

SLC25A13 유전자분석으로 확인된 성인형 제II형 Citrullinemia 1예

조선대학교병원 내분비대사내과, 녹십자의료재단 분자의학연구소¹

김진화 · 박거운 · 박철진 · 선길홍 · 김형호 · 김상용 · 배학연 · 조은해¹ · 양송현¹

A Case of Adult Onset Type II Citrullinemia with *SLC25A13* Gene Mutation

Jin-Hwa Kim, Keo-Woon Park, Chul-Jