

## &lt;症例報告&gt;

## ガラクトース高値を認め、蛋白質加水分解MCT乳を使用したシトルリン欠損症

宮崎大学医学部 発達泌尿生殖医学講座 小児科学分野<sup>1)</sup>宮崎大学医学部 看護学科 生活・基盤看護科学講座<sup>2)</sup>宮崎県健康づくり協会<sup>3)</sup>明利聡瑠<sup>1)</sup>、松山美静代<sup>1)</sup>、澤田浩武<sup>2)</sup>、神田一夫<sup>3)</sup>、盛武 浩<sup>1)</sup>

## 【要約】

シトルリン欠損症は*SLC25A13*遺伝子異常により肝細胞内の代謝異常を引き起こす常染色体潜性遺伝疾患である。乳児期には新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) を呈し、肝機能障害、高アンモニア血症、高ガラクトース (Gal) 血症などの症状を認める。本症例はGal上昇を伴うNICCDを呈したが、新生児マススクリーニングでのGal値は、初回は軽度上昇、再検で正常、生後2か月時に著明高値と推移した。生後早期からGalが除去され中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) が添加された蛋白質加水分解MCT乳 (森永ML-3) を開始し、生後3か月で総胆汁酸や胆道系酵素は低下し、6か月で胆汁うっ滞は改善した。特殊ミルクは1歳半で終了したが、その後も成長発達は良好である。Galは哺乳量の増加やエネルギー需要の増大により後から上昇してくる可能性があり、NICCD期はGalを継続的に確認する必要がある。また、適応・代償期におけるMCTの補充や炭水化物摂取量の管理は成人発症II型シトルリン血症の予防に重要である。

## 【はじめに】

シトルリン欠損症 (OMIM 605814) は肝臓のミトコンドリア内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るシトルリンの機能低下により、細胞質内にNADHが過剰に蓄積して様々な代謝障害を生じる疾患である。新生児期から乳児期にはNICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) 期と呼ばれる肝内胆汁うっ滞症を呈する。新生児マススクリーニング (NBS) の二次対象疾患であり、シトルリン (Cit) 高値やガラクトース (Gal) 高値を契機に診断されることがある。NICCD期の後、見かけ上健康な適応・代償期を経て、一部に思春期以降で成人発症II型シトルリン血症 (adult-onset citrullinemia type 2: CTLN2) となり、肝不全や急性脳症を呈する例もある。また近年は、適応・代償期でも「シトルリン欠損による体重増加不良と脂質異常 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)」と呼ばれる病態がみられる<sup>1)</sup>。NICCD期のエネルギー供給および将来の

FTTDCDやCTLN2の予防として中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) の有用性がガイドラインにも記載されている<sup>2)</sup>。今回、高シトルリン血症と高Gal血症を指摘され、NICCD期にGalが除去されMCTが添加された蛋白質加水分解MCT乳 (森永ML-3) を使用して良好な経過をたどったシトルリン欠損症を経験したので報告する。

## 【症例】

症例: 2歳9か月女児

周産期歴: 在胎40週5日、頭位経膈分娩で出生。出生体重2,434 g (0.9パーセントイル、-2.37 SD)。光線療法なし。

家族歴: 第2子、健常同胞1名。代謝疾患や突然死の家族歴なし。

現病歴: 日齢4に実施された初回NBSでCit 20.0 nmol/mL (cut off < 85.0)、Gal 4.2 mg/dL (cut off < 3.0) とGal軽度高値であったため日齢33に再検査を実施され、Cit 344.3 nmol/mL、Gal 2.4 mg/dLとGalはcut off未満となったもののCitが著明に上昇していた。シトルリン欠損症の疑いで当

院受診予定であったが、受診前に発熱し近医小児科へ入院となった。入院時の血液検査で胆汁うっ滞性の肝機能障害と高アンモニア血症を認め、超音波検査で胆道閉鎖症は否定的であり、シトリン欠損症の疑いとしてL-カルニチンとMCTオイルの補充が開始された。前医退院後、日齢55に当院受診した。

