

表 登録先天性代謝異常症用特殊ミルク蛋白アミノ酸代謝異常用一覧

	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)
蛋白アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	A-1	雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸末	1.00
		809	明治フェニルアラニン除去アミノ酸混合物	0.40
		MP-11	森永低フェニルアラニンペプチド粉末	0.35
	ホモシスチン血症	S-26	雪印メチオニン除去粉乳	1.20
	高メチオニン血症	7901	明治メチオニン除去フォーミュラ	0.40
	チロジン血症	S-1	雪印フェニルアラニン・チロジン除去粉乳	1.20
	高アンモニア血症	S-23	雪印蛋白除去粉乳	1.20
	シトルリン血症			
	アルギニノコハク酸尿症	7925-A	明治高アンモニア・シトルリン血症フォーミュラ	0.40
	高オルニチン血症			

登録ミルクはこれらを含め合計25品目供給されている。

(文献<sup>1)</sup>より引用)

こととなる。

### 先天性代謝異常症用特殊ミルクにおける ビタミン関連物質、微量元素不足について

近年、乳児用特殊医療用調製粉乳（ミルクアレルギー用乳，乳糖不耐症用乳，先天性代謝異常症用特殊ミルクなどを含む）や経腸栄養剤において，カルニチンやビオチンなどのビタミン関連物質やセレンや亜鉛，ヨウ素などの微量元素の含有量の不足が問題になっている。児玉ら<sup>2)</sup>はこれらの含有量をCODEXが推奨している含有量<sup>3)</sup>と比較し，一覧表として報告している。先天性代謝異常症用特殊ミルクにおいてもいくつかの項目が推奨値より低値なものも見られる。大浦<sup>4)</sup>は先天性代謝異常症用特殊ミルクについて，含有されるビオチンとカルニチンの量を報告している。この調査でも多くの特殊ミルクのビオチンとカルニチンの含有量は推奨値を満たしていない。北川ら<sup>5)</sup>は，先天性代謝異常症用特殊ミルク使用症例のビオチンの動態について検討報告している。この報告によると，血中ビオチン値は特殊ミルク使用症例群でも他の群に比して低値を示していない。大浦は先天性代謝異常症用特殊ミルク使用中にビオチン欠乏

を示した症例はこれまで2例の報告のみであり，1例は中心静脈栄養下，1例は特殊ミルク単独使用であったと述べている。先天性代謝異常症用特殊ミルクは母乳などの自然タンパク摂取と併用して投与されることが基本であるので，これらビタミン関連物質や微量元素の欠乏は起きにくいであろうと述べている。

先天性代謝異常症用特殊ミルクの使用は，ビタミン関連物質，微量元素欠乏に陥る1つのリスクファクターであるということを十分認識しておくことは重要と考えられる。欧米ではビオチン，カルニチンの補充が乳児用特殊医療用調製粉乳に認められている。

#### ●文献

- 1) 特殊ミルク事務局：特殊ミルク情報 47：86，2011。
- 2) 児玉浩子，他：日小児会誌 116：637，2012。
- 3) CODEX ALIMENTARIUS：CODEX STAN 72-1981 (2007年改訂版)。<[www.codexalimentarius.org/input/download/standards/288/CXS\\_072e.pdf](http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/288/CXS_072e.pdf)>
- 4) 大浦敏博：日本小児科学会栄養委員会 乳児用特殊ミルク等の栄養素含有適正化に関するワークショップ，2011。<[http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_120509.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120509.pdf)>
- 5) 北川照男，他：特殊ミルク情報 36：28，2000。

## II アミノ酸代謝異常

尿素回路酵素異常症, 高アンモニア血症

### アルギニノコハク酸合成酵素欠損症

Argininosuccinate synthetase deficiency

Key words : アルギニノコハク酸合成酵素, 古典型シトルリン血症 (CTLN1),  
高アンモニア血症, 尿素サイクル異常症, シトルリン欠損症

鶴岡 智子<sup>1</sup>  
村山 圭<sup>2</sup>  
高柳 正樹<sup>3</sup>

#### 1. 概念・定義

アルギニノコハク酸合成酵素 (argininosuccinate synthetase: ASS) 欠損症は, 尿素サイクル内のシトルリンとアスパラギン酸からアルギニノコハク酸を合成する反応を触媒する酵素である ASS の遺伝的異常により, 高アンモニア血症と血中シトルリンの上昇を生じる疾患である。常染色体劣性遺伝を示し, 遺伝子は9番染色体の長腕に位置する (9q34)<sup>1)</sup>。古典型シトルリン血症 (classical citrullinemia: CTLN1) とも呼ばれるが, 血中シトルリン値上昇を示す疾患には, 原因遺伝子や治療法の異なるシトルリン欠損症も存在するので後述する。

#### 2. 疫学

尿素サイクル異常症全体の頻度は, 約5万人出生に1人といわれるが, 日本での ASS 欠損症の発生頻度は, 約53万人出生に1人と報告されている<sup>2)</sup>。最近の報告では1999年からの10年間に日本で診断された尿素サイクル異常症患者177症例中, ASS 欠損症は28例であった。そのうち新生児発症は75%の21例 (死亡例2例), 遅発例7例 (死亡例なし), 肝移植を受けた症例は28例中7例 (25%) であった<sup>3)</sup>。

#### 3. 病因・病態

ASS 遺伝子の異常により, 全身組織の ASS 酵素活性が低下する。そのため高アンモニア血症を生じ, 中枢神経障害をきたす。他の尿素サイ

クル異常症と同じように, 残存酵素活性の程度により, 重症型から新生児マススクリーニングで発見される無症候性のものまで幅があり, 発症時期も新生児期・小児期が多いが成人発症例も報告される。

新生児発症例では, 出生時は無症状であるが, 生後数日以内に不活発, 興奮性亢進, 嗜眠, 哺乳不良, 嘔吐, 呼吸障害, 低体温などの症状が出現し, 痙攣, 後弓反張, 昏睡などの意識障害へと進展する。重度の高アンモニア血症が遷延すると, 脳浮腫が進行し, 死亡したり, 重篤な中枢神経後遺症を残したりする。

小児期発症例では反復性の嘔吐, 痙攣, 精神発達遅滞などの症状がみられるが, 急性発作で発症することもある。妊娠中や分娩後の授乳期に高アンモニア血症を伴う意識障害にて発症する成人女性例も報告されている。

#### 4. 診断と鑑別診断

ASS 欠損症では, 血中シトルリン値が著増し, 通常 1,000–2,000 nmol/mL (17.5–35 mg/dL) 以上に上昇する。また, アルギニンは低下し, グルタミン・グルタミン酸の上昇を認める。尿中有機酸分析では, オロト酸, ウラシルの増加がみられる。タンデムマスによる新生児マススクリーニングにシトルリンが加わり (基準値 1.75 mg/dL), ASS 欠損症の早期発見とともに, 無症状や軽症の症例も検出されるようになっている。

確定診断には, 肝・腎・培養線維芽細胞での酵素活性測定や遺伝子解析が行われる。遺

<sup>1</sup>Tomoko Tsuruoka: Department of Neonatology, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 新生児未熟児科  
<sup>2</sup>Kei Murayama: Department of Metabolism 同代謝科 <sup>3</sup>Masaki Takayanagi: Department of General Pediatrics 同救急総合診療科

