

症例報告

閉塞性黄疸を契機に診断に至った シトルリン値正常なシトルリン欠損症の姉妹例

武 義 基 志 村 優 加 納 加奈子
堤 範 音 西 亦 繁 雄 河 島 尚 志

東京医科大学小児科

【要旨】 Neonatal intrahepatic cholestasis due to citrin deficiency (NICCD) は責任遺伝子 SLC25A13 により産生されるシトルリンの欠損から、新生児肝内胆汁うっ滞、高シトルリン血症の病態を示す疾患であり、新生児マススクリーニングで発見されるのは半数程と言われている。症例は、新生児期に遷延性黄疸があり、新生児マススクリーニングは正常で、生後3カ月の時点でシトルリンの上昇は認めずサイトメガロウイルス感染症と診断されていたが、妹の NICCD の診断を契機に再度精査し、NICCD の発見につながった。その際、スレオニン/セリン比、シトルリン/セリン比の上昇が診断に有用であり、現在の診断基準以外に指標を加えれば更なる早期発見に繋がる可能性が示唆された。

初めに

シトルリン欠損症の表現型は、新生児期（生後6カ月まで）の NICCD と1歳以降の FTTDCD (failure to thrive and dyslipidemia due to citrin deficiency) と成人期に認める CTLN2 (citrullinemia type II) と各年齢で異なる。どのタイプでも早期の診断による治療介入や指導により、発達の遅れや重篤化を予防することが可能な代謝性疾患と考えられている。今回、遷延性黄疸のため受診した患児の診断を契機に、未診断であったシトルリン値正常であった同胞例もみつき、その際にアミノ酸分画が診断に有用であった例を経験したので報告する。なお、姉妹の新生児スクリーニングは正常であった。

症例

症例1（妹）は、生後2ヶ月女児。主訴は黄疸である。現病歴は生後3週以降、灰白色便を認めたため、生後1ヶ月と15日で近医受診した。肝機能異常指摘され、当院紹介受診。高ビリルビン血症・肝機能異常・正球性貧血があり、精査のため入院となった。

既往歴では、在胎39週0日に体重2,610g、身長50cm、経膈分娩にて出生。周産期に異常指摘されず、新生児マススクリーニング検査でも異常は指摘されていなかった。家族歴では、姉が生後3ヶ月時に他院にて黄疸を指摘されていたが、サイトメガロウイルス感染の診断にて外来管理中止となっている。

入院時現症：身長54.4cm(-1.05SD)、体重3.83kg

平成31年2月13日受付、平成31年4月17日受理

キーワード：シトルリン、スレオニン、セリン、SLC25A13、胆汁うっ滞、シトルリン/セリン比、スレオニン/セリン比

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学小児科 武 義基)

TEL: 03-3342-6111 (代) 内線 62465 FAX: 03-3343-0643

(-2.28 SD)、収縮期血圧 98 mmHg、脈拍 140 回/分、呼吸数 32 回/分。顔貌に異常なく、眼球結膜に軽度黄染を認めた。胸部では呼吸音・心音に異常なく、腹部は平坦・軟、脾臓は触知しなかったが、肝を右季肋部より 2 横指触知した。皮膚軽度な黄染を認めた。

血液検査 (表 1) では AST、 γ -GTP、各種ビリルビン、アンモニア、総胆汁酸の上昇と、P-3-P、4 型コラーゲンなどの線維化マーカーも上昇していた。凝固系では PT-INR の軽度延長を認めていた。

