

新生児マススクリーニングを契機に診断に至った シトリン欠損症の一例

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科部

深尾 大輔, 井庭 憲人, 高橋 俊恵, 額田 貴之, 古宮 圭, 中治 倫子,
井上美保子, 原 茂登, 儘田 光和, 濱畑 啓悟, 吉田 晃, 百井 亨

索引用語：シトリン欠損症, タンデムマス法, 遺伝子解析, 新生児マススクリーニング,
新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)

要 旨

シトリンとは主に肝臓のミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体蛋白であり, シトリン欠損症では, 新生児期に肝内胆汁うっ滞による遷延性黄疸・体重増加不良・灰白色便などの症状を認めるが, 乳幼児期以降は成人に発症するまで見かけ上健康な経過をたどり, また脂質を好み糖質を嫌う特殊な食嗜好を有するなど, 特異な経過をたどる疾患である。

症例は在胎週数 35 週 3 日, 体重 1824 g で出生した女児。哺乳不良と体重増加不良を認めていたが, 新生児マススクリーニング検査で高ガラクトース血症, タンデムマス法で高シトルリン血症を指摘されたため, 遺伝子解析を実施しシトリン欠損症と診断された。中鎖脂肪酸(MCT)ミルクに変更し, 哺乳意欲と体重増加の改善が得られた。その後の食嗜好の経過は典型的であった。3 歳 9 ヶ月で, 身長は -2.0 SD とやや低身長だが発達において異常は認めていない。

QOL 向上には本疾患の理解と患者家族への指導が重要であり, 早期の診断が不可欠である。早期診断に有用なタンデムマス法の今後さらなる拡大に期待する。

はじめに

シトリンとは, 主に肝臓のミトコンドリア内膜に局在する輸送体であり, ミトコンドリアを経由する尿素サイクル, 解糖系や糖新生, エネルギー代謝に関与する。こうした代謝の要の機能喪失に伴い生じるシトリン欠損症では, 新生児期に肝内胆汁うっ滞による遷延性黄疸・体重増加不良・灰白色便などの症状を認めるが, 生後半年から 1 歳までに一時症状が消失し, 成人期に再び高アンモニア血症を伴う精神症状や肝

胆膵系の症状をきたすことで知られる。シトリン欠損症の患者は, 糖質の摂取や飲酒を嫌い, 脂質を好むといった特殊な食嗜好が特徴的である。一方で高カロリー輸液やアルコール摂取を契機に症状の悪化を引き起こす例も少なくない。今回当科で新生児マススクリーニング(マススクリーニング)とタンデムマス検査からシトリン欠損症の診断に至った例を経験したため報告する。

症 例

症例は在胎週数 35 週 3 日に当院で出生した女児。周産期の異常は指摘されておらず家族歴も特記すべきものはなかった。出生体重は 1824 g と週数に比し小さかったが, 出生時には軽度の呼吸障害以外の異常は認めなかった。早産の

(平成24年 9 月10日受付)(平成24年 9 月24日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
小児科部

深尾 大輔

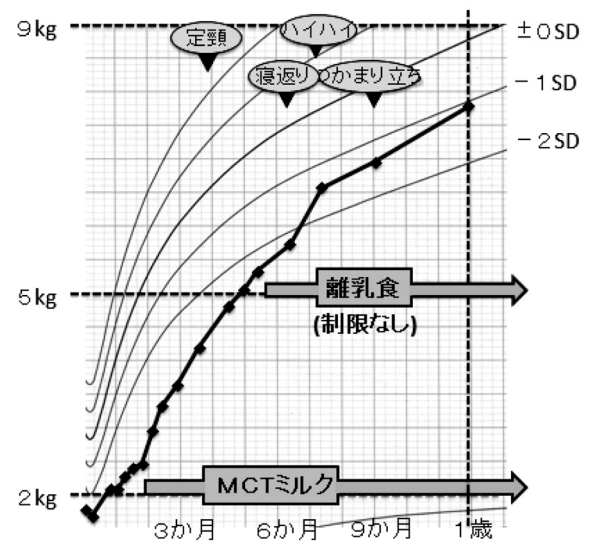
ため当院 NICU に入室したが、呼吸状態はすみやかに改善し、新生児黄疸に対して光線療法を生後 3 日と 6 日に施行したが黄疸の遷延は認めなかった。哺乳力は弱く、体重増加は約 10 g/day 程度だった。便の異常や肝腫大は認めなかった。生後 7 日のマススクリーニングでは異常は指摘されなかったが、生後 18 日のマススクリーニングで高ガラクトース血症(galactose 8.8 mg/dl)を指摘された。また生後 7 日のタンデムマス検査で高シトルリン血症(citrullin 54 nmol/ml)を指摘されシトルリン欠損症が疑われた。生後 23 日の血液検査では、Hb 9.2 g/dl, TP 4.9 g/dl, NH₃ 151 μg/dl, TBA 139.6 μmol/l と、貧血、低蛋白、アンモニア・総胆汁酸の上昇を認めた。T-Bil 6.8 mg/dl, D-Bil 1.3 mg/dl とビリルビンの上昇は認めたが、日齢から矛盾しない値であった(表 1)。