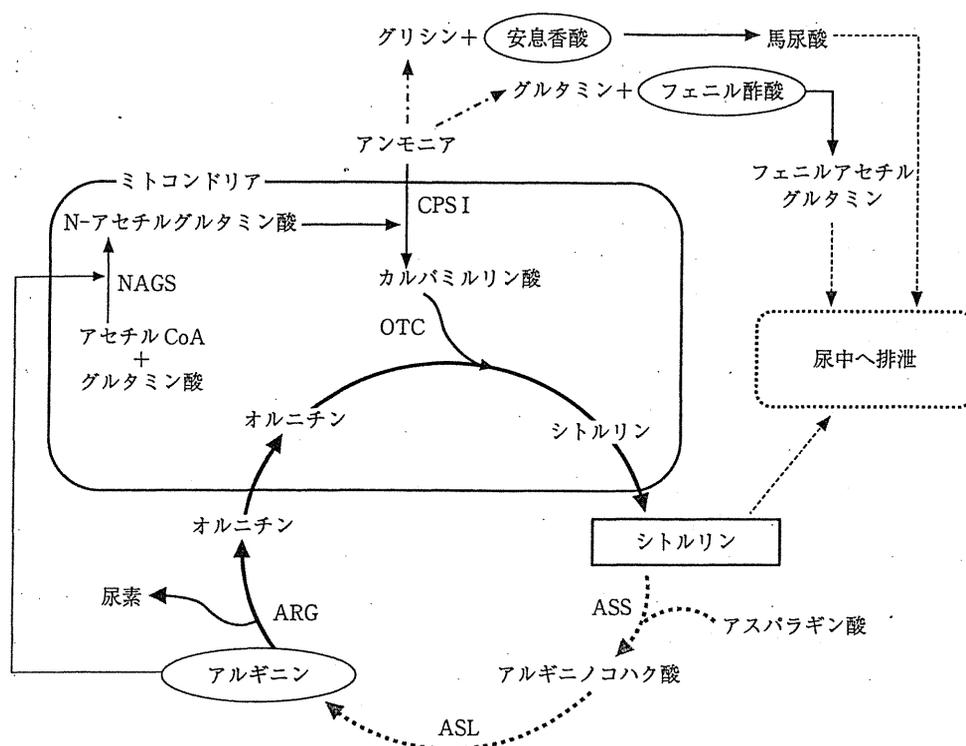


図1 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症における尿素サイクルと alternative pathway  
 塩酸アルギニンはシトルリンとして、安息香酸ナトリウムは馬尿酸として、フェニル酢酸はフェニルアセチルグルタミンとして、それぞれ尿中へ排泄される。  
 CPS I: carbamyl phosphate synthetase I, OTC: ornithine transcarbamylase, ASS: argininosuccinate synthetase, ASL: argininosuccinate lyase, ARG: arginase, NAGS: N-acetylglutamate synthetase.

伝子解析では、日本人では IVS6-2A>G 変異, R304W 変異が高頻度である。  
 (血中シトルリンが上昇する疾患には、ほかにシトルリン欠損症・アルギニノコハク酸分解酵素欠損症・リジン尿性タンパク不耐症・ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症などがある<sup>9)</sup>。シトルリン欠損症では、アルギニンも上昇傾向となり、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症では血中・尿中のアルギニノコハク酸の上昇がみられる。リジン尿性タンパク不耐症では尿中の二塩基アミノ酸(リジンなど)の大量排泄を認め、血中ではこれらのアミノ酸の低下を認める。

### 5. 治療と予後

急性期の高アンモニア血症では、中枢神経障害を防ぐために速やかにアンモニアの低下を図らなければならない。原因検索を進めながら、

初期治療を開始する。  
 まず、経口摂取を中止し、高濃度の糖を含む初期輸液を行う。  
 薬物療法としては、塩酸アルギニンや安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸などを使用する(図1)。アルギニン投与は、尿素サイクルにオルニチンとN-アセチルグルタミン酸を供給する。ASS欠損症では、1molのアルギニンは1molのアンモニア(カルバミルリン酸塩として)と反応してシトルリンを生成する。シトルリンはアンモニアに比べてはるかに毒性が低く、より容易に尿中に排泄されるため、アルギニン投与が他の尿素サイクル異常症に比べ有効である<sup>9)</sup>。治療開始後、血中アミノ酸分析にてシトルリン高値が判明したら、アルギニン投与量を通常量より多い400-500mg/kg/日に増量する。血中アンモニア値が600μg/dL以上の場合や、

上記の内科的治療で改善がない場合には、持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)などの血液浄化法を行う。血液浄化法はアンモニアを低下させるために最も効果的である。

慢性期の治療については、食事療法(タンパク制限)と薬物療法(アルギニン・安息香酸ナトリウムなど)が主体となる。摂取可能タンパク量は各症例によって異なるが、コントロールが良ければ死亡例の多いOTC欠損症やCPS I欠損症より制限がゆるめの1.5-2.0g/kg/日程度まで増やすことができる。

食事療法や薬物療法などの内科的治療を行っても高アンモニア血症発作を繰り返す症例では、肝移植が行われる。肝移植の成績は向上し、5年生存率は90%以上となっている。移植後にはタンパク制限や薬物療法が必要でなくなる症例が多く、根治療法となり、患者のQOLは改善する<sup>9)</sup>。

新生児発症のASS欠損症の予後は一般に不良であるといわれてきたが、以前に比べ、早期診断や血液浄化法・肝移植などの治療法の進歩により死亡例が減少してきていると報告されている。しかし、発症時のアンモニア値が高値である症例では、重篤な後遺症を残すことも多く、その障害の程度には発作時の高アンモニア血症の程度と持続時間とが関連するとされる。

## 6. シトルリン欠損症について

シトルリン欠損症の病態には、新生児期に発症するNICCD(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)と、小児期以降に発症する成人発症II型シトルリン血症(adult-

onset type II citrullinemia: CTLN2)がある<sup>7-10)</sup>。CTLN2は、以前はASS欠損症の中に分類されており、ASS遺伝子に異常がなく、肝ASS活性の低下が二次的に起こるとされていた。その後、責任遺伝子SLC25A13の発見やその遺伝子産物であるシトルリンの機能の判明により、別の新しい疾患となった。

シトルリンは、肝臓のミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体である。この輸送体の異常によって、ASSの基質となるアスパラギン酸のミトコンドリア内から細胞質への輸送が障害される。アスパラギン酸は、細胞質でリンゴ酸からオキサロ酢酸を経て合成される経路もあるが、糖負荷などによりその経路も障害されると、ASS反応へのアスパラギン酸の供給がなくなり、シトルリンが代謝されなくなって、血中シトルリン上昇・高アンモニア血症が起こると考えられる。ただし、ASS欠損症とは異なりシトルリン欠損症ではアルギニンは上昇傾向となる。

シトルリン欠損症では、NICCDに罹患し、その後見かけ上健康な代償期を経て、一部が成人期にCTLN2を発症するとされる。患者は、高タンパク質・高脂質の食品を好み、糖質を好まないという特異な食癖がみられ、アルコール不耐症がある。これらは代償機構を働かせるための合目的的であると考えられ、飲酒や病院食などの普通食の摂取、糖質負荷によりCTLN2の発症や病状の悪化がみられる可能性がある。一般的に高アンモニア血症に対して行われる高カロリー輸液・タンパク制限・脳浮腫治療薬(グリセオール<sup>®</sup>)などは、CTLN2患者の病状を悪化させるため注意が必要である。

## ■ 文 献

- 1) Brusilow SW, et al: Urea cycle enzyme. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed(ed by Scriver CR, et al), p1909-1963, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2) Nagata N, et al: Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 39: 228-229, 1991.
- 3) Kido J, et al: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*, 2011. [Epub ahead of print]
- 4) Zschocke and Hoffmann, 松原洋一(監訳): *小児代謝疾患マニュアル*, p8-13, 80-85, 診断と治療社, 2006.

- 5) Behrman RE ほか(編), 衛藤義勝(監): ネルソン小児科学, 原著第17版, p440-443, Elsevier, 2005.
- 6) Morioka D, et al: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 11(11): 1332-1342, 2005.
- 7) 小林圭子ほか: シトルリン血症の臨床表現型(小児と成人の相違). *肝胆脾* 55(2): 213-222, 2007.
- 8) 小林圭子ほか: シトルリン欠損. *日小児会誌* 110(8): 1047-1059, 2009.
- 9) 大浦敏博: シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)—臨床像の検討. *日小児会誌* 110(8): 1060-1065, 2009.
- 10) 梶 俊策: 新生児肝炎から独立したシトルリン欠損症. *小児内科* 43(6): 1027-1033, 2011.



