

シトリン欠損症

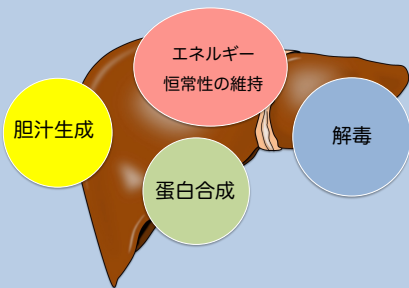
特徴を知って、元気に！

山形大学医学部小児科学教室
早坂 清

シトリン欠損症では、シトリンが欠損することで、身体機能がどのように障害されるのか？

また、異常を起こす原因・メカニズムは何か？ということ、即ち、病態生理を理解することが大切です。病態生理を理解すれば、対処法も考案されます。

肝臓の主な役割



肝臓は、糖や脂肪など体のエネルギーの恒常性を保つハブとして機能し、体内外に由来する有害な物質を解毒したり、アルブミンや出血を防止する凝固因子を合成したり、消化酵素でもある胆汁酸を合成・分泌するなど、様々な重要な役割を果たしています。

シトリン欠損症は、主に肝臓が障害される病気です。

肝細胞の主要エネルギー

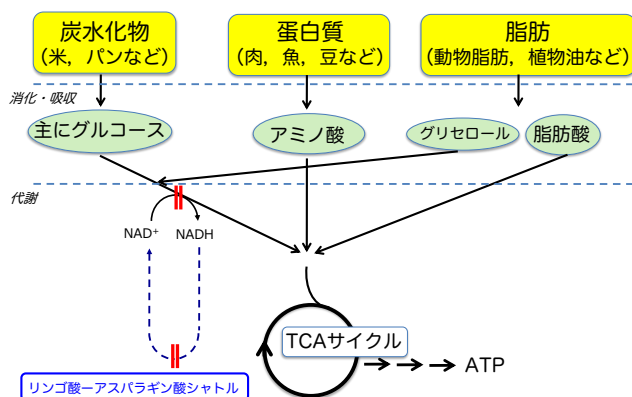
- 肝臓は、摂取必要カロリーの約20%を消費する
- 肝臓の主要エネルギー源として、空腹時には脂肪酸、食後にはグルコースが使われる。

The Liver Biology and Pathobiology (5th ed) Irwin M et al.
Energy metabolism (by Sam Seiffter and Sasha England)

重要な役割を果たしている肝臓は、身体の所要カロリーの約20%を消費します。

また、主なエネルギー源は、脂肪酸（空腹時）とグルコース（＝ブドウ糖）（食後）です。意外にも、知られていないことなのです。

肝における食物のエネルギー変換

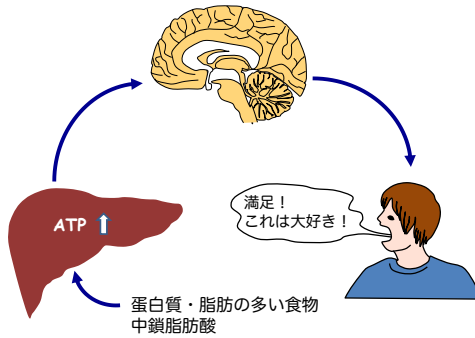


食物の消化・吸収を示しています。炭水化物は、主にグルコースとなって吸収されます。

シトリンは、肝臓のリンゴ酸－アスパラギン酸シャトルを構成し、欠損症では、スライドの赤線で示すように、 NAD^+ をリサイクル出来ず、グルコースおよびグリセロールを代謝して、エネルギー、即ちATPを作れません。一方、蛋白質（アミノ酸）や脂肪（脂肪酸）からは、ATPを合成することが出来ます。

