

## シトリン欠損症：食事，中鎖脂肪酸の補充と輸液における注意

早坂 清

山形大学医学部小児科学講座  
山形大学医学部名誉教授  
山形大学医学部客員教授  
(令和5年11月7日受理)

### 要 旨

シトリン欠損症は、新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)、発育不全と脂質異常症 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)、成人発症シトルリン血症2型 (adult-onset type 2 citrullinemia: CTLN2) を惹起する。シトリンは、主に肝で機能するアスパラギン酸グルタミン酸輸送体で、解糖系に不可欠なリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを構成する。本症では、肝臓の解糖系が一次的に障害され、二次的にPPAR $\alpha$ が活性低下し、グルコースと脂肪酸の利用が障害される。即ち、肝臓のエネルギー欠乏が基本的病態である。中鎖脂肪酸は肝細胞に特異的にエネルギーを供給し、NICCDやCTLN2に著効を示す。しかし、本症では、低血糖の反復、成長障害、不可逆的な脳障害や肝障害が少なからず認められることから、診断後には低炭水化物食と中鎖脂肪酸の補充が推奨される。しかるに、脳は、主にグルコースを利用し、本症では糖新生が障害されており、炭水化物は少なくとも推奨栄養所要量を摂取することが重要と考える。また、食後の血糖上昇時には、シトリン欠損症の肝細胞にとって、エネルギー源として重要な遊離脂肪酸が低下するため、中鎖脂肪酸によるエネルギーの補充を要する。中鎖脂肪酸は、肝臓の一日消費エネルギー相当量を推奨最大量とし、1/3相当量を推奨最小量とする。至適量は、食事内容や運動量などにより決められる。また、乳酸リンゲル液は、肝細胞質のNAD<sup>+</sup>不足による乳酸の代謝障害から高乳酸血症の危険性があり、使用を回避する。診療においては、シトリン欠損症の代謝特性を理解することが重要である。

キーワード：シトリン欠損症、新生児肝内胆汁うっ滞症、成人発症シトルリン血症2型、中鎖脂肪酸、乳酸リンゲル

### はじめに

シトリン欠損症は、年齢に応じた3つの病型を呈し、新生児期には、新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)、適応・代償期には、発育不全と脂質異常症 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)、成人期には、成人発症シトルリン血症2型 (adult-onset type 2 citrullinemia: CTLN2) を惹起する<sup>1)</sup>。

シトリンは、主に肝で機能するアスパラギン酸グル

タミン酸輸送体で、解糖系に不可欠なリンゴ酸-アスパラギン酸シャトル (図1) を構成し、シトリン欠損症の肝臓では、機能的なNADHシャトルの形成障害から、NAD<sup>+</sup>がリサイクルされず、解糖系が障害されグルコースを利用出来ない (図2 A, 2 B)。また、二次的に脂肪酸の代謝を調節するPPAR $\alpha$ が活性低下し、脂肪酸の利用も障害される。即ち、肝臓のエネルギーの欠乏がシトリン欠損症の基本的病態である<sup>2), 3)</sup>。一方、アミノ酸や脂肪酸は、NADHシャトルを介さずに、肝細胞にエネルギーを供給できることから、患者さんは高蛋白・高脂肪食を好み、高蛋白・高脂肪食は肝機能の改善にも有効である<sup>2)-5)</sup>。更に、中鎖