## II アミノ酸代謝異常

尿素回路酵素異常症, 高アンモニア血症

### オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症

Ornithine transcarbamylase deficiency

Key words : OTC 欠損症, 尿素サイクル異常症, 高アンモニア血症

田嶋(菅野)華子<sup>1</sup>  
高柳正樹<sup>2</sup>

II  
アミノ酸代謝異常

#### 1. 概念・定義

オルニチントランスカルバミラーゼ(ornithine transcarbamylase: OTC)はミトコンドリアのマトリックス内に局在し, 尿素サイクルの第2段階の反応である, オルニチンとカルバミルリン酸からシトルリンを合成する酵素である(図1)。OTC欠損症(MIM#311250)は, OTCの先天的な欠損あるいは活性低下により, 高アンモニア血症を呈する疾患である。1962年, Russellらにより初めて報告された<sup>1)</sup>。

#### 2. 疫学

尿素サイクル異常症の中で最も頻度の高い疾患である。有病率は約4万-8万人に1人である<sup>2,3)</sup>。

#### 3. 病因

原因遺伝子はXp21.1に存在するOTC遺伝子で, 10のエクソンにより構成される<sup>4)</sup>。OTC活性は肝と小腸でのみ確認される。OTC欠損症ではこれまで200種類以上のOTC遺伝子変異が報告されており, 日本人に限っても50を超えている。遺伝形式はX連鎖劣性遺伝である。X染色体不活化はランダムに起きる(lyonization)ため, 変異遺伝子をヘテロにもつ女性では, 肝のOTC活性が極めて低値を呈し症状を発症することがある。Tuchmanらが行った患者家系の遺伝子解析<sup>5)</sup>では, 男性患者および女性患者における孤発例がそれぞれ7%, 80%である

ことから, *de novo* 変異の多くは精子レベルで起こると予想されている。

#### 4. 病態

各病型とその発症時期, 症状・予後を表1に示す。

日本でのOTC欠損症の病型別頻度は, 男性患者では新生児発症型37%, 遅発型53%, 女性患者では新生児発症型12%, 遅発型85%である<sup>3)</sup>。

#### 5. 診断と鑑別診断

##### 1) 血中アミノ酸分析

シトルリン・アルギニン・オルニチン低値, グルタミン高値となる(図1)。

##### 2) 尿有機酸分析(GC/MS)

オロト酸およびウラシルの排泄が増加する(遅発型や軽症の女性患者では間欠的に正常値を示すことがある)。

##### 3) 肝組織中OTC活性

OTC遺伝子の遺伝子解析技術が確立する以前は, 肝生検組織を用いた酵素活性測定が主流であった。健常対象と比較したOTC活性は, 新生児発症型の男性患者の95%が0.2-2%であり, ヘテロ女性(患者)の95%は12-20%であったとの報告がある<sup>4)</sup>が, ヘテロ女性(無症候性保因者)では正常値を示すことが多く, 肝組織の酵素活性のみからの保因者診断は難しい。

##### 4) 遺伝子解析

現在, 患者およびヘテロ女性の確定診断方法

<sup>1)</sup>Hanako Sugano Tajima: Department of Pediatrics, Nippon Medical School 日本医科大学 小児科 <sup>2)</sup>Masaki Takayanagi: Division of Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 代謝科

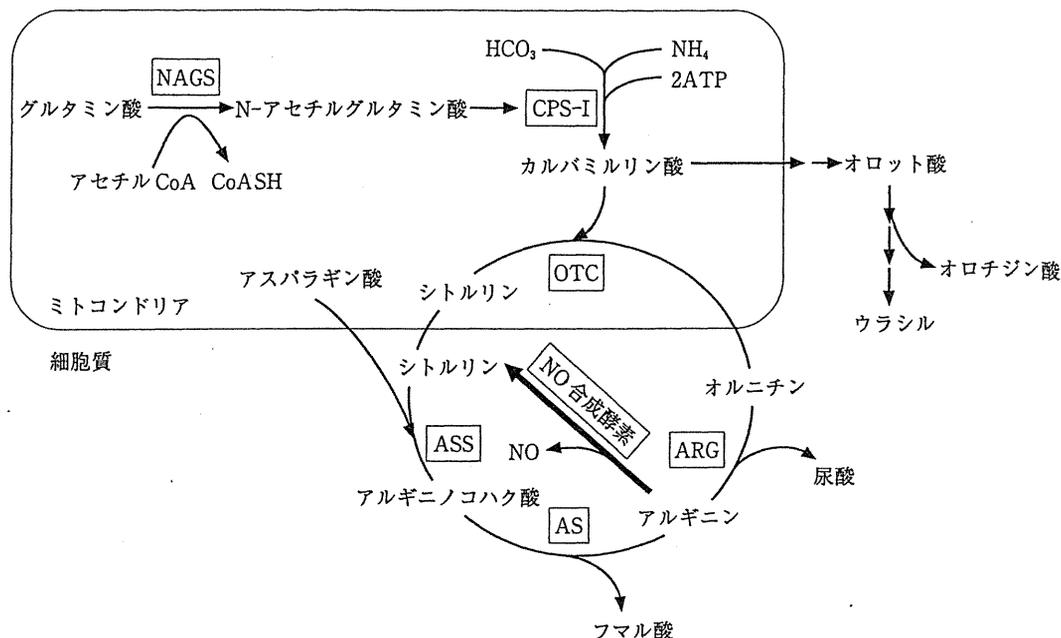


図1 尿素サイクル

NAGS: N アセチルグルタミン酸合成酵素, CoASH: coenzyme A, CPS-I: カルバミルリン酸合成酵素 I, ATP: アデノシン 3 リン酸, OTC: オルニチントランスカルバミラーゼ, ASS: アルギニノコハク酸合成酵素, AS: アルギニノコハク酸分解酵素, ARG: アルギナーゼ.

表1 OTC欠損症の各病型

病型	発症時期	症状・予後
男性新生児発症型 (ヘミ接合体)	生後数日以内	機嫌不良・嘔吐などで発症し、次第に意識障害・痙攣をきたす。生後1週間以内に致死性の経過をたどることが多い。
男性遅発型 (ヘミ接合体)	乳児期～成人	感染・ストレスや高タンパク食を契機にReye様症候群などで発症することが多い。多くの症例で、それ以前に繰り返す嘔吐のエピソードが認められる。
女性患者 (ヘテロ接合体)	新生児期～成人	X染色体不活化の程度(X-inactivation)により症状に幅がある。男性と同様新生児期に発症する例や、静脈栄養・妊娠中のバルプロ酸の服用などがきっかけとなり急性増悪を呈する例、片頭痛・倦怠感が主症状となる例まで様々である。
発症時期により新生児発症型・遅発型に分類することあり		
女性無症候性保因者 (ヘテロ接合体)	発症しない	生涯を通じて症状なし

の主流である。特にヘテロ女性が疑われる場合、酵素診断のみでは診断困難なことがあり、遺伝子解析が有用である。NPO 法人オーファンネット・ジャパンや商業検査センターに依頼可能である。

母体が OTC 欠損症のヘテロと遺伝子診断された際は、出生前診断が検討される。対象となる遺伝子変異が判明していれば、絨毛組織や羊水細胞を用いた出生前遺伝子検査が可能である。出生前診断に際しては、十分な遺伝カウンセリング

ングを行うほか、事前に倫理委員会に諮るなど手続きが必要となる。

5) アロプリノール負荷試験

ヘテロ女性の診断は、出生前診断や遺伝カウンセリングを行うにあたり重要となる。ヘテロ女性の最も確実な診断方法は遺伝子解析であるが、診断にかかる費用などを考慮し遺伝子解析が行われなかった症例では、アロプリノール負荷試験が診断の一助となる。この診断法は偽陰性が生ずることを理解し結果の解釈をする必要がある。

方法<sup>6)</sup>は以下のとおりである。

(1) アロプリノール投与前に尿検体を採取する。

(2) アロプリノールを内服する。

投与量：6歳未満100mg, 6-10歳未満200mg, 10歳以上300mg。

(3) 内服後0-6時間, 7-12時間, 13-18時間, 19-24時間の計4回の尿検体を採取し、尿中オロト酸を定量する。

OTC欠損症のヘテロ女性や患者では、健常者と比較し尿中オロト酸、オロチジンの排泄が有意に上昇する。著者らの検討では成人女性においてはオロチジンのピーク排泄量8.5 μmol/mmol・creat.をカットオフポイントにすると本検査の感度は87.5% (7/8), 特異度は100% (9/9)であった。対象が高齢女性などで日常のタンパク負荷が少ない場合、偽陰性となることがあるため注意が必要である。

6. 治療

1) 急性期の治療

a. 薬物療法

(1) 絶食：窒素負荷を軽減するためタンパク摂取を中止する。

(2) 輸液：グルコースを10%程度含む電解質輸液で開始する。投与カロリーは80-100 kcal/kg/day 必要なので中心静脈ラインからの高濃度のグルコースの投与が必須になる。高血

糖を示すときにはインスリンの投与を行う。脂肪製剤の投与も行う必要がある。

(3) アルギニン[アルギU<sup>®</sup>]: 200mg/kg, 2時間点滴静注(初期投与)。その後同量を24時間かけて点滴静注(維持投与)。

(4) 安息香酸ナトリウム\*(試薬): 250mg/kg, 2時間点滴静注。その後同量を24時間かけて点滴静注。静注用製剤が入手できないときは経口投与する。

(5) フェニル酪酸ナトリウム[Buphenyl<sup>®</sup>]は欧米では認可されているが、2012年4月現在日本においては治験中である。経口投与量は250-500mg/kg/dayとされる。静注用製剤はなく、米国においては安息香酸ナトリウムとフェニル酪酸ナトリウムの1対1の合剤の静注用製剤が販売されている。

