再検、フォローを行う。

直接ビリルビンは胆汁うっ滞の指標となり、通

精密検査	考えられる疾患	確定診断
1) 血中ガラクトース測定 Gal << Gal-1-P Gal >>> Gal-1-P	→ GALT, GALE 欠損症 → GALK 欠損症	⇒ 酵素活性の測定
Gal > Gal-1-P	→ 胆汁うっ滞症 シトリン欠損症 門脈大循環シャント Fanconi-Bickel 症候群	
2) GALT, GALE 活性測定 (濾紙血による半定量)	→ GALT, GALE 欠損症	
3) 総胆汁酸の高値	→ 門脈大循環シャント 胆汁うっ滞症 シトリン欠損症	⇒ 画像検査
4) 肝機能検査, 凝固機能検査 T.Bil, D. Bil, AST, ALT, ALP, LDH, PT, PTT, ヘパプラスチンテスト	→ 胆汁うっ滞症 シトリン欠損症 肝機能障害	
5) 血中アミノ酸分析	→ シトリン欠損症 先天代謝異常症 肝障害 (Fisher 比の低下)	⇒ 遺伝子診断
6) 尿検査 尿糖, 汎アミノ酸尿	→ Fanconi-Bickel 症候群	⇒ 遺伝子診断 負荷試験

図 2 ガラクトース血症の鑑別診断

常高値を示す。胆汁うっ滞症, 新生児肝炎ではビタミン K 依存性の凝固機能が著しく低下することが多く, AST, ALT は乳児期に軽度上昇することが多い。

### 3) アミノ酸分析

シトリン欠損症ではシトルリンの高値が特徴的であり, スレオニン/セリン比の上昇が認められる。また, 胆汁うっ滞, 肝障害ではメチオニン, フェニルアラニン, チロシンが増加し, Fisher 比が低下する。先天代謝異常症では各疾患で特有のアミノ酸が高値を示す。

### 4) 尿検査

Fanconi-Bickel 症候群では, 汎アミノ酸尿, 尿糖, ガラクトース尿,  $\beta_2$ -ミクログロブリン高値である。

## 2. ガラクトース血症を示す疾患の特徴

初回検査の後, 経過を追うとともに各疾患に対する確定診断へのアプローチを行う。各疾患の特徴を以下に述べる。

### 1) 遺伝性ガラクトース血症

ガラクトース血症の原因としては第 1 にあげられるが, わが国の GALT, GALK 欠損症の頻度はともに 1/100 万人とまれである。確定診断には赤血球内 GALK, GALT, GALE 活性を測定する。GALT, GALE 活性は濾紙血での半定量検査で酵素診断は可能である<sup>3)</sup>。

#### a) GALT 欠損症

Gal-1-P が体内に蓄積し, 肝臓をはじめ多臓器に強い障害をもたらす。ほとんどの患児が生後 2 週以内に症状を呈する。哺乳開始後, 食欲不振, 不機嫌などの一般症状とともに嘔吐, 下痢などの消化器症状を訴え, 体重増加不良となる。黄疸, 肝脾腫, 肝機能異常を示し, 筋緊張低下, 白内障, 敗血症, 髄膜炎などを併発する。乳糖除去ミルクを開始しなければ致命的で, 治療開始が遅れた場合, 精神運動発達の遅れも認められる。

#### b) GALK 欠損症

白内障が主な症状である。GALK 欠損症 19 例の解析では, マスクリーニング時の総ガラク

トース値は平均  $80 \pm 88.1 \text{ mg/dl}$  ( $20 \sim 400 \text{ mg/dl}$ )  
で、Gal-1-P はほとんど検出されない。

#### c) GALE 欠損症

わが国では GALE 活性の低下が赤血球に限られ、無症状である末梢型のみが発見されている。全身型は非常にまれで、世界で数例の報告しかない。末梢型の GALE 欠損症 16 例では ALP (+) が  $24.3 \pm 8.6 \text{ mg/dl}$  ( $9.9 \sim 34.3 \text{ mg/dl}$ )、ALP (-) が  $2.7 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$  ( $2.1 \sim 3.4 \text{ mg/dl}$ ) とガラクトースより Gal-1-P が著明に上昇している。

#### 2) Fanconi-Bickel 症候群

糖輸送体の一つである glucose transporter 2 (GLUT2) の異常によって発症する。GLUT2 は肝細胞、膵β細胞、腸管の上皮細胞および腎近位尿管細胞に存在し、濃度依存性にグルコースとガラクトースを細胞内外へ輸送する。臨床症状は肝型糖原病と近位尿管障害を合わせた症状となる。成長障害、低身長 ( $-3 \text{ SD} \sim -7 \text{ SD}$ )、腹部膨満、肝腫大、満月様顔貌と歯牙の異常、くる病と骨粗障症による骨折などをきたす。検査所見では食前の低血糖、食後の高血糖、哺乳後の高ガラクトース血症は特徴的である。尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、尿中β<sub>2</sub>-ミクログロブリン高値、ALP 高値を示す。わが国で報告された約半数の症例での総ガラクトースが  $48 \sim 128 \text{ mg/dl}$  と高値であった<sup>4)</sup>。

#### 3) シトルリン欠損症

ミトコンドリア内膜に存在するシトルリン蛋白 (アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体) の異常によって発症する。濾紙血の総ガラクトース値の平均は  $11.0 \pm 14.0 \text{ mg/dl}$  ( $1.98 \sim 66 \text{ mg/dl}$ ) で約半数の患者で異常高値を示す<sup>5)</sup>。新生児から乳児期には胆汁うっ滞症の症状に加え、子宮内発育不全、低蛋白血症、低血糖、シトルリン血症などを認め、大多数の患児ではこれらの症状が生後 6 か月から 1 年で自然軽快するが、生体肝移植を必要とする例もある。幼児～小児期は代償機構の働きにより一時無症状となるが、高蛋白質、高脂質食品を好み、ごはんなどの炭水化物は避ける傾向を示す。一部の患者は成人発症Ⅱ型シトルリン血症を発症する。遺伝子診断によって確定される<sup>6)</sup>。

#### 4) 門脈-大循環シャント

肝内門脈の欠損や低形成、胎生期の静脈管や脾腎静脈吻合 (門脈左腎静脈シャント) の開存、門脈系とそのほかの血管の吻合、門脈-肝静脈吻合、肝動静脈吻合、肝血管腫など種々のシャント血管と原因によって生じる。濾紙血の総ガラクトース値は  $4 \sim 20 \text{ mg/dl}$  以上とさまざまである<sup>7)</sup>。診断は超音波ドプラ、造影 CT によるシャント血管の描出と直腸門脈シンチによるシャントおよびシャント率の確定が重要である。多くの症例では乳幼児期に重篤な症状を示さないが、なかには心不全などをきたす場合もある。合併症として大脳基底核のマンガンの沈着<sup>8)</sup>、肺高血圧症が報告されている<sup>9)</sup>。

#### 5) 新生児肝炎

「新生児肝炎は新生児期に発症し、多くは生後 2 か月以内に発見された肝内胆汁うっ滞で顕性黄疸が 1 か月以上持続し、多くは 6 か月以内に消退し、灰白色便 (または淡黄色便) および濃黄色尿を伴う。組織学的には巨細胞性肝炎の像をみるものが多く、2 次性によるものを除く」と定義されている。新生児肝炎は多様な病因が混在しているものと考えられ、その多くは 1 歳前に肝機能の正常化が得られる。

#### 6) 一過性ガラクトース血症

静脈管の閉鎖の遅れのために、もしくは何らかの原因で、一過性にガラクトース高値となることがあり、生後 3～4 か月以内にほぼ正常化する。

#### Key Points

- ① ガラクトース血症はさまざまな原因で発症する。門脈-大循環シャント、シトルリン欠損症を含む肝内胆汁うっ滞症の頻度が高い。
- ② 血中ガラクトース、総胆汁酸、アミノ酸の分析、一般肝機能検査、一般尿検査が初回検査として必要である。
- ③ 一過性のガラクトース血症なども認められるので、経時的な観察も必要である。

