

シトリン欠損症の 長期追跡調査パンフレット

【はじめに】

～ パンフレットをご覧の皆様へ ～

「子供がシトリン欠損症と診断されて、主治医から説明を受けましたが、分からないことだらけです。」という声を入会者の方から多く聞きます。

希少疾患であるシトリン欠損症のことを初めて知って、「知らないことだらけ・分からないことだらけ」という共通した困り事を持つ保護者の方々は今後も継続的に出てきます。

シトリン欠損症のことを全く知らない一般の保護者の方々が、病気の概要を知って頂く資料として準備しました。

2018年 1月 シトルリン血症の会

【補足、注意事項】

- 2006年に、長期追跡調査登録者に配布された資料です。
注)現在、長期追跡調査事業は終了しています。
- 患者会のホームページに掲載するため、関係者の先生から資料原本を特別に頂きました。
- 2018年に公開するに当たり、追記・修正を行っています。
 - ✓ 8ページ … 治療方法に関する補足(追記)
 - ✓ 10ページ… 患者会情報(修正)
 - ✓ 裏表紙 … 実施担当者情報(修正)

【パンフレットの利用方法】

1. 片面印刷して、中央で二つ折りにして綴じることができます。
2. 家族に説明するときに使う。
3. 通院時に持っていくと役立ちます。
 - ✓ 主治医が説明している内容の確認。
 - ✓ 何が分からないか伝える など。
4. 専門用語で分からないことは…
 - ✓ 自分でネットで調べる。
 - ✓ それでも分からない場合は、主治医などに教えてもらう。

2018年 1月 シトルリン血症の会

シトリン欠損症の 長期追跡調査



成育医療研究委託事業

目次

- * 「シトリン欠損症」って？
- * どんな病気なの？
 - 生まれてから1歳まで: **NICCD**
 - 1歳から学童期・思春期
 - 思春期から成人期: **CTLN2**
- * 注意すべき大切なこと
- * 「患者と家族の会」
- * どうして病気になるの？
- * 「シトリン」って何？
- * 長期追跡調査のメリット



～「シトリン欠損症」って？～

「シトリン欠損症」とは、身体の中(主に肝臓)で、「シトリン」というタンパク質を上手に作るできない(欠損する)病気です。

シトリン欠損症では、原因(*SLC25A13*の異常)は同じなのに、子どもの時と、大人の時では、症状が全然違うので、下のような名前が付いています。

子ども(特に、赤ちゃん)の病名

新生児肝内胆汁うっ滞症：**NICCD**

(neonatal intrahepatic cholestasis
caused by citrin deficiency)

大人の病名

成人発症Ⅱ型シトルリン血症：**CTLN2**

(adult-onset type II citrullinemia)

一般的に、**NICCD** は1歳までに、自然に良くなり、その中で何割かは、思春期以降に、**CTLN2** を発症することが知られています。

「シトリン欠損症」が、一体どんな病気なのか、まだ完全に分かっていない部分も数多くあるため、いろんな調査をする必要があります。そのことを、皆さんに知っていただきたくて、このパンフレットを作りました。



～ どんな病気なの？ ～

***** 赤ちゃんのとき: **NICCD** *****

日本では、生後すぐにマススクリーニング (MS) という血液検査をすることになっています。
NICCDの場合、ガラクトース (Gal) やメチオニン (Met) などを調べるMS-検査で異常があったり、皮膚や白目が黄色いこと(黄疸)が続いたり、体重の増え方が悪くて、見つかってきます。その後、さらに詳しい検査 (血液、超音波、肝生検、遺伝子検査) が行われて、確定診断されます。

治療(対症療法)として、特殊なミルク、あるいは各種ビタミン類などが使われることがありますが、まだ確立された治療法ではありません。

まったく何も治療せずに、症状がなくなることもあります。

NICCD

いずれも、ほとんどの患者さんは、1歳までに、上に書いた症状が消え、検査値も正常になります。

しかし、**NICCD**の中には、肝臓の機能がどんどん悪くなり、非常に少ない数 (160人中3人) ですが、肝移植治療が必要であったお子さんもいます。



***** 幼児～学童期・思春期 *****

一見、病気ではないように見える時期ですが、最近、下に書いたような、特徴や症状がでてくることがある、ということがわかってきています。しかし、全員同じような症状がでるのかどうか、明らかになっていないので、調査が必要なのです。

特徴の1つに、食物の極端な好き嫌いがあります。豆類(豆腐、枝豆)、卵、チーズ、マヨネーズなどタンパク質や脂肪を多く含むものを好んで食べる一方、一般に子どもが好きな果物、ジュース、甘いものなど、糖質を嫌う傾向があります。また、パンやご飯が苦手なお子さんもあります。

