

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください—

適正使用のお願い

頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤
眼圧降下剤

グリセリン・果糖配合点滴静注「HK」

—成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者さんへの
グリセリン・果糖配合点滴静注「HK」投与について—

 光製薬株式会社

成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）の患者さんに対して、脳浮腫治療のために濃グリセリン果糖製剤を投与して病態が悪化し死亡したとの報告があり、2004年7月に本疾患を禁忌とする添付文書改訂を行い、注意喚起を行ってまいりました。

しかしながら、添付文書改訂以降にも成人発症Ⅱ型シトルリン血症患者の脳浮腫治療に濃グリセリン果糖製剤を投与し、病態が悪化し死亡された症例が報告されていることから、本症例の概要をご案内させていただくとともに、あらためて本剤の適正使用をお願い申し上げます。

本剤の使用にあたっては、成人発症Ⅱ型シトルリン血症（シトルリン欠損症*）の合併の有無をご確認下さい。特に、以下の事項にご留意頂きますようお願い申し上げます。

* 3頁「成人発症Ⅱ型シトルリン血症とは」を参照

- 高アンモニア血症を呈する意識障害患者が緊急搬送された際は、成人発症Ⅱ型シトルリン血症（シトルリン欠損症）の合併の有無を、可能な限り患者さん及びそのご家族に確認をお願い致します。
- **原因不明の高アンモニア血症**を伴う脳浮腫を治療される際は、成人発症Ⅱ型シトルリン血症を考慮してグリセリン・果糖配合点滴静注「HK」投与の可否を判断して下さい。

成人発症Ⅱ型シトルリン血症（シトルリン欠損症）では、一般的な高アンモニア血症の対症療法（低蛋白食、高カロリー輸液、濃グリセリン果糖製剤など高濃度の糖質の大量投与）により、細胞質 NADH の上昇を招き、症状の悪化を引き起こし、予後不良を招くといわれています。¹⁾

成人発症Ⅱ型シトルリン血症（シトルリン欠損症）の主な特徴¹⁾

- 成人（11～79歳：主に20～40歳代の男性）
- やせ型
- 意識障害、失見当識、異常行動、痙攣、てんかん様発作など多彩な精神神経症状
- 特異な食嗜好（米飯、ジュース、甘いものなど糖質類を嫌い、ピーナツ、大豆、卵、乳製品、魚肉類などたんぱく質や脂質を多く含む食品を好む。アルコールを飲めない症例がほとんど）
- ほとんどの患者で脂肪肝が見られる
- 夕方から夜間に顕著となる高アンモニア血症
- シトルリン、アルギニン高値
- 肝障害マーカーはほぼ正常あるいは軽度上昇
- 血清 PSTI 上昇
等

引用文献 1) 小林圭子 et al. 生化学 76(12) : 1543-1559, 2004

成人発症Ⅱ型シトルリン血症：症例報告

濃グリセリン果糖製剤販売開始（1979年5月）以降、2014年9月までに成人発症Ⅱ型シトルリン血症患者への濃グリセリン果糖製剤投与例は8例でした。

なお、8例のうち、2004年7月の添付文書改訂以降に発現が認められた症例は、下記症例を含め4例であるが、そのうち3例は詳細情報が不足しており、残る1例について詳細を以下に示しました。

症 例	45歳、女性
主 訴	意識障害
既 往 歴	新生児・乳児期に、一過性の遷延性黄疸出現
生 活 歴	1歳以降、糖質・炭水化物を嫌う食癖が目立ち、豆類・乳製品・魚肉類等、蛋白質や脂質を多く含む食品を好むようになった。

症例経過	
現 病 歴	2002年、一過性の意識障害、2007年、痙攣発作、2011年、手指振戦・幻覚・深夜の異常行動が出現し、近医精神科受診。統合失調症と診断され、抗精神病薬の投与を受けたが、症状の改善を認めず。2012年11月、意識障害を主訴に当院内科初診。
診 療 経 過	初診時、意識混濁に、羽ばたき振戦・高アンモニア血症（ $470\mu\text{g}/\text{dl}$ ）を合併していた。家族歴・特異な食嗜好に加え、アルギニン製剤が奏功したことより、成人発症Ⅱ型シトルリン血症を疑い、血漿アミノ酸分析、原因遺伝子の変異解析を経て確定診断に至った。診断確定後、L-アルギニン製剤内服にて、病態はコントロールされていたが、2012年12月、忘年会での糖質過剰摂取・飲酒を契機に昏睡状態に陥り、近くの病院に救急搬送。糖質を中心とした高カロリー輸液・濃グリセリン果糖製剤投与で病態は悪化し、搬送9日目に永眠された。

