

保育園入園健診での体重増加不良の指摘を契機に診断に至ったシトリン欠損症の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-07-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 悠貴, 衛藤, 薫, 中山, 千尋, 水落, 清, 鏑木, 陽一郎, 世川, 修, 永田, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032876

保育園入園健診での体重増加不良の指摘を契機に診断に至った シトリン欠損症の1例

¹東京女子医科大学小児科

²東京女子医科大学卒業臨床研修センター

³東京女子医科大学小児外科

鈴木 悠貴¹・衛藤 薫¹・中山 千尋²・水落 清¹
カブラキヨウイチロウ¹・セガワ オサム³・ナガタ サトル¹
鈴木陽一郎¹・世川 修³・永田 智¹

(受理 2021年2月15日)

Citrine Deficiency Diagnosed at Pre-school Medical Check-up because of Failure to Thrive: A Case Report

Yuki Suzuki,¹ Kaoru Eto,¹ Chihiro Nakayama,² Kiyoshi Mizuochi,¹
Yoichiro Kaburaki,¹ Osamu Segawa,³ and Satoru Nagata¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

²The Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

³Department of Pediatric Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

We encountered a female with citrine deficiency (CD) that was initially diagnosed with conjugated hyperbilirubinemia because of steatorrhea with poor weight gain at two months of age at a medical check-up for nursery school. Her newborn mass screening results were negative. Because a blood test revealed an increase in hepatobiliary enzymes, she was referred to our hospital. Biliary atresia was negative on intraoperative cholangiographical findings, and CD was diagnosed based on plasma amino acid analysis performed at admission. Because galactosemia was also observed, galactose-free milk was started, and medium-chain triglyceride (MCT) oil, fat-soluble vitamins, and biliary drugs were administered. Her symptoms, including failure to thrive, improved. Infantile-onset CD is often diagnosed because of jaundice and gray stool, as suggested by the stool color card, which is generally used in Japan within the second half of the first year of life. However, some cases have spontaneous improvement of these characteristic symptoms without any medical approach followed by adult-onset type II citrullinemia after adolescence. In addition to the 1- and 3- to 4-month-old medical examinations, poor weight gain and changes in stool color at the time of consultation in early infancy were important for the early diagnosis of CD in this case.

Keywords: citrine deficiency, failure to thrive, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), adult-onset type II citrullinemia (CTLN2), newborn screening

Corresponding Author: 衛藤 薫 〒186-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学小児科 eto.kaoru@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.91.2_136

Copyright © 2021 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

緒 言

シトリン欠損症は、染色体7q21.3に存在するSLC25A13遺伝子の変異に起因した常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である¹⁾。臨床像には、新生児期から乳児期に発症する新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)と思春期以降に発症する成人発症II型シトルリン血症(adult onset citrullinemia type2: CTLN2)の2つがある²⁾。NICCDは新生児マススクリーニング検査(newborn screening: NBS)陽性を契機に来院する早期発症例と、同検査は正常で、その後黄疸、淡黄色便などを主訴に受診する乳児期発症例に大別される。乳児期発症例は、多くは1~5か月の間に肝内胆汁うっ滞による黄疸、淡黄色便を来し、胆道閉鎖症、新生児肝炎を疑われ来院することが多いとされている³⁾。今回、黄疸や便色の変化には気付かれていなかったが、保育園の入園健診で指摘された体重増加不良の精査目的に施行した血液検査を契機に診断に至ったシトリン欠損症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 2か月23日、女児。

主訴: 体重増加不良。

家族歴: 代謝疾患、自己免疫疾患、肝疾患の家族歴なし。近親婚なし。異母兄健康。

周産期歴: 妊娠経過に異常なし。在胎37週5日、経陰分娩にて出生。仮死なし。出生時体重2,350g、身長48cm、頭囲31.5cm。黄疸の経過も標準範囲内であった。体重増加不良のため入院を継続されたが、体重増加が見込まれたため日齢16に2,358gで退院した。日齢5に施行したNBSは正常であった。