この特徴は、病気と上手く付き合っていくための身体の反応であると考えられます。「好き嫌いのはげしい、我が儘な子」と叱ったり、他の人と同じもの(特に糖質類)を、無理矢理、食べさせようとししないで下さい。

症状としては、疲れ易くて、ぐったりしたり、血糖が低くなったり、何度も下痢をおこしたり、おなかが痛くて膵炎と診断されたり、ケイレンをおこしたりすることもあります。その他に、どんな症状がでてくるのかを調べるためには、調査が必要です。



***** 思春期～成人期:CTLN2 *****

CTLN2は、NICCDとは全く違った症状がでてきます。突然、帰る道がわからない、自分がどこで何をしているのか分からなくなったり、意識を失ったり、暴れだしたり、てんかん様発作を起こしたりします。

血液中のアンモニアとシトルリンが高いことが、診断の決め手になります。

CTLN2

今のところ、有効な治療法として肝移植があります。

最近、従来使われてきたCTLN2の内科的治療法に、問題があることもわかってきました。

CTLN2では、高アンモニア血症をひき起こすので、対症療法として、低タンパク質食、高カロリー輸液、脳浮腫治療薬などが使われてきました。そのため、CTLN2の症状を悪化させていた可能性があります。

シトルリン欠損症(2個のSLC25A13が異常)の人すべてが、CTLN2を発病する訳ではありません。ずっと健康に過ごす可能性もあります。病気の発症には、生活習慣やホルモン作用など、いろいろな要素が関係していると考えられます。しかし、詳しいことはまだ分かっていないので、現在研究を行っているところです。

補足)現在は、高タンパク質・高脂質・低炭水化物な食事を併用する内科的治療法が採用されています。2018年1月 シトルリン血症の会

～ 注意すべき大切なこと ～

※※ 食事について ※※

前述のように、シトルリン欠損症の人は、**糖質**が苦手という特異な食嗜好があります。これは、シトルリン欠損と闘っている身体の反応であると考えられます。「給食などで、みんなと同じものを食べられないこともある」ということを、学校の先生と話し合っておくと良いと思います。

※※ 飲酒について ※※

多くの患者さんは、本来**アルコール**が飲めません。飲酒が、発症のきっかけになることもありますので、注意する必要があります。

※※ 高濃度糖液の点滴注射について ※※

今度は、病院ならびに医者にかかるときの注意です。シトルリン欠損症に基づく症状以外に、思わぬ病気や事故で手術などの治療を受けることがあるかもしれません。その時、気をつけて欲しいことがあります。シトルリン欠損症では、**高濃度の糖液**(高カロリー輸液、グリセオール液など)の大量投与で、症状が悪くなることがあり、とても**危険**ですので、注意が必要です。患者本人はもちろん、家族もこのことを理解して、医者と病院に、しっかりと伝えることが大切です。それが、病気の予防策の1つと考えられます。(なお、小児科などで、嘔吐・下痢や低血糖の時に使われる**低濃度**糖液の点滴は、心配ありません。)

～「患者と家族の会」～

肝移植治療を受けた **CTLN2** の患者さん、ならびに **NICCD** 罹患児を持つご両親達が、それぞれにホームページを作り、「シトルリン血症掲示板」を通じて意見交換がはじまりました。それをきっかけにして、2004年3月21日、「シトルリン血症の会」が発足されました。「掲示板」上で、活発な情報交換が行われており、さらに、年1回の交流会を開催し、特定疾患認定に向けて、精力的な活動が行われています。

※補足
シトルリン欠損症は2017年4月に特定疾患に認定されました。
年1回の家族交流会、不定期の地区集会を開催しています。
2018年 1月 シトルリン血症の会

2017年11月 連絡先変更

シトルリン血症の会

ホームページ <https://citr-pfg.net/>

問合せ先 web@citr-pfg.net



～ どうして病気になるの？ ～ (遺伝について)

ここでは、遺伝のことを簡単に説明します。
詳しい説明が欲しい時には、個々のご家族において、主治医・担当医・遺伝カウンセラーに相談して下さい。

ヒトの身体は、多種類のタンパク質で作られています。
そのタンパク質の設計図にあたるものが遺伝子であり、**DNA** という文字で書かれています。

シトリンも、主に肝臓で働く重要なタンパク質です。
シトリンは、**SLC25A13** 遺伝子という設計図に書かれています (遺伝子の名前は記号になっていて難しいので、ここでは、シトリン遺伝子と呼ぶことにします)。

誰もシトリン遺伝子の設計図を2枚ずつもっています。
1つは、お父さん由来、もう1つは、お母さん由来です。

これらの遺伝子(設計図)には、時々書き誤りが入ることがあります (遺伝学では、変異といいます)。

シトリン欠損症の場合、2枚の設計図のうち、一枚だけに書き誤りがあっても、もう一枚に異常がなければ、病気にはなりません (この状態を、保因者と呼びます)。保因者は無症状ですので、遺伝子を調べなければ、誰が保因者なのかは分かりません。

