

## 症例報告

解離性障害として経過観察中に脂肪肝と特異な食癖を指摘され、  
シトリン欠損症の診断に至った一例米井 萌, 大河内 慎, 竹部 麻美子,  
大谷 春菜, 川上 兼堂, 正本 雅斗,  
齋藤 千穂, 鈴木 徹臣, 田中文子

済生会横浜市南部病院 小児科・新生児内科

**要旨:** 症例は15歳女性。突然発症した意識障害を伴う不随意運動と腹痛のため当院に入院した。不随意運動に対しては頭部CT, 脳波, 神経伝導速度検査など各種検査を行ったが明らかな原因は特定できず, 解離性障害と診断して薬物治療を開始した。また, 脂肪肝を認め, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) として外来で栄養指導を行っていたが, 蛋白質や脂質の過剰摂取が続いていた。初診から5年が経過し, 次第に具体的な食事内容から極端に蛋白質や脂質を好む食癖が明らかとなり, シトリン欠損症が疑われた。遺伝子診断を行い確定診断に至った。解離性障害の症状と診断されていた不随意運動は成人発症II型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia; CTLN2) による症状と考えられた。CTLN2による高アンモニア脳症が適切に治療されず, 放置されれば脳浮腫をきたし死に至ることもある。NAFLDと異なり低糖質・高蛋白・高脂肪食の食事指導が重要である。飲酒がCTLN2の発症の引き金となることもあり, 小児の脂肪肝では, シトリン欠損症も鑑別に挙げ, 飲酒機会がある成人に達するまでに診断することが重要である。

**Key words:** シトリン欠損症 (Citrin deficiency),  
成人発症II型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia; CTLN2),  
非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD),  
解離性障害 (dissociative disorders; DD), 特異な食癖 (characteristic eating habits)

## 緒言

シトリン欠損症は, 7q21.3に位置する *SLC25A13* 遺伝子異常によって生じる常染色体潜性遺伝の疾患で, NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) と, 成人発症II型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia; CTLN2) が存在する。NICCDとCTLN2の間には見かけ上健康な適応・代償期があるが, 蛋白質や脂質を好む特異な食癖以外に症状はない。偶発的に脂肪肝や高脂血症を発見され, 非アルコール性脂肪

性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) として管理されることもある。また, NICCDを経ずに飲酒や過剰な炭水化物摂取, ストレスなどを契機にCTLN2を呈する症例もあるため, CTLN2を発症する前に確定診断し栄養管理を行うことが大切である。今回, 不随意運動を解離性障害, 脂肪肝をNAFLDと診断し, 抗うつ薬等の薬物治療および栄養指導で経過を見ていたが, のちに蛋白質や脂質を極端に好む特異な食癖が判明しシトリン欠損症の診断に至り, 栄養指導の内容を大幅に変更した症例を経験したため報告する。

米井 萌, 横浜市港南区港南台3-2-10 (〒234-0054) 済生会横浜市南部病院 小児科・新生児内科  
(原稿受付 2024年2月16日/改訂原稿受付 2024年4月4日/受理 2024年4月12日)

## 症 例

症例：15歳女性

主訴：腹痛，過呼吸

現病歴：腹痛および過呼吸と手の痺れを訴え，当院に救急搬送された。来院時呼吸数増多および四肢の振戦を認めた。その後首を振る不随意運動も出現し，本人から止めてほしいとの訴えもあったため，ヒドロキシジン塩酸塩やジアゼパムを投与したが頓挫せず，ミダゾラムを投与し入眠した。入眠中は不随意運動は止まっていたが，覚醒後からは再度出現した。血液検査や頭部CTから不随意運動の原因となりうるものは指摘できなかったが，症状の改善が得られず入院加療とした。