文 献

- 1) 成瀬 浩, 松田一郎編: 新生児マススクリーニングハンドブック. 南江堂, 東京, 1989
- 2) 佐倉伸夫: ガラクトース血症. 小児疾患の診断治療基準. 小児内科 33: 164-165, 2001
- 3) Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, et al: Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. Clin Chem 46: 806-810, 2000
- 4) 中川友紀子, 岡野善行, 愈幸秀, 他: 新生児マススクリーニングで発見され, 重度の低血糖を示した Fanconi-Bickel 症候群の 1 例. 日小児会誌 107: 769-774, 2003
- 5) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, et al: Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. Pediatr Res 56: 608-614, 2004
- 6) 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
- 7) 西村 裕, 小野浩明, 佐倉伸夫: 門脈異常症とガラクトース血症. 日本マス・スクリーニング会誌 11: 33-37, 2001
- 8) Mizoguchi N, Nishimura Y, Ono H, et al: Manganese elevations in blood of children with congenital portosystemic shunts. Eur J Pediatr 160: 247-250, 2001
- 9) Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, et al: Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previous unrecognized association. Pediatrics 121: e892-e899, 2009

周産期医学

第 40 卷 7 号 (7 月号) 本体 2,730 円

特集 周産期医療と胎盤—最近の話題

胎盤の組織学的所見.....中山雅弘	胎児胎盤循環
胎盤からわかる周産期疾患.....大山牧子	—カラードブラを中心に.....秦 利之
胎盤の生理学的所見.....牛嶋順子	近赤外線分光法による胎盤機能の
胎盤とホルモン.....林 正美	評価.....鈴木一有
胎盤と成長因子	胎盤と疾患
—PIGF, sVEGFR1 など.....大口昭英	前置胎盤・低置胎盤.....市塚清健
胎盤と免疫.....齊藤 滋	癒着胎盤.....関 博之
胎盤の物質輸送と通過性	常位胎盤早期剝離.....山田崇弘
ガス交換.....前出喜信	妊娠高血圧症候群.....山本樹生
糖・脂質.....村林奈緒	IUGR .....工藤美樹
IgG .....石川 源	糖尿病.....平松祐司
薬物.....渡邊央美	双胎.....村越 毅
細菌・ウイルス.....松田秀雄	絨毛膜羊膜炎.....平野秀人
母体血中胎盤由来 RNA .....関沢明彦	抗リン脂質抗体症候群.....杉浦真弓
胎盤特異的 microRNA .....瀧澤俊広	CAOS .....三谷 穰
	Chorangiosis を診断する .....有澤正義

## ＜診断へのアプローチ—first line 検査＞

## 肝機能障害

藤澤知雄\*

## はじめに

小児科の一般外来や救急外来において、血液検査をする機会はますます増えている。多くの施設では血算、生化学検査などスクリーニング項目の中にAST, ALTなどの肝機能検査を取り入れている。このルーチン検査において、トランスアミナーゼ値, T. Bil (総ビリルビン) 値から肝機能異常が疑われることは少なくない。多くは急性の感染症などに伴う一過性のトランスアミナーゼ上昇であるが、なかには見逃してならない疾患もまぎれている。その疾患の一つが先天代謝異常症である。本稿では、肝機能障害から先天代謝異常を診断するアプローチを概説する。

## 肝機能とは

肝臓は多彩な機能を有する巨大臓器である。たとえばエネルギーの産生、蓄積、代謝、凝固蛋白合成、体内外由来の有害物質解毒 (抱合)、おもに類洞壁細胞による免疫能、など多くの機能がある。そのなかで主な機能とそれを反映する特徴や検査項目を表1にまとめた。

## 1. トランスアミナーゼ

AST, ALT, LDHなどは逸脱酵素とよばれ、肝細胞のみならず全身細胞に含まれている。とくに

表1 おもな肝機能異常とその指標となる検査

肝実質細胞障害	AST, ALT, $\gamma$ GTP, LDH (LDH <sub>5</sub> ), m-GOT
蛋白合成障害	PT 延長, アルブミン低値, 血小板数低下, ChE 低値, 低アミノ酸フィシャー比, BUN 低値
胆汁うっ滞	ビリルビン D. Bil が T. Bil の 15%以上あるは D. Bil 1.5 mg/dl 以上
胆汁酸	胆汁酸値, 低胆汁酸* (胆汁酸代謝異常) 胆道系酵素など $\gamma$ GTP, 低 $\gamma$ GTP** (PFIC1,2), ALP (ALP <sub>1,2</sub> ), LAP
解毒能	アンモニア, アミノ酸異常
網内系	IgG, ZTT, TTT

\* 胆汁うっ滞があるにもかかわらず、胆汁酸低値は胆汁酸代謝異常の可能性がある。

\*\* 胆汁うっ滞があるにもかかわらず、 $\gamma$ GTP が高値でない場合は PFIC1,2 の可能性がある。

肝臓は血流が豊富であり、肝細胞は類洞とよばれる毛細血管に接しているため、肝細胞の可溶性成分に存在する酵素は肝細胞膜の変化により容易に拡散され血中に放出される。これらの逸脱酵素のなかでALTは肝細胞中の濃度はASTよりはるかに低い、他の組織細胞ではさらに低く、赤血球の含有も少ない、溶血の影響をあまり受けず、ALTはASTに比べると肝臓に特異性が高い。

トランスアミナーゼは乳幼児では生理的にやや高い。トランスアミナーゼは肝臓に限ると、肝細胞膜の変化や破壊、肝細胞の変性、肝細胞内の代謝機能停止、類洞の微小循環不全などで異常がみられる。たとえば、Wilson病、遺伝性ヘモクロマ

Fujisawa Tomoo

\* 済生会横浜市東部病院こどもセンター  
〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1)  
TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525  
E-mail: t\_fujisawa@tobu.saiseikai.or.jp

トーシス、遺伝性高チロジン血症では肝細胞内にそれぞれ銅、鉄、フマルアセト酢酸が蓄積し、アポトーシスや肝細胞膜の破壊によりトランスアミナーゼ値は上昇する。さらに進行すると、線維化が始まり、肝硬変に至る。また、いわゆる Reye 症候群では有機酸代謝異常などさまざまな原因でミトコンドリア機能に異常をきたし、尿素サイクル機能が停止し、アンモニアの処理が不能になる。しかし、ビリルビン代謝はミトコンドリア機能には依存せず、肝実質細胞の構造異常もきたさないため黄疸は伴わない。Gaucher 病では、ライソゾーム酵素が低下しグルコセラブロシドという糖脂質が全身の細網内系に蓄積するが、肝臓に限ると類洞内皮細胞が腫大し類洞循環障害をきたすと考えられる。

## 2. 胆汁うっ滞

胆汁中にはビリルビン、胆汁酸、コレステロール、リン脂質、銅などの微量元素、電解質などが含まれる。胆汁中の各成分はそれぞれの代謝経路が異なる。たとえば、ビリルビンは上昇しない胆汁うっ滞もあり、これを無黄疸性胆汁うっ滞 (non-icteric cholestasis) とよぶこともある。各胆汁成分の大きな代謝経路を知ることは先天代謝異常の肝病態を理解するうえで大切である。

