

## シトリン欠損症代償期における臨床症状の検討

研究分担者 大浦敏博(東北大学小児科非常勤講師/仙台市立病院)

### 研究要旨

代償・適応期シトリン欠損症(以下本症)の症状は非特異的であり、診断は難しい。今回代償・適応期に診断された 18 例について、その臨床像の解析を行った。医療機関受診契機で最も多いのは低血糖発作で、7 例に認めた。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。無症候性の低血糖も 4 例に認めた。その他、成長障害、食癖、家族内検索などを契機に医療機関を受診していた。本症に特徴的な食癖は 18 例中 15 例に認めた。既往歴では、低出生体重児または不当軽量児(72%)、新生児期・乳幼児期・学童期まで含めた成長障害(56%)、胆汁うっ滞所見(44%)などがみられた。以上より、低血糖発作や成長障害の鑑別においては本症も疑い、周産歴や食癖、遷延性黄疸の有無などに重点を置いた問診がシトリン欠損症の早期診断に非常に有用であると考えられた。

### 研究協力者

市野井那津子、菊池敦生、坂本修、呉繁夫

(東北大学大学院医学系研究科小児病態学)

### A. 研究目的

シトリン欠損症(以下本症)は、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(以下 NICCD)および成人発症 II 型シトルリン血症(以下 CTLN2)の病型を示し、それら 2 つの病型の間は適応・代償期(以下代償期)として見かけ上健康に過ごすとされている。本症患者の内 NICCD 症状を呈するのは一部であり、未診断のまま代償期に至る症例も少なからず存在する。代償期には糖質を嫌い、高蛋白・高脂肪食を好む特徴的な食癖とともに低血糖発作や成長障害、肝障害、倦怠感、高脂血症など非特異的な症状をきたしうるが、臨床症状や生化学所見に基づく診断は困難であることが多い。代償期の臨床徴候を把握し本症の確定診断に至ることは、予後不良である CTLN2 発症予防のため非常に重要である。そこで本研究は、幼児期以降の代償期に本症と診断された症例における臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

I. 対象：2009 年 10 月～2015 年 8 月までに施行した本症の原因遺伝子である *SLC25A13* 遺伝子解析において、1 もしくは 2 アレルに病因変異が同定された患者 137 名中、1 歳以上の症例を対象とした。CTLN2 発症が診断契機となった患者は除外した。

II. 方法：遺伝子解析は、本症の簡便かつ迅速なスクリーニングを目的として確立した日本人に高頻度に認められる 11 種の変異検出法によって行われた(Kikuchi A et al. Mol Genet Metab 105:553-8, 2012)。高頻度遺伝子変異の検出には、real-time PCR による融解温度解析法を用いた。各症例の臨床症状、検査所見は検査依頼書に記載された所見に基づいて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を受け、書面でのインフォームドコンセントを得た上で実施した。

### C. 研究結果

代償期に本症と診断された症例は 18 名(18/137, 13.1%)であった。平均診断年齢は  $4.9 \pm 4$  歳(1 歳 0 ヶ月～13 歳 11 ヶ月)で、男女比は 10:8 であった。こ

の内、家族歴を有する症例は5例、残りの13例は発端者であった。

これらの症例の医療機関受診および精査の契機となった症状は、低血糖発作7名、成長障害5名、食癖2名、家族歴+食癖4名などであった。低血糖発作は感染や経口摂取不良などのシックデイに発症し、意識低下や痙攣、発汗、非常にぐったりしていることなどにより気づかれていた。またこれらの低血糖発作症例のうち、反復性が5名、治療抵抗性が3名存在した。低血糖に比較しケトン体は低めであることが多かった(表1)。初診時の血液検査異常所見は、症候性低血糖が最多で7例、無症候性低血糖(血糖80 mg/dl未満)も4例に認められた。高脂血症(中性脂肪150 mg/dl以上、総コレステロール170 mg/dl以上)は6例、シトルリン上昇など血中アミノ酸の異常は3例、肝障害は2例に認められた。

既往歴聴取では、低出生体重児(出生体重<2,500 g)または不当軽量児は13例(72%)に認め、平均出生体重 $2,313 \pm 402$  g(範囲1,432-2,770 g)、平均在胎週数は38週(33週5日~40週4日)であった(n=17、1名はデータなし)。また問診により、糖質を嫌い豆類・蛋白質を好む食癖は9例、胆汁うっ滞や肝障害などの乳児期NICCD様臨床所見も8例に判明した。新生児低血糖(5例)、成長障害(5例)、新生児マススクリーニング陽性(ガラクトース高値、3例)、アミノ酸分析異常(2例)なども身体所見や問診による既往として明らかになった。

