

## 成人型シトルリン血症の治療 —低炭水化物食と経口ピルビン酸投与の有効性

矢崎 正英<sup>1)</sup> 池田 修一<sup>1)</sup> 小林 圭子<sup>2)</sup> 佐伯 武頼<sup>3)</sup>

(臨床神経 2010;50:844-847)

**Key words** : 成人型シトルリン血症, 低炭水化物制限食, ピルビン酸ナトリウム, アルギニノコハク酸合成酵素, シトルリン

### はじめに

シトルリン血症は、尿素回路の律速酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) の異常により、高シトルリン血症・高アンモニア血症をきたす疾患である。シトルリン血症は、ASS 酵素異常により 3 型に分類され、ASS 遺伝子の異常に起因する新生児・小児期発症の古典型シトルリン血症 (I 型・III 型シトルリン血症, CTLN1) と成人型シトルリン血症 (II 型シトルリン血症, CTLN2) に分けられている<sup>1)</sup>。

CTLN2 は、ASS の肝細胞における低下 (ASS 蛋白の量的低下) により高アンモニア血症・高シトルリン血症をきたす常染色体劣性遺伝性疾患で、1999 年に本疾患が *SLC25A13* 遺伝子異常によるシトルリンの欠損に起因することが明らかにされた<sup>2)3)</sup>。従来、本疾患はまれな疾患と考えられていたが、遺伝子異常をホモ接合体で有する頻度が 1/20,000 以上と推定されており、決してまれな疾患ではないことを示している<sup>1)</sup>。本疾患には肝移植療法が奏功することが報告され、これまでに多くの患者が救命されている<sup>4)</sup>。しかしながら、移植医療はドナー不足の問題などで、全員が平等に治療を受けることができず、現在食事療法ふくめた肝移植以外の治療法の確立が急務とされている。

今回、CTLN2 の治療について自験例での結果を基に、主に肝移植療法、食事療法、ピルビン酸ナトリウム療法について報告する。

### シトルリン欠損症の病因と病態

シトルリンは、ミトコンドリア内膜において aspartate/glutamate carrier (AGC) として機能し、ミトコンドリア内のアスパラギン酸を細胞質内のグルタミン酸との交換で細胞質へ輸送する<sup>5)</sup>。尿素回路における ASS の機能は、細胞質においてシトルリンとアスパラギン酸を基質としてアルギニノコハク酸

を合成することにより、シトルリンは ASS の基質 (アスパラギン酸) の供給源として重要な役割を果たしている。またシトルリンは、リンゴ酸アスパラギン酸シャトル (MAS : malate aspartate shuttle) の一員として、糖代謝によって生じた細胞質内の NADH 還元当量をミトコンドリア内へ輸送する役割を担っている。このため、シトルリン欠損患者では、糖分の過剰摂取やアルコールなどの摂取によって、細胞質内の NADH 上昇をきたし、尿素回路不全や、エネルギー産生障害、乳酸からの糖新生障害をきたす<sup>1)</sup>。また蓄積した細胞質 NADH を代償的に処理するため、リンゴ酸クエン酸シャトルが活性化され、この系は本来脂肪酸合成に働くため、脂肪肝が誘発されるものと考えられている。患者の糖質嫌い、高タンパク・高脂質食を好んで食べるという特異な嗜好は、このような病態を回避するために備わったものと推測される。

### 患者と臨床像

当院で経験した 26 名の CTLN2 患者の臨床像、治療について検討した (Table 1)。診断は、高アンモニア血症をともなう中枢神経症状 (肝性脳症) の存在と、血漿シトルリン値上昇に加えて、肝組織中の ASS 活性の低下の確認、あるいは *SLC25A13* 遺伝子解析にておこなった。

患者の内訳は、男性 17 名・女性 9 名で、発症年齢は  $37.4 \pm 13.6$  歳 (12~65 歳) であった。初発症状は、意識障害が 23 名と最多で、ほかに抑うつ症状、てんかん発作、幻覚などの精神症状での発症者が存在した。平均の body mass index は  $18.5 \pm 2.6$  と痩せた患者が多かった。ほぼ全例に、ピーナッツや大豆、肉や魚類、乳製品などの高タンパク・高脂質食を好み、糖質や飲酒を嫌う傾向がみとめられ、全例に軽度から高度の脂肪肝をみとめた。また 7 名 (27%) の患者で脾炎の罹患歴を有し、2 名 (8%) で肝臓を併発した。