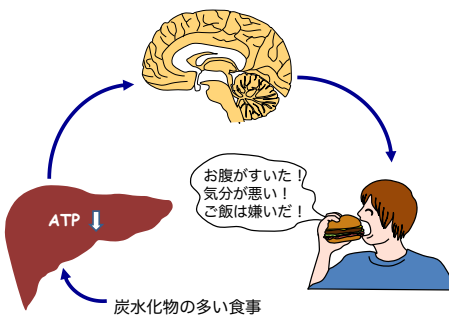
これは肝臓に限定した障害で、脳などは、グルコースを盛んに利用します。

肝から脳へシグナル



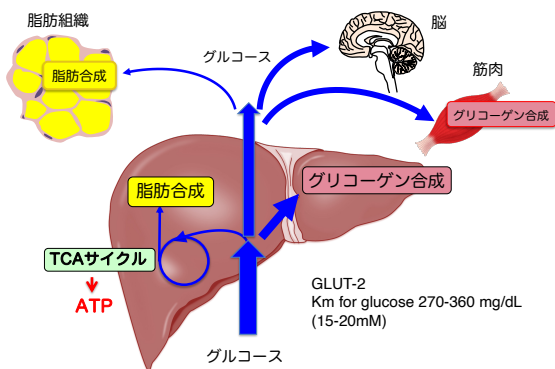
近年、肝臓から脳へとシグナルが送られることが明らかにされてきました。蛋白質や脂肪は、シトリン欠損症でも、肝臓の ATP を増やす事が出来るため、好物となることが考えられます。

肝から脳へシグナル



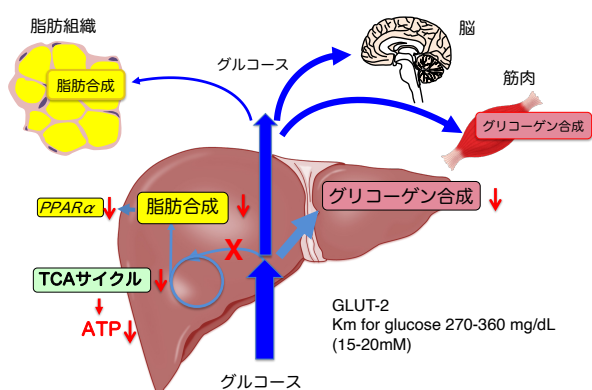
一方、炭水化物は食べても、肝臓の ATP を増やすことができず、満足できず、好物とならないようです。血糖が上昇し、肝のエネルギー源となる脂肪酸が低下するため、むしろ不快感を覚えるのかも知れません。脂肪酸の低下については、後で説明します。

肝におけるグルコースおよびエネルギー代謝（食後）



食後には、腸で消化吸収されたグルコースが門脈を通過して、肝臓に送られます。肝臓は、食後の血糖が高いときのみグルコースを取り込み、多くをグリコーゲンとして貯蔵し、一部をエネルギーと脂肪の合成に利用します。
食後、肝臓は、グルコースをエネルギー源として利用しているのです。

シトリン欠損症におけるグルコースおよびエネルギー代謝（食後）



シトリン欠損症では、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルが障害（×で示す）されていることから、グルコースからエネルギー（ATP）を作れず、脂肪合成も出来ず、脂肪の利用を調節する PPARα の活性も低下します。エネルギーの低下から、グリコーゲンを合成・貯蔵も出来ません。肝臓のグリコーゲンは、お弁当です。食間の血糖維持に重要な役割を果たしています。

肝におけるグルコースおよびエネルギー代謝（空腹時）	空腹時には、肝臓は、脂肪組織から放出される遊離脂肪酸を取り込み、β酸化し、ATPを合成します。また、長時間の絶食では、ケトン体を合成し、これは非常食（エネルギー源）として、脳や身体その他の組織に供給します。一方、グルコースは脳の重要なエネルギー源で、血糖を維持する機構が働きます。一つには、肝臓のグリコーゲンを分解、2つにはアミノ酸、乳酸やグリセロールから、糖を合成（糖新生）し、放出し、脳を守ります。
シトリン欠損症におけるグルコースおよびエネルギー代謝（空腹時）	シトリン欠損症では、PPARαの活性低下から、脂肪をエネルギーとして利用が困難になり、ケトン体も十分に合成出来ません。グリコーゲンの蓄積が少なく、糖の新生にも障害があり、血糖の維持が困難になります。糖の新生には、NAD⁺やATPが必要です。加えて、食の好みから、炭水化物の摂取量も少ないために、容易に低血糖に陥ります。
シトリン欠損症の肝細胞のエネルギー状態 1. 解糖系の障害から、グルコースをエネルギーとして利用出来ず、脂肪合成も障害される 2. 脂肪の合成障害や小胞体ストレスから、PPARαが二次的に活性低下し、脂肪の利用も障害される 肝臓のエネルギー欠乏がシトリン欠損症の基本的病態である	まとめです。肝臓のエネルギー不足がシトリン欠損症の基本的な病態です。
シトリン欠損症の年齢に応じた症状 ER ストレス: endoplasmic reticulum (小胞体) ストレス	年齢に応じた症状を示してあります。いずれも、エネルギー不足が根底にあります。