既往歴：10歳時に心因性視力障害の疑い（視力0.1未満だったが他の検査で異常なく，その後自然軽快した）

周産期歴：38週，2815 g，骨盤位のため帝王切開で出生。

新生児マススクリーニング正常（当時シトリン欠損症は対象外）。

発達歴：定頸6ヶ月，座位8ヶ月，つかまり立ち1歳半，独歩2歳と運動発達の遅れがあり，3歳まで療育を行っていた。その後は明らかな発達遅滞なく，小学・中学校ともに普通級へ通学している。

内服歴：常用薬なし。

生活歴：中学3年生。高校受験を控えている。ほぼ毎日吹奏楽部で活動を行い，週に4回は部活動の後に通塾している。家庭が厳しく，携帯電話を所持できない，ドラマの視聴は不可など，周囲の友人の家庭との教育方針と異なり，疎外感を感じることもある。

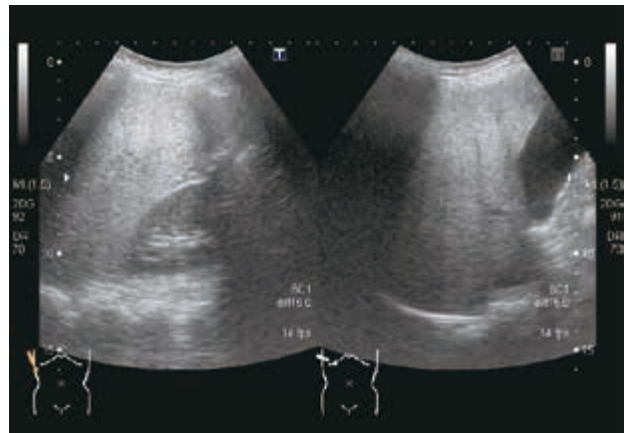
入院時身体所見：JCS-1，体温36.4度，呼吸数46/分，心拍数86/分，SpO<sub>2</sub>99%（室内気），身長155 cm，体重45 kg。脳神経学的所見：両眼の霧視，指こすり音聴取検査で右耳の聴力低下を訴えるが，その他の神経学的所見異常なし。頭頸部：項部硬直なし，咽頭発赤なし，扁桃発赤や腫大なし，両鼓膜所見正常。胸部：肺音清，陥没呼吸なし。腹部：平坦・軟，腸蠕動音減弱，腹部正中から左にかけて圧痛あり。四肢：末梢冷感なし，発疹なし，時折両下肢をばたつかせたり，顔を左右に振る不随意運動が出現する。Arm drop testでは顔面を避ける。

検査所見：

血液検査；AST 39 U/L，ALT 37 U/L， $\gamma$ -GTP 56 U/Lと軽度の肝機能障害，過換気による呼吸性アルカローシスを認めるのみで，意識障害の誘因となりうる異常値は認めなかった。この時点ではアンモニアや乳酸は測定されていない。

X線検査；CTR 51%，胸部異常所見なし。腹部では多量の結腸ガスと便秘貯留を認める。

頭部単純CT；異常所見なし。正中過剰腔を認める（正



図：肝腎コントラストがあり，実質エコーは軽度不均質。軽度の脂肪浸潤を認める。

常変異）。

腹部超音波検査（入院2日目，図）；軽度の脂肪肝の指摘あり。

薬物睡眠脳波（入院2日目）；基礎波の異常なし，突発波なし。

入院後経過：入院後も両下肢の振戦，顔を左右に振る不随意運動が出現したが，移乗時や睡眠時は消失し，母親の面会時に症状が強くなることから，精神的な影響が考えられた。入院4日目からアルプラゾラム，選択的セロトニン再取り込み阻害剤の内服を開始した。また，腹痛は便秘症による症状として緩下剤や，温罌法で対応した。徐々に不随意運動や呼びかけに反応しない発作が減少したため入院24日目に自宅退院となった。入院中，主食はあまり摂取せず，「麺は気持ち悪くなるから好きではない」という発言が認められていた。