栄養: 混合栄養。

発達歴: 未定額。追視・固視は2か月。

現病歴: 1か月健診時の体格は、体重2,715g(-2.7SD)、身長48cm(-2.2SD)、頭囲33.6cm(-1.7SD)、胸囲32.5cm(-2.1SD)と小柄であったが、1日あたりの体重増加は21gであり、哺乳指導のもと経過観察となっていた。生後2か月時に行われた保育園の入園健診で再度体重増加不良(1か月健診から19g/日)を指摘された。授乳に関しては、3~4時間間隔で母乳を1日8回、ミルクを追加で1日6回(1回40~60mL)程度哺乳を行っていた。摂取カロリーは約600kcal/日(250kcal/kg/日)程度であり、至適範囲内であった。鉄欠乏性貧血や甲状腺機能低下症などの評価目的で前医にて血液検

査を施行され、トランスアミナーゼ値や直接ビリルビン値の上昇があり、精査目的に当院紹介受診した。来院前の便性を家族に確認し、母子健康手帳用便色カードのスケールは4番であった(1~3番は、便中胆汁排泄不良と判定)⁴⁾。当院で施行した血液検査でも同様に肝胆道系酵素の上昇を認め、胆道閉鎖症などの閉塞性疾患や、肝炎、先天代謝異常症を疑い、精査加療目的に当院入院した。

入院時現症: 身長53.2cm(-1.6SD)、体重3.7kg(-2.5SD)、頭囲36.7cm(-1.1SD)、胸囲34.5cm(-3.8SD)と体格は標準より小さく、体重増加不良があった。体温37.0℃、脈拍数116回/分、呼吸数52回/分、SpO₂98%(室内気)とバイタルサインに異常所見はなかった。活気良好で、眼球結膜黄染はなかった。また肝臓は右肋骨下に1cm触知し、辺縁はスムーズであり、脾臓は触知しなかった。皮膚に黄染はなかった。便色は便色スケールで3~4番であった。神経学的異常所見はなかった。

入院時検査所見: 血液検査ならびに尿検査を施行した(**Table 1**)。総ビリルビン6.2mg/dL、直接ビリルビン3.1mg/dLと直接型優位高ビリルビン血症の所見があり、またAST186IU/L、ALT75IU/Lとトランスアミナーゼ上昇、APTT48.5秒(APTT control 27.7)、AT-III38%と凝固異常を認めた。また、アンモニア95μg/dLと軽度高値であった。B型肝炎、C型肝炎、EBウイルスなど各種ウイルス抗体価の上昇はなかった。サイトメガロウイルスIgM抗体価は(±)であったが、サイトメガロウイルス抗原検査(C7-HRP法)は陰性であった。抗核抗体は陰性であった。アルファ・フェトプロテイン(AFP)は高値であった。腹部超音波検査では、肝臓の腫大はなく、内部エコーは均一で、脈管描出良好で肝内胆管の拡張はなかった。胆嚢は小さく、壁の全周性の肥厚を認めた。Tc-99m肝・胆道系シンチグラフィでは、肝外胆管へのRIの描出ははっきりせず、消化管へのはっきりとしたRI流出はみられなかった。

臨床経過: 直接型優位高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇、凝固異常の原因として、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎を鑑別にあげたが、各ウイルス抗体価の上昇、抗核抗体の上昇がなかったことから否定的と考えた。サイトメガロウイルス感染に関しては同ウイルスIgM抗体価は(±)であったが、サイトメガロウイルス抗原検査が陰性であったため、サイトメガロウイルス肝炎についても否定的

Table 1. Blood and urine test results on admission.

