

■ 文 献

- 1) 青木菊麿: 新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査. 小児内科 23: 1887-1891, 1991.
- 2) Holton JB, et al: Galactosemia. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p 1553-1588, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 3) Beutler E, et al: A new genetic abnormality resulting in galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. Lancet 1(7381): 353-354, 1965.
- 4) Reichardt JKV: Genetic basis of galactosemia. Hum Mutat 1: 190-196, 1992.
- 5) Ashino J, et al: Molecular characterization of galactosemia (type 1) mutations in Japanese. Hum Mutat 6: 36-43, 1995.
- 6) Hirokawa H, et al: Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosemia: prediction of clinical phenotype from genotype in Japanese patients. Eur J Hum Genet 7: 757-764, 1999.
- 7) Podskarbi T, et al: Molecular characterization of Duarte-1 and Duarte-2 variants of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. J Inherit Metab Dis 19: 638-644, 1996.
- 8) Langley SD, et al: Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. Am J Hum Genet 60: 366-372, 1997.
- 9) Elsas LJ, et al: Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridylyltransferase promoter in Duarte and LA variant galactosemia. Mol Genet Metab 72: 297-305, 2001.
- 10) 藤本昭栄: 糖の薄層クロマトグラフィー. 新生児マススクリーニングハンドブック(成瀬 浩, 松田一郎編), p 254-259, 南江堂, 1989.
- 11) Fujimoto A, et al: Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. Clin Chem 46: 806-810, 2000.
- 12) 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.
- 13) Jakobs C, et al: Prenatal diagnosis of galactosemia. Eur J Pediatr 154(Suppl 2): s33-s36, 1995.
- 14) 一色 玄: ガラクトース血症. 新生児マススクリーニングハンドブック(成瀬 浩, 松田一郎編), p 89-99, 南江堂, 1989.
- 15) Waggoner DD, et al: Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. J Inherit Metab Dis 13: 802-818, 1990.

I 糖質代謝異常

ガラクトース血症

ガラクトキナーゼ欠損症

Galactokinase deficiency

Key words : ガラクトース血症, ガラクトース, ガラクトキナーゼ欠損症,
新生児マススクリーニング

岡野 善行

1. 概念・定義

1965年にGitzelmann¹⁾によってガラクトース尿と白内障をきたした症例から赤血球ガラクトキナーゼ(GALK)活性の低下が明らかにされた。翌年には同症例の尿中にガラクトールが大量に排泄されていることが証明され、これが白内障の成因ではないかと推定された。ガラクトース代謝の最初の酵素であるGALK欠損のため、血中ガラクトース高値をきたす。常染色体性劣性遺伝疾患である。日本での頻度は1/1,000,000²⁾と、欧米の1/1,000,000³⁾とほぼ同じである。

2. 病 因

1) GALK

GALKはガラクトースをガラクトース-1-リン酸(Gal-1-P)へ転換する酵素であり、成人ではガラクトース代謝の律速酵素である(前稿図1参照)。GALKは肝以外にも赤血球、白血球、皮膚線維芽細胞、胎盤などに存在し、高濃度の基質、生成物の存在下で阻害を受ける。赤血球でのKm値はガラクトースに対して0.13mM、Mg²⁺、ATPに対しては0.34mMである。GALKはヒト胎児肝では在胎7週から存在し、以後その活性は増加する。赤血球GALK活性は新生児期に高く、成人になると低くなる。これは基質親和性の差による結果であると考えられている。

2) 異 型

Tedescoら⁴⁾は臨床的には無症状であるが、米国黒人の赤血球GALK活性は白人の赤血球

GALK活性より有意に低い傾向にあり、Philadelphia異型と名づけた。赤血球では正常対照の約80%の活性を示しているが、白血球のGALK活性は正常対照と有意な差は認められていない。Magnaniら⁵⁾は赤血球、白血球ともに正常対照の約50%のGALK活性を示す家系を報告し、Urbino異型と名づけている。赤血球GALK活性においてはガラクトースに対するKm値は変わらないが、ATP、Mg²⁺に対するKm値は低下し、*in vivo*での安定性が低下している。我が国では、新生児マススクリーニングでガラクトース値が3.4-9.4mg/dLを示していた患者から、GALK活性が正常コントロールの10%に低下するOsaka異型が発見されている⁶⁾。

3) 遺 伝 子

GALK遺伝子は17q24(GK1)に座し、そのゲノム遺伝子は全長7.3kbで、8エクソンよりなる。GALKタンパクは392個のアミノ酸で構成され、42.3kDaからなる。日本人患者の5変異をはじめとして20種以上の変異が発見されている⁷⁾。なかでもP28T変異はヨーロッパのRoma人に発見された多数を占める遺伝子変異である。ハプロタイプ分析からその起源は750年前にさかのぼり、キャリア頻度は2.1%、患者数は1/10,000と一般頻度の約100倍にも上る⁸⁾。我が国で発見されたOsaka異型ではA198V変異が発見されている。そのA198Vの推定頻度は日本で4.1%、韓国で2.8%と多く、台湾で0.38%、中国で0.71%である⁶⁾。COS細胞を用いた遺伝子発現試験では、A198V/A198Vの酵素活性は正常コントロールの20%と低下し、その

Yoshiyuki Okano: Okano Kodomo Clinic おかのこどもクリニック

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

表1 GALK欠損症のガラクトース値と酵素活性

	Paigen法など	酵素法		GALK活性(%)
	総ガラクトース(mg/dL)	T Gal(mg/dL)	Gal(mg/dL)	
平均±SD	80.6±88.1	48.0±16.4	48.2±14.1	4.7±3.7
範囲	20-400	25.7-73.8	26.4-65.9	0-14.8
検体数	19	7	7	26

T Gal: ガラクトースとGal-1-Pの合計量, Gal: ガラクトース.

ガラクトースとATP, Mg²⁺に対するKm値はコントロールと差がなかった. A198V変異は年齢依存性白内障と関連すると推定されている.

3. 病 態

1) 臨床症状

両側性の白内障が唯一の症状とされている. この白内障は在胎20週から出生時にも認められている. 水晶体内のガラクトースはアルドースレダクターゼによりガラクトチールに転換され, 水晶体の浸透圧の上昇と混濁をきたし, 白内障を生じる. このガラクトチール蓄積と関連して, 偽性脳腫瘍が報告されている. 軽度の黄疸, 肝腫大, 肝機能異常, 痙攣, 知能障害などの神経症状を合併する症例がまれに報告されている.

ヘテロ保因者の白内障に対するリスクが高くなることが報告されている. 40歳までに発症した白内障患者210人についてGALK活性を検討したところ, 2人のGALK欠損症患者と92人のGALK活性低下をきたした患者を認めている⁹⁾. Stambolianら¹⁰⁾は若年型両側性の白内障をきたしている39人の患者のうち, 3人がヘテロ保因者で, そのうち2人に大量のガラクトース摂取を確認し, ヘテロ保因者はガラクトース摂取量を控えるべきであると提言している.

2) 検査成績

血液中, 尿中ガラクトースの高値を示し, 尿中ガラクトチールの大量の排泄を認める. 肝機能は原則として正常である. 我が国のGALK欠損症患者の診断時の総ガラクトース値は20-400mg/dLで, Gal-1-Pはほぼ検出されてい

ない(表1).

4. 診断と鑑別診断

新生児マススクリーニングでBeutler法が正常, 血中Gal-1-Pが検出されないにもかかわらずガラクトースの著明な上昇が認められた場合に疑われる. 新生児肝炎, 先天性胆道閉鎖症, 肝内動静脈奇形, 先天性門脈欠損症, 他の先天性代謝異常症(チロシン血症)などの疾患ではガラクトース>Gal-1-Pで新生児マススクリーニングが陽性となる. 前稿で述べたように総胆汁酸, 血液尿アミノ酸分析, 一般尿検査, 尿有機酸分析, 超音波ドップラー, 腹部CTなどで2次性高ガラクトース血症の鑑別診断を行う. 確定診断は赤血球のGALK活性の測定による. ¹⁴C-ガラクトースを用いて赤血球内酵素により¹⁴C-Gal-1-Pを生成させ, DEAEセルロースカラムで分離し定量する¹¹⁾.

5. 治療と予後

乳糖除去ミルクにより, ガラクトース値は容易に低下する. 定期的に血中ガラクトース値, 尿中ガラクトチールを測定し, 白内障の予防に努める. 食事療法にてコントロール良好である場合には, 尿中ガラクトチールは正常範囲内となり, 予後は良好である. 離乳期以降, 乳糖の摂取は大幅に低下するため, 症例の中には食事療法を中止しても, 空腹時のガラクトース値がほぼ正常となることがある. ただし, 尿中ガラクトチールは高値のことが多く, このような症例の将来にわたる白内障の発症の有無は不明である.