(6) 抗脳浮腫薬：マンニトールまたはグリセロールを使用する。

b. 血液浄化療法

薬物療法で血中アンモニア値が360 μmol/L (=600 μg/dL)未滿に維持できないか、意識障害が遷延する場合に考慮する。血液透析が最も効率がよいが、持続的血液濾過透析が使用されることもある。一方、腹膜透析のアンモニア除去能は血液濾過透析の1/10程度である<sup>7)</sup>。交換輸血はアンモニア除去効果が極めて少なく、準備にかかる時間を考慮すると一刻も早く血液浄化療法が可能な施設への転院を検討した方がよい。

2) 維持療法

a. 栄養

血中アンモニア値が低下し、意識障害(バイタル)が改善し始めたらタンパク質投与を0.3 g/kg/day(25-50%が必須アミノ酸)でスタートする。経口投与が困難なときには中心静脈用のアミノ酸製剤を使用する。治療開始後数日以内にタンパク質の投与を開始すべきである。主に血中アンモニア値をモニターしながらタンパク質1.5g/kg/dayを目標に徐々に増加する<sup>8)</sup>。



アミノ酸代謝異常

\*試薬を用い静注用製剤を院内調剤して使用する。これらの薬剤の使用に際しては院内倫理委員会の承認および患者へのインフォームドコンセントが必要である。

至適量は年齢や残存酵素活性により異なるため、患児の発育・発達をみながら調整する。自然タンパクによる栄養で管理が難しいときには、必須アミノ酸製剤を併用するのがよいとされる。しかし国内では高アンモニア血症用の必須アミノ酸製剤は販売されておらず、代用としてアミノユー<sup>®</sup>が用いられることもある。

#### b. 薬物療法<sup>9)</sup>(分3-4で使用)

(1) アルギニン[アルギU<sup>®</sup>]: 100-200mg/kg/day 経口。アンモニアのコントロールが悪いときにはシトルリン\*(試薬)100-200mg/kg/day 経口への変更を検討する。

(2) 安息香酸ナトリウム\*(試薬): 250-400mg/kg/day 経口 and/or フェニル酪酸ナトリウム[Buphenyl<sup>®</sup>]250-500mg/kg/day 経口。

長期管理目標<sup>9)</sup>を以下に示す。

[発育・発達]

良好であること

[空腹時血液検査]

血漿アンモニア 80 $\mu$ mol/L以下

血清カリウム フェニル酪酸ナトリウム使用中は低カリウム血症になりやすい

グルタミン 800(-1,000) $\mu$ mol/L以下

グリシン 100-150 $\mu$ mol/L: 安息香酸ナトリウム・フェニル酪酸ナトリウム使用中は低下傾向がある

アルギニン 80-150 $\mu$ mol/L

イソロイシン 15 $\mu$ mol/L以上: 必須アミノ酸が充足しているか

スレオニン 100 $\mu$ mol/L以上(1歳未満は70 $\mu$ mol/L以上)

#### c. 肝移植

我が国でも近年、OTC欠損症に対する生体肝移植が多く行われてきている。内科的治療でコントロール困難な症例に対し検討されている。肝移植により、繰り返す高アンモニア発作が抑えられ生命予後が改善することや、タンパク制限や内服薬が減ることでquality of lifeの上昇が期待できる。

#### d. 肝細胞移植

正常ヒト肝細胞を門脈から注入し、肝臓内に移植細胞を生着させ、欠損した機能を補完する治療法である。尿素サイクル異常症が最も適した対象疾患ともいわれており、新生児などに対する肝移植までのつなぎとして注目されている<sup>10)</sup>。先天代謝異常症に対する肝細胞移植は、現在ハイデルベルグ大学で臨床治験が開始されており、今後の臨床応用の可能性が期待されている。

#### e. 遺伝子治療

アデノウイルスベクターを用いて患者にOTC遺伝子を導入する臨床試験(phase I/II)は、ベクターによる細胞毒性が引き起こされ中止となった<sup>11)</sup>。現在はより免疫原性が弱いとされるhelper-dependentアデノウイルスベクター<sup>12,13)</sup>や病原性がないとされるアデノ随伴ウイルスベクター<sup>14,15)</sup>を用いてモデルマウスに遺伝子導入する研究が行われている。

#### 3) Sick dayの対応

sick dayには異化亢進が進むため、タンパク摂取量を減らし糖質摂取を増加させる必要がある。経口摂取(または経管栄養)が難しい場合は無理せず入院とし、点滴補液(7.5-10%グルコースを含む)を開始する。高アンモニア血症を呈した場合は急性期に準じた治療を開始する。患者および家族に早めに病院受診するように教育することが重要である。

## 7. 予 後

Kidoら<sup>3)</sup>によると、日本における5年生存率は新生児発症型で86%、遅発型で92%となっている。また、遅発型男性患者および遅発型女性患者の20歳における生存率はそれぞれ89.4%、83.8%であり、いずれも13年前の数値(45.0%、29.8%)と比較し飛躍的に上昇している。

発作時の血中アンモニア値の最高値と予後に関する検討では、360 $\mu$ mol/L(=600 $\mu$ g/dL)以上で有意に発達遅滞や死亡例が増加している。

## ■ 文 献

- 1) Russell A, et al: Hyperammonaemia. A new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. *Lancet* 2(7258): 699-700, 1962.
- 2) Wraith JE: Ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 84: 84-88, 2001.
- 3) Kido J, et al: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*, 2011. [Epub ahead of print]
- 4) Díaz-Muñoz M, Hernández-Muñoz R: Molecular and biochemical features of the mitochondrial enzyme ornithine transcarbamylase: a possible new role as a signaling factor. *Curr Med Chem* 17: 2253-2260, 2010.
- 5) Tuchman M, et al: Proportions of spontaneous mutations in males and females with ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Med Genet* 55: 67-70, 1995.
- 6) Burlina AB, et al: Allopurinol challenge test in children. *J Inherit Metab Dis* 15: 707-712, 1992.
- 7) 山田恭聖ほか: 先天性尿素サイクル異常に伴う重症高アンモニア血症を呈した新生児に対する持続血液ろ過透析(CHDF療法)の効果—腹膜透析とのアンモニア除去能力の比較—. *日未熟児新生児会誌* 21: 111-118, 2009.
- 8) Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, et al), 8th ed, p 1909-1963, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 9) Zschocke J, Hoffmann GF: Amino acid and peptide metabolism. In: *Vademecum Metabolicum*, 3rd ed, p 54-79, Milupa Metabolics, Friedrichsdorf, 2011.
- 10) 奥山虎之: 先天代謝異常症における肝細胞移植の可能性. *小児科診療* 75: 83-87, 2012.
- 11) Raper SE, et al: Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 80: 148-158, 2003.
- 12) Mian A, et al: Long-term correction of ornithine transcarbamylase deficiency by WPRE-mediated overexpression using a helper-dependent adenovirus. *Mol Ther* 10: 492-499, 2004.
- 13) Brunetti-Pierri N, et al: Phenotypic correction of ornithine transcarbamylase deficiency using low dose helper-dependent adenoviral vectors. *J Gene Med* 10: 890-896, 2008.
- 14) Moscioni D, et al: Long-term correction of ammonia metabolism and prolonged survival in ornithine transcarbamylase-deficient mice following liver-directed treatment with adeno-associated viral vectors. *Mol Ther* 14: 25-33, 2006.
- 15) Cunningham SC, et al: AAV2/8-mediated correction of OTC deficiency is robust in adult but not neonatal *Spf<sup>out</sup>* mice. *Mol Ther* 17: 1340-1346, 2009.



