

高アンモニア血症と意識障害 成人発症Ⅱ型シトルリン血症

作成：生長会府中病院 内科専攻医 川添麻衣
監修：生長会府中病院 総合診療部 西村光滋
監修：兵庫県立丹波医療センター 森寛行

分野：代謝
テーマ：診断・治療

症例

60代男性：繰り返す意識障害

1年前から意識障害で入院しては
自然軽快での退院を繰り返す。
今回も布団の中で意識がないところを、
訪れた家族が発見し救急搬送。
1年で4回目の入院。

既往歴：脂肪肝 服薬なし
喫煙なし 飲酒なし



症例

意識 JCS III-200

体温：37.3℃ 血圧：120/72mmHg

心拍数：100/分 整 呼吸数：20/分 SpO2:98%

肝腫大なし

手掌紅斑やクモ状血管腫など肝硬変示唆する所見なし
局在性の神経徴候なく 頭部CT異常なし

AST 30IU/L ALT 40IU/L γ GTP 50IU/L

T-Bil 1.6mg/dL アンモニア 195 μ g/dL

症例

プロブレムリスト

意識障害

高アンモニア血症

脂肪肝

意識障害 + 高アンモニア血症だから
肝性脳症かな？

アンモニアだけでは肝性脳症と
判断できないと聞いたような・・・
高アンモニア血症の鑑別は
肝性脳症以外にもあったっけ？

高アンモニア血症の鑑別診断

- ・ 肝機能障害
- ・ 門脈体循環シャント
- ・ 尿素サイクル異常
- ・ ウレアーゼ産生菌による尿路感染
- ・ 消化管出血
- ・ ショック
- ・ 激しい運動 ・ けいれん
- ・ 喫煙
- ・ 静脈栄養
- ・ サリチル酸中毒 ・ バルプロ酸中毒
- ・ バルビツール系薬剤 ・ 化学療法
- ・ 麻薬 利尿薬 アルコール

アンモニアが正常でも
肝性脳症を除外できない。

アンモニア高値でも
肝性脳症の確定ではない。

症例

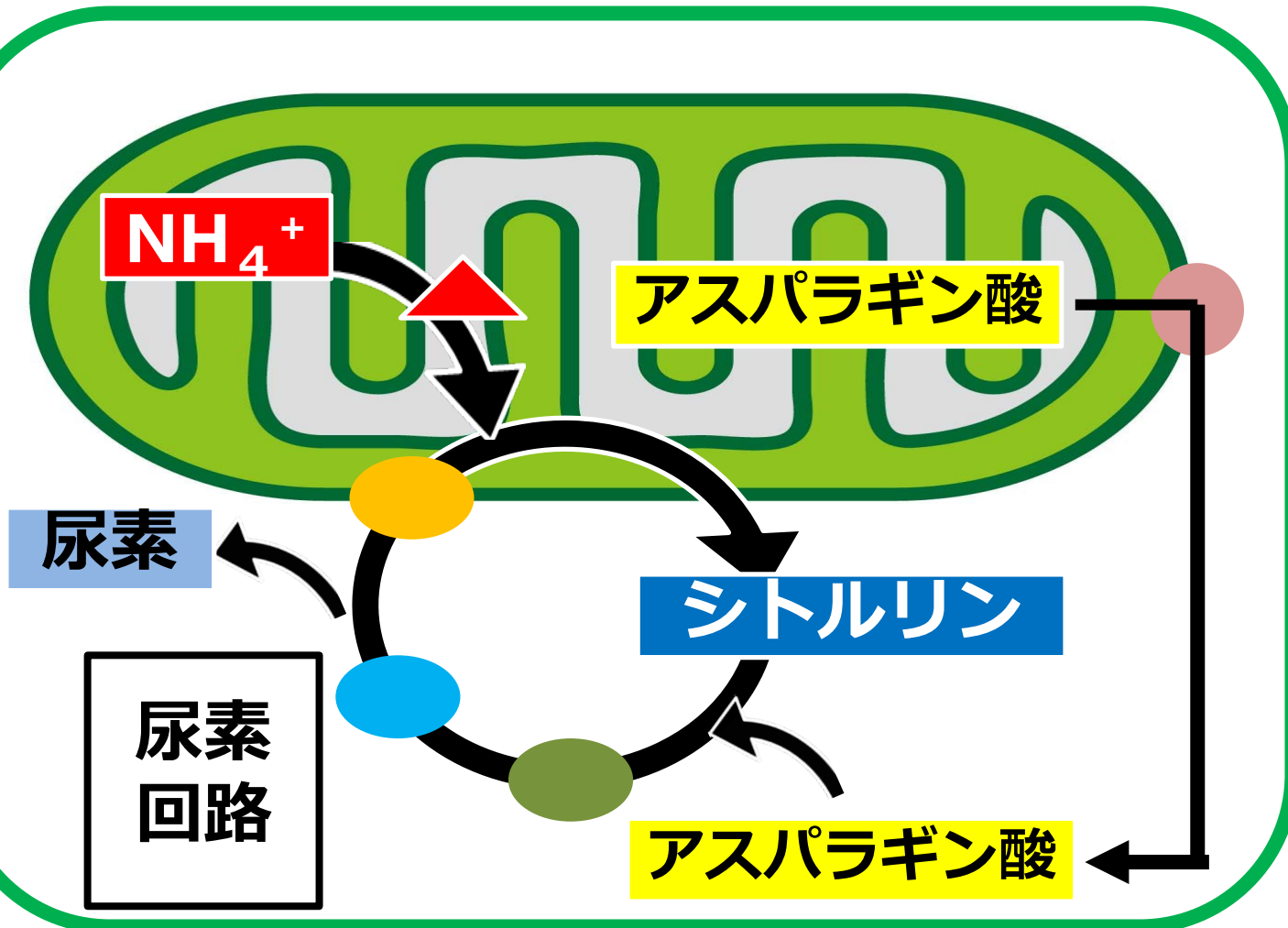
診察、画像検査から肝硬変や
門脈体循環シャントは否定。
ウレアーゼ産生菌の尿路感染症でも
消化管出血でもなかった。