■ 文 献

- 1) Gitzelmann R: Deficiency of erythrocyte galactokinase in a patient with galactose diabetes. *Lancet* **2**(7414): 670-671, 1965.
- 2) 青木菊麿: 新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査. *小児内科* **23**: 1887-1891, 1991.
- 3) Holton JB, et al: Galactosemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p 1553-1588, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 4) Tedesco TA, et al: The Philadelphia variant of galactokinase. *Am J Hum Genet* **29**: 240-247, 1977.
- 5) Magnani M, et al: A new variant of galactokinase. *Hum Hered* **32**: 329-334, 1982.
- 6) Okano Y, et al: A genetic factor for age-related cataract: identification and characterization of a novel galactokinase variant, "Osaka," in Asians. *Am J Hum Genet* **68**: 1036-1042, 2001.
- 7) Asada M, et al: Molecular characterization of galactokinase deficiency in Japanese patients. *J Hum Genet* **44**: 377-382, 1999.
- 8) Kalaydjieva L, et al: A founder mutation in the GK1 gene is responsible for galactokinase deficiency in Roma (Gypsies). *Am J Hum Genet* **65**: 1299-1307, 1999.
- 9) Beutler E, et al: Galactokinase deficiency as a cause of cataracts. *N Engl J Med* **288**: 1203-1206, 1973.
- 10) Stambolian D, et al: Cataracts in patients heterozygous for galactokinase deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **27**: 429-433, 1986.
- 11) 一色 玄: ガラクトース血症. 新生児マススクリーニングハンドブック (成瀬 浩, 松田一郎編), p 89-99. 南江堂, 1989.

I 糖質代謝異常

ガラクトース血症

UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

UDP-galactose-4-epimerase deficiency

Key words : ガラクトース血症, ガラクトース, UDP-ガラクトース-4-
エピメラーゼ欠損症, 新生児マススクリーニング

岡野 善行

I
糖質代謝異常

1. 概念・定義

1972年にGitzelmann¹⁾によって新生児マススクリーニングで血中ガラクトースが上昇し、赤血球中のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(galactose-1-phosphate uridylyl-transferase: GALT)活性とガラクトキナーゼ(galactokinase: GALK)活性が正常で、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ(UDP-galactose-4-epimerase: GALE)活性の低下している患者が見いだされたのが最初である。GALE欠損症は、従来GALE欠損が赤血球や白血球に限られ無症状の末梢型と全身の臓器で欠損し重篤な症状を示す全身型の2つのタイプがあるとされている。常染色体性劣性遺伝疾患で、末梢型の頻度は日本で1/70,000~1/160,000²⁾と欧米に比べて高い。

2. 病 因

1) GALE

GALEは細菌、植物、酵母、動物などに広く存在している。また、ヒトの各組織、すなわち赤血球、白血球、皮膚線維芽細胞を含む多くの組織に存在している。GALEはGALTによって生じたUDP-GalをUDP-Gluに転換する。この反応は可逆反応であり、通常はUDP-Gluの生成の方向(1:3)に働く(前々稿図1参照)。そのKm値はUDP-Galに対しては0.23mMである。

末梢型では赤血球中とリンパ球のGALE活性は認められないが、患者の肝臓、培養皮膚線維芽細胞では正常対照と同様の酵素活性が認めら

れる。リンパ球をPHA刺激や芽球化で長時間培養するとGALE活性の出現がみられる。皮膚線維芽細胞やリンパ芽球から精製されたGALEは熱に対して不安定であり、安定化に必要な補酵素(NAD)を正常酵素よりも大量に必要とする。以上の事実から、GALEの生成が分解に勝る組織、また、NAD量が十分な組織では活性が保たれると考えられている³⁾。

2) 遺 伝 子

GALE遺伝子は1p36に座し、そのゲノム遺伝子は全長4kbと比較的短く、11のエクソンから成り立っている⁴⁾。クローニングされた1.5kbのGALE cDNAはその塩基配列から1,140bpのタンパク翻訳領域からなり、GALTタンパクは348個のアミノ酸で構成され、38kDaの単一サブユニットからなる。20種以上の遺伝子変異が同定されている。アジアでG90E、D103G、L313Mの変異が認められ、米国在住黒人でK247RとG319Eの変異が発見されている⁴⁾。白人種の末梢型を解析した結果では⁵⁾L183P、N34Sの変異が認められ、なかでもN34S変異はかなりの残存酵素活性を有し、正常コントロールに比較して大量のNADを必要としている。全身型と末梢型の原因遺伝子は同一で、病型の違いは残存酵素活性の量的な違いによると推測され、その残存酵素活性の境界は明確ではない^{6,7)}。

3. 病 態

1) 臨床症状

UDP-Galの蓄積による臓器障害はこれまで

Yoshiyuki Okano: Okano Kodomo Clinic おかのこどもクリニック

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

表1 GALE欠損症のガラクトース代謝産物およびGALE活性

	酵素法		薄層クロマトグラフィー			GALE活性	
	T Gal (mg/dL)	Gal (mg/dL)	Gal (mg/dL)	UDP-Gal (mg/dL)	Gal-1-P (mg/dL)	濾紙血 (FI)	赤血球 (unit/g Hb)
GALE欠損症 (平均±SD)	24.3±8.6	2.7±0.5	3.5±0.7	7.6±2.8	21.0±6.4	137.9±40.7	0.7±0.5
GALEヘテロ保因者 (平均±SD)	9.9±4.1	2.5±2.2	4.2±3.2	4.3±1.6	5.5±3.2	357.4±72.5	3.2±0.8

T Gal: ガラクトースとGal-1-Pの合計量, Gal: ガラクトース.

報告されていない。我が国ではGALE活性の低下が赤血球や白血球に限られ、無症状である末梢型のみが発見されている。赤血球のみならず肝などの全身の組織でのGALE欠損を示す全身型は非常にまれで、世界で数例の報告があるのみである。その症状はGALT欠損症と同様の症状に加え、発達障害、筋緊張低下、顔面形成異常、重度の感音性難聴を示す。早期に乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的な疾患である。

2) 検査成績

我が国の末梢型GALE欠損症患者16例の新生児マススクリーニングの結果では、総ガラクトース値(ガラクトース+Gal-1-P)はガラクトースより著明に高く、Gal-1-Pが著明に上昇していた(表1)。糖薄層クロマトグラフィーではガラクトースよりはGal-1-PとUDP-Galの上昇が著明で、UDP-Galの上昇は遷延する。赤血球のGALE活性は 0.7 ± 0.5 unit/g Hb(正常コントロール: $5-9$ unit/g Hb)であった。また、図1から明らかなように末梢型GALE欠損症には様々なレベルの残存酵素活性がある。尿中ガラクトールはガラクトース濃度に応じて高値となる。肝機能をはじめとする一般検血には特に異常をきたさない。

4. 診断と鑑別診断

1) 診断

特異的な臨床症状はなく、新生児マススクリーニングで発見される。血液中のガラクトースの軽度増加とGal-1-P、UDP-Galの増加が認められる。GALT欠損症とはBeutler反応が正常であること、GALK欠損症とはGal-1-Pと

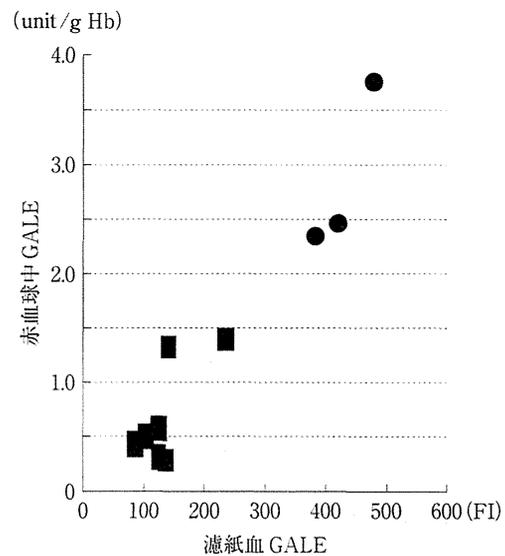


図1 濾紙血GALE活性と赤血球GALE活性の比較

■: 末梢型GALE欠損症, ●: ヘテロ保因者.

UDP-Galの増加があることにより鑑別できる。2次性高ガラクトース血症との鑑別はUDP-Galの増加と前々稿で述べられた検査を参照して行う。確定診断のための酵素活性の測定は ^{14}C -UDP-Gluの生成を測定する方法とUDP-GluからUDPグルクロン酸への反応を利用してNADHの蛍光発色を測定する方法が主に用いられている⁸⁾。また、濾紙血を用いた定量測定法にても十分に確定診断が可能である。

5. 治療と予後

末梢型では乳糖除去は不必要とされている。ただし、普通ミルクまたは母乳では、血中Gal-

1-Pは生後1-3カ月で低下するが、UDP-Galは なければ致死的である。末梢型の場合、予後は
1歳頃まで高値が持続する。全身型ではGALT 良好である。
欠損症と同様に早期に乳糖除去ミルクを開始し

■ 文 献

- 1) Gitzelmann R: Deficiency of uridine diphosphate galactose 4-epimerase in blood cells of an apparently healthy infant. *Helv Paediatr Acta* **27**: 125-130, 1972.
- 2) 青木菊麿：新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査。小児内科 **23**: 1887-1891, 1991.
- 3) Holton JB, et al: Galactosemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p1553-1588, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 4) Maceratesi P, et al: Human UDP-galactose 4' epimerase (GALE) gene and identification of five missense mutation in patients with epimerase deficiency galactosemia. *Mol Genet Metab* **63**: 26-30, 1998.
- 5) Quimby BB, et al: Characterization of two mutations associated with epimerase deficiency galactosemia, by use of a yeast expression system for human UDP-galactose-4-epimerase. *Am J Hum Genet* **61**: 590-598, 1997.
- 6) Wohlers TM, et al: Identification and Characterization of a mutation, in the human UDP-galactose-4-epimerase gene, associated with generalized epimerase-deficiency galactosemia. *Am J Hum Genet* **64**: 462-470, 1999.
- 7) Openo KK, et al: Epimerase-deficiency galactosemia is not a binary condition. *Am J Hum Genet* **78**: 89-102, 2006.
- 8) 川村正彦, 藤村有信：酵素学的分析法。新生児マススクリーニングハンドブック(成瀬 浩, 松田一郎編), p245-253, 南江堂, 1989.

