

## シトリン異常症（欠損症）の診療ガイドライン作成と総合的な対策について

研究分担者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）

### 研究要旨

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）と成人発症型シトルリン血症（CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する。NICCDは新生児マス・スクリーニング陽性や遷延性黄疸を契機に診断されることが多い。確定診断は遺伝子診断による。治療は乳糖制限と中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）含有ミルクによる食事療法、脂溶性ビタミン投与であるが、肝不全に進行し移植が必要となる場合もある。CTLN2は成人期に繰り返す脳症様症状が特徴で、検査上シトルリン血症、高アンモニア血症を呈する。低炭水化物・高脂肪食事療法が基本で、症状に合わせてアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTオイルなどが試みられる。内科的治療でもコントロールが不良な場合は肝移植が適応である。小児期に診断された患児は、将来CTLN2発症の危険性があるため、定期的にフォローを行い、発症予防に努めなければならない。

### 研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）  
岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師、おかのこどもクリニック）

#### A．研究目的

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD）と成人発症型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。平成24年度、25年度の成果をもとにシトリン欠損症の診療ガイドライン（案）作成する。また小児期から成人期への移行に関する課題についても記載する。

#### B．研究方法

自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。

また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し診断基準を作成した。治療法についてはエビデンスレベル（表1）をもとに推奨度による分類（表2）を行った。診断・治療に必要な検査や治療薬の保険適応の有無についても記載した（表3, 4）。

（倫理面への配慮）

自験例の後方視的解析および文献による調査が主であり、倫理面での問題はない。

#### C．研究結果

シトリン欠損症の診療ガイドライン（案）は以下のとおりである。

##### 1. 疾患概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じたNADH還元当量のミトコンドリアへの輸送に関

与する<sup>1, 2, 3)</sup>。シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup> 枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる<sup>4)</sup>。シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である<sup>5)</sup>。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める<sup>6, 7)</sup>。

## 2. 本邦での発生頻度

シトリン欠損症は東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる<sup>8)</sup>。CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

## 3. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型を推移することが知られている(図 1)。新生児から乳児の病型である NICCD、および成人期の CTLN2 である<sup>8, 9, 10)</sup>。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency) を呼ぶ場合もある<sup>3)</sup>。

## 4. 診断基準

遺伝子解析\*\* : *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

末梢血でのウエスタンブロット\*\* : シトリンタンパクが検出されない

もしくは を認めるものを確定例とする。

## 5. 新生児期に本症を疑われた場合 (NICCD) の診療ガイドライン

### 1) 概論

この時期には新生児マス・スクリーニング陽性もしくは遷延性黄疸で疑われることが多い<sup>11)</sup>。新生児マス・スクリーニング群では複数の血中アミノ酸\* (シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニンなど) や血中ガラクトース\*\*の一過性の上昇を呈することが多い<sup>12, 13, 14)</sup>。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞 [総胆汁酸上昇\*(100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇\*] のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる<sup>15)</sup>。

そのほかの以下の症候が認められることがある。

- ・ 体重増加不良<sup>16)</sup>
- ・ 肝機能障害
- ・ 凝固能低下、低タンパク血症
- ・ AFP 高値<sup>17, 18)</sup>
- ・ 脂肪肝 (腹部エコー、腹部 CT、肝生検等)<sup>15)</sup>

### 2) 診断

上記の症候に関する検査として以下を実施する。

- ・ 血中アミノ酸\* : シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇
- ・ 血中ガラクトース\*\* : 高ガラクトース血症
- ・ 肝、胆道系検査\* : 総胆汁酸上昇(100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇
- ・ 凝固系検査\* : 凝固能低下
- ・ 総タンパク\*、アルブミン\* : 低タンパク血症
- ・ AFP\* : 高値
- ・ 腹部エコー\*、腹部 CT\* : 脂肪肝

新生児マス・スクリーニング群ではその特徴的な症状、検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では症状、検査値とも非特異的なことが多く診断は困難である。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) 新生児肝炎

新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- 1) ガラクトース血症
- 2) 門脈体循環シャント

シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルリン血症 型
- 2) アルギニノコハク酸尿症

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) [特殊ミルク (特殊ミルク事務局に申請) もしくは市販品] (推奨度 B)

治療として胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) を使用する。

例：必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (明治 721) (特殊ミルク事務局に申請して入手)

- ・ 高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する<sup>11, 19, 20, 21, 22)</sup> (推奨度 B)

例 1：蛋白質加水分解 MCT 乳 (森永 ML-3)

特殊ミルク事務局に申請して入手。MCT が添加され、ガラクトースは除去されている。ML-3 の現時点の適応症はのう胞性線維症。

例 2：乳糖除去ミルク (市販品もしくは明治 110、森永 MC-2) 100 mL + MCT オイル (市販品) 2mL

- ・ 脂溶性ビタミン経口補充<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

ビタミン A\* (チョコラ A<sup>®</sup>) 100~500 IU/kg/日

ビタミン D\* (アルファロール<sup>®</sup>) 0.01~0.1 µg/kg/日

ビタミン E\* (ユベラ顆粒<sup>®</sup>) 軽症 5~10 mg/kg/日

中等症 20~50 mg/kg/日、重症~100mg/kg/日

ビタミン K\* (ケイツーシロップ<sup>®</sup>)