中鎖脂肪酸（MCT） シトリン欠損症に効果的な理由？

私達は、中鎖脂肪酸（MCT）が、NICCD および CTLN2 に著効を示すことに気が付き、報告しました。2つの病型に効果的であることから、MCTはシトリン欠損症の基本的病態、肝臓のエネルギー不足を改善するため効果を示す事が理解出来ます。従来、ピルビン酸療法が推奨されてきましたが、2023年3月に、シトリン財団が主催した会合でも、MCTの優位性が確認されています。**MCTは、シトリン欠損症のために存在すると思われる食品です。**

脂肪酸

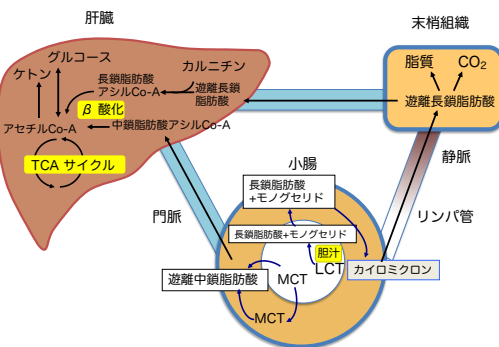
- 長鎖炭化水素の1価のカルボン酸 C_nH_mCOOH
- 炭素数 7以下 短鎖脂肪酸
- 炭素数 8-10 中鎖脂肪酸
- 炭素数 12以上 長鎖脂肪酸
- カプロン酸(C6), カプリル酸(C8),
- カプリン酸(C10), ラウリン酸(C12)

効果は、多くの医療者に知られてきました。最近報告される治療成功例は、全て MCT 療法によるものです。

患者さんおよびご家族の皆さんには、時代と共に進展する、より良い情報が提供されることを願っております。

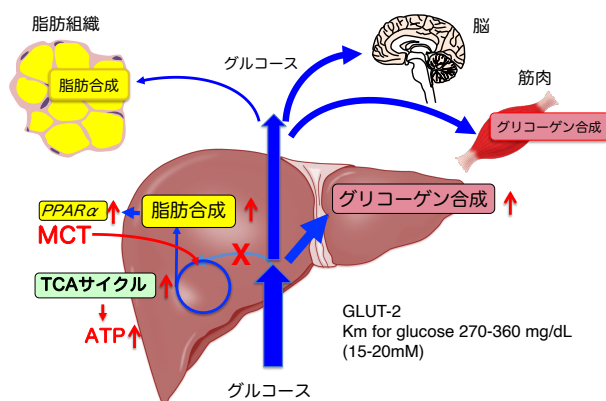
中鎖脂肪酸は、炭素数が 8-10 個の脂肪酸を言います。ココナツオイルに沢山含まれています。また、オイルやパウダーとして、販売されております。但し、成分 85-100%のものを使用します。

脂肪の吸収・代謝



長鎖脂肪酸は、消化吸収に胆汁酸を要します。一方、中鎖脂肪酸は、胆汁酸を要せず、吸収され、門脈を通して肝臓に輸送され、殆どが肝臓で代謝され、多量の ATP とアセチル CoA を供給します。

シトリン欠損症におけるMCT投与（食後）



シトリン欠損症では、食事と共に、MCT を摂取しますと、肝臓の TCA サイクルを活性化し、ATP を産生し、脂肪も合成し、PPAR α も活性化されます。肝臓のエネルギーも増加することから、グリコーゲンも合成されます。グリコーゲンは、血糖維持に働き、十分に合成・貯蔵されれば、容易に低血糖にはなりません。補食も不要になるわけです。