第115回日本小児科学会学術集会
教育講演

シトリン欠損症～ファストフードが好きなのにはわけがある～

おかのこどもクリニック

岡野善行

キーワード：シトリン欠損症, シトルリン血症, 高アンモニア血症, 食癖異常, ミトコンドリア

はじめに

尿素サイクルは肝臓のミトコンドリアと細胞質の2つの細胞小器官にわたって存在し、脳神経細胞毒のアンモニアを無毒な尿素へ代謝する(図1)。その律速酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素(argininosuccinate synthetase: ASS)は細胞質に存在し、その欠損症は新生児期からシトルリン血症と高アンモニア血症をきたし、全身状態の悪化と呼吸不全、けいれん等の症状にて発症する¹⁾。一方、Sahekiらは成人例の中に軽度から中等度にシトルリンとアンモニアが上昇し、意識障害、失見当識などの精神神経症状を主な症状とする一群の症例を、成人発症II型シトルリン血症(adult-onset type II citrullinemia: CTLN2)とした。そして、ASS異常の特徴と臨床症状からシトルリン血症を新生児発症の「質的異常」と成人発症の「量的異常」の2つに分類した²⁾³⁾。新生児期に発症する「質的異常」の古典型シトルリン血症ではASS遺伝子の異常と全身の酵素欠損を示していた⁴⁾⁵⁾。一方、成人で発症し肝臓特異的にASS蛋白が低下する「量的異常」のCTLN2ではASS遺伝子に異常は認められず、長年その原因は不明であった⁶⁾⁷⁾。1999年Kobayashira⁸⁾は7q21.3に座位するSLC25A13遺伝子から5種類の遺伝子変異を同定し、CTLN2の責任遺伝子とした。そして、その産物をシトリン(citrin)と名づけ、その遺伝子配列からミトコンドリア内膜にある輸送体の1つであることを明らかにした。これ以降、シトリン欠損症の研究は飛躍的に発展するととなる。

2001年に(1)新生児期から乳児期にかけて、黄疸、肝内胆汁うっ滞、脂肪肝を呈した患者にシトリン遺伝子の異常が発見されたこと⁹⁾、(2)CTLN2を発症し、遺伝子異常が明らかにされた患者が新生児期に肝内胆汁うっ滞症を呈していたこと¹⁰⁾、(3)新生児マススクリーニングのガラクトース高値もしくはメチオニン高値で要精検例となった新生児の中にシトリン欠損症患者の存在が報告された¹¹⁾。シトリン欠損症は成人特有の疾患ではなく、新生児・乳児期には新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis by citrin defi-

ciency: NICCD)を呈することが明らかにされ、小児科医の関与が必要な疾患となった。現在ではシトリン欠損症は図2に示すように、胎児から成人までに多種多様な症状を呈し、また、患者によっても多彩な症状を示すことが明らかにされている。

シトリンとその関与する代謝

シトリンはミトコンドリア膜輸送体蛋白質の一員であり、内膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体(AGC)である¹²⁾(図1)。シトリンは主に肝臓、腎臓、心臓に存在し、そのアイソホームのアララー(aralar: SLC25A12)は骨格筋、脳、腎臓、心臓に発現している¹³⁾¹⁴⁾。アララーの発現がほとんど見られない肝臓ではシトリンの役割は重要で、その欠損症は生体に大きな影響を与える¹⁵⁾。アンモニアはミトコンドリア内でグルタミン酸からアスパラギン酸となり、ミトコンドリア内膜のシトリンを介してグルタミン酸と交換で細胞質に輸送される。シトリン欠損症ではミトコンドリアから細胞質へアスパラギン酸の供給障害が生じ、ASSのもう1つの基質であるシトルリンの高値と高アンモニア血症をきたす。シトリンはリンゴ酸・アスパラギン酸(malate-aspartate: MA)シャトルを構成しており、その欠損はアスパラギン酸供給障害から生じるオキザロ酢酸の産生障害と細胞質でのNADH還元当量の蓄積によるリンゴ酸からオキザロ酢酸への産生障害による糖新生、およびNADH還元当量の蓄積による乳酸からの糖新生を阻害する。また、解糖系で生じるNADH還元当量をミトコンドリアへ運ぶことができないため、ミトコンドリアへのNADH供給障害によるエネルギー産生障害をもたらす。さらに、細胞質でのNADHの蓄積はグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素を阻害し、好氣的解糖系が阻害されエネルギー産生障害を起こす。肝型AGCであるシトリンが欠損すると尿素、蛋白質、核酸合成、糖新生、好氣的解糖、エネルギー産生など多くの代謝系の障害を受ける。その結果、シトリン欠損症では、多彩な検査所見と症状、複雑な病態像を呈することとなる。

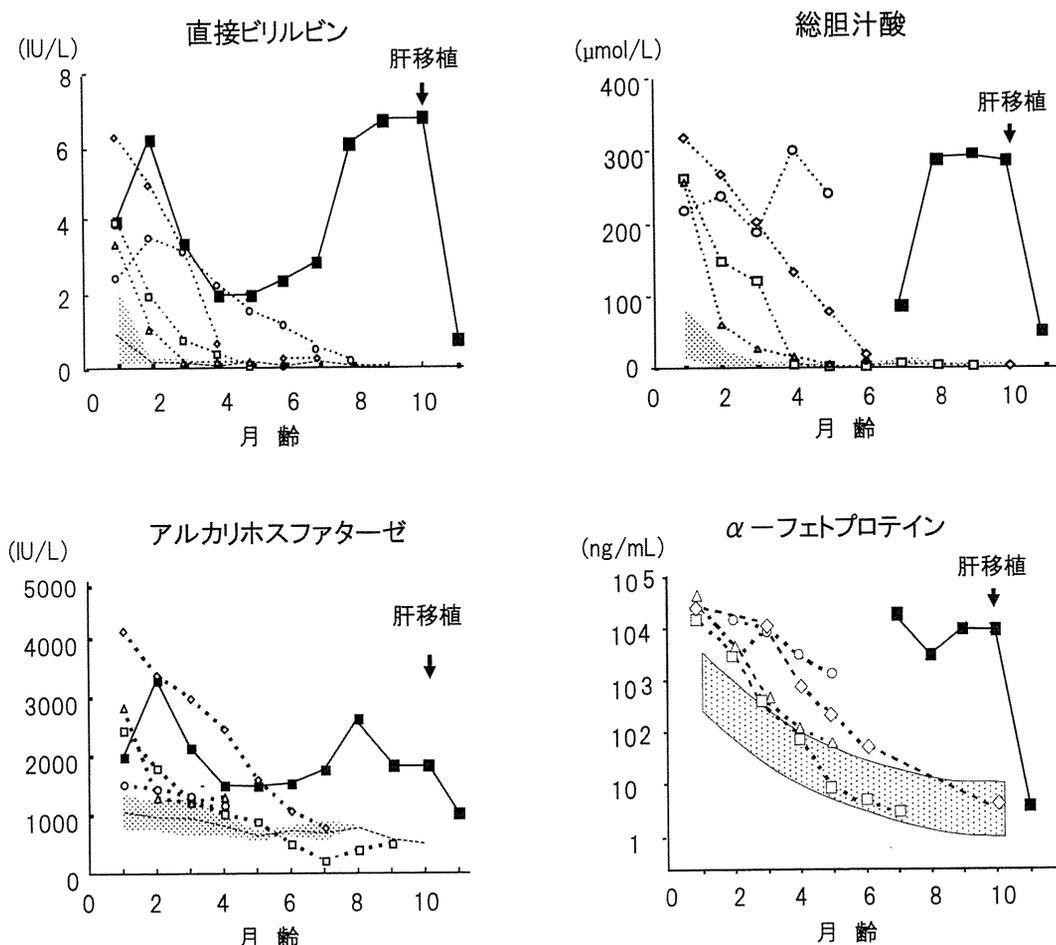


図3 NICCD患者5例の直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、総胆汁酸、α-フェトプロテインの経時的な変化
点領域は正常範囲内、文献26)より引用。

したプローブの融解温度曲線分析法などが考案されている²³⁾²⁴⁾。その結果、日本人患者の対立遺伝子で95%を占める11種類の遺伝子変異を短時間で測定されている。

一方、プライベート遺伝子変異(稀な遺伝子変異)や未知の遺伝子変異を有する患者では遺伝子解析による確定診断がしばしば困難である。また、日本人ではシトリン欠損症が高頻度であることから、肝移植時に提供肝がシトリン欠損症遺伝子のホモである可能性も十分考慮する必要がある。末梢白血球を用いたシトリン蛋白検出による診断法はその診断率の高さと特異性から有用な診断方法の一つである²⁵⁾。

新生児から乳児まで(新生児肝内胆汁うつ滞症)

