

新生児マス・スクリーニングで疑われ乳児早期に

遺伝子診断されたシトリン欠損症の1例

田上 泰子 野町 祥介 中澤 恵実理 桶川 なをみ 福田 久美子 水嶋 好清
尾崎 恒一 藤田 晃三 日浦 典子^{*1} 窪田 満^{*2} 長尾 雅悦^{*3} 中嶋 健夫^{*4}

要 旨

シトリン欠損症は新生児マス・スクリーニング検査においてガラクトース, メチオニン, フェニルアラニンなどの高値を契機に見出しうる遺伝性疾患の一つである。患児は, 新生児マス・スクリーニング初回検査でフェニルアラニン高値を示し, 同じ検体を用いた 21 種のアミノ酸分析でシトルリン高値を示したことから本疾患が強く疑われた。その後綿密に経過観察が行われ, 低蛋白血症や凝固因子低下を認めたものの適切に治療された。患児は生後 54 日目の遺伝子検査によりシトリン欠損症と確定診断された。本症例において, 新生時期から生後 1 歳 3 カ月まで, 血中アミノ酸値とガラクトース値の変動を観察できた。

1. 緒 言

成人発生型シトルリン血症は, 最近になってその責任遺伝子 SLC25A13 が同定された。その遺伝子産物はミトコンドリア膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送タンパクであると考えられ, シトルリンと名付けられている。そのため, SLC25A13 の異常によって引き起こされる本疾患は, シトルリン欠損症と呼ばれる。本症の一部は乳児期に新生児肝炎様症状, 高度の肝内胆汁うっ滞, 脂肪肝を呈し, その病態は NICCD (Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency) と称される¹⁾。また, その多くの症例は新生児期に高アミノ酸血症や高ガラクトース血症を示すため, マス・スクリーニングを契機に見られている²⁾。

今回, 札幌市の新生児マス・スクリーニングにおけるフェニルアラニン高値を契機に, シトルリン欠損症例が発見された。本症例は NICCD 発症前から専門医の観察下におかれ, 発症後も適切な治療を受け, 重篤な合併症などには至らなかった。また, 本症例

では, 新生時期から乳児期まで血中アミノ酸値とガラクトース値を観察することができたので報告する。

2. 症例と方法

2-1 症 例

患児は, 在胎週数 29 週と 6 日, 出生時体重 1228g にて札幌市内の医療機関で出生した男児で, 本市の新生児マス・スクリーニング検査を受けた。

2-2 方 法

検査は全て乾燥ろ紙血液を試料とした。一次検査における 6 種類の血中アミノ酸値の測定, 二次検査および経過観察における 21 種類の血中アミノ酸値の測定はそれぞれ既報に従った^{3), 4)}。また, 血中ガラクトース値の測定はマイクロプレート蛍光酵素法を用いた。

3. 結 果

3-1 マス・スクリーニング検査結果

初回検査は, 生後 14 日目(哺乳開始は生後 3 日目)

1 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

2 北海道大学医学部小児科

3 札幌医科大学小児科

4 市立札幌病院新生児科

に採血された検体を用いて行われ、血中フェニルアラニンは 3.4mg/dl と高値(カットオフ値 2.5mg/dl)で、再採血となった。他のスクリーニング対象項目に異常は認められず、二次検査として 21 種の多項目アミノ酸分析を行った。その結果、血中シトルリンは 5.9mg/dl と高値(平均値 ± 3SD:0.21 ± 0.18)で、シトルリン欠損症が疑われた。

再検査は、生後 22 日目に行われ、フェニルアラニンは 0.8mg/dl と正常域まで低下したが、メチオニンは 1.5mg/dl と高値(カットオフ値 1mg/dl)であった(図 1)。多項目アミノ酸分析では、シトルリン高値であった。フェニルアラニンは初回検査のみカットオフ値を超えたが、メチオニンは 174 日目まで、高値であった。