WBC	119x10 ² /μl	TP	4.9 g/dl	T-Cho	111 mg/dl
RBC	290 x10 ⁴ /μl	ALB	3.27 g/dl	BUN	16 mg/dl
Hb	9.2 g/dl	ALP	1762 IU/l	CRE	0.2 mg/dl
Hct	26.6 %	AST	31 IU/l	Na	135 mEq/l
MCV	91.7 fl	ALT	15 IU/l	K	4.7 mEq/l
MCH	31.7 pg	LD	218 IU/l	Cl	111 mEq/l
MCHC	34.6 %	γ-GTP	201 IU/l	CRP	0 mg/dl
PLT	53.2 x10 ⁴ /μl	ChE	194 IU/l		
		T-Bil	6.8 mg/dl	NH ₃	151 μg/dl
		D-BIL	1.3 mg/dl	TBA	139.6 μmol/l
		CK	68 IU/l		

【表 1】血液検査結果(生後 23 日)

また血漿アミノ酸分析検査で、シトルリン 242.5 nmol/ml, アルギニン 148.5 nmol/ml, トレオニン 605.8 nmol/ml, メチオニン 268.7 nmol/ml, チロシン 181.8 mmol/ml など多種のアミノ酸で増加を認めた。鹿児島大学に *SLC 25A13* 遺伝子解析を依頼し、851del4 と IVS 13 +1 G>A の compound heterozygote であることが判明したためシトルリン欠損症と診断した。遺伝子検査で確定診断となったため肝生検は施行しなかった。

シトルリン欠損症が疑われた段階(生後 23 日)から、ミルクを通常のミルクから中鎖脂肪酸(MCT)ミルクに変更したところ、哺乳力と体重増加の改善が得られた(図 1)。生後 6 ヶ月時に上記の血液検査所見が正常化していることを



【図 1】体重の増加の様子

MCT ミルクの開始を機に体重増加の改善がみられる。発達の経過は良好。

確認し、糖質の制限はせずに離乳食を開始した。体重は 8-9 カ月頃までに -1 SD 程度に増加し、以降は成長曲線に沿って増加している。一方、身長は MCT ミルクや離乳食開始後も、急激な改善は認めなかったが徐々に増加し、1-2 歳時には -3 SD 程度だったが、3 歳 9 カ月になって -2.0 SD まで改善がみられた。経過の中で血液検査上は特に増悪傾向を認めていない。

発達遅滞を指摘される例も稀にあるが、本症例では 3 ヶ月に定額、6 ヶ月に寝返り、9 ヶ月につかまり立ち、と正常な経過をたどっている。以降の発達においても、精神運動発達遅滞や広汎性発達障害を疑うような徴候は認めていない。

特徴とされる食嗜好の経過は典型的であり、離乳食開始後はうどん・米・果物が好物で炭水化物の摂取もしていたが、徐々に嗜好が肉や魚に移行した。2 歳時には、米は気が向いたら少し食べる程度で甘いものはあまり食べず、ラー油などの辛いものを好む傾向がみられた。3 歳時も肉・魚・チーズを主に食べ、生姜を好み、米は欲しがらるものあまり食べなかった。保育園に行くようになり給食は残さず食べてきたり、一口程度だが弟が食べるチョコレートが欲しがって食べたりと糖質の摂取量は増えている印象だが、兄弟と比べると糖質摂取量は明らかに少な

い様子である。

考 察

1999年小林らによって、尿素サイクル活性が肝臓特異的に低下し、高アンモニア血症を伴う精神神経症状・肝胆膵系症状をきたす疾患である、成人発症Ⅱ型シトルリン血症(CTLN 2)の責任遺伝子 *SLC25A13* が発見され、その産物である肝型アスパラギン酸・グルタミン酸輸送体はシトリンと名付けられた¹⁾。さらに変異同定と遺伝子診断法の確立により、特発性新生児肝炎や遷延性黄疸症例の中に CTLN 2 と同じ *SLC25A13* の変異を見出し、これら新生児期の病態を新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)と名付けた。これにより、新生児期に NICCD を発症し、その後見かけ上健康な代償期を経て成人期に重篤な CTLN 2 を発症する、というシトリン欠損症という新規疾患概念が樹立された²⁻³⁾。

NICCD の多くは病名が示すように、新生児期から乳児期に肝内胆汁うっ滞による遷延性黄疸を呈する。症状及び検査所見は、遷延性黄疸・脂肪肝・多種アミノ酸血症・新生児マススクリーニング異常・肝胆道系酵素異常・低蛋白血症・体重増加不良・凝固能低下・低血糖など非常に多彩である。これらの症状は一過性で、生後4ヶ月から6ヶ月頃に改善する。その後、見かけ上健康な時期を過ごすと考えられているが、全く症状が出現しないかは不明であり、成人期に CTLN 2 と診断された症例では、既往歴にてんかん・うつ病・統合失調症・膵炎・高脂血症などがある症例も少なくない。また CTLN 2 で肝移植を施行された症例のうち 30-50%で不定愁訴を含めた多彩な症状を4-5歳から認めていたという報告がある⁴⁾。一方で、CTLN 2 症例の多くは、幼少時より大豆・ピーナツ・バター・卵・チーズ・牛乳・魚肉類などタンパク質・脂質を好み、米飯や甘いものなどの糖質類を嫌う食癖があることは多くから知られていたが、

