維持透析中に高アンモニア血症を呈した成人発症II型シトルリン血症の1例

森 佳子¹⁾ 道家 智仁¹⁾ 島田 幸輝¹⁾ 渡辺 達人¹⁾
青山 功^{1) 2)} 市田 静憲¹⁾ 中川 道隆³⁾ 矢崎 正英³⁾

要 旨

成人発症II型シトルリン血症は変動する意識障害発作を特徴とし、無治療では最終的に死に至る疾患である。症例は55歳女性、多発性嚢胞腎による慢性腎不全で血液透析導入。導入約1カ月半後より透析前の意識障害を反復、高アンモニア血症と脳波異常を伴い、特異な食嗜好・高シトルリン血症・尿分沁性トリプシンインヒビター高値・遺伝子検査より成人発症II型シトルリン血症と診断した。食事療法・アルギニン製剤・ラクツロース・カナマイシン・ピルビン酸ナトリウム導入を行い良好な経過を得ている。

[日内会誌 101:1676~1679, 2012]

Key words 成人発症II型シトルリン血症, 血液透析, 高アンモニア血症

症 例

患者: 55歳, 女性. 主訴: 意識障害. 既往歴: 特記事項なし. 家族歴: 不詳, 血族結婚家系. 嗜好歴: 幼少期より糖類を嫌いピーナッツや大豆製品・乳製品を好む食嗜好, 飲酒歴なし. 現病歴: 4年前の健診で腎機能障害と腎嚢胞指摘され当院受診(初診時BUN 51 mg/dl, Cr 1.33 mg/dl), 多発性嚢胞腎で外来通院. 腎不全は緩徐に進行し第1回目入院3カ月前より時折嘔気あり(BUN 145 mg/dl, Cr 5.89 mg/dl), 1カ月前より頻繁に一過性意識障害や嘔吐・手指振戦出現す

るため入院(BUN 134 mg/dl, Cr 7.72 mg/dl). 第2病日夜より嘔気嘔吐・情緒不安定な発言, 第3病日朝に意識障害と痙攣を認めた(BUN 104 mg/dl, Cr 7.09 mg/dl). 尿毒症性脳症を疑い血液透析導入し症状は消失, 退院後は維持透析病院に通院. 2週間経過した頃より強い倦怠感出現し精査目的で再入院. 入院後現症: 身長 146 cm, 体重 33.40 kg (BMI 15), 体温 37.2°C, 血圧 155/83 mmHg, 脈拍 76/分 整, 結膜貧血黄疸なく呼吸音清で心雑音なし, 腹部は平坦で軟, 肝脾触知せず, 四肢浮腫なし. 神経学的には意識は昏迷, 眼振とはばたき振戦, 下肢の不随意運動あり. 入院後検査所見: 高アンモニア血症とBUN

[第214回東海地方会(2011/06/11)推薦][受稿2012/01/06, 採用2012/01/11]

¹⁾ 名古屋第一赤十字病院腎臓内科, ²⁾ 現 社会保険中京病院腎・透析科, ³⁾ 信州大学脳神経内科リウマチ・膠原病内科
Case Report; A patient with adult-onset type II citrullinemia on hemodialysis.
Yoshiko Mori¹⁾, Tomohito Doke¹⁾, Koki Shimada¹⁾, Tatsuhito Watanabe¹⁾, Isao Aoyama¹⁾²⁾, Shizunori Ichida¹⁾, Michitaka Nakagawa³⁾ and Masahide Yazaki³⁾; ¹⁾Department of Nephrology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan, ²⁾Department of Nephrology and Dialysis, Social Insurance Chukyo Hospital, Japan and ³⁾Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine, Japan.

