旭川医科大学第二内科 秋山建児◇ 長谷川岳尚 小笠原正洋 中村公英
岩田光高 建部高明 石井兼央

概要 患者は、48才の男性であり、1985年2月以来反復出現していた意識障害を主訴として、同年5月に入院した。血中のcitrullineの著増とarginineの増加、分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸・比の低下、生検肝におけるargininosuccinate synthetase含量の減少とその正常なkineticsから、患者は成人型シトルリン血症のtype IIと診断された。発症後3カ月から約2年間にわたって、種々の治療が試みられた。その結果、低蛋白食、消化管クリーニングを基盤とし、分枝鎖アミノ酸、安息香酸ナトリウムの投与を中心とした薬物療法が、意識水準の保持に効果的であった。この報告では、主としてシトルリン血症の治療について考察を加えた。

〔日内会誌 77:510~515, 1988〕

緒 言

高アンモニア血症を伴った精神神経症状が反復出現し、しかもportal-systemic shuntを欠如する病態のなかに、先天的な尿素サイクル関連酵素欠損症が包含され、その1病態としてシトルリン血症が位置づけられる。シトルリン血症は種々の治療に対して抵抗性であり、その予後は現在なお悲観的とされている¹⁾。

最近、われわれは成人型シトルリン血症の1症例を経験した。この症例に対して、これまで提案されている種々の治療法を試みたところ、低蛋白食、消化管クリーニングを基盤とし、分枝鎖アミノ酸、安息香酸ナトリウムを投与するといった治療方針が、意識水準の保持に効果的であった。この報告では、症例の臨床像を呈示するとともに、主に治療面について考察を加えた。

症 例

患者： 48才、男性、店員。

主訴： 反復出現する意識障害。

家族歴： 両親は血族結婚でなく、父親は肝硬変で死亡し、母親は癌性腹膜炎で死亡した。同胞8人のうち、4人は5才未満で死亡した。1人は

9才で死亡し、この同胞には著しい発育障害がみられ、豆類に対する嗜好を有していた。残る2人の同胞は健在である。

既往歴： 1967年に、患者は胃十二指腸潰瘍のため胃切除術を受け、同年輸血後肝炎に罹患した。飲酒歴はなく、生来豆類に対する極端な嗜好を有していた。

現病歴： 1985年2月22日の朝、両側上肢の振戦が出現し、意識が混濁した。その日は1日中睡眠し、翌朝になって意識は回復した。同様の意識障害発作は、同年5月までに4~5回出現していた。5月24日、意識の混濁とともに、両側上肢の振戦、同一動作を反復するなどの異常行動がみられたので、同日当科を受診し、入院した。

入院時現症： 身長は154cm、体重は41kgと身体の発育および栄養状態は不良であった。眼球結膜の黄染、眼瞼結膜の貧血、くも状血管腫、手掌紅斑はみられなかった。理学的には、心、肺に異常所見がなく、肝、脾および腹部腫瘤は触知されず、腹壁皮下静脈の怒張もみられなかった。意識状態はやや混濁し、言動は緩慢で意味不明であり、高度の羽ばたき振戦、計算力と書字の障害がみら

〔昭和60年8月31日 第156回北海道地方会推薦〕

A case of adult-type citrullinemia

Kenji AKIYAMA, Takenao HASEGAWA, Masahiro OGASAWARA, Kimihide NAKAMURA, Mitsutaka IWATA, Takaaki TAKEBE and Kaneo ISHII, The Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa

れた。運動麻痺や知覚障害はなく、瞳孔は正円、左右同大で、対光反射は正常であり、病的反射もみられなかった。

臨床検査所見：血液生化学的には、AL-Pの上昇とcholinesteraseの軽度の低下がみられたが、その他の肝機能検査項目、血清電解質、ceruloplasminは正常であった。75g OGTTの成績は、oxy-hyperglycemia typeと判定された。HBs抗原および抗体はともに陰性であり、一般的な内分泌検査、髄液検査、血清学的検査に異常所見がみられなかった（表1）。

血中アミノ酸分析の成績は、表2に示した。citrullineが45.3 μ mol/dlと正常上限のおよそ9倍と著増し、arginineも軽度増加していた。また、serineは減少し、threonine/serine比は上昇していた。さらにbranched-chain amino acids (BCAA; valine, isoleucine, leucine)は減少し、aromatic amino acids (AAA; tyrosine, phenylalanine)は正常であり、したがってBCAA/AAA比は低下していた。

頭部CT像に異常所見がなく、腹部超音波断層像でも肝、胆道、脾、腎に異常所見がみられなかった。腹腔動脈、上腸間膜動脈の造影像には、動脈相、静脈相を通じて異常所見がなく、portal-systemic shuntはみられなかった。

