

グリポーゼ[®] 注

適正使用のお願い

—成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者さんへの
グリポーゼ注投与について—

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本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・果糖注を投与し、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濃グリセリン・果糖注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・果糖注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

成人発症Ⅱ型シトルリン血症：症例報告

先発品の販売開始（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先発品の投与例は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 μ g/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・果糖注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・果糖注投与は、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。
-----	---

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)

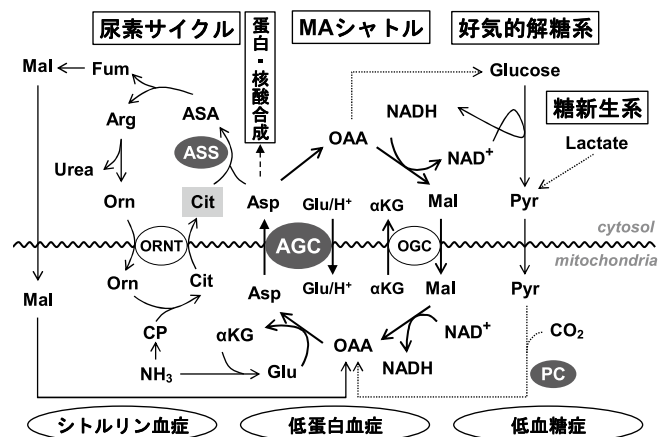


図 1 尿素サイクルと citrin (肝型 AGC) の役割

Cit : citrulline, AGC : aspartate (Asp) glutamate (Glu) carrier, MA shuttle: malate (Mal) Asp shuttle, OAA : oxaloacetate, α KG : 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

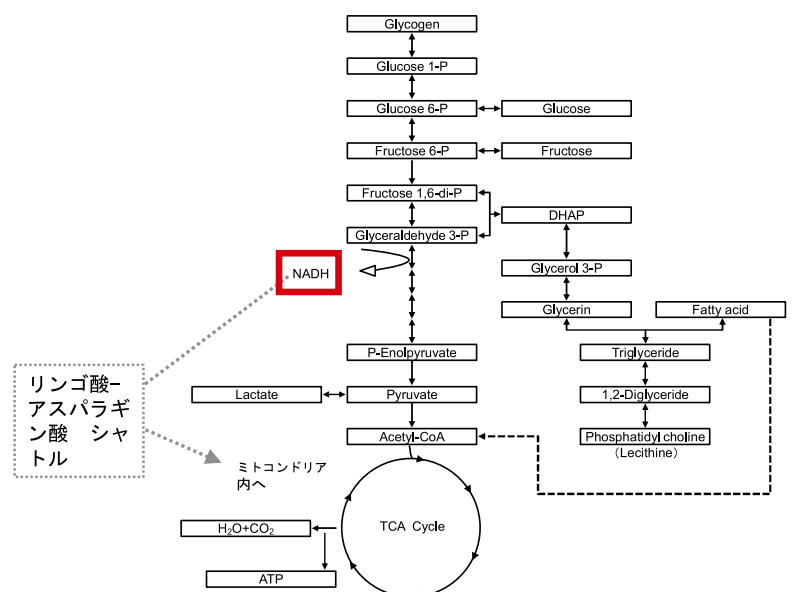
シトルリン欠損症の病態像

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、脾炎、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、脾炎、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 の患者さんに濃グリセリン・果糖注を投与すると、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、濃グリセリン・果糖注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、ジヒドロシキアセトンリン酸 (DHAP) から解糖系に入って代謝されるため、濃グリセリン・果糖注の投与により、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。



グリポーゼ®注

DRUG INFORMATION

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

薬 剤 名	和 名	グリポーゼ®注	製造販売会社名	扶桑薬品工業株式会社
	洋 名	Glypose Injection	承認番号 承認年月	20900AMZ00480：1997年6月
一 般 名		_____	薬 価 収 載	200mL、300mL：1998年7月 ※※500mL：2011年11月
規制区分		処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）	販 売 開 始	200mL：1998年7月 300mL：1998年9月 ※※500mL：2011年12月
日本標準商品分類番号		8 7 3 9 9 9、8 7 1 3 1 9		

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（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。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
（2）成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）