経過：当院初診時の検査で肝機能障害や高アンモニア血症は改善傾向であったが、総胆汁酸高値、胆道系酵素の上昇、低亜鉛血症等を認めた(表1)。前医からの治療に加えて脂溶性ビタミン、利胆薬、亜鉛製剤の補充を開始した。同日提出した検体でGal 62.0 mg/dLに上昇していたため、母乳とMCTオイルを中止し、Galが除去されMCTが添加された蛋白質加水分解MCT乳(森永ML-3)

に変更した。眼科診察で白内障は認めなかった。両親の同意を得たうえで遺伝子検査を実施し、SLC25A13遺伝子に既報の病的variantが2つ同定され(c.1801G>T/c.1177+1G>A)、臨床症状と合わせて複合ヘテロ接合性のシトリン欠損症と診断した。生後3か月頃から総胆汁酸や胆道系酵素は低下傾向となり、6か月時に胆汁うっ滞症状は改善し、利胆薬や脂溶性ビタミン、L-カルニチンの補充を終了した(図1、表2)。同時期から離乳食を開始したが、Galの上昇や血漿アミノ酸分析でCitの上昇を認めず、1歳6か月時にML-3も終了とした。ML-3終了後はMCTオイルを再開し、15～20 mL/日を食事毎に1日2～3回に分けて使用している。本児は白米やパンを嫌がることなく摂取し、炭水化物を嫌うシトリン欠損症の

表1. 当院初診時血液検査所見

WBC	10,300 / $\mu$ L	Glu	93 mg/dL	PIVKA-II	29 mAU/mL
Neut	36.8 %	TG	116 mg/dL	iPTH	12 pg/mL
Lymph	56.2 %	T-Chol	155 mg/dL	25OHビタミンD	4.3 ng/mL
RBC	318万 / $\mu$ L	T-bil	5.3 mg/dL		
Hb	9.3 g/dL	D-bil	2.9 mg/dL	PT INR	1.36
Hct	28.7 %	総胆汁酸	286 $\mu$ mol/L	APTT	37.7 秒
Plt	67.2万 / $\mu$ L	AST	52 U/L		
		ALT	20 U/L	血漿アミノ酸分析	
TP	4.29 g/dL	LDH	379 U/L	シトルリン	259.8 nmol/L
Alb	2.76 g/dL	ALP*	1,494 U/L	スレオニン	573.8 nmol/L
BUN	8.9 mg/dL	$\gamma$ GTP	275 U/L	メチオニン	93.2 nmol/L
Cre	0.12 mg/dL	ChE	191 U/L	チロシン	102.5 nmol/L
UA	2.2 mg/dL	NH3	98 $\mu$ g/dL	フェニルアラニン	91.9 nmol/L
Na	136 mmol/L	LAP	151 U/L	セリン	287.0 nmol/L
K	5.4 mmol/L	CK	78 U/L		
Cl	107 mmol/L	亜鉛	40.6 $\mu$ g/dL		
Ca	9.8 mg/dL	Fe	100 $\mu$ g/dL		
IP	6.8 mg/dL	フェリチン	734.4 ng/mL		※IFCC法

表2. 血漿アミノ酸とGalの推移

	初回採血時	3か月時	6か月時	1歳0か月時	1歳6か月時	2歳0か月時	2歳9か月時	基準値
シトルリン	259.8	141.5	37.5	29.2	27.8	26.0	29.9	17.1-42.6
スレオニン	573.8	255.1	119.0	174.1	129.9	133.1	81.8	66.5-188.9
メチオニン	93.2	42.3	25.0	34.0	22.2	30.9	20.9	18.9-40.5
チロシン	102.5	47.9	56.3	72.2	66.1	78.9	76.0	40.4-90.3
フェニルアラニン	91.9	47.8	44.8	75.5	51.5	62.2	67.9	42.6-75.7
セリン	287.0	132.4	83.2	96.6	103.7	118.9	87.8	72.4-164.5
Gal	62.0	0.8	0.2		0.1		0.2	< 3.0
Gal-1-P	0.0	2.0	0.0		0.0		0.0	< 15.0

単位：血漿アミノ酸 nmol/L、Gal・Gal-1-P mg/dL

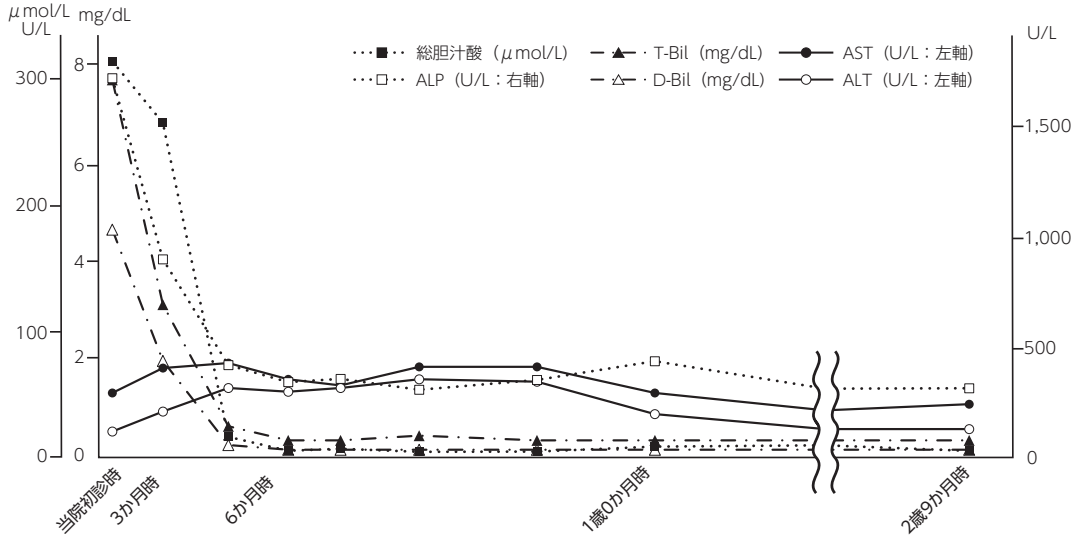


図1. 検査値の推移

典型的な食習慣とは異なっているが、多量に摂取することはなく、また甘いジュースやお菓子は好まないため、今のところ炭水化物摂取の制限は行わずに経過観察している。2歳9か月時の身長 90.3 cm (+0.01 SD)、体重 12.9 kg (+0.21 SD) と成長障害を認めず、発達も良好で経過している。

【考察】

シトリン欠損症は東アジアや東南アジアに多く見られる常染色体潜性遺伝性疾患であり、原因遺伝子の *SLC25A13* がコードするシトリンの機能低下によって様々な代謝経路に障害を生じる<sup>3)</sup>。新生児期から乳児期に起こる NICCD では胆汁うっ滞、肝機能障害、低蛋白血症、凝固機能障害、低血糖、高アンモニア血症、脂肪肝などの症状を示す<sup>4)</sup>。本症例でも認めた低亜鉛血症もシトリン欠損症で多く見られる所見であり、特に著明な発育不良を示す症例で亜鉛欠乏を認める場合には亜鉛の補充が推奨される<sup>1)</sup>。NICCD の症状は生後6か月以降に自然に改善するとされているが<sup>5)</sup>、これは生後半期間がもっとも急速な成長が認められる時期であり、エネルギー需要が増加し、脂肪合成が亢進するためと考えられている。生後6か月以降で成長率が鈍化してくると症状は軽快してくる<sup>6)</sup>。本症例では生後3か月頃から総胆汁酸や

肝酵素が低下傾向となり、生後6か月頃には胆汁うっ滞が改善して内服を終了することができた。早期から MCT 補充を開始していたことが NICCD の早期改善に寄与した可能性がある。

シトリン欠損症では Gal 高値となることも多く、高 Gal 血症の鑑別としてもシトリン欠損症が挙げられている<sup>2)</sup>。Gal 代謝酵素である UDP-Gal-4-エピメラーゼは NAD<sup>+</sup> を補因子として NADH を産生するが、シトリン欠損症では細胞質内の NADH/NAD<sup>+</sup> 濃度が上昇しているためその反応が阻害され、Gal が上昇すると考えられる<sup>7)</sup>。Gal 高値で白内障を起こした症例も報告されており<sup>7)</sup>、本症例で用いた森永 ML-3 のような Gal 除去ミルクによる治療が重要となる。本症例では生後1か月で上昇していなかった Gal が、生後2か月時に著明に上昇していた。哺乳量が増えて Gal の摂取量が増えたことや、前述のようにエネルギー需要が増す時期であったことが原因と考えられる。初回の検査で Gal 正常であっても、特に NICCD 期は継続して Gal を測定し、Gal 上昇が無いことを確認する必要がある。NICCD 期を過ぎた後に乳糖除去を解除したが、その後は Gal 上昇を認めていない。