シトリン欠損症の肝におけるグルコース代謝 MCT治療による変化	シトリン欠損症の肝における，代謝変化を記載してあります。中鎖脂肪酸の投与により，遊離中鎖脂肪酸（MCTFAs）は，TCA サイクルを活性化し，ATP を産生し，脂肪の合成が促進し，PPARα も活性化されます。M-C シャトルは，リンゴ酸－クエン酸シャトルを表していますが，これが活性化し，細胞質の NAD⁺を増加させます。結果として，グルコースの代謝も可能になります。MCT の摂取により，炭水化物の摂取量が増加し，人によっては，食物の好みも変化します。												
中鎖脂肪酸(MCT: medium-chain triglycerides) - MCT は速やかに水解し，遊離中鎖脂肪酸となり吸収される。門脈を経由し肝臓に輸送，β-酸化され，アセチル-CoAとATPを産生，TCAサイクルを活性化，ATPを増加する (Bach and Babayan 1982)。 - MCT の補充は酸化ストレスを軽減し，脂肪の合成を促進し，リンゴ酸－クエン酸シャトルを介し，NAD⁺/NADH 比を改善する (Hayasaka et al 2014)。													
シトリン欠損症の年齢と症状 ホモ接合体 & 複合ヘテロ接合体頻度 1/7,000 <table><tr><th>胎児期</th><th>新生児期</th><th>適応・代償期</th><th>成人期</th></tr><tr><td></td><td>肝内胆汁うっ滞症 NICCD 20-40%</td><td></td><td>シトルリン血症2型 CTLN2 <5%</td></tr><tr><td>成長障害 Small baby</td><td>遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 高アミノ酸血症 ガラクトース血症 白内障 低タンパク血症 脂肪肝 肝機能障害 体重増不良 男女比 1 : 1</td><td>高蛋白・高脂肪食嗜好 糖質，酒を好まず 食欲不振，易疲労 低血糖 低身長，るい瘦 高脂血症 肺炎</td><td>高アンモニア血症 意識障害（夜間譫妄，行動異常） 脂肪肝 シトルリン血症 肝臓癌 男女比 2 : 1</td></tr></table>	胎児期	新生児期	適応・代償期	成人期		肝内胆汁うっ滞症 NICCD 20-40%		シトルリン血症2型 CTLN2 <5%	成長障害 Small baby	遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 高アミノ酸血症 ガラクトース血症 白内障 低タンパク血症 脂肪肝 肝機能障害 体重増不良 男女比 1 : 1	高蛋白・高脂肪食嗜好 糖質，酒を好まず 食欲不振，易疲労 低血糖 低身長，るい瘦 高脂血症 肺炎	高アンモニア血症 意識障害（夜間譫妄，行動異常） 脂肪肝 シトルリン血症 肝臓癌 男女比 2 : 1	シトリン欠損症は，ご存知のように，年齢に応じて，症状が異なります。
胎児期	新生児期	適応・代償期	成人期										
	肝内胆汁うっ滞症 NICCD 20-40%		シトルリン血症2型 CTLN2 <5%										
成長障害 Small baby	遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 高アミノ酸血症 ガラクトース血症 白内障 低タンパク血症 脂肪肝 肝機能障害 体重増不良 男女比 1 : 1	高蛋白・高脂肪食嗜好 糖質，酒を好まず 食欲不振，易疲労 低血糖 低身長，るい瘦 高脂血症 肺炎	高アンモニア血症 意識障害（夜間譫妄，行動異常） 脂肪肝 シトルリン血症 肝臓癌 男女比 2 : 1										
不可逆的な障害 成長障害 脳障害：低血糖もしくは高アンモニア血症 肝障害：長期に渡るエネルギー欠乏 酸化ストレス&小胞体ストレス	シトリン欠損症は，MCT 療法に良く反応しますが，不可逆的なダメージを残している患者さんが少なくなく，それらを予防することが重要だと考えています。												

