

## 短 報

# 発症当初血中アンモニアが正常であった成人発症Ⅱ型シトルリン血症の71歳女性

野村 大樹, 福島 隆男\*, 高橋 瑞喜, 滑川 将気, 森 秀樹, 新保 淳輔

新潟県立新発田病院脳神経内科

**要旨:** 症例は71歳女性。意識障害、全身けいれんが生じたため入院。血中アンモニア含めて検査所見の異常はなく、てんかん重積状態として治療開始。意識状態は改善したが、第4病日に再増悪し、再検した血中アンモニアが高値であり、豆類を好む食癖が判明。血漿シトルリンは高値で遺伝学的検査を行い成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (adult-onset type II citrullinemia, 以下 CTLN2 と略記) と診断した。低糖質高脂質の栄養と中鎖脂肪酸オイルによる食事療法で治療したが高次脳機能障害は残存した。CTLN2 では血中アンモニアの日内変動が指摘されており、原因不明の意識障害では食癖の確認と血中アンモニアの複数回測定が早期診断治療に繋がる可能性がある。

**Key words:** 成人発症Ⅱ型シトルリン血症, 高アンモニア血症, 食事療法, 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT), 高齢発症

## はじめに

成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (adult-onset type II citrullinemia, 以下 CTLN2 と略記) は SLC25A13 病的バリエーションによってシトルリンが欠損する常染色体潜性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。シトルリンは解糖系のリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルの形成を介して糖質由来の ATP 産生と NADH/NAD<sup>+</sup> バランスを維持し、尿素回路に必要なアスパラギン酸も供給している。シトルリン欠損で解糖系で生じる NADH の処理が障害されると、尿素回路での酸化還元バランスの破綻とアスパラギン酸供給不全により回路が停滞し、高アンモニア血症を来す<sup>2)</sup>。代謝の代償として幼少期より糖質を忌避し、豆類や乳製品を好む特異な食習慣を示すが<sup>3)</sup>、食習慣の変化によって代償が破綻して発症する場合がある<sup>4)</sup>。今回齲歯で豆類を摂取できないために発症したが、初診時に血中アンモニアが正常であった CTLN2 の1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例: 71歳女性

主訴: 意識障害、けいれん

既往歴: 高血圧、子宮筋腫、慢性腎臓病、脂質異常症。

家族歴: 血族婚や CTLN2 と診断された血縁者なし。

現病歴: 今まで明らかな認知機能低下なく、ADL は自立していたが、入院3日前から体動困難となり、入院前日に夜間から呼名に反応しなくなり、朝になっても改善しないため当院に救急搬送となった。

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 48 kg, BMI 20.5, 体温

36.9°C, 血圧 171/78 mmHg, 脈拍 99/分, SpO<sub>2</sub> 99%。意識は JCS 200 で、髄膜刺激徴候なし。持続する左上肢・両側下肢の強直間代性痙攣を認めた。

入院時検査所見: 血液生化学検査では意識障害の原因となりうる異常所見は認めず血中アンモニアも 63 µg/dl (基準 12~66 µg/dl) と正常範囲内であった。脳脊髄液検査も特記所見を認めず、頭部 MRI 所見でも異常は認めなかった。

入院後経過: てんかん重積状態として、ジアゼパム 5 mg を静注したが改善せず、レベチラセタム 1,000 mg, ラコサミド 100 mg, ミダゾラムの持続点滴を開始した。ヘルペス脳炎の可能性も考えアシクロビルの点滴投与も開始した。第4病日に意識レベルは改善し普通食を開始したが、夜に JCS300 まで意識が低下した。第5病日に血中アンモニアを測定すると 500 µg/dl 以上と判明し、腹骨盤部造影 CT では原因となりうる異常所見は認めなかった。第7病日に撮像した頭部 MRI では、左右対称性に島回、視床、大脳皮質に fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像、拡散強調画像で高信号を認めた (Fig. 1)。家族より幼少期から豆類・乳製品を好む食癖があり、約1年前から齲歯で豆類の摂取が困難となったことを聴取できたため CTLN2 を疑った。高アンモニア血症に対し肝不全用アミノ酸製剤、ラクツロース、リファキシミンを投与し、低糖質高脂質の食事療法を開始後、血中アンモニアは正常化して意識レベルも改善した。血漿アミノ酸分析はシトルリン 592 nmol/ml (基準 17.1~42.6), アルギニン 252.6 nmol/ml (基準 53.6~133.6), スレオニン/セリン比 2.68 と異常高値を認めた。家族の同意を得て施行した遺伝学的検査にて、病的バリエーションとして既に報告されている NM\_014251.3(SLC25A13):c.1177+1G>A をホモ接合性