特集

知っておきたい代謝異常症の知識 3

Key words

シトリン欠損症

肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)

成人発症II型シトルリン血症 (CTLN2)

## シトリン欠損症

たしま はなこ<sup>\*1</sup>  
田嶋 華子

たかやなぎ まさき<sup>\*2</sup>  
高柳 正樹

要旨

シトリン欠損症は、*SLC25A13* の遺伝子変異によりミトコンドリア内膜に存在するシトリン (アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体: AGC) の機能低下が起こり、多彩な臨床症状をきたす疾患である。おもに新生児期・乳児期に発症する肝内胆汁うっ滞症 (NICCD, OMIM #605814) と、見かけ上健康であり生化学的所見も正常を示す代償期と、成人期に発症するII型シトルリン血症 (CTLN2, OMIM #603471) とに分類される。本稿では、これらの病態につき解説する。シトリン欠損症の疾患概念の確立には、責任遺伝子である *SLC25A13* を鹿児島大学の佐伯、小林が発見したことをはじめ、わが国の研究者の研究が大きく寄与した。

### I 概念

シトリンはミトコンドリア内膜に存在する膜貫通輸送体の一つで、アスパラギン酸とグルタミン酸を交換してアスパラギン酸を細胞質内へ輸送する働きをもつ酵素タンパクである<sup>1)2)</sup> (図1)。シトリンが欠損すると、尿素サイクルにおいてシトルリンとアスパラギン酸からアルギニノコハク酸を合成する反応が進まず、直前の代謝産物であるシトルリンが蓄積する (高シトルリン血症) (図1)。また、シトリンが重要な役割を担っているリンゴ酸-アスパラギン酸シャトル (malate-aspartate shuttle: MA シャトル) は、細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送する働きをもつ<sup>1)2)</sup>。つまり、シトリンの欠損により NADH が細胞質内に蓄積することになる。シトリン欠損症ではこの NADH/

NAD<sup>+</sup> の比の異常が、尿素・タンパク・核酸合成や、好氣的解糖、乳酸からの糖新生、脂質代謝、エネルギー代謝を障害し、多彩な病態を発症する<sup>1)</sup>。本疾患で特徴的である特異な食嗜好は、糖質を嫌い (糖質は細胞質への NADH 産生を増加させる)、タンパクを好む (細胞質のアスパラギン酸の増加や NADH の再酸化を促進する) ものである。この代謝経路とあわせて考えると、この食嗜好は合理的なものと考えられる<sup>3)</sup>。

### II 病因・疫学

1999年に成人発症II型シトルリン血症 (CTLN2) が *SLC25A13* 変異に伴うシトリンの欠損に起因することが明らかにされた<sup>4)</sup>後、これまで原因不明であったある種の新生児肝炎患者も *SLC25A13* 変異をホモにもつことが認められた<sup>5)~7)</sup>。これは肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD) と命名され<sup>8)</sup>、NICCD と

<sup>\*1</sup> 日本医科大学付属病院小児科  
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

<sup>\*2</sup> 千葉県こども病院小児救急総合診療科

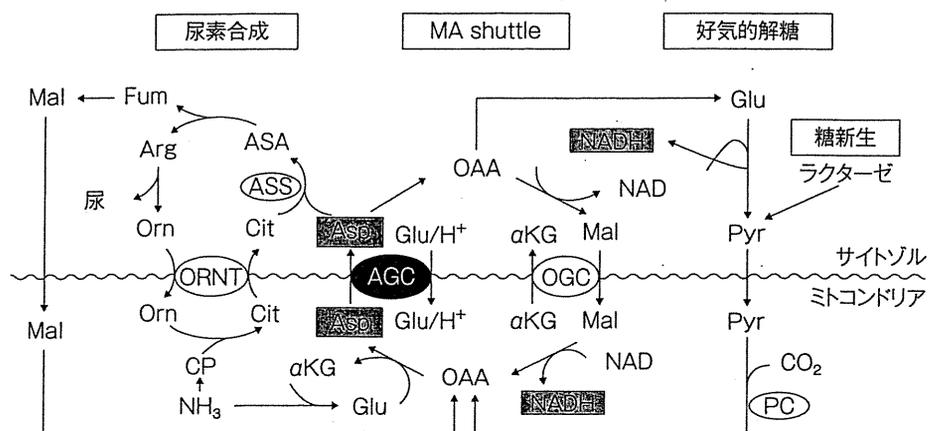


図1 AGC代謝経路 (小林圭子ほか, 2006<sup>11)</sup>)

Asp: アスパラギン酸, AGC: アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体, MA shuttle: リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル, OAA: オキサロ酢酸, Mal: リンゴ酸,  $\alpha$ KG:  $\alpha$ -ケトグルタル酸, OGC: オキシグルタル酸輸送体, CP: カルバモイルリン酸, Orn: オルニチン, ORNT: オルニチン輸送体, ASA: アルギニノコハク酸, ASS: アルギニノコハク酸シンターゼ, Fum: フマル酸, Glu: グルコース, Pyr: ピルビン酸, PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ, Cit: シトルリン, Arg: アルギニン

CTLN2が1つのシトリン欠損症に由来することが見出された。原因遺伝子として現在のところ判明しているのはSLC25A13のみであり、シトリン欠損症患者の95%以上でSLC25A13変異が確認されている<sup>9)</sup>。SLC25A13は7番染色体長腕(7q21.3)に位置し、18のエクソンにより構成され<sup>10)</sup>、主に肝で発現する。この遺伝子産物がシトリンである。

シトリン欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。ヘテロ保因者の頻度は1/65であり、そこから算出される疾患頻度は1/1.7万であるが、実際の疾患頻度はNICCDが1/1.7~3.4万<sup>11)</sup>、CTLN2が1/10~23万<sup>12)</sup>となっている。同一家系内で同じ変異をホモでもっていても発症する例と発症しない例が存在したり、70歳代で初めてCTLN2を発症する症例や、NICCDまたはCTLN2の一方のみを発症する症例も多い。理由としては浸透率が低い可能性や、CTLN2がてんかんなど他疾患と誤診されている可能性などが考えられる。とくに代償期は生化学検査所見が正常となるため、遺伝子解析が確定診断の

ための唯一の方法となる。上記に挙げたような特異な食癖を認める場合や、同胞にシトリン欠損症患者がおり、かつ原因不明の倦怠感、てんかん、精神神経症状などを認める症例では、今後のCTLN2発症を防ぐという意味でも遺伝子解析が有用である。

### Ⅲ 肝内胆汁うっ滞症 (NICCD)

#### 1. 病態

新生児期または生後4カ月頃までに肝内胆汁うっ滞または遷延性黄疸、灰白色・淡黄白色便、体重増加不良、脂肪肝を呈し、新生児肝炎や胆道閉鎖症疑いなどの症状で発症する<sup>1)</sup>。胆汁うっ滞の程度によっては脂溶性ビタミンの吸収不良に伴いビタミンK欠乏から脳内出血をきたす可能性や、高ガラクトース血症に伴う白内障が発症しうる(表1)。肝障害が進行し肝不全を呈する症例や、初発症状が肝不全である症例も知られている<sup>1)</sup>。

表1 シトルリン欠損症の臨床像

NICCD	見かけ上健康	CTLN2
新生児期 (0~1歳)	適応・代償期	成人期 (10~80歳)
男：女=83：99		男：女=124：55
遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 多種アミノ酸血症 (Cit, Thr, Met, Tyr など) ガラクトース血症 低蛋白血症 低血糖症 AFP 高値 凝固能低下 脂肪肝 体重増加不良 肝不全 (肝移植 4例)	幼少時より特異な食癖 糖質を嫌う 蛋白・脂質を好む 無症状(?) 食欲不振 視力障害 てんかん様発作 疲労 全身倦怠感 肝機能障害 低血糖 胃腸の不快感 腹痛 脾炎 高脂血症 肝癌	意識障害 異常行動 高アンモニア血症 シトルリン血症 血漿アルギニン上昇 血漿 Thr/Ser 比高値 肝特異的 ASS 欠損 血清 PTSI 上昇 脾炎 脂肪肝 肝癌 肝不全 (肝移植 35例)

(小林圭子ほか, 2006<sup>1)</sup>)

## 2. 診断

### a. 新生児マス・スクリーニング (new-born mass screening : NBS)

現行の NBS では高ガラクトース血症, 血中メチオニン・フェニルアラニン高値となる. NICCD と診断された 75 例の後方視的研究では, NBS での異常所見を契機に発見されたのは 30 例で, NICCD 発症例の 40% を発見できるに過ぎなかった<sup>13)</sup>.

タンデムマス・スクリーニングでは, 血中シトルリン値が有用な指標と考えられるが, わが国の発見率は 1/8 万人で, 遺伝子解析から算出した患者頻度 1/1.7 万人に比較して 1/4 程度である<sup>13)14)</sup>.

### b. 血液検査

生化学検査: 肝機能障害 (軽度~肝不全まで症例により幅がある), 胆汁うっ滞の所見を呈する. 高アンモニア血症を呈する例もある.

