

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

シトリン欠損症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

シトリン欠損症は年齢依存性に特徴的な病態を示すが、国内において遺伝子検査により確定診断された症例が集積しその解析が進み新たな知見が得られている。『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』にて本疾患の診療ガイドラインを報告したが、その後指定難病に登録されたことに伴い、移行期医療と成人期の診療体制の実態も考慮した内容に改訂を行った。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1) シトリン欠損症は年齢依存性に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2つの大きな病型に分けられる。また新たな病型として移行期の FTTDCD (failure to thrive and dyslipidemia due to citrin deficiency) の存在も明らかになった。新生児マススクリーニング (NBS) では発見されず乳児期以後に発症した症例も多く、各病型の特徴や自然歴を反映した診療ガイドラインへの改定を行う。

2) シトリン欠損症の移行期医療と成人期の診療体制の実態を具体的な症例の調査により明らかにし診療モデルを提案する。

B．研究方法

1) シトリン欠損症と診断された自験例ならびに国内外の報告症例を後方視的に検討し、解析した。

2) 『新生児マススクリーニング対象疾患等診

療ガイドライン 2015』を元にこれまで策定に携わった委員とも連携・協力し改訂作業を行った。

（倫理面への配慮）シトリン欠損症の遺伝学的調査研究については国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年2月25日、受付番号25-2-1）。

C．研究結果

1. 疾患概要

シトリンと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 (AGC) のことであり、この機能低下により NADH 還元当量が細胞質内に過剰蓄積し、糖代謝、糖新生やアミノ酸代謝、尿素サイクルなど多彩な代謝障害を生じる。

新生児マススクリーニング (NBS) では二次対象疾患であるが、新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) では胆道閉鎖症との鑑別が重要である。NICCD が寛解すると見かけ上健康な適応・代償期となる。その後、一部は成人発症型シトルリン血症 (CTLN2) となり、肝不全、急性脳症を発症するため生涯にわたって注意深いフォローが必要である。

2. 疫学

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。CTLN2の発症頻度は1/10万であり、シトルリン欠損症の約20%がCTLN2を発症することとなる。

3. 臨床病型

シトルリン欠損症には3つの病型がある。

①シトル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)

適応・代償期：シトルリン欠損による発育不全と脂質異常症 (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)

成人発症型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia: CTLN2)

4. 主要症状および臨床所見

①NICCD：新生児期から乳児期にかけて遷延性黄疸となり、胆汁うっ滞、灰白色便、肝障害、体重増加不良などを認める。肝腫大、脂肪肝、低血糖を示すこともある。低蛋白血症、凝固能障害、ビタミンK欠乏性出血症、ビタミンD欠乏性くる病を認めることもある。ごくまれに、急性肝不全となり肝移植を要した例もある。

適応・代償期：見かけ上健康となるが、糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む特異な食癖を示す。また、体重増加不良や低身長、低血糖、高脂血症などを示す“シトルリン欠損による発育不全と脂質異常症 (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)”と呼ばれる病態がみられる例もある。

CTLN2：思春期以降に肝不全、急性脳症を発症し、高アンモニア血症、高シトルリン血症を呈する。内科的治療困難な症例では肝移植も行われている。

5. 参考となる検査所見

① NICCD：

A)一般検査

- AST・ALT・GTP上昇、総ビリルビン/直接ビリルビン上昇、総胆汁酸上昇、アンモニア軽度上

昇

- 総タンパク・アルブミン低値、低血糖、ALP上昇

- 凝固能低下、

- AFP高値、PIVKA II上昇、25OHビタミンD低下、intPTH上昇、

B)アミノ酸分析

- シトルリン、スレオニン、メチオニン、チロシン、フェニルアラニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇

C)腹部エコー、腹部CT：脂肪肝

D)血中ガラクトース：ガラクトース高値

適応・代償期：基本的には上記のNICCD期の検査所見は消失していることが多い。

A)一般検査

- AST・ALT高値、(感染症罹患時)ケトン性低血糖

* FTTDCD

- 低血糖、高脂血症 (TG高値、Tcho高値)

