

ー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ー

## 適正使用のお願い

頭蓋内圧亢進・脳浮腫改善剤

# グリセノン注

## ～成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者さんへの グリセノン注投与について～

アイロム製薬株式会社  
神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号

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と同一成分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の改訂を行い、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本剤と同一成分製剤を投与し、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ください。特に、下記の事項にご留意いただきますようお願い申し上げます。

※3 ページ「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ノン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、グリセノン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。<sup>1)</sup>

### 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<sup>1)</sup>

- ・ 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、ピーナッツ、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：症例報告概要

本剤と同一成分製剤販売開始（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本剤と同一成分製剤投与例は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す。

年齢・性別	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受診。
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（ $470\mu\text{g/dL}$ ）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・グリセオール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・グリセオール投与は、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)

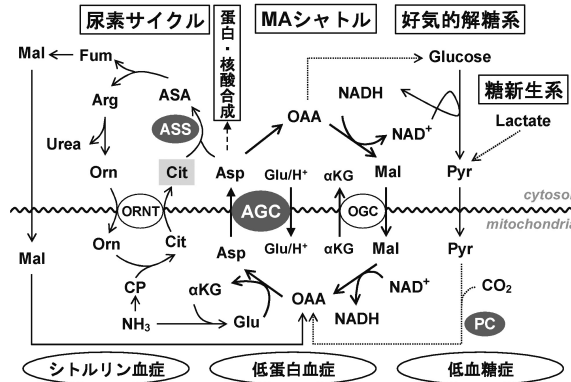


図1 尿素サイクルと citrin (肝型 AGC) の役割

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

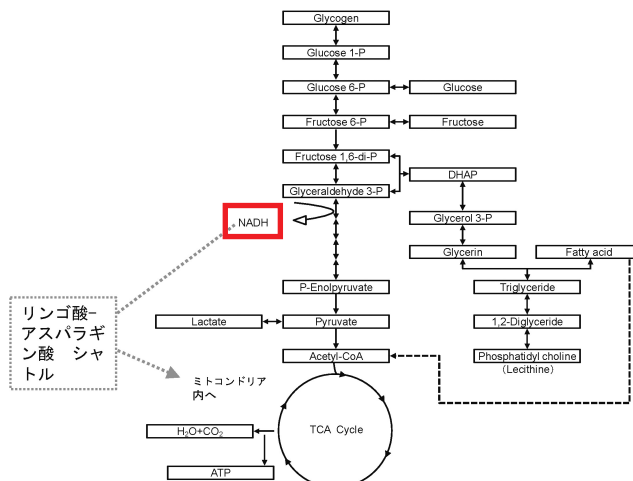
**シトルリン欠損症の病態像**

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、肺炎、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ノン注を投与すると、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、グリセノン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、グリセノン注の投与により、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。





頭蓋内圧亢進・脳浮腫改善剤

**グリセノン<sup>®</sup>注**

2007年10月改訂(第8版)

製品名	和名	グリセノン <sup>®</sup> 注	日本標準商品分類番号	872190	承認番号	袋	瓶
	洋名	GLYCENON INJ.				16300AMZ01162	
製造販売	アイロム製薬株式会社	剤形	注射剤	薬価収載	1996年 7月	1990年 7月	
規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>	貯法	室温保存	販売開始	1996年 7月	1990年 7月	
使用期限	ラベル及び外箱に表示			効能追加	1992年 2月		

**1. 組成**  
本剤は1袋(200mL、300mL)、1瓶(500mL)中に下記成分を含む。

容 量		200mL	300mL	500mL
有効成分	濃グリセリン	20g	30g	50g
	果糖	10g	15g	25g
添加物	塩化ナトリウム	1.8g	2.7g	4.5g

**2. 製剤の性状**  
本剤は無色澄明の水性注射液で、pH、浸透圧比、比重は次のとおりである。

pH	3.0 ~ 6.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	6.4 ~ 7.4
比重 d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	1.053

**効能又は効果**

- ・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

**用法及び用量**

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。

**禁忌を含む  
使用上の注意**

**【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)**

**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[本剤には適切な水分、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**  
本剤は副作用の内容及び頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用については同一成分薬を参考に記載した。

(1) **重大な副作用**  
**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。

(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。

	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

**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) 寒冷期には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。

**取扱い上の注意**

(1) 内容液に混濁など異常が認められた場合は使用しないこと。  
(2) 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。  
(3) 容器の目盛は目安として使用すること。  
(4) 通気針は不要である。  
(5) 連結管による混合投与の場合は、Y字型連結にして使用すること。  
(6) ゴム栓部のカバーシールが万一はがれている場合は使用しないこと。

**安定性試験**  
最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、2年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、グリセノン注は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

**包装**

200mL × 30袋 (プラスチック製バッグ入)  
300mL × 20袋 (プラスチック製バッグ入)  
500mL × 20瓶 (プラスチック製ボトル入)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売

**アイロム製薬株式会社**  
神奈川県厚木市旭町四丁目 18 番 29 号

2015年2月作成