3-2 確定診断

経過観察中、生後 54 日目インフォームド・コンセントを得た上で遺伝子検査が行われ、IVS11+1G>A(mutation) と IVS13+1G>A (mutation) の compound hetero 変異の同定によりシトルリン欠損症と確定診断された。

3-3 臨床経過

患児は、生後まもなく呼吸窮迫症候群にて気管内挿管の上、人工サーファクタントの補充療法を受けた。生後 3 日で抜管され、生後 15 日で酸素投与も中止となり、その後は良好な経過をたどっていた。肝機能も正常だったが、生後 21 日頃から低タンパク血症による下腿の浮腫がみられ、生後 44 日目、凝固因子の著明な低下が認められた。以後新鮮凍結血漿の輸注が連日行われたが、血清タンパク及び凝固系の改善が悪く、肝での合成低下が示唆された。しかし、生後 65 日の新鮮凍結血漿輸注を最後に、次第に凝固因子の低値は改善し、血清タンパクも上昇した。その後、浮腫もみられなくなり、生後 1 歳 5 カ月時点においても良好に経過している。

3-4 血中アミノ酸値の推移

36 名の健常な新生児の検体を用いて得られた各アミノ酸の血中濃度の平均値(以下;新生児平均) ± SD を表 1 に示す。また、本症例の初回検査から現在に至る、21 種類の血中アミノ酸値の経日変化を表 2 に示すが、網掛けで示した数値は、新生児平均を +3SD 以上上回った値を示す。

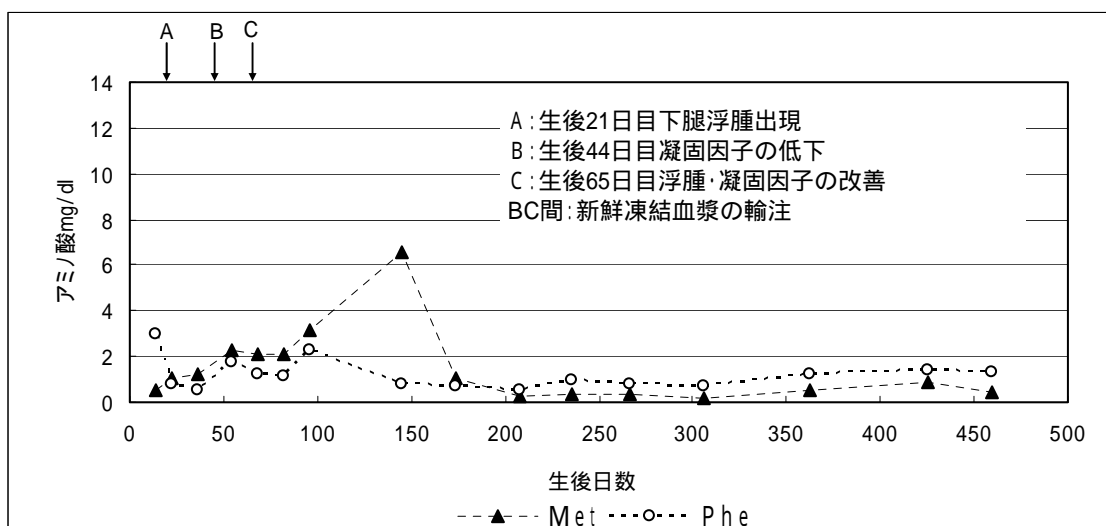


図 1 血中アミノ酸値の推移 (マス・スクリーニング検査項目)

表1 健常な新生児における血中アミノ酸値:平均値±標準偏差(SD)(mg/dl)