Complete blood count		Blood chemistry		Amino acid analysis (normal range)	
WBC	13,490 / μ L	TP	4.7 g/dL	Citrulline (17.1-42.6)	446.6 nmol/L
Hb	11.4 g/dL	Alb	3.3 g/dL	Tyrosine (40.4-90.3)	308.5 nmol/L
Plt	71.7×10^4 / μ L	AST	186 U/L	Phenylalanine (42.6-75.7)	77.6 nmol/L
		ALT	75 U/L	Threonine (66.5-188.9)	724.7 nmol/L
Blood gas analysis		LD	455 U/L	Lysine (108.7-242.2)	342.9 nmol/L
pH	7.337	ALP	2,865 U/L	Arginine (53.6-133.6)	341 nmol/L
pCO ₂	37.8 mmHg	γ -GTP	278 U/L	Glutamine (422.1-703.8)	177.1 nmol/L
HCO ₃	19.8 mEq/L	Ch-E	178 U/L	Methionine (18.9-40.5)	149.9 nmol/L
BE	-6 mEq/L	T-Bil	6.2 mg/dL		
Anion gap	6.2 mEq/L	D-Bil	3.1 mg/dL	Tandem mass spectrometry	
		BS	112 mg/dL	Citrulline	301.5 μ mol/L
Coagulation study		CRP	0.16 mg/dL		
PT-INR	1.37	Renal function	normal	Urinary metabolomic analysis	galactose \uparrow
APTT	48.5 sec				citrulline \uparrow
AT-III	38 %	Electrolytes	normal		threonine/serine \uparrow
D-dimer	< 0.5 μ g/mL				
Fibrinogen	83 mg/dL	25-OH VitD (RIA)	6 ng/dL		
		VitA	24 IU/dL		
Urinalysis		NH ₃	95 μ g/dL		
Pro	negative	Hyaluronic acid	122 ng/mL		
OB	negative /HF	AFP	> 2,000 ng/mL		
RBC	5-9				

Blood and urine tests performed at the time of admission revealed hyperbilirubinemia with direct bilirubin dominance, elevated transaminase, and coagulopathy. Amino acid profiles revealed the elevation of the levels of multiple amino acids, including citrulline, suggesting citrine deficiency. AFP, α -fetoprotein.

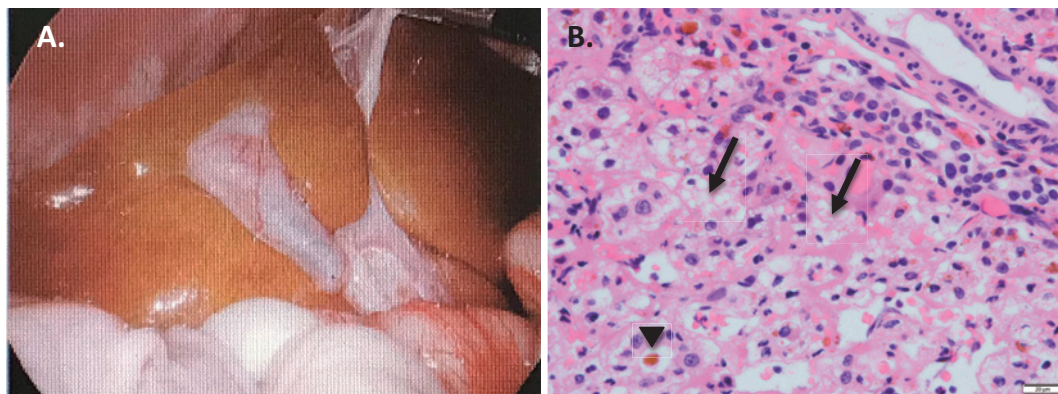


Figure 1.

- A.** Laparoscopic findings revealed no atrophy or cirrhosis of the liver. The color of the liver was more yellow than usual.
- B.** Histological findings of the liver showed cholestasis in the bile duct (Arrowhead). Droplet-like vacuoles were found in hepatocytes, suggesting fat deposition (Arrows). There were no prominent findings of inflammation or fibrosis (hematoxylin and eosin stain, scale bar: 20 μ m).

と考えた。その他 Aragille 症候群などの肝内疾患や、アシデミアを呈するシトリン欠損症やチロシン欠損などの代謝性疾患を鑑別に挙げ精査を進めた。また、早急に治療介入が必要となる胆道閉鎖症を鑑別するため、入院 4 日目に胆道シンチグラフィを

施行した。胆道シンチグラフィでは肝臓、胆嚢の描出はあったものの、RI 投与後 24 時間まで十二指腸の描出が得られなかった。胆道閉鎖症を否定できない所見であったため、入院 7 日目に腹腔鏡下術中胆道造影検査・肝生検を施行した。腹腔鏡観察下で

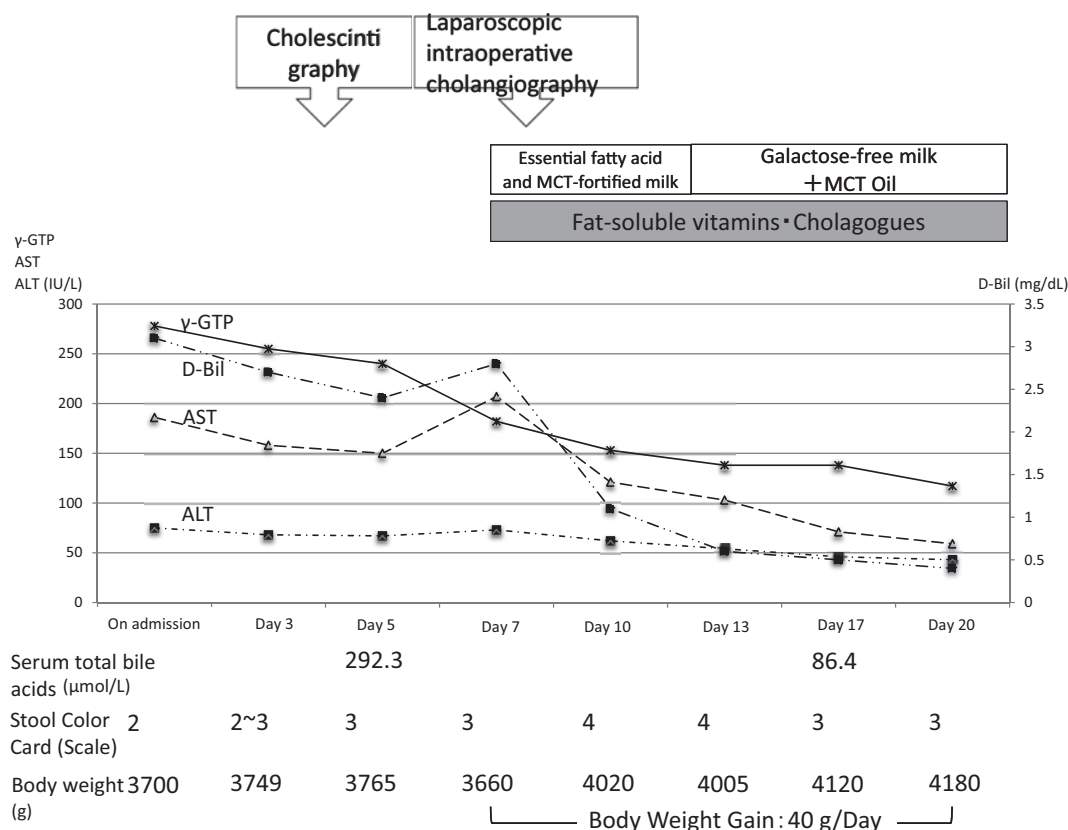


Figure 2. Clinical manifestation of the case.

Biliary atresia was negative on intraoperative cholangiography performed on the 7th day of hospitalization, and citrine deficiency was diagnosed based on plasma amino acid analysis performed at admission. Because galactosemia was also observed, galactose-free milk was started, and medium-chain triglyceride (MCT) oil, fat-soluble vitamins, and biliary drugs were administered. Laboratory findings improved after treatment initiation. Weight gain was also good, and the patient was discharged on the 22nd day of hospitalization.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; D-Bil, direct bilirubin; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase.