考 察	成人発症Ⅱ型シトルリン血症に対する糖質の過剰摂取・濃グリセリン果糖製剤投与は、細胞質のNADHを上昇させ、早期死亡に至る。臨床現場の医師に警鐘を鳴らす症例と考え報告する。
-----	---

出典：河島 久人他「成人発症Ⅱ型シトルリン血症の1例」第202回日本内科学会近畿地方会

成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (adult-onset type II citrullinemia、以下 CTLN2) とは；

CTLN2 は、ミトコンドリア内膜のアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体 (aspartate/glutamate carrier : AGC) であるシトルリンの遺伝子変異に起因し、常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとるシトルリン欠損症である。

シトルリンの機能

シトルリンは、ミトコンドリアで生成する Asp を細胞質に供給するとともに MA シャトルを構成して細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送する役割を担う。

⇒シトルリンの機能喪失は、尿素・蛋白・核酸合成・好氣的解糖・乳酸からの糖新生、さらには脂質代謝、エネルギー代謝に障害を与える。
(小林圭子他, 小児科診療 69 巻 11 号 : 1627-32, 2006)

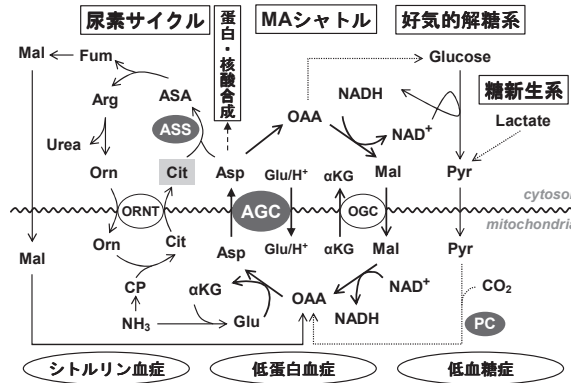


図1 尿素サイクルと citrin (肝型 AGC) の役割

Cit: citrulline, AGC: aspartate (Asp) glutamate (Glu) carrier, MA shuttle: malate (Mal) Asp shuttle, OAA: oxaloacetate, αKG: α-ketoglutarate, OGC: oxoglutarate carrier, CP: carbamoyl phosphate, ORNT: ornithine (Orn) transporter, ASA: argininosuccinate, Fum: fumarate, PC: pyruvate (Pyr) carboxylase.

出典：小林圭子, 池田さやか, 佐伯武頼 肝胆膵 55(2) : 213-222, 2007

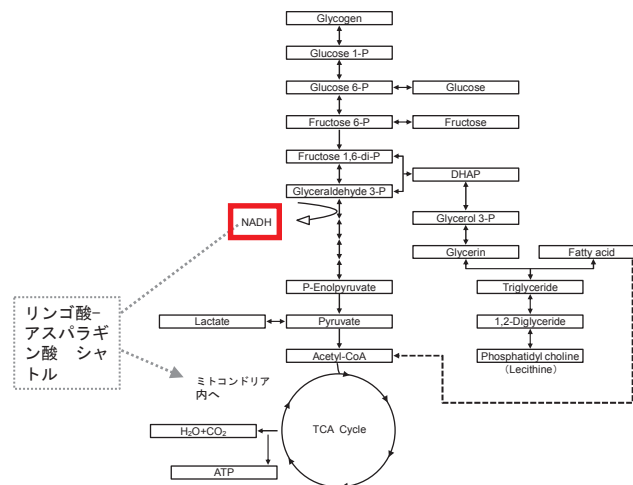
シトルリン欠損症の病態像

新生児期 (0 ~ 1 歳)	適応・代償期	成人期 (10 ~ 80 歳)
NICCD (新生児肝内胆汁うっ滞症)	見かけ上健康	CTLN2
遷延性黄疸、肝内胆汁うっ滞、多種アミノ酸血症 (Cit、Thr、Met、Tyr 等)、NBS 陽性 (40% の症例)、ガラクトース血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能低下、AFP 高値、脂肪肝、体重増加不良、肝移植	幼小児より特異な食嗜好 #糖質を嫌う #蛋白・脂質を好む 無症状 (?) 食欲不振、視力障害、てんかん様発作、疲労、全身倦怠感、肝機能障害、低血糖、胃腸の不快感、腹痛、膵炎、高脂血症、肝癌	意識障害、異常行動、高アンモニア血症、シトルリン血症、血漿アルギニン上昇、Thr/Ser 比高値、肝特異的 ASS 低下、血清 PSTI 上昇、肝癌、膵炎、高脂血症、脂肪肝、予後不良、肝移植

