

## 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

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4年3月2日受理)

### 要 旨

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あり、肝の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。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) および成人発症シトルリン血症2型 (adult-onset citrullinemia type 2: CTLN2) を惹起する。肝細胞はエネルギー源として、食後にはグルコース、食間には脂肪酸を利用するが、シトリン欠損症では解糖系の障害および peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) の活性低下による脂肪酸酸化の障害から肝細胞がエネルギー欠乏となる。肝臓は糖、脂質、アミノ酸のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしており、発症の予防には肝細胞へのエネルギー供給が一義的に求められる。低炭水化物食はシトリン欠損症の肝細胞へエネルギーを提供する食事ではあるが、小児では体重当たり糖の必要量が多く、シトリン欠損症では糖新生も障害されることから、低血糖のリスクがある。小児では、炭水化物の必要量を充足した食事が推奨される。シトリン欠損症は、小児では低血糖症、成人では高アンモニア血症により脳に不可逆的な障害をもたらす重篤な疾患である。シトリン欠損症の病態を考慮し、CTLN2の発症予防とともに生活の質を改善する生活、特に食生活と生活上の注意事項について解説する。

キーワード：シトリン欠損症、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル、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

### はじめに

シトリン欠損症は、シトリンをコードする *SLC25A13* 遺伝子変異が病因であり、年齢に応じた3つの病型を示す。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、主に肝ミトコンドリア膜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

ラギン酸シャトルを形成する。このシャトルは解糖系より生成されたNADHをミトコンドリア内に転送し、NAD<sup>+</sup>を再生するシステムである。解糖系に不可欠なシャトルであり、シトリン欠損症では肝の解糖系が障害される。肝細胞はエネルギー源として、食後にはグルコース (図1)、食間には脂肪酸を利用する (図2)。食物の炭水化物の多くはグルコースとして消化・吸収され、肝に輸送される。輸送されたグルコースの約1/3が肝に取り込まれ、大部分はグリコーゲンの合成に、一部は肝臓のエネルギー源および脂肪合成に利用される。シトリン欠損症では、解糖系の障害から、グルコースは肝臓のエネルギー源として利用されず、脂肪の合成にも利用されない (図3a)。肝におけるde novoの脂肪合成は、peroxisome proliferator-activated

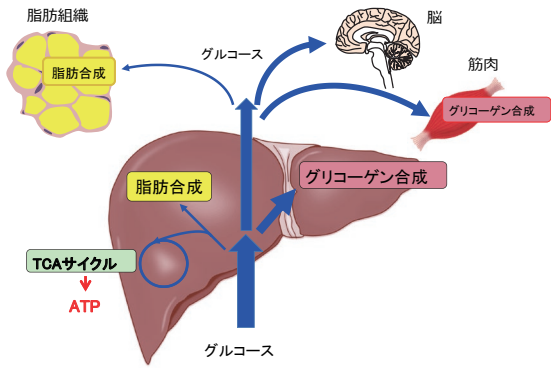


図1 肝における糖・エネルギー代謝（食後）  
 炭水化物の多くはグルコースとして吸収され、門脈を経て肝臓に到達する。グルコースの35-50%は肝臓に取り込まれ、脳と赤血球、筋と脂肪にそれぞれ約30%が利用される。肝臓に取り込まれたグルコースの30-50%は、グリコーゲンとして貯蔵され、一部はTCAサイクルを経てATP合成（エネルギー源）と脂質の合成に利用される。

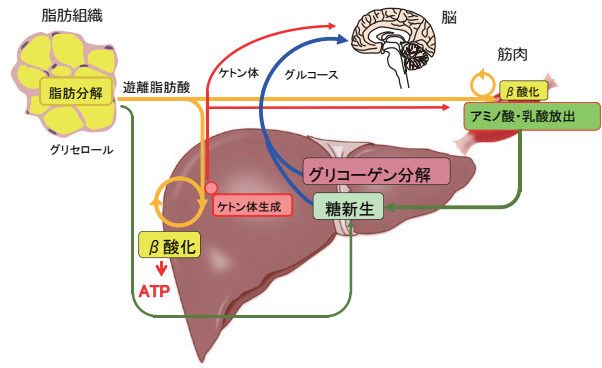


図2 肝における糖・エネルギー代謝（食間）  
 食後2～3時間には、肝グリコーゲンの分解が始まり、筋から放出される乳酸やアミノ酸から糖新生も行われ、血糖が維持される。肝グリコーゲンは、成人では10-12時間で枯渇する。小児では、肝グリコーゲンが少なく、筋の発達も悪く放出される乳酸やアミノ酸（糖新生）も少ないため、短時間で低血糖に陥る。体脂肪の分解も始まり、遊離脂肪酸とグリセロールが放出される。グリセロールは糖新生に利用され、遊離脂肪酸は肝および筋に利用される。肝においては遊離脂肪酸からケトン体が生成され、脳を含む組織で利用される。

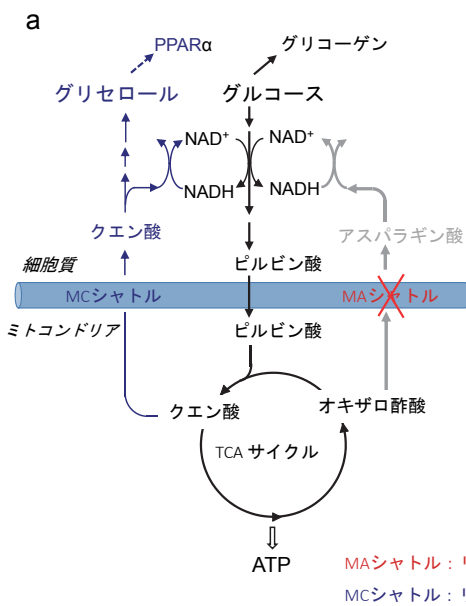


図3 a シトリン欠損症の肝における糖代謝

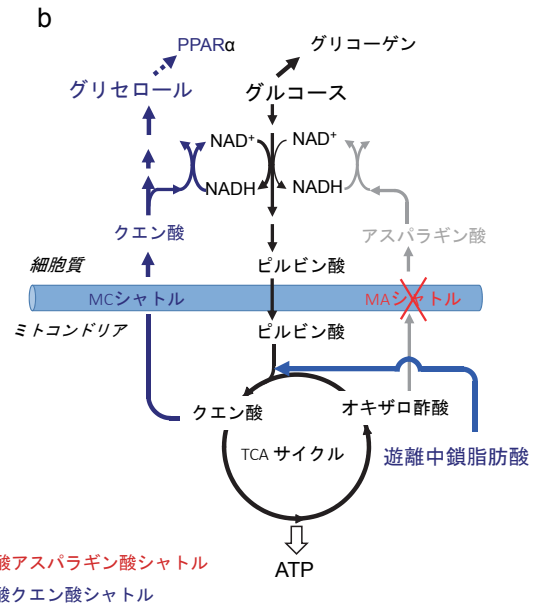


図3 b 中鎖脂肪酸療法時の肝における糖代謝

表1 小児に糖質制限食を勧めない理由

1. 成長期では、体重当たりの消費エネルギーが大きい 成人：30–40 Kcal/Kg 体重 小児：50–60 Kcal/Kg 体重
2. 相対的に脳の重量が重く、ブドウ糖の消費が大きい
3. 運動による糖の消費が大きい
4. 肝グリコーゲンが少なく、筋も未発達で糖新生能力が低い

receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) を活性化し、PPAR $\alpha$  は、脂肪酸の $\beta$ 酸化を亢進させる。シトリン欠損症では、de novo脂肪合成の低下および小胞体ストレスからPPAR $\alpha$ が活性低下し、脂肪酸の $\beta$ 酸化も障害される<sup>2), 3)</sup>。結果として、肝細胞はエネルギー源として、グルコースも脂肪酸も利用出来ず、エネルギー(ATP)不足に陥る。肝臓は全身のエネルギー代謝のセンターであり、エネルギー不足から、胆汁排泄やアンモニア解毒機構などの肝機能の障害、グリコーゲン・脂肪の合成の障害、さらに酸化ストレスおよび小胞体ストレスに基づく二次的障害が惹起される。これがシトリン欠損症の病態である<sup>2)–6)</sup>。

