

海外旅行を契機に発症した成人発症Ⅱ型シトルリン血症の1例

山崎 正禎^{1)*} 島田 拓弥¹⁾ 濱岡 志麻²⁾
 柴田 益成¹⁾ 内藤 寛¹⁾

要旨：症例は43歳の男性である。弟に痙攣重積で死亡の家族歴あり。3日間の海外旅行から帰った翌日から異常行動、意識障害が出現し、当科に入院した。高アンモニア血症と脳波で前頭部優位の左右差のない徐波の群発をみとめ、肝性脳症と考えた。分枝鎖アミノ酸製剤の輸液で症状は一時改善した。アミノ酸分析で血漿シトルリン高値をみとめ、遺伝子解析により成人発症Ⅱ型シトルリン血症と確定診断した。食事療法と薬物療法で良好な状態を維持できるようになったが、増悪するばあいは唯一の根治療法である肝移植をおこなう予定である。本例は無意識に毎日摂取していたナッツを海外旅行で食べなかったことが発症の契機になった可能性がある。

(臨床神経 2014;54:747-750)

Key words：成人発症Ⅱ型シトルリン血症、シトルリン欠損症、シトルリン、高アンモニア血症、特異な嗜好

はじめに

成人発症Ⅱ型シトルリン血症(adult-onset type II citrullinemia; CTLN2)は、ミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体であるシトルリンの欠損により、細胞質へのアスパラギン酸の供給、ミトコンドリアへのNADHの供給、糖新生に障害をきたす遺伝性疾患である。本症は新生児・乳児期に肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; NICCD)、幼児・青年期にはみかけ上健康ながら食癖異常を呈し、成人期にその代償機構の破綻により一部が発症する。今回われわれは、海外旅行による食習慣の変化が、発症に関与したと思われるCTLN2患者を経験したので報告する。

症 例

患者：43歳、男性

主訴：異常行動、意識障害

既往歴：幼少時に腸重積、脂質異常症。

家族歴：母は腎不全で透析歴があり、心筋梗塞のため50歳代で死亡した。姉は生後10ヵ月で死亡したが詳細は不明である。弟は29歳時に原因不明の痙攣重積のため発症1ヵ月後に死亡した。近親婚はなかった。

生活歴：喫煙歴なし。酒類は飲めない。ナッツ、チーズ、肉を好み、とくにピーナッツを毎日夜食として食べる。米や甘い菓子は好まない。アレルギーはなし。

現病歴：2012年7月中旬から3日間の韓国旅行に行ったが、焼肉はそれほど食べなかった。日頃夜食としているナッツ類は持ち合わせておらず、旅行中は食べなかった。帰国翌日から気分不良となり、夕食を残して寝た。同日22時半頃におきだし、家人のいうことを聞かずに、意味不明の言葉を発しながら、自宅内をうろついたため、翌日に当科に入院した(Fig. 1)。

入院時所見：身長170 cm、体重53.5 kg、BMI 18.5。血圧130/79 mmHg、脈拍89/分・整。体温36.5°C。眼球結膜に黄染なし。胸腹部に異常なし。ボーッとした表情で開眼しているが視線は合わず、追視もしない。発語はつじつまが合わず、幻覚のためか病室にいない自分の子名を呼ぶ。指示動作は口頭、ジェスチャーともに不能で、四肢に麻痺はないが全介助の状態。髄膜刺激徴候はなし。

入院時検査所見：血液濃縮があり、脱水を示唆する所見であった。肝胆道系酵素の上昇はないが、アンモニアが125 µg/dlと高値(基準値12~66)であった。腎機能、電解質、甲状腺機能は正常であった。来院時のかろうじて簡単な会話が可能であったときの脳波で、前頭部優位に左右差のないδ帯域の高振幅徐波の群発をみとめた(Fig. 2A)。脳MRIに明らかな異常はなかった。腹部3D-CTアンギオグラフィーで肝臓や脾臓の形態異常はなく、門脈体循環シャントもなかった。

