<症例報告>

経口アルギニン製剤にて高アンモニア血症と脳症の改善が認められた成人発症 II 型シトルリン血症の 1 例

星 奈美子 迎 慎二 新澤穰太郎 渡邊 茂¹⁾
 粕川 禮司²⁾ 折笠 博史³⁾ 小林 圭子 佐伯 武頼⁴⁾

要 旨：1996 年 4 月，29 歳時に発症した成人発症 II 型シトルリン血症の男性。特殊ミルク（高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ[®]）の内服で 3 年間症状の改善が認められたが，1999 年に，血清アンモニア値の上昇とともに脳症のコントロールが困難となった。そこで経口アルギニン製剤（アルギ U 顆粒[®]）を投与したところ，アンモニア値の正常化と脳症の改善が認められた。しかし 8 カ月後の 2001 年 3 月に再びアンモニア値の上昇と脳症が出現し，約 5 年の経過で死亡した。

索引用語： 成人発症 II 型シトルリン血症 アルギニン製剤 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 SLC25A13 異常 citrin 欠損症

はじめに

シトルリン血症は尿素回路の 1 つであるアルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) の異常により尿素合成不良が起こり，シトルリン血症，高アンモニア血症が生じ肝性脳症を起こす疾患である。1999 年に Kobayashi らにより SLC25A13 遺伝子が同定され¹⁾，シトルリン血症は明確に 2 つの疾患に分類された²⁻⁴⁾。1 つは，第 9 染色体長腕に存在する ASS 遺伝子の異常のため，ASS が発現すべき全ての臓器で ASS の欠損または活性の低下を認めるもので，多くは幼少時に発症し古典型シトルリン血症 (CTLN 1) と呼ばれる。もう 1 つは第 7 染色体長腕に存在する SLC25A13 遺伝子の異常により，二次的に肝特異的に ASS 蛋白の低下を来しシトルリン血症を引き起こすものである⁵⁾。このタイプの多くが成人で発症することから成人発症

II 型シトルリン血症 (CTLN 2) と呼ばれている。

CTLN 2 の保存的治療として，血清アンモニア値を低下させる目的で，蛋白制限，シトルリン血症用特殊ミルク，ラクツロース投与などが行われている⁶⁻¹⁰⁾。この他，現段階での治療としては肝移植が有効である¹¹⁻¹³⁾。

従来の保存的治療では脳症をコントロールできなかったため，経口アルギニン製剤¹⁴⁾を投与したところ，脳症が再出現するまでの 8 カ月間アンモニア値が正常化し，QOL が保たれた男性例を経験したので，経口アルギニン製剤の CTLN 2 に対する有用性を報告する。

症 例

症例：29 歳，男性。

既往歴：特記すべきことなし。

A case of adult-onset type II citrullinemia in which oral administration of L-Arginine Granules improved the patient's encephalopathy and the increased level of serum ammonia

Namiko HOSHI, Shinji MUKAI, Joutarou SHINZAWA, Shigeru WATANABE¹⁾, Reiji KASUKAWA²⁾, Hiroshi ORIKASA³⁾, Keiko KOBAYASHI, Takeyori SAHEKI⁴⁾

¹⁾Division of Gastroenterology and ²⁾Rheumatology, Ohta Nishinouchi Hospital, ³⁾Division of Internal Medicine, Ohta Memorial Hospital