腹部エコー所見では、肝臓は実質の輝度がびまん性に上昇しており、脂肪肝が疑われたが、胆道系の拡張は認めなかった。

尿中有機酸分析では乳酸、ピルビン酸の排泄増加、チロシン代謝産物 (HPLA, PHPPA) の著明な排泄

増加を認め、胆汁酸分析でも尿中総胆汁酸濃度は 153.4 $\mu\text{mol/L}$ と異常値を認め、シトリン欠損症の可能性が示唆された。

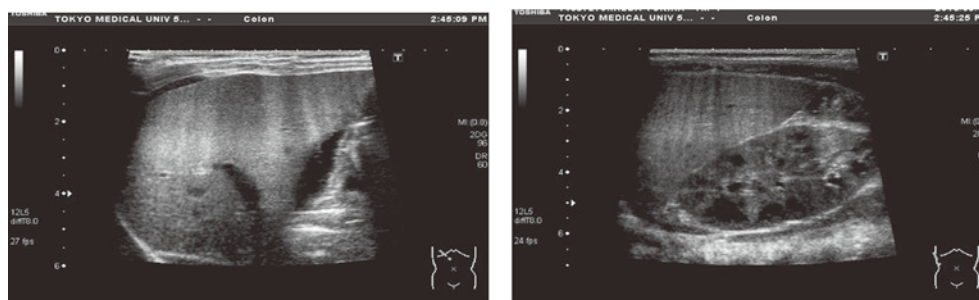
血中アミノ酸分析ではスレオニン、セリン、シトルリン、チロシンなど各種アミノ酸の上昇を認めた。新生児マススクリーニング検査は陰性であったが、再検したタンデムマススクリーニングではシトルリンが 334.58 nmol/L と高値を認めた。高ガラクトース血症はなかった。

遺伝子診断を行い SLC25A13 遺伝子の mutation I のホモ接合体変異を認め、確定診断となった。

入院後経過を図 1 に示す。栄養に関しては中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) ミルクと、無乳糖 + MCT オイルの投与で管理とした。MCT ミルク使用以前から肝機能は自然軽快しており以降悪化はな

表 1. 入院時検査所見

【血算】		フェリチン	411 ng/ml
WBC	7,200 / μl	ハプトグロビン	≤ 10 mg/dl
Neut	28 %	CRP	<0.3 mg/dl
Eosin	2.6 %	総胆汁酸	223.5 $\mu\text{mol/L}$
Baso	0.6 %	P-3-P	6.1 ng/ml
Lymph	63.8 %	IV 型コラーゲン 7S	15 ng/ml
Mono	5.0 %		
RBC	2.85 $\times 10^6$ / μl	【静脈血液ガス】	
Hb	8.7 g/dl	ph	7.336
Ht	25.2 %	pCO ₂	44.2 mmHg
MCV	88.4 μm^3	pO ₂	40.5 mmHg
MCH	30.5 Pg	HCO ₃	23.1 mmHg
MCHC	34.5 %	BE	-2.6 mmol/L
Plt	557 $\times 10^3$ / μl	AG	6.9 mmol/L
		Lac	1.91 mmol/L
【生化学】		【凝固】	
AST	74 U/l	PT-pt	18.2 秒
ALT	26 U/l	PT-cont	12.3 秒
LD	297 U/l	PT-INR	1.48
γ -GTP	282 U/l	APTT-pt	33.3 秒
AL-P	2639 U/l	APTT-cont	27.8 秒
T-BIL	9.64 mg/dl	PIVKA II	40 mAU/ml
D-BIL	1.50 mg/dl		
I-BIL	8.14 mg/dl	【免疫】	
ChE	198 U/l	IgG	560.0 mg/dl
CK	133 U/l	IgA	13.0 mg/dl
T-Cho	88 mg/dl	IgM	21.0 mg/dl
BUN	8.3 mg/dl		
Cr	0.14 mg/dl	【内分泌】	
Na	137 mEq/dl	TSH	3.19 $\mu\text{IU/mL}$
Cl	107 mEq/dl	FT3	2.98 pg/ml
K	4.8 mEq/dl	FT4	1.44 ng/dl
Ca	8.6 mg/dl		
血糖	86 mg/dl	【感染症】	
NH ₃	72 $\mu\text{g/dl}$	HBs 抗原	(-)
血清鉄	96 $\mu\text{g/dl}$	HBe 抗原	(-)
TIBC	315 $\mu\text{g/dl}$	HCV 抗体	(-)
UIBC	247 $\mu\text{g/dl}$		



(腹部エコー:入院後)

肝臓:大きさは正常大、実質輝度びまん性上昇、SOL描出なし

胆嚢:描出あり、胆道系拡張なし

膵、脾、腎に著変なし、腹水なし

図1. 入院時腹部エコー所見(妹)