シトリン欠損症では、肝臓は糖をうまく利用出来ず、炭水化物の多い食事を好まない。しかし、脳や赤血球などの組織にとって、グルコースは不可欠なエネルギー源である。特に小児にとっては、相対的に脳の重量が重くグルコースの消費も多く、また、脳の成長期における低血糖の反復は不可逆的なダメージを遺す。この矛盾を調和する対策(食事)が求められる。

一方、シトリンをコードするSLC25A13遺伝子変異のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体であっても、必ずしも発症せず、生涯とくに症状無く過ごす人も存在する。また、発症せずとも、易疲労、痩せや低身長などの成長障害、反復する低血糖などの不定愁訴を訴える人も少なからず存在する。発症の有無に関しては、性別を含めたシトリン以外の遺伝的背景や生活とくに食生活の関与が推定される。私達は、NICCDおよびCTLN2に対し、食品の中鎖脂肪酸(medium-chain triglycerides: MCT)を用いた治療法(図3b)を考案し、病態および治療法について解説してきた<sup>3), 5)–7)</sup>。今回は、シトリン欠損症の病態を考慮し、CTLN2の発症を予防するとともに生活の質(quality of life: QOL)を改善する生活、特に食生活と生活上の注意事項について解説する。

## 1. 肝臓の消費エネルギーとMCTによるエネルギーの供給

肝臓はエネルギー所要量の約20%を消費する<sup>8)</sup>。シトリン欠損症の基本的な病態は、肝細胞のエネルギー不足であることから、NICCDやCTLN2の発症時には、消費エネルギー相当のMCTを補充する。MCTは、脂肪であるが消化吸収に胆汁酸を必要とせず、吸収後、遊離中鎖脂肪酸となって門脈を経て、肝臓に輸送される。肝臓ではカルニチンなどの関与もなく、ミトコンドリアで $\beta$ 酸化され、肝細胞内でATPとアセチルCoAを多量に生成する<sup>9)</sup>。MCTは肝細胞に特異的にエネルギーを供給する食品で、シトリン欠損症の病態を改善する特効薬である。MCTの投与は、肝細胞のATP増加、グリコーゲンおよび脂肪合成の増加、細胞質NAD<sup>+</sup>の増加、PPAR $\alpha$ の活性化をもたらす(図3b)<sup>4), 5), 7)</sup>。主な副作用は、下痢であるが、他の食物と同時に摂取することで軽減できる。

## 2. 新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)および乳幼児期の栄養

NICCD治療の基本は、乳糖除去ミルクミルク100ml当たりMCTオイル2mlを添加し投与する。ガラクトース血症を伴わない症例では、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<sup>3), 5)–7), 10)</sup>。離乳食には、砂糖を制限し、MCT添加ミルクは継続する。離乳が進みミルク摂取量が減少してきたら、MCTオイルを食事に加えて投与する。MCTは、脳の髄鞘化が終了する3歳までの投与が望ましい。

シトリン欠損症の小児では、低血糖症を反復することが多い<sup>11)</sup>。CTLN2の治療では、低炭水化物食が勧められ、この栄養法をシトリン欠損症の小児にも推奨されている。しかし、小児では、体重当たりの脳の重量が大きく、脳は主なエネルギー源としてグルコースを利用することから必要量が多い。表1に小児では

低炭水化物食を推奨しない理由を示す。日本人の食事摂取基準（厚生労働省、2020年度版）では、炭水化物摂取の目標量は50～65%エネルギーと記載されているのみである<sup>12)</sup>。しかし、米国のガイドライン（米国農務省と米国保健福祉省による「2020-2025米国民向け食事ガイドライン」）による炭水化物の摂取推奨量は、6-11ヶ月乳児95g/日、12-23ヶ月幼児130g/日とある<sup>13)</sup>。一方、欧州連合（EU）における1歳未満の乳児に対する炭水化物の推奨摂取量の最低値は36%エネルギーとある<sup>14)</sup>。また、脳のエネルギー消費量をもとに、1歳では約100g/日（ご飯260g<sup>2)</sup>、食パン210g<sup>2)</sup>）、5歳以降では成人と同様に約130g/日（ご飯340g<sup>2)</sup>、食パン270g<sup>2)</sup>）の摂取が推奨されている。因みに、母乳における炭水化物の含有は44%エネルギーであるが、MCTを添加したNICCDの治療ミルクでは、37%エネルギーとなり、欧州連合（EU）における摂取推奨の最低値とほぼ同一である。0-6ヶ月乳児では最低37%エネルギー（6ヶ月乳児では55-60g/日）、7-12ヶ月乳児では95g/日、1歳-4歳は95-130g/日、5歳以降は130g/日が安全な炭水化物の摂取量と考える。一方、炭水化物摂取の必要性は理解しても、子どもに好まないものを食べさせることは至難な事である。あるご家族の話では、乳幼児期には、ご飯に好きな魚のほぐし身、じゃこ、バター、ゴマなどをトッピングしたり、団子状や型抜きを用いて形を変えたり、更に、自分でも作らせたり、褒めたりなどして摂食意欲を高めることが必要であったとのことである。患者家族の知恵と経験の集積が求められる。