アミノ酸分析: 血中シトルリン・アルギニン・メチオニン・チロシン高値, 血中セリン/スレオ

ニン比上昇 (2 以上となる症例が多い)

### c. 遺伝子解析

のちに CTLN2 を発症する可能性を考慮すると, シトルリン欠損症の確定診断をつけておくことは重要である. なお, 2012 年 7 月現在, シトルリン欠損症疑いの症例に対する SLC25A13 遺伝子解析は, 乳児黄疸ネット <http://www.jspghan.org/icterus/index.html> より依頼可能である.

## 3. 治療 (表 2)

### a. 栄養

① 胆汁うっ滞性肝障害のある症例: MCT ミルク

② 胆汁うっ滞性肝障害+高ガラクトース血症のある症例: われわれは乳糖除去粉乳と MCT ミルクを 50:50 で使用することが多い. また, 乳糖除去粉乳 100 mL に対し MCT オイルを 2.0 mL 添加すると摂取カロリーも上昇し, 体重増加不良を認める場合にもとくに有用であると考えられている<sup>15)16)</sup>.

表2 肝内胆汁うっ滞症の治療

状態	治療
胆汁うっ滞性肝障害	栄養：MCT ミルク 薬物：利胆薬（ウルソデオキシコール酸） 脂溶性ビタミン（ビタミンA, D, E, K）
胆汁うっ滞性肝障害+高ガラクトース血症	栄養：MCT ミルク：乳糖除去粉乳=50：50に混合して使用，または乳糖除去粉乳100 mL+MCT オイル2.0 mL 薬物：利胆薬（ウルソデオキシコール酸） 脂溶性ビタミン（ビタミンA, D, E, K）
高アンモニア血症合併時	（上記治療に加えて） アルギニン・安息香酸ナトリウム*などを検討
肝不全	肝移植

\*：2012年7月現在，日本では未認可

（小林圭子ほか，2004<sup>16)</sup>，Fukushima K et al, 2010<sup>19)</sup>より改変）

0～2歳までの検討では，MCT ミルク使用により NICCD に伴う体重増加不良の改善を認めたとの報告もあり<sup>17)</sup>，積極的な治療が有効である可能性がある。

**b. 利胆薬<sup>17)</sup>**

ウルソデオキシコール酸 10～15 mg/kg/日

**c. 脂溶性ビタミン<sup>17)</sup>**

ビタミン A：400～500 IU/kg/日

ビタミン D：0.05～0.1 μg/kg/日

ビタミン E：軽症 5～10 mg/kg/日，中等症 20～50 mg/kg/日

ビタミン K：2 mg/週～5 mg/日

**d. 高アンモニア血症が存在する場合**

血中アンモニア値，血中グルタミン値，血中アルギニン値などをモニタリングしながら，以下の治療を考慮する。

① アルギニン（アルギ U<sup>®</sup>）：200 mg/kg/日 点滴静注

② 安息香酸ナトリウム（試薬）：100～150 mg/kg/日 点滴静注または経口投与。2012年7月現在，日本では未認可であるため，使用に際して院内倫理委員会の承認および患者へのインフォームドコンセントが必要である。

③ 肝不全が進行する場合：肝移植

現在，「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研究班」により，シトリン欠損症の治療指針を作成中である<sup>17)</sup>。

**4. 予後**

生後6カ月～1年以内に大部分の症例の胆汁うっ滞は改善するが，中には肝不全に移行し肝移植を要する症例も存在する<sup>1)</sup>。

**IV 代償期**

幼児期から思春期にかけて，見かけ上健康であるが以下のような症状や特徴が観察される時期がある。代償期には血中アミノ酸分析で異常所見を示さず，胆汁うっ滞もないため，確定診断は遺伝子解析または酵素タンパク量のウエスタンブロットによる検討が必要である。

**1. 症状（表1）**

**a. 特異な食癖**

ほぼすべての症例で認められる。離乳食開始以降，炭水化物を好まず高タンパク・高脂肪食を好んで食べるようになる。NICCD 患者の同胞で，無症状で特異な食癖のみを認める児の SLC25A13 遺伝子解析の結果，患児と同変異がありシトリン欠損症と診断した経験がある。

表3 シトルリン欠損症の治療（代償期以降）

代償期	栄養：低炭水化物・高タンパク・高脂肪食 アルコール摂取の禁止 薬物：グリセロール使用の禁止
CTLN2による高アンモニア血症	栄養：低炭水化物・高タンパク・高脂肪食 薬物：血液透析・アルギニン・フェニル酪酸ナトリウム*・安息香酸ナトリウム*・ピルビン酸ナトリウム*・抗脳浮腫薬（マンニトール）
肝不全	肝移植

\*：2012年7月現在、日本では未認可

（大浦敏博，2009<sup>15)</sup>，野口篤子ほか，2009<sup>16)</sup>より改変）

このように、食癖は、代償期においてシトルリン欠損症を疑う唯一の徴候であることもある。

b. エネルギー代謝・糖新生障害に伴う症状  
30～50%の症例で成長障害・易疲労感・倦怠感を認める。また、やせた体形の患者が多い。

c. 脂質代謝障害に伴う症状

高脂血症，膵炎，脂肪肝などをきたす例がある。

## 2. 生活指導（CTLN2発症予防の重要性）（表3）

シトルリン欠損症患者の20%が成人期にCTLN2を発症する<sup>17)</sup>。CTLN2発症には遺伝子型は関与しないとされており，環境因子，生活習慣，食事習慣などの関与が推定されている<sup>17)</sup>。とくに高炭水化物・低タンパク・低脂肪食・飲酒が主な誘因とされている。多くの患者は特異な食癖により自ら発症を抑えているとも考えられる<sup>18)</sup>。学校給食や病院食など外部から強制された食事メニューがきっかけとなりCTLN2を発症することがある。そのため，患児に給食を無理に食べさせることがないように教師に説明しておく必要がある<sup>15)</sup>。

また，この時期の有症状症例に対するピルビン酸ナトリウム投与の治療が現在行われている（V-3-eも参照）。

## V 成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）

### 1. 病態

高炭水化物・低タンパク・低脂肪食・飲酒などを契機に高アンモニア血症をきたし，意識障害，けいれん発作などが引き起こされた状態である（表1）。発症年齢は11～79歳（主に20～40歳代の男性）である<sup>18)</sup>。昔から知られていた猪瀬型肝性脳症の一部はこの疾患であったと考えられている。

### 2. 診断

#### a. 血液検査

生化学検査：高アンモニア血症，PSTI（pancreatic secretory trypsin inhibitor）上昇  
アミノ酸分析：血中シトルリン・アルギニン高値，血中セリン/スレオニン比上昇

#### b. 遺伝子解析

確定診断目的での遺伝子解析は有用である。CTLN2発症の時期や有無には遺伝子型の違いは関与しないと考えられている。

### 3. 治療（表3）

#### a. 栄養

低炭水化物・高タンパク・高脂肪食にする必要がある。炭水化物の熱量比を40～50%にするのがよいとする報告もある<sup>19)20)</sup>。高アンモニア血症に対して一般的に行われている治療（高カロリー輸液・タンパク制限，病院での肝不全

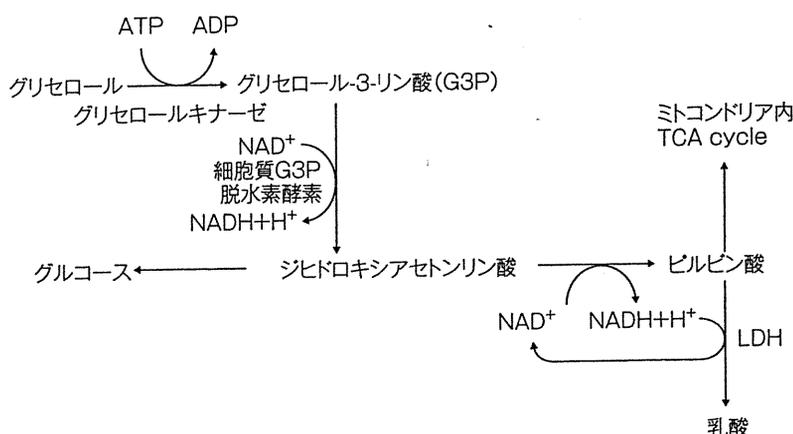


図2 肝細胞におけるグリセロール代謝 (Yazaki M et al, 2005<sup>22)</sup>)