腹腔鏡観察下で肝の大きさは正常であり、辺縁は鋭で白色調を呈し、表面はやや波状でフィブリ

表1. 入院時検査所見

末梢血		Cu	100 μ g/dl
WBC	6,500 /mm ³	Cerulopl	15.7 mg/dl
RBC	448 $\times$ 10 ⁴ /mm ³	Glucose	67 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	75g OGTT	
Ht	41.9 %	oxyhyperglycemia type	
尿検査	異常所見(-)	ICG(K)	0.221
便検査	異常所見(-)	血清学的検査	
血液生化学		CRP	(-)
TP	6.7 g/dl	Wa-R	(-)
Alb	3.7 g/dl	HBs-Ag	(-)
T. Bil	0.5 mg/dl	HBs-Ab	(-)
GOT	40 KU	腫瘍マーカー	
GPT	31 KU	AFP	~5.0 ng/ml
LDH	339 WU	CEA	2.4 ng/ml
AL-P	19.0 KAU	内分泌検査	
TTT	3.8 MU	T ₃	0.7 ng/ml
ZTT	7.9 KU	T ₄	5.8 ng/ml
T. Chol	174 mg/dl	TSH	~1.5 μ U/ml
Ch-E	0.63 Δ pH	ACTH	~10 pg/ml
BUN	24 mg/dl	Cortisol	13.2 μ g/dl
Creat	1.1 mg/dl	尿17-OHCS	25.1 mg/d
Amylase	82 SU/dl	尿17-KS	2.9 mg/d
NH ₃	57 μ g/dl	Glucagon	137 pg/ml
Na	141 mEq/l	腎機能検査	正常域内
K	4.5 mEq/l	髄液検査	異常所見(-)
Cl	104 mEq/l	画像診断	
HCO ₃	24.0 mM/l	Brain CT	異常所見(-)
Ca	9.2 mg/dl	腹部超音波	
P	4.1 mg/dl	断層	異常所見(-)

表2. 経過中の血中アミノ酸値 (μ mol/dl)

血中 アミノ酸	正常 値	1985 5/31	7/8	8/27	9/18	11/11	12/27	1986 3/10	5/4	8/26	11/4	1987 1/5
Citrulline	2.3~5.1	45.3	44.6	21.5	110	113	59.1	39.9	218	151	89.3	106
Arginine	3.2~14.2	16.6	16.4	19.5	33.2	33.9	32.7	24.5	43.8	35.6	36.9	38.8
Alanine	20.8~47.5	13.6	18.9	16.0	23.1	39.1	26.6	24.0	47.3	38.4	30.2	29.2
Glycine	13.7~35.6	15.3	15.4	12.5	15.7	19.7	11.3	15.6	26.9	36.0	16.3	25.1
Threonine	5.8~16.9	18.4	21.9	14.4	20.6	28.1	20.9	19.0	25.6	39.4	20.5	9.7
Serine	5.6~15.3	5.3	6.9	5.9	8.0	12.2	7.1	7.2	14.0	12.9	5.1	4.6
Thr/Ser		3.38	3.17	2.44	2.5	2.3	2.94	2.64	1.82	3.05	4.02	2.1
Methionine	1.4~3.5	2.5	1.6	1.6	1.8	1.8	2.3	2.0	2.2	1.5	1.9	1.6
Tryptophan	3.6~7.1	3.4	1.4	1.8	4.3	2.6	2.4	1.4	1.3	1.4	1.6	0.8
Valine	12.0~28.8	8.7	11.4	7.5	14.3	8.8	9.2	8.1	26.1	28.8	11.2	18.4
Isoleucine	3.1~8.4	1.5	2.8	2.9	3.7	2.3	2.1	2.4	2.3	10.0	3.3	5.5
Leucine	6.5~14.8	5.5	5.8	4.2	6.7	4.5	4.5	4.6	5.2	13.0	5.2	7.8
Tyrosine	3.1~7.4	4.6	3.1	2.3	3.3	2.7	3.1	2.9	2.1	0.8	1.2	1.0
Phenylalanine	4.3~6.9	6.8	4.9	2.65	3.43	3.9	4.9	3.8	5.1	3.2	3.4	3.0
BCAA/AAA		1.17	2.5	2.65	3.43	2.36	1.98	2.3	4.6	12.6	4.28	9.93