退院後経過：退院4日後に過換気で当院へ救急搬送された。顔・下肢を左右に動かす不随意運動を認めたが，自然頓挫した。発作中の記憶はなかった。全身状態良好なため帰宅とした。その後の頭部単純MRIでは明らかな異常所見はなかった。また，他院児童精神科を受診し解離性障害の診断となりアルプラゾラム，選択的セロトニン再取り込み阻害剤の内服を継続していたが，発作を認めない期間が長くなり，1年後には内服が終了となった。

退院1年後の外來で腹部超音波検査を行ったところ再度脂肪肝の指摘を受けたため，栄養指導を開始した。初回の栄養指導時，身長155 cm，体重55.0 kg，体脂肪率31.8%であった。炭水化物の摂取で嘔気を訴え，同時に，蛋白質・脂質の摂取が多いことが判明した。栄養指導を繰り返し行っても蛋白質・脂質の摂取量が多い状態は修正されず，4年間の栄養指導の中で，次第に朝食の卵焼きに胡麻油大さじ4杯をかける，間食でマグロやカツオを550g食べるなどの具体的な食事内容

表 血液検査所見

【血算】		【生化学】			【アミノ酸分析】		
WBC	6,000 / $\mu$ L	Glu	93 mg/dL	BUN	22 mg/dL	Threonine	241 nmol/mL (基準値 89.2-241.6)
Neut	45.2 %	TP	7.1 g/dL	Cre	0.46 mg/dL	Serine	166 nmol/mL (基準値 78.4-200.1)
Lym	46.4 %	Alb	4.7 g/dL	CK	87 U/L	Citrulline	25 nmol/mL (基準値 18.2-50.1)
Mon	3.5 %	T-bil	0.4 mg/dL	UA	13 mg/dL	Arginine	116 nmol/mL (基準値 44.1-115.2)
Eos	3.6 %	D-bil	0.1 mg/dL	Na	141 mEq/L	Fischer比	4.49 nmol/mL (基準値 2.36-4.69)
Bas	1.3 %	AST	19 U/L	K	3.9 mEq/L		
RBC	400万 / $\mu$ L	ALT	14 U/L	Cl	103 mEq/L		
Hb	12.1 g/dL	LDH	170 U/L	Ca	9.4 mg/dL		
Plt	26.3万 / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	15 U/L	IP	4.2 mg/dL	【凝固系】	
		ALP (IFCC)	140 U/L	Mg	2.3 mg/dL	PT-INR	1.02
		AMY	44 mg/dL	HbA1c	5.2 %	APTT	34 sec
		TG	147 mg/dL	NH <sub>3</sub>	47 $\mu$ g/dL	Fib	224 mg/dL
		T-cho	164 U/L	$\alpha$ FP	2.2 ng/mL		
		LDL-cho	89 mg/dL	乳酸	11.6 mg/dL		
		総胆汁酸	13.3 $\mu$ mol/L	ビルビン酸	0.74 mg/dL		

総胆汁酸はわずかに上昇しており胆汁うっ滞は否定できないが、肝胆道系酵素は正常で、アンモニアの上昇も認めない。アミノ酸分析ではスレオニン/セリン比は軽度上昇しているが、シトルリンやアルギニンの有意な上昇はなく、その他のアミノ酸は全て正常範囲内にある。

が判明し、好みの範囲から逸脱した食癖と考えられた。加えて10歳時の心因性視力障害や、15歳時の意識障害および不随意運動など、複数回の心因性反応を疑われたエピソードからシトリン欠損症が疑われた。血液検査(表)では肝胆道系酵素やアンモニアは正常値であったが、総胆汁酸は軽度上昇しており胆汁うっ滞は否定できなかった。アミノ酸分析ではスレオニン/セリン比の軽度上昇を認めたがシトルリンの上昇は認めなかった。遺伝子検査を行ったところ、*SLC25A13*遺伝子のintron11のc.1177+1 G>A, exon 1のc.15G>Aに病的バリエーションを認め、臨床症状も伴うことから、複合ヘテロ接合体によるシトリン欠損症の確定診断となった。それまで炭水化物の摂取を推奨し脂質を制限していた栄養指導の内容を、低炭水化物でありながらも適正なエネルギーが摂れるような指導に変更した。2年後の腹部超音波検査では脂肪肝の所見は消失した。現在、半年おきに腹部超音波検査、3ヶ月ごとに診察と栄養指導を行っているが、意識障害や不随意運動など症状の再燃なく経過している。