シトリン欠損症では新生児期より遷延性黄疸、白色便などの胆汁うつ滞症の症状、体重増加不良などをきたし、血中ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、シトルリンの上昇を認め、胆汁うつ滞症、低蛋白血症、低血糖、凝固能低下、脂肪肝などを呈する^{26)~30)}。それらの変化は図3に示すように生後

1か月の時点ですでに総胆汁酸、ALP、直接ビリルビンは異常高値となり、また、α-フェトプロテインの増加が認められている²⁶⁾。そして、症例1を除く4症例は生後4~6か月でその胆汁うつ滞症は改善している。しかしながら、症例1では生後4~6か月で一旦、胆汁うつ滞の指標は改善するにもかかわらず、生後6~8か月頃から再び増悪し、生後10か月時に肝不全のため肝移植を必要とした。わが国では乳幼児期に肝移植を必要とした症例が5例報告され^{26)31)~33)}、また、海外では肝不全による死亡例も確認され、必ずしもNICCDは予後良好な疾患といえず、適切な管理と治療が必要である。その症状の悪化する病態については未だ明確ではないが、何らかの感染による肝機能の悪化³⁴⁾、肝不全時に行う低脂肪と糖質重視の栄養法が逆に肝不全を助長するのではないかと考察されている³¹⁾。

周産期から新生児まで

乳児期以降の状況が明らかになるにつれて²⁶⁾²⁸⁾、(1)胎児へのシトリン欠損症の影響の有無について、(2)

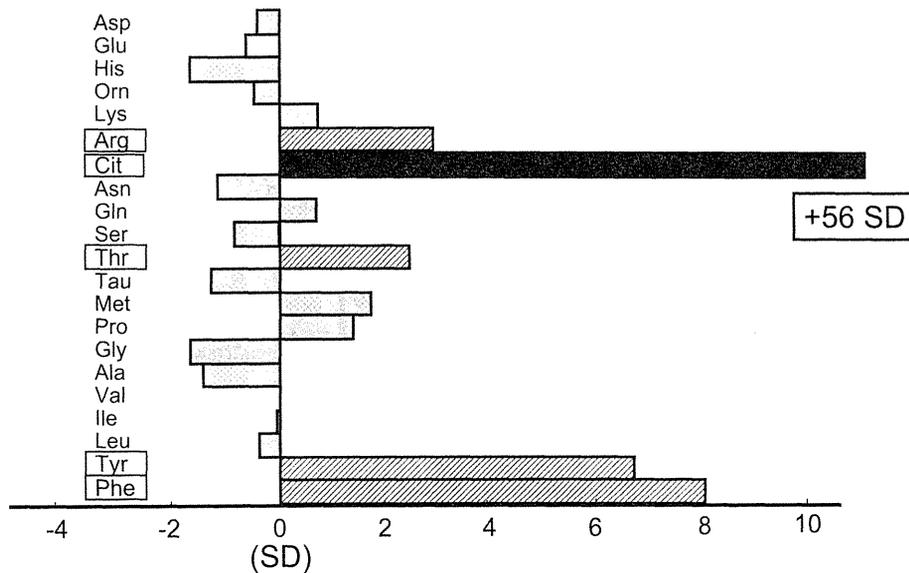


図4 NICCD患者の新生児マススクリーニング濾紙血のアミノグラム。
コントロールの平均値を0SDとし、各アミノ酸においてNICCD患者20例の平均値をコントロールの標準偏差(SD)で表している。文献35)より一部改変して引用。

NICCD患者の約半数が新生児マススクリーニング(ガラクトース、フェニルアラニン、メチオニン)で陽性となり、診断される。そのマススクリーニングで陽性と陰性の違いが生じる理由について、(3)シトルリン欠損症の新生児マススクリーニングの可能性についてなど種々の疑問が生じてくる。そこで、周産期、新生児期の状況を明らかにするために、NICCD患者の新生児マススクリーニング時の濾紙血を用いて血中ガラクトース、アミノグラム、総胆汁酸を検討した³⁵⁾。患者20例のうち9例はガラクトース、フェニルアラニン、メチオニンのマススクリーニングが陽性で精査の結果、NICCDと診断されている。そして、他の11例は黄疸、胆汁うづ滞症や体重増加不良の精査の結果NICCDと診断されている。新生児マススクリーニング陽性者と陰性者の間には性差、母乳・粉ミルクの差、遺伝子変異の違い、在胎週数の差はなかった。しかしながら、陽性と陰性の両者ともに出生時体重が -1.5 ± 0.46 SD、 -1.3 ± 0.87 SDと低下し、子宮内発育不全状態を示していた。これはシトルリン欠損症の胎児ではエネルギー産生障害があり、体重増加に影響を与えたと推測される。

濾紙血のアミノグラムの結果から、シトルリン欠損症は生後5日目には血中アミノ酸に影響を及ぼし、シトルリンは19/20例で+2SD以上に増加し、コントロールの+56SDと著明に上昇していた(図4)。チロシンは14/20例、フェニルアラニンは12/20例、メチオニンは5/20の症例で上昇し、いずれも新生児マススクリーニング陽性例でより高値を示していた。ガラクトースと総胆汁酸では約半数の患者で増加していた。この中で

特徴的なことは新生児マススクリーニング陽性患者の濾紙血中総アミノ酸量は正常コントロールとほぼ同等であったのに対し、陰性の患者では総アミノ酸量が低下しており(図5)、相対的にフェニルアラニン値やメチオニン値の上昇が少なく、通常的新生児マススクリーニングで陽性にならなかったと考えられる。

シトルリン欠損症患者の経日的な濾紙血の分析では、ガラクトースと胆汁酸は生後4~5日より生後1か月時で著明に上昇しているのに対して、シトルリンは生後5日に比較して生後1か月では軽度上昇するも前者ほどの大きな差は認められていない(図6)。このことは、NICCDではまずミトコンドリアから細胞質内へのアスパラギン酸の供給低下によるシトルリン上昇があり、そして、ミトコンドリア内へのNADHの供給低下などにより、胆汁うづ滞とガラクトース血症を発症させる。また、出生後早期よりも経日的にシトルリン欠損の影響は強くなり、臨床症状や検査結果の異常がより明らかになる。

近年、新生児マススクリーニングにタンデムマスが導入され、シトルリンをはじめとする多くのアミノ酸を測定することが可能となった。上記の生後5日目の濾紙血の分析結果ではシトルリンの変化が最も大きく、シトルリン欠損症のマススクリーニングにはシトルリンの測定が最適であった。しかしながら、総アミノ酸の低下—シトルリン欠損症による栄養低下状態—の影響は他のアミノ酸と同様にシトルリンの低下を来す(図5)。その影響を少なくするために、総アミノ酸量、比較的変動の少ないロイシン+イソロイシン(Cit/Leu+Ile)、セリン(Cit/Ser)などとの比を取ることで

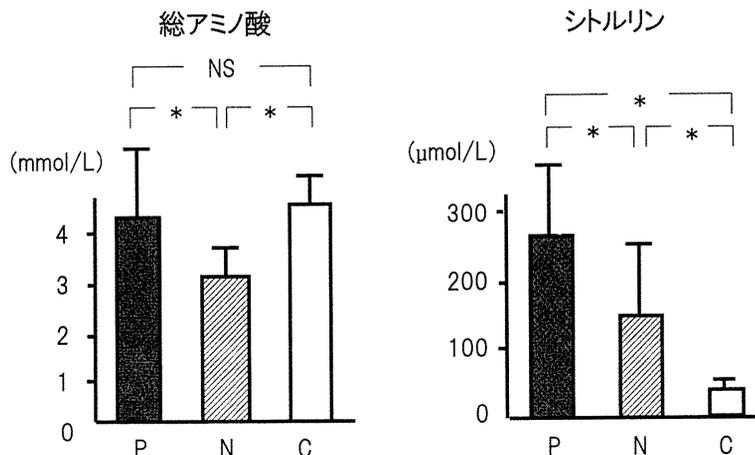


図5 新生児マススクリーニング陽性と陰性のNICCD患者とコントロールでの濾紙血総アミノ酸とシトルリンの比較。
棒グラフは平均値を、バーは+1SDを示す。P, 新生児マススクリーニングでフェニルアラニン、メチオニン、ガラクトースのいずれかが陽性。N, 新生児マススクリーニングで陰性。C, コントロール * $p < 0.05$; NS, 有意差なし