尿素サイクル異常ってどんなんだっけ？
生化学で勉強した気がするけど。

尿素サイクルとアンモニア

アンモニアの殆どは
肝臓で代謝（一部は筋）

尿素サイクルにより
有毒なアンモニアを
尿素に変換



● アルギニノコハク酸 ● アルギニン ● オルニチン

尿素サイクル異常症

Nアセチルグルタミン酸合成酵素欠損症

カルバミルリン酸合成酵素欠損症

シトルリン血症 I 型 (CTLN1)

アルギニノコハク酸尿症

アルギニン血症

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症
(OTC欠損症)

高オルニチン高アンモニア
ホモシトルリン尿症症候群

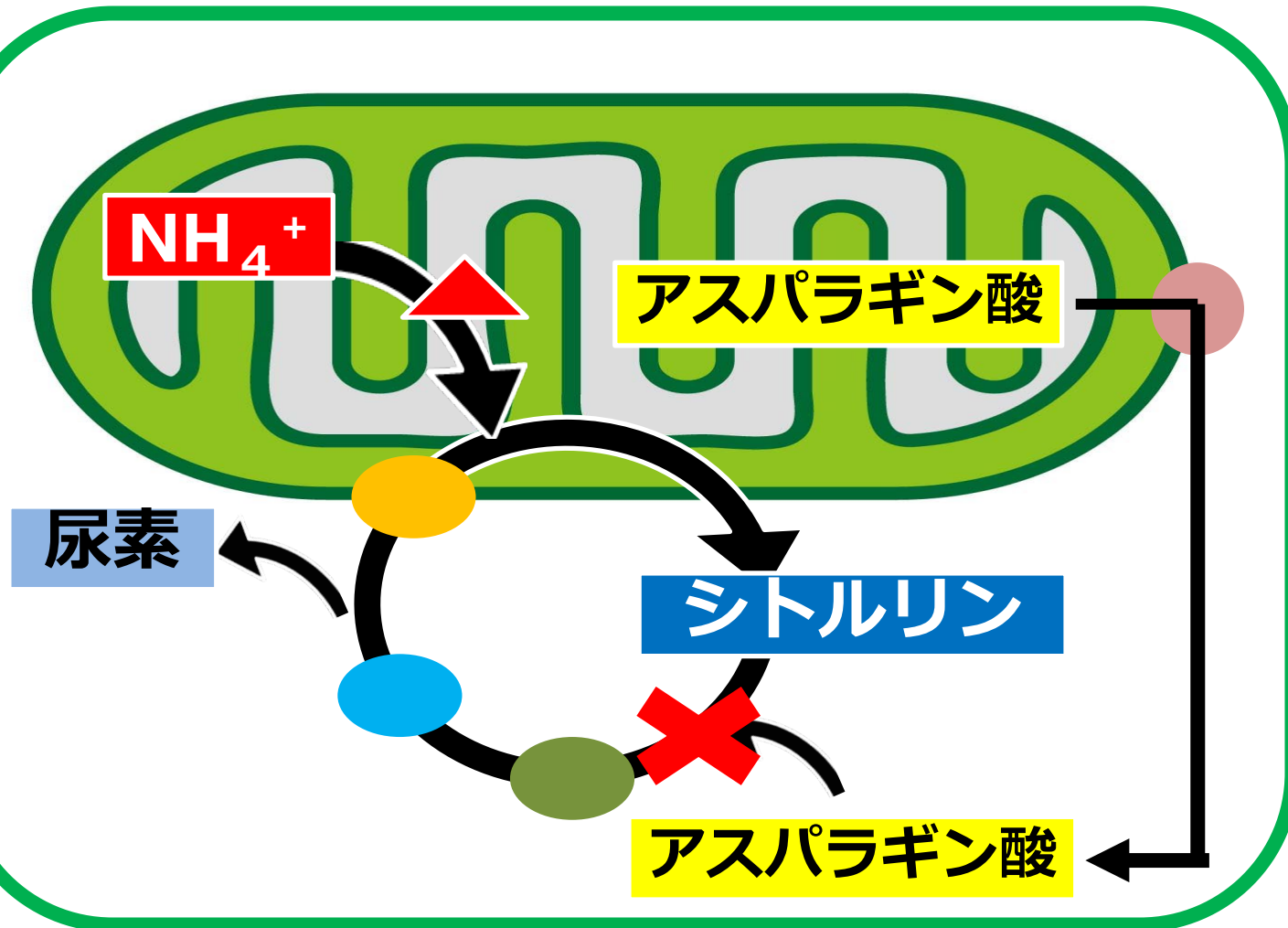
尿素サイクルに関わる酵素の欠損により
高アンモニア血症をきたす。
OTC欠損症はX連鎖性、
その他は常染色体劣性遺伝。

シトルリン血症I型

CTLN1

アルギニノコハク酸の
合成酵素 (ASS)欠損による
先天性代謝異常
主に新生児～小児期発症

ASS遺伝子の変異
尿素回路の障害により
シトルリン ↑
アンモニア ↑



● アルギニノコハク酸 ● アルギニン ● オルニチン

尿素サイクル異常症の多くは新生児～小児期に発症。
高齢者では尿素サイクル異常はないのか？



🔍 高齢者 尿素サイクル異常 意識障害



成人発症Ⅱ型シトルリン血症の症例報告を発見
70代で食事内容の変化が発症の契機!?