### 1) ビリルビン代謝

ビリルビンはおもに老廃赤血球の代謝に伴い、産生されたヘモグロビンが網内系で分解、生成された色素である。生成された間接 (非抱合) ビリルビンは血中でアルブミンと結合し肝臓まで移送される。肝細胞に取り込まれ、肝細胞内のミクロゾームにおいてビリルビン・グルクロン酸抱合酵素 (bilirubin UDP glucuronyltransferase : UGT) によりグルクロン酸抱合を受け直接 (抱合型) ビリルビンになって肝細胞内を肝細胞内移送担体 (glutathion S transferase : GST) により毛細胆管側に移送され、膜トランスポーターである multidrug resistance protein 2 (MRP2) により毛細胆管から排泄・分泌される (図 1)<sup>1)</sup>。最近の研究により、UGT をコードする遺伝子 *UGT1A1* が発見され、*UGT1A1* の変異の程度により UGT 活性能にスペクトラムがみられる。Crigler-Najjar 症候

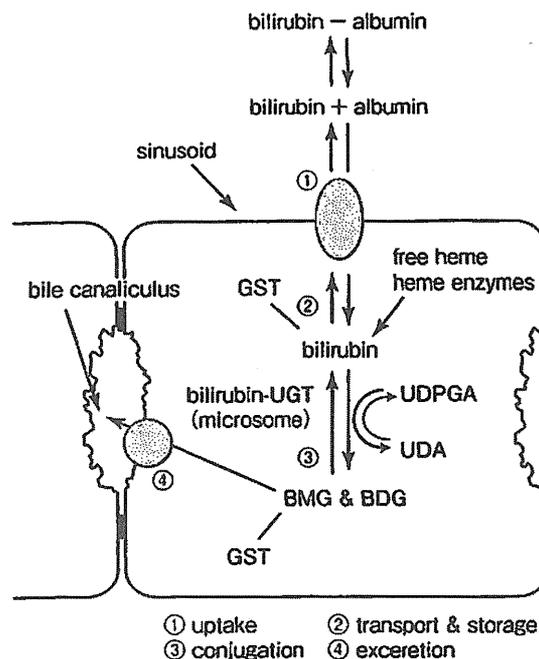


図 1 ビリルビンの肝細胞内代謝 (田妻・小道<sup>1)</sup>, 2006)

群 I 型は UGT の完全欠損であり肝移植の絶対的適応がある。Crigler-Najjar 症候群 II 型と Gilbert 症候群は UGT の活性低下であり、前者は UGT の 10%程度、後者は 30%程度の活性といわれる。なお、Dubin-Johnson 症候群は直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症となるが、MRP2 遺伝子異常が証明された。同様に、直接ビリルビンが優位となる Roter 症候群は GST 遺伝子異常が予想されているがまだ責任遺伝子は不明である。これらのビリルビン代謝異常症は胆汁成分のうちビリルビン代謝経路のみの異常なので基本的には肝実質細胞障害は伴わない。

### 2) ビリルビン以外の胆汁成分の代謝

ビリルビン以外の胆汁成分も、細胞の原形質膜や細胞内器官の膜を横切っている物質の移送を担う膜蛋白である、トランスポーターの病態が解明されつつあり、新しい先天代謝異常が発見された。たとえば、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (progressive familial intrahepatic cholestasis : PFIC) は生後 6 か月までに胆汁うっ滞、皮膚癢痒症、成長障害がみられ、胆汁性肝硬変に進展する予後不良の疾患である。PFIC1, 2 型は胆汁うっ滞が強

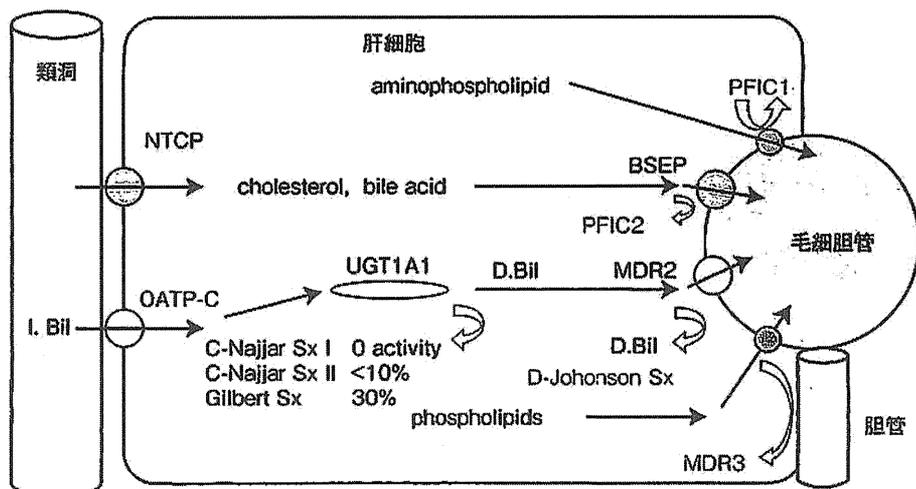


図2 胆汁成分(ビリルビン, 胆汁酸, コレステロール, リン脂質)のトランスポーターとその異常

OATP-C: organic anion transporting polypeptide C, NTCP: sodium taurocholate cotransporting protein, UGT1A1: UDP-glucuronosyltransferase 1A1, MDR2,3: multidrug resistance associated protein 2,3, BSEP: bile salt export pump

いにかかわらず胆道系酵素である $\gamma$ GTP値が正常にとどまることが診断の端緒となる。PFIC1の機能や胆汁うっ滞の原因は不明である。PFIC2はBSEP (bile salt export pump) が欠失しており肝細胞内の胆汁酸を毛細胆管に排泄できないことによる(図2)。一方、血清 $\gamma$ GTP高値を示すPFIC3はMDR3 (multidrug resistance 3) の欠失がみられ、これは肝細胞内リン脂質輸送異常をきたす。

### 3) 胆汁酸代謝

胆汁酸はコレステロールを基質として肝で合成される異化産物であり、コレステロールの異化排泄とともに脂質の消化吸収に重要である。胆汁酸のうち cholic acid (CA) と chenodeoxycholic acid (CDCA) は肝においてコレステロールから直接合成され、一次胆汁酸とよばれる。一次胆汁酸は胆汁を介して腸管内に排泄され、腸内細菌の作用により脱水酸化を受け CA はデオキシコール酸(DCA)にCDCAはリトコール酸(LCA)という二次胆汁酸に変換される。また、CDCAの一部は立体異性体のウルソデオキシコール酸(UDCA)に変換される。これら5種類の胆汁酸の一部は便中に排泄されるが、大部分は回腸末端から再吸収され門脈を経て肝に戻るという閉鎖的な腸肝循環

により再利用される<sup>1)</sup>。純粋な胆汁酸代謝異常は少ないが、これらの点をふまえ胆汁酸組成を検討することは胆汁酸代謝異常の解明のみならず、胆汁うっ滞を理解するうえでも重要である。

### 4) シトリン欠損症

「新生児肝炎」のなかに病理学的には脂肪肝を伴い、アミノ酸分析ではチロジンなどの高アミノ酸血症を呈する例に、成人型シトリン血症の原因遺伝子 *SLC25A13* の異常があることが確認された<sup>2,3)</sup>。さらに、Tomomasaらは新生児肝炎の既往がある16歳男性が高アンモニア血症をきたした例を報告し、ここに新生児肝炎症候群の一部と成人のII型高シトリン血症は同一の遺伝子異常で発症する2つの表現型であることがつながった<sup>4)</sup>。*SLC25A13* 遺伝子産物はシトリンと命名され<sup>2-4)</sup>、シトリンは肝型アスパラギン酸・グルタミン酸輸送体であることが判明した。シトリン欠損による新生児期を肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis: NICCD)とよばれる。シトリン欠損症は遺伝子レベルの調査では先天代謝異常症のなかでは最も頻度の高い疾患である。NICCDの約40%は新生児マススクリーニングで高ガラクトース、高アミノ酸がみられ、生後1~4か月ごろから、直接ビリルビン、トランスアミ