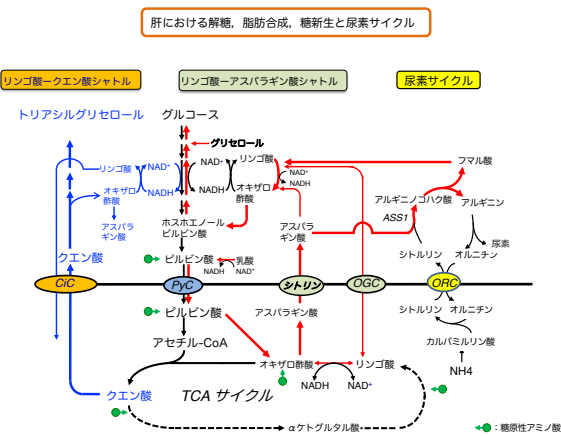
不可逆的障害の予防と
元気に生きるための工夫

シトリン欠損症小児における最小限の
炭水化物摂取推奨量

6 - 11 ヶ月	95 g/日
1 - 4 歳	95 -130 g/日
(ご飯：茶碗小盛り2.7~3.7杯)	
5 歳 -	130 g/日

グルコースは脳のエネルギー源として重要です。シトリン欠損症では、糖の新生が障害されていることから、炭水化物の必要量は摂取しなければなりません。昨今、糖尿病やダイエットでは低炭水化物食が推奨されていますが、小児の糖尿病では推奨されていません。低身長や低血糖を起こすからです。肝臓だけが元気で、脳と成長が障害される食事では、いけないのです。

患者さんが好む食物ではありませんが、工夫して摂取させることが大切です。



2024 年の論文に、シトリンは糖の新生に重要な役割を果たしているとありました。糖の新生には、アミノ酸が多く利用されますが、この際に、アンモニアが生成されます。オキサロ酢酸が、アスパラギン酸となり、シトリンを経由し、細胞質に輸送されると、糖の新生とアンモニアの処理も進み好都合でもあります。シトリン欠損症では、ATP と細胞質の NAD^+ 不足に加えて、輸送経路の障害からも糖の新生が障害されることになります。

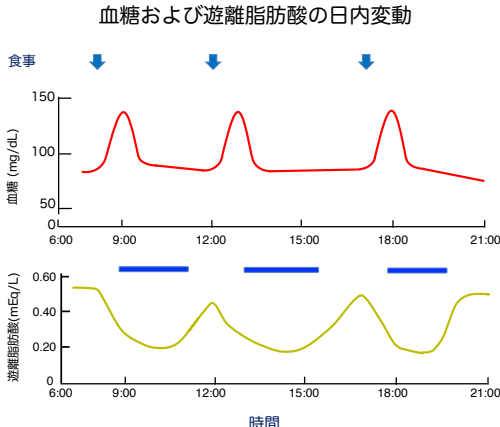
シトルリン血症2型の発症予防&生活の質の改善を
目的としたMCT 補充療法

用量？

投与法？

MCT の補充は、治療目的に加えて、CTLN2 発症予防および元気に生活するためにも使用することをお勧めします。繰り返しますが、成分 85-100% のものを使用します。MCT は、他のオイルと異なり、カロリーを増加するだけの食品ではありません。