BCAA: Branched-chain amino acids, AAA: Aromatic amino acids

図1. 臨床経過と薬物療法

ンの析出がみられたが、再生結節はみられなかった。

Ⅲ度の肝性昏睡に相当する意識障害時の脳波には、全汎性徐波がみられ、3相波も散在した。意識レベル回復時の脳波には、7~8Hzの背景活動が後頭部優位にみられた。

入院後の経過(図1)：入院時の血中アンモニアは正常であり、入院当初の意識障害時の血糖が37mg/dlと低下し、しかもグルコースの投与で意識の改善がみられたので、低血糖に起因する意識障害が疑われた。その後、意識障害が再度出現した第4病日において、血中アンモニアが233 μ g/dlと上昇していたので、肝性昏睡の疑診がおかれた。そこで、lactuloseとkanamycinを注腸し、分枝鎖アミノ酸とarginine glutamate（以下argimateと略記）を静注したところ、意識障害は改善し、同時に血中アンモニアが正常化した。以後、これら4者の投与によって意識状態は正常に保持された。ただし、分枝鎖アミノ酸投与量を減少すると、一過性の興奮状態がみられ、増量すると意識は正常化した。

Citrullineの著増などの血中アミノ酸分析値、血管造影時のportal-systemic shuntの欠如などが

ら、成人型シトルリン血症の存在が強く示唆された。そこで、7月12日に確定診断の目的で開腹肝生検を施行し、生検肝の尿素サイクル関連酵素の分析を鹿児島大学生化学第一教室に依頼した。その成績(表3)によると、肝重量(g)当たりのargininosuccinate synthetase (ASS)が、正常人の平均値の約1/6に減少していたが、他の尿素サイクル関連酵素の肝内含量はいずれも正常範囲内であった。しかもASSのkineticsに異常がないことから、この患者にみられるシトルリン血症はASSの量的な減少に起因する(佐伯ら²⁾の分類のtype IIに該当する)と診断された。

生検肝の光顕像では、小葉構造の乱れがなく、グリソン鞘に細胞浸潤や線維化はみられなかった。しかし、小葉内において、主に中間帯の肝細胞内の脂肪滴貯留、非特異的な軽度の細胞浸潤が観察された(写真1)。電顕像では、肝細胞内に大小様々な脂肪滴が貯留し、核は脂肪滴に圧排されていたが、その他の細胞内小器官は正常であった。

診断確定後、1日50gの低蛋白食、分枝鎖アミノ酸500mlの点滴静注と9gの経口投与、lactuloseやkanamycinの経口投与によって、意識状態はほぼ正常に保持されていた。8月13日から分枝鎖アミ

表 3. 肝における尿素サイクル関連酵素の含量
およびアルギニノコハク酸合成酵素のkinetics

尿素サイクル関連酵素	対 照	症 例
Carbamylphosphate synthetase		
U/g of liver	5.9±1.7	11.4
U/mg of protein	0.043±0.014	0.072
Ornithine transcarbamylase		
U/g of liver	91±31	158.6
U/mg of protein	0.66±0.24	1.00
Argininosuccinate synthetase		
U/g of liver	0.84±0.28	0.136
U/mg of protein	0.0092±0.0021	0.0017
Argininosuccinase		
U/g of liver	3.2±0.71	2.79
U/mg of protein	0.035±0.003	0.034
Arginase		
U/g of liver	920±230	1036
U/mg of protein	10.3±2.4	12.6
アルギニノコハク酸合成酵素の kinetics	対 照	症 例
Km for citrulline (mM)	0.049±0.010	0.033
Km for asparatic acid (mM)	0.033±0.014	0.023

ノ酸の点滴静注を中止し、経口投与量を18gに増量した。その後の経過は良好であり、8月28日(入院第97日)に退院した。

しかし、9月5日に意識が混濁し、翌朝に全身の痙攣が出現したので同日再入院した。再入院後、1日35～40gの蛋白を摂取させ、消化管をクリーニングし、分枝鎖アミノ酸9gを経口投与しながら経過を観察していたが、意識障害の出現頻度は増加する傾向にあった。そこで、11月からCDP-choline, L-dopa, 塩酸meclofenoxateといった脳代謝賦活薬を併用したが、十分な効果は得られなかった。

12月中旬から高度の意識障害が出現するようになり、これに対して安息香酸ナトリウム6gを経胃的に投与したところ、意識状態が改善した。以後、これまでの薬物とともに1日13gの安息香酸ナトリウムを投与することによって、およそ3カ月間意識状態は良好に保持されていた。

しかし、1986年4月以来、意識障害が再び頻発するようになった。5月上旬には、意識障害の回復後に攻撃的な言動や異常な行動も出現するようになったので、5月9日に当院精神科へ転科した。

写真 1. 開腹時の生検肝の光顕像 (HE染色, ×40): 小葉構造の乱れがなく, グリソン鞘における細胞浸潤や線維化は観察されないが, 小葉内において, 主に中間帯の肝細胞内の脂肪滴貯留, 非特異的な軽度の細胞浸潤が観察された。

haloperidol, levomepromazineの投与によって、粗野な言動は消失したが、病状の好転は持続しなかった。

現在、1日1食(蛋白摂取量は10～15g)とし、中心静脈栄養を併用し、上述のような薬物療法を施行しながら経過を観察中である。最近では、攻撃的な態度、粗野な言動はみられないが、その反面積極性や自発性が減少し、脳波の徐波化が進行しつつある。また、肝機能障害も次第に進行しつつある。

考 察

シトルリン血症は1962年にMcMurrayら³⁾によって初めて報告された。その後、この疾患はASSの先天的な欠損に起因する代謝異常であることが明らかにされた。国外におけるシトルリン血症は新生児期または小児期に発症することが多く、これに対してわが国の症例は成人に発症することが多い。佐伯ら²⁾⁴⁾⁵⁾によると、成人型シトルリン血症は、ASSの質的な異常(ASSのkineticsに異常がみられ、肝、腎および皮膚線維芽細胞のASS含量が減少するtype Iまたはtype III)よりもむしろASSの量的な異常(ASSのkineticsに異常がなく、肝においてのみASS含量の減少するtype II)に起因することが多いと報告されている。

また、type IIにおける血中アミノ酸値の特徴と

して、①citrullineが著明に上昇すること、②arginineが軽度上昇すること、③alanine, serine, glycineが低下し、threonine/glycine比が低下すること、④分枝鎖アミノ酸が低下し、芳香族アミノ酸は正常であり、BCAA/AAA比、すなわち(valine + leucine + isoleucine)/(tyrosine + phenylalanine)比が低下することが指摘されている⁶⁾。

自験例も、ASSの肝内含量とkinetics、血中アミノ酸分析値から、成人型シトルリン血症のtype IIと診断された。また、豆類に対する極端な嗜好、身体の発育不良、小葉中心帯に観察される脂肪肝なども、type IIに指摘されている臨床像である。

シトルリン血症の治療法としては、蛋白摂取量の制限、lactuloseや抗生物質による消化管クリーニングおよび種々の薬物療法が提案されている。しかし、この疾患は現在なお難治性であり、その予後も極めて悲観的である。

近年、肝性脳症、なかでも肝硬変の脳症にみられる低BCAA血症の機序として、高アンモニア血症が筋におけるNH₃の摂取を促進し、筋に摂取されたNH₃はBCAAの酸化を介して代謝されることが推定されている⁷⁾。低BCAA血症を是正するために開発されたBCAAの経静脈的補充療法は、肝性脳症に対して確実にしかも速効的に覚醒効果を発揮すると報告されている⁸⁾。シトルリン血症における低BCAA血症の機序は不明であるが、著明な高アンモニア血症がみられることから肝硬変の場合と同様の機序が推測される。大類ら⁹⁾は成人型シトルリン血症の1症例(発症後5年経過)に対してBCAAの経静脈的補充を試みたが、効果がなかったと報告している。しかし、自験例(発症後3カ月経過)では、BCAAの静脈内投与によって反復出現した意識障害発作はいずれも改善している。このような症例間の治療効果の不一致は、発症から治療までの期間の長短によるものと推測される。

近年では、非代償性肝硬変に対して低栄養状態の改善を目的とした、BCAAの経口的な補充療法も試みられている。その結果、長期間のBCAAの

経口投与によって、血清アルブミンの有意の上昇あるいは腹水出現後の生存期間の延長がみられたと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。シトルリン血症に対しては、BCAAを経口投与した報告はみられない。自験例では、BCAAの静脈内投与を経口投与に変更することによって、短期間ながら退院も可能であった。

シトルリン血症に対するargimateの有効性は、arginineではなく、glutamateにあると報告されている¹²⁾。自験例における意識障害の覚醒効果に関しては、argimateよりも分枝鎖アミノ酸がより効果的であるとの印象を受けた。

安息香酸ナトリウムは肝でglycineと抱合されて馬尿酸となり、尿中へ排泄される。その結果、非必須アミノ酸であるglycineの体外排出を増加させ、二次的に血中アンモニアを低下させると考えられている¹⁾。成人型シトルリン血症における安息香酸ナトリウムの有効性については、折口ら¹³⁾によって報告されている。自験例では、分枝鎖アミノ酸やargimateの覚醒効果が不十分となった時期に、安息香酸ナトリウムの経胃的または経口的投与が試みられ、ある程度の効果が得られた。

自験例は発症後およそ2年を経過し、経過中に種々の治療が試みられた。その結果、シトルリン血症の治療においては、脳組織の器質的障害の軽度な早期に診断すること、低蛋白食、消化管クリーニング、分枝鎖アミノ酸の補充、安息香酸ナトリウムの投与を中心とした薬物療法を強力に施行することが肝要であると考えられた。

シトルリン血症の予後は、ASSの欠乏の程度に依存すると推測される。自験例におけるASSの減少は比較的軽度であり、しかも発症後およそ3カ月で治療が開始された。にもかかわらず、血中citrullineおよびarginineは漸次上昇し、意識水準を良好に維持することも困難になりつつある。経過中に反復出現する意識障害発作は、その都度脳神経細胞の脱落とマクログリア(Alzheimer II型グリア)の増生を促進すると推測されており¹⁴⁾、このためか患者の人格水準は次第に低下しつつある。

最近, type IIのシトルリン血症においては, 肝のASSをcodeするmRNAの量は正常であることが明らかにされ, そこで肝ASSの減少はASSのdegradationの亢進, あるいはtranslationの減少によると推測されている¹⁵⁾. シトルリン血症の難治性を克服するためには, 発生病理の解明が不可欠と考えられ, 分子生物学的な研究の今後の成果が期待される.

結 語

成人型シトルリン血症の1症例を報告した. この症例は, ASSの肝内含量の減少と正常なkineticsから, type IIと診断された. およそ2年にわたって種々の治療が試みられた結果, 低蛋白食, 消化管クリーニング, 分枝鎖アミノ酸の経静脈的および経口的な補充, 安息香酸ナトリウムの経口投与といった治療が, 意識水準の保持に効果的であった.

謝辞 生検肝組織の尿素サイクル関連酵素について検討して下さった鹿児島大学第一生化学教室の諸先生に深謝致します.

文 献

- 1) 佐伯武頼: 新しいアミノ酸代謝異常, シトルリン血症. 新内科学大系, 年刊版84-C, 中山書店, 東京, 1984, p84.
- 2) Saheki T, et al: Analysis of the enzyme abnormality in eight cases of neonatal and infantile citrullinemia in Japan. *J Intern Metab Dis* 8: 155, 1985.
- 3) McMurray WC, et al: Citrullinemia, a new amino aciduria associated with mental retardation. *Lancet* 1: 138, 1962.
- 4) Saheki T, et al: Qualitative and quantitative abnormalities of argininosuccinate synthetase in citrullinemia. *Clin Chim Acta* 109: 325, 1981.
- 5) 佐伯武頼: 日本における高シトルリン血症の酵素学的解析. *生化学* 54: 435, 1982.
- 6) Saheki T, et al: Serum amino acid pattern of type II citrullinemic patients and effect of oral administration of citrulline. *J Clin Biochem Nutr* 1: 129, 1986.
- 7) Hayashi M, et al: Augmented utilization of branched-chain amino acids by skeletal muscle in decompensated liver cirrhosis in special relation to ammonia detoxication. *Gastroenterol Jpn* 16: 64, 1981.
- 8) 武藤泰敏: 肝硬変と分枝鎖アミノ酸, ホルモン・アミノ酸・肝内胆汁うっ滞, 肝の生化学=箱根シンポジウム1, 箱根シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 1985, p104.
- 9) 大類方巳, 他: 成人型高シトルリン血症の1例. *日消誌* 81: 1853, 1984.
- 10) 武藤泰敏, 他: 慢性肝不全の栄養治療—分枝鎖アミノ酸補充療法をめぐって. *日本医事新報* 3101: 3, 1983.
- 11) Muto Y, Yoshida T: Effect of oral supplementation with branched chain amino acid granules on improvement of protein nutrition in decompensated liver cirrhosis: A crossover study. Ogoshi S, et al, ed. *Parenteral and Enteral Hyperalimentation*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, p280.
- 12) 矢島義昭, 他: 成人型シトルリン血症に対するクエン酸療法. *肝臓* 21: 1682, 1980.
- 13) Origuchi Y, et al: Citrullinemia presenting as uncontrollable epilepsy. *Brain Develop* 6: 328, 1984.
- 14) 小笠原暹, 他: 肝脳疾患特殊型. 現代精神医学大系, 13B, 器質精神病II, 中山書店, 東京, 1975, p23.
- 15) Sase M, et al: Level of translatable messenger RNA coding for argininosuccinate synthetase in the liver of the patients with quantitative-type citrullinemia. *Hum Genet* 69: 130, 1985.