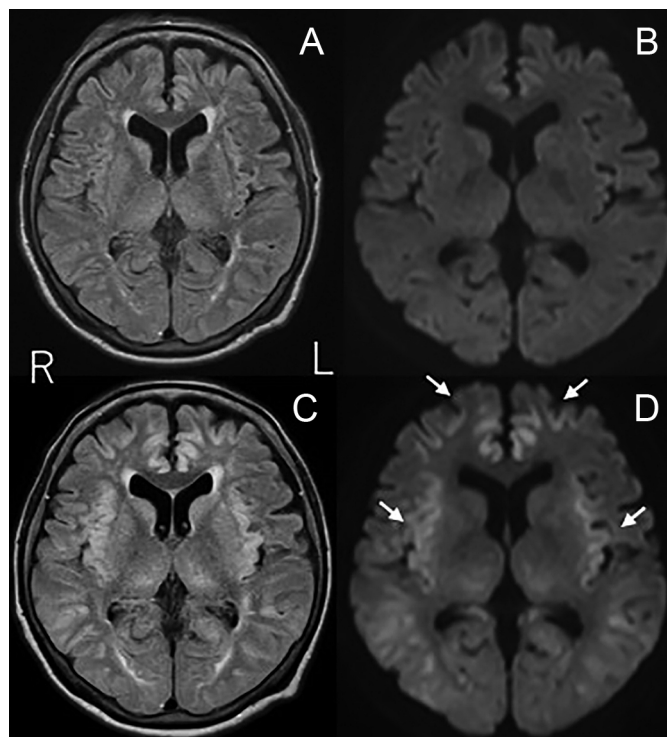


Fig. 1 Brain MRI findings.

(A, B) Initial magnetic resonance imaging at presentation: (A) fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) and (B) diffusion-weighted imaging (DWI) show no abnormalities. (C, D) Follow-up MRI on hospital day 7: (C) FLAIR and (D) DWI reveal bilaterally symmetric hyperintensities in the insular cortices, thalami, and widespread cerebral cortices—findings consistent with hyperammonemic encephalopathy.

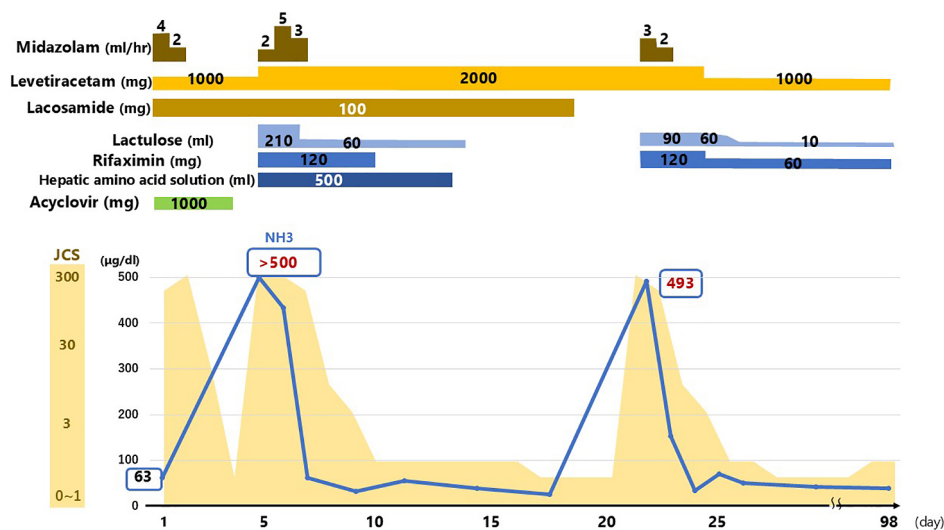


Fig. 2 Clinical course.

Timeline outlining the patient's clinical course. Admission for generalized tonic-clonic seizures led to empiric antiepileptic and antiviral therapy. Plasma ammonia spiked to > 500 μg/dl on day 5 and fell with lactulose, rifaximin, and hepatic-failure amino-acid solution, but rebounded on day 21, requiring continuous midazolam and renewed ammonia-lowering therapy. An enteral formula enriched with medium-chain triglyceride (MCT) oil introduced on day 23, which stabilized ammonia thereafter. JCS: Japan Coma Scale, MCT: medium-chain triglyceride.

に認め CTLN2 と診断した<sup>5)</sup>。高アンモニア血症に対する薬剤を漸減中止としたが第 21 病日に血中アンモニア値の上昇、意識レベルの低下とけいれんを来し、脳波では三相波を認め、ミダ

ゾラムの持続投与とラクツロース、リファキシミンの投与を開始し栄養を中鎖脂肪酸 (medium-chain triglyceride, 以下 MCT と略記) オイルを含有した製剤に変更し再度血中アンモニアは

正常化した。その後は症状の増悪ないが、第98病日に見当識障害や同じ言葉を繰り返し、会話が成立しないなどの高次脳機能障害が残存したまま療養転院となった (Fig. 2)。