アスパラギン酸(Asp)	0.83 ± 0.50	グルタミン(Gln)	12.30 ± 2.89	バリン(Val)	1.94 ± 0.35
グルタミン酸(Glu)	5.87 ± 1.32	セリン(Ser)	3.22 ± 1.43	イソロイシン(Ile)	0.76 ± 1.32
ヒスチジン(His)	1.28 ± 0.36	スレオニン(Thr)	2.41 ± 0.96	ロイシン(Leu)	1.41 ± 0.29
オルニチン(Orn)	2.16 ± 0.67	タウリン(Tau)	3.30 ± 0.62	チロシン(Tyr)	1.79 ± 0.46
リシン(Lys)	2.14 ± 0.41	メチオニン(Met)	0.24 ± 0.06	フェニルアラニン(Phe)	0.78 ± 0.16
アルギニン(Arg)	0.30 ± 0.15	プロリン(Pro)	2.42 ± 0.50	Fischer-P	2.30 ± 0.43
シトルシン(Cit)	0.21 ± 0.06	グリシン(Gly)	3.06 ± 0.82		
アスパラギン(Asn)	1.14 ± 0.19	アラニン(Ala)	3.26 ± 0.78		

表2 患児における血中アミノ酸値 (mg/dl)

採血日	14	22	36	54	68	82	96	145	174	208	236	266	306	363	425	460
Asp	0.09	0.14	0.13	0.30	0.36	0.29	0.19	0.22	0.27	0.52	0.37	0.27	0.39	0.45	0.60	0.63
Glu	1.61	1.99	2.03	2.61	3.08	3.43	2.37	2.01	1.88	2.96	2.30	2.08	2.43	2.33	2.55	2.31
His	0.75	1.05	0.94	1.19	1.22	0.93	1.00	0.79	0.83	0.84	0.74	0.76	0.86	0.69	1.09	0.80
Orn	1.56	1.24	1.12	1.84	1.57	1.73	1.82	2.03	1.73	1.34	1.24	0.75	0.62	1.29	1.44	1.63
Lys	2.00	2.38	2.15	2.65	1.85	2.89	2.98	3.24	2.82	1.31	1.95	1.76	1.20	2.89	3.46	2.56
Arg	1.38	1.73	1.34	1.84	0.96	1.49	2.01	2.01	1.56	0.39	0.81	0.85	0.57	1.37	1.40	1.05
Cit	5.95	11.1	3.88	3.79	1.36	1.66	4.01	3.27	1.26	0.38	1.60	0.75	0.46	0.72	0.55	0.44
Asn	1.22	1.17	1.01	1.16	0.97	1.04	1.10	0.92	0.77	0.57	0.73	0.70	0.71	0.97	1.25	0.90
Gln	1.92	2.25	1.64	1.82	3.39	3.89	2.36	1.83	3.40	6.66	5.32	3.48	5.18	4.58	6.12	4.91
Ser	1.39	1.49	1.36	1.17	1.41	1.11	1.42	1.61	1.31	1.52	0.88	0.70	0.85	1.38	1.85	1.26
Thr	5.86	7.42	5.63	6.64	4.74	2.57	3.83	2.69	2.50	1.02	1.65	1.27	1.02	1.37	3.29	2.03
Tau	2.59	3.01	3.17	1.94	1.59	3.37	2.00	2.04	2.92	6.06	2.33	3.02	3.81	2.90	2.79	3.39
Met	0.53	1.03	1.24	2.24	2.10	2.06	3.19	6.53	1.02	0.24	0.39	0.32	0.20	0.54	0.94	0.44
Pro	1.42	1.52	1.18	1.34	2.03	1.66	2.13	1.99	1.75	0.93	2.57	0.92	0.89	1.05	1.61	1.57
Gly	1.52	1.73	1.48	1.77	1.60	1.58	1.55	1.68	1.27	1.67	1.58	1.29	1.20	1.70	1.81	1.58
Ala	1.20	1.11	1.02	1.50	1.80	2.24	2.03	1.59	1.88	2.24	2.05	1.54	1.61	2.23	2.41	2.31
Val	1.43	0.96	0.98	1.28	1.61	1.86	2.58	2.03	2.10	1.34	1.78	2.11	1.86	4.51	5.86	4.55
Ile	0.50	0.37	0.49	0.59	0.41	0.53	0.95	0.62	0.77	0.71	0.69	0.69	0.61	1.76	2.59	1.66
Leu	0.94	0.57	0.60	0.82	0.58	0.69	1.45	1.07	1.16	0.95	1.13	1.15	1.02	2.47	3.83	2.40
Tyr	6.84	2.74	2.49	5.95	9.06	12.0	4.77	2.41	1.37	0.90	1.50	0.91	0.87	3.05	3.68	2.30
Phe	3.01	0.79	0.54	1.75	1.22	1.15	2.32	0.83	0.66	0.53	0.92	0.76	0.70	1.24	1.42	1.33

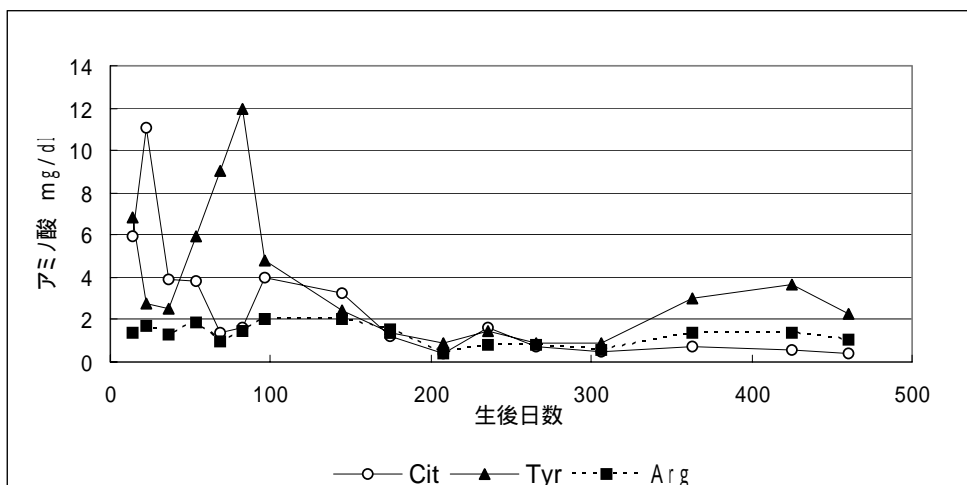


図2 患児の血中アミノ酸値の推移 (シトルリン、チロジン、アルギニン)

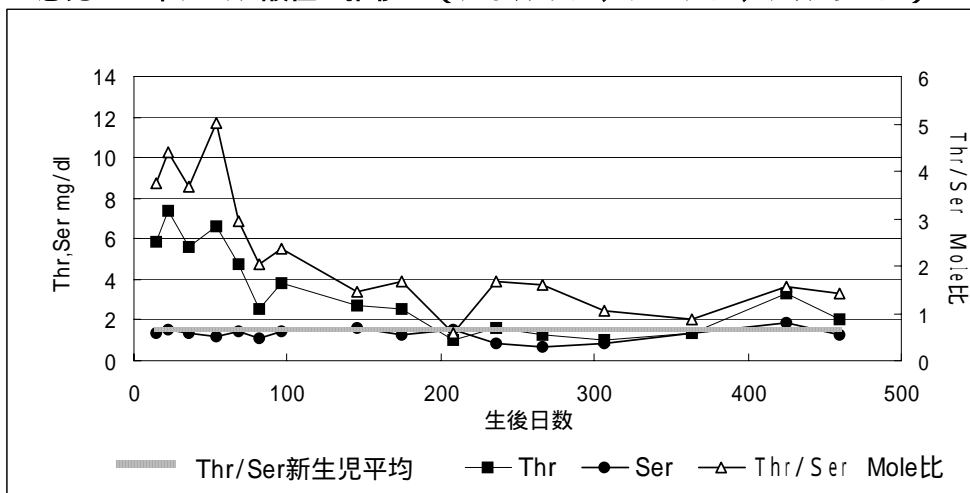


図3 患児の血中アミノ酸値の推移 (スレオニン、セリン モル比)