シトリン欠損症の患者さんを持つご両親の場合では、その大部分が保因者であることが分かっています。

正常遺伝子 [A] と誤った遺伝子 [a] をもつ保因者であるお父さんとお母さんは、**Aa** と表わします。

この **Aa** 同士の両親から生まれる子供の確率は、

正常遺伝子を2つ持つ場合	AA : 1/4
正常と誤った遺伝子1つずつ持つ保因者	Aa : 1/2
書き誤りのある遺伝子を2つ持つ場合	aa : 1/4

となります。

2枚の設計図とも書き誤りがある **aa** (変異ホモ接合体と呼ばれる) のみ、機能を持ったシトリンが作られないので、シトリン欠損症となります。また、このような遺伝形式を、常染色体劣性遺伝と呼びます。

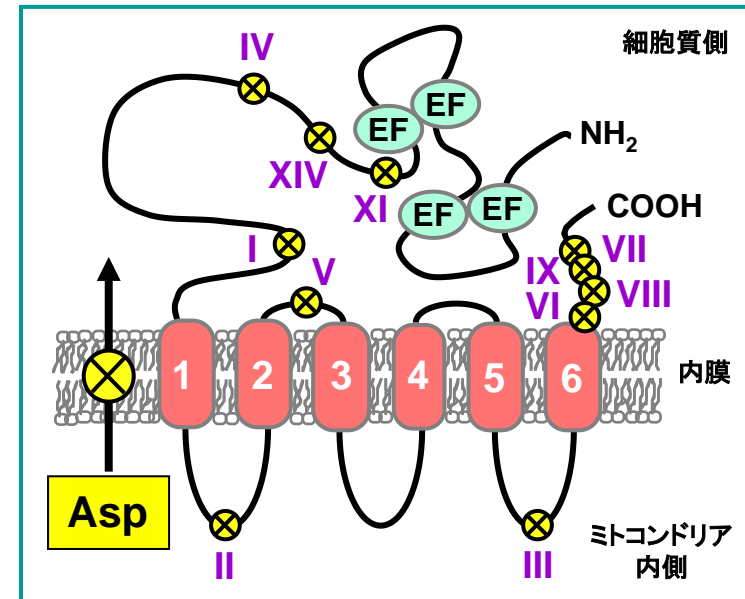
シトリン遺伝子の変異頻度を、実際に調べたところ、日本人集団では、65人に1人が保因者であるという結果が得られています。この値を使って確率的計算をすると、1万7千人に1人の割合で、変異ホモ接合体の人が生まれることになります。

しかし、すべての変異ホモ接合体の人が、**NICCD** や **CTLN2** を発症するのかどうか、よくわかりません。病気を起こす要因(鍵)が見つければ、予防も可能になりますので、さらなる調査と研究が必要となります。

～「シトリン」って何？～

シトリンは、下図のように、ミトコンドリアの内膜に組み込まれて、機能を発揮するタンパク質です。アスパラギン酸 (Asp) ・グルタミン酸 (Glu) 輸送体と呼ばれています。

シトリン欠損症では、肝臓の細胞質で **Asp** が不足したり、ミトコンドリアで産生されるエネルギーが少なくなったりするため、体重が増えなかったり、疲れやすくなったりすると考えられます。



(注)現在、長期追跡調査事業は終わっています。
2018年 1月 シトルリン血症の会

～ 長期追跡調査のメリット ～

この病気(シトルリン欠損症)には、分からないことが、まだまだたくさんあります。

「何を、どのくらい食べたらいいの？」
「食べて良いもの、悪いものを教えて下さい！」
「僕(私)、大きくなったら重い病気になるの？」
「最近、調子が悪いんだけど、大丈夫かな。」
「飲んでも良い薬・悪い薬は何？」

この病気をもっと知るために、私たちは、追跡調査を行うことにしました。

調査することによって

- ① 他の間違った病気と診断されて、この病気にとって危険な治療を避けることができる。
- ② 肝移植に代わる内服薬による治療法、適切な食事療法の開発
- ③ 重い症状の発症予防の対策

などが可能になると考えます。

是非、ご協力ください。
よろしくお願いいたします。



調査を担当した医療関係者

(五十音順、敬称略)

大浦 敏博 (仙台市立病院)

河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

小林 圭子 (故人)

佐伯 武頼 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

坂本 修 (東北大学大学院医学系研究科)

他 1名

※了承を頂いた先生方のお名前を記載しています。

※所属は2018年 1月現在のものです。

※現在は異なる業務に従事されている先生もおられます。

※問合せが必要な場合は、主治医を通し行ってください。

2018年 1月 シトルリン血症の会