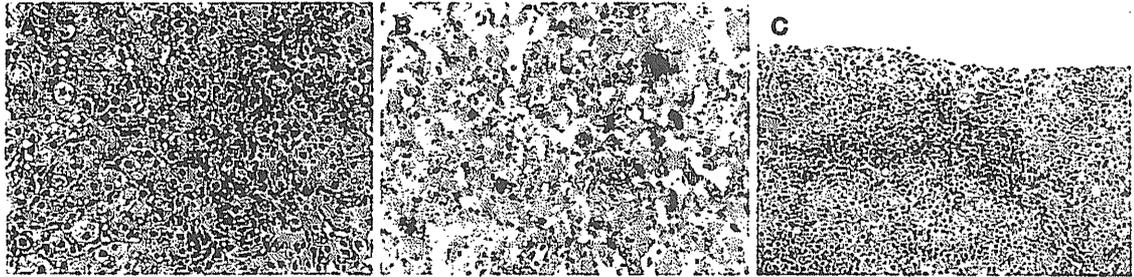


図3 生後3か月時のNICCDの肝生検所見  
炎症(A)、脂肪変性(B)、鉄沈着(C)がみられる。それぞれ非特異的所見であるが、この3要素がそろるとNICCDを強く疑う。  
A: HE×200 B: Oil Red×200 C: 鉄染色×100

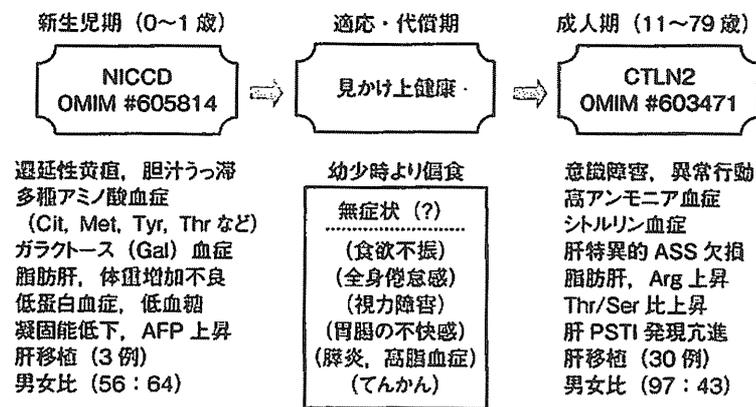


図4 citrin欠損症の病態像 (小林・佐伯<sup>5)</sup>, 2004)

NICCD: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, CTLN2: adult-onset type II citrullinemia, Cit: citrulline, Met: methionine, Tyr: tyrosine, Thr: threonine, Arg: arginine, Ser: serine, Gal: galactose, AFP: alpha-fetoprotein, ASS: argininosuccinate synthetase, PSTI: pancreatic secretory trypsin inhibitor

ナーゼ値の上昇がみられ、ときには胆道閉鎖症との鑑別が問題となる。NICCDはやや出生時体重が平均体重よりも低く、シトルリン欠損の影響が胎児期から始まっていると考えられる。血漿アミノ酸分析ではシトルリン高値は診断的に重要であり、肝生検は診断的に重要であり炎症、脂肪沈着、鉄沈着の組み合わせがみられる(図3)。光顕レベルでは、脂肪沈着が認められなくとも電顕では著明な脂肪沈着がみられ、診断的に有用である。現時点では確定診断は遺伝子検索である。NICCDは一部に慢性肝不全に陥り肝移植で救命された報告例はある。大部分は自然経過で1歳ごろには胆汁うっ滞やトランスアミナーゼ高値は改善する。シトルリン欠損症の病態像を図4に示した<sup>5)</sup>。表現型の重症度、年長児の高アンモニア血症で発症す

るⅡ型高シトルリン血症の予防など多くの課題が残されている。

### III 診断へのアプローチ

以上述べてきた肝病態を理解して実際に診断することになるが、その際には患者の年齢、緊急性、重症度、前述した肝機能の内容が重要である。このような点をふまえて代謝性肝障害を考えると、いくつかのグループに分けられる。

#### 1. いわゆる新生児肝炎候群

これらの多くは、かつては「新生児肝炎」と診断された「新生児期から続いていると推定される肝内胆汁うっ滞を主徴とする肝炎で、胆道閉鎖、

表 2 いわゆる新生児肝炎症候群を呈する先天代謝異常症

疾患	特徴的な所見
新生児ヘモクロマトーシス	多臓器不全、フェリチン高値、DIC、急性肝不全、肝移植で救命された例がある。
チロジン血症	チロジン血症、フマリルアセト酢酸が肝細胞に蓄積してアポトーシスを生じる。重症例は肝移植が必要。
NICCD	ミトコンドリア膜のアスパラギン酸・グルタミン酸トランスポーターの異常、SLC25A13 異常、生体重やや低い、ガラクトース血症、シトルリン、チロジン高値、1歳ころに改善例が多い。
PFIC1 (Byler 病)	胆汁うっ滞のわりにγGTP 高値にならない、強い皮膚癢症、電顕微鏡で特徴的毛細胆管 (Byler's bile) が特徴的
PFIC2	同上、トランスアミナーゼ高値
PFIC3	胆汁うっ滞にみあうγGTP 高値
cystic fibrosis	イオントランスポーターの異常、日本には少ない。
胆汁酸代謝異常	強い胆汁うっ滞があるにもかかわらず、胆汁酸値は上昇せず、γGTP も高値ならず、皮膚癢症もないことが診断の端緒になる。
α <sub>1</sub> -アンチトリプシン欠損症	日本ではきわめてまれ、肝硬変へ進展する。α <sub>1</sub> -グロブリン分画の低値、肺気腫、肝移植の適応。

表 3 トランスアミナーゼ高値として発見される先天代謝異常

疾患	特徴
Wilson 病*	3歳以下はトランスアミナーゼ正常、多くはセルロプラスミン低値、尿中銅増加、年長児では K-F 角膜輪、肝生検では慢性肝炎活動型**
肝型糖原病	
I a	G6P 欠損、肝腫、低身長、低血糖、高脂血症、高尿酸血症、高乳酸血症
I b	G6P トランスポーター欠損、I b と同様、好中球減少、反復性細菌感染症
III a	肝、筋の glycogen debranching enzyme 欠損、肝腫、低血糖、血清 CK 上昇例が多い。
III b	肝の glycogen debranching enzyme 欠損、III a と異なり筋症状はない。
IV	branching enzyme 欠損、乳児期に肝不全、肝硬変になる、予後不良。
VI	肝 phosphorylase 欠損、I 型と同様であるが、低血糖の程度は軽度。
liver phosphorylase kinase 欠損症**	伴性劣性遺伝。乳児期の肝腫大、空腹時低血糖、ときに低身長、予後良好。
遺伝性ヘモクロマトーシス	消化管からの過剰な鉄吸収の増加により肝、心、脾などに鉄が沈着する。いくつかの遺伝子異常が判明している。わが国には少ない。肝超音波でエコー輝度増強するが CT では CT 値は低下しない。肝不全、心不全、糖尿病を併発。
有機酸代謝異常症	脂肪酸代謝異常を含む有機酸代謝異常の中には sick day のみ無黄疽性のトランスアミナーゼが反復する例がある。肝組織では微小脂肪滴の沈着がみられる。

\* 劇症肝炎型 Wilson 病を除く。\*\* 型の命名に混乱がみられるので欠損酵素名とする。

溶血性疾患、敗血症、尿路感染症、梅毒、その他の全身感染症、全身代謝性疾患などに伴った二次性のものを除いたもの」と定義されている症候群があったが、表 2 にその新生児肝炎から新たに独立した疾患とその特徴をまとめた。

新生児ヘモクロマトーシスは新生児早期よりトランスアミナーゼ値の上昇、胆汁うっ滞、凝固障害をきたす予後不良な疾患である。肝臓以外の他臓器に鉄の沈着がみられる。胎児期の胎盤での鉄