26 名中、5 名が脳症の悪化により死亡 (2 名が脳浮腫に対してグリセロールを使用<sup>5)</sup>)、1 名が肝臓の全身転移で死亡して

<sup>1)</sup> 信州大脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 [〒390-8621 松本市旭 3-1-1]

<sup>2)</sup> 鹿児島大大学院分子病態生化学

<sup>3)</sup> 徳島文理大健康科学研究所

(受付日: 2010 年 5 月 21 日)

Table 1 Clinical data of 26 CTLN2 patients.

Sex	Onset	* Mutation	Onset symptoms	BMI	food fondness	Alcohol	Pancreatitis	Hepatoma	Fatty liver	Liver transplant	Arginine	Low-carbohydrate diet	Na-Pyr	prognosis (yrs after LT)
M	24	I/I	consciousness disturbance	18.4	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (15)
M	44	V/VI	consciousness disturbance	17.1	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (14)
F	23	I/II	consciousness disturbance	15.1	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (12)
F	12	I/II	depression	15.7	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (11)
F	17	I/II	epilepsy	23.6	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (11)
M	20	I/I	consciousness disturbance	18.8	+	-	+	-	+	+	-	-	-	alive (10)
F	51	I/II	consciousness disturbance	21.5	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (9)
M	32	IV/IV	consciousness disturbance	18	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (7)
F	40	IV/IV	consciousness disturbance	16.2	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (7)
M	47	I/II	consciousness disturbance	16.1	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (6)
M	35	I/XXXVII	consciousness disturbance	18.1	+	-	-	-	+	+	-	-	-	alive (5)
F	45	I/I	consciousness disturbance	20.3	+	-	-	-	+	+	-	+	-	alive (3)
M	24	unknown	consciousness disturbance	15.7	+	-	-	-	+	-	-	-	-	dead
M	29	unknown	consciousness disturbance	19.7	+	-	-	-	+	-	-	-	-	dead
M	25	I/II	consciousness disturbance	20.6	+	-	+	-	+	-	-	-	-	dead
F	39	II/II	consciousness disturbance	14.8	+	-	-	+	+	-	-	-	-	dead
M	25	II/XXII	hiccups	14.9	+	-	+	-	+	-	-	-	-	dead
M	50	II/II	consciousness disturbance	22	+	-	-	+	+	-	-	+	-	dead
M	42	V/V	consciousness disturbance	18.6	+	-	-	-	+	-	+	+	-	alive
M	65	IV/XVI	consciousness disturbance	17.7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	alive
M	51	I/V	consciousness disturbance	22.3	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
M	48	I/I	consciousness disturbance	16.6	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
M	52	I/II	consciousness disturbance	16	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
F	47	I/II	consciousness disturbance	21.3	+	-	+	-	+	-	-	+	+	alive
F	49	II/IV	consciousness disturbance	22.3	+	-	+	-	+	-	-	+	+	alive
M	35	II/XXIX	consciousness disturbance	22.3	+	-	-	-	+	-	+	+	+	alive
mean	37.4			18.5			27%	8%	100%					
SD	13.6			2.6										