日消誌 2013 ; 110 : 432—440

日本内科学会雑誌 2017 年 106 巻 10 号 p. 2222-2228

Clinical Question

成人発症Ⅱ型シトルリン血症とはどんな疾患か？

診断アプローチは？

治療は？

シトルリン欠損と成人発症Ⅱ型シトルリン血症



ASS遺伝子異常
乳児発症
高シトルリン血症あり
CTLN1



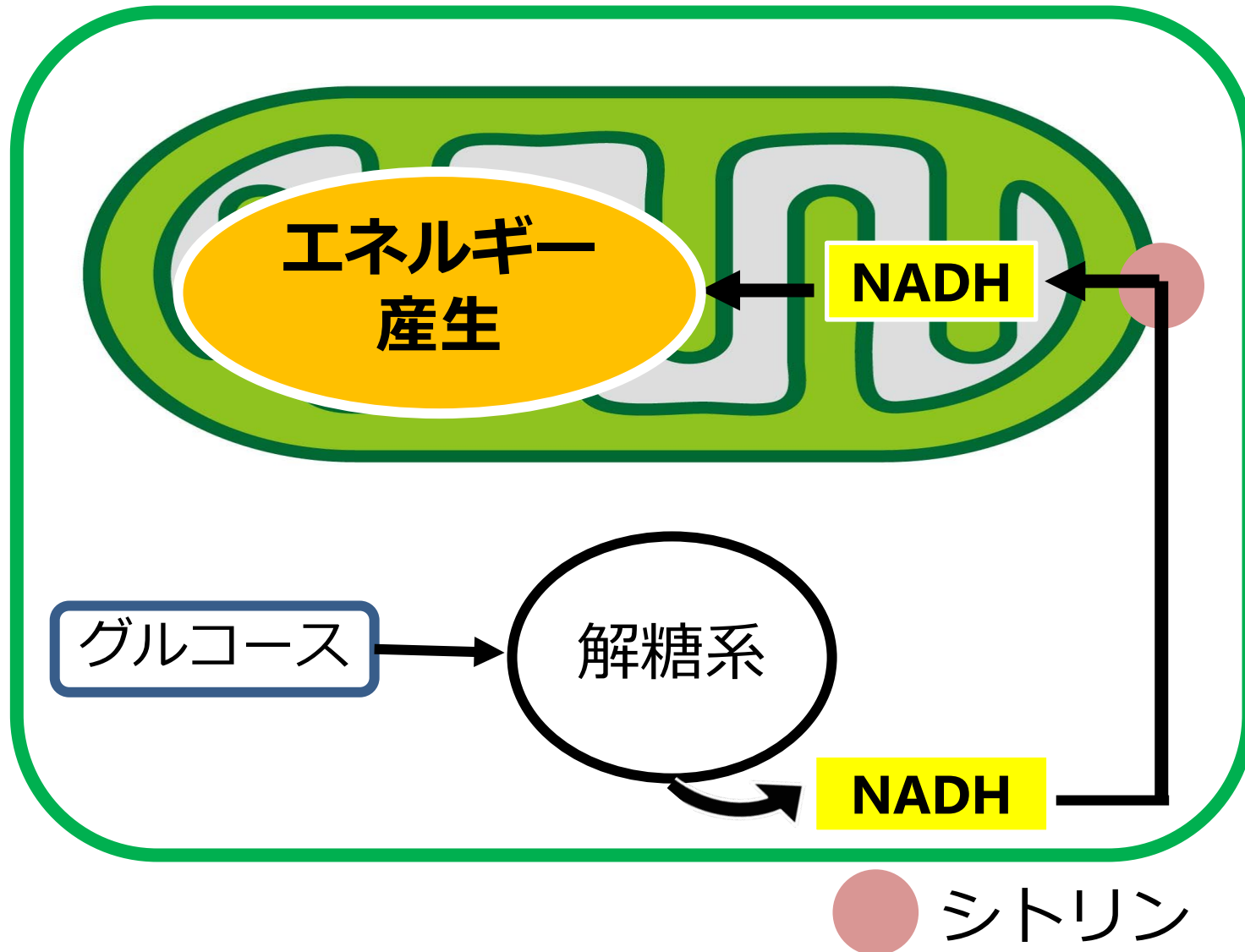
ASS遺伝子正常
ASS活性は低下
思春期～成人発症
高シトルリン血症あり
CTLN2