は、肝臓の色調は通常よりも黄色調であったが、萎縮や硬化はなく (Figure 1A), 術中胆道造影検査では胆道の描出があり, 胆道閉鎖症は否定的と考えた。また術中胆道造影検査時に施行した腹腔鏡下肝生検で脂肪肝の所見 (Figure 1B) を認めたが, 小葉構造は保たれ, 門脈域の線維性増大や増生胆管などの胆道閉鎖症に認める病理所見はなかった。便の脂肪染色については検査体制が整っていなかったため施行できず, 以降の胆汁うっ滞の経過観察は, 便色カードで観察したところ, 入院後の便色はこのカードの2~3番を示していた。その後判明した入院時の血漿アミノ酸の分析により, シトルリンを始め, チロシン, フェニルアラニン, スレオニン等複数のアミノ酸の高値を認め, 体重増加不良, 肝胆道系酵素上昇, 胆汁うっ滞, 凝固能低下, AFP高値と併せて, シトルリン欠損症の可能性が高いと考えた。治療とし

て, 人工乳を必須脂肪酸強化 MCT (中鎖脂肪酸トリグリセリド) ミルクへ変更し乳糖制限を行い, 脂溶性ビタミンを用いた栄養管理, 利胆薬の投与を行った。また, 胆道造影検査後, 哺乳間隔があいてしまったため, 血糖測定を行ったところ, 無症候の低血糖 (31 mg/dL) を認めた。低血糖予防のため, 授乳間隔が4時間以上あかないように指導した。入院11日目には血中ガラクトース高値を認め, シトルリン欠損症に伴う高ガラクトース血症であると考え, 必須脂肪酸強化 MCT ミルクからガラクトース除去ミルクに MCT オイルを添付したもへ変更した。治療開始3日目には肝胆道系酵素高値, 凝固異常, 低蛋白血症, 血中ビリルビン, 総胆汁酸値の改善を認め, 便色も便色カードで4番程度に改善した。その後も血液検査は経時的に改善し, また, 治療開始後から退院時までに, 1日あたり約40gと体重増加も良好であ

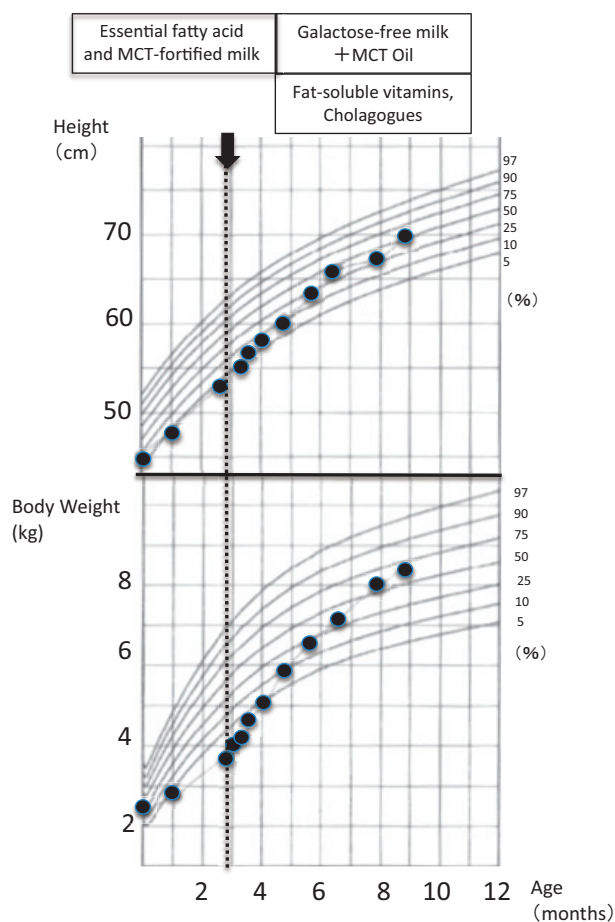


Figure 3. Growth curve of the case. Development was good even after discharge, and both height and weight were age appropriate. MCT, medium-chain triglyceride.

り、入院 22 日目に退院とした (Figure 2)。退院後も体重増加は良好で、発達も 6 か月時点で月齢相当に推移している (Figure 3)。血液検査でも肝胆道系酵素、血漿アミノ酸分析とも改善傾向を認めた。退院後に、次子の同疾患のリスクなどを含めた遺伝学的カウンセリングを行った上で本児の確定診断のためシトルリン欠損症の責任遺伝子である *SLC25A13* 遺伝子検査を施行し、既知の変異を含む NM_014251.3 (*SLC25A13*): c.852_855del [p.(Met285Profs*2)] & c.1799dup [p.(Tyr600*)] の複合ヘテロ変異を認めた⁵⁾。ちなみに、c.852_855del, c.1799dupA は dbSNP に各々 rs80338720, rs80338726 として登録があり、ClinVar に pathogenic として評価されている。