入院後経過(Fig. 1)：原因不明の肝性脳症と考え、分枝鎖アミノ酸輸液(モリヘパミン® 500 ml/日)、L-アルギニン、ラクツロースの経口投与を開始した。入院3日目に肝酵素上昇(AST 107 IU/l、ALT 127 IU/l)と高アンモニア血症の増悪(274 µg/dl)

*Corresponding author: 伊勢赤十字病院神経内科〔〒516-8512 三重県伊勢市船江1-471-2〕

¹⁾ 伊勢赤十字病院神経内科

²⁾ 伊勢赤十字病院肝臓内科

(受付日：2013年8月21日)

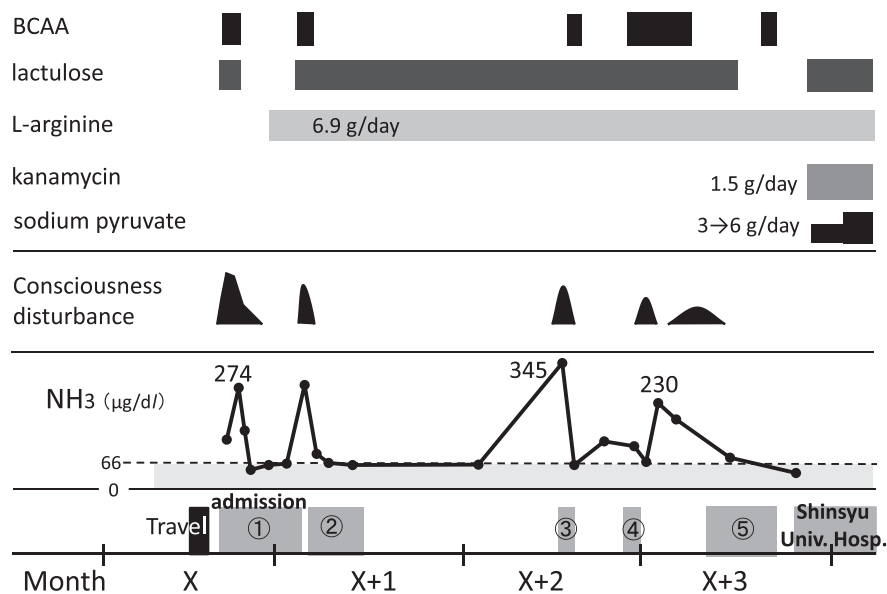


Fig. 1 Clinical course.

Consciousness disturbance fluctuated with hyperammonemia. Conventional therapy for chronic liver failure such as branched-chain amino acid (BCAA), lactulose, and L-arginine failed to remit the symptoms completely. The patient's condition has improved finally by the high protein, high fat, low carbohydrate diet, combined with kanamycin and sodium pyruvate.