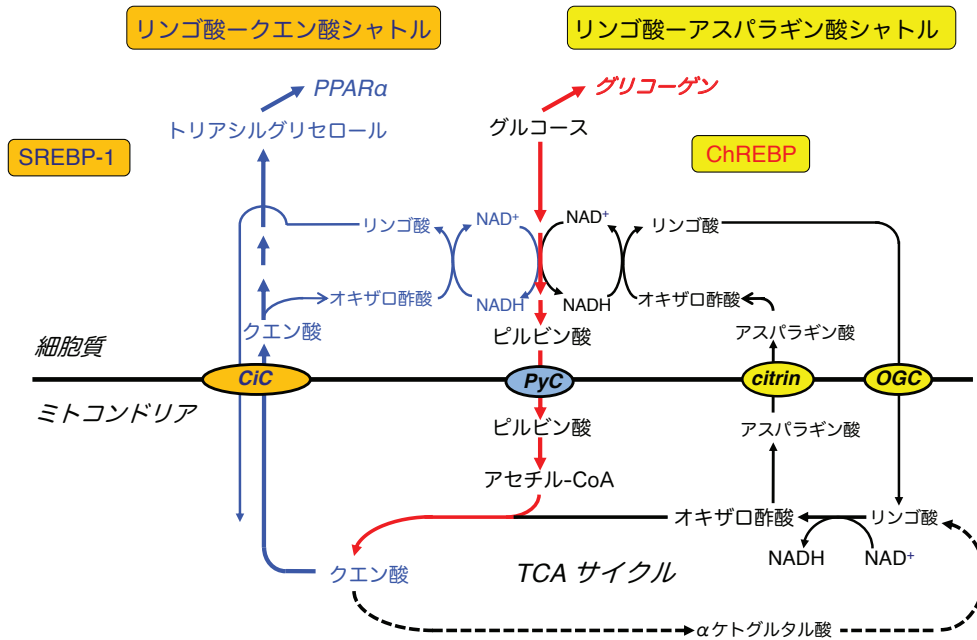


図1 肝における解糖系と脂肪合成系  
 ChREBP、グルコース感受性転写因子；SREBP-1、脂質合成転写因子-1；CiC、クエン酸輸送体；PyC、ピルビン酸輸送体；citrin、シトリン；OGC、リンゴ酸- $\alpha$ ケトグルタル酸輸送体；PPAR $\alpha$ 、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$