## 考 察

CTLN2では高アンモニア血症によって意識障害やけいれんなど多彩な神経症状を呈する<sup>2)</sup>。確定診断は遺伝学的検査によるSLC25A13病的パリアントの同定か、末梢血のウエスタンブロットでシトルリタンパク質の欠損を確認することで行われる。治療は低糖質高脂質食の食事療法が基本で、肝移植が根治療法だが、MCTオイル、アルギニン製剤、ピルビン酸ナトリウムの投与も有効とされている<sup>6)</sup>。一方で脳浮腫に対して使用される濃グリセリン製剤は解糖系で代謝され高アンモニア血症を増悪させる可能性があり禁忌とされている。本例の特徴は初診時血中アンモニア値が正常であった点である。CTLN2ではアンモニア代謝に関わるグルカゴン、インスリンなどのホルモンの概日リズムによって<sup>7)</sup>、血中アンモニアが夕から夜間にかけて上昇して脳症を発症し、朝や絶食では低値となって軽快する日内変動が確認されている<sup>4)7)</sup>。本例でも主に夜間に意識障害が生じ、複数回測定した血中アンモニア値は朝より夕方が高値となる傾向を認め、初診時にアンモニアが正常であったのは評価を午前中に行ったことによる可能性がある。本例同様に初診時に血中アンモニアが正常値であった症例は複数報告があり<sup>8)~10)</sup>、中には正常時でも頭部MRIで視床、基底核に左右対称性に代謝性脳症の所見を呈した報告も存在する<sup>10)</sup>。CTLN2は食習慣による代償機構で無症状のまま経過していることや、有症状例でも意識障害やてんかん発作に加えて、精神病様症状など極めて多彩な臨床像を呈すること、そして本例のように初診時の血中アンモニア値が正常な例が存在するために診断が困難な場合がある。したがって原因不明の神経精神症状を呈する患者では、血中アンモニアが正常であっても食習慣の聴取や頭部MRIを確認してCTLN2を疑えば、アンモニアの日内変動の確認のために夕食

後に再度血中アンモニアを評価することが早期診断のために有用と考えられる。

## 文 献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22:159-163.
- 2) Hayasaka K, Numakura C. Adult-onset type II citrullinemia: current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018;11:163-170.
- 3) Okano Y, Okamoto M, Yazaki M, et al. Analysis of daily energy, protein, fat, and carbohydrate intake in citrin-deficient patients: towards prevention of adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab* 2021;133:63-70.
- 4) 北岡真由子, 榮枝弘司, 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.
- 5) Kido J, Sugawara K, Tavoulari S, et al. Deciphering the mutational background in citrin deficiency through a nationwide study in Japan and literature review. *Hum Mutat* 2025;1:9326326.
- 6) Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab* 2019;127:175-183.
- 7) Yajima Y, Hirasawa T, Saheki T. Diurnal fluctuation of blood ammonia levels in adult-type citrullinemia. *Tohoku J Exp Med* 1982;137:213-220.
- 8) 舟邊さやか, 田中亮太, ト部貴夫ら. 非けいれん性てんかん重積状態をくりかえした成人発症Ⅱ型シトルリン血症の1例. *臨床神経* 2009;49:571-575.
- 9) Takahashi Y, Koyama S, Tanaka H, et al. An elderly Japanese patient with adult-onset type II citrullinemia with a novel D493G mutation in the SLC25A13 gene. *Intern Med* 2012;51:2131-2134.
- 10) Arora S, Padma Srivastava MV, Singh MB, et al. Adult-onset type II citrullinemia: a great masquerader. *QJM* 2020;113:49-51.

本報告の要旨は、第252回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

**COI** : 著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

**\*Corresponding author** : 福島隆男, E-mail: futakao@sbthp.jp

新潟県立新発田病院脳神経内科 (〒957-0054 新潟県新発田市本町1丁目2-8)

## A 71-year-old woman with adult-onset type II citrullinemia, initially presenting with normal blood ammonia levels

Daiki Nomura, M.D., Takao Fukushima, M.D., Ph.D., Mizuki Takahashi, M.D., Masaki Namekawa, M.D., Hideki Mori, M.D., Ph.D. and Junsuke Shimbo, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

**Abstract:** The patient, a 71-year-old woman, was admitted for a generalized tonic-clonic seizure. Initial investigations, including plasma ammonia, were normal, and she was treated for status epilepticus. Consciousness recovered to Japan Coma Scale (JCS) 0, but on day 4 her alertness declined; plasma ammonia exceeded 500  $\mu\text{g/dl}$ , and a dietary preference for beans became apparent. Plasma citrulline was markedly elevated, and genetic analysis confirmed adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). A low-carbohydrate, high-fat diet enriched with medium-chain triglyceride oil was initiated, yet higher order cognitive deficits persisted. Because CTLN2 exhibits diurnal fluctuations in blood ammonia, in cases of unexplained impaired consciousness it is essential to ask about food preferences and to measure plasma ammonia repeatedly to enable timely diagnosis and treatment.

**Key words:** adult-onset type II citrullinemia, hyperammonemia, dietary therapy, medium-chain triglyceride (MCT) oil, late-onset

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2026;66:34-37

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-002161