食など)では細胞質内NADH濃度が上昇し、脂肪酸・中性脂肪の合成促進やさらなる高アンモニア血症をきたし、致死性の経過をたどることになるため注意が必要である。

**b. アルギニン (アルギU®)**

200 mg/kg, 2時間点滴静注 (初期投与). その後同量を24時間かけて点滴静注 (維持投与). CTLN2では投与前から血中アルギニン値が高値であることがあり, 血中アルギニン値をモニタリングしながら投与する。

**c. 安息香酸ナトリウム\* (試薬)**

250 mg/kg, 2時間点滴静注. その後同量を24時間かけて点滴静注. 静注用製剤が入手できないときは経口投与する (試薬を用い静注用製剤を院内調剤して使用する)。

**d. フェニル酪酸ナトリウム\* (Buphenyl®)**

欧米では認可されているが, 2012年7月現在日本においては治験中である. 経口投与量は250~500 mg/kg/日とされる. 静注用製剤はな

く, 米国においては安息香酸ナトリウムとフェニル酪酸ナトリウムの1対1の合剤の静注用製剤が販売されている。

**e. ビルビン酸ナトリウム\* (試薬)**

2012年7月現在, シトリン欠損症に対するビルビン酸ナトリウムの治験が行われている. 対象となるのは, 遺伝子解析などでシトリン欠損症と確定診断されているCTLN2患者および幼児期~青年期で低血糖症・発育不全・易疲労症などの症状を示す患者, NICCDから肝不全に移行し肝移植を必要とする可能性の高い患者である<sup>17)</sup>. 経口投与量は4~9 g/日で検討されている. ビルビン酸ナトリウム投与により明らかに脳症発作の頻度が減少・消失したとの報告<sup>18)</sup>や, アルギニンと併用した症例では, 体重増加や日常生活のQOL (倦怠感など)の改善に加え, 乳酸/ビルビン酸比や肝における細胞質NADH/NAD<sup>+</sup>比が低下したと報告されている<sup>21)</sup>.

**f. グリセロールの使用は禁忌**

抗脳浮腫薬としてシトリン欠損症患者にグリセロールの使用は禁忌である. マンニトールを使用する. グリセロールは肝細胞内でグリセロール3リン酸 (G3P) を経てビルビン酸に代謝されるが, その際にNADHを産生すること

\* : c. d. e. は, 2012年7月現在, 日本では未認可であるため, 使用に際して院内倫理委員会の承認および患者へのインフォームドコンセントが必要である。

により，細胞内 NADH のさらなる増加をもたらす，脳症様の症状悪化をきたすためである<sup>22)</sup> (図 2)。

#### g. 血液浄化療法

栄養・薬物療法で血中アンモニア値が 360  $\mu\text{mol/L}$  (=600  $\mu\text{g/dL}$ ) 未満に維持できないか<sup>23)</sup>，意識障害が遷延する場合に考慮する。血液透析がもっとも効率がよいが，持続的血液濾過透析が使用されることもある。一方，腹膜透析のアンモニア除去能は血液濾過透析の 1/10 程度である<sup>24)</sup>。

#### h. 肝移植

現在効果が認められている唯一の治療法である<sup>25)</sup>。しかし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，食事療法を含めた肝移植以外の治療法の確立が急務とされている<sup>20)</sup>。

#### 4. 予後

これまで CTLN2 は予後不良の疾患とされ，治療法は肝移植しかないとされてきた。しかしビルビン酸を用いた新たな治療法が開発中であることや，シトリン欠損症のさらなる啓蒙により多くの小児科・内科医に周知され，高アンモニア血症発作時の誤った治療が減少することで，予後が改善していく可能性がある。

#### おわりに

CTLN2 は一般的に成人発症とされるが，早い例では 10 歳代発症の報告もみられる。われわれ小児科医は，シトリン欠損症代償期にも発育発達・栄養管理・必要に応じ血液検査で血中アンモニア値などのフォローアップを行い，無症状であっても通院が途切れないようにしたい。

#### 文献

- 1) 小林圭子ほか：シトリン欠損症. 日本小児科学会雑誌 2006 ; 110 : 1047-1059
- 2) Palmieri L et al : Citrin and aralar1 are  $\text{Ca}^{2+}$ -stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. EMBO J 2001 ; 20 : 5060-5069
- 3) 田澤雄作 : NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) の病態と診断. 小児科診療 2007 ; 70 : 913-922
- 4) Kobayashi K et al : The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. Nat Genet 1999 ; 22 : 159-163
- 5) Ohura T et al : Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. Hum Genet 2001 ; 108 : 87-90
- 6) Tazawa Y et al : Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. J Pediatr 2001 ; 138 : 735-740
- 7) Tomomasa T et al : Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. J Pediatr 2001 ; 138 : 741-743
- 8) 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
- 9) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ : Citrin deficiency. Gene Reviews ; 2012
- 10) Sinasac DS et al : Genomic structure of the adult-onset type II citrullinemia gene, SLC25A13, and cloning and expression of its mouse homologue. Genomics 1999 ; 62 : 289-292
- 11) Shigematsu Y et al : Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromatogr 2002 ; 776 : 39-48
- 12) Kobayashi K et al : A search for the primary abnormality in adult-onset type II citrullinemia. Am J Hum Genet 1993 ; 53 : 1024-1030
- 13) Ohura T et al : Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inher Metab Dis 2007 ; 30 : 139-144
- 14) 大浦敏博ほか：シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011 ; 27 : 42-45
- 15) 大浦敏博：シトリン欠損症研究の進歩—発症予防・治療法の開発に向けて. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113 : 1649-1653
- 16) 野口篤子ほか：一過性の耐糖能異常を呈した NICCD の一例. 第 8 回東北代謝異常症治療研究会プログラム・抄録集, 2009 : 3
- 17) 岡野善行ほか：シトリン欠損症の実態調査と診断

- 方法および治療法の開発に関する研究 厚生労働  
科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成  
22年度～23年度総合研究報告書, 2012
- 18) 小林圭子, 佐伯武頼: シトルリン欠損症の分子病態  
の生化学. 生化学 2004; 76: 1543-1559
- 19) Fukushima K et al: Conventional diet therapy  
for hyperammonemia is risky in the treatment of  
hepatic encephalopathy associated with citrin  
deficiency. Int Med 2010; 49: 243-247
- 20) 矢崎正英ほか: 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. 臨床  
神経 2010; 50: 844-847
- 21) Mutoh 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; 31 (Suppl 2): S343-  
S347
- 22) Yazaki M et al: Risk of worsened encephalop-  
athy after intravenous glycerol therapy in  
patients with adult-onset type II citrullinemia  
(CTLN2). Int Med 2005; 44: 188-195
- 23) Kido J et al: Long-term outcome and interven-  
tion of urea cycle disorders in Japan. J Inherit  
Metab Dis 2011; [Epub ahead of print]
- 24) 山田恭聖ほか: 先天性尿素サイクル異常に伴う重  
症高アンモニア血症を呈した新生児に対する持続  
血液ろ過透析 (CHDF療法) の効果—腹膜透析と  
のアンモニア除去能力の比較—, 日本未熟児新生  
児学会雑誌 2009; 21: 111-118
- 25) Ikeda S et al: Type II (adult onset) citrullinae-  
mia: clinical pictures and the therapeutic effect  
of liver transplantation. J Neurol Neurosurg  
Psychiatry 2001; 71: 663-670

—お知らせ—

第4回 日本レックリングハウゼン病学会

会 期: 2012年11月4日(日) 午前9時50分より

会 場: 慶應義塾大学三田キャンパス 北館ホール  
〒108-8345 東京都港区三田2-15-45

会 頭: 倉持 朗 (埼玉医科大学皮膚科学教室)

テ ー マ: 一罪をあける—

プログラム: レックリングハウゼン病の基礎と臨床

演題募集: レックリングハウゼン病に関連する臨床的研究, 基礎的研究を含め, 会員の臨床活動, 研究活動に資するオリジナルの研究を求めます. 症例報告や遺伝相談など幅広い研究成果の発表を募ります.

応募方法は, 日本レックリングハウゼン病学会 HP (<http://www.recklinghausen.jp/>) をご覧下さい.

演題応募期間: 2012年7月15日～9月15日

連 絡 先: 第4回学術大会事務局

埼玉医科大学皮膚科学教室

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

事務局長 難波 純英

TEL 049-276-1247 FAX 049-295-6104

参加費: 5,000円

また学会参加は日本レックリングハウゼン病学会の会員に限ります. 非会員の方は当日入会手続 (3,000円) の上ご参加お願い申し上げます.