かった。

症例2(姉)は在胎40週1日、2,684gで出生。遷延性黄疸にて他院を生後3ヶ月時に受診し、精査の結果サイトメガロウイルス感染症と診断されていた。この際には体重増加不良を指摘されている。生後3ヶ月時の血液検査(表2)では、AST、ALT、 γ -GTP、アンモニア、各種ビリルビンの上昇を認めしたが、血清アミノ酸分析は、シトルリンの上昇は認めなかった。一方、スレオニン/セリン比の上昇を認め、胆汁酸分析では血清総胆汁酸濃度は上昇を認めていた。NICCDを疑い遺伝子解析を行ったところ、妹と同様にSLC25A13遺伝子のmutation Iのホモ接合体変異を認め、シトルリン欠損症の診断となった。確定診断時の診察(4歳7ヶ月)では、体重増加は良好であったが、母の話では1歳過ぎから急に食事の好みが変わり、米飯、なす、薩摩芋はほとんど手をつけず、パンケーキなど甘いものは食べないなどの偏食となっているとのことであった。そのため、脂肪エネルギー比を増やすよう食事指導を行った。痙攣や精神発達遅延はなかった。

姉妹の出生直後の新生児マススクリーニング検査結果では、メチオニン、シトルリン、ガラクトースは正常でありシトルリン欠損症は疑われなかった(表3)。

考 察

NICCD (online mendelian inheritance in man: 605814)は責任遺伝子SLC25A13により産生されるシトルリンの欠損から、新生児肝内胆汁うっ滞、高シトルリン血症の病態を示す疾患である。遺伝形式は

表2. 姉の生後3か月時の検査結果

【血算】	
WBC	11,100 / μ l
Neut	22 %
Eosin	4.0 %
Baso	0 %
Lymph	66.0 %
Mono	8 %
RBC	3.55×10^6 / μ l
Hb	10.7 g/dl
Plt	465×10^3 / μ l
MCV	85.1 μ m ³
【生化学】	
AST	182 U/l
ALT	84 U/l
LDH	317 U/l
γ -GTP	155 U/l
NH ₃	70 μ g/dl
T-Bil	3.73 mg/dl
D-Bil	2.46 mg/dl
Alb	3.6 g/dl
血糖	106 mg/dl
フェリチン	626.0 ng/ml
【胆汁酸分析】	
総胆汁酸	5.2 μ mol

常染色体劣性遺伝形式で、責任遺伝子異常の保有率は1/65、発症頻度は1/17,000となっている¹⁾。受診例としては、① 新生児マススクリーニング陽性を契機に受診する群、② 遷延性黄疸を契機に受診する2群に大きく分けられている。

シトルリン欠損症の臨床経過は、1歳までのNICCD

表3. 姉妹の新生児スクリーニングの結果（東京都予防医学協会 石毛先生より提供）

検体番号	160721550	130710_028045
M1 ベビー	妹	姉
出生日	2016/7/15	2015/7/2
Phe (μmol/L)	41.3	41.2
Val	119.3	144.2
Leu+Ile	101.4	165.1
Met	17.6	14.5
Cit	15.3	18.9
Tyr	120.2	67.7
Arg	6.7	9.3
C0 (nmol/ml)	20.5	25.7
C2	12.5	12.8
C3	0.80	1.63
C4	0.14	0.11
C4-OH	0.05	0.04
C5	0.07	0.10
C5-OH	0.19	0.18
C5-DC	0.08	0.06
C5:1	0.004	0.010
C6	0.02	0.02
C8	0.04	0.04
C10	0.08	0.08
C12	0.08	0.05
C14	0.13	0.13
C14:1	0.05	0.05
C16	1.60	1.29
C18	0.43	0.53
C18:1	0.85	0.92
C18-OH	0.011	0.008
C18:1-OH	0.015	0.014
C3/C2	0.06	0.13
C8/C10	0.52	0.50
C14:1/C2	0.004	0.004
C0/(C16+C18)	10.11	14.10
(C16+C18:1)/C2	0.20	0.17
C4-OH/C2	0.004	0.003
C14:1/C12:1	18.9	2.50
ガラクトース血症	正常	正常
先天性甲状腺機能低下症	正常	正常
先天性副腎過形成症	正常	正常

期を過ぎると適応代償期となり、見かけ上健康となる。しかし、糖質を嫌い、タンパク質、脂質を好む特異な食癖を認める。てんかんや自閉症と診断されることもある²⁾。その後、思春期、成人期に突然の意識障害、異常行動、多彩な精神症状を伴う CTLN2 を発症するとされる。早期発見および適切

な介入で CTLN2 を予防することが可能である。また、多彩な精神症状は食事療法などにより改善するとされているため、CTLN2 の早期診断により成人期のアルコール摂取や特殊な薬剤の使用などを控え、重篤化を防ぐことが肝要である³⁾。