代謝異常などが想定されているが原因は不明であり、現時点でも診断基準もない。

## 2. 偶然の機会にトランスアミナーゼ高値として発見される代謝異常

スクリーニング的に血液検査をしてたまたまトランスアミナーゼ高値として発見される先天代謝異常は少なくない。このなかには Wilson 病、肝型糖原病、遺伝性ヘモクロマトーシスなどがある。

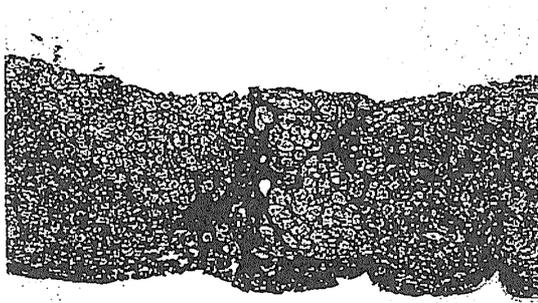


図5 糖原病の肝組織

3歳男児、感冒の際にトランスアミナーゼ異常がみられ、精査した。肝腫大あり、低血糖はない。原因が特定できず肝生検を行った。アザン染色標本では肝細胞は腫大、淡明化し、門脈域からは線維が小葉に伸展していた。糖原病を強く疑い、後にVI型糖原病と確定診断。

それぞれの特徴を表3に示した。わが国では $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症は少ない。肝型糖原病の一部は遺伝子診断が可能になっている。糖原病は早期に発見して厳密な食事療法で低血糖を防ぎ、余分なグリコーゲンを肝に蓄積しないのが原則である。疑わしい全例に遺伝子解析や欠損酵素の分析をするのは困難である。肝生検はすべての施設で行えない欠点はあるが、肝組織で糖原病の診断

や進行度を知ることができる(図5)。

### 3. 急性肝不全として発症する代謝異常

肝臓病の既往がない小児に急速な肝機能異常がみられる場合、急性肝不全とよぶが凝固障害を伴えば重症型、痛み刺激にかろうじて反応する程度の脳症が出現したら劇症と判断する。主な疾患と特徴を表4に示した。

先天代謝異常のなかにはインフルエンザ、急性胃腸炎などの罹患時、いわゆる sick day 時に突然の嘔吐、傾眠がみられ、血液検査ではトランスアミナーゼ高値、アンモニア高値、黄疸はない、という古典的には Reye 症候群として発症する一群の先天代謝異常がある。多くは黄疸を伴わないが肝細胞機能停止により血液凝固障害を伴い急性肝不全と診断される場合もある。そのほか、ミトコンドリア異常による急性肝不全などが注目されている。

## おわりに

肝機能異常を契機として発見される先天代謝異常の診断へのアプローチ、考え方を述べた。現在、肝移植が日常的に行われているが候補疾患の第

表4 急性肝不全として発症する先天代謝異常症

疾患	特徴
WFH*	肝硬変を有する急性増悪なのでトランスアミナーゼ値は軽度上昇にとどまる、高ビリルビン、凝固能低下、白血球増多、アルブミン低下は予後が悪い。肝移植の適応を考慮すべきである。
尿素サイクル異常症	トランスアミナーゼ上昇以外に高アンモニア血症、脳症がみられる。Ornithine transcarbamylase (OTC) 欠損症の頻度が高い。肝移植の適応になるのは女兒の OTC 欠損症である。
Reye 症候群	嘔吐が先行、意識障害、無黄疸性、低血糖、CPK 高値、アンモニア高値、肝組織では微小脂肪滴が肝細胞に充満している。電顕でミトコンドリアの変性。
尿素サイクル異常症	アンモニア著高、BUN 低値、意識障害が強い、異常アミノ酸など
脂肪酸酸化障害	カルニチン欠乏症、脂肪酸アシル CoA 脱水素欠損症、ケトン体産生障害など低血糖、ケトーシス、有機酸分析
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸尿症、プロピオン酸尿症など、低血糖、肝腫大、ケトーシスなし、アシドーシス、有機酸分析など
呼吸鎖異常症	原因不明の急性肝不全に紛れ込んでいる可能性がある。
果糖不耐症	果糖、ショ糖の摂取で誘発、黄疸、出血傾向、けいれん、肝組織から fructose-1-phosphate 測定

\* 劇症肝炎型 Wilson 病

1位は胆道閉鎖であり、第2位は多くの国で先天代謝異常である。肝移植は究極の遺伝子治療といえるが、小児科医は極力内科的治療を目標にする。早期発見し管理することが先天代謝異常では最も重要である。そのためには first line としての肝機能の重要性を知っていただければ幸いである。

文献

- 1) 田妻 進, 小道大輔: ビリルビン異常値をきたす各疾患の分類と病態. 臨と研 93: 162-166, 2006
- 2) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al: The gene mutated in adult onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier prptein. Nat Genet 22: 159-163, 1999
- 3) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al: Infantile cholestatic jaundice associated with adult onset type II citrullinemia. J Pediatr 138: 735-740, 2001
- 3) 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
- 4) Saeki 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
- 5) 小林圭子, 佐伯武頼: Citrin 欠損による新生児肝内胆汁うっ滞はどこまで解明されたか? 小児内科 36: 1256-1258, 2004

Key Points

- ① 先天代謝性肝疾患はトランスアミナーゼ異常、いわゆる新生児肝炎候群、急性肝不全（血液凝固障害、意識障害）として発見されることが多い。
- ② 先天代謝性肝疾患の first line の検査は順不同であるが、画像検査（超音波、CT など）、検尿、血算、血糖、ビリルビン（分画も）、トランスアミナーゼ、γGTP、LDH、CPK、総胆汁酸、アンモニア、アルブミン、血液凝固能、BUN、セルロプラスミン、乳酸・ピルビン酸、アミノ酸分析などである。
- ③ 頻度の高い先天代謝性肝疾患を羅列すると、Gilbert 病（数えられないくらい多数）、シトリン欠損症（約 20）、Wilson 病（約 20）、糖原病（約 15）、いわゆる Reye 症候群（約 10）、尿素サイクル異常症（5）などである。括弧内は約 30 年間の自験例のおおよその症例数である。先天代謝性肝疾患は決してまれな疾患でない。

雑誌「小児内科」42巻6号(2010年6月増大号) 定価4,515円

特集 小児科医が知っておきたい 境界領域疾患

好評発売中



〈外科的疾患〉

消化管異物—有害物質の誤食を含めて/胃食道逆流症/胃腸捻転/肥厚性幽門狭窄症/腸回転異常症/Meckel 憩室/腸重積症/イレウス/急性虫垂炎/SMA (上腸間膜動脈) 症候群/Hirschsprung 病/Toxic megacolon/肛門狭窄/難治性便秘/肛門周囲膿瘍/鼠径ヘルニア、臍ヘルニア/胸郭変形 (漏斗胸)/仙尾部奇形  
 〈皮膚科的疾患〉  
 血管腫/母斑/擦過傷・切創/伝染性軟弱腫/熱傷/にきび/脱毛/爪の異常  
 〈整形外科的疾患〉  
 斜頸/肘内障/脊柱側弯症/先天性股関節脱臼/Perthes 病, 大腿骨頭すべり症/O脚, X脚/化膿性関節炎/外傷性運動器障害/Osgood-Schlatter 病  
 〈耳鼻咽喉科的疾患〉  
 難聴/耳垢/中耳炎/反復性耳下腺炎/鼻出