\* SLC25A13 gene mutation number: Tabata et al. J Hum Genet 53:534-545,2008

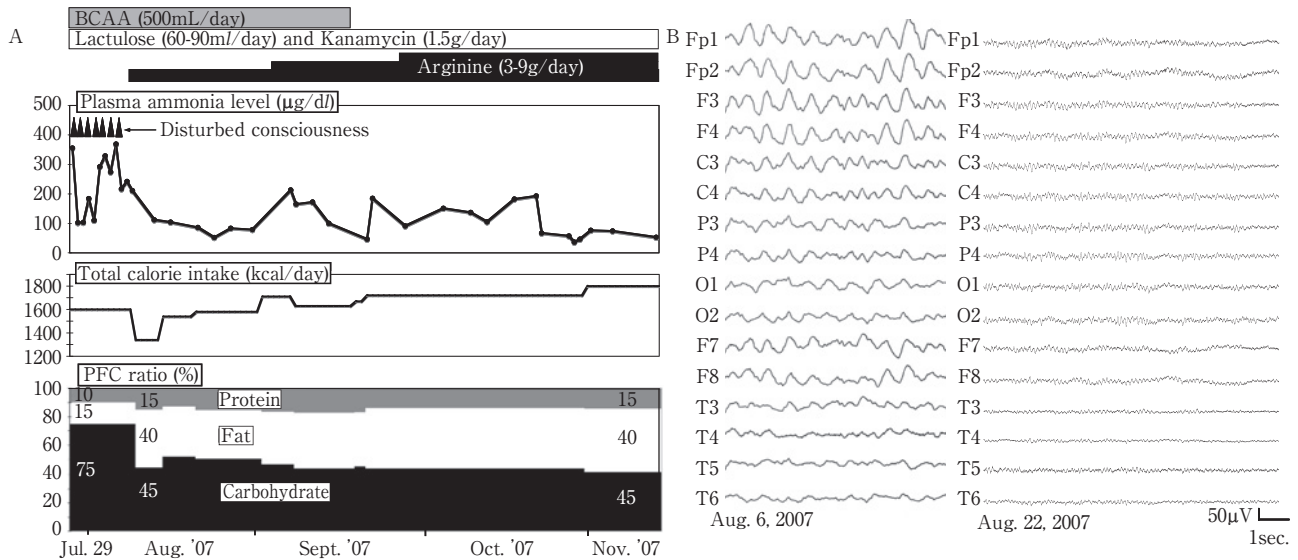


Fig. 1 炭水化物制限食が有効であった自験例<sup>8)</sup>.

(A) 自験例患者 (51 歳男性) の臨床経過, 血漿アンモニア値, 食事熱量, PFC 比の推移.

(B) 炭水化物制限食導入前後の経時的脳波所見.

当初, 病院肝臓食 (蛋白 40g 制限食) を食べていたが, 炭水化物制限食 (PFC 比で炭水化物を 45% に制限) を導入後, 脳症が治まり, アンモニアも低下した. また炭水化物制限食に変更後, 脳波所見も正常化した.

BCAA : 分岐鎖アミノ酸製剤

いる (全例肝移植未施行).

## 治療について

### 1) 肝移植療法

当院では, 1995 年から現在まで 12 名の患者に対し生体部分肝移植療法を施行してきた<sup>4)6)</sup>. 全例で術前みとめられた神経症状は術後消失し, 血漿アンモニア・アミノ酸異常, 脳波異常もすみやかに是正されている. また全例が, 術後社会復帰されており, 本症の再燃による脳症の再発はみとめていない.

### 2) 内科的治療

#### 食事療法 (低炭水化物食)

Saheki ら<sup>7)</sup>は, シトリン欠損患者の食事調査から, 蛋白・脂質・炭水化物の熱量比 (PFC 比) が  $19 \pm 2\% : 44 \pm 5\% : 37 \pm 7\%$  であり, 一般日本人の PFC 比 ( $14 \sim 15\% : 25 \sim 30\% : 54 \sim 58\%$ ) にくらべて, 明らかに炭水化物を嫌忌していることを報告している. 当科では, 以前は患者に対して食事中的蛋白を一日 40~50g に制限する肝臓食 (肝不全食) を適用していたが, この病院セット食は, 食事中的炭水化物含量がいちじるしく高く (PFC 比 10% : 15% : 75%), 病態を悪化させる可能性が考えられた. 実際に病院肝臓食で脳症を頻回におこしていた 51 歳男性患者に, 低炭水化物・高脂質食 (PFC 比 15% : 40% : 45%) としたところ, 血漿アンモニア値も低下し, 脳症のコントロールが良好となった患者を経験した (Fig. 1A)<sup>8)</sup>. この結果をふまえて現在は, 少なくとも PFC 比で, 炭水化物比を 40~50% 程度に制限する炭水化物制限食を推奨してい

る<sup>8)</sup>. 炭水化物を制限することによる熱量不足は, まずは高脂質とすることで補うようにして, 徐々に状態をみながら蛋白量を増やすようにしている.