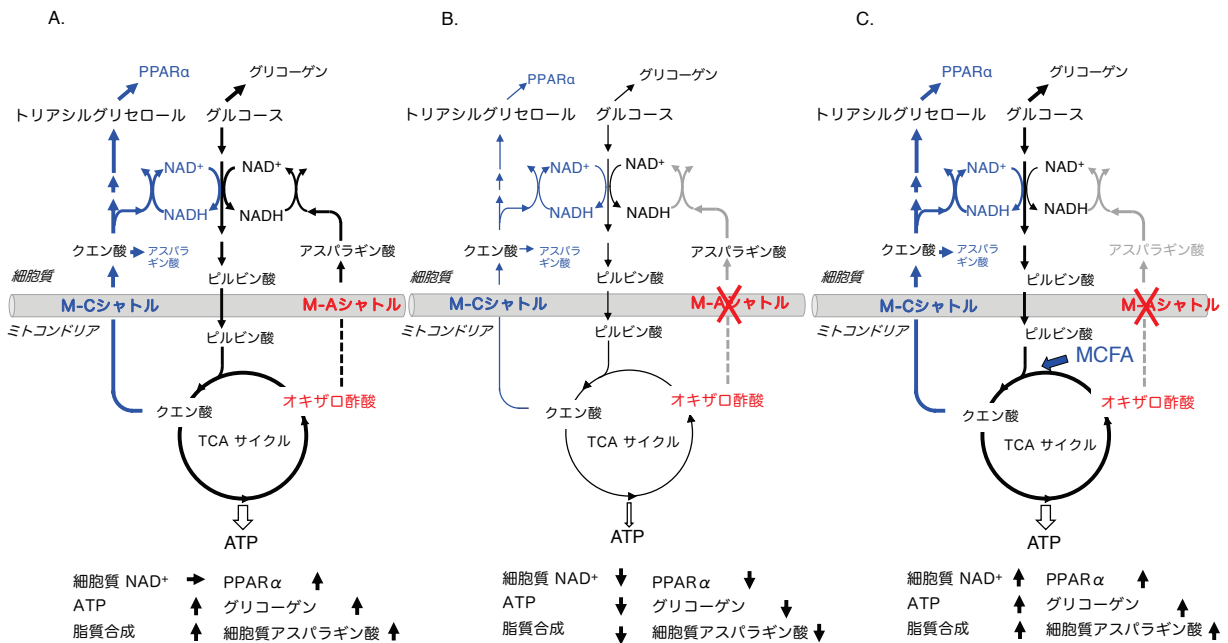


図2 A 正常肝における糖の代謝

図2 B シトリン欠損症の肝における糖代謝

図2 C 中鎖脂肪酸療法時のシトリン欠損症の肝における糖代謝

M-Aシャトル、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル；M-C シャトル、リンゴ酸-クエン酸シャトル；MCFA、遊離中鎖脂肪酸；PPAR $\alpha$ 、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$

脂肪酸 (medium-chain triglycerides: MCT) は、肝細胞に特異的にエネルギーを供給し、NICCDおよびCTLN2に著効を示す (図2 C)<sup>2), 3), 5)</sup>。

シトリン欠損症では、約40%がNICCDを発症し、5%以下がCTLN2を発症する<sup>1)</sup>。NICCD治癒後の小児では、易疲労、低血糖、脂肪肝および成長障害が少なからず認められる。また、CTLN2では、中鎖脂肪酸療法によりアンモニア脳症や肝機能が改善しても、発症早期に治療された僅かな症例を除き、不可逆的な肝障害を残すことが明らかにされてきた<sup>2), 6)</sup>。こうしたことから、不可逆的な障害を回避し、CTLN2の発症を予防し、生活の質の改善を図るために、診断後には食事療法と中鎖脂肪酸の補充療法の施行を推奨してきた<sup>2), 7)</sup>。しかし、中鎖脂肪酸の投与量などの修正を要し、最近、シトリンの糖新生に関わる役割や乳酸リンゲルによる障害が明らかにされたことから<sup>8), 9)</sup>、食生活の管理および輸液における注意についても考察する<sup>6)</sup>。

### 食事について

肝臓は、エネルギーのホメオスターシスの維持、さまざまな薬品や物質の解毒、胆汁の生成、そしてアルブミンや血液凝固因子を代表とする蛋白質の合成など、生理的に重要な役割を担っている。この機能を維持するために、肝臓はエネルギー源として、食後にはグルコース、空腹時には脂肪酸を利用する。しかし、シトリン欠損症では、先述したように、一次的にグルコースを、二次的に脂肪酸の利用も障害され、肝臓のエネルギーが欠乏する<sup>2)</sup>。

シトリン欠損症では、炭水化物 (グルコース) を摂取しても、肝臓のATPが増加せず、また、血糖が上昇し、インスリンが分泌され、脂肪組織からの脂肪酸の動員が抑制され、エネルギー源となる遊離脂肪酸も低下する。こうしたことから、炭水化物に富む食事を好まないと考える。炭水化物の摂取不足およびエネルギー不足からグリコーゲンの合成も障害される。加えて、シトリン欠損症では、アミノ酸や乳酸などからグルコースを合成 (糖新生) することができない<sup>2), 3)</sup>。

糖の新生に関して、脂肪の合成障害からPPAR $\alpha$ が活性低下し、糖新生系遺伝子の発現が抑制される。更に、糖新生には、ATPと細胞質のNAD<sup>+</sup>を要するが、シトリン欠損症の肝臓では、両者が欠乏する。一方、糖の新生では、ミトコンドリア内で合成されたオキサロ酢酸の炭素骨格が細胞質に輸送される必要があり、従来、リンゴ酸がOGC (2-oxoglutaric acid carrier)