血/副鼻腔炎/アレルギー性鼻炎/扁桃肥大・アデノイド/咽後膿瘍/喉頭軟化症/気道異物/小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群  
 〈眼科的疾患〉  
 鼻涙管閉塞とその類縁疾患/睫毛内反/弱視/近視/遠視/斜視/アレルギー性結膜炎/流行性角結膜炎/まぶたの異常  
 〈口腔外科疾患〉  
 舌小帯短縮症, 上唇小帯付着異常/口唇裂・口蓋裂/歯並びの異常, 不正咬合/嚥下障害  
 〈泌尿器科・婦人科的疾患〉  
 水腎・尿管症/膀胱尿管逆流/包茎, 精巣水腫, 停留精巣/月経の異常/精巣捻転/卵巣捻転  
 〈精神科的疾患〉  
 起立性調節障害/睡眠関連病/うつ/統合失調症

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田保線2-20-13 Y'sコーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
 E-mail: hanbaf@tokyo-igakusha.co.jp URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

## 成人型シトルリン血症の治療 —低炭水化物食と経口ピルビン酸投与の有効性

矢崎 正英<sup>1)</sup> 池田 修一<sup>1)</sup> 小林 圭子<sup>2)</sup> 佐伯 武頼<sup>3)</sup>

(臨床神経 2010;50:844-847)

Key words : 成人型シトルリン血症, 低炭水化物制限食, ピルビン酸ナトリウム, アルギニノコハク酸合成酵素, シトルリン

### はじめに

シトルリン血症は、尿素回路の律速酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) の異常により、高シトルリン血症・高アンモニア血症をきたす疾患である。シトルリン血症は、ASS 酵素異常により 3 型に分類され、ASS 遺伝子の異常に起因する新生児・小児期発症の古典型シトルリン血症 (I 型・III 型シトルリン血症, CTLN1) と成人型シトルリン血症 (II 型シトルリン血症, CTLN2) に分けられている<sup>1)</sup>。

CTLN2 は、ASS の肝細胞における低下 (ASS 蛋白の量的低下) により高アンモニア血症・高シトルリン血症をきたす常染色体劣性遺伝性疾患で、1999 年に本疾患が SLC25A13 遺伝子異常によるシトルリンの欠損に起因することが明らかにされた<sup>2)3)</sup>。従来、本疾患はまれな疾患と考えられていたが、遺伝子異常をホモ接合体で有する頻度が 1/20,000 以上と推定されており、決してまれな疾患ではないことを示している<sup>4)</sup>。本疾患には肝移植療法が奏効することが報告され、これまでに多くの患者が救命されている<sup>5)</sup>。しかしながら、移植医療はドナー不足の問題などで、全員が平等に治療を受けることができず、現在食事療法ふくめた肝移植以外の治療法の確立が急務とされている。

今回、CTLN2 の治療について自験例での結果を基に、主に肝移植療法、食事療法、ピルビン酸ナトリウム療法について報告する。

### シトルリン欠損症の病因と病態

シトルリンは、ミトコンドリア内膜において aspartate/glutamate carrier (AGC) として機能し、ミトコンドリア内のアスパラギン酸を細胞質内のグルタミン酸との交換で細胞質へ輸送する<sup>6)</sup>。尿素回路における ASS の機能は、細胞質においてシトルリンとアスパラギン酸を基質としてアルギニノコハク酸

を合成することにより、シトルリンは ASS の基質 (アスパラギン酸) の供給源として重要な役割を果たしている。またシトルリンは、リンゴ酸アスパラギン酸シャトル (MAS : malate aspartate shuttle) の一員として、糖代謝によって生じた細胞質内の NADH 還元当量をミトコンドリア内へ輸送する役割を担っている。このため、シトルリン欠損患者では、糖分の過剰摂取やアルコールなどの摂取によって、細胞質内の NADH 上昇をきたし、尿素回路不全や、エネルギー産生障害、乳酸からの糖新生障害をきたす<sup>7)</sup>。また蓄積した細胞質 NADH を代償的に処理するため、リンゴ酸クエン酸シャトルが活性化され、この系は本来脂肪酸合成に働くため、脂肪肝が誘発されるものと考えられている。患者の糖質嫌い、高蛋白・高脂質食を好んで食べるという特異な食嗜好は、このような病態を回避するために備わったものと推測される。

### 患者と臨床像

当院で経験した 26 名の CTLN2 患者の臨床像、治療について検討した (Table 1)。診断は、高アンモニア血症をともなう中枢神経症状 (肝性脳症) の存在と、血漿シトルリン値上昇に加えて、肝組織中の ASS 活性の低下の確認、あるいは SLC25A13 遺伝子解析にておこなった。

患者の内訳は、男性 17 名・女性 9 名で、発症年齢は 37.4 ± 13.6 歳 (12~65 歳) であった。初発症状は、意識障害が 23 名と最多で、ほかに抑うつ症状、てんかん発作、幻覚などの精神症状での発症者が存在した。平均の body mass index は 18.5 ± 2.6 と痩せた患者が多かった。ほぼ全例に、ピーナッツや大豆、肉や魚類、乳製品などの高蛋白・高脂質食を好み、糖質や飲酒を嫌う傾向がみとめられ、全例に軽度から高度の脂肪肝をみとめた。また 7 名 (27%) の患者で脾炎の罹患歴を有し、2 名 (8%) で肝癌を併発した。

26 名中、5 名が脳症の悪化により死亡 (2 名が脳浮腫に対してグリセロールを使用<sup>8)</sup>)、1 名が肝癌の全身転移で死亡して

<sup>1)</sup> 信州大脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 [〒390-8621 松本市旭 3-1-1]

<sup>2)</sup> 鹿児島大学大学院分子病態生化学

<sup>3)</sup> 徳島文理大健康科学研究所

(受付日: 2010 年 5 月 21 日)

Table 1 Clinical data of 26 CTLN2 patients.

	Sex	Onset	*Mutation	Onset symptoms	BMI	food fondness	Alcohol	Pancreatitis	Hepatoma	Fatty liver	Liver transplant	Arginine	Low-carbohydrate diet	Na-Pyr	prognosis (yrs after LT)
1	M	24	I/I	consciousness disturbance	18.4	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (15)
2	M	44	V/VI	consciousness disturbance	17.1	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (14)
3	F	23	I/II	consciousness disturbance	15.1	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (12)
4	F	12	I/II	depression	15.7	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (11)
5	F	17	I/II	epilepsy	23.6	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (11)
6	M	20	I/I	consciousness disturbance	18.8	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (10)
7	F	51	I/II	consciousness disturbance	21.5	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (9)
8	M	32	IV/IV	consciousness disturbance	18	+	-	-	-	+	+	+	-	-	alive (7)
9	F	40	IV/IV	consciousness disturbance	16.2	+	-	-	-	+	+	+	-	-	alive (7)
10	M	47	II	consciousness disturbance	16.1	+	-	-	-	+	+	+	-	-	alive (6)
11	M	35	I/XXXVII	consciousness disturbance	18.1	+	-	-	-	+	+	+	-	-	alive (5)
12	F	45	I/I	consciousness disturbance	20.3	+	-	-	-	+	+	+	+	-	alive (3)
13	M	24	unknown	consciousness disturbance	15.7	+	-	-	-	+	-	-	-	-	dead
14	M	29	unknown	consciousness disturbance	19.7	+	-	-	-	+	-	-	-	-	dead
15	M	25	I/II	consciousness disturbance	20.6	+	-	+	-	+	-	+	-	-	dead
16	F	39	II/II	consciousness disturbance	14.8	+	-	-	+	+	-	+	-	-	dead
17	M	25	II/XXII	halucination	14.9	+	-	+	-	+	-	+	-	-	dead
18	M	50	II/II	consciousness disturbance	22	+	-	-	+	+	-	+	+	-	dead
19	M	42	V/V	consciousness disturbance	18.6	+	-	-	-	+	-	+	+	-	alive
20	M	65	IV/XXVI	consciousness disturbance	17.7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	alive
21	M	51	I/V	consciousness disturbance	22.3	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
22	M	48	I/I	consciousness disturbance	16.6	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
23	M	52	I/II	consciousness disturbance	16	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
24	F	47	I/II	consciousness disturbance	21.3	+	-	+	-	+	-	-	+	+	alive
25	F	49	II/IV	consciousness disturbance	22.3	+	-	+	-	+	-	+	+	+	alive
26	M	35	II/XXIX	consciousness disturbance	22.3	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
mean		37.4			18.5			27%	8%	100%					
SD		13.6			2.6										