## 特殊ミルク・経腸栄養で注意すべきカルニチン欠乏

高柳正樹\*

## 1. 要 因

最近、医原性の低フリーカルニチン血症の存在が知られるようになってきた。抗いれん薬のバルブロン酸ナトリウムはフリーカルニチンと結合して valpronylcarnitine となる。また、ピボキシル基をもつ抗菌薬はフリーカルニチンと結合して pivalonylcarnitine となる。このため血中カルニチン値が低下して、各種の低フリーカルニチン血症に起因する症状が出現した症例が多数報告されている。

小澤の報告<sup>1)</sup>によれば、特殊ミルク中にはその製造法の問題から、ピオチン、カルニチン、亜鉛、セレン、ヨウ素などの含有量が十分ではないとされている。測定したすべての特殊ミルク中には、一般乳に比べて 1/4 から 1/3 のカルニチンの含有量であったと報告している。アミノ酸乳（明治エレメンタルフォーミュラなど）はまったく乳成分が含まれず、さらにカルニチンが添加されていないので、長期に使用すればカルニチン欠乏は必発である。

経腸栄養剤は、エレメンタル、エレメンタル P のタンパク成分はすべてアミノ酸であることから、アミノ酸乳とまったく同じことが起きる。エンシュアリキッド<sup>®</sup>もそのカルニチン含有量の低値が知られており、低カルニチン血症の発症をみた症例の報告がある<sup>2,3)</sup>。TPN（経静脈的栄養）製剤にはカルニチンの添加がなされておらず、長期に使用したときには低フリーカルニチン血症となることが知られている。欧米では TPN 施行症例における肝障害および脂肪製剤使用時にはカルニチンの測定と補充が推奨されている。しかし、わが国ではあまり注意がはられていない。

カルニチンは以下の 3 つの理由から、エネルギー産生代謝において重要な位置を占めるとされる。

- 1) 長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に必須である。

- 2) ミトコンドリア内の CoA/acyl-CoA の比率を調整している。CoA とカルニチンの置換によりミトコンドリア内にフリーの CoA が生み出される。

- 3) 細胞毒であるアシル化合物をカルニチンエステルとして細胞内より除去し尿中へ排泄する。

フリーカルニチンの欠乏は生体のエネルギー代謝に大きな影響を及ぼし、個体を死にいたらしめる結果を生じる可能性がある。これら薬品や食品を患者に投与するときには、慎重な患者の観察やカルニチンの予防投与を考慮しなければならない。

## 2. カルニチンの栄養学的意味

カルニチンは 1908 年に発見され当初 vitamin B<sub>7</sub> とよばれていた。現在は体内でも産生されることから、ビタミン関連物質とされている。成人においてはカルニチンの必要量の 75% は食事から摂取され、赤身の肉、乳製品、母乳などに含まれ、とくに羊肉に多く含まれているとされる。残りの 25% は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内では主に筋肉に貯蔵されている。

乳児のカルニチン合成能は成人の 1/5 程度とされ、必要量をほとんど合成できない。さらに、乳児期は脂肪利用率が高い時期なので、この時期にはカルニチンは必須の栄養素と考えられている。

カルニチンの分解や輸送に関する代謝異常は、カルニチントランスポーター欠損症以外知られていない。

## 3. 欠乏の症状

低フリーカルニチン血症においては、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送の減少により、脂肪酸のβ酸化が障害される。これにより細胞のエネルギー産生は極端に低下して、ことにエネルギーを大量に消費する臓器、筋肉、心筋、脳に重大な症状が出現する。

エネルギー枯渇が起きることからブドウ糖の過剰な利用が起き、糖新生系などで十分に補えなければ低血糖が生じる。症状・所見としては Reye 様症候群、心筋症、横紋筋融解症などの筋症状、低ケトン性低血糖、エネルギークライシスにもとづく意識障害、けいれん、脳炎脳症様症状などがキーワードである。

Takayanagi Masaki

\* 千葉県こども病院小児救急総合診療科

〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1)

TEL 043-292-2111 FAX 043-292-3815

E-mail: tk yng@pref.chiba.lg.jp

カルニチン欠乏症によりひき起こされる脂肪酸のβ酸化障害による臨床症状・所見のまとめを表1に示す。

#### 4. 診断のための臨床検査

上記にあげた症状を示しカルニチンが異常値を示す疾患として、栄養学的な問題以外に、カルニチン取り込み障害、カルニチンサイクルの異常症、脂肪酸β酸化異常症、先天性高アンモニア血症、先天性有機酸代謝異常症などを鑑別しなければならない。このためには各種の臨床検査を順序だてて行うことをおすすめする。血中カルニチンの値からの鑑別疾患の流れを図に示した。

脂肪酸代謝異常症症例の発作時のケトン体の検討では、血中ケトン体はかならずしも低値を示さないことが報告されている。したがって、ケトン体が正常値より高値であることだけで、カルニチン欠乏症の可能性を否定できない<sup>5)</sup>。

タンデムマススクロメーターを用いた血中アシルカルニチンプロファイル分析は、カルニチンが関係している疾患、先天性有機酸代謝異常症、先天性脂肪酸代謝異常症の診断において非常にパワフルな検査法である。これらの疾患が考えられたときには必須の検査である。

#### 5. 欠乏への対応、予防

カルニチンの治療効果は基本病態で述べた3つの機序によると考えられている。しかし現在、先天性有機酸異常症の一部、メチルマロン酸血症、プロピオンサン血症以外ではカルニチンの補充療法についてはしっかりしたエビデンスに基づいた治療基準はない。血中のカルニチンがどのくらいに低下すれば脂肪酸代謝に影響が出る

表1 ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の主な臨床症状・所見

1. 全身のエネルギー産生障害に起因する症状・所見
1) 低ケトン性低血糖症（飢餓や感染に伴うことが多い）
2) Reye 様症候群, 乳幼児突然死症候群
2. 各臓器の脂肪酸参加障害に起因する症状・所見
1) 筋緊張低下, 筋力低下, 労作時の筋痛, ミオグロビン尿症, 横紋筋融解症（筋型の場合はこれらの症状だけが出現する）
2) 肥大, 心内膜弾性症
3) 肝腫大
4) 各臓器の脂肪変性
3. 一般検査の異常所見
1) 代謝性アシドーシス
2) 高アンモニア血症
3) CK, GOT, GPT の異常

(山本ら<sup>4)</sup>, 1995)

のかについても、きちんとした報告はない。山本らは特殊ミルクを飲んでいる乳児における検討で血中カルニチンが26.9μmol/Lでは脂肪酸酸化能に大きな問題のないことを報告している<sup>6)</sup>。私はカルニチントランスポーター欠損症発作時の血中カルニチン濃度なども参考にし、各種の低フリーカルニチン血症の症例に対して、その値が20μmol/Lを切らないようにカルニチンを投与している。

ことに、患者に低栄養、腎障害、抗けいれん薬の服用などのほかに、カルニチン低下のファクターがあるとき

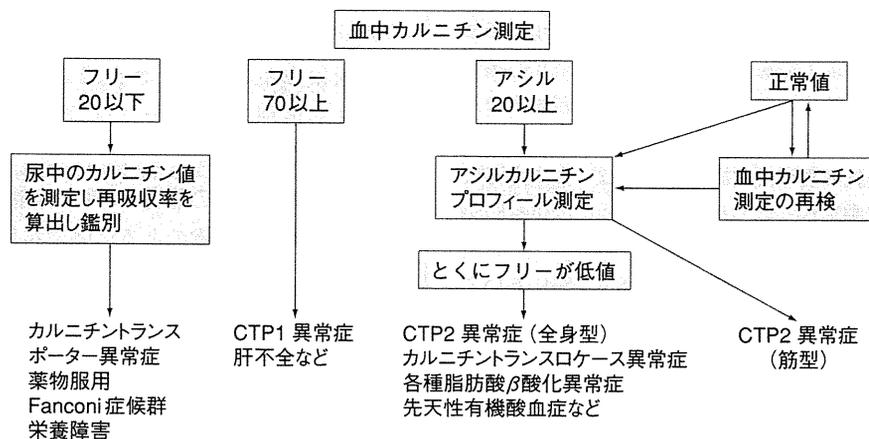


図 血中カルニチン値における診断の流れ

(高柳正樹: カルニチン代謝異常症, 小児内科 41 [増刊]: 388, 2009)