出典：小林圭子, 佐伯武頼 小児科 49(2), p203-211, 2008 より一部改変

CTLN2 の患者さんにグリセリン・果糖配合点滴静注「HK」を投与すると、何故いけないのか？

CTLN2 では、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル (解糖系で生じた NADH を細胞内からミトコンドリアに輸送する仕組み) の破綻により過剰の NADH が細胞質に蓄積し易い状態にある。一方、グリセリン・果糖配合点滴静注「HK」の主成分であるグリセリンは、グリセロール 3 リン酸となった後、ジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) から解糖系に入って代謝されるため、グリセリン・果糖配合点滴静注「HK」の投与により、さらに細胞質内の NADH が蓄積し、代謝 (解糖、糖新生、尿素合成等) 障害を引き起こし、病態を悪化させるのではないかと推察される。



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 先天性のグリセリン、果糖代謝異常症の患者〔重篤な低血糖症が発現することがある。〕[8.1 参照]
 2.2 成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者 [8.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 新生児等の脳浮腫、原因不明の意識障害に対し、本剤を投与する際には、血糖値、血中乳酸値を測定し、糖新生系の異常、特にフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症の可能性が疑われる場合には投与しないこと。さらに、本剤投与中、投与後においては、血糖低下傾向がないこと、及び意識障害に代表される神経症状、脳浮腫の悪化が生じないことを確認し、悪化がみられた場合は、このような患者への本剤の投与は中止すること。FBPase 欠損症の新生児、乳児、幼児に対して、脳浮腫あるいは代謝不全から誘発される脳浮腫予防のために本剤を投与して神経障害（痙攣、頻呼吸、嗜眠等）があらわれ、死亡したとの報告がある。[2.1 参照]
- 8.2 成人発症Ⅱ型シトルリン血症（血中シトルリンが増加する疾病で、繰り返す高アンモニア血症による異常行動、意識障害等の特徴とする）が疑われた場合には、本剤を投与しないこと。成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者に対して、脳浮腫治療のために本剤を投与して病態が悪化し、死亡したとの報告がある。[2.2 参照]
- 8.3 急性の硬膜下・硬膜外血腫が疑われる患者には、出血源を処理し、再出血のおそれのないことを確認してから本剤を投与すること。血腫の存在を確認することなく本剤を投与すると、頭蓋内圧の下降により一時止血していたものが再び出血することがある。
- 8.4 本剤には塩化ナトリウムが含まれているので、食塩摂取制限の必要な患者に投与する場合には注意すること。[3.1 参照]
- 8.5 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので注意すること。
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心臓、循環器系機能障害のある患者
循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.2 尿崩症の患者
本症には適切な水分、電解質管理が必要であり、本剤の投与により電解質等に影響を与え、症状が悪化するおそれがある。[3.1 参照]
- 9.1.3 糖尿病の患者
非ケトン性高浸透圧性昏睡があらわれることがある。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎障害のある患者
水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。[3.1 参照]
- 9.8 高齢者
本剤投与に際しては水・電解質異常に留意し、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 アシドーシス（頻度不明）**

乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には炭酸水素ナトリウム注射液等を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
泌尿器	尿潜血反応陽性	血色素尿、血尿、尿意
消化器	悪心	嘔吐
代謝異常		低カリウム血症、高ナトリウム血症、非ケトン性高浸透圧性高血糖
その他	倦怠感	頭痛、口渇、腕痛、血圧上昇

14. 適用上の注意**14.1 全般的な注意**

- 14.1.1 眼科手術中に尿意を催すことがあるので、術前に排尿しておくことが望ましい。
- 14.1.2 使用時には、感染に対する配慮をすること。
- 14.1.3 注射針や輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（凹部）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。
- 14.1.4 寒冷期には体温程度に温めて使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意**〈製剤共通〉**

- 14.2.1 原則として、連結管を用いたタンデム方式による投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。
- 14.2.2 容器の目盛りは目安として使用すること。
- 14.2.3 残液は使用しないこと。
- 〈500mL プラスチックボトル製剤〉
- 14.2.4 通気針は不要であるが、薬液量が少なくなると排出速度が低下してくるので、滴下速度に十分注意すること。