/DCT (dicarboxylic acid transporter)/CIC (citric acid carrier) を介し、ミトコンドリアから細胞質に輸送される代謝経路が主な経路として考えられてきた (図3)。図3には、OGCを介する代謝経路を示す。しかし、リンゴ酸の輸送は、饑餓や糖尿病などにより脂肪酸の酸化が亢進し、ミトコンドリア内のNADHが増加した場合に限定される。アミノ酸が糖新生の基質である場合には、アスパラギン酸の形で輸送される代謝経路 (シトリン経由) が重要であることが報告された<sup>9)</sup>。アミノ酸からの糖新生ではアンモニアも生成され、細胞質に輸送されたアスパラギン酸は尿素サイクルを經由して、オキサロ酢酸を生成するため、糖新生とアンモニアの解毒が同時に進行する合理的な代謝経路である。シトリン欠損症における糖新生の障害には、糖新生系遺伝子の発現の抑制、ATPと細胞質のNAD<sup>+</sup>の不足に加え、アスパラギン酸の輸送障害の関与も考えられる。

シトリン欠損症では、上述したように、食嗜好から炭水化物の摂取量が少ないことと肝臓のエネルギー不足からグリコーゲン (貯蔵糖) の合成・蓄積も少なく、糖新生も障害され。更に、PPAR $\alpha$ の活性低下によりケトン体の生成も障害される。ケトン体は、低血糖時に、脳も利用出来る非常食である。そのため、感染症の罹患時などに、食欲の低下や嘔吐などがあると、容易に低血糖に陥る。一方、炭水化物 (グルコース) は、肝臓以外の組織、特に脳では重要なエネルギー源であることから、嗜好に拘わらず、推奨栄養所要量の摂取が重要と考える<sup>2), 5), 7)</sup>。

炭水化物の推奨栄養所要量は、欧米の基準から、6-11ヶ月乳児では95g/日、1歳-4歳は95-130g/日、5歳以降は130g/日と考える。小児では、味付けなど、工夫し、摂取を促すことが重要である<sup>2), 10), 11)</sup>。食事と共に中鎖脂肪酸を摂取し、炭水化物以外の食物については、好みに従い摂取しても特に問題とならないと考える。小児期の低炭水化物食療法は、成長障害や低血糖などを起こす危険があるため、小児糖尿病においても、米国糖尿病学会および国際小児および青年糖尿病学会も一般的な医療としては、推奨していない<sup>12), 13)</sup>。因みに、糖尿病の小児では糖新生が障害されていない。糖新生が障害され、かつ低炭水化物食を好む、シトリン欠損症の小児では、成長および低血糖などに注目し、経過をみる必要がある。また、低炭水化物食では、脂肪の過剰摂取が問題となる。成人の循環器疾患においても、脂肪の摂取量が問題とされ、アメリカ心臓協会では、脂肪の摂取量が多く、心血管障害が危惧される場合には、飽和脂肪酸 (乳製品や肉などの動物性脂肪