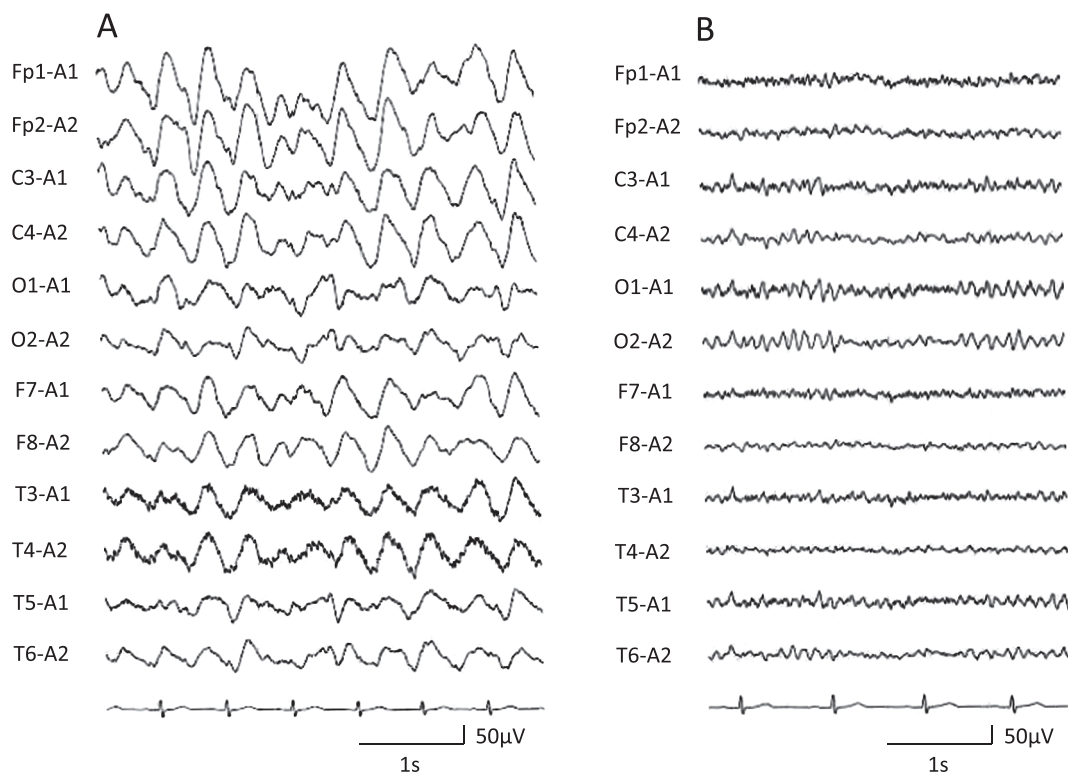


Fig. 2 Electroencephalogram (EEG).

A: EEG in arrival at the hospital showed high amplitude frontal dominant diffuse slow burst. B: EEG on the hospital day 5 showed improvement.

をみると、呼びかけに対する反応も悪化し、尿失禁の状態となった。入院 5 日目にアンモニア値は正常化し意識清明になり脳波も改善した (Fig. 2B)。血漿アミノ酸分析でシトルリン 546.9 nmol/ml (基準値 17.9~48.0)、アルギニン 254.5 nmol/ml (基準値 31.8~149.5) と異常高値をみると、痙攣重積の家族歴やナッツの嗜好歴などから CTLN2 を強くうたがった。

退院後も L-アルギニンの投与にもかかわらず、アンモニア値に概ね相関する意識障害、異常行動が出現し、入退院をくりかえした。同年 10 月に信州大学病院に入院し、遺伝子解析で *SLC25A13* 遺伝子の 1800 番目の塩基にアデニンの挿入 (1800_1801insA) を持つホモ接合体であり、シトルリン欠損症すなわち CTLN2 と確定診断された。同院で食事療法 (蛋白 60 g, 脂質 70 g, 炭水化物 180 g)、カナマイシン、ピルビン酸ナトリウムの経口投与が追加され持続的に改善した。内服でコントロール不良となったばあいは肝移植を検討する予定である。

考 察

CTLN2 は第 7 番染色体長腕に存在する *SLC25A13* 遺伝子がコードするシトルリン (citrin) の異常により発症する先天性代謝疾患¹⁾で、シトルリン欠損症の成人型である。本例でみられた *SLC25A13* 遺伝子の 1800_1801insA 変異は、Yasuda らの報告²⁾で CTLN2 の 103 例中 3 例と少数である。この 3 例とも *SLC25A13* 遺伝子の他の変異型アレルとのホモ接合体である²⁾のに対し、本例は同一の変異型アレルのホモ接合体で、さらにまれといえる。

遺伝形式は常染色体性劣性遺伝であり、29 歳で原因不明の痙攣重積のため死亡した弟もシトルリン欠損症であった可能性が高い。ほとんどが生後 1 年程度で改善する NICCD もまれに劇症型となるため、生後 10 ヶ月で死亡した姉も、黄疸や肝障害などの情報は無いが、シトルリン欠損症であった可能性がある。

日本人の変異 *SLC25A13* 遺伝子保因者 (ヘテロ接合体) の割合は 1/69、ホモ接合体保持者の割合は約 1/19,000 と推測されている³⁾。本邦の CTLN2 の発症率は 1/230,000⁴⁾~1/100,000⁵⁾であることから、本例のようなホモ接合体保持者が発症する確率は約 1~2 割といえる。発症率が低い原因として代償機構が想定されており、特異な嗜好はその一つである。CTLN2 では解糖系が十分働かないため肝細胞内の NADH を上昇させる糖質やアルコールを嫌う⁵⁾。そして、糖質以外のエネルギー源として豆、肉、乳製品などの高蛋白、高脂質食を好む。とくにアスパラギン酸を多く含む豆の摂取は、肝細胞質における尿素サイクルの一酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素の基質の供給に役立つと指摘されている⁶⁾。