考 察

シトルリンは成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) の原因遺伝子として発見された新規遺伝子 *SLC25A13* の産物である³⁾。シトルリンとはミトコンドリア膜輸送体タンパク質の一員で、ミトコンドリア

内膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体である。シトルリンの機能喪失により、細胞質内に NADH 還元相当が過剰蓄積することで、細胞質でのアスパラギン酸合成を低下させる。その結果、尿素異常を呈し、シトルリン血症と高アンモニアを生じる。主に肝臓での尿素、タンパク質、核酸合成、糖新生、好氣的解糖、エネルギー産生などの障害により、シトルリン欠損患者では多彩な症状を呈するものと推測されている^{6)~8)}。

本症の原因遺伝子は *SLC25A13* であり、本邦では高頻度変異 11 個で変異頻度の 95% を占める⁹⁾¹⁰⁾。本児に認めた遺伝子変化は高頻度変異に含まれない変異であり、同一の複合変異の報告はない。c.852_855del は、本邦に高頻度で認める c.851_854del に隣接した欠失であるが、非常に低頻度な変化として報告されている⁵⁾。本疾患において、臨床症状と遺伝子変化の相関は十分解明されておらず、その他の修飾因子の臨床症状への関与が考えられている⁹⁾。

本症には発症時期で分類される二つの表現型があり、新生児から乳児期に発症する新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD) と、思春期以降に発症し、意識障害、高アンモニア血症、脂肪肝などの臨床像を示す成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) に大別される²⁾¹¹⁾。どちらのタイプでも早期の治療介入や指導により、発達の遅れや重篤化を予防することが可能な代謝性疾患であるため、早期に診断をつけることは重要である¹²⁾。NICCD の多くは 1 歳までに自然軽快するが、極まれに急性肝不全で肝移植の報告もある。また、NICCD 期を脱すると見かけ上健康に見える適応期・代償期を迎える。但し、この時期でも、慢性肝障害、肝腫大、体重増加不良、低身長、低血糖、脂質異常症などを subclinical に示すことがあり、注意すべきとされている¹³⁾。本症の約 5% は思春期以降に CTLN2 に移行し、高アンモニア脳症による異常行動、見当識障害、意識障害、けいれんなどを生じることが知られているため、シトルリン欠損症の診断を明確にした上で、生涯にわたる注意深いフォローアップが必要である¹⁴⁾。

NICCD は NBS 陽性を契機に生後 1 か月以内に精密検査を受診し肝障害が明らかになるものと、同検査は正常で遷延性黄疸、体重増加不良などを契機に生後 1 か月以降に受診するものに大別される¹⁵⁾。同検査陽性群ではその臨床的な症状・検査データが揃えば、NICCD を疑うことは比較的容易であるが、異常がみられなかった群では陽性群に比して受診期

Table 2. Main pathological conditions that cause poor weight gain in infants¹⁹⁾.

Insufficient energy intake	<ul style="list-style-type: none"> Insufficient energy supply Deficiency of milk or breast milk, improperly prepared formula, child-rearing anxiety and mental disorder of mothers, maternal deprivation syndrome, battered child syndrome, excessive dietary restrictions for allergies
	<ul style="list-style-type: none"> Oral intake difficulty Cleft lip and palate, macroglossia, micrognathism, laryngomalacia, bronchial asthma, congenital heart disease, gastrointestinal disease (gastritis/peptic ulcer), severe infection, cerebral palsy, chromosomal abnormality
Loss of energy intake	<ul style="list-style-type: none"> Vomiting Gastroenteritis, gastroesophageal reflux disease, pyloric stenosis, Hirschsprung disease, esophageal hiatal hernia, adrenal disease
	<ul style="list-style-type: none"> Diarrhea Gastroenteritis, refractory diarrhea, food allergies, lactose intolerance, protein-leaking gastroenteropathy, short bowel syndrome, inflammatory bowel disease, pancreatic disease, biliary atresia
	<ul style="list-style-type: none"> Kidney disease Chronic renal failure, renal tubular acidosis, batter syndrome, diabetes insipidus
Hypermetabolism	Malignant tumor, chronic infections (tuberculosis, HIV, parasites, etc.), hypoxemia (congenital heart disease, chronic lung disease, severe bronchial asthma, etc.), hyperthyroidism, pheochromocytoma, drugs
Insufficient nutrition	Endocrine disorders (type 1 diabetes, hypopituitarism, adrenocortical dysfunction), chronic liver disease (hepatitis, cholestasis syndrome), inborn errors of metabolism, chromosomal abnormality