## 考 察

シトリン欠損症は、肝臓のミトコンドリア内膜に存在する、シトリン蛋白の欠損により発症する常染色体潜性遺伝の疾患で、*SLC25A13*遺伝子異常により生じる<sup>1)</sup>。

これまで30の変異が知られているが、本症例で認められたc.1177+1G>A, c.15G>Aの2つのバリエーションは、いずれも過去に報告のある病原性バリエーションである<sup>2)</sup>。

シトリン蛋白はアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであるが、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一部も構成しており、NADH還元当量を細胞質からミトコン

ドリアへ輸送するのに必須である。シトリン欠損症はこの機能が喪失されることで細胞質内のNADHが過剰に蓄積し、解糖系、脂肪合成系に影響を与える<sup>3)</sup>。過剰な糖負荷により細胞質のNADHがさらに過剰となるため、糖類を嫌い高蛋白・高脂質を好む特異な食癖を呈し自己防衛をされると考えられている。

シトリン欠損症はアジアでの頻度が高く、本邦での保因者の頻度は1/65で、有病率は理論上1/17000とされる。一方でCTLN2の発症頻度は1/10万であることから、未発症例や未診断例が多数存在すると考えられている。本児が出生した当時の新生児マススクリーニング検査ではシトリン欠損症は対象疾患ではなかったが、タンデムマス法となった2012年以降は全国的に検索されている。しかし、陽性を契機に発見されるのは約40%程度であり、新生児マススクリーニング検査で異常がなくても否定はできないことに注意が必要である<sup>4)</sup>。

CTLN2は意識障害、失見当識、異常行動、精神異常など急性脳症のような症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症、脂肪肝を呈する。本症例も意識障害を伴う不随意運動で発症した。解離性障害と考えられ、抗不安薬や抗うつ薬の処方されたが、5年後にシトリン欠損症の診断となり、当時の発作はCTLN2だった可能性が考えられた。CTLN2の約30%は本症例のようにてんかん、統合失調症、うつ病、精神遅滞などと初期診断されているという報告もある<sup>5)</sup>。入院時に高アンモニア血症を認識していれば、その時点で診断に至っていた可能性も否定はできず、意識障害や不随意運動を呈した際にはアンモニアを測定することが重要であると改めて考える。

本症例では、脂肪肝に対する定期通院時に、外来診察とともに栄養指導を継続したことで、特異な食癖が明ら



かになり、シトリン欠損症の精査を進めることができた。小児で脂肪肝を呈する場合、NAFLDのみでなく、本症例のシトリン欠損症やWilson病、脂肪酸代謝異常症のような先天性代謝異常症や、リポジストロフィーなどの基礎疾患があることがあるため、注意が必要である。診断がつかない場合は外来通院を継続し、診断に結びつくような所見が出現しないか経過を追う必要がある。幼児期から思春期までの見かけ上健康な適応・代償期は、シトルリンやアンモニアを含め血液検査で異常を指摘できないことも多く、遺伝子検査を行わないと診断は不可能である。したがって、脂肪肝を呈し蛋白質や脂質を好み白米や甘味など糖質を避ける、特異な食癖の有無を認めるときには積極的に遺伝子検査を進めることが重要である。