シトリン欠損症

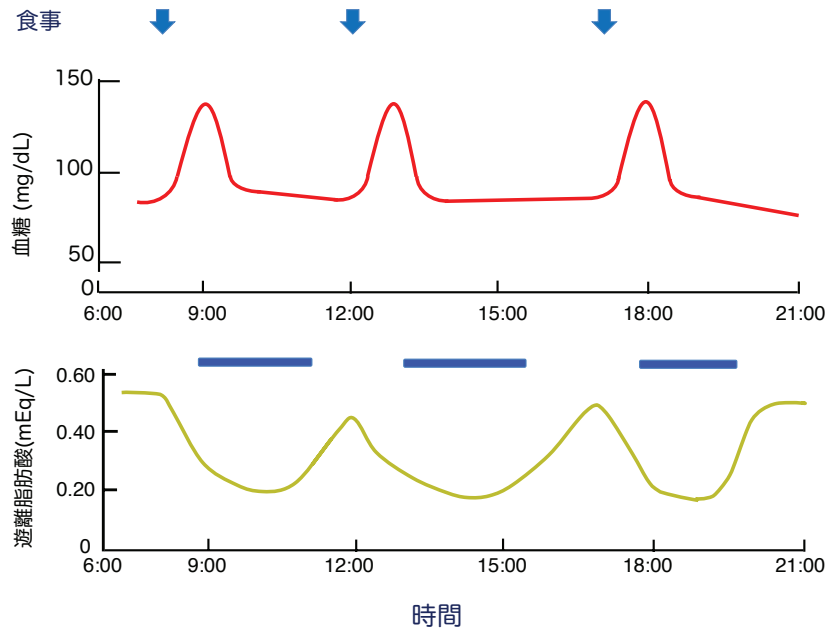


図4 食事による血糖および遊離脂肪酸の日内変動  
 食事摂取後に血糖が上昇し、インスリンが分泌され、遊離脂肪酸が低下する。青い矢印は食事の摂取を示す。青い横線は、肝細胞のエネルギー空白時間を示す。

表1 中鎖脂肪酸補充の推奨最小および最大量

エネルギー所要量は、日本人の食事摂取基準に基づく（厚生労働省、2020年）。身体活動レベルは、ふつうに相当する。中鎖脂肪酸補充の最大量は、肝臓の一日の消費エネルギー、最小量は食後8時間（1/3日量）の消費エネルギーとして、算出した。中鎖脂肪酸オイルは 1 ml= 0.94g= 8.46 Cal

区分	年齢 (歳)	中等度活動 (kcal)	一日の肝消費エネルギー相当 MCT 量 (ml):	
			最大量	血糖上昇時の肝消費エネルギー相当 MCT 量 (ml): 最小量
女性	1-2	900	22	6
	3-5	1,250	30	8
	6-7	1,450	35	9
	8-9	1,700	41	11
	10-11	2,100	50	13
	12-14	2,400	57	15
	15-17	2,300	55	14
	18-29	2,000	47	12
	30-49	2,050	48	16
	50-64	1,950	46	15
	65-74	1,850	44	15
75 以上	1,650	39	13	
男性	1-2	950	23	6
	3-5	1,300	31	8
	6-7	1,550	37	10
	8-9	1,850	44	11
	10-11	2,250	54	14
	12-14	2,600	62	16
	15-17	2,800	66	22
	18-29	2,650	63	21
	30-49	2,700	64	21
	50-64	2,600	61	20
	65-74	2,400	57	19
75 以上	2,100	50	17	



## 輸液について

シトリン欠損症による低血糖に加え、小児期には、感染症などにより容易に脱水に陥り、輸液を要することが多い。輸液に際して、高濃度のフルクトースを含むグリセオールの輸液は致死的であることから、フルクトースおよびソルビトールを含有する製剤の使用は禁忌である。また、高濃度の糖の輸液では、血糖をモニターし、血糖を正常値に保つことが重要である<sup>17)</sup>。中心静脈栄養では、血糖値の調節に加えて、シトリン欠損症の肝細胞が利用可能なアミノ酸や脂肪酸製剤（国内では入手困難であるが、中鎖脂肪酸を含む製剤が好ましい）を補充することが重要である。

一方、頻用される輸液製剤（ソリタヤソルデムなど）では、緩衝剤として乳酸が含まれているものが多い。乳酸は乳酸脱水素酵素（図3）により代謝されるが、シトリン欠損症では、肝細胞質のNAD<sup>+</sup>が欠乏することから乳酸がピルビン酸に代謝されず、乳酸リンゲル液を投与により、高乳酸血症となる危険性が想定される。実際、2022年、1症例が報告された<sup>18)</sup>。14歳のシトリン欠損症の女性が肝細胞癌に罹患し、肝部分切除術を受ける際に、乳酸リンゲル液の輸液を受け、高乳酸血症に気付かれた。著者らは、クエン酸回路の障害との関係について考察している。しかし、シトリン欠損症では、NADHシャトルの障害から肝細胞質のNAD<sup>+</sup>が欠乏し、乳酸の代謝が障害され、高乳酸血症を惹起したものと考えられる。報告された症例では、麻酔下の手術中であったことから、定期的なモニターで気付かれた。短時間の輸液では、乳酸測定や血液ガスなどの検査が施行されなければ気付かれず、多呼吸などの軽微な症状のみで、臨床的に問題にならないことも推測される。また、報告は1例のみである。しかし、病態代謝学的には、肝臓における乳酸の代謝障害の蓋然性は非常に高い。安全性を考慮し、乳酸含有製剤を使用しないことが推奨される<sup>6)</sup>。特に、長時間にわたり輸液を施行する場合や中心静脈栄養を施行する場合には、乳酸アシドーシスを回避すべく輸液製剤の選択が必要と考える。