\*SLC25A13 gene mutation number: Tabata et al. J Hum Genet 53:534-545,2008

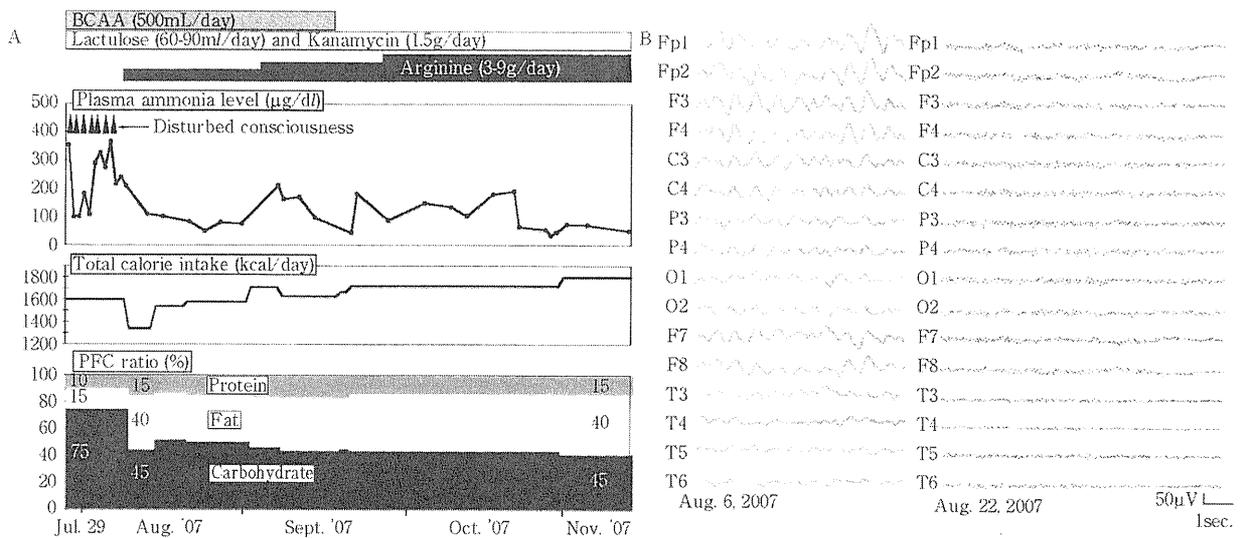


Fig. 1 炭水化物制限食が有効であった自験例<sup>9)</sup>.

(A) 自験例患者 (51 歳男性) の臨床経過, 血漿アンモニア値, 食事熱量, PFC 比の推移.

(B) 炭水化物制限食導入前後の経時的脳波所見.

当初, 病院肝臓食 (蛋白 40g 制限食) を食べていたが, 炭水化物制限食 (PFC 比で炭水化物を 45% に制限) を導入後, 脳症が治まり, アンモニアも低下した. また炭水化物制限食に変更後, 脳波所見も正常化した.

BCAA: 分岐鎖アミノ酸製剤

いる (全例肝移植未施行).

## 治療について

### 1) 肝移植療法

当院では, 1995 年から現在まで 12 名の患者に対し生体部分肝移植療法を施行してきた<sup>4)6)</sup>. 全例で術前みとめられた神経症状は術後消失し, 血漿アンモニア・アミノ酸異常, 脳波異常もすみやかに是正されている. また全例が, 術後社会復帰されており, 本症の再燃による脳症の再発はみとめていない.

### 2) 内科的治療

#### 食事療法 (低炭水化物食)

Saheki ら<sup>7)</sup>は, シトリン欠損患者の食事調査から, 蛋白・脂質・炭水化物の熱量比 (PFC 比) が  $19 \pm 2\% : 44 \pm 5\% : 37 \pm 7\%$  であり, 一般日本人の PFC 比 (14~15% : 25~30% : 54~58%) に比べて, 明らかに炭水化物を嫌忌していることを報告している. 当科では, 以前は患者に対して食事の蛋白を一日 40~50g に制限する肝臓食 (肝不全食) を適用していたが, この病院セット食は, 食事の炭水化物含量がいちじるしく高く (PFC 比 10% : 15% : 75%), 病態を悪化させる可能性が考えられた. 実際に病院肝臓食で脳症を頻回におこしていた 51 歳男性患者に, 低炭水化物・高脂肪食 (PFC 比 15% : 40% : 45%) としたところ, 血漿アンモニア値も低下し, 脳症のコントロールが良好となった患者を経験した (Fig. 1A)<sup>9)</sup>. この結果をふまえて現在は, 少なくとも PFC 比で, 炭水化物比を 40~50% 程度に制限する炭水化物制限食を推奨してい

る<sup>9)</sup>. 炭水化物を制限することによる熱量不足は, まずは高脂質とすることで補うようにして, 徐々に状態をみながら蛋白量を増やすようにしている.

これまで 10 名の患者に炭水化物を制限する食事を導入したが, 肝癌の転移で死亡した患者を除いては, 死亡患者は出ていない.

#### 経口ピルビン酸ナトリウム

最近, 肝細胞に蓄積した NADH を再酸化させる目的で<sup>9)</sup>, ピルビン酸ナトリウムの有効性が着目されており, 実際にモデルマウスや 13 歳の小児患者での有効性も報告されている<sup>9)10)</sup>. しかしながら, 成人患者での有効性は明らかではない. 当科では, これまで 6 名の患者に対して, 信州大学医学部倫理委員会の承認と, 患者と家族への十分な説明と同意取得後に, ピルビン酸ナトリウム 4~9g/日の投与をおこない, その有効性について検討中である. 最長で 3 年半投与を継続しているが, 6 名中 5 名で, 明らかに脳症発作の頻度が減少・消失し, 内服治療でも長期コントロールが可能であることが示唆された.

## まとめ

病因・病態が明らかになるにつれ, 炭水化物制限による食事療法, あるいはピルビン酸ナトリウム療法などのシトリン欠損病態に則した治療法が確立されつつある. 今後, 多くの患者が肝移植療法を回避できるように, これらの治療法の有効性・安全性など検討していきたいと考えている.

## 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* 2002;47:333-341.
- 2) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutation in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 1999;22:159-163.
- 3) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca<sup>2+</sup>-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001;20:5060-5069.
- 4) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al. type II (adult onset) citrullinemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:663-670.
- 5) 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* 2005;44:188-195.
- 6) Yazaki M, Ikeda S, Takei Y, et al. Complete neurological recovery of an adult patient with type II citrullinemia after living related partial liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1679-1684.
- 7) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:386-394.
- 8) 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* 2010;49:243-247.
- 9) Moriyama M, Li MX, Kobayashi K, et al. Pyruvate ameliorates the defect in ureogenesis from ammonia in citrin-deficient mice. *J Hepatol* 2006;44:930-938.
- 10) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis* 2008 (Epub ahead of print).