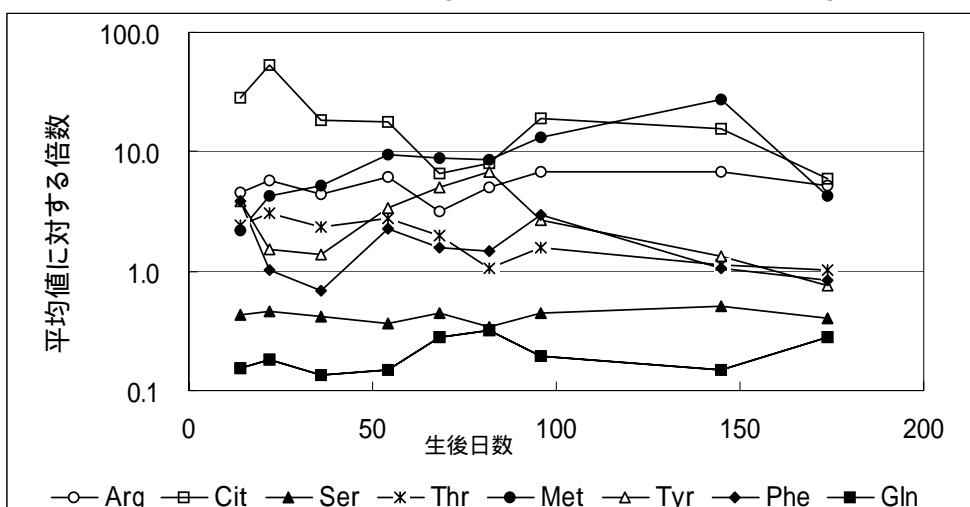


図4 患児の血中アミノ酸値の変動のまとめ (平均値に対する倍数で表示)

フェニルアラニン以外に、アルギニン、シトルリン、スレオニン、メチオニン、チロジンの高値が確認された。また、アルギニン、シトルリン、チロジンの血中濃度の推移を図2に示した。アルギニン、シトルリンは全経過をとおして、新生児平均+3SDを上回る高値持続が確認された。さらに、シトルリン欠損症に特徴的なスレオニン/セリン比の上昇も¹⁾、全経過を通じて確認された(図3)。それらはスレオニンの変動と一致し、セリンは低値傾向を示すと同時に、全経過を通じて変動の少ないアミノ酸であった。

アルギニン、シトルリン、セリン、スレオニン、メチオニン、チロジン、フェニルアラニン、グルタミンの8種のアミノ酸については、測定値を各アミノ酸の新生児平均値の倍数であらわし、174日目までの変化を示した(図4)。新生児平均値と比較したとき、もっとも高値を示したのはシトルリン(新生児平均の6.0~52.9倍)であった。以下メチオニン(同2.2~27.2倍)、アルギニン(同3.2~6.7倍)、チロジン(同0.8~6.7倍)が、高値を継続していた。一方、低値を示したアミノ酸は、グルタミン(新生児平均の0.1~0.3倍)とセリン(同0.3~0.5倍)であった。

3-5 血中ガラクトース値の推移

血中ガラクトース値は、初回検査時は正常域にあったが、生後36日目に上昇が認められ、54日目では、18.8mg/dlと高値を示した。その後、乳糖除去ミルクを使用することにより正常域まで低下した(図5)。

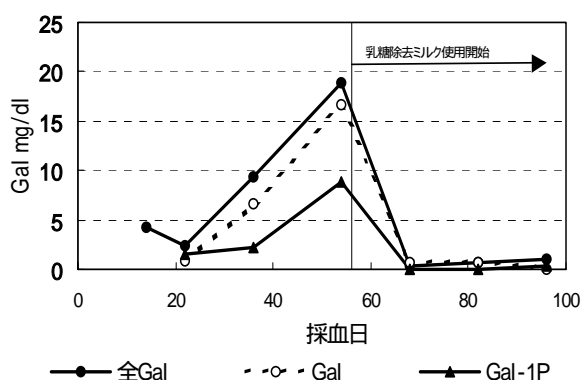


図5 血中ガラクトース値の推移

4. 考 察

現在行われている新生児マス・スクリーニング検

査においては、対象疾患以外の患児も多数見出されることが報告されている。シトルリン欠損症も、複数の初回検査項目陽性、初回検査と再採血検査で陽性項目が違いを示す症例として発見されることが多く、原因遺伝子も明らかになっている。