乳酸を含まない細胞外液補充液としては、酢酸リンゲル液（ヴィーンD、リナセートD、ソルアセトDなど）や重炭酸リンゲル液（ピカーボン、ピカネイトなど）、開始液（1号液）としては、KN1号液やデノサリン1号液を、維持液（3号液）としては、アセトキープ3G注やグルアセト35注が推奨される。適切な製剤が利用出来なければ、生理食塩水や5%グルコー

ス液などを用いて調整する。高カロリー輸液においても、同様に乳酸が緩衝剤として含まれる製品が少なからずあり、乳酸緩衝液を含有しない製品（ハイカリックなど）を使用する。

## 運動と乳酸について

前項で述べたように、シトリン欠損症の肝細胞では、NAD<sup>+</sup>の欠乏から乳酸の代謝障害が想定されることから、運動時に筋肉で生成される乳酸の代謝について考察する。古典的には、Cori回路により、筋でグルコースから生成された乳酸は血中に放出され、肝臓に取り込まれ、グルコースに再生され、筋へ輸送されると考えられてきた。この仮説に基づくこと、シトリン欠損症では、肝臓におけるNAD<sup>+</sup>の欠乏から乳酸の代謝が障害され、運動時に高乳酸血症に陥ることになる。しかし、シトリン欠損症では、時に易疲労は認められるものの、運動不耐性を呈してはいない。近年、運動時に筋肉で生成される乳酸は、主に筋肉で代謝されることが明らかにされた<sup>19),20)</sup>。健康人では、運動を継続しても、乳酸の血中濃度は、持続的に上昇せず、10~20分後には、再び低下に転ずることが知られており、運動時に筋肉で生成される乳酸の多くは、筋細胞で利用されるものとする。しかし、運動時の乳酸処理における肝の役割は不明であることから、シトリン欠損症において、運動後に重度の疲労や脱力を訴える時には、血糖とともに、乳酸や血液ガスを測定し、乳酸アシドーシスの有無を確認する必要があると考える。

一方、症例の多くは、水泳など運動強度が中程度のスポーツでは長時間継続することは可能であるが、運動強度が強いマラソンなどは不得手である。運動強度が強いスポーツでは、糖質が主なエネルギー源となり、中強度のスポーツでは脂質やタンパク質もエネルギー源として使われる。運動強度が強いスポーツが困難な症例では、筋へのグルコース供給に問題があると考えられる。シトリン欠損症では、基本的に糖新生が障害されており、必要量の炭水化物の摂取および肝グリコーゲンの蓄積を促すことが重要である。食事とともに中鎖脂肪酸を摂取することにより、肝細胞へエネルギーが供給され、グリコーゲンの合成・貯蔵が増加し、運動能力の改善が期待される。