## Abstract

**Therapeutic approaches for patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2): effectiveness of treatment with low-carbohydrate diet and sodium pyruvate**

Masahide Yazaki, M.D.<sup>1)</sup>, Shu-ichi Ikeda, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Kobayashi, Ph.D.<sup>2)</sup> and Takeyori Saheki, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Molecular Metabolism and Biochemical Genetics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences

<sup>3)</sup>Institute for Health Sciences, Tokushima Bunri University

Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) is an autosomal recessive disease characterized by highly elevated plasma levels of citrulline and ammonia due to the urea cycle dysfunction associated with citrin deficiency. Patients with CTLN2 show various neurological symptoms with hyperammonemia closely resembling those of hepatic encephalopathy. Since 1990, 26 CTLN2 patients (17 males and 9 females) have been admitted and treated at Shinshu University Hospital. Twelve of the 26 patients received living related partial liver transplantation (LRLT). After LRLT, neurological symptoms soon disappeared, and all patients returned to their previous social lives. Among the 14 patients that did not undergo LRLT, 6 died of intractable encephalopathy or the development of hepatic cancer, but 8 patients have had relatively good clinical courses (follow-up range 0.5-8 years) with oral intake of L-arginine and low-carbohydrate and relatively protein-rich diet. Six patients have been also given sodium pyruvate and the frequency of attacks of encephalopathy markedly decreased in 5 of 6 patients. Our observations indicated that liver transplantation is a very promising type of therapy but that other therapeutic approaches, including low-carbohydrate diet and pyruvate, are being established.

(*Clin Neurol* 2010;50:844-847)

**Key words:** adult-onset type II citrullinemia, low carbohydrate diet, Sodium pyruvate, argininosuccinate synthetase, citrin

## シンポジウム：先天代謝異常症マス・スクリーニングのこれから

## シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性

大浦敏博<sup>1)</sup>、呉 繁夫<sup>2)</sup>、菊池敦生<sup>2)</sup>、  
坂本 修<sup>2)</sup>、重松陽介<sup>3)</sup>、岡野善行<sup>4)</sup>、  
小林圭子<sup>5)</sup>、佐伯武頼<sup>6)</sup>

- 1) 仙台市立病院小児科
- 2) 東北大学小児病態学分野
- 3) 福井大学医学部看護科
- 4) 大阪市立大学発達小児医学
- 5) 鹿児島大学大学院医化学分野
- 6) 徳島文理大学健康科学研究所

**要旨** シトリン欠損は新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) と成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2) という年齢依存性の二つの臨床像を呈する。保因者頻度から患者は 1/17,000 人の頻度と計算されるが、実際の発見率は CTLN2 が約 1/100,000 人であり、未発症例も多いと考えられている。我が国では 200 名以上の NICCD が既に診断されており、今後 CTLN2 の発症予防法の確立が急務となっている。最近本症に対して低炭水化物食事療法やビリルビン投与が有効であるとの報告があり、早期発見することで予後の改善が期待されているが、生化学的検査法によるマス・スクリーニングでは見逃し例が多い。遺伝子スクリーニングでは患者変異アレルの 91% が検出可能であり、スクリーニングへの応用も期待される。しかし、未発症例に対する遺伝子を用いたスクリーニング検査は倫理的問題を含め、解決すべき問題が残されている。

**Key words:** シトリン, NICCD, CTLN2, マス・スクリーニング, 遺伝子診断

## はじめに

シトリン欠損症はわが国では頻度が高く、最近有効な治療法、発症予防法が報告されたことより、早期発見・早期治療介入が求められるようになってきた。本シンポジウムではシトリン欠損症のマス・スクリーニングが可能か検討を行う。

## シトリン欠損症とは

1999 年 Kobayashi らにより成人発症Ⅱ型シトルリン血症の原因遺伝子 SLC25A13 が報告され、その遺伝子産物はシトリンと名付けられた<sup>1)</sup>。現在その機能はアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体であることが明らかにされている。その後脂肪肝、特異なアミノ酸異常、ガラクトース血症を伴

う新生児肝炎例においても本遺伝子異常が報告され、CTLN2 と異なる臨床像であることよりシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) と命名された<sup>2)</sup>。NICCD と診断された患児の大部分は 1 年以内に軽快し、検査値も正常化する。その後見かけ上健康な時期が続くが、成人期以降に CTLN2 を発症する (表 1)。見かけ上健康とされている時期は特異な食癖以外には無症状と考えられていたが、最近では低血糖、高脂血症、膵炎などを合併する例も報告されている。保因者頻度から推定されるわが国での患者頻度は約 1/17000 人であるが、CTLN2 の発症頻度は約 10 万人に一人と推定されており、未発症例や他疾患として治療されている例も存在していると考えられている<sup>3)</sup>。現在わが国では 200 例以上の NICCD が遺伝子診

断されている。これらの患児が将来 CTLN2 を発症しない様にするにはどうすればよいか、その予防法の確立が急務となっている。

**現行の新生児マス・スクリーニングで発見可能か？**

我々は NICCD と診断された 75 例の臨床像を検討したところ、現行の NBS でガラクトース、メチオニンやフェニルアラニン陽性を契機に発見された症例が 30 例 (40%) 存在した<sup>9)</sup>。NBS 陽性例で胆汁うっ滞、肝障害を認める場合は NICCD を疑う必要があるが、NICCD 発症例の 40% を発見出来るにすぎない。

タンデムマス法を用いたスクリーニングの場合は、最も鋭敏な指標であるシトルリン値を測定することが出来る。しかし、この方法でも発見率は 1/80,000 であり<sup>7)</sup>、予想される頻度の 1/4 程度である。生化学的検査を指標とするスクリーニング法の問題点として、NICCD は必ずしも新生児期早期から発症するわけではなく、検査異常も一過性であることが挙げられる。その為日齢 5 前後で行う NBS では発症例の内半分以上が見逃される。また、変異ホモ接合体であっても未発症例が多く存在することも考えられ、この場合は生化学的指標で発見することは不可能である。

**治療法の進歩～早期診断の重要性**

シトルリンの機能はアスパラギン酸・グルタミン

酸輸送体であり、シトルリン欠損症の病態は肝細胞内 cytosol でのアスパラギン酸欠乏、NADH/NAD<sup>+</sup> 比の上昇によるものであることが明らかとなった。その為、cytosol の NADH を増加させる高カロリー輸液や脳圧降下剤であるグリセオール注<sup>®</sup> 投与は禁忌であること、アルコールや過剰な糖質の摂取を控え、低炭水化物食投与を行うことが CTLN2 の治療、発症予防に有効であることなどが明らかとなってきた。また cytosol の NADH の酸化を促すピルビン酸ナトリウムなどの臨床投与も進められている<sup>8)</sup>。

これらの研究成果よりシトルリン欠損症は低炭水化物食事療法、薬物療法などにより CTLN2 の発症を予防できる可能性が出てきた。また、病気のことを知っておくことで、間違った食事を避け、禁忌となる薬剤の投与を防ぐことが出来る。その意味でシトルリン欠損症を早期に診断することは、有意義であると考えられる。

**迅速遺伝子診断法**

前述のごとく、NICCD の生化学的異常は一過性であり、生化学的検査で診断できるのは一部の典型例のみである。NICCD が疑われた場合、確定診断法として最も信頼性が高いのは原因遺伝子 SLC25A13 の解析である。我々は Real-time PCR 法を用いて日本人における 6 種類の高頻度変異を簡便にスクリーニングするシステムを開発した<sup>9,10)</sup>。表 2 に対象となる高頻度変異を示したが、

表 1. シトルリン欠損症の臨床像

NICCD 新生児～乳児	→ 見かけ上健康 →	CTLN2 11～79才
黄疸、胆汁鬱滞 肝障害、脂肪肝 凝固障害、Cit ↑ 低蛋白血症 NBS陽性(40%) 肝移植	特異な食癖 豆類を好む 糖質を好まない  無症状(?) [ 易疲労感 低血糖、肺炎 高脂血症、肝癌 ]	意識障害 失見当識 精神症状、脂肪肝 NH3 ↑, Cit ↑ PSTI ↑ 肝ASS活性低下 予後不良、肝移植

NICCD: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.

CTLN2: Adult onset type 2 citrullinemia.

Cit: シトルリン, NBS: Newborn screening, NH3: アンモニア, PSTI: 膵分泌性トリプシンインヒビター, ASS: アルギニノコハク酸合成酵素