勿論、MCT なしに元気に過ごされている方には、不要かも知れません。

血糖および遊離脂肪酸の日内変動  食事 ↓ ↓ ↓ 血糖 (mg/dL) 遊離脂肪酸 (mEq/L) 時間	食事を摂取すると、血糖が上昇し、インスリンが分泌されます。インスリンの分泌により、脂肪組織からの脂肪酸の放出が減少します。シトリン欠損症の肝臓は、グルコースを利用出来ず、エネルギーの多くを遊離脂肪酸に依存しています。グラフに示すように、食後の2〜3時間は、肝臓がエネルギー不足に陥ります。 食事とともに、MCT を摂取すれば、この間のエネルギー不足を補うことが出来ます。																																																																																															
MCT 補充療法 用量？ 最小量: 肝消費エネルギーの1/3 最大量:肝消費エネルギー 過剰では、脂肪肝に. 投与方法？ 食事毎に	最大用量は、肝臓の一日消費エネルギー（所要カロリーの20％）に相当します。過剰に摂取すると脂肪肝を起こす可能性があります。最小量としては、食後のエネルギー空白時間（約 8 時間）をカバーする量となります。																																																																																															
MCT 補充量 <table><tr><th>区分</th><th>年齢（歳）</th><th>中等度活動 (kcal)</th><th>一日肝消費エネルギー相当MCT 量 (ml): 最大量</th><th>血糖上昇時の肝消費エネルギー相当MCT量 (ml): 最小量</th></tr><tr><td rowspan="11">女性</td><td>1-2</td><td>900</td><td>22</td><td>6</td></tr><tr><td>3-5</td><td>1,250</td><td>30</td><td>8</td></tr><tr><td>6-7</td><td>1,450</td><td>35</td><td>9</td></tr><tr><td>8-9</td><td>1,700</td><td>41</td><td>11</td></tr><tr><td>10-11</td><td>2,100</td><td>50</td><td>13</td></tr><tr><td>12-14</td><td>2,400</td><td>57</td><td>15</td></tr><tr><td>15-17</td><td>2,300</td><td>55</td><td>14</td></tr><tr><td>18-29</td><td>2,000</td><td>47</td><td>12</td></tr><tr><td>30-49</td><td>2,050</td><td>48</td><td>16</td></tr><tr><td>50-64</td><td>1,950</td><td>46</td><td>15</td></tr><tr><td>65-74</td><td>1,850</td><td>44</td><td>15</td></tr><tr><td rowspan="11">男性</td><td>1-2</td><td>950</td><td>23</td><td>6</td></tr><tr><td>3-5</td><td>1,300</td><td>31</td><td>8</td></tr><tr><td>6-7</td><td>1,550</td><td>37</td><td>10</td></tr><tr><td>8-9</td><td>1,850</td><td>44</td><td>11</td></tr><tr><td>10-11</td><td>2,250</td><td>54</td><td>14</td></tr><tr><td>12-14</td><td>2,600</td><td>62</td><td>16</td></tr><tr><td>15-17</td><td>2,800</td><td>66</td><td>22</td></tr><tr><td>18-29</td><td>2,650</td><td>63</td><td>21</td></tr><tr><td>30-49</td><td>2,700</td><td>64</td><td>21</td></tr><tr><td>50-64</td><td>2,600</td><td>61</td><td>20</td></tr><tr><td>65-74</td><td>2,400</td><td>57</td><td>19</td></tr></table>	区分	年齢（歳）	中等度活動 (kcal)	一日肝消費エネルギー相当MCT 量 (ml): 最大量	血糖上昇時の肝消費エネルギー相当MCT量 (ml): 最小量	女性	1-2	900	22	6	3-5	1,250	30	8	6-7	1,450	35	9	8-9	1,700	41	11	10-11	2,100	50	13	12-14	2,400	57	15	15-17	2,300	55	14	18-29	2,000	47	12	30-49	2,050	48	16	50-64	1,950	46	15	65-74	1,850	44	15	男性	1-2	950	23	6	3-5	1,300	31	8	6-7	1,550	37	10	8-9	1,850	44	11	10-11	2,250	54	14	12-14	2,600	62	16	15-17	2,800	66	22	18-29	2,650	63	21	30-49	2,700	64	21	50-64	2,600	61	20	65-74	2,400	57	19	エネルギー所要量は、日本人の食事摂取基準（厚生労働省、2020 年）に基づき、また、身体活動レベルは、「ふつう」として計算しました。3 分割し、食事とともに摂取することが推奨されます。 山形医学 2024 年（印刷中） Hayasaka K. Intern Med 2023 (DOI: 10.2169/internalmedicine.2595-23)
区分	年齢（歳）	中等度活動 (kcal)	一日肝消費エネルギー相当MCT 量 (ml): 最大量	血糖上昇時の肝消費エネルギー相当MCT量 (ml): 最小量																																																																																												
女性	1-2	900	22	6																																																																																												
	3-5	1,250	30	8																																																																																												
	6-7	1,450	35	9																																																																																												
	8-9	1,700	41	11																																																																																												
	10-11	2,100	50	13																																																																																												
	12-14	2,400	57	15																																																																																												
	15-17	2,300	55	14																																																																																												
	18-29	2,000	47	12																																																																																												
	30-49	2,050	48	16																																																																																												
	50-64	1,950	46	15																																																																																												
	65-74	1,850	44	15																																																																																												
男性	1-2	950	23	6																																																																																												
	3-5	1,300	31	8																																																																																												
	6-7	1,550	37	10																																																																																												
	8-9	1,850	44	11																																																																																												
	10-11	2,250	54	14																																																																																												
	12-14	2,600	62	16																																																																																												
	15-17	2,800	66	22																																																																																												
	18-29	2,650	63	21																																																																																												
	30-49	2,700	64	21																																																																																												
	50-64	2,600	61	20																																																																																												
	65-74	2,400	57	19																																																																																												
MCT療法の問題点 ● MCTの唯一の副作用は、時に下痢を起こす。 しかし、食物と一緒に摂取することや徐々に増量することで軽快する ● 最大の問題点は、食品であることから、患者さんが自然治癒したと誤解し、摂取を止めてしまうことである。お花に毎日、水を与えるように肝臓に毎日、栄養を与えることが重要である	MCT 療法の問題点を示しております。最大の問題は、MCT は食品であることから、自然治癒したと勘違いし、摂取が適当になってしまうことです。毎食後の摂取が必要ですので、ご理解下さい。																																																																																															

シトリン欠損症は、体質です 特徴を知って、元気に過ごしましょう！	
交流会では、運動について、お尋ねしました。マラソンなどは、苦手であるが、水泳などは比較的、長い時間泳ぐ事が出来るとのことでした。 非常に重要な情報でした。いろいろ調べ、右のようなことを考えました。私達が、MCTを補充している患者さん達は、マラソンやバスケットなどにも遜色なく参加し、補食なども不要です。	運動強度が強いスポーツでは、糖質が筋肉の主なエネルギー源となり、中強度のスポーツでは脂質やタンパク質もエネルギー源として使われます。運動強度が強いスポーツが困難なことから、筋へのグルコース供給に問題があると考えます。シトリン欠損症では、基本的に糖新生が障害されており、必要量の炭水化物の摂取および肝グリコーゲンの貯蔵を促すことが重要です。食事とともに中鎖脂肪酸を摂取することにより、肝におけるグリコーゲンの合成・蓄積が増加し、運動能力の改善が期待されます。
中鎖脂肪酸を使用する際に、加熱などしてはどうかという質問について 牛乳の摂取について、感じたこと。	MCT オイルは、加熱に適していない油です。沸点が低く、フライ調理や炒め物には向きません。また、高温による変性の心配もあります。治療では、加熱せず、牛乳、スープ、味噌汁などに混ぜて全量摂取することを勧めています。 日本人の多くは、乳糖不耐症です。乳児期以降、乳糖分解酵素活性が低下し、人によっては、腹痛や下痢を起こします。不調を訴える場合には、念頭に置く必要があります。
バーベキューの翌日に、低血糖を繰り返す兄妹例について	好きな食べ物を食べていると栄養不足にはならないと言われてきました。しかし、そうではありません。シトリン欠損症では肝臓の ATP を増やす食べ物が好きです。しかし、糖の新生が障害されているシトリン欠損症では、脳が消費する最低限の炭水化物を摂取しないと低血糖発作を起こします。この兄妹の相談を受けた時には、理由がよく分からず、発表された論文の論旨も明確ではありませんでした。P6 記載の糖の必要量の摂取が重要と認識しています。

医療者の方々へ 2022年 乳酸リンゲル液の輸液を受け、高乳酸血症となった症例が報告されました. Tao KM, Shen L, Sun YM. Lactate-buffered solutions in patients with citrin deficiency. Can J Anesth/J Can Anesth 2022;69:786–787.	頻用される輸液製剤（ソリタやソルデムなど）では、緩衝剤として乳酸が含まれているものが多いです。乳酸は乳酸脱水素酵素（p6）により代謝されるが、シトリン欠損症では、肝細胞質の NAD^+ が欠乏することから乳酸がピルビン酸に代謝されず、乳酸リンゲル液の投与により、高乳酸血症となる危険性が想定されます。乳酸リンゲル以外の輸液製剤の使用が望まれます。詳細は、山形医学 2024 年 2 月に公表されます。
---	---