CTLN1と同様に
シトルリン▲アンモニア▲を
示すが、思春期～成人発症で
ASS遺伝子には異常がない症例が
知られており（CTLN2）
原因は不明であった。

1999年に病因遺伝子が解明。
ミトコンドリア膜に存在する
輸送蛋白をコードしており
シトルリンと名付けられた。

Nat Genet. 1999 Jun;22(2):159-63

シトリンは解糖系に必要



シトリン

アスパラギン酸

-グルタミン酸輸送体を構成

グルタミン輸送を通じて

解糖系で生じた

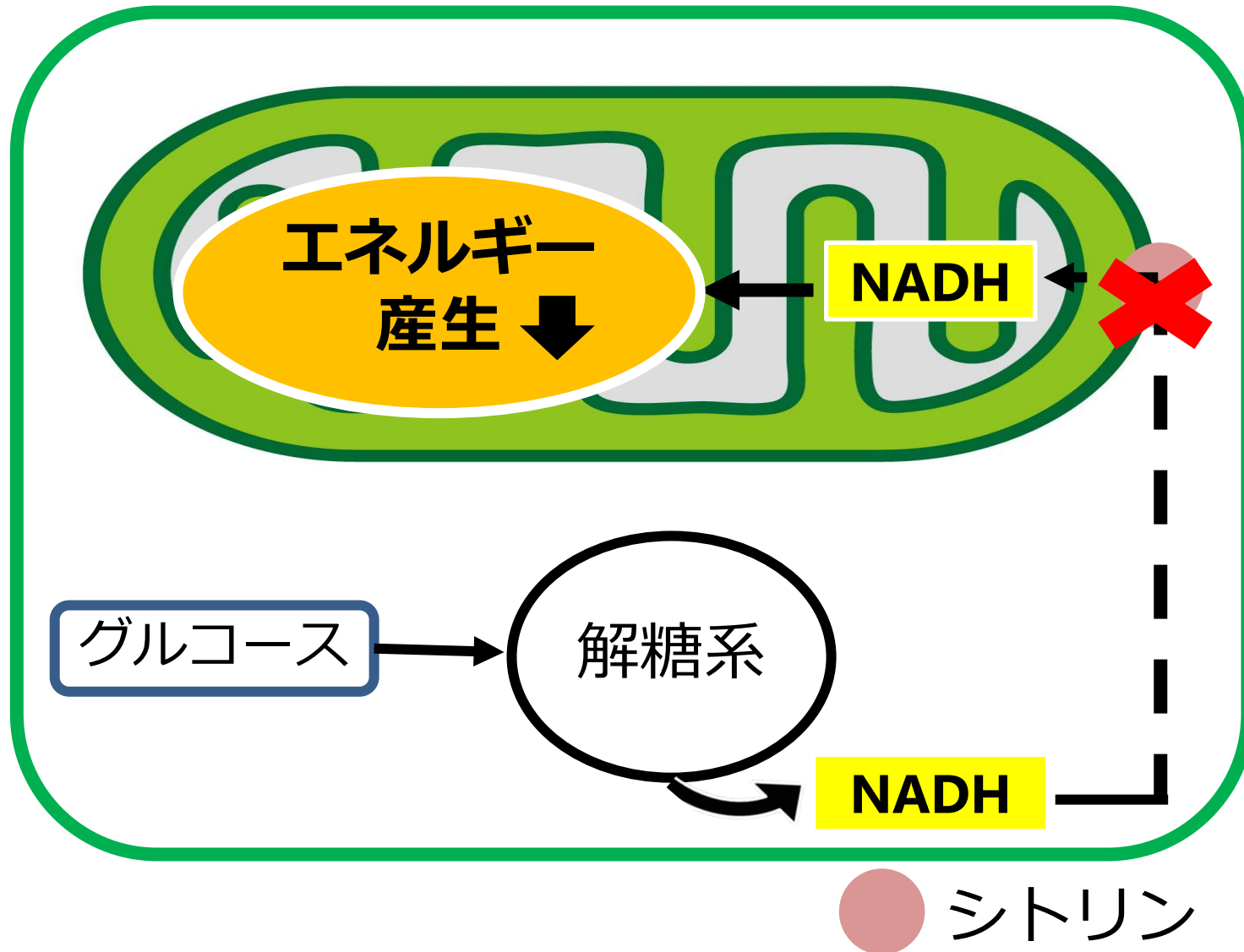
NADH還元当量を

ミトコンドリア内へ転送する

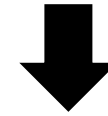