CTLN2：

A)一般検査

- AST・ALT・GTP上昇、アンモニア上昇

B)アミノ酸分析

- シトルリン値上昇

6. 診断の根拠となる特殊検査

遺伝子解析 シトルリン欠損症の原因遺伝子はSLC25A13であり、常染色体劣性遺伝型式を取る。そのためSLC25A13の両アレルに病因変異を認めると確定診断となる。日本人シトルリン欠損症では高頻度変異11個で変異頻度の95%を占める。

末梢血でのウエスタンブロット シトルリン分子が検出されない。(現在、国内で測定できる施設はない)

7. 鑑別診断

NICCDでは胆道閉鎖症、新生児肝炎など胆汁うっ滞をきたす疾患が鑑別となる。

CTLN2は、思春期以降の成人期での急性脳症の鑑別、高アンモニア血症の鑑別となる。

8. 診断基準

①疑診

臨床所見、検査所見からシトリン欠損症が強く疑われ、鑑別疾患が除外され、遺伝子解析で *SLC25A13* 遺伝子の片アレルにしか病因変異が見つからない。

確定診断

臨床所見、検査所見からシトリン欠損症が強く疑われ、鑑別疾患が除外され、遺伝子解析で *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める。

9. 新生児マススクリーニングで疑われた場合

NBS の中で、シトルリン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン高値やガラクトース高値で要精査となる中で診断されることも多い。胆汁うっ滞、肝障害などの肝症状や体重増加不良、低血糖、低蛋白血症、脂溶性ビタミン欠乏などの栄養欠乏症状がある場合、それらに対処する。急性肝不全の進行にも注意する。

10. フォローアップ指針

一般的評価と栄養学的評価の他に神経学的評価、特殊ミルクの使用、遺伝カウンセリングの必要性について示した。

11. 成人期の課題

食事療法を含めた治療の継続、飲酒、運動、妊娠・出産、医療費の問題、潜在する CTLN2 患者などが課題となっている。

D . 考察

今回のガイドライン改訂の過程で、NICCD を発症せずに、もしくは NICCD を未診断のまま経過し、適応・代償期へと移り変わって成人となっている症例の存在が推測された。その場合、突然の CTLN2 で発症し、原因不明の肝性脳症として治療されることとなる。成人診療科においても原因不明の意識障害、高アンモニア血症の患者に CTLN2 が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへの発展が重要である。

E . 結論

内科的に治療可能な NICCD を早期に発見する

意義は大きく NBS での発見率を向上させ、シトリン欠損症と診断がついた後は、生涯にわたって注意深いフォローを行い CTLN2 の発症予防を行う。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012 ~ 2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.
- 2) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43; 73-74.
- 3) 長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男、北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療 (2019-20 年度版). p114-115 東京、日本医事新報社 2018.
- 4) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int.J.Neonatal.Screen.*2018; 4(1), 5; doi:10. 3390/ijns4010005.
- 5) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M. Diagnostic value of the *MAT1A* gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延する NICCD に対してピルビン酸 Na を投与したシトリン欠損症の一例 第 16 回東北・北海道代謝異常症研究会 (2018.5.11. 仙台)
- 2) 田中藤樹, 長尾雅悦. 札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況 第 12 回北海道先天代謝異常症研究会 (2018.7.7. 札幌)
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆, 吉永美和, 斎藤翔太, 手塚美智子, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄. 札幌市におけるタンデムマススクリーニングの 5 年間の検討 第 45 回日本マススクリーニング学会 (2018.8.18. 埼玉)
- 4) 田中藤樹, 長尾雅悦. 新指標導入後に発見された北海道での CPT2 欠損症の第一例 第 59 回日本先天代謝異常学会 (2018.11.8. 岐阜)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし