

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

早坂 清

山形大学医学部小児科学教室
みゆき会病院小児科
(令和2年8月19日受理)

要 旨

シトリン欠損症は、新生児期には、肝内胆汁うっ滞症 (NICCD)、適応・代償期には、発育不全と脂質異常症 (FTTDCD)、成人期には、シトルリン血症2型 (CTLN2) を惹起する。シトリンは、主に肝臓に発現するアスパラギン酸グルタミン酸輸送体で、リンゴ酸-アスパラギン酸NADHシャトルを構成する。肝細胞は、食後の高血糖時にグルコースを取り込み、多くはグリコーゲンの合成に、一部は解糖系を介してエネルギー源および脂質の合成に利用する。肝細胞は、食後にはグルコース、食間には脂肪酸をエネルギー源として利用するが、シトリン欠損症では、解糖系の障害からグルコース、PPAR α の低下から脂肪酸も利用できず、エネルギー欠乏状態となる。肝の解糖系と共役する脂質合成系も障害され、胎児期後半、新生児～乳児期および思春期の成長障害が認められる。NICCDに対しては、中鎖脂肪酸と乳糖制限ミルク、CTLN2では中鎖脂肪酸と低炭水化物食により治療する。中鎖脂肪酸補充療法は、肝細胞に特異的にエネルギーを供給し、脂質およびグリコーゲン合成の促進、リンゴ酸-クエン酸NADHシャトルを介する細胞質NAD⁺/NADH比の改善、そしてアンモニアの代謝を促進する効果的な治療法である。加えて、この治療法の早期導入は肝臓の不可逆的な損傷を回避する。肝臓は、エネルギー必要量の約20%を消費し、有症者では肝消費相当量の中鎖脂肪酸を投与する。食後には、血糖の上昇、インシュリンの分泌、遊離脂肪酸の低下が認められ、本症では、この時間帯に肝細胞がエネルギー欠乏状態となることから、食事と共に中鎖脂肪酸を投与することが重要である。この治療法には、成長促進、CTLN2や肝癌発症の予防効果も期待される。果糖を含有するグリセオール輸液は禁忌であり、グルコースは高血糖状態で毒性を示すことから、糖尿病の併発時や中心静脈栄養時には、血糖の調節が重要である。

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、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル

はじめに

シトルリン血症は、シトルリン血症1型とシトルリン血症2型に分類される。シトルリン血症1型はアルギニンコハク酸合成酵素 (argininosuccinate synthase 1: ASS1) の遺伝子変異が病因であり、新生児～成人に高アンモニア血症を起こす疾患である。

一方、シトルリン血症2型 (シトリン欠損症) は、ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸グルタミン酸輸送体であるシトリンの遺伝子 (*SLC25A13*) 変異が病因であり、二次的にシトルリンの代謝が障害

される。本疾患は、日本人を含む東南アジア人に多く認められ、1968年、宮腰らにより高シトルリン血症を伴う慢性反復性肝脳疾患として報告された¹⁾。生来、豆を好むという食嗜好を持つ人が、突然、アンモニア脳症を発症し、死に至る疾患として知られてきた。1999年、小林らにより、*SLC25A13*の遺伝子変異が病因と同定され²⁾、年齢に応じた3つの病型が明らかにされた。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 (図1)³⁾。

シトルリン (アスパラギン酸グルタミン酸輸送体) は、肝のリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを構成しており、欠損症では、NADHシャトルの障害から解糖系が障害される。肝解糖系の障害から、患者さんは蛋白や脂肪の多い低炭水化物食を好むと考えられ⁴⁾、また低炭水化物食はアンモニア脳症などの改善効果も認められる。2012年、私達は、NICCDにおける乳糖制限と中鎖脂肪酸添加ミルクの劇的効果に気付き報告した⁵⁾。病態代謝の考察からCTLN2における中鎖脂肪酸療法の有効性を推定し、5症例に治療を試み、2014年に著明な効果を確認した⁶⁾。更に症例を増やし、症状および検査所見から、中鎖脂肪酸療法の速効性および早期治療の有効性も確認された⁷⁾。近年明らかにされたCTLN2の肝におけるperoxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) の低下⁸⁾、シトルリン欠損症における特徴的な成長障害⁹⁾ および高血糖時における糖毒性などの病態に基づき治療法について解説する^{10),11)}。

1. 病態

1) 肝細胞のエネルギー欠乏

シトルリンは、*SLC25A13*遺伝子 (染色体7q21.3) にコードされるアスパラギン酸グルタミン酸輸送体である。主に肝臓に発現し、ミトコンドリア膜のリンゴ酸-アスパラギン酸NADHシャトルを構成する^{2),3),12)}。シトルリン欠損症では、このシャトルの障害から、肝の解糖系が障害される。

肝臓は食後の高血糖時にグルコースを取り込み、多くはグリコーゲンの合成に利用し、一部は、解糖系およびTCAサイクルを介しエネルギー源として、また一部を脂質合成 (de novo lipogenesis) に利用する (図2a)^{13),14)}。肝臓は、エネルギー必要量の約20%を消費し、食後にはグルコースを、食間には脂肪酸をエネルギー源として利用する¹⁵⁾。シトルリン欠損症では、小胞体ストレスを介した肝PPAR α の下方制御もあり⁸⁾、グルコースおよび脂肪酸をエネルギー源として利用出来ず、エネルギー欠乏状態となる。即ち、肝細胞のエネルギー欠乏が基本的病態である (図1)。肝PPAR α の活性低下から、末梢脂肪組織より動員された脂肪酸を代謝 (β 酸化) 出来ず、脂肪肝となる。また、肝では、糖の利用は障害されるが、蛋白質 (アミノ酸) や脂肪 (脂肪酸) はNADH シャトルに依存せずATPを生成できることから、炭水化物を好まず、蛋白質や脂肪を好む嗜好性が形成される^{4),16)}。

2) 脂質合成障害に基づく成長障害

肝の解糖系と脂質合成系は共役しており、シトルリン欠損症では脂質合成系も障害される。脂質合成系は急速な成長を遂げる時期に脂質を供給する重要な役割を果たしており、本症では、胎児期後半 (低出生体重)、新生児~乳児期そして思春期の成長が障害される^{9),16)}。

3) NICCDの発症と治癒

肝臓は、胎児期にはエネルギー源としてアミノ酸を利用し、出生後にグルコースおよび脂肪酸に変換する。解糖系の障害から、出生後からエネルギー不足に陥る。また、生後半年間は、成長が著しく、エネルギーおよび脂質 (合成) の需要も高い。一方、ミルクの主な炭水化物は乳糖 (ガラクトースとグルコースからなる二糖類) であり、細胞質のNADHの増加によりUDP-ガラクトース 4-エピメラーゼが阻害され⁵⁾、有害なガラクトースの中間代謝産物が蓄積し、肝細胞が障害される。これらがNICCDの発症要因となり、NICCDの多くは新生児期に発症し、急速な成長が緩和する半年以降に自然治癒する。

4) 低血糖

NICCD治癒後、低血糖を反復する症例が少なからず存在する。本症では嗜好から炭水化物の摂取量が少ないこと、肝細胞のATPと細胞質のNAD⁺が低下するため糖新生が障害されること¹⁷⁾、更に、肝細胞のエネルギー欠乏からグリコーゲンの合成・蓄積も減少することなどが関与している。

5) シトルリン血症と高アンモニア血症の病態

NICCDではシトルリン血症、CTLN2ではシトルリン血症および高アンモニア血症が認められる。シトルリンは、アルギニノコハク酸合成酵素 (ASS1) の基質であるアスパラギン酸を細胞質に転送する機能を持つことから、シトルリン欠損症においては細胞質のアスパラギン酸不足が推測される。NICCDではASS1の基質 (アスパラギン酸) やATP不足により^{4),7),18)}、一方、CTLN2ではASS1酵素の量的減少によりシトルリン血症が生ずる¹⁹⁾。しかし、CTLN2におけるASS1障害は軽度でシトルリン血症を生ずるものの、高アンモニア血症の主因ではなく、高アンモニア血症は、基質およびATPの不足によるグルタミン合成酵素 (GS) の障害に起因する^{4),7),16)}。

6) 肝細胞の分化およびゾーニングの障害と発癌

肝細胞には、門脈周囲の細胞と中心静脈周囲の細胞による機能の分化 (ゾーニング) があり、ASS1は全ての肝細胞に発現を認め、GS発現細胞は、中心静脈周囲に限局して存在する。CTLN2では、ASS1発現細胞の減少 (ASS1非発現細胞の出現) とGS発現細胞の

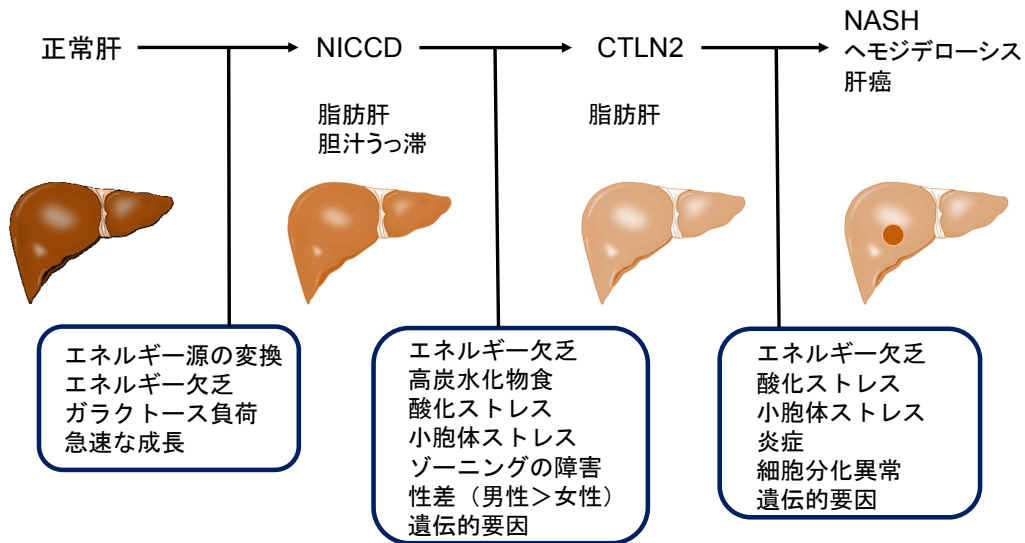


図1. シトリン欠損症における肝病変の進行

NICCD: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, CTLN2: adult-onset type 2 citrullinemia, NASH: nonalcoholic steatohepatitis

増加と分布異常が認められ、肝臓のゾーニングが障害される^{4), 7)}。一方、GSの発現は、Wnt/ β -catenin系シグナルにより促進され、このシグナルの亢進は、発癌との関連が報告されている²⁰⁾。シトリン欠損症では、肝細胞のエネルギー不足から酸化ストレスの増加²¹⁾やWnt/ β -catenin系シグナルの亢進（肝細胞の分化異常）が派生し、発癌に至る機構が考えられる（図1）。なお、早期に治療した症例では、ASS1およびGSの発現が修復（正常化）される。

7) 糖の毒性

シトリン欠損症における糖の毒性を示すものとして、高炭水化物食によるCTLN2の発症および増悪や脳圧降下剤のグリセオール（グリセロール10%、フルクトース5%）による致死的作用が報告されている^{3), 22), 23)}。高炭水化物食では、本症の肝細胞が利用可能な脂肪や蛋白が少なく、急性の毒性というよりは、肝細胞のエネルギー欠乏を一層増悪させることが考えられる^{4), 10), 16)}。一方、グリセオールの静脈内投与は成分のフルクトースが速やかに代謝され、ATPが消費され、さらにグリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素が作動せず、中間代謝産物が蓄積し無機リンが捕捉され、ATPが枯渇し、肝細胞が壊死し致死的作用を示すものとする。グルコースに関しては、GLUT2がグルコースへの親和性が低く、高血糖を回避する限り、肝細胞には取り込まれず、毒性も示さない^{4), 11), 15), 16)}。しかし、高血糖が持続するとグルコースの肝への取り

込みが増え、中間代謝産物の蓄積からATPが欠乏し、肝機能が悪化し血中アンモニアも上昇する。糖尿病を併発した症例や耐糖能が低下した重症例への中心静脈栄養の施行時には、高血糖の回避が重要である^{10), 24)}。但し、多くは可逆的であり、血糖の調節によりアンモニアは低下する。中心静脈栄養も高血糖を回避し、肝細胞に利用可能な脂肪製剤やアミノ酸などの栄養補給を行う限り、安全に施行できる。

2. 中鎖脂肪酸補充療法について

シトリン欠損症の肝細胞はグルコースおよび脂肪酸をエネルギー源として利用出来ないことから、本症の基本的病態は、肝細胞のエネルギー欠乏と考える（図2a）^{4), 5) - 7), 11), 13)}。中鎖脂肪酸トリグリセリド（medium chain triglycerides: MCT）は、肝臓で速やかに代謝され、肝細胞に多量のエネルギーを供給し、シトリン欠損症の基本的病態を改善する。MCTは、胆汁酸とミセルを形成せずに小腸から吸収される。MCTは腸粘膜内で中鎖遊離脂肪酸（Medium chain free fatty acids: MCFA）に水解され、門脈を經由し肝臓に取り込まれる。MCFAの殆どは肝臓のミトコンドリアで β 酸化され、多量のATPとアセチルCoAを生成する²⁵⁾。アセチルCoAはTCAサイクルで代謝され、またリンゴ酸-クエン酸シャトルを刺激し脂質の生成を促進する。即ちMCTの投与は、肝細胞にエネルギーを供給し、脂質とグリコーゲンの合成を促進し、血糖を含む恒常性の維持に寄与する（図2b）。脂

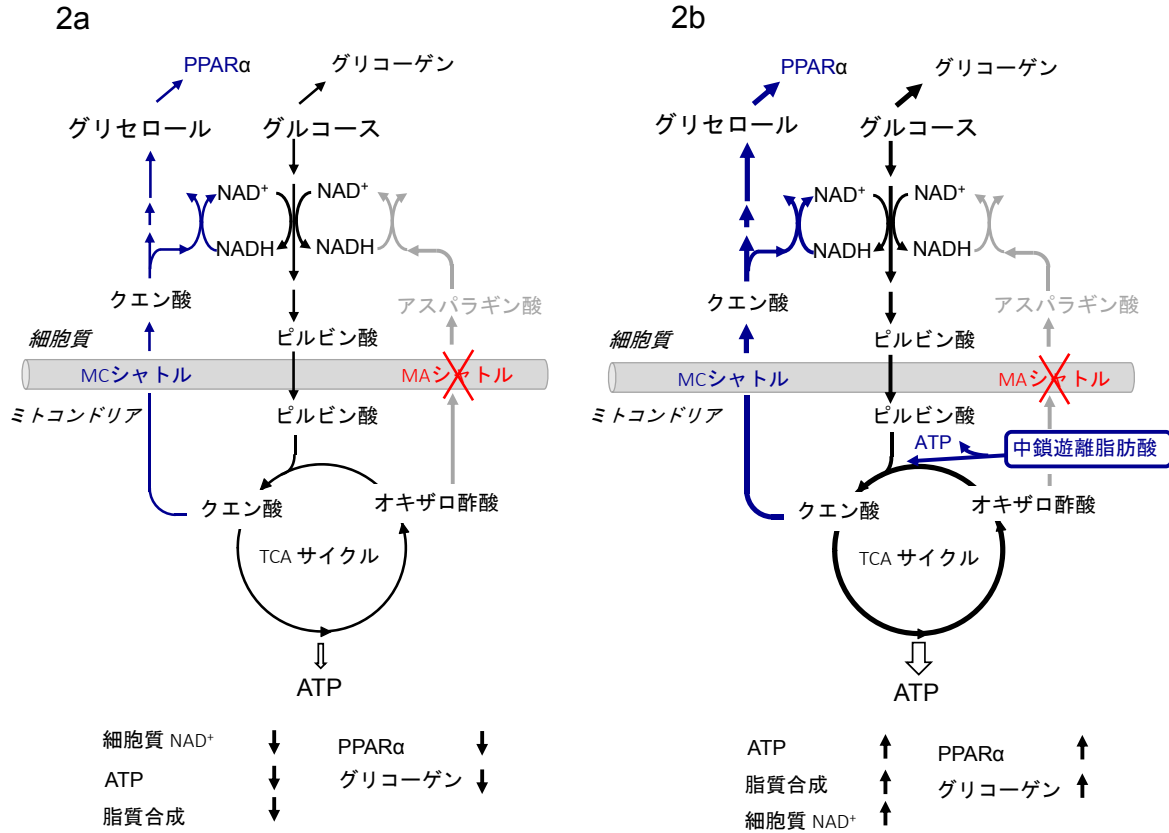


図2. シトリン欠損症の肝臓における病態代謝と中鎖脂肪酸補充による効果
 図2a. シトリン欠損症の肝臓における病態代謝、図2b. 中鎖脂肪酸補充による効果
 MAシャトル: リンゴ酸アスパラギン酸シャトル、MSシャトル: リンゴ酸クエン酸シャトル
 黒線は解糖系、青線は脂質合成系を示す。

質の合成では、リンゴ酸-クエン酸シャトルを介し細胞質のNAD⁺/NADH比の改善も期待される^{4), 5)-7), 13)}。PPAR α も上方制御され、 β 酸化が促進し、脂肪肝も軽減する。CTLN2では、MCTの投与によりアンモニア代謝が促進され、脳症も速やかに改善する(CTLN2治療の項参照)。MCTの治療により食欲の抑制と炭水化物摂取量の増加も認められ、肝ATPの増加と細胞質のNAD⁺/NADH比の改善を介するものと考えられる。

肝臓の消費エネルギーは、所要エネルギーの約20%であり、有症者には消費エネルギー相当のMCTを投与する。図3aは、Sakumaらにより報告された炭水化物75グラム(米飯)を摂取した際の血糖および遊離脂肪酸の経時的変化を示す²⁶⁾。食事の摂取により、血糖が上昇し、インスリンが分泌され、遊離脂肪酸は約4時間低下する。シトリン欠損症の肝細胞では、糖の利用が障害されているため、遊離脂肪酸が低下する時間

帯にはエネルギー欠乏状態となる。図3bにMetges & Wolframにより報告されたデータをもとに作成した中鎖脂肪酸の経時的代謝率を示す²⁷⁾。[¹³C] trioctanoateを経口投与し、呼気炭酸ガス中の¹³CO₂の比率から代謝率を算出すると、中鎖脂肪酸は急速に吸収・代謝され、約40分間でピークとなり7.5時間以内に約35%が炭酸ガスとして排出される。Seniorの著書では、摂取後、約3時間で代謝のピークに達することが記載されている²⁸⁾。論文によりMCTの代謝ピーク時間に多少の違いはあるが、MCTの消化・吸収・代謝は速やかであり食事と共にMCTを摂取すれば、血糖が上昇し遊離脂肪酸が低下する時間帯、即ちシトリン欠損症の肝細胞がエネルギー欠乏状態となる時間帯(食後4時間内)にエネルギーが供給される。食事の内容により消化・吸収・代謝への多少の影響は推定されるが、食事と共にMCTを摂取することが非常に重要である¹¹⁾。

中鎖脂肪酸補充療法の唯一の欠点は、MCTが健康

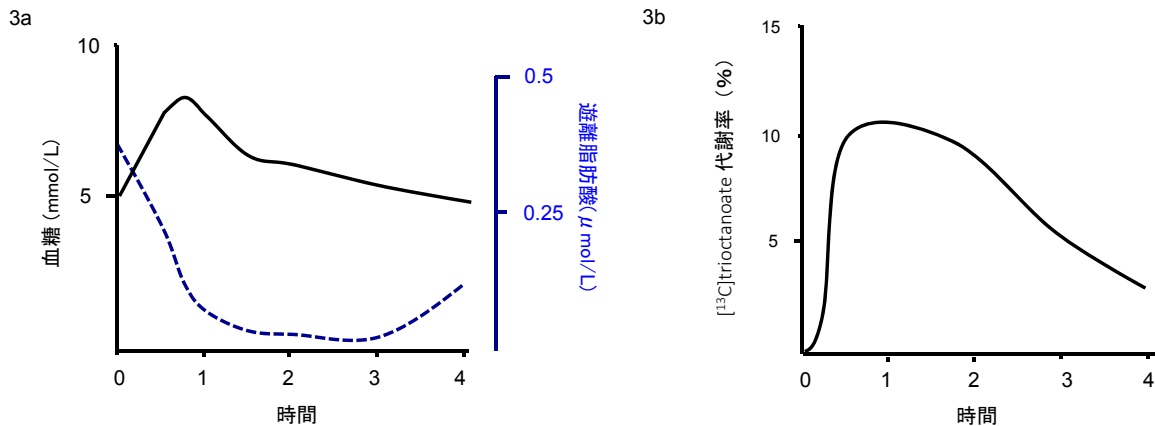


図3. 食事による血糖および遊離脂肪酸の経時的変化および中鎖脂肪酸の代謝

図3a. 食事による血糖および遊離脂肪酸の経時的変化

図3b. 中鎖脂肪酸の代謝

図3a Sakumaらは、成人（男性6人、女性3人）を対象として、炭水化物75グラム（米飯）を負荷し、血糖（黒い実線）および血中遊離脂肪酸（青い点線）を経時的に測定した。論文のデータ（平均値）を元に図を作成した（文献26）
 図3b Metges & Wolframは、成人5人に [¹³C] trioctanoate 100mgを経口投与し、呼気中の¹³CO₂測定し、 $\Delta \delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ (‰)から代謝率を算出した。論文のデータを元に図を作成した（文献27）

食品である事にある。治療効果で軽快しても、自然治癒と誤解され摂取が不定期となり、悪化することもある。MCTを継続的に、食時毎に摂取する重要性を強調する。

3. 病型と治療

1) 新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)

出生体重および身長は平均よりも小さく、約40%の症例は新生児マス・スクリーニングにて、ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニンなどの上昇で検出される。生後1~4ヶ月頃に肝内胆汁うっ滞や白内障などの症状を呈する。臨床検査では、総胆汁酸、直接ビリルビン、ALPや γ GTPなどの胆道系酵素、 α フェトプロテイン、血漿アミノ酸（シトルリン、メチオニン、スレオニン、チロシン、アルギニンなど）、血中ガラクトースが高値を示す。肝生検では、肝内胆汁うっ滞および脂肪肝を認める。臨床的特徴に基づきSLC25A13の遺伝子解析により診断される³⁾。多くは、生後6ヶ月頃から軽快し、1歳までには治癒する。治療は、乳糖制限および中鎖脂肪酸を補充したフォーミュラを投与する⁵⁾。ガラクトース血症を認めない症例には、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（明治乳業721）、もしくは母乳または普通ミルク100ml当たりMCTオイル2mlを添加し投与する。ガラクトース血症（白内障）を伴う症例には、乳糖除去ミルク、ボーンラクトもしくは蛋白質加水分解ミ

ルク（森永ML-3）に同様にMCTを添加し投与する。中鎖脂肪酸補充ミルクの投与により速やかに胆汁うっ滞やガラクトース代謝も改善する。早期からの治療は、より効果的である⁵⁾。肝消費エネルギーは、所要カロリーの約20%であることから、母乳および調整乳100ml (=67Cal) にMCT 2ml (=16.9Cal) を添加する。乳児早期には、急速な身体の成長および中枢神経の髄鞘化が認められることから⁹⁾、十分量の添加を推奨する。母乳栄養では、搾乳しMCTを添加する。脂溶性ビタミンは欠乏時に補充する。離乳に伴いMCTミルクからオイルに変更し、無症状であっても脳の形成時期を考慮し、3歳までの補充が望まれる。

2) 発育不全と脂質異常症 (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)

NICCD治癒後、多くの症例では蛋白質や脂肪の多い食事を好み、ご飯などの炭水化物を好まないが、特に症状は認めない。しかし、一部の症例では、低血糖の反復、成長障害や易疲労を認める。成長障害および高脂血症 (FTTDCD)、膵炎などを認める症例も存在する³⁾。思春期、特に男児の思春期に成長障害を認める事が多く⁹⁾、有症者では、所要カロリーの20%に相当するMCTを食事とともに補充する。症状が軽ければ、MCTの補充量を軽減する。

グルコースは主に脳で利用され、小児（5歳以降）と成人では脳の重量がほぼ同等であることから、炭

水化物は、成人とほぼ同一量（約130g/日）を必要とする。1歳では、炭水化物は約100g/日を要し、5歳（約130g/日）までは成長に応じて増量する。近年、成人の糖尿病の治療では、糖質制限食が勧められているが、エネルギー消費が多い小児には勧められていない²⁹⁾。小児における糖質制限食では成長障害と脂肪の過剰摂取による心血管障害が危惧される。更に、シトリン欠損症では、糖新生が障害（病態の項参照）されており、成人CTLN2に効果的な蛋白：脂肪：炭水化物比の食事では低血糖を惹起する危険性がある^{17),30)}。実際こうした食事を摂取し、低血糖発作を起こしている小児が少なからず存在する。低血糖が反復持続すれば脳に不可逆的な障害を起こす。必要量の炭水化物の摂取を促すとともに、重篤な症例では、中鎖脂肪酸を補充し、肝細胞へエネルギーを供給し、グリコーゲンの蓄積を促すとともに食欲の変化（炭水化物摂取の増加）を誘導する。低血糖発作時には、通常の高濃度の糖液の静注と輸液を施行する。軽症例では、ブドウ糖を経口摂取させる。また、脂肪の過剰摂取から肥満が危惧されるが、中鎖脂肪酸補充療法には、肝へのエネルギー供給を介した食欲抑制効果が期待される。

3) 成人発症シトルリン血症 2型 (adult-onset type 2 citrullinemia: CTLN2)

保因者の約5%が10~70歳代に発症する。食事の変更（高炭水化物食）や手術などを契機に、高アンモニア血症による意識障害、失見当識、異常行動、全身倦怠、痙攣などを呈する³⁾。病初期には、夕食後にアンモニア脳症を発症し、朝にはアンモニアは低下し脳症も軽快する。進行すると日中にも脳症が認められ、精神病と誤診されることもある。時に、高脂血症、脂肪肝、膵炎、肝臓癌などを併発する。放置すれば、脳症を反復し、死に至る。男性が女性の約2倍多く、多くは痩せており、body mass index (BMI) は20以下である。検査では血中アンモニアおよび血漿シトルリンの上昇、Fischer比の低下に加えて、軽度の肝機能障害を認める。

低炭水化物食（1,800~2,800カロリー/日、蛋白：脂肪：炭水化物カロリー比：10-20：35-50：40-45）のもと、MCTオイルを男性では15ml、女性では10mlを食事と共に投与する^{4),6),7)}。中鎖脂肪酸補充療法には、即効性があり、翌日には意識レベルの正常化が期待される。治療初期には、腸管におけるアンモニア生成を抑制するラクツロースなどの非吸収薬剤は投与しても特に問題は認めないが、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムに関しては、血中グルタミンが上昇していないことから効果は期待されず、肝臓への代謝

的な負担を考慮し原則的に投与しない。グリセオール（グリセロール10%、フルクトース5%）の投与は致死的であるため禁忌である²⁰⁾。フルクトース、ソルビトールやキシリトールを含む輸液も使用しない。中心静脈栄養およびグルコースの輸液に際しては、血糖値を140mg/dl以下に保つことが重要である。糖尿病は増悪因子であり、糖尿病の治療は必須である¹⁰⁾。高脂血症（高トリグリセリド血症）に対しては、フィブラート系の薬剤は投与しない。同薬剤により、悪化した症例も報告され、MCTの効果も阻害する作用も考えられる^{4),6),7)}。MCT治療の継続により高脂血症は改善する。