シトリンは

**解糖系・エネルギー産生に
重要な働き**

シトリン欠損と糖代謝異常

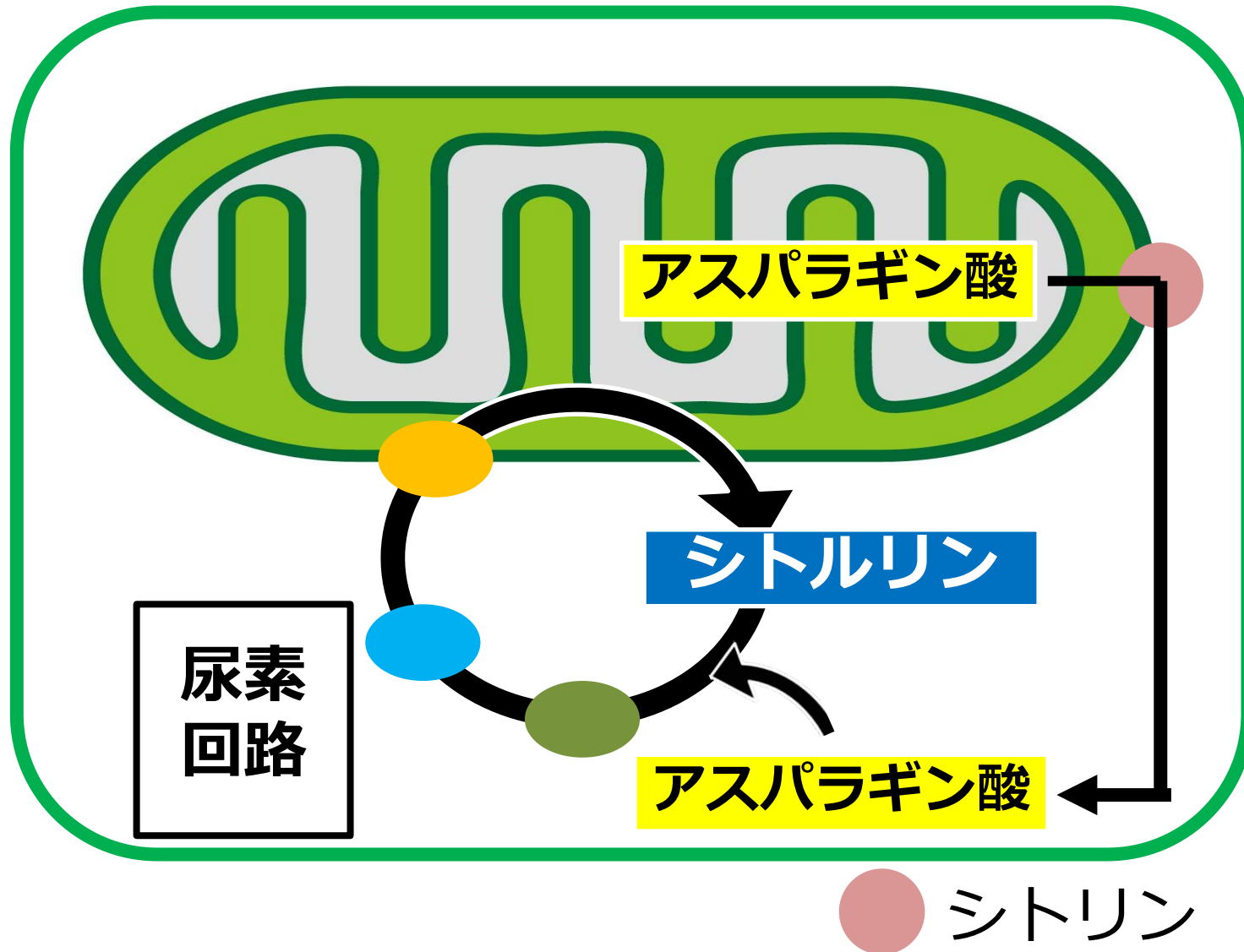


肝細胞での糖質からの
エネルギー産生が障害
NADHの蓄積



糖代謝、糖新生、
アミノ酸代謝、
尿素サイクルなど
多彩な代謝障害をきたす

シトリンと尿素サイクル



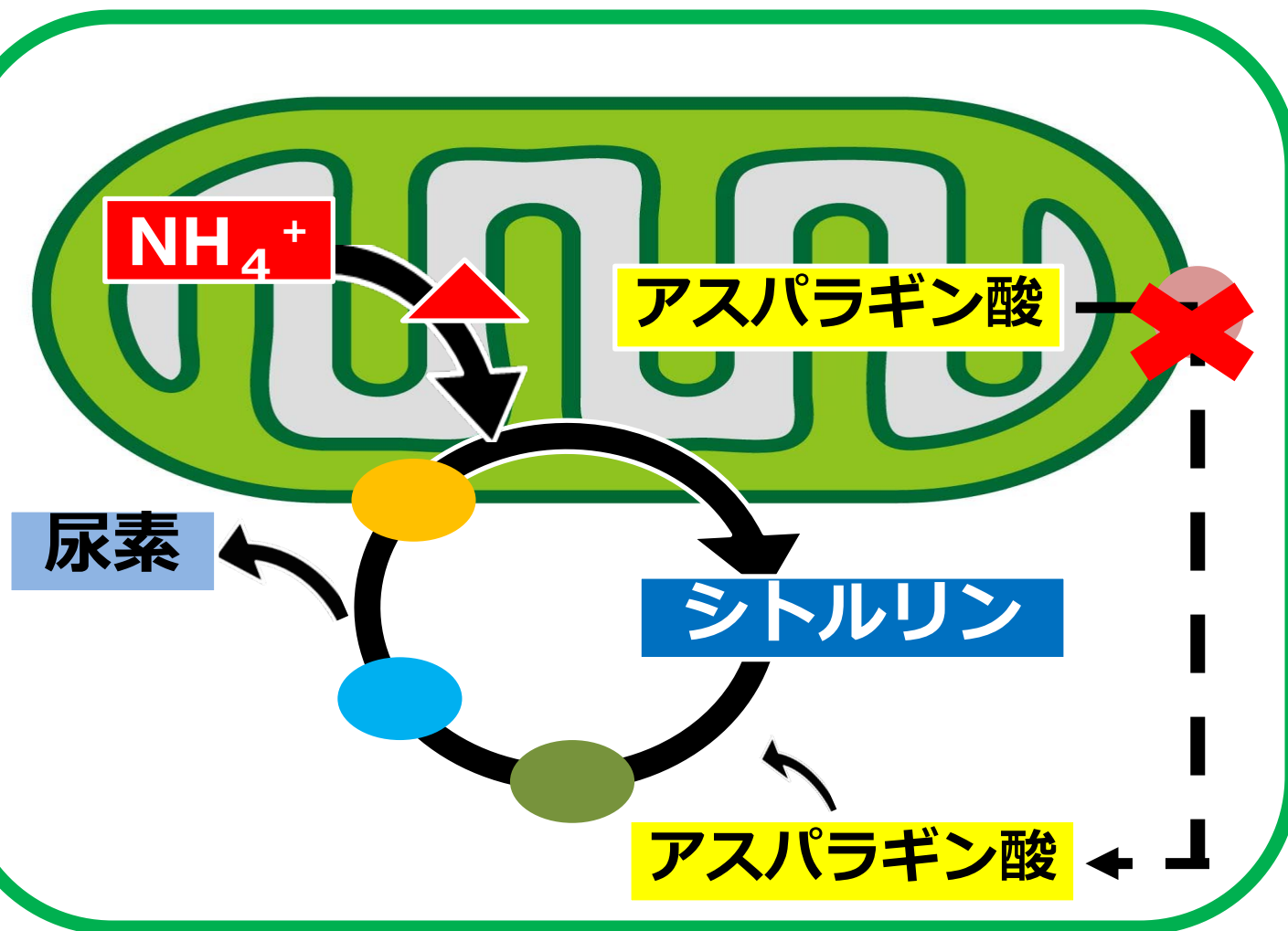
シトリン

アスパラギン酸輸送により
間接的に尿素回路に関与

尿素サイクルに
直接は関与していない

(シトリン欠損症は
尿素サイクル異常症には
含まれない)

シトリン欠損と高アンモニア血症



シトリンの遺伝子異常
ミトコンドリアからの
アスパラギン酸輸送が滞る
アンモニア ↑
シトルリン ↑

上記病態よりも
グルタミン合成酵素を介した
別経路のアンモニア代謝の
障害が高アンモニア血症に
関与しているとする議論も。

シトリン欠損症の疫学

常染色体劣性遺伝の形式
日本を含む東アジアでよく見られる。

7番染色体にある $SLC25A13$ 遺伝子の異常であり
複数の変異が知られている。
日本人の場合11種の変異が欠損症の95%を占める。

保因者頻度	42～65人に1人
理論上の有病率	7000～17000人に1人
CTLN2の発症者	10万人に1人

Mol Genet Metab. 2012;105(4):553–558.

