

## 318 シトリン欠損症

### ○ 概要

#### 1. 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 の還元エネルギーをミトコンドリア内へ輸送し、ミトコンドリア内に NADH を産生する反応に関与する。

シトリン欠損症では年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) 及び成人期の成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) である。

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。CTLN2 の発症頻度は 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。

#### 2. 原因

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* であり、シトリン欠損症は両アレルの機能喪失型変異を原因とする。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。

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。糖類を嫌う食癖が多数の症例に認められる。過剰な糖負荷により更に細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup> 枯渇状態に陥るため、これを避けるための自己防衛反応と考えられる。

遺伝学的に推定される理論上の有病率と CTLN2 の実際の発症率には前述のように乖離があるため、遺伝的要因とともに CTLN2 を顕在化因子として食事などの環境的要因の関与が推定されている。

#### 3. 症状

シトリン欠損症は年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。

(1) NICCD: 新生児期から乳児期早期に黄疸や体重増加不良がみられ、検査上肝内胆汁うっ滞、肝障害、ガラクトース血症、多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能異常、脂肪肝などを呈する。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

(2) CTLN2: 思春期以降の病型である。意識障害、失明当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症、脂肪肝を呈する。飲酒などが引き金になることがある。一回の発作は数日から数か月にわたり、再燃を繰り返すことがある。

(3) この2つの病型の間には「見かけ上健康」な適応・代償期が存在する。高蛋白・高脂肪の食事を好み、糖質を好まない特異な食癖が現れる。

同一患者において NICCD から適応・代償期を経て CTLN2 へと移行しうることが推測されている。

#### 4. 治療法

病型毎の治療を示すが、小児期の患者は NICCD 及び適応・代償期の状態であり、成人期の患者は、適応・代償期の患者と CTLN2 を発症した患者である。

(1) NICCD

中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)含有フォーミュラ、乳糖制限、脂溶性ビタミン、利胆剤(ウルソデオキシコール酸)。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

#### (2) 適応・代償期

適応・代償期は、低糖質・高蛋白質食による治療を行う。体重増加不良や易疲労感を呈する症例にはMCTオイルも併用する。これはCTLN2の発症予防を目的としている。

#### (3) CTLN2

CTLN2で意識障害を発症している罹患者については、現在ある脳症の軽快のため低糖質・高脂肪食、MCTオイル、静注用脂肪乳剤、アルギニン、カナマイシン、ラクツロース、ピルビン酸ナトリウム(試薬)を投与し、内科的治療不応例には肝移植が適応となる。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」及び「(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。脳浮腫の治療薬としてのグリセロールも病状を悪化させる。

以上の治療で軽快した場合には、再燃防止を目的として低糖質・高蛋白質食による治療にもどる。なお、この治療は生涯を通じて継続されなければならない。

### 5. 予後

NICCDの多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し、肝移植が必要となる症例も存在する。CTLN2は一旦発症すると重篤な経過をたどり、生命予後不良の疾患と考えられていた。近年、肝移植の有効性が認められている。また、CTLN2発症例に対しても低糖質・高脂肪食(MCTオイルを含む。)、ピルビン酸ナトリウムで軽快した例も報告されている。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1500 人
2. 発病の機構  
不明(*SLC25A13* 機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(症状の進行を遅らせる対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。)
4. 長期の療養  
必要(臨床的に安定していてもシトリンの異常は継続しており、潜在的な CTLN2 発症・再燃のリスクは常にあり、生涯にわたる治療を要する。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ①遷延性黄疸
  - ②体重増加不良
2. 適応・代償期
  - ①特異な食癖(高脂肪・高蛋白食を好み、糖質を忌避)
  - ②易疲労感、倦怠感
  - ③体重増加不良
  - ④低血糖
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
  - ②行動異常、精神症状

### B. 検査所見

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ①複数のアミノ酸(シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど)の一過性の上昇
  - ②ガラクトースの一過性の上昇
  - ③胆汁うっ滞性肝障害: 総胆汁酸上昇(100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇
  - ④凝固能低下
  - ⑤低蛋白血症
  - ⑥AFP 高値
  - ⑦脂肪肝
2. 適応・代償期
  - ①慢性肝障害
  - ②低血糖
  - ③高脂血症
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ①シトルリン高値、スレオニン／セリン比の上昇
  - ②高アンモニア血症
  - ③脂肪肝

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 新生児から乳児期  
新生児肝炎、胆道閉鎖症、ガラクトース血症(I型、II型、III型)、門脈体循環シャント、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症
2. 適応・代償期

慢性肝炎、肝型糖原病、脂肪酸代謝異常症

3. 思春期から成人期

慢性肝炎、肝硬変、門脈体循環シャント、シトルシン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症

D. 遺伝学的検査

1. *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める。
2. 末梢血でのウエスタンブロット:シトリン分子が検出されない。

<診断のカテゴリー>

新生児から乳児期: NICGD

Definite: Aの1又はBの1のうち1項目以上を満たし、Cの1の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたもの

適応・代償期

Definite: Aの2又はBの2のうち1項目以上を満たし、Cの2の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたもの

思春期から成人期: CTLN2

Definite: Aの3のうち1項目以上並びにBの3①及び②を満たし、Cの3の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI	<b>生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

### 総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3～6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0～2点の場合	軽症

### 注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。