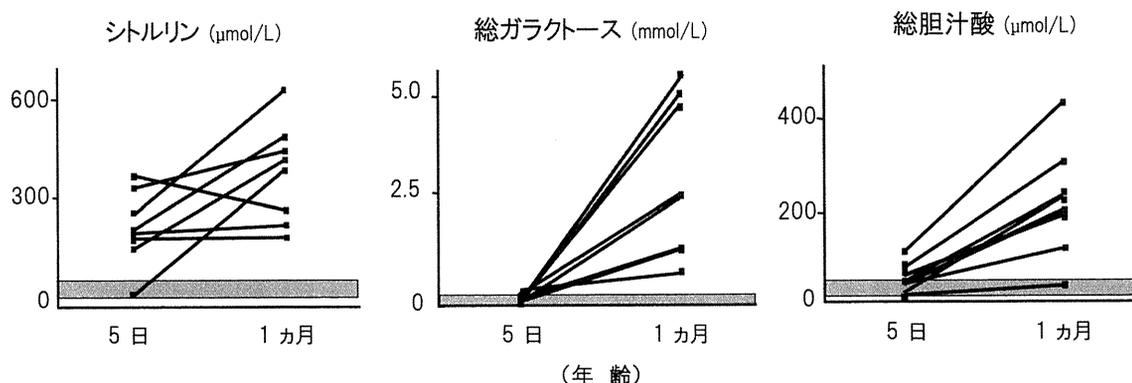


図6 NICCD患者の生後5日と1か月の濾紙血中のシトルリン, 総ガラクトース, 総胆汁酸の変化。
点領域は正常範囲内。文献 35) より引用。

マススクリーニングの可能性が指摘された。大阪地区で実施したタンデムマスを用いたCitとCit/Serによるパイロットスタディーではシトルリン欠損症の頻度は1/35,000と推定患者頻度の約1/2であった。しかも、新生児マススクリーニングでは全く正常結果で、臨床症状から精査診断された症例も確認されており、濾紙血のシトルリン測定による新生児マススクリーニングは現在のところ十分ではない。

幼児から成人まで (適応・代償期)

幼児から思春期は見かけ上健康であり、代謝機能の適応や代償によりシトルリン欠損の影響はない、もしくは少ないと考えられ、適応・代償期とされていた。この時期で特徴的なことは、ほぼ全例で食癖異常、すなわち、米飯や甘いものなどの糖質類とアルコールを嫌い、豆製品(豆腐、ピーナツなど)、乳製品(牛乳、バター、チーズなど)、卵、魚肉類など蛋白質や脂質を多

く含む食品を好むことである³⁶⁾³⁷⁾。幼児期から低血糖症、成長障害を訴え、易疲労、食思不振、腹痛などの特異的ではないが日常生活のQOLを低下させる症状を来し、そして、高脂血症、脾炎、肝障害などを発症することで知られている。すなわち、適応・代償期においても、本疾患の病態である、尿素サイクルの異常、エネルギー産生障害、糖新生障害が患者に認められている。適応・代償期の重要性はシトルリン欠損症患者全員がCTLN2を発症するのではなく、約20%の患者が青年から老年にかけてCTLN2を発症することにある。すなわち、適応・代償期を維持できれば、かつては肝移植しか治療法がなかったCTLN2へと発症しないと言える。そのためにも、適応・代償期の病態を明らかにすることは重要である。

肝機能検査、アンモニアが正常範囲内で適応・代償期の患者について、糖質、アミノ酸、脂質代謝(図7)と酸化ストレスの状況(図8)について検討した³⁸⁾。1)

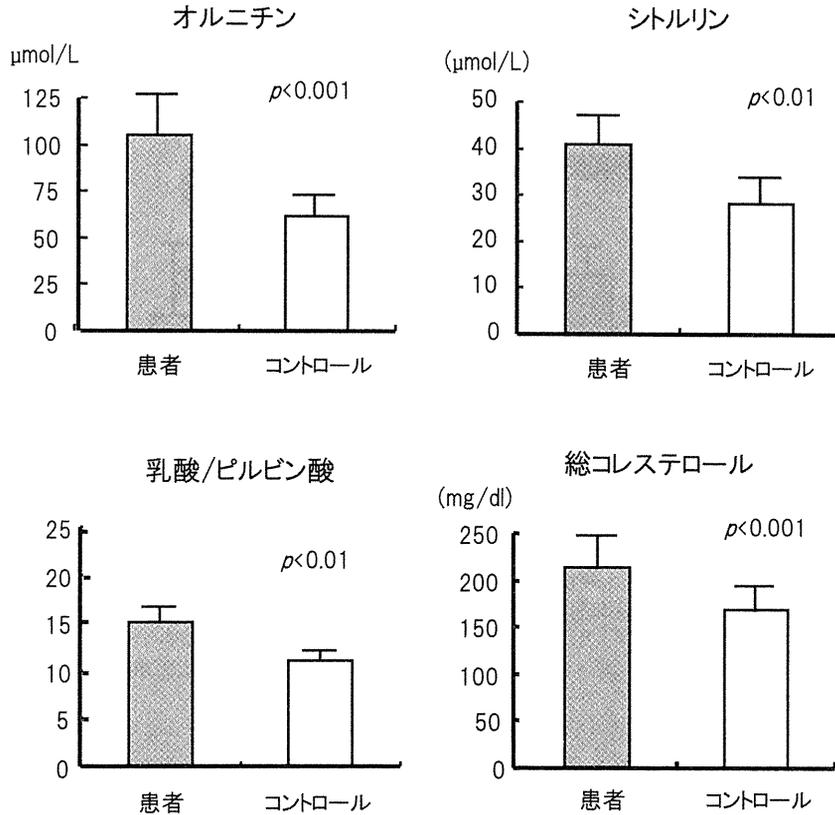


図7 適応・代償期におけるシトルリン欠損症のアミノ酸、糖質、脂質代謝への影響

尿素サイクルの代謝では、オルニチン、シトルリンは正常対照より有意に軽度高値で、アルギニンからのNO産生には影響がなかった。2)糖質代謝では、血糖、ガラクトース、ピルビン酸、乳酸は正常対照と差はなかったが、乳酸/ピルビン酸比は患者群で有意に軽度高値であった。3)脂質代謝では、総コレステロール、LDL-C、HDL-Cは有意に高値であった。この結果については高脂質食の影響を考慮する必要がある。4)酸化ストレスマーカーでは、デオキシグアノシンが活性酸素等の酸化ストレスを受けることで生じる8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-hydroxydeoxyguanosine)と脂質の過酸化反応によっても生成されるアクロレインーリジン(acrolein-lysine)は有意に増加していた。抗酸化物質である血中ビタミンEは低下し、酸素ラジカルを過酸化水素に変換するsuperoxide dismutase(SOD)とその過酸化水素を水と酸素に変換するカタラーゼ活性は正常対照より有意に増加していた。これらの結果は、シトルリン欠損症は適応・代償期といえども尿素サイクル、糖質代謝、脂質代謝に影響を与え、ミトコンドリア機能の低下と酸化ストレスの状況下にあることを示している。

適応・代償期のシトルリン欠損症患者はよく疲労感・倦怠感を訴えているが、その実態はこれまで明らかではなかった。我々は小児の倦怠感の主観的評価を可能

にするためPedsQL Multidimensional Fatigue Scale(以下倦怠感尺度)の日本語版の開発を行った³⁹⁾。また、一般のQOL評価をPedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales(一般QOL)で行い⁴⁰⁾、シトルリン欠損症患者の倦怠感と一般QOLを評価した。シトルリン欠損症患者の倦怠感は健康な子どもに比して強く、その程度は糖尿病、悪性腫瘍等の治療を受けている患者に匹敵していた。また、一般QOLの低下も認められ、倦怠感によるQOLの低下は明らかであった。さらに、シトルリン欠損症患者と保護者間における倦怠感および一般QOLの評価に差が認められ、保護者の認識以上に患児はその疲労感を強く感じているという結果を得ている。一見明らかな症状のない状況であっても、代謝機能の異常は患者の疲労とQOLに大きな影響を与えていた。以上のことは適応・代償期においても、患者のQOLの改善のためには適切な治療が必要であること示している。

成人発症II型シトルリン血症

シトルリン血症と高アンモニア血症を伴うCTLN2はシトルリン欠損症患者の約20%に認められる。初発年齢は12~73歳と幅広く、初発症状は、意識障害が最も多く、失見当識、異常行動、痙攣、抑うつ症状、幻覚など多彩な精神神経症状を呈する²¹⁾。一方、胃腸障害や