⁴⁾Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Kagoshima University

¹⁾太田綜合病院付属太田西ノ内病院消化器科，²⁾同 リウマチ科，³⁾同 記念病院内科

⁴⁾鹿児島大学医学部生化学第 1 講座

<受付日 2001 年 11 月 21 日>

図 1 血中アンモニア値の推移と主な治療法および脳症の有無の全経過。

家族歴: 特記すべきことなし。

生活歴: 幼少時よりピーナツを異常に好んだ。

現病歴: 1994 年飲酒の翌日に、自分で着替えが出来なくなるなどの異常行動や、会話が成り立たなかったり、意識障害が出現することに家族が気づいた。しかし、睡眠時間を長く取らせることで症状が改善したため放置していた。1996 年 3 月 12 日、感冒薬服用後より異常行動と意識障害が出現したため当院を受診。血液生化学検査にて血中アンモニアとシトルリン値の高値が認められた。シトルリン血症と考えられ 3 月 22 日に当院消化器科に紹介され、以降当科で経過観察された。患者の血清アンモニア値の推移と主な治療法および脳症の有無について全 5 年間の経過を図 1 に示した。1996 年 5 月 2 日に検査した血清アミノ酸分析を表 1 に示した。シトルリン 729.8 nmol/ml とアルギニン 264.2 nmol/ml が高値、Thr/Ser 比の上昇、分枝鎖アミノ酸の低下などから CTLN 2 と考えられた。

最終入院時までの臨床経過: 蛋白制限 50 g/日と、脳症の誘因と思われる飲酒、薬剤の服用を禁止したが

脳症が続くため、1996 年 4 月 26 日第 1 回目の入院となった。入院後は蛋白制限を 40 g/日とし、ラクツロース、シトルリン血症用特殊ミルク 120 g/日(フォーミュラ®7925-A 明治乳業, 100 g 中アルギニン 1 g 含有)で治療を開始。脳症出現時は適宜アミノ酸輸液を投与し、5 月 30 日に退院した。6 月 1 日の脳症を最後に、1997 年 9 月 25 日までの 1 年 3 カ月間は脳症を認めなかった。しかし、これ以降、アンモニア値が正常値から 300 $\mu\text{g/dl}$ 程度で変動するようになり、悪心の訴えや意識障害、異常行動を示す回数が増えてきた。1999 年にはさらに悪化し、アンモニア値は 100–400 $\mu\text{g/dl}$ 台を示すことが多くなった。内科的治療の限界と考えられ肝移植を強くすすめたが、諸事情により肝移植は希望されず、入退院を繰り返した。そこで、2000 年 3 月 31 日より特殊ミルクを一時中止し、経口アルギニン製剤(アルギ U 顆粒®味の素ファルマ)を 0.5 g/kg/日(最大用量)で投与開始した。翌日より悪心・嘔吐が出現し、脳症も悪化した。副作用とアミノ酸の過負荷による症状と考え、入院の上治療内容を再評価することとなった。アルギニン製剤を漸減中止

表 1 血清アミノ酸分析(基準範囲) (1996.5.2)

Citrulline	729.8 (28.2-40.8)	nmol/ml	↑↑↑
Arginine	264.2 (64.6-97.8)	nmol/ml	↑↑
Ornithine	105.2 (47.1-72.5)	nmol/ml	↑
Urea	6621 (3269-5097)	nmol/ml	↑
Aspartate	1.9 (<3.3)	nmol/ml	
Asparagine	45.0 (43.7-60.1)	nmol/ml	
Lysine	238.4 (142.5-208.3)	nmol/ml	↑
Glycine	133.5 (181.1-268.9)	nmol/ml	↓
Alanine	202.7 (321.9-479.9)	nmol/ml	↓
Valine	146.0 (224.1-276.3)	nmol/ml	↓
Leucine	80.1 (107.3-144.1)	nmol/ml	↓
Isoleucine	43.3 (63.4-88.0)	nmol/ml	↓
Tyrosine	80.4 (54.6-75.2)	nmol/ml	↑
Phenylalanine	64.5 (57.1-68.7)	nmol/ml	
Tryptophan	55.8 (43.0-67.2)	nmol/ml	
Methionine	26.8 (26.4-36.6)	nmol/ml	
Histidine	84.3 (67.4-98.6)	nmol/ml	
Threonine	97.2 (122.5-181.1)	nmol/ml	↓
Serine	58.7 (98.0-142.4)	nmol/ml	↓
Cystine	28.9 (29.8-49.0)	nmol/ml	↓