組成・性状	※※1. 組成 グリポーゼ注は1ポリアル（プラスチックボトル）中次の成分・分量を含む無色澄明の水性注射液である。			2. 製剤の性状 グリポーゼ注はポリアル（ポリエチレン製容器）入りの無色澄明の水性注射液で，甘く弱い塩味がある。 pH：3.0～6.0 浸透圧比：6.5～7.5										
			200mL	300mL	500mL									
	濃グリセリン		20g	30g	50g									
	果糖		10g	15g	25g									
	添加物	塩化ナトリウム注①	1.8g	2.7g	4.5g									
		pH調節剤												
注① 塩化ナトリウム0.9%w/vを含有する。「使用上の注意」の項参照。														
効能・効果	◇ 頭蓋内圧亢進，頭蓋内浮腫の治療 ◇ 頭蓋内圧亢進，頭蓋内浮腫の改善による下記疾患に伴う意識障害，神経障害，自覚症状の改善 ・脳梗塞（脳血栓，脳塞栓） ・脳内出血 ・くも膜下出血 ・頭部外傷			・脳腫瘍 ・脳髄膜炎 ◇ 脳外科手術後の後療法 ◇ 脳外科手術時の脳容積縮小 ◇ 眼内圧下降を必要とする場合 ◇ 眼科手術時の眼容積縮小										
用法・用量	通常，成人1回200～500mLを1日1～2回，500mLあたり2～3時間かけて点滴静注する。 投与期間は通常1～2週とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。			脳外科手術時の脳容積縮小の目的には，1回500mLを30分かけて点滴静注する。 眼内圧下降及び眼科手術時の眼容積縮小の目的には，1回300～500mLを45～90分かけて点滴静注する。										
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心臓，循環器系機能障害のある患者〔循環血流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。〕 (2) 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) 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。〕 (4) 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。〕 2. 重要な基本的注意 (1) フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ（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。 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。 (2) 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。 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。 (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）。 (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。 (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。 3. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 アシドーシス：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。 (2) その他の副作用 副作用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。													
	<table><tr><td></td><td>頻 度 不 明</td></tr><tr><td>泌 尿 器</td><td>尿潜血反応陽性，血色素尿，血尿，尿意</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>悪心，嘔吐</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>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</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>頭痛，口渇，腕痛，血圧上昇，倦怠感</td></tr></table>						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
	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	頭痛，口渇，腕痛，血圧上昇，倦怠感													
薬効薬理	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，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。 5. 適用上の注意 投与前： 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。 2)投与に際しては，感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。 3)体温程度に温めて使用すること。 4)開封後直ちに使用し，残液は決して使用しないこと。													
	本剤は，脳圧降下作用のあるグリセリン（グリセロール）に，溶血防止作用のある果糖（フルクトース）を配合した製剤である。 本剤には脳圧降下作用及び眼圧降下作用がある。 ◇ 脳圧降下作用 頭蓋内圧に対する作用 脳圧迫による頭蓋内圧亢進イヌ及びcold injuryによる脳浮腫イヌにおいて，点滴静注後頭蓋内圧の低下が認められている。 ◇ 眼圧降下作用 ウサギを用いて点滴静注後の眼圧を測定した実験で，血圧を下降させることなく，眼圧の下降が認められている。													
取扱い上の注意	貯 法：室温保存 使用期限：容器，外箱に表示の使用期限内に使用すること 注 意： 1) 通気針は不要（混注量等により，通気針が必要な場合もある） ※2) 連結管による連続投与は行わないこと。連続投与を行う場合には，Y型タイプのセットを使用すること 3) 内容液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと 4) オーバーシール（ゴム栓部の汚染防止のためのシール）が万一はがれているときは使用しないこと 5) ゴム栓への針刺は，ゴム栓面に垂直に，ゆっくりと行うこと。斜めに刺すと，ゴム片（コア）が薬液中に混入したり，ポート部を傷つけて液漏れを起こすおそれがある 6) 容器の目盛はおよその目安として使用すること													
	※※ 包 装	200mL 20ポリアル 300mL 20ポリアル 500mL 20ポリアル	文献請求先	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門 〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706										

詳細は添付文書をご参照ください。
DN



FUSO Pharmaceutical Industries, Ltd.

※※2011年11月改訂
※2011年3月改訂