診断基準は遺伝子解析にて SLC25A13 遺伝子の両アレルに病的な変異、または末梢血でのウエスタン ブロット法にてシトルリタンパクの検出がないことがあげられている。また、この遺伝子変異を持っていても発症しないものもいることから、他の遺伝子の関与も推定されている⁴⁾。

本報告の姉妹は共に AST、ALT、ビリルビン、アンモニア、スレオニンなどの上昇を認めていた。しかし、妹はシトルリンやセリンの上昇を認めている一方で、姉はシトルリンの上昇を認めていなかった。また、スレオニン/セリン比の上昇は両者ともに認めていた。また、姉妹共に新生児マススクリーニングにて異常は指摘されなかった。

NICCD は新生児マススクリーニングが正常で、後にシトルリン欠損症と診断される症例があり、40% は新生児マススクリーニング陽性を契機に発見され、残りの症例の大部分は黄疸あるいは灰白色便を主訴に生後 1～4 ヶ月の間に受診するといわれている⁵⁾。新生児マススクリーニングで陽性となった児は、その特徴的な症状・検査データ（シトルリン上昇など）が揃えば、NICCD が強く疑われるが、遷延性黄疸や灰白色便で受診した児は、受診時期が遅いため血中アミノ酸やガラクトースが一過性に上昇する時期を逸していることがしばしばある。特に、混合栄養児や母乳栄養児では高アミノ酸血症をみとめないことがある。その結果、NICCD の診断に至るまでに時間がかかる傾向がある⁶⁾。

今回、姉の症例は遷延性黄疸で生後 3 ヶか月時にアミノ酸分析を行ったため、検査時期が遅くなり、NICCD が見逃されてしまった可能性がある。シトルリン欠損症はシトルリン上昇の他、アスパラギン、スレオニン、メチオニンなど他のアミノ酸の上昇とガラクトースの上昇をきたす。

タンデムマススペクトロメトリーを用いた New Born Screening (NBS) は早期発見に有用と考えられているが、NBS では NICCD が約半数しか発見されていないと試算されているため⁷⁾、スクリーニングのあり方が注目される。現在の診断基準以外に指標を加えれば早期発見できる可能性があり、今回は

表 4. 姉妹の肝機能と血漿アミノ酸の比較

	単位	正常値	妹 (生後2カ月)	姉 (生後3ヶ月)
AST	U/l	9-32	74	182
ALT	U/l	4-37	26	84
T-Bil	mg/dl	0.2-1.0	9.64	3.73
D-Bil	mg/dl	0-0.4	1.50	1.27
NH ₃	μg/dl	30-86	72	70
TBA	μmol/L	5-25	223.5	
Lac	mmol/L	0.56-1.39	1.91	3.90
Citrulline	μmol/L	17-43	361.6	32.1
Threonine	μmol/L	67-190	759.0	271.4
Serine	μmol/L	72-165	262.1	124.7
Threonine/Serine ratio		<1.1	2.90	2.18

スレオニン/セリン比から発見につながった。スレオニン/セリン比は、コントロール群では1.1以下で、NICCD群では平均2.29と報告されている⁸⁾。当院での以前の報告例⁹⁾でも、スレオニン/セリン比は584/281で、2.07と高値を示していた。

NICCD患者20人にNBS濾紙血を用いてアミノ酸分析を行ったTamamoriらの報告¹⁰⁾では、NICCDのうちNBSで発見されなかった群(陰性群)は正常群に比べ、シトルリン値が有意に上昇していたが、NBSで発見された群(陽性群)に比べると有意に低値であったとしている。一方、NICCDのうちセリンはNBS陽性群、陰性群を問わず低値であり、NICCDの影響をあまり受けていないことが示唆された。シトルリン/セリン比はNBS陰性群、陽性群ともにコントロール群に対して有意に高値であり、NBS陽性群、陰性群間に有意差を認めなかったとされている。NBS陰性群でもシトルリン値は上昇しているが、NBS陽性群と比べると低値であり、指標のカットオフ値を定めるのは困難なため、シトルリン/セリン比(カットオフ値:<0.25)がスクリーニングに有用と推察されている¹¹⁾¹²⁾。

今回の我々の報告例でも、姉妹ともにシトルリン/セリン比はカットオフ値以上であり、シトルリン/セリン比の測定は診断に有用であると思われた。シトルリン欠損症は、アミノ酸分析におけるシトルリンの上昇だけでなく、確定診断には遺伝子検査が必要なため、胆汁うっ滞や複数のアミノ酸の上昇、出生時の低体重、特異な食癖がある場合は、積極的に遺伝子検査を行うことで早期発見につながると考えられる。