シトリン欠損症の場合、NAFLDと異なり、患者の嗜好を是正しないことが最も大切な栄養指導である。NAFLDの場合、蛋白質・脂質・炭水化物がそれぞれ20:20:60程度にすることが推奨されるが、シトリン欠損症の場合はそれぞれ20:45:35となるように指導する。炭水化物をエネルギーに変換できないシトリン欠損症では、NAFLDと誤って診断し、脂質を制限してしまうとかえってエネルギー不足に陥ることがあるため注意が必要である。また、CTLN2は飲酒が発症の引き金となることもあるため、成人するまでに診断することが重要となる。

なお、CTLN2を発症した場合は、低糖質および高脂質食、MCTオイルのほか、アルギニン、カナマイシンなどの内科的治療が検討されるが、不応の場合には肝移植も適応となる。一般に高アンモニア血症に対する治療として糖質による高カロリー輸液を行うことが多いが、シトリン欠損症においては禁忌である。また、脳浮腫の治療薬としての濃グリセリン・果糖注射液（グリセオール®）も病状を悪化させるため禁忌であることに注意する。

## 結 語

今回、脂肪肝に対し経過観察を行っていた患者において、繰り返す意識障害や不随意運動および蛋白質や脂質を極度に好む食癖からシトリン欠損症を疑い、遺伝子診断によって確定診断に至った症例を経験した。見かけ上健康な代償期はアミノ酸分析を含む血液検査でも異常を

指摘できず、診断には遺伝子検査が必須となる。アルコールによって致死的なCTLN2を発症することもあるため、飲酒機会がある成人になる前に診断し、適切な食事指導をしていくことが大切である。

## 謝 辞

本症例の診断にあたり、遺伝学的検査を実施して下さった横浜市立大学附属市民総合医療センター遺伝子診療科の田野島美城先生、熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 中村公俊先生、城戸淳先生に厚く御礼を申し上げます。

この論文の掲載に関して本人および家族に説明し同意を得ている。

## 文 献

- 1) Kobayashi K, Somasec DS, Iijima M, et al.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet*, **22**:159–163, 1999.
- 2) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al.: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet*, **53**:534–545, 2008.
- 3) Saheki T, Kobayashi K: Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet*, **47**:333–341, 2002.
- 4) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al.: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis*, **30**:139–144, 2007.
- 5) 小林圭子, 池田さやか, 佐伯武頼: シトルリン血症の臨床表現型 (小児と成人の相違). *肝胆膵*, **55**:213–222, 2007.

**Abstract**

FATTY LIVER AND CHARACTERISTIC EATING HABITS DURING FOLLOW-UP  
FOR DISSOCIATIVE DISORDER,  
LEADING TO THE DIAGNOSIS OF CITRIN DEFICIENCY: A CASE REPORT

Moe YONEI, Shin OKOCHI, Haruna OTANI, Kento KAWAKAMI,  
Masato MASAMOTO, Chiho SAITO, Tetsuomi SUZUKI, Fumiko TANAKA

*Department of Pediatrics and Neonatology, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital*

A 15-year-old female patient was admitted to our hospital because of sudden onset of involuntary movements with impaired consciousness and abdominal pain. Various tests including head computed tomography, electroencephalography, and nerve conduction velocity testing were performed to investigate the involuntary movements, but no clear cause could be identified. She was also found to have a fatty liver and was given nutritional guidance for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as an outpatient, but she continued to have excessive protein and fat intake. Five years after the initial diagnosis, her diet remains an extreme preference for protein and fat, and citrin deficiency was suspected. A genetic diagnosis was made, resulting in a definite diagnosis. The involuntary movements, which had been diagnosed as symptoms of a dissociative disorder, were thought to be caused by adult-onset type 2 citrullinemia (CTLN2), which can lead to cerebral edema and death if left untreated. Unlike in NAFLD, a low-carbohydrate, high-protein, high-fat diet is important. Drinking alcohol may trigger the onset of CTLN2. In children with fatty liver, citrin deficiency should be included in the differential diagnosis, because it is important to diagnose citrin deficiency before they reach adulthood, when they are likely to drink alcohol.