表

〈血液一般・凝固系検査〉		〈生化学検査〉		〈検尿一般・便潜血〉	
WBC	6,200 / μ l	CRP	0.0 mg/dl	尿潜血	1+
RBC	280 $\times$ 10 ⁴ / μ l	TP	5.7 g/dl	尿蛋白	1+
Hb	10.1 g/dl	Alb	3.0 g/dl	全尿蛋白定量	686 mg/day
Ht	30.4 %	T-bil	0.3 mg/l	尿糖	(-)
MCV	108.6 fl	D-bil	0.1 mg/l	便潜血	(-)
MCH	35.9 Pg	I-bil	0.2 mg/l		
MCHC	33.0 %	AST	80 IU/l	〈追加検査〉	
Ret	5.2 %	ALT	49 IU/l	ICG停滞率 (15 分値)	2.1 % (正常値 10%未満)
Plt	26.3 $\times$ 10 ⁴ / μ l	LDH	259 IU/l	抗核抗体	(-)
PT活性	45 %	ALP	631 IU/l	抗ミトコンドリア抗体	(-)
APTT	31.8 秒	γ -GTP	129 IU/l	ヒアルロン酸	382 ng/ml (正常値 50 未満)
Fib	141 mg/l	Amy	79 IU/l	IV型コラーゲン	9.1 ng/ml (正常値 6 未満)
FDP	0.9 μ g/l	ChE	164 IU/l		
Dダイマー	0.52 μ g/l	CK	51 IU/l	上部消化管内視鏡検査：異常所見なし	
		BUN	55 mg/dl		
〈血清学的検査〉		Cr	5.97 mg/dl	血漿Citrulline	318.7 nmol/ml (基準 17.1 ~ 42.6)
HBs抗原	(-)	Na	143 mEq/l	血清PSTi (腩分泌性トリプシンインヒビター)	
HCV抗体	(+)	K	4.8 mEq/l		4,210 ng/ml (正常値 5.9 ~ 22.7)
HCV-RNA	検出せず	Cl	110 mEq/l		
PIVKAII	34 mAU/ml	補正Ca	9.7 mg/l		
CEA	3.7 ng/ml	P	6.4 mg/l		
AFP	4.6 ng/ml	PG	137 mg/l		
CA19-9	20.6 U/ml	NH3	486 μ g/dl		
CA125	83.9 U/ml	HCO ₃ ⁻ (v)	20.9 mmol/l		
		Anion Gap	12		

値軽度上昇を認めるが低血糖なし。頭部CTでは脳浮腫を認め、頭部MRIでは主幹動脈の狭窄や瘤形成を認めず。脳波では基礎波は高振幅徐波化し三相性を示す部分あり。

臨床経過

入院後様々な程度の意識障害と神経学的異常所見（昏睡状態～昏迷状態～頭重感・嘔気）を繰り返したが、意識清明時には神経学的異常所見消退。透析前夜又は透析日朝に意識障害が出現し透析後数時間で改善することを反復した。透析導入後1カ月以上経過しており尿毒症は否定的と判断、高アンモニア血症による意識障害と診断し原因精査・治療を開始した。腹部造影CTで画像上肝硬変・門脈大循環シャントなく肝

嚢胞なし、ICG検査で肝機能異常なし、薬剤性も否定された。血漿アミノ酸分析を行いシトルリン 318.7 nmol/ml (基準値 17.1~42.6) と高値、特異な食嗜好を併せ持つことから成人発症II型シトルリン血症（以後CTLN2）を疑った。腩分泌性トリプシンインヒビターは 4,210 mg/ml (基準値：5.9~22.7) と著明高値を示し¹⁾、また遺伝子検査ではSLC25A13 遺伝子上に [II] : IVS11 +1 G>A変異をホモ接合で有することが判明、CTLN2 確定診断を得た。シトルリンは透析患者において正常腎機能群と比較し高値を示すアミノ酸であるが本例は透析患者群の平均値と比較し有意に高値であり²⁾、また他の検査所見よりCTLN2 に矛盾はないと考えた。肝移植ドナー候補がなく、食事療法(低炭水化物食)、アルギニン製剤投与、ラクツロース投与、便秘の是正、