シトルリン欠損症の乳児期以降の管理では、高タン

パク、高脂質食を推奨しており、脂溶性ビタミン投与が重要とされる¹⁾。一般的な日本人の食事の栄養カロリー比は、蛋白(P):脂肪(F):炭水化物(C)=15%:25%:60%であるが、シトルリン欠損症では特殊な食癖のため、蛋白(P):脂肪(F):炭水化物(C)=20%:45%:35%が推奨される¹⁾。また、注意点として、特異な食行動は誤解を受けやすいので、病院食・給食の強要はしないようにすることと、糖質の過剰摂取を控えること、頻回の補食を行うよう指導している。

結 語

NICCD患者は将来的にCTLN2を発症する危険性があるため、長期に渡る経過観察が必要であり、閉塞性黄疸の鑑別としてシトルリン欠損症も考える必要がある。シトルリンの上昇以外にも、各種アミノ酸の上昇、スレオニン/セリン比、シトルリン/セリン比などの指標も有用であると考えられる。本症の確定診断は遺伝子検査であるため、胆汁鬱滞や複数のアミノ酸の上昇、出生時の低体重や、同胞の特異な食癖があるなどの場合は、積極的に検査を行うことで早期発見につながると考えられる。

COI 申告の開示

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 梶 俊策: 新生児肝炎から独立したシトルリン欠損症。小児内科 **43**: 1027-1033, 2011
- 2) 八木真理子、西山敦史、石橋和人: 精神遅滞・

- 自閉性障害を合併したシトリン欠損症の1例。
日小誌 **111** : 1056-1060, 2007
- 3) 大浦敏博、坂本 修: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICD) の診断と治療。 **25** : 11-15, 2015
 - 4) Saheki T, Song YZ: Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [updated 2017 Aug 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
 - 5) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa O, Tsuchiya S, Saheki T: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* **30** : 139-144, 2007
 - 6) 田澤雄作: 新生児胆汁うっ滞—新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として。日小誌 **111** : 1493-1514, 2007
 - 7) 重松陽介: わが国におけるタンデムマス・スクリーニング試験研究の現状と課題。日本先天代謝異常学会雑誌 **26** : 31-34, 2010
 - 8) Takeyori Saheki: Citrin Deficiency. *Gene Review*, 2014
 - 9) Ishida Y, Kawashima H, Nishimata T: A case of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD. *J Tokyo Med Univ* **65** : 290-293, 2007
 - 10) Tamamori A1, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Akei H, Shigematsu Y, Hata I, Ozaki H, Tokuhara D, Nishimura Y, Yorifuji T, Igarashi N, Ohura T, Shimizu T, Inui K, Sakai N, Abukawa D, Miyakawa T, Matsumori M, Ban K, Kaneko H, Yamano T: Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* **56** : 608-614, 2004
 - 11) 重松陽介、畑 郁江、眞弓光文、田中幸枝、小林圭子、佐伯武頼: 新生児期濾紙血アミノ酸ではスクリーニング困難な患者の存在。日本マススクリーニング学会誌 **17** : 43-48, 2007
 - 12) 重松陽介、畑 郁江、但馬 剛、小林圭子: タンデムマススクリーニングにおけるシトリン欠損症のスクリーニング指標の検討。日本マススクリーニング学会誌 **17** : 73, 2007

Citrin deficiency with normal citrulline value diagnosed with obstructive jaundice

Yoshiki TAKE, Kanako KANOU, Norito TSUTSUMI,
Shigeo NISHIMATA, Hisashi KAWASHIMA

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Abstract

Neonatal intrahepatic cholestasis due to citrin deficiency (NICCD) can be diagnosed in approximately only 40% of newborns by mass screening. Here, we report a case of NICCD in infancy with occlusive jaundice, although the results of the mass screening test were within the normal range. The results of this test were also within the normal range for this individual's sister, in whom a diagnosis of NICCD was also made due to a subsequent increase in the threonine/serine and citrulline/serine ratios. The threonine/serine and citrulline/serine ratios are useful in diagnosing NICCD.

〈Key words〉 : Threonine, serine, *SLC25A13*, cholestasis, citrulline/serine ratio, threonine/serine ratio