Citrine deficiency, which is an inborn error of metabolism, is an important cause of failure to thrive.

間が数週～数か月遅く、NICCD の診断に至るまで時間がかかる傾向がある¹⁶⁾。シトリン欠損症は本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 人程度と計算されるものの、NBS による NICCD の発見率は 1/80,000 人であり、予想される頻度の 1/4 程度である。本疾患児 75 例の検討では、30 例で NBS 陽性、45 例で同検査に異常がみられなかった。これら 45 例中、39 例で黄疸・灰白色便、11 例で発育不良、2 例でプロトロンビン時間の延長、2 例で肝腫大、その他、それぞれ 1 例で皮下出血、溶血性貧血、腹水、低血糖性けいれん、水様性下痢、傾眠を主訴に受診した¹⁷⁾。また、本邦で 2012～2016 年の 4 年間で診断された NBS で異常がみられなかったシトリン欠損症の検討では、黄疸が最も多く、次いで体重増加不良、灰白色便が主な診断の契機となっていることが報告されている。その中でも体重増加不良単独が診断の契機になった症例は稀であった⁸⁾。黄疸、灰白色便を主訴に受診する症例が多いことからわかる通り、NBS で異常のなかった児は、生後 1～4 か月に閉塞性黄疸があり、胆道閉鎖や新生児肝炎が疑われての受診が契機となることが多いことが特徴である¹¹⁾。胆道閉鎖の術後 20 年生存率は手術時の日齢と負の相関があるとされているため、速やかに除外しなければならない疾患の一つである。自験例では、高ビリルビン血症があり、早急に鑑別を行うべき疾患として胆道閉鎖症を挙げ精査を行っ

た。入院時にアミノ酸分析を提出しているが、結果の返却までの間に RI シンチグラフィー胆道閉鎖症を否定できない所見が得られた。入院時の月齢が 2 か月 23 日であることを考慮し、早急に胆道閉鎖症を否定する必要があると考え、腹腔鏡下術中胆道造影検査・肝生検を施行した。腹腔鏡検査後すぐにアミノ酸分析の結果が判明し、シトリン欠損症の生化学的診断に至った。RI シンチグラフィーの感度は 80～100%、特異度は 35～87.5% であり、胆汁うっ滞が強いつ症例では、胆道閉鎖の有無に関わらず胆汁排泄を認めないことも多いとされている¹⁸⁾。自験例では、高度な胆汁うっ滞のため RI シンチグラフィーで十二指腸に RI 排泄がみられなかったものと考察した。また、体重増加不良の原因としても、先天代謝異常症は見逃してはいけない疾患のひとつである (Table 2)¹⁹⁾。今回の症例は、NBS は正常であり、生後 1 か月健診では受診に至るまでの体重増加不良はなく、また受診時まで便色の変化には気付かれなかったが、2 か月時の保育園入園前健診で体重不良を認め、血液検査より診断に至った。NICCD は黄疸や灰白色便が受診の契機となることが多いことは上述の通りであるが、今回の症例のように、黄疸や便色の変化には気付かれず体重増加不良が主訴となる場合があることを念頭に置かなければならない。また、NICCD に関しては生後半年以前に診断される症例が大半であることを考えると、NBS 異常のなかつ

た児に対しては、生後1か月、3~4か月健診以外にも、保育園入園前健診などにおける体重増加不良や黄疸、便色などの評価を行う機会が、本症の早期診断に重要であると考えられる。また、上述した通りシトリンはミトコンドリア内膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体であり、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを構成する。このシャトルは肝臓における解糖系に不可欠であるため、シトリン欠損では解糖系がうまく働かず、低血糖を呈しやすい。シトリン欠損症を疑った場合には低血糖に注意して観察を行うこと、また授乳間隔があかないよう指導することが重要である。