NICCD 発症後にも同様の食嗜好があることがわかってきた。CTLN 2 症例では、肝移植後に症状の改善に加えてこうした食嗜好も消失すると報告されており⁴⁾、ひとつの蛋白(citrin)の欠損・補充で食嗜好が変化することは興味深い知見である。また CTLN 2 未発症の変異ホモ接合体(13歳)が検査のため入院し、1日半病院食を食べただけで血中アンモニア・シトルリンが上昇し、自分の好きな食事に切り替えると改善した報告がある⁵⁾。これらの食嗜好は自身の代謝能力にあわせたエネルギー摂取体制であり、食生活改善の強要や学校給食の完食の強制などは発症の危険につながると考えられる。救急の場面では、CTLN 2 症例でみられる高アンモニア血症に対する治療では、一般的に高カロリー輸液を行い、低蛋白食を摂取するが、これらは細胞質の NADH 上昇を招き致命的な症状の悪化を引き起こす。脳浮腫などに使用するグリセオールも同様である。このため、適切な食事指導や救急治療のためにも、発症前診断や早期診断が重要といえる。

本症例はマススクリーニングを契機に診断に至っている。マススクリーニングは、知らずに放置すると障害が起こるような先天性疾患を発症前に見つけて障害を予防・軽減するための事業である。これまでのマススクリーニングでは、フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成の6疾患を対象として行われてきたが、近年対象疾患の拡大がトピックとなっている。当院では以前から NICU 入室時にはマススクリーニングに加えてタンデムマス法を行ってきた⁶⁾。これはアシルカルニチン類とアミノ酸を高感度で一斉分析できるため、尿素回路異常症・有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症など約25種の疾患をスクリーニングでき、マススクリーニングより偽陽性・偽陰性が少ない⁷⁾。シトリン欠損症もそのひとつである。本症例でも、ガラクトース陽性を指摘され検査を開始していたが、タンデ

ムマス法のおかげでより早期に診断に至ることができた。このような先天性代謝疾患では、日常では無症状でも感染などを機に急性の経過をたどることが少なくなく、投与薬剤による急性増悪を起こす可能性もある。タンデムマス法は2011年に厚生労働省課長通達が出され全国自治体に広がりつつあるが、今後さらなる拡大に期待したい。

遺伝子解析をしていただきました鹿児島大学の小林圭子先生、ガラクトースの分析をしていただきました大阪市立大学小児科の岡野善行先生、タンデムマスを行っていただきました福井大学小児科の重松陽介先生に深謝いたします。

なお本稿の要旨は、第156回日本小児科学会和歌山地方会（2010年2月）で発表した。

引用文献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 159-163
- 2) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 2001 ; 38 : 735-740
- 3) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001 ; 108 : 87-90
- 4) 小林圭子, 佐伯武頼. シトリン欠損症の分子病態生化学. *生化学* 2004 ; 76 : 1543-1559
- 5) 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 他. シトリン欠損症. *日小誌* 2006 ; 110 : 1047-1059
- 6) 重松陽介, 平野聡子, 畑郁江, 他. タンデム質量分析計を用いた新生児代謝異常マス・スクリーニング-スクリーニング地域拡大と患者検体分析による知見の蓄積. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2001 ; 11 : 57-67
- 7) 山口清次. タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 2012 ; 53 : 1101-1110

Key words ; citrin deficiency, tandem mass spectrometry method, genetic analysis,
newborn screening program, NICCD

A case of citrine deficiency that led to a diagnosis with newborn baby mass screening

Daisuke Fukao, M.D., Norihito Iba, M.D., Toshie Takahashi, M.D.,
Takayuki Nukada, M.D., Kei Komiya, M.D., Michiko Nakaji, M.D., Mihoko Inoue, M.D.,
Shigeto Hara, M.D., Mitsukazu Mamada, M.D., Keigo Hamahata, M.D.,
Akira Yoshida, M.D., Toru Momoi, M.D.

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Citrin is a mitochondrial aspartate-glutamate carrier protein, and lack of it causes multiple metabolic abnormalities. The clinical feature of citrin deficiency usually disappear within a year although some subjects develop symptoms in adult. Patients with citrin deficiency likes fat, but dislike carbohydrate diet.

The patient was a girl born at 35 weeks and 3 days' gestation, birth weight was 1,824 g. She had poor feeding and failure to thrive. She was pointed out hypergalactnemia by Guthrie law and hypercitrullinemia by tandem mass spectrometry method and diagnosed as citrin deficiency by genetic analysis. Symptoms resolved after the change to a medium-chain triglyceride-enriched formula.

Improving the quality of life, early diagnosis and nutritional control is very important. Expansion of the newborn screening program using tandem mass spectrometry method can be expected to identify this disease.