2 mg/週~5 mg/日

- ・ 利胆剤<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

ウルソデオキシコール酸\* (5~15 mg/kg/日)<sup>20)</sup>

- ・ 新鮮凍結血漿 (FFP) (著明な凝固能異常がある場合：推奨度 B)

- ・ 肝移植 (コントロールできない肝不全がある場合：推奨度 C)

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要した<sup>17, 18, 23, 24)</sup>。

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) 使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、高カロリー輸液を使用しない。

## 6. 幼児期以降に本症を疑われた場合 (適応・代償期) の診療ガイドライン

### 1) 概論

この時期には「見かけ上健康」でながら、下記のような非特異的な症状に加え、「特異な食癖 (糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む)」を呈することが多い。

慢性肝障害<sup>25)</sup>、肝腫大、体重増加不良、低身長、易疲労感、低血糖<sup>26)</sup>、高脂血症、胃腸障害、けいれん、脾炎。

### 2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 高脂肪・低炭水化物食 (推奨度 B)

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正しないようにする (推奨度 B)。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質 = 15~25：40~50：30~40 となることが知られている (日本人の食事の一般平均は 15：25：60)<sup>27, 28)</sup>。成人期のアルコール摂取は厳禁である (推奨度 B)。

- ・ MCT オイル (推奨度 C)

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある (推奨度 C)。

- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\* (推奨度 C)  
細胞質内の NADH を NAD<sup>+</sup> に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム\*\*\* 0.1~0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている<sup>29)</sup>。

- ・ 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においての輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液(ブドウ糖濃度 5%以下)を使用する(推奨度 B)。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

## 7. 思春期以降に本症を疑われた場合 (CTLN2) の診療ガイドライン

### 1) 概論

CTLN2 は思春期以降に意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、高アンモニア血症、高シトルリン血症をきたす。飲酒などが引き金になることがある。

### 2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) およびグリセオール® (推奨度 E) 使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による)高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である<sup>30)</sup>。また、脳浮腫の治療薬としての濃グリセリン・果糖は配合剤(グリセオール®)も病状を悪化させるので禁忌である<sup>31, 32)</sup>。

- ・ 高脂肪・低炭水化物 (推奨度 B): 糖質のエネルギー割合を 40~50%にする
- ・ 静注用脂肪乳剤 (推奨度 B)
- ・ L-アルギニン(アルギ U® \* )(推奨度 B) 3~12g/日
- ・ MCT オイル (市販品) (推奨度 C)
- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\* (推奨度 C)

- ・ カナマイシン (推奨度 C): 1.5 g/日

- ・ ラクツロース (推奨度 C): 15~60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう<sup>33)</sup>。

- ・ 肝移植 (コントロール困難な場合: 推奨度 B)  
コントロールが困難な場合(月 2 回以上の意識障害発作、頭部 MRI の異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害)には肝移植を考慮する<sup>34, 35, 35, 36, 37)</sup>。

## 8. 確定診断後のフォローアップ指針

### 1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする(推奨度 B)。成人期のアルコール摂取は厳禁(推奨度 B)。

### 2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

### 3) 日常の受診および検査 (推奨度 C)

乳・幼児期は 1~2 ヶ月ごとに成長の確認(身長、体重)血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は 1~4 ヶ月ごとに定期診察・検査を実施する。20 歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

### 4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討(糖質が過剰になっていないかなど)を行い、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

### 5) 遺伝カウンセリング

シトルリン欠損症は常染色体性劣性遺伝子性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は 25%となる。しかしながら、シトルリン欠損症では両親の一方が未発症罹患者であった例が数例報告されており、注意を要する(この場合の同胞再発率は 50%になる)。シトルリン欠損症の確定診

断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

#### 9. 成人期の患者の課題

8. 確定診断後のフォローアップ指針の1)および4)を遵守し、CTLN2の発症を防ぐことを目標にする。「高カロリー輸液」・「グリセオール®」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

#### 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.* 47:333-341, 2002
- 2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- 3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 4) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- 5) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-163, 1999
- 6) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53:534-45, 2008
- 7) 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.* 105:553-558, 2012
- 8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- 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.* 138:741-743, 2001
- 11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- 12) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 ほか 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討 *日本小児科学会雑誌* 101:1522-1525, 1997
- 13) 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.* 162:317-322, 2003
- 14) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate

- with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis.* 25:71-76, 2002
- 15) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213-219, 2004
- 16) 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.* 119:e773-777, 2007
- 17) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- 18) 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.* 161:609-613, 2002
- 19) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649-1653, 2009
- 20) 長田郁夫 新生児肝炎 . 大関、古川、横田、水口 総編集 今日の小児治療指針 第15版 医学書院 446-447頁、2012年
- 21) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 22) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37-44, 2012
- 23) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004
- 24) 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.* 14:E86-88, 2010
- 25) 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.* 49:810-820, 2008
- 26) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109-110, 2005
- 27) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
- 28) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 57:239-245, 2011
- 29) 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.* 31(Suppl 2):S343-347, 2008
- 30) 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.* 49:243-247, 2010
- 31) 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. 44:188-195, 2005

