

# シトリン欠損症の臨床的背景：多面的病態の世界的展望

Jun Kido, Georgios Makris, Saikat Santra, Johannes Häberle, JIMD 2023

シトリン欠損症は、シトリンと呼ばれるミトコンドリアのタンパク質をコードするSLC25A13遺伝子の変異によって引き起こされます。シトリンは、炭水化物などの食物源からエネルギーを得ることや尿素サイクルの適切な機能など、正常な身体機能を維持する上で重要です。

## 世界的な分布、遺伝子変異および罹患率

- シトリン欠損症は当初日本で特定されましたが、現在では東アジア、ヨーロッパ、北米、中東全域で確認されています。
- シトリン欠損症の有病率は東アジアの人口において高く、例えばベトナムでは保因者の頻度が1:31、中国では1:47となっています。
- 日本では、保因者頻度が1:65であるため、約17,000人に1人が保因者であるまたは発症しています。



**i** 他の尿素サイクル異常症との混同を防ぐため、「シトルリン血症II型」(CTLN2) という用語の使用を控え、代わりに「青年期および成人期シトリン欠損症」(AACD) を使用することが推奨されています。

## 臨床症状および診断

シトリン欠損症は、年齢に応じて NICCD (2歳未満)、NICCD後 (FTTDCDを含む) (2~18歳)、および AACD (18歳以上) の3つの段階で現れます。

- NICCDの症状には、低出生体重、肝機能障害、低血糖、成長障害などが含まれます。これらの症状は、1歳までに改善されることが一般的です。
- NICCDの後の段階には、食事の嗜好や軽度の症状として低血糖が含まれます。この段階の患者の中には、低血糖、発育不全、胃痛、脂質異常症などのより顕著な症状を伴うFTTDCDを発症する患者もいます。
- AACDは、高アンモニア血症、神経精神症状、脂質異常症、脂肪肝、膵炎、低BMIなどのより深刻な症状を特徴としています。



シトリン欠損症の診断と予後を改善する取り組みにより、特に東アジアにおいて新生児スクリーニング (NBS) プログラムにシトリン欠損症が組み込まれるようになりました。従来の乾燥血液スポット (DBS) におけるシトルリン濃度を用いたスクリーニング方法は、感度と特異度が低いという課題があります。複数のアミノ酸とアシルカルニチンの閾値を活用した新しい手法により、既存のプログラムに追加コストをかけることなく、検出率が向上しました。

## ヨーロッパにおけるシトリン欠損症に関する英国の経験

シトリン欠損症に関するヨーロッパ最大の研究は英国で実施され、30人以上の患者が特定されました。これらの患者の多くは南アジア系、特にパキスタン系でした。患者群の約3分の1は乳児期に診断され (NICCD)、別の3分の1は家族歴を通じて特定され、残りはFTTDCD段階の小児期または青年期に診断されました。AACDに進行した患者は2名のみでした。

英国の患者群で報告された一般的な症状には、肝疾患と腹痛が含まれ、1人の患者は肝臓移植を必要としました。低炭水化物、高タンパク質、高脂肪の食事が具体的に処方された患者は半数未満でしたが、ほとんどの患者は炭水化物が少なく、タンパク質と脂肪が多い食事を自ら選択する傾向がありました。代謝危機の際には、一部の患者には、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) やタンパク質パウダーを加えた全乳または豆乳からなる「緊急療法」が処方されました。

診断時、多くの患者は低体重かつ低身長であったが、治療により成長は改善したものの、人口平均よりは身長が依然として低かったことがわかりました。同じ変異を有する患者間でも、症状の重症度には大きな差が見られました。肝疾患を呈した患者は少数であり、半数以上が低血糖の問題を経験しました。1名の患者がAACDにより死亡しました。

## 世界的な取り組みと今後の展望

- 最近の研究、特に東アジアに関する研究によって、シトリン欠損症に関する重要な知見が得られました。
- この病気をより深く理解し、効果的に管理するために、国際的なネットワークを構築しようとする動きがあります。
- シトリン欠損症の診断および治療に関する日本のガイドラインは、国際的な基準のモデルとなる可能性があります。
- 患者レジストリー (登録) は、疾患の追跡と新たな治療法の準備において不可欠です。日本では、シトリン欠損症に特化した登録が開発されています。