治療効果は、臨床症状、血中アンモニア、肝機能（特にアルブミン、コリンエステラーゼ、凝固能、Fischer比）、血漿アミノ酸、中性脂肪、長期的には肝エコーによる脂肪肝や肝臓の定期的なチェックなどにより評価される。

予後は、中鎖脂肪酸補充療法を早期に開始した症例では良好であり、血漿シトルリン、脂肪肝やFischer比も正常化する。このような症例では、肝細胞におけるGSおよびASS1の発現も長期的には正常化することから、ゾーニングの改善と発癌の抑制効果も期待される。一方、治療が遅れた症例では、高アンモニア血症や一般肝機能などは回復しても、Fischer比の回復は緩徐で、脂肪肝や血中シトルリン値は正常化しない^{4),6),7),11)}。酸化ストレスや細胞分化異常により、不可逆的な損傷を遺すものと考えられる。

4. その他の治療法

NAD⁺/NADH比の改善を目的に、ピルビン酸が治療に用いられてきたが、明確な有効性は確認されていない。矢崎らは、CTLN2 15症例にピルビン酸療法を施行し、11例に脳症発作回数の減少を認めたものの、脳症の再発防止やFischer比やシトルリン血症の改善を認めなかった³¹⁾。ピルビン酸はミトコンドリア脳筋症などの治療にも用いられ、肝臓以外の組織に取り込まれ代謝される。また、全て肝臓に取り込まれ代謝されると仮定しても、MCTの1/10程度のエネルギーしか産生出来ない。一方、シトリンおよびミトコンドリアグリセロール3-リン酸脱水素酵素のダブルノックアウトマウスの実験から、佐伯らによりLOLA (l-ornithine l-aspartate) による高アンモニア血症への有効性が示唆されている³²⁾。しかし、シトリン欠損症における高アンモニア血症は、肝障害が進行し最終段階で認められる病態であり、たとえLOLAにより高アンモニア血症が一時的に改善しても、基本的な肝機能の回復や持続的な効果は期待されない。シトリン欠

損症の基本的な病態は、肝細胞の慢性的なエネルギー欠乏状態と理解することが重要であり、予後の改善のために早期の中鎖脂肪酸療法の導入が勧められる。肝移植療法は、効果的な治療法であるが、移植臓器の確保、手術の危険性そして免疫抑制剤服用による易感染性などの問題がある。近年、動物実験ではあるが、mRNA投与による治療法が報告された³³⁾。将来に向けて、安全で有効な治療法の確立が求められる。

5. 結語

シトリン欠損症の肝細胞は、解糖系の障害からグルコース、PPAR α 活性の低下から脂質もエネルギーとして利用できず、慢性的なエネルギー欠乏状態にある。中鎖脂肪酸補充療法は、肝細胞に特異的にエネルギーを供給し、脂質やグリコーゲンの合成も促進し、基本的病態を改善する効果的な治療法である。但し、良好な予後を得るためには、中鎖脂肪酸療法の早期導入が重要である。

謝 辞

研究に協力頂いた共同研究者および中鎖脂肪酸（マクトンオイル）を無償で提供して下さったキッセイ薬品に感謝する。また、中鎖脂肪酸補充療法の治験に参加して下さった患者さんのご協力に感謝する。

文 献

1. 宮腰孝, 高橋剛夫, 加藤征夫, 渡辺瑞也, 伊藤忠一: 猪瀬型肝脳疾患とシトルリン代謝異常. 神経化学1968; 7: 88-91
2. Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999; 22: 159-163
3. 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>.
4. Hayasaka K, Numakura C: Adult-onset type II citrullinemia: Current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018; 11:163-170
5. Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kimura T: Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep* 2012; 2: 37-44
6. Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kakizaki S, Watanabe H, Haga H, et al.: Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab Rep* 2014; 1: 42-50
7. Hayasaka K, Numakura C, Yamakawa M, Mitsui T, Watanabe H, Haga H, et al.: Medium-chain triglycerides supplement therapy with a low-carbohydrate formula can supply energy and enhance ammonia detoxification in the hepatocytes of patients with adult-onset type II citrullinemia. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 777-784
8. Komatsu M, Kimura T, Yazaki M, Tanaka N, Yang Y, Nakajima T, et al.: Steatogenesis in adult-onset type II citrullinemia is associated with down-regulation of PPAR α . *Biochim Biophys Acta* 2014; 1852: 473-481
9. Numakura C, Tamiya G, Ueki M, Okada T, Maisawa SI, Kojima-Ishii K, et al.: Growth impairment in individuals with citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 501-508
10. 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
11. Hayasaka K: Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2020 Aug 1. doi: 10.1002/jimd.12294.
12. Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, del Arco A, Kobayashi K, Iijima M, et al.: Citrin and aralar1 are Ca⁽²⁺⁾-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001; 20: 5060-5069
13. Uyeda K, Repa JJ: Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab* 2006; 4: 107-110
14. Wang Y, Viscarra J, Kim SJ, Sul HS: Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16: 678-68
15. Seifter S, England S: Energy metabolism. In: Arias I, Wolkoff A, Boyer J, Cohen DE, Fausto N, Shafritz DA, et al. eds. *The liver: biology and pathobiology*, 5th edn. New York, Raven, 2009: 1-41
16. 早坂清: シトルリン欠損症の病態. *山形医学* 2020; 38: 51-62
17. Sinasac DS, Moriyama M, Jalil MA, Begum L, Li MX, Iijima M, et al.: Slc25a13-knockout mice harbor metabolic deficits but fail to display hallmarks of adult-onset type II citrullinemia. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 527-536

18. Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, et al.: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr*. 2001; 138: 735-740
19. Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, Nishi I, Horinouchi H, Jalil MA, 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
20. Thompson MD, Monga SP: WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007; 45: 1298-1305
21. Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, et al.: Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab* 2009; 97: 21-26
22. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K: Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010; 100 (Suppl1): S59-64
23. Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, Saheki T, Ikeda S: Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 44: 188-195, 2005
24. Tamakawa S, Nakamura H, Katano T, Yoshizawa M, Ohtake K, Kubota T: Hyperallimentation therapy produces a comatose state in a patient with citrullinemia. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 1994; 1: 37-41 (in Japanese).
25. Bach AC, Babayan VK: Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 950-962
26. Sakuma M, Yamanaka-Okumura H, Naniwa Y, Matsumoto D, Tsunematsu M, Yamamoto H, et al.: Dose-dependent effects of barley cooked with white rice on postprandial glucose and desacyl ghrelin levels. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 44: 151-159
27. Metges CC, Wolfram G: Medium- and long-chain triglycerides labeled with ¹³C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans. *J Nutr* 1991; 121: 31-36
28. Senior JR: Medium chain triglycerides. University Pennsylvania Press, Philadelphia. 1968
29. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19: 136-154
30. Academies IoMotN: Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington: National Academies Press; 2005. 265-338
31. Yazaki M, Fukushima K, Saheki T, Ikeda S: Therapeutic strategy for patients with adult onset type II citrullinemia (CTLN2). Program and abstracts for the 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases/the 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases, Chiba, 2013: 101
32. Saheki T, Moriyama M, Kuroda E, Funahashi A, Yasuda I, Setogawa Y, et al.: Pivotal role of inter-organ aspartate metabolism for treatment of mitochondrial aspartate-glutamate carrier 2 (citrin) deficiency, based on the mouse model. *Sci Rep* 2019; 9: 4179
33. Cao J, An D, Galduroz M, Zhuo J, Liang S, Eybye M, et al.: mRNA therapy improves metabolic and behavioral abnormalities in a murine model of citrin deficiency. *Mol Ther* 2019; 27: 1242-1251

Early treatment with medium-chain fatty acids for citrin deficiency improves the prognosis

Kiyoshi Hayasaka

*Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine
Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Social Medical Corporation Miyukikikai*

ABSTRACT

Citrin deficiency (CD) is an autosomal hereditary disorder caused by mutations in SLC25A13. It manifests with age-dependent clinical manifestations: neonatal intrahepatic cholestasis (NICCD), failure to thrive and dyslipidemia (FTTDCD), and adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Citrin is a component of the malate-aspartate nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen (NADH) shuttle. Hepatocytes of CD cannot use glucose and fatty acid as energy sources due to defects in the NADH shuttle and downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), respectively. Energy deficit of hepatocytes is considered a fundamental pathogenesis of CD. Medium chain triglyceride (MCT) supplementation with lactose-restricted formula and MCT supplementation under a low-carbohydrate diet are recommended for NICCD and CTLN2, respectively. MCT supplementation therapy can provide energy to the hepatocytes, promote lipogenesis and glycogenesis, correct the cytosolic NAD⁺/NADH ratio and improve ammonia metabolism and early treatment can prevent irreversible damage. MCT should be administered at a dose equivalent to the liver's energy requirements in divided doses with meals. MCT supplementation therapy is promising for promoting growth spurts during infancy and adolescence and for preventing CTLN2 onset. Intravenous administration of the solutions containing fructose is contraindicated, and persistent hyperglycemia should be avoided due to glucose intoxication for the patients receiving hyperalimentation or with complicating diabetes.

Keywords: citrin deficiency, malate-aspartate shuttle, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, adult-onset type II citrullinemia, medium chain triglycerides