## まとめ

シトリン欠損症の病態に基づいた食事および中鎖脂肪酸の補充療法により、不可逆的な障害が予防され、

生活の質も改善される。乳酸リンゲルは有害な作用を示すことが推測され、診療においては、シトリン欠損症の代謝特性を理解することが重要である。

参考文献

1. Saheki, Song YZ: Citrin deficiency, in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2017. Available at <http://www.genetests.org>. (accessed 2023-10-21)
2. Hayasaka K.: Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. *J Inher Metab Dis* 2020 2021 ; 44: 110-117.
3. 早坂清: シトリン欠損症の病態. *山形医学* 2020 ; 38 : 51-62
4. Hayasaka K, Numakura C: Adult-onset type II citrullinemia: Current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018; 11: 163-170
5. 早坂清: シトリン欠損症の治療: 中鎖脂肪酸補充療法の早期導入は予後を改善する. *山形医学* 2021 ; 39 : 52-60
6. Hayasaka K.: Pathogenesis and management of citrin deficiency. *Intern Med* 2023 (DOI : 10.2169/internalmedicine.2595-23)
7. 早坂清: シトリン欠損症: 成人発症シトルリン血症2型の発症予防および生活の質の改善について. *山形医学* 2022 ; 40 : 67-75
8. Tao KM, Shen L, Sun YM.: Lactate-buffered solutions in patients with citrin deficiency. *Can J Anaesth* 2022; 69: 786-787
9. Holeček M.: Roles of malate and aspartate in gluconeogenesis in various physiological and pathological states. *Metabolism* 2023; 145: 155614
10. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services: Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th eds. Washington, DC; Government Publishing Office, 2020
11. The commission of the European communities: Commission directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Official journal of the European union, 2006
12. Neyman A, Hannon TS, AAP Committee on Nutrition. Low-carbohydrate diets in children and adolescents with or at risk for diabetes. *Pediatrics* 2023; 152: e2023063755
13. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1297-1321
14. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al.: 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021 Dec 7; 144 (23): e472-e487
15. 日本人の食事摂取基準策定検討会: 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2019
16. Goetzman ES, Bharathi SS, Zhang Y, Zhao XJ, Dobrowolski SF, Peasley K, et al.: Impaired mitochondrial medium chain fatty acid oxidation drives periportal microvesicular steatosis in sirtuin-5 knockout mice. *Sci Rep* 2020; 10: 18367
17. Watanabe Y, Numakura C, Tahara T, Fukui K, Torimura T, Hiromatsu Y, et al.: Diabetes mellitus exacerbates citrin deficiency via glucose toxicity. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108159
18. Tao KM, Shen L, Sun YM.: Lactate-buffered solutions in patients with citrin deficiency. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2022; 69: 786-787
19. Van Hall G.: Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol* 2010; 199: 499-508
20. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G.: Lactic acidosis: an update. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 322-333

## **Citrin deficiency: Precautions for dietary management, medium-chain fatty acid triglyceride supplementation, and intravenous infusion**

**Kiyoshi Hayasaka**

*Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine*

*Emeritus Professor of Yamagata University*

*Visiting Professor of Yamagata University*

### **ABSTRACT**

Citrin deficiency (CD) causes neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency (FTTDCD), and adult-onset citrullinemia type 2 (CTLN2). Citrin is an aspartate-glutamate transporter primarily expressed in the liver and constitutes the malate-aspartate shuttle that is essential for hepatic glycolysis. Hepatocytes of CD cannot utilize glucose and fatty acids as energy sources. Medium-chain triglyceride (MCT) supplements are particularly effective for treating CD by providing energy to hepatocytes. However, patients with CD often exhibit growth impairment and irreversible brain and/or liver damage. To improve the quality of life and prevent irreversible damages, MCT supplementation with a diet containing minimal carbohydrates is recommended promptly after the diagnosis. The dosage of MCT supplements should be one-third (minimum) to equal (maximum) of the daily liver energy consumption and should not exceed the maximum dosage. The appropriate dosage should be determined based on the patient's diet and physical activity. Infusion of lactate-buffered solutions is often used, but should be avoided because of impaired lactate metabolism due to cytosolic NAD<sup>+</sup> deficiency in the liver. Further elucidation of metabolic impairments in CD is needed to improve quality of life and prevent irreversible disability.

**Keywords:** citrin, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, adult-onset type 2 citrullinemia, medium-chain triglycerides, lactate-buffered solutions