- 32) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia - deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. Med Sci Monit. 12:CS13-15, 2006
- 33) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. Hepatol Res. 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
- 34) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. Transplantation. 71:157-159, 2001
- 35) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 小児科臨床 65:1010-1014, 2002
- 36) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. Intern Med. 1:555-560, 2002
- 37) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. Hepatogastroenterology. 55:2211-2216, 2008

#### D . 考察

シトルリン欠損症の特徴は年齢依存性の二つの臨床病型、すなわち乳児期早期に発症する NICCD と成人期に発症する CTLN2 が存在することである。乳児期に NICCD を発症した患児のほとんどは乳糖摂取制限や MCT 含有ミルクにより改善するようにな

った。小児期にシトルリン欠損症 (NICCD) と診断された患児は定期的にフォローを行い、CTLN2 の発症予防に努めなくてはならない。特異的な食癖 (高脂肪・低炭水化物食) を矯正してはならず、発育不良、倦怠感などがあれば、食事内容を点検し、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用も考慮すべきである。CTLN2 発症の誘因とされる糖質過剰摂取や飲酒は厳禁である。また、医薬品である高張糖液、濃グリセリン・果糖配合剤は禁忌であるので、医療機関受診時には情報提供カードなどを携帯させる工夫が必要である。

一方、シトルリン欠損症では、未発症のまま過ごしている例も多く存在している。両アリルに遺伝子変異を有していても NICCD として発症するのは、その内の 1/2 ~ 1/4 と想定されている。シトルリン欠損症の早期診断が可能となれば、低炭水化物食の励行、誘因物質の除去、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用などを実行することで CTLN2 発症を予防できる可能性がある。今後、シトルリン欠損症の早期発見のためのスクリーニング法の開発が望まれる。

#### E . 結論

小児期に診断されたシトルリン欠損症 (NICCD) は、将来 CTLN2 発症の危険性があるので、定期的にフォローする必要がある。また、未発症例も多く存在しているので、早期発見のスクリーニング法の開発が望まれる。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol

Genet Metab. 2012 Apr;105(4):553-8.

2. Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. Mol Genet Metab. 2013 May;109(1):9-13.

citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.

H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 2 . 学会発表

1. Ohura T: Current treatment strategy for

表 1 : エビデンスレベル

レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/ RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上の p ランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート , 症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データに基づかない専門家意見

表 2 : 推奨度分類

推奨度	
A	I~III のエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

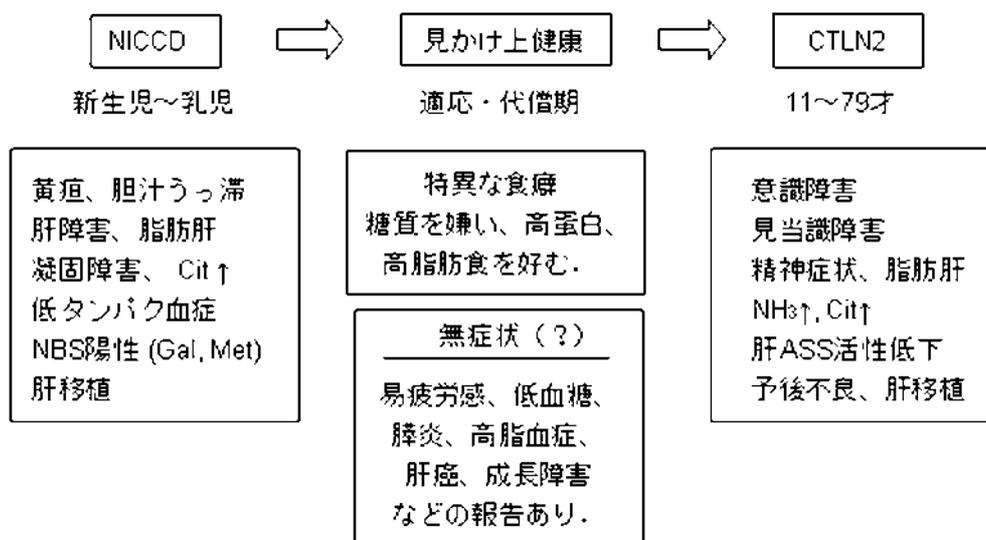
表 3：治療薬について

*	保険適応であるもの
**	医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
***	試薬など医薬品でないため、倫理委員会等をへて用いるべきもの

表 4：検査について

*	保険適応であるもの
**	保険適応ではなく研究レベル、自費レベルであるもの

図1：シトリン欠損症における年齢依存性の2つの臨床病型



NICCD：neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

CTLN2：adult-onset type II citrullinemia

NBS, 新生児スクリーニング；Gal, ガラクトース；Met, メチオニン

NH<sub>3</sub>, アンモニア；Cit, シトルリン；ASS, アルギニノコハク酸合成酵素