本症例では診断確定する前の早期から MCT 補充を行った。MCT は胆汁酸によるミセル化を介さず吸収されるため、胆汁うっ滞があっても腸

からの吸収が良好で、肝細胞にエネルギーとアセチル-CoAを効率よく供給することができる<sup>8)</sup>。肝細胞へのエネルギー供給は糖新生と脂肪生合成を促進し、この脂肪生合成がヒトの肝臓におけるもう1つのNADHシャトルであるリンゴ酸-クエン酸シャトルを介して細胞質内のNAD<sup>+</sup>/NADH比を改善させる。それにより肝臓での炭水化物の取り込み促進や、 $\alpha$ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR $\alpha$ ) を介した $\beta$ 酸化の活性化が起こり、脂肪肝の改善をもたらす<sup>6,9)</sup>。NICCD期のMCT補充は胆汁うっ滞、高シトルリン血症、全身状態を1週間以内に改善させるとも言われている<sup>8)</sup>。NICCD期の後もMCT補充を継続することでFTTDCDを予防し<sup>8)</sup>、CTLN2における高アンモニア血症や高シトルリン血症を緩和させることが報告されている<sup>10)</sup>。肝臓は1日に必要なカロリーの20%を消費するとされており、この20%に相当するエネルギー量を食事と一緒に1日3回に分けてMCTで摂取することが推奨されている<sup>9)</sup>。本症例はMCT添加ミルクである森永ML-3を終了した後もMCTオイルを15~20 mL/日で再開して継続しており、脂質異常症や成長障害なく経過している。

シトルリン欠損症では約80%の症例で炭水化物を嫌い、タンパク質、脂肪を好む特徴的な食習慣がみられると言われているが、症例ごとに差違があり、MCT投与により炭水化物の摂取量が増える場合もある<sup>6)</sup>。炭水化物を嫌う特徴的な食習慣を矯正することは、高アンモニア血症や精神神経症状を誘発する危険性が高いため避けるべきとされているが<sup>8)</sup>、本症例のように炭水化物を好んで摂取する場合にどこまで制限した方が良いかは明確に記されていない。炭水化物を制限することによる低血糖のリスクもあるが、7~10歳の小児では1回5 mL、1日2回のMCTオイルが低血糖の発症を抑制すると言われている<sup>10)</sup>。炭水化物の多い食事はCTLN2を悪化させることが報告されており<sup>9)</sup>、本症例の炭水化物摂取量は推奨されている食事エネルギー比 (タンパク質:脂質:炭水化物=15~25:40~50:30~40% kcal<sup>8)</sup>) 内で推移しているが、今後摂取量が増加してくる際には炭水化物制限の開始を検討している。

## 【文献】

- 1) Saheki T, et al.: Citrin Deficiency. Gene Reviews<sup>®</sup> [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1181/>, (参照 2024. 11. 29)
- 2) 日本先天代謝異常学会編: 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2019. 診断と治療社. 57-66, 2019
- 3) Saheki T, et al.: AGC2 (Citrin) Deficiency-From Recognition of the Disease till Construction of Therapeutic Procedures. Biomolecules.10. 1100, 2020
- 4) Kido J, et al.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. J Inherit Metab Dis. 45. 431-444, 2022
- 5) Numakura C, et al.: Growth impairment in individuals with citrin deficiency. J Inherit Metab Dis. 42. 501-508, 2019
- 6) 沼倉周彦: 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常症 シトルリン欠損症. 小児内科. 54 (増刊). 66-71, 2022
- 7) Hayasaka 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
- 8) Komatsu M, et al.: Citrin deficiency: clinical and nutritional features. Nutrients.15.2284,2023
- 9) Hayasaka K.: Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. J Inherit Metab Dis. 44. 110-117, 2021
- 10) Okano Y, et al.: Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. Mol Genet Metab. 127. 175-183, 2019