シトリン欠損症の小児における低血糖は、幼少期から嗜好により炭水化物の摂取量が少なくなり易いこと、肝細胞のATPと細胞質のNAD<sup>+</sup>が低下するため糖新生が障害されること、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<sup>5), 6)</sup>。肝には栄養センサーがあり、ATPを増加させる食物、シトリン欠損症では蛋白・脂肪を好むと考える。しかし、炭水化物の必要量を充足しなければ低血糖に陥る。バーベキューの翌日に、低血糖を繰り返す症例も報告されているが、好物の肉類を主に摂取し炭水化物の摂取が少なかったためと考えられる<sup>15)</sup>。炭水化物の必要量を充足し、残りは好きな食べ物から構成される食事が重要である。炭水化物としては、グリセミックインデックスの低い食品（玄米、全粒粉パン、スパゲッティなど）の摂取が推奨される。インスリンの分泌を抑制し、遊離脂肪酸動員の抑制を少なくする効果が期待される。偏食の改善が困難な症例では、MCTの補充により改善を促すことが

可能である。MCTの摂取により肝ATPが増加し、シグナルが脳に伝達され、蛋白・脂肪摂取の欲求が抑制されるためと考える。反復する低血糖は、認知機能の低下など脳に不可逆的なダメージを遺す<sup>16)</sup>。特に、年齢が幼いほど低血糖によるダメージが大きく、炭水化物の必要量を与え、低血糖を回避することが重要である。

### 3. 注意すべき医療と食生活

#### 1) 糖について

糖の代謝については、誤解されていることが多い。第1に、糖の取り込みおよび利用（代謝）には、臓器特異性があることである。脳などの組織と異なり、肝細胞は食後の門脈血中のグルコース濃度が上昇した時にのみGLUT2を介しグルコースを取り込み、多くはグリコーゲンの合成に、一部は脂肪の合成と自身のエネルギー源に利用する。すなわち、肝臓は、グルコース利用の優先権を脳などの組織に与え、余剰のグルコースをグリコーゲンや脂肪（蓄積エネルギー）を合成し、一部を自身で利用する、つつましい臓器と言える。第2に、グルコースもフルクトースも経口投与（摂取）か、経静脈投与かの違いで肝への取り込みが大きく異なる事である。グルコースの経口投与（摂取）では、肝門脈グルコースセンサーが存在し、肝への取り込みが多く、グルコースの静脈内投与では、経口投与（摂取）時の50%以下の取り込みであることが知られている<sup>17)</sup>。GLUT2の糖への低い親和性と併せ考えると、高濃度グルコースを静脈内投与しても、高血糖を回避する限り、肝への取り込みは少なく、健康被害は起こらない<sup>5)-7), 18)</sup>。フルクトースに関しては、グルコースと異なり、静脈内投与では肝への取り込みおよび代謝が早く、頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤のグリセオール（グリセリン10%、フルクトース5%の混合液）の投与は、致死的である（詳細は後述）<sup>19)</sup>。正常人へのフルクトースの経静脈負荷（250mg/kg体重）でも、肝ATPの低下が報告されており<sup>20)</sup>、脳圧降下剤グリセオールの非シトリン欠損症の患者さんへの投与も一考を要するかもしれない。フルクトースの経口摂取に関して、最近、興味深い知見が発表された。蔗糖＝砂糖（グルコースとフルクトースからなる二糖類）の過剰摂取で肥満や脂肪肝になることは周知の事実であるが、フルクトースは腸上皮に取り込まれ代謝され、過剰に摂取すると、腸絨毛の過成長を起し、栄養の吸収効率を亢進させ、太りやすくなると報告された<sup>21)</sup>。従来、経口投与したフルクトースの吸収効率は低いことが知られているが<sup>20)</sup>、経口投与（摂取）し

たフルクトースのある部分は、吸収後、腸上皮内でフルクトース1-リン酸に代謝され、肝臓に輸送・代謝されないことが関与しているものと考えられる。こうした特性を考慮すると、シトリン欠損症の患者さんが多少のお菓子（蔗糖）や果物を摂取することは問題がないと考える。但し、蔗糖の過剰摂取は、腸上皮におけるフルクトースの代謝が飽和され、肝臓へ輸送・代謝されることが想定され避けるべきである。

#### ①フルクトースの投与

グリセオール（グリセリン10%、フルクトース5%の混合液）の投与は、致死的であり、禁忌である。フルクトースは静脈内に投与されると、肝細胞に速やかに取り込まれ代謝される。シトリン欠損症では、フルクトースの代謝も障害されることから、中間代謝産物が蓄積し、無機リンが低下し、細胞内のATPを枯渇し、肝細胞が損傷される。フルクトースやソルビトールを含む輸液は使用しない。低血糖時には、甘いものを欲するが、蔗糖よりもグルコース（ブドウ糖）を与えることが望ましい<sup>5), 7)</sup>。前述した理由から、多少の蔗糖を含有する食物（主に菓子類）や果物の経口摂取は特に問題とならないと考える。

#### ②中心静脈栄養および高濃度グルコースの輸液

中心静脈栄養および高濃度グルコースの輸液は、従来、禁忌とされてきたが<sup>1)</sup>、高血糖を回避し、中心静脈栄養では肝細胞が栄養源として利用可能な脂質およびアミノ酸を補充すれば問題は生じない<sup>5)-7), 18)</sup>。手術時や経口摂取が不可能な時には、これらに注意し施行する。脂質製剤に関しては、欧米ではMCTを含む製剤があり、こうした製剤の投与が望ましいが、通常、国内では使用できない。また、低血糖発作時には、高濃度グルコースの輸液で治療しても、特に健康被害は生じない。むしろ低血糖の持続による脳の障害が問題となる。肝細胞においては、経静脈投与では経口摂取よりグルコースを取り込みやすく、また、グルコースを輸送するGLUT2は糖との親和性（ $K_m$ 270-360mg/dL）が低く、血糖値が上昇しなければ糖を取り込むことが出来ないからである。

#### 2) 抗高脂血症薬剤およびその他の薬物

シトリン欠損症では、高トリグリセリド血症をしばしば伴い、膵炎の発症も認められる。一般的に、高トリグリセリド血症には、ベサフィブラートが投与される。しかし、シトリン欠損症の場合は、本薬剤によりMCT療法の効果を減弱させることがあり投与しない。フィブラート系薬剤には、PPAR $\alpha$ 活性を亢進する作

用があり、理論的には病態の改善効果が期待される。しかし、ベサフィブラートにはアンカップラーとしての作用もあり、エネルギー産生を抑制しMCT療法の効果を減弱させると推察される<sup>5), 7), 22)</sup>。高トリグリセリド血症は、MCT療法により肝PPAR $\alpha$ が活性化され、徐々に改善することが多く、抗高脂血症薬剤を投与せず経過をみることが勧められる。

抗精神薬や抗痙攣薬などの薬剤には、糖質・脂質代謝に影響を及ぼしたり、ミトコンドリアの機能を障害したりするものがあり、治療に抵抗性を示す症例では摂取薬剤のチェックも重要である。多くの薬剤は肝臓で代謝されるため、不要な薬剤は投与しない。

#### 3) 飲酒

アルコールの解毒反応（アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素）は肝臓で行われ、細胞質のNAD<sup>+</sup>を必要とし、シトリン欠損症ではNAD<sup>+</sup>が減少していることからアルコールの代謝が抑制され宿酔となり易い。また、アルコールの摂取により肝臓のNAD<sup>+</sup>の減少が促進し、CTLN2発症の契機にもなるため禁忌である。