これまで 10 名の患者に炭水化物を制限する食事を導入したが, 肝癌の転移で死亡した患者を除いては, 死亡患者は出ていない.

#### 経口ピルビン酸ナトリウム

最近, 肝細胞に蓄積した NADH を再酸化させる目的<sup>9)</sup>, ピルビン酸ナトリウムの有効性が着目されており, 実際にモデルマウスや 13 歳の小児患者での有効性も報告されている<sup>9)10)</sup>. しかしながら, 成人患者での有効性は明らかではない. 当科では, これまで 6 名の患者に対して, 信州大学医学部倫理委員会の承認と, 患者と家族への十分な説明と同意取得後に, ピルビン酸ナトリウム 4~9g/日の投与をおこない, その有効性について検討中である. 最長で 3 年半投与を継続しているが, 6 名中 5 名で, 明らかに脳症発作の頻度が減少・消失し, 内服治療でも長期コントロールが可能であることが示唆された.

## まとめ

病因・病態が明らかになるにつれ, 炭水化物制限による食事療法, あるいはピルビン酸ナトリウム療法などのシトリン欠損病態に則した治療法が確立されつつある. 今後, 多くの患者が肝移植療法を回避できるように, これらの治療法の有効性・安全性など検討していきたいと考えている.

## 文 献

- 1) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47:333-341.
- 2) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutation in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 1999;22:159-163.
- 3) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca<sup>2+</sup>-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001;20:5060-5069.
- 4) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al. type II (adult onset) citrullinemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:663-670.
- 5) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 2005;44:188-195.
- 6) Yazaki M, Ikeda S, Takei Y, et al. Complete neurological recovery of an adult patient with type II citrullinemia after living related partial liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1679-1684.
- 7) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inher Metab Dis* 2008;31:386-394.
- 8) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med* 2010;49:243-247.
- 9) Moriyama M, Li MX, Kobayashi K, et al. Pyruvate ameliorates the defect in ureogenesis from ammonia in citrin-deficient mice. *J Hepatol* 2006;44:930-938.
- 10) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inher Metab Dis* 2008 (Epub ahead of print).

## Abstract

**Therapeutic approaches for patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2): effectiveness of treatment with low-carbohydrate diet and sodium pyruvate**

Masahide Yazaki, M.D.<sup>1)</sup>, Shu-ichi Ikeda, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Kobayashi, Ph.D.<sup>2)</sup> and Takeyori Saheki, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Molecular Metabolism and Biochemical Genetics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences

<sup>3)</sup>Institute for Health Sciences, Tokushima Bunri University

Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) is an autosomal recessive disease characterized by highly elevated plasma levels of citrulline and ammonia due to the urea cycle dysfunction associated with citrin deficiency. Patients with CTLN2 show various neurological symptoms with hyperammonemia closely resembling those of hepatic encephalopathy. Since 1990, 26 CTLN2 patients (17 males and 9 females) have been admitted and treated at Shinshu University Hospital. Twelve of the 26 patients received living related partial liver transplantation (LRLT). After LRLT, neurological symptoms soon disappeared, and all patients returned to their previous social lives. Among the 14 patients that did not undergo LRLT, 6 died of intractable encephalopathy or the development of hepatic cancer, but 8 patients have had relatively good clinical courses (follow-up range 0.5-8 years) with oral intake of L-arginine and low-carbohydrate and relatively protein-rich diet. Six patients have been also given sodium pyruvate and the frequency of attacks of encephalopathy markedly decreased in 5 of 6 patients. Our observations indicated that liver transplantation is a very promising type of therapy but that other therapeutic approaches, including low-carbohydrate diet and pyruvate, are being established.

(Clin Neurol 2010;50:844-847)

**Key words:** adult-onset type II citrullinemia, low carbohydrate diet, Sodium pyruvate, argininosuccinate synthetase, citrin