難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5435>

シトリン欠損症 年齢による病型の違い

新生児/幼児

NICCD

胆汁うっ滞
黄疸
低体重
低タンパク血症
アミノ酸血症
脂肪肝
肝機能異常など

一見すると
無症候期

高蛋白高脂肪食
を好む
糖 アルコール
を避ける

(低血糖
脂質異常 膵炎)

思春期/成人

CTLN2

高シトルリン血症
高アンモニア血症
→精神疾患と誤診
されることも
脂質異常 脂肪肝
肝細胞癌

成人発症Ⅱ型シトルリン血症とはどんな疾患か？

シトルリン欠損症のうち思春期～成人以降で発症する病型。

常染色体劣性遺伝の形式。日本では10万人に1人程度発症。
シトルリン欠損症として指定難病になっている。

糖代謝・尿素回路含め様々な代謝異常をきたす。

脂肪肝、肝不全、脳症、高シトルリン血症、
高アンモニア血症などの症状。

Clinical Question

成人発症Ⅱ型シトルリン血症とはどんな疾患か？

診断アプローチは？

治療は？

診断アプローチは？

CTLN2を疑うためのポイント

高アンモニア血症を伴う神経・精神症状
原因不明の高アンモニア血症

参考

偏食（低炭水化物・高脂質・高蛋白食）

脂肪肝・高脂血症・肝細胞癌

血液検査

アンモニア血症（朝や空腹時は正常のこともある）

血漿シトルリン値の上昇（アミノ酸分析）

確定診断には、遺伝子解析によるSLC25A13の変異の証明

CTLN2の診断基準

Definite : Aの1項目以上、Bの①および②を認め、Cを除外し、Dのいずれかを満たす。

A.症状	①意識障害、失見当識、急性脳症様症状 ②行動異常、精神症状
B.検査	①シトルリン高値、スレオニン/セリン比上昇 ②高アンモニア血症 ③脂肪肝
C.鑑別診断	慢性肝炎、肝硬変、門脈体循環シャント シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症
D.遺伝学的検査	①SLC25A13遺伝子の両アレルに病因変異認める ②末梢血でシトルリン分子が検出されない (ウエスタンブロット)

Clinical Question

成人発症Ⅱ型シトルリン血症とはどんな疾患か？

診断アプローチは？

治療は？

シトリン欠損症の管理

推奨度B

**食事療法：低炭水化物
高脂肪食**

禁酒

糖質のカロリー割合**40~50%**
糖質過剰負荷はNADH過剰から
病態悪化になる。
適応した特異な食癖がある場合
無理に矯正しない。

推奨度C

中鎖脂肪酸オイル

ピルビン酸ナトリウム

肝移植

コントロール不良症例で検討

B：生化学・病態的に妥当で、症例報告で効果があり行うべき

C：症例報告で効果があり、考慮すべき

シトリン欠損症のDO NOT

**推奨度E
禁忌**

グリセロール（グリセリン）

フルクトースやグリセロールの代謝に障害があり
静脈投与によって急速に肝ATPが枯渇する。

Clin Neurol 2010;50:844-847

脳浮腫に対する**グリセロールの使用で死亡報告**あり。

Intern Med 44: 188-195, 2005

**推奨度D
議論あり**

高カロリー輸液

過剰糖負荷は病態を悪化させる。使用するならば、**血糖・アンモニアをモニタリングし、高血糖低血糖を避けるべき。**
ガイドライン2015ではE（禁忌）。

症例

末梢輸液と経鼻胃管からのラクツロース投与で改善した。

アミノ酸解析：

血清シトルリン値57.6nmol/ml

(基準値：17.1-42.6nmol/ml)

成人Ⅱ型シトルリン血症の可能性を説明し、遺伝子検査について説明するも希望されず。

確定診断には至らなかったが低炭水化物、高脂肪食・禁酒の指導を行い外来フォローをすることになった。

Take home message

意識障害＋高アンモニア血症でも肝性脳症とは限らない。

成人発症Ⅱ型シトルリン血症は
シトルリン欠損症の思春期/成人以降の病型。

疑ったらアミノ酸解析で血清シトルリン値を測定。
確定診断には遺伝子解析。

低炭水化物食を推奨。
糖質過剰負荷やグリセロールは禁忌。