## 4. CTLN2発症予防およびQOLを改善するためのMCTの補充について

### 1) 健康状態の評価について

NICCD治療後の小児では、低身長や易疲労などの不定愁訴は認めても、血中アミノ酸（シトルリン）や肝機能などの生化学検査には異常を認めないことが多く、客観的な指標にはならない。Fischer比は、CTLN2では肝機能の良い指標であるが、NICCD後の小児では、度々、分枝アミノ酸の血中濃度が上昇し、正常値を超える<sup>23)</sup>。また、尿素窒素値も高値を示す。蛋白質の摂取量の多さと、肝における分枝アミノ酸の代謝が細胞質のNAD<sup>+</sup>不足から障害されることなどが理由と考える<sup>24)</sup>。CTLN2では、発症前の健康診断において $\gamma$ GTPやALPなど胆道系酵素の上昇が確認されることもあるが、非特異的で早期発見の指標とはならない。肝臓は栄養調節の中心的役割を担っており、シトリン欠損症では肝臓の糖および脂質代謝が障害されるために、多くの小児では成長が障害される<sup>25)</sup>。小児では、成長および疲労感の多寡が感度の良い指標と考えられ、成長曲線が標準の成長曲線から乖離する場合や易疲労を認める場合には、MCTの補充を検討する。

成人では、易疲労や体重の減少は重要な臨床的な徴候である。肝機能（胆道系酵素を含み、アルブミンやコリンエステラーゼなど肝細胞で合成される蛋白質・

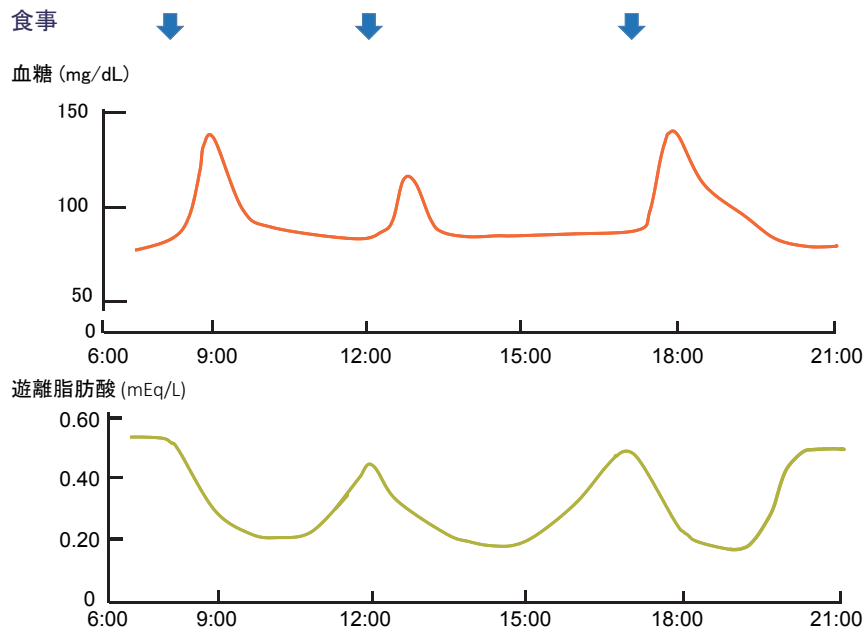


図4 血糖および遊離脂肪酸の日内変動  
 食事摂取後に血糖が上昇し、インスリンが分泌され、遊離脂肪酸が低下する。  
 青い矢印は食事の摂取を示す。

酵素および肝線維化マーカー)、中性脂肪、血漿アミノ酸分析、肝エコー（脂肪肝および肝癌）や肝生検などの検査が有用な情報を提供する。なお、コリンエステラーゼ（ChE）はアルブミンや凝固因子と同様に肝細胞で産生されるが、血中半減期（約11日）がアルブミン（約21日）よりも短く、酵素活性で測定できることから、鋭敏な肝臓の蛋白合成能の指標として検査に用いられる<sup>10), 22)</sup>。しかし、検査に異常を認めなくとも、体重減少や易疲労・倦怠感が強ければ、MCT補充を試み、効果を確認する。なお、血中アンモニアは、CTLN2を発症しても食後とくに夕食後には上昇しても、翌朝には正常化していることが多く、測定には注意が必要である。