表 2 入院時検査成績 (2001.3.9)

<血算>	TTT	0.9 U	BUN	23.3 mg/dl ↑
WBC 10500/ μ l ↑	ZTT	2.9 U	CRE	0.78 mg/dl
RBC 561×10 ⁴ / μ l ↑	T-Bil	1.01 mg/dl ↑	T-Chol	100 mg/dl ↓
Hb 17.7g/dl ↑	D-Bil	0.19 mg/dl	TG	50 mg/dl
Hct 57.6% ↑	AST	17 U/l	Na	133 mEq/l ↓
Plt 18.9×10 ⁴ / μ l	ALT	23 U/l	K	4.1 mEq/l
<凝固系>	LDH	203 U/l	Cl	106 mEq/l
PT 70.7%	ALP	274 U/l	PSTI	12.7 ng/ml
HPT 56.7% ↓	γ -GTP	24 U/l	<肝炎ウィルスマーカー>	
<血液生化学>	CHE	131 U/l	HBS-Ag	(-)
TP 6.1 g/dl ↓	NH ₃	89 μ g/dl ↑	HCV-Ab	(-)
ALB 3.8 g/dl ↓	CRP	0.32 mg/dl		

し 4 月 25 日から特殊ミルクを 120 g/日で再開, 5 月 15 日より特殊ミルクを 160 g/日に増量した。しかし, やはりアンモニア値は平均 300 μ g/dl 程度で推移し, 一時的にアンモニア値が正常値近くになり意識障害が改善しても, 改善状態が長く保てなくなってきた。6 月 1 日からアルギニン製剤を 0.15 g/kg/日と低用量から投与開始したところ, アンモニア値は 100 μ g/dl 未満で保たれるようになり脳症は消失し, 6 月 22 日に退院。この後 2001 年 2 月 23 日までの 8 カ月間は脳症の出現はなく QOL は良好に保たれた。しかし, 2 月 24 日から脳症が再出現し, アンモニア値も 71-

292 μ g/dl と変動した。3 月 6 日に他院に入院した時のアンモニア値は 132 μ g/dl であり, Japan coma scale(JCS)3 であった。アミノ酸輸液を投与し, 翌日アンモニア値は 77 まで改善したが意識レベルは JCS 20 に悪化し, 3 月 9 日当科に入院となった。

入院時現症: 身長 171 cm, 体重 53 kg で, 1996 年の初診時とほぼ変化なく, るいそうは目立たなかった。意識レベル JCS 20-30, 体温 37°C, 血圧 120/90 mmHg, 脈拍 80/min, 整。貧血なし。黄疸なし。チアノーゼなし。表在リンパ節を触知せず。心音, 呼吸音ともに正常。腹部は平坦, 軟。肝脾ともに触知せ

ず、多動運動や麻痺を認めず、バビンスキー反射が陽性であった。

検査成績(表 2)：入院時血清アンモニア値は 89 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と軽度高値。BUN 23.3 mg/dl 、Hb 17.7 g/dl と脱水を認めた。トランスアミナーゼは異常なく、HTP、T-Chol がやや低値を示すほかに肝機能で大きな異常は認めなかった。頭部 CT にて高度の脳浮腫を認めた(図 2)。腹部 CT ではとくに異常所見を認めなかった。pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) は基準値内であった。

図 2 入院時頭部 CT：高度な脳浮腫を認める。

最終入院後の経過：アミノ酸輸液を投与し、脳浮腫に対してマンニトール、グリセオールを投与するも意識レベルは改善せず、翌日の 3 月 10 日にアンモニア値は 995 $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで急激に上昇し、永眠された。

死亡直後に家族の同意を得て採取した肝組織は、組織学的に脂肪肝を呈していた。また、肝組織の尿素回路酵素活性の検査では ASS が 0.63 mU/mg protein (control の 1.9%) と顕著に低下しており、他は正常範囲内であった(表 3)。家族の同意を得て遺伝子診断を行ったところ、SLC25A13 遺伝子上で [II] IVS 11+1 G>A 変異のホモ接合を認めた(図 3)。こ