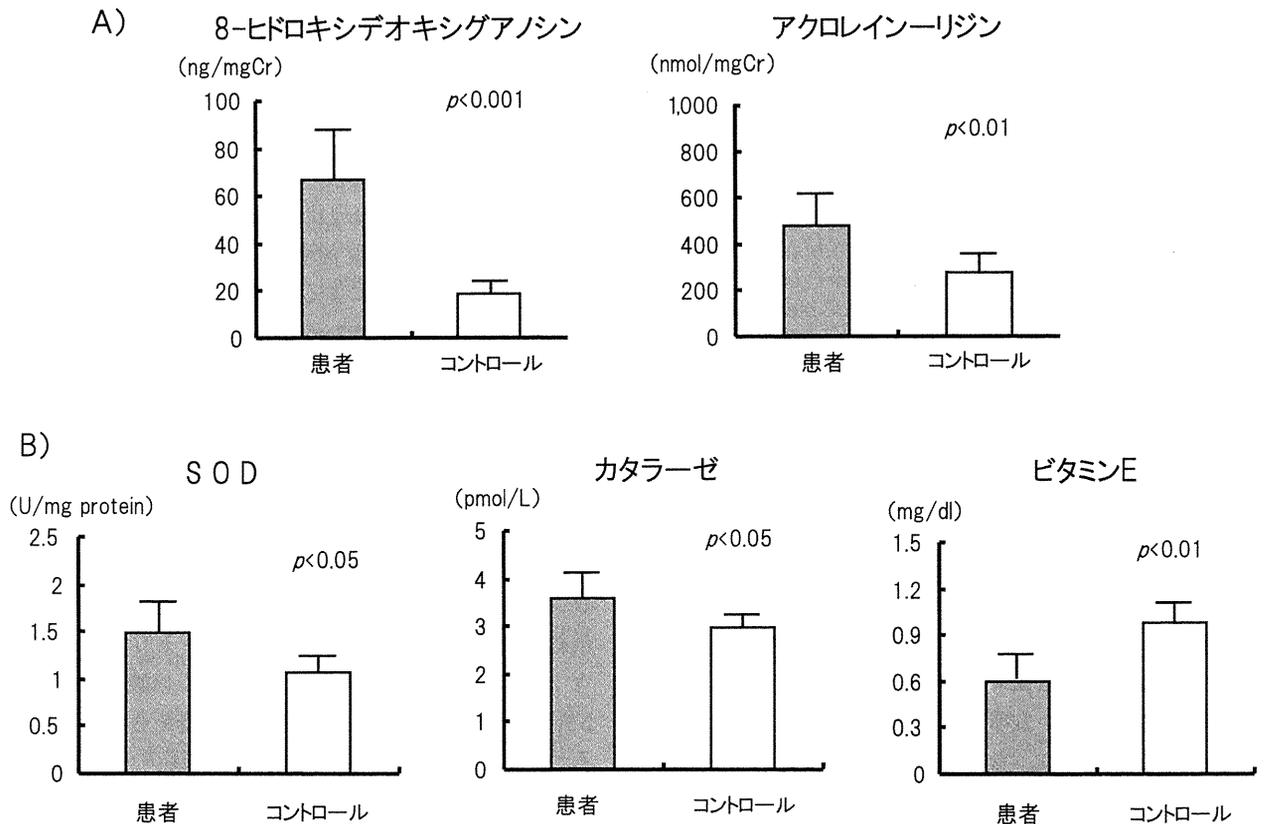


図8 適応・代償期におけるシトリン欠損症の酸化ストレスへの影響。

A (上段) は尿中の酸化ストレスマーカー：8-ヒドロキシデオキシグアノシンとアクロレイン-リジン

B (下段) は血中の酸化ストレスマーカー：SOD (Superoxide dismutase) とカタラーゼは活性酸素を抑制する酵素、ビタミンEは抗酸化物質。

全身倦怠感を主症状とした症例も存在し、body mass index は 18.5 ± 2.6 と低下し、痩せた患者が多い⁴¹⁾。多くの症例で高脂血症、脂肪肝が見られ、その肝組織像は非アルコール性脂肪性肝炎に合致する。27%の患者で膵炎の罹患歴を、8%で肝癌を併発している^{42)~46)}。これまでは、肝移植をしない場合には、発症後1~2か月で死に至る症例が多く、CTLN2は予後不良の疾患であった。しかしながら、最近、CTLN2発症後においても食事療法と薬物療法によって肝移植を回避できる可能性が示唆されている。内科的治療として、高たんぱく質、高脂肪食、低炭水化物食による食事療法、アルギニン製剤、ピルビン酸ナトリウムを導入した患者では脳症の発作頻度も激減し、経過良好であると報告されている⁴⁶⁾。

食癖異常と食事療法

多くのCTLN2症例では幼少時より大豆・ピーナツ・卵などを異常なほどに好むという食癖が古くから知られ、そして、肝移植後はシトルリンとアンモニア高値の改善と共に、特異な食嗜好も消失し、甘いものや糖質類が食べられるようになり、アルコールも多少

飲むことができるようになる⁴⁷⁾⁴⁸⁾。このことはシトルリン蛋白を肝臓に補充することで食癖異常が是正されること、食嗜好がシトリン欠損によって決定されていることを示している。また、シトリン欠損症では過大な糖質負荷によりCTLN2が悪化すること、低炭水化物食療法で臨床的に改善を認めることから⁴⁹⁾⁵⁰⁾、シトリン欠損症ではこの特異的な食嗜好が良好なコントロールを得る上で、重要であると考えられた。

そこで、シトリン欠損症患者に最も適した食事療法を明らかにするために、CTLN2を発症していない適応・代償期患者の自由な食事摂取下での栄養調査を行った⁵¹⁾。エネルギーと炭水化物の摂取量はコントロールと比較してそれぞれ $87 \pm 20\%$ 、 $56 \pm 14\%$ と低下していたが、蛋白質 ($116\% \pm 34\%$) と脂質 ($134 \pm 43\%$) には差がなかった (図9)。シトリン欠損症患者の栄養バランスは対照と大きく異なり、蛋白質 $19 \pm 2\%$ 、脂質 $44 \pm 5\%$ 、と増加し、炭水化物は $37 \pm 7\%$ と低下していた。このことから、患者の摂取すべきPFCバランスは15~20%、40~50%、30~40%と推定された。これらのPFCバランスの傾向はCTLN2を発症した患者の自由な食事摂取においても認められ、Nakamuraら³⁶⁾

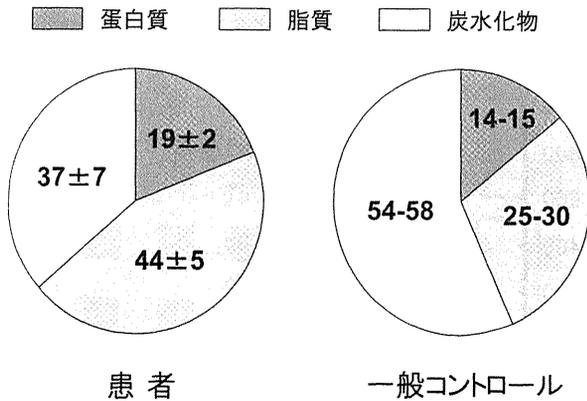


図9 シトリン欠損症と日本人対照における栄養バランスの比較
文献52)より引用。

によると、39～52歳のCTLN2発症患者5例のPFCは $19 \pm 3\%$ 、 $44 \pm 5\%$ 、 $37 \pm 4\%$ と前述のCTLN2発症前患者とほぼ同様の結果であった。以上のように、炭水化物の摂取量が多い食事には注意が必要で、是正すべきであると考えられ、むしろ、患者らが好むファーストフードのような高脂肪高蛋白質食が推奨される。

NICCDは新生児期に子宮内発育不全、肝内胆汁うっ滞症で発症し、大部分の症例が生後6か月から1歳までに寛解する。しかしながら、肝移植を必要とした症例もあり、適切な治療が必要である。治療の中心は胆汁うっ滞に対する治療となる。母乳、一般乳児用粉ミルクともにPFC比は6～9.5%、45～50%、40～45%であり、その栄養バランスはNICCDにとって不適切とは言えない。胆汁うっ滞症下ですみやかな消化吸収とエネルギー利用をはかるためにMCTミルクが使用されている。また、高ガラクトース血症には、MCT+乳糖除去ミルクが推奨される。MCTミルクの使用により、体重増加の改善と胆汁うっ滞症がすみやかに軽減される⁵²⁾。脂溶性ビタミンの補充、中でもビタミンKの補充が重要で、凝固能の改善に有効である。高濃度糖質の持続的な輸液は避けるべきである。

適応・代償期である幼児期以降、特に幼児期には糖新生障害による低血糖を容易にきたすために、頻回な食事摂取が必要である。低血糖状態であっても患者は砂糖などの糖質食品は摂取できず、高蛋白質-高脂肪食品を必要としている。牛乳の組成はPFC比が20%、50%、30%とシトリン欠損症患者には理想的であり、そのため、実際に良く飲用されている。幼児期以降、最も重要な食事指導は、患者の嗜好を是正しないことである。学童では学校給食のご飯、パンが問題となることが多く、昼食時に十分な食事量を確保できず、空腹と低血糖に悩まされる場合もある。給食以外の補食など含めて、学校側の理解を得る必要がある。

シトリン欠損症では炭水化物は食事の栄養バランスで著明に減少しているだけでなく、その毒性が指摘されている。すなわち、過大な糖質やアルコールの摂取を契機としてCTLN2を発症することが報告されている。また、病院食の提供、すなわち高炭水化物-低脂質食によりCTLN2の症状の悪化を来とし、低炭水化物-高脂質食により改善する⁵³⁾。多くのCTLN2患者が高アンモニア血症による脳浮腫への治療として、マニトールでは改善されたのに対し、グリセロール(10%グリセロール、5%フルクトース)では逆にその症状の悪化を認めている⁵⁴⁾。

薬物療法：ピルビン酸ナトリウムの有効性

ピルビン酸ナトリウムは乳酸脱水素酵素の反応により細胞質内のNADHをNAD+へ転換し、そしてミトコンドリア内でクエン酸回路の基質としてエネルギー供給に役立てられる。動物実験ではシトリンノックアウトマウスの肝灌流実験ではピルビン酸はNADH/NAD+比を低下させ、尿素合成の回復をもたらしている⁵⁵⁾。また、よりヒトのシトリン欠損症の病態に近いcitrin/mGPDダブルノックアウトマウスでは経口スクロースの投与によって生じた高アンモニア血症、肝でのglycerol-3-phosphateの増加、シトルリンの増加がピルビン酸ナトリウムの投与により改善されている⁵⁶⁾。これらの動物実験の結果はピルビン酸がシトルリンの病態を十分に改善させることができる能力を示唆するものである。CTLN2を発症した成人では高蛋白質、高脂肪、低炭水化物の食事療法との組み合わせで、肝移植治療を行うことなくその臨床症状の改善を認めている⁴⁶⁾⁵⁷⁾。適応・代償期の患者においても、CTLN2を発症していないが、成長障害とそのQOLに重篤な影響を受けている小児では、ピルビン酸ナトリウムの投与により、すみやかに体重、身長との改善と臨床検査の改善、シトルリン、pancreatic secretory trypsin inhibitorの改善が認められ、患者QOLに対しても明らかな有効性を示していた⁵⁸⁾。

幼児から青年期のシトリン欠損症患者を対象として、ピルビン酸ナトリウムの治療効果について検討されている。プレリミナリーな結果では、1)食癖異常の著明な改善はないが、穀物を摂取できるようになった。2)乳酸/ピルビン酸比の改善、酸化ストレスマーカーの改善が認められた。また、より重篤な症状を示している患者ほど、より明確な改善、体重増加の回復と日常生活のQOLの改善が認められている⁵⁸⁾。

文 献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds.

- The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. New York : The McGraw Hill, 2001 : 1909—1964.
- 2) Saheki T, Ueda A, Hosoya M, et al. Qualitative and quantitative abnormalities of argininosuccinate synthetase in citrullinemia. *Clin Chim Acta* 1981 ; 109 : 325—335.
 - 3) Saheki T, Ueda A, Iizima K, et al. Argininosuccinate synthetase activity in cultured skin fibroblasts of citrullinemic patients. *Clin Chim Acta* 1982 ; 118 : 93—97.
 - 4) Kobayashi K, Jackson MJ, Tick DB, et al. Heterogeneity of mutations in argininosuccinate synthetase causing human citrullinemia. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 11361—11367.
 - 5) Kobayashi K, Shaheen N, Terazono H, et al. Mutations in argininosuccinate synthetase mRNA of Japanese patients, causing classical citrullinemia. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 1103—1112. Erratum in : *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 356.
 - 6) Kobayashi K, Saheki T, Imamura Y, et al. Messenger RNA coding for argininosuccinate synthetase in citrullinemia. *Am J Hum Genet* 1986 ; 38 : 667—680.
 - 7) Kobayashi K, Shaheen N, Kumashiro R, et al. A search for the primary abnormality in adult-onset type II citrullinemia. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 1024—1030.
 - 8) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 159—163.
 - 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 735—740.
 - 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* 2001 ; 138 : 741—743.
 - 11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001 ; 108 : 87—90.
 - 12) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca (2+) -stimulated aspartate/ glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001 ; 20 : 5060—5069.
 - 13) del Arco A, Satrústegui J. Molecular cloning of Aralar, a new member of the mitochondrial carrier superfamily that binds calcium and is present in human muscle and brain. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 23327—23334.
 - 14) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca (2+) -stimulated aspartate/ glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001 ; 20 : 5060—5069.
 - 15) 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.
 - 16) Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, et al. Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2000 ; 107 : 537—545.
 - 17) 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 methods for nine mutations. *Hum Mutat* 2002 ; 19 : 122—130.
 - 18) Kobayashi K, Lu YB, Li MX, et al. 2003 Screening of nine SLC25A13 mutations : their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations. *Mol Genet Metab* 2003 ; 80 : 356—359.
 - 19) Gao HZ, Kobayashi K, Tabata A, et al. Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat* 2003 ; 22 : 24—34.
 - 20) Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2005 ; 50 : 338—346.
 - 21) 小林圭子, 佐伯武頼. シトリン欠損症の分子病態学. *生化学* 2004 ; 76 : 1543—1559.
 - 22) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposon insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2008 ; 53 : 534—545.
 - 23) Lin JT, Hsiao KJ, Chen CY, et al. High resolution melting analysis for the detection of SLC25A13 gene mutations in Taiwan. *Clin Chim Acta* 2011 ; 412 : 460—465.
 - 24) 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* 2012 ; 105 : 553—558.
 - 25) Tokuhara D, Iijima M, Tamamori A, et al. Novel diagnostic approach to citrin deficiency : analysis of citrin protein in lymphocytes. *Mol Genet Metab* 2007 ; 90 : 30—36.
 - 26) 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* 2002 ; 161 : 609—613.
 - 27) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosemia detected by mass screening. *J Inher Metab Dis* 2002 ; 25 : 71—76.
 - 28) 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* 2003 ; 162 : 317—322.
 - 29) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inher Metab Dis* 2007 ; 30 : 139—144.
 - 30) 岡野善行, 徳原大介, 玉森晶子, 他. シトリン欠

- 損症の臨床症状の変遷と診断法の開発. 日児栄消肝誌 2008 ; 22 : 1—7.
- 31) 平山 哲, 吉村文一, 虫明聡太郎, 他. 多彩な症状を呈し肝移植で救命された成人型高シトルリン血症 2 型の乳児例. 日児栄消肝誌 2003 ; 17 : 37.
 - 32) 中林啓記, 村上仁彦, 北澤恵美子, 他. 乳児期に肝不全をきたし生体部分肝移植を施行した citrin 欠損症の 1 例. 特殊ミルク情報 2004 ; 40 : 30—35.
 - 33) 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* 2010 ; 14 : E86—88.
 - 34) Kaji S, Sugimoto S, Noguchi Y, et al. Two children of whom intrahepatic cholestasis were possibly evoked by viral infection at the age of four months. In : *The AASPP-International Symposium on citrin deficiency in Mtsumoto*. 2011 : 82.
 - 35) 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* 2004 ; 56 : 608—614.
 - 36) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011 ; 57 : 239—245.
 - 37) 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 他. シトルリン欠損症. 日児誌 2006 ; 110 : 1047—1059.
 - 38) Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, et al. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab* 2009 ; 97 : 21—26.
 - 39) Kobayashi K, Okano Y, Hohashi N. Reliability and validity of the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Japan. *Qual Life Res* 2011 ; 20 : 1091—1102.
 - 40) Kobayashi K, Kamibeppu K. Measuring quality of life in Japanese children : development of the Japanese version of PedsQL™. *Pediatrics International* 2010 ; 52 : 80—88.
 - 41) Kobayashi K, Saheki T. Citrin deficiency. In : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource [database online]*. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2008. Available at <http://www.genetests.org>
 - 42) Ikeda S, Kawa S, Takei Y, et al. Chronic pancreatitis associated with adult-onset type II citrullinemia : clinical and pathological findings. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : W109—W110.
 - 43) Soeda J, Yazaki M, Nakata T, et al. Primary liver carcinoma exhibiting dual hepatocellular-biliary epithelial differentiations associated with citrin deficiency : a case report. *J Clin Gastroenterol* 2008 ; 42 : 855—860.
 - 44) Terada R, Yamamoto K, Kobayashi K, et al. Adult-onset type II citrullinemia associated with idiopathic hypertriglyceridemia as a preceding feature. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 21 : 1634—1635.
 - 45) 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* 2008 ; 49 : 810—820.
 - 46) 池田修一, 矢崎正英. 成人型シトルリン血症患者の臨床像と治療戦略. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業). シトル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 23 年度総括・分担研究報告書. 46—48.
 - 47) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al. Type II (adult onset) citrullinaemia : clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 71 : 663—670.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) 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* 2007 ; 119 : e773—777.
 - 51) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrullinemic subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 386—394.
 - 52) Takeda T, Okano Y. Citrin deficiency working group. In : *Efficacy of MCT-milk in NICCD. The AASPP-International Symposium on citrin deficiency in Matsumoto*. 2011 : 44.
 - 53) 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* 2008 ; 31 Suppl 2 : S343—347.
 - 54) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalo pathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Int Med* 2005 ; 44 : 188—195.
 - 55) 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.
 - 56) Saheki T, Inoue K, Ono H, et al. Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab* 2011 ; 104 : 492—500.
 - 57) 大浦敏博. シトルリン欠損症研究の進歩—発症予防・治療法の開発に向けて. 日児誌 2009 ; 113 : 1649—1653.
 - 58) 岡野善行. 成人型シトルリン血症患者の臨床像と治療戦略. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業). シトル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 23 年度総括・分担研究報告書. 3—11.