CTLN2 では、一般的な肝性脳症の治療である低蛋白・高糖質食は高アンモニア血症を悪化させるため、食事は低糖質、高蛋白、高脂質食が基本となる。L-アルギニン、ピルビン酸ナトリウムなどの有効性が報告されているが、現時点では肝

移植のみが確立した根治療法である。

塩浜ら⁷⁾によると CTLN2 の発症誘因は、①ストレス (過労、旅行などで食生活が変化)、②肝機能低下、③飲酒、④薬物の 4 つに分類される。ほかに妊娠⁸⁾や出産⁹⁾を契機に発症した症例報告もある。本例では、日常摂取していたナッツを旅行中に食べなかったことが発症の誘因になった可能性がある。本例のように嗜好品の摂取量低下が発症の契機となった報告は、齲歯のため固い豆を摂取できなくなり発症した 72 歳男性例¹⁰⁾がある。

偏食の病歴聴取は重要であり、CTLN2 の可能性があるばあいは偏食を矯正しないように留意する必要がある。

本報告の要旨は、第 135 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：遺伝子解析による診断確定、および御治療いただいた信州大学神経内科 リウマチ・膠原病内科 矢崎正英先生、中川道隆先生、小川佑香先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 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.
- 2) Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, et al. Identification of two novel mutations in the *SLC25A13* gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2000;107:537-545.
- 3) Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2005;50:338-346.
- 4) Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 1991;39:228-229.
- 5) Kobayashi K, Shaheen N, Kumashiro R, et al. A search for the primary abnormality in adult onset type II citrullinemia. *Am J Hum Genet* 1993;53:1024-1030.
- 6) 矢崎正英. 成人型シトルリン血症. *神経内科* 2009;71:486-495.
- 7) 塩浜直弘, 杉田之宏, 今村夏音ら. アセトアミノフェン服用後に発症した II 型シトルリン血症の 1 例. *脳と神経* 1993; 45:865-870.
- 8) 北岡真由子, 榮田弘司, 鈴木美香ら. 高齢で発症した成人発症 II 型シトルリン血症の 1 例. *日消誌* 2013;110:432-440.
- 9) 中務日出輝, 杉山和歌葉, 中野裕子ら. 妊娠 38 週で発症した成人発症 II 型シトルリン血症の一例. *現代産婦人科* 2011; 60:325-328.
- 10) Hagiwara N, Sekijima Y, Takei Y, et al. Hepatocellular carcinoma in a case of adult-onset type II citrullinemia. *Intern Med* 2003;42:978-982.

Abstract**A case of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) triggered by an overseas travel**

Masayoshi Yamasaki, M.D.¹⁾, Takuya Shimada, M.D.¹⁾, Shima Hamaoka, M.D.²⁾,
Masunari Shibata, M.D.¹⁾ and Yutaka Naito, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Ise Red Cross Hospital

²⁾Department of Hepatology, Ise Red Cross Hospital

A 43-year-old male presented with abnormal behavior and consciousness disturbance on the day after traveling abroad and was admitted to our hospital. Laboratory tests showed hyperammonemia and hypercitrullinemia. The electroencephalogram showed frontal dominant bilateral slow δ burst. He had a peculiar taste for nuts. But he didn't take nuts during the overseas travel for 3 days. The family history revealed that his younger brother died of a status epilepticus of unknown cause at the age of 29. These findings were compatible with hepatic encephalopathy due to adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Gene analysis provided a definite diagnosis of CTLN2. Diet and drug therapy have improved his condition. He is due to have liver transplantation which is the only established radical treatment for CTLN2 if his condition becomes worse. The present case shows that cessation of the habitual intake of nuts only for 3 days could lead to onset of CTLN2.

(Clin Neurol 2014;54:747-750)

Key words: CTLN2, citrin deficiency, citrulline, hyperammonemia, peculiar taste