結 語

今回、黄疸や便色の変化には気付かれなかったものの、保育園入園前健診で体重増加不良を指摘され、血液検査を契機に診断に至ったシトリン欠損症の1例を経験した。

NBS陰性のシトリン欠損症では、乳児期早期の遷延性黄疸、灰白色便以外に体重増加不良が主訴となることがあり、本症も念頭に精査を行う必要があると考えられた。また、3~4か月健診以外の機会受診での体重増加や便色の変化の確認も、本症の早期診断の契機になる可能性があり、受診の窓口となる一般小児科医への啓蒙も重要である。

謝 辞

肝病理所見に関してご教示いただきました東京女子医科大学 病理診断科 長嶋洋治教授、山本智子准教授、増井憲太講師に深謝いたします。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 岡野善行, 徳原大介, 玉森晶子ほか: シトリン欠損症の臨床症状の変遷と診断法の開発. 日小児栄消肝会誌 **22**: 1-7, 2008
- 2) 森田理沙, 西村 裕, 隅 誠司ほか: 初回新生児マススクリーニング検査で正常所見であったシトリン欠損症の1例. 小児臨 **70**: 1573-1579, 2017
- 3) 大浦敏博: シトリン欠損症. A アミノ酸代謝異常症. 第3章タンデムマスで見つかる疾患. 「タンデムマス・スクリーニングガイドブック」, 初版(山口清次編), pp82-85, 診断と治療社, 東京 (2013)
- 4) 松井 陽: 胆道閉鎖症早期発見のための便色カー

ド活用マニュアル. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (2011). https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kodomo/kodomo_kosodate/boshi-hoken/dl/kenkou-04-06.pdf (Accessed February 10, 2021)

- 5) Zhang L, Li Y, Shi W et al: Identification of a novel splicing mutation in the SLC25A13 gene from a patient with NICCD: a case report. BMC Pediatr **19**: 348, 2019
- 6) 岡野善行: 知っておきたい遺伝性疾患 シトリン欠損症. 小児内科 **48**: 907-910, 2016
- 7) 大浦敏博: シトリン欠損症研究の進歩—発症予防・治療法の開発に向けて. 日小児会誌 **113**: 1649-1653, 2009
- 8) 田川晃司, 松井克之, 中辻恵理ほか: 母乳性黄疸と診断されていた肝不全を呈したシトリン欠損症の1例. 小児臨 **71**: 484-490, 2018
- 9) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M et al: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposon insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. J Hum Genet **53**: 534-545, 2008
- 10) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O et al: Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol Genet Metab **105**: 553-558, 2012
- 11) 田澤雄作: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞. X. ビリルビン・胆汁酸代謝異常. 「先天代謝異常症候群」(第2版), 下, pp364-368, 日本臨社, 東京 (2012)
- 12) 武 義基, 志村 優, 加納加奈子ほか: 閉塞性黄疸を契機に診断に至ったシトリン値正常なシトリン欠損症の姉妹例. 東医大誌 **77**: 233-239, 2019
- 13) Saheki T, Song YZ, Adam MP et al: Citrin Deficiency. In GeneReviews®, University of Washington, Seattle (2005). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 14) シトリン欠損症. 「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」, 初版, pp57-66, 診断と治療社, 東京 (2019)
- 15) 大浦敏博, 坂本 修, 岡野善行: シトリン欠損症. 小児科診療 **79**: 805-811, 2016
- 16) 大浦敏博: シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD). 周産期医学 **49**: 222-226, 2019
- 17) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y et al: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inher Metab Dis **30**: 139-144, 2007
- 18) 第3章 診断. 「胆道閉鎖症診療ガイドライン2019」, pp40-42, へるす出版, 東京 (2018)
- 19) 宮田市郎: 体重増加不良, やせ. 症候からみる臨床検査の進めかた. 小児科診療 **83**(増刊): 2-8, 2020