## 2) MCTの補充について

NICCDおよびCTLN2の治療には、肝臓の消費エネルギー（エネルギー所要量の20%）相当量を投与する<sup>8)</sup>。CTLN2の発症予防およびQOLを改善する目的としては、治療量は過剰であり、肥満が危惧される。図4に成人の血糖および遊離脂肪酸の日内変動を示す。肝臓は食後にはグルコースを、食間には遊離脂肪酸をエネルギー源として利用する。シトリン欠損症では、肝細胞はグルコースをエネルギー源として利用出来ず、遊離脂肪酸が重要なエネルギー源となる。しかし、食後には、血糖が上昇し、インスリンが分泌さ

れ、脂肪の動員が抑制され、シトリン欠損症の肝細胞はエネルギー欠乏に陥る。この時間滞のエネルギーをMCTで補給する<sup>5), 7)</sup>。一日6～8時間相当のエネルギー、即ち、肝臓の消費エネルギーの1/4～1/3（推定エネルギー必要量の5～7%）に相当する。目安を表2に示す。MCTを三分割し、食事と共に摂取させる。NICCD後の小児に補充療法を試みているが、成長障害や易疲労を特に認めていない。MCTは、食事と共に摂取させることが重要である<sup>5)</sup>。

## 5. まとめ

NICCDの治療後には、肝機能も血中シトルリンも正常化し、健康状態を反映する適切な臨床検査は存在しない。生化学的異常の多くは、CTLN2の発症後、初めて検出される。しかし、易疲労や倦怠感などに加えて、小児では成長障害および成人では体重減少を検討することで、早期に異常が検出される。異常が検出された症例では、エネルギー必要量の5～7%程度に相当するMCTを補充する。また、小児、特に乳幼児では、低血糖発症の危険があり、炭水化物の必要量を充足することが重要である。

シトリン欠損症は、小児では低血糖、成人では高アンモニアにより脳の障害を起こす難病である。しかし、病態に基づいた食事療法の継続によりCTLN2の発症

シトリン欠損症

表2 身体活動普通レベル時の推定エネルギー必要量とMCT補充量の目安

性別	男性			女性		
	推定エネルギー 必要量 (Cal/日)	MCT エネルギー (Cal)	MCT 用量	推定エネルギー 必要量 (Cal/日)	MCT エネルギー (Cal)	MCT 用量
年齢 (歳)						
1～2	950	48-67	6-8ml	900	45-63	6-8ml
3～5	1300	65-91	8-11ml	1250	63-88	8-11ml
6～7	1550	78-109	10-13ml	1450	73-102	9-12ml
8～9	1850	93-130	11-16ml	1700	85-119	10-14ml
10～11	2250	113-158	14-19ml	2100	105-147	13-18ml
12～14	2600	130-182	16-22ml	2400	120-168	15-20ml
15～17	2800	140-196	17-24ml	2300	115-161	14-19ml
18～29	2650	133-186	16-22ml	2000	100-140	12-17ml
30～49	2700	135-189	16-23ml	2050	103-144	13-17ml
50～64	2600	130-182	16-22ml	1950	98-137	12-16ml
65～74	2400	120-168	15-20ml	1850	93-130	11-16ml
75以上	2100	105-147	13-18ml	1650	83-116	10-14ml

中鎖脂肪酸オイルは 1 ml= 0.94g= 8.46 Calとして計算

が予防され、QOLの高い生活も可能となり、情報の周知が求められる。

後記：NICCDの兄弟を治療する機会が偶々あり、MCTの効果に気付いた。MCTは、胆汁酸の関与なしに吸収されることから、胆汁うっ滞のある患者さんに用いてきたが、NICCDでは胆汁うっ滞そのものを速やかに改善した。病態を考え、CTLN2への効果を確信し、治療を計画した。しかし、患者さんを治療する機会が得られなかった。群馬大学医学部内科学教授の森昌朋先生に紹介して頂き、患者さんに「騙されたと思って治療を受けて下さい」とお願いし、漸く効果が確認出来た。森昌朋先生と勇気を持って治療を受けて下さった患者さんに感謝している。また、治験開始からの数年間、中鎖脂肪酸（マクトンオイル）を無償で提供して下さいましたキッセイ薬品に感謝する。その後、高アンモニア血症で譫妄状態の患者さんを治療し、翌日には意識が回復するという速効性の効果も確認出来た。学会や論文で効果を発表しても、MCT療法はなかなか普及しなかった。しかし、現在では、NICCDでは当たり前の治療法となり、CTLN2でも、少数な