メチルマロン酸血症

Methylmalonic academia

山口清次* Yamaguchi Seiji

概念：バリンやイソロイシンの代謝過程で、メチルマロニル-CoA からサクシニル-CoA に代謝される過程に働くメチルマロニル-CoA ムターゼ(ムターゼ)の欠損によって、メチルマロン酸が増加する代表的な有機酸代謝異常症である(図)。常染色体性劣性遺伝形式をとり、タンデムマス法による新生児マススクリーニングによると、日本人での頻度は約9万人に1人と考えられている。尿中メチルマロン酸の増加が著明である。またムターゼの補酵素として働くビタミンB₁₂の代謝障害や欠乏によっても起こるB₁₂反応性メチルマロン酸血症もある。

病態生理

1. **メチルマロニル-CoA ムターゼ欠損**：メチルマロニル-CoA からサクシニル-CoA に代謝するムターゼ欠損によって、メチルマロニル-CoA およびその上流のプロピオニル-CoA が蓄積する。これを反映してメチルマロン酸の増加と、プロピオニル-CoA 由来の代謝産物として3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、プロピオニルグリシン、プロピオニルカルニチンなどが上昇する(図)。またカルニチンは、細胞内で蓄積する有機酸と結合してアシルカルニチンとして細胞外に排出し解毒作用として働くが、消費されるために二次性のカルニチン欠乏に陥りやすい。カルニチン欠乏が起こるとβ酸化な

ど他の代謝が抑制される。

2. **ビタミンB₁₂代謝障害**：ムターゼの補酵素であるビタミンB₁₂の欠乏やB₁₂代謝異常があるとメチルマロン酸の代謝が障害されてメチルマロン酸血症を示す。これを「B₁₂依存性メチルマロン酸血症」といい、多量のビタミンB₁₂と投与によって改善する。ビタミンB₁₂のうちムターゼに働くのはアデノシルコバラミンである。別のメチルコバラミン(MeCbl)はホモシステインからメチオニンに代謝するメチオニン合成酵素に働くので、MeCblは「B₁₂依存性メチルマロン酸血症」に無効なので注意を要する。

3. **メチルマロン酸上昇をきたす疾患**：表に示すように、ムターゼ欠損、ビタミンB₁₂代謝異常、ビタミンB₁₂吸収障害、食事性欠乏のほかに、サクシニル-CoA リガーゼ欠損症などでもメチルマロン酸が増加する。

臨床症状・経過・予後

1. **新生児発症型**：生後間もなくから哺乳不良、多呼吸、嘔吐、意識障害で発症し、ケトアシドーシス、高アンモニア血症を認めるような重症病型である。

2. **遅発型**：感染などを契機にケトアシドーシス発作をきたす。発達遅滞の検査で発見されることもある。

3. **B₁₂反応性メチルマロン酸血症**：ビタミンB₁₂代謝異常やビタミンB₁₂吸収障害、食事性ビタミンB₁₂欠乏などの場合、ビタミンB₁₂投与が奏効する。食事療法が必要になることも多い。

4. **経過と予後**：新生児発症型の生命予後は不良である。救命しても後遺症を残すことが多い。遅発型でも発作を繰り返すことが多く、知能障害を伴うことが多い。

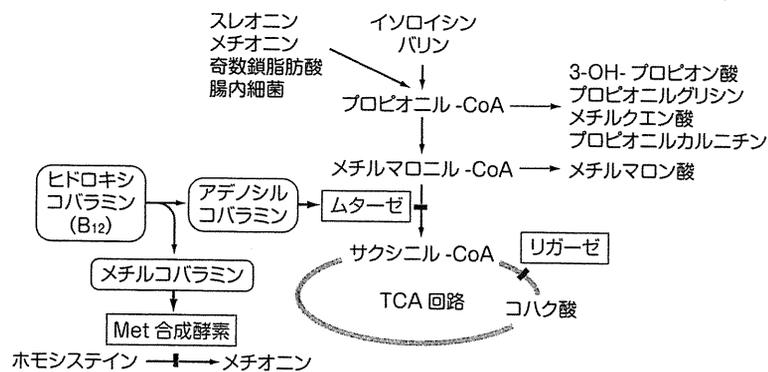


図 メチルマロン酸の代謝経路

ムターゼ：メチルマロニル-CoA ムターゼ リガーゼ：サクシニル-CoA リガーゼ Met：メチオニン

表 メチルマロン酸の増加する疾患

疾患	メチルマロン酸の量
1) メチルマロン酸血症(ムターゼ欠損)	+++
2) ビタミンB ₁₂ 代謝異常	+~+++
3) ビタミンB ₁₂ 吸収障害	
a. 先天性内因子欠乏症	
b. トランスコバラミン-II欠損症	
c. 悪性貧血	+~+++
d. 胃腸疾患(萎縮性胃炎, 広範胃切除, 炎症性小腸疾患など)	
4) 食事性ビタミンB ₁₂ 欠乏症	+
5) サクシニル-CoA リアーゼ欠損症 ミトコンドリアDNA枯渇症候群	+
6) その他: 軽症メチルマロン酸血症	+

長期予後の重大な問題として、学童期後半から腎不全が顕在化があげられる。進行すると透析に入ることになる。ビタミンB₁₂反応性メチルマロン酸血症では、急性発作のあとの後遺症の懸念はあるが、ビタミンB₁₂によってコントロールされれば予後は悪くない。

診断

1. 臨床症状: 筋緊張低下, 嘔吐, 多呼吸, 意識障害をきたす。特殊な食習慣(極端な採食主義など)の病歴があれば食事性ビタミンB₁₂欠乏の可能性も考慮する。

2. 一般検査: 急性期の代謝性アシドーシス, アニオンギャップの上昇(16以上), 高アンモニア血症, ケトーシスなどがみられる。

3. 特殊検査: 図に示すように, GC/MSによる尿中有機酸分析でメチルマロン酸, メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸などの増加がみられ, 生化学診断が可能である。タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析で, C3(プロピオニルカルニチン)の増加, C3/C2比の上昇がみられる。

4. 鑑別診断: ① ビタミンB₁₂反応性の鑑別は, ビタミンB₁₂(ヒドロキシ, またはシアノコバラミン1~2mg

を1日1回筋注3日間を行い, 投与後の尿中メチルマロン酸量が減少するならビタミンB₁₂依存性と判定される。② 血中アミノ酸分析でホモシステインの増加がみられれば, ビタミンB₁₂代謝異常(アデノシルとメチルコバラミンの合成障害)の可能性がある。③ サクシニル-CoA リガーゼ欠損を伴うミトコンドリア枯渇症候群では, メチルマロン酸増加の程度が軽いがLeigh脳症など中枢神経症状が強い。

治療基準

1. 急性期: ① 高カロリー輸液などによってカロリーを十分補給して異化を防ぐ。② ビタミン療法として, ビタミンB₁₂(シアノまたはヒドロキシコバラミン1~2mg), レボカルニチン(100~200mg/kg/日)(場合によっては静脈投与), およびビタミンC(120mg/kg/日)が投与される。③ 血液浄化療法は, 高アンモニア血症に対して行われる。

2. 維持療法: ① 食事療法は, メチルマロン酸の前駆アミノ酸(イソロイシン, バリン, メチオニンなど)の除去ミルクと自然蛋白を調整しながら行う。② レボカルニチン(50~120mg/kg/日, 分2または分3)で経口投与する。③ ビタミンB₁₂反応性と判明した症例では, ビタミンB₁₂製剤(10~20mg/日)を経口投与する。④ メトロニダゾールは, プロピオン酸を産生する腸内細菌を抑制する作用があるので投与されることがある。しかし1~2週間後には菌交代現象が起こることが多いので長期間の効果は期待できない。⑤ その他として, 生体肝移植も行われることがある。

Key Words: メチルマロン酸血症, 有機酸代謝異常症, レボカルニチン, ビタミンB₁₂, プロピオニル-CoA

*島根大学医学部小児科

[〒693-8501 出雲市塩冶町89-1]

TEL 0853-20-2220 FAX 0853-20-2215

E-mail: sejiyam@med.shimane-u.ac.jp

* * *

先天性代謝異常症における 特殊ミルクの役割

千葉県こども病院副院長
小児救急総合診療科医療局長

高柳正樹

特殊ミルクの歴史

1954年にビッケル博士がフェニルケトン尿症 (phenylketonuria; PKU) 患者の知能障害が低フェニルアラニン食によって防げることを発見したことは、よく知られている。今の時代においても、先天性代謝異常症の治療は食事療法が基本であることは変わらない。YouTube<<http://www.youtube.com/watch?v=-rs0iZW0Lb0>>にて、このビッケル博士の最初の治療を映像で見ることができるので、ぜひご覧いただきたい。

1977年から我が国においても新生児マススクリーニングが行われるようになり、先天性代謝異常症に対する食事療法はより重要なものとなった。先天性代謝異常症の食事療法に使用される特殊調合されたミルクを「特殊ミルク」と名づけ、その改良開発と安定的な供給を目的に1980年に厚生省の指導のもと特殊ミルク共同安全開発事業が発足している。

現在、特殊ミルクは、①医療用薬品：健康保険適用のミルク(計2品目)、②登録品目(表)¹⁾：特殊ミルク共同安全開発委員会により検討されているミルクで、20歳まで公費と乳業メーカー負担で無料供給されている(計25品目)、③登録外品目：一定の基準で品質が検討されている品目で、乳業メーカーの負

担で無料供給されている(計13品目)、④市販品：乳業メーカーにより販売されているミルク(計10品目)、と大きく4種類に分かれて供給管理されている。

各分類における品目や供給方法などの細目は、特殊ミルク事務局発行の「特殊ミルク情報」(最新号は2011年11月発行の第47号)に掲載されているので、ぜひ参照いただきたい。

適応外使用について

各特殊ミルクは適応疾患が決められており、この疾患に対してのみ前記に挙げた規則に従い供給されている。

最近、適応外の疾患に対しても特殊ミルクの供給を申請する事例が増加し始めている。乳び胸や乳び腹水にMCT乳(シトリン欠損症・極長鎖脂肪酸アシル-CoA脱水素酵素欠損症が適応疾患)、急性消化不良に明治ガラクトース除去フォーミュラ[®](ガラクトース血症・原発性乳糖不耐症が適応疾患)、ミルクアレルギーにアミノ酸組成の特殊ミルク(各種のアミノ酸代謝異常症が適応疾患)などの供給を申請する事例が急増している。MCT乳、無乳糖ミルク、アミノ酸乳はそれぞれ市販品が販売されている。このような状況が続くと、本来の目的である適応疾患に対する無償の安定供給にも重大な影響を及ぼす