[II] IVS11+1G>A (ΔEx11 , $\Delta 53\text{aa}$)

図 3 遺伝子診断：本症例は 7 つの既知の変異遺伝子のうち^{1,5)}、[II]IVS 11+1 G>A のホモ接合体であった。

表 3 尿素回路酵素活性値

酵素	患者	コントロール (mean $\pm$ S.D.)
Carbamylphosphate synthetase(CPS)		
U/g liver	7.9	4.2 $\pm$ 1.3
U/mg protein	0.057	0.036 $\pm$ 0.013
Ornithine transcarbamylase(OTC)		
U/g liver	81	106 $\pm$ 37
U/mg protein	0.59	0.88 $\pm$ 0.35
Argininosuccinate synthetase(ASS)		
U/g liver	0.058 $\downarrow\downarrow\downarrow$	2.59 $\pm$ 1.13
U/mg protein	0.00063 $\downarrow\downarrow\downarrow$	0.033 $\pm$ 0.012
Argininosuccinate lyase(ASL)		
U/g liver	6.9	3.42 $\pm$ 1.75
U/mg protein	0.074	0.052 $\pm$ 0.025
Arginase(ARG)		
U/g liver	1600	1180 $\pm$ 270
U/mg protein	17.3	15.8 $\pm$ 3.1

の結果は生前の CTLN 2 の診断に一致した。

考 察

今回の自験 CTLN 2 例は、脳症の発現回数やアンモニア値の推移から見ると、進行性であったと考えられる。著者らが経験した本症例とは別の CTLN 2 患者は、1993 年に発症し特殊ミルク投与で経過を見ているが、脳症は 1997 年以降認められず、通院も不定期で、特殊ミルクの服用も不定期であると思われるが、悪化の兆候が全くない。この患者は SLC25A13 遺伝子に [V]IVS 13+1 G>A 変異が 1 つあり、もう一方の対立遺伝子には既知の変異遺伝子が認められず現在解析中である(未発表)。このように、2 例での経験ではあるが、症例によって症状に差があり、症状の程度に見合った治療の選択が必要であると考えられる。本症例のような脳症のコントロールが困難な症例には、致死的な増悪を招く前に肝移植が必要であると考えられる。しかし、ドナーの問題などもあり肝移植は容易に行える治療法ではないので、それまでの保存的治療は大切である。

アルギニン製剤は尿素生成の基質となるアルギニンを補充することにより尿素回路を回転させ、結果としてアンモニア値を低下させるとされている。肝 ASS 活性が低い場合シトルリンは高値をとるが、シトルリンは尿中に分泌され体外に排泄されるため、中枢神経症状への関与はないものと考えられている。本症例ではこの機序によりアンモニア値を低下させる効果が得られたと考えられる。CTLN 2 症例を保存的治療で経過観察する場合には、アルギニン製剤は有用であると思われる。

CTLN 2 の症例では脳症時または死亡時に脳浮腫を認めたという報告が少なくなく⁹⁾本症例でも認められた。アンモニアは脳内に移動するとグルタミン酸と反応してグルタミンを合成する。急激な血清アンモニア値の上昇では、神経膠にグルタミンが蓄積して急激な浸透圧変化が生じることで脳浮腫が惹起されるとの研究報告¹⁵⁾があり、本症例での脳浮腫も高アンモニア血症の二次的な変化と考えた。前医を含めた最終入院では、3月6日から10日までにアミノ酸輸液による平均 68 g/日のアミノ酸負荷があった。3月9日から10日にかけての急激なアンモニア値の上昇はアミノ酸の過負荷も一因と思われるが、脳浮腫はアンモニア値の改善を得ていた3月9日には既に完成しており、入院治療前的高アンモニア血症が原因と考えている。

本症例がなぜ急性増悪を来したか原因ははっきりしていない。患者のコンプライアンスは良好で、アルギニン製剤などの服用は守られており、アルコール摂取などもなかった。アルギニン製剤を併用しても CTLN 2 の急激な悪化には効果がなく、現段階での内科的治療の限界を認識した。しかし、最近、SLC25A13 遺伝子産物である citrin の機能 (aspartate/glutamate carrier) が明らかになり¹⁶⁾、今後は citrin の機能から考えた内科的治療法を検討していく必要があると思われる。

結 語

経口アルギニン製剤が成人発症 II 型シトルリン血症に有用であった男性例を報告した。経過中、長期に寛解が得られても、致死的な病状の増悪がいつ来るか予測が困難なので、更なる内科的治療の検討を進める一方、肝移植施行の必要性を家族に説明し、肝移植を積極的に行うよう努力する必要があると考えられる。

本症例は第 169 回日本消化器病学会東北支部例会 (2001 年 2 月) で発表した。

文 献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al: The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 22: 159-163, 1999
- 2) 小林圭子, 佐伯武頼: シトルリン血症. 臨床検査 43: 798-805, 1999
- 3) 小林圭子, 佐伯武頼: シトルリン血症の遺伝子診断. 肝臓 41: 543-549, 2000
- 4) Kobayashi K, Iijima M, Yasuda T, et al: Type II citrullinemia (citrin deficiency): a mysterious disease caused by a defect of calcium-binding mitochondrial carrier protein. In *Calcium: The Molecular Basis of Calcium Action in Biology and Medicine* (ed, Pochet R) (Kluwer Academic Publishers), 2000, p 565-587
- 5) Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, 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* 107: 537-545, 2000
- 6) 和田秀一, 松尾恭介, 野沢敬一, 他: 意識障害の改善に安息香酸ナトリウムが有効であった成人型シトルリン血症の 1 例. 日消誌 88: 2166-

- 2170, 1991
 - 7) 渡辺 実, 迎 慎二, 菊池明夫, 他 : 高シトルリン血症により精神病症状および異常行動を呈した 2 例. 精神科治療学 13 : 1159-1137, 1998
 - 8) 山内真義, 戸田剛太郎 : 検査値の読み方. 意識障害を反復する高シトルリン血症の 1 兄弟例. 臨消内 8 : 131-136, 1993
 - 9) 塩浜直弘, 杉田之宏, 今村夏音, 他 : アセトアミノフェノン服用後に発症した II 型シトルリン血症の 1 例. 脳神経 45 : 865-870, 1993
 - 10) 石井亜紀子, 大越教夫, 岡 祐爾, 他 : ACTH 単独欠損症を伴い急激に意識障害を呈した成人型高シトルリン血症の 1 例. 臨床神経 32 : 853-858, 1992
 - 11) Kawata A, Suda M, Tanabe H : Adult-onset type II citrullinemia : clinical pictures before and after liver transplantation. Int Med 36 : 408-412, 1997
 - 12) 小貫純一, 西村秀司, 吉野克正, 他 : 成人発症 II 型シトルリン血症例およびその同胞 2 例の遺伝子異常 : 発症前診断の試み. 肝臓 41 : 555-560, 2000
 - 13) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al : Type II (adult-onset)citrullinemia : clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71 : 663-670, 2001
 - 14) 松田一郎, 遠藤文夫, 成澤邦明, 他 : 全国 17 施設における先天性尿素サイクル酵素異常(アルギナーゼ異常を除く)および先天性アミノ酸転送異常による高アンモニア血症に対するアルギニン製剤の臨床的評価. 薬理と治療 25 : 585-598, 1997
 - 15) Larsen FS, Gottstein J, Blei AT, et al : Cerebral hyperemia and nitric oxide synthase in rats with ammonia-induced brain edema. J Hepatol 34 : 548-554, 2001
 - 16) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al : Citrin and aralar 1 are Ca^{2+} -stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. EMBO J 20 : 5060-5069, 2001
-