本症例においてもマス・スクリーニングでフェニルアラニンとメチオニンが陽性となり、二次検査でシトルリン高値が見出されたことが、早期診断に結びついた。このことは二次検査における多項目アミノ酸値分析が、本症の早期診断に有用性が高いことを示すものである。

本症例は、当初からシトルリン欠損症が疑われたが、初回検査でフェニルアラニンが高値であったこともあり、再採血は通常と同様に依頼した。一方、初回紙血の二次検査でシトルリン高値が確認されていたことから対象外疾患の可能性も考慮に入れ、検査施設、コンサルタント医、新生児入院医療機関の間で連携をとりつつ、経過観察を行った。これにより、保護者がすみやかに専門医療機関の遺伝子カウンセリングを受けることができた。

今後タンデムマスなどの導入に当たって、スクリーニング対象疾患の拡大が予想されるが、対象外疾患への対応を考慮したインフォームドコンセントのあり方や、フォローアップシステムの構築を早急に検討する必要がある。

5. 結 語

新生児マス・スクリーニングを契機に発症前にシトルリン欠損症と診断できた症例を経験した。密な連携による経過観察の結果、発症後も重篤には至らず、治療により改善し、良好な経過をたどっている。

6. 文 献

- 1) 小林 圭子, 佐伯 武頼: Citrin 欠損症 ~ SLC25A13 遺伝子変異がもたらす疾患とその病体. 日本マススクリーニング学会誌 11, 17-22, 2001.
- 2) 大浦 敏博, 虹川 大樹, 相川純一郎, : Citrin 欠損症 ~ 新生児マススクリーニングを契機に発見された Citrin 欠損による新生児肝内うっ滞症 9 症例の臨床像の検討. 日本マススクリーニ
- ング学会誌 11, 23-27, 2001.
- 3) 田上 泰子, 野町 祥介, 花井 潤師, 他: 高速液体クロマトグラフィーによるアミノ酸代謝異常スクリーニング - 1. 検査法の変更にもなう基礎検討 - . 札幌市衛生研究所年報, 29, 31-37, 2002.
- 4) 山口 昭弘, 田上 泰子, 福士 勝, 他: AccQ/Taq アミノ酸 HPLC 分析先天性代謝異常スクリーニングへの応用. 日本マススクリーニング学会誌 22, 66-71, 1995

A Genetically Diagnosed Infant with Citrin Deficiency Suspected by Neonatal Mass Screening

Yasuko Tagami, Shosuke Nomachi, Emiri Nakazawa, Naomi Okegawa, Kumiko Fukuda, Yoshikiyo Mizushima, Tsuneichi Ozaki, Kozo Fujita, Noriko Hiura*1, Mitsuru Kubota*2, Masayoshi Nagao*3, Takeo Nakajima*4

Citrin deficiency is one of the genetic diseases which can be detected in the newborn mass-screening by hyperaminoacidemia and/or hypergalactosemia. Our citrin deficiency case showed hyperphenylalanemia in neonatal mass screening. He was strongly suspected to be a patient with this disease due to hypercitrullinemia by secondary test (analysis for 21 kinds of amino acid) using the same sample. His genetic diagnosis was done at his age of 54 days old. He was closely followed up and his hepatopathy was treated properly. We could observe the periodical changes of his blood values of amino acids and galactose during his neonatal period and infancy.

1 Hokkaido Pharmaceutical Association

2 Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

3 Department of Pediatrics, National Nishi Sapporo Hospital

4 Department of Pediatrics Sapporo City Hospital