がら効果が発表されてきている。現在は、早期発見・早期治療の重要性、MCTの正しい摂取法、糖毒性の誤解、炭水化物摂取の必要性などの周知を願っている。コロナウイルスワクチンでなじみのmRNA療法などの新しい治療法が開発され、シトリン欠損症の未来は明るいと信じている。

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](http://www.genetests.org). (accessed 2022-07-11)
2. 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 $\alpha$ . *Biochim Biophys Acta* 2014; 1852: 473-481
3. Hayasaka K, Numakura C: Adult-onset type II citrullinemia: Current insights and therapy. *Appl Clin Genet* 2018; 11: 163-170
4. 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
5. Hayasaka K: Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2020 2021; 44: 110-117
6. 早坂清：シトリン欠損症の病態. *山形医学* 2020 ; 38 : 51-62
7. 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
8. Seifter S, England S: Energy metabolism. In: Arias I, Wolkoff A, Boyer J, Shafritz DA, Fausto N, Harvey J, et al. : eds. *The liver: biology and pathobiology*, 5th Edition, New York: Raven Press, 2009: 1-41
9. Bach AC, Babayan VK: Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 950-962
10. 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
11. Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Wada Y, Sakamoto O, Kure S: Hypoglycemic attacks and growth failure are the most common manifestations of citrin deficiency after 1 year of age. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44: 838-846
12. 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
13. 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
14. 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
15. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, et al. : Effectiveness of medium-chain triglyceride oil therapy in two Japanese citrin-deficient siblings: evaluation using oral glucose tolerance tests. *Tohoku J Exp Med* 2016; 240: 323-328
16. Warren RE, Frier BM: Hypoglycemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 493-503
17. Moore MC, Coate KC, Winnick JJ, An Z, Cherrington AD: Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. *Adv Nutr* 2012; 3: 286-294
18. 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
19. 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
20. Steinman B, Gitzelmann R, Van den Berghe G: Disorders of fructose metabolism. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al. : eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 905-934
21. Taylor SR, Ramsamoj S, Liang RJ, Katti A, Pozovskiy R, Vasani N, et al. : Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption. *Nature*. 2021; 597: 263-267
22. 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
23. 大海なつき, 市野井那津子, 殿内亮介, 峯佑介, 高野智圭, 小川えりか, 他 : 低血糖時の分枝鎖アミノ酸上昇を反復したシトリン欠損症幼児. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2021; 37: 147
24. Nishioka M, Imaizumi A, Ando T, Tochikubo O: The overnight effect of dietary energy balance on postprandial plasma free amino acid (PFAA) profiles in Japanese adult men. *PLoS One*. 2013; 8: e62929
25. 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



## **Prevention of adult-onset citrullinemia type 2 and improvement of quality of life in the patients with citrin deficiency**

**Kiyoshi Hayasaka**

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

### **ABSTRACT**

Citrin is an aspartate-glutamate transporter expressed mainly in the liver and constitutes the malate-aspartate shuttle that is essential for hepatic glycolysis. Citrin deficiency 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). Hepatocytes utilize glucose after meals and fatty acids at fasting periods as energy sources; however, in citrin deficiency, hepatocytes cannot use glucose and fatty acids as energy sources due to defects in glycolysis and downregulation of PPAR $\alpha$ , respectively. The liver is the center of glucose, fat, and amino acid metabolism, and requires a lot of energy. Although low-carbohydrate (protein and fat rich) diets can provide energy to hepatocytes of citrin deficiency, pediatric patients are at risk for hypoglycemia because of their high glucose requirements and the impaired gluconeogenesis. Pediatric patients should be given at least the recommended minimum amount of carbohydrates to prevent hypoglycemia. Citrin deficiency can cause irreversible brain damage due to hypoglycemia in children and hyperammonemia in adults, respectively. This paper discusses how to prevent the onset of CTLN2 and improve the quality of life.

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