18例における各変異のアリル頻度を、本邦のNICCDおよびCTLN2におけるアリル頻度(Tabata A et al. J Hum Genet 53:534-45, 2008)と比較したところほぼ同等であり、代償期に特異的な遺伝子型は認めなかった。

#### D. 考察

代償期には、シトルリン欠損に伴う代謝障害を代償させる特異的な食事内容により見かけ上健康に経過するため、代償期における本症の確定診断は困難であることが多い。医療機関受診・診断の契機としては、低血糖発作が最多(7名)であり感染や発熱に伴い出現していた。反復性あるいは治療反応性不良であることが多く、低血糖時の総ケトン体値は相対的に低い傾向

を認めた。また、家族内検索で発見された症例の中にも、症状を呈さない無症候性低血糖例を認めた。シトルリン欠損症では、糖新生系が障害されるため低血糖が引き起こされると考えられている。

体重増加不良や低身長などの成長障害も認められた。-2から-3 SDの成長障害の精査で食癖や家族歴より疑い、本症の診断に至った。2例には成長ホルモン分泌不全も認められていた。

血液検査異常所見には、低血糖のほか、高脂血症、アミノ酸異常、肝障害などが認められた。高脂血症や肝障害は比較的年長児に多く認められ、その変化は重篤ではなかった。アミノ酸異常は特異性が高いが頻度は高くなかった。一般診療において、低血糖や高脂血症、肝障害などを認めた場合には本症も鑑別に挙げるのが重要であると考えられた。

本症の鑑別には問診が簡便で有用であると考えられた。食癖は受診契機および問診、診察で判明した例を含めると18例中15例(83%)に認められた。食癖を認めない3例はいずれも1~2歳台であり、今後食癖を呈する可能性が高いと考えられた。また食癖出現の時期は、乳児期からその傾向を認める場合や学童期に明らかとなった例(1例)もあるが、おおむね3~4歳頃までには糖質を嫌い高蛋白・高脂質の食事を好む特徴が形成されていた。食癖に加えて、低出生体重児または不当軽量児(13例、72%)、新生児期・乳幼児期・学童期まで含めた成長障害(10例、56%)、NICCD様遷延性黄疸などの胆汁うっ滞所見(8例、44%)、新生児マススクリーニング陽性(3例、17%)などに重点を置いた既往の有無の問診により、本症を積極的に疑うことが可能になると考えられた。最終的には本症の確定診断においては遺伝子解析が有用である。

#### E. 結論

代償期シトルリン欠損症の医療機関受診契機は低血糖発作が最多であった。シックデイや経口摂取不良に伴う治療抵抗性の低血糖発作あるいは繰り返す低血糖発作においては、本症も鑑別に挙げるのが重要である。無症状であっても、軽度の肝障害や高脂血症、無症候性低血糖などの血液検査所見の異常を呈する場合がある。本症を疑った場合、周産歴や遷延性黄疸、成長障害の既往の有無、そして食事内容について問診

することが鑑別には有用である。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大浦敏博・シトリン欠損症・水口 雅、市橋 光、崎  
山 弘 総編集 今日の小児治療指針第 16 版、  
210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月

2. 学会発表

市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫。  
「代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例におけ  
る臨床症状の検討」

日本小児科学会分会宮城地方会 2015 年 11 月 8 日第  
57 回日本先天代謝異常学会 2015 年 11 月 12 日「代  
償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨  
床症状の検討」市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大  
浦敏博、呉繁夫

表 1. 代償期に認められた低血糖時のケトンプロファイル

患者 ID	年齢	血糖 (mg/dl)	総ケトン体 ( $\mu\text{mol/L}$ )	3-OH 酪酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	遊離脂肪酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	FFA/TKB
1	1 y 3 m	48	2952	2320	2930	0.99
2	2 y 11 m	19	2499	2147	2413	0.96
3	6 y 9 m	42	94	ND	ND	ND
4	9 y	42	1408	967	ND	ND
Ref.	1-7 y	59.4	3500	2500	ND	0.6

Ref.: reference values (Bonfont JP et al. Eur J Pediatr 150: 80-5, 1990)