図

透析効率の調整を行いある程度のアンモニア値のコントロールが得られ退院となった。退院後もアンモニア値上昇を疑わせる自覚症状を度々認め、信州大学に転院。カナマイシン内服及び経口ビルビン酸ナトリウム導入し、以後明らかな脳症の反復や自覚症状出現なく経過している。

考 察

CTLN2は常染色体劣性遺伝で、染色体7q21.3に座位するSLC25A13遺伝子異常による³⁾。ミトコンドリア内膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送蛋白であるCitrin欠損により、肝臓の尿素回路においてアルギノコハク酸合成酵素(ASS)の基質であるアスパラギン酸が細胞内に供給されないため、ASSの活性が二次的に低下し尿素回路の代謝に影響を及ぼす⁴⁾。その結果、

高アンモニア血症高シトルリン血症を来す。遺伝子異常をホモ接合体で有する頻度は1/20,000以上と推定され⁵⁾、決して稀な疾患ではない。唯一の根治療法は肝移植であるが、移植医療が困難な症例に対し、保存的療法として蛋白制限を避け、低炭水化物食とする食事療法^{5,6)}やアルギニン製剤投与、また経口ビルビン酸ナトリウムが有効との報告⁵⁾もある。脳浮腫対策にはグリセオール液は禁忌であり、マンニトールを使用する⁷⁾。維持透析中に高アンモニア血症を呈しCTLN2の診断を得た一例を経験した。透析患者における報告例は少なく^{8,9)}、慢性腎不全及び透析導入が発症の誘因となり得るか、今後の検討を要する。維持透析中の本症例では透析によるアミノ酸喪失があり、CTLN2の食事療法は一般的な腎不全のそれと異なるため、アルギニン製剤用量と食事療法の設定に苦慮した。アンモニ

ア値と意識障害の程度は必ずしも相関しないため、血液透析導入契機となった意識障害は尿毒症性脳症かCTLN2による脳症か、疑問が残された。血液透析はアンモニア除去に有用であるが、維持透析患者において意識障害と高アンモニア血症を反復する症例、グリセオール投与で意識障害をきたす症例においては、本疾患も念頭に精査を進める必要があると考えられた。

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) 岡 徹, 他：腎不全患者における血清および尿中腓分泌性トリプシン・インヒビター値. 日消誌 83(8):1509-1514, 1986.
- 2) Ikizler TA, et al: Amino acid and albumin losses during hemodialysis. Kidney Int 46: 830-837, 1994.
- 3) Lu YB, et al: Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency. J Hum Genet 50: 338-346, 2005.
- 4) 池田修一：成人型シトルリン血症. BRAIN and NERVE 59 (1): 59-66, 2007.
- 5) Yazaki M, et al: Therapeutic approaches for patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2): effectiveness of treatment with low-carbohydrate diet and sodium pyruvate. Clin Neurol 50: 844-847, 2010.
- 6) Kazuhiro F, et al: Conventional Diet Therapy for Hyperammonemia is Risky in the Treatment of Hepatic Encephalopathy Associated with Citrin Deficiency. Intern Med 49: 243-247, 2010.
- 7) Yazaki M, et al: Risk of Worsened Encephalopathy after Intravenous Glycerol Therapy in Patients with Adult-onset Type II Citrullinemia (CTLN2). Intern Med 44: 188-195, 2005.
- 8) Saori O, et al: A Patient With Adult-Onset Type II Citrullinemia on Long-Term Hemodialysis: Reversal of Clinical Symptoms and Brain MRI Findings. Am J Kidney Dis 39 (1): 189-192, 2002.
- 9) 小川浩平, 他：腹膜透析の経過中に肝性脳症を呈した成人発症II型シトルリン血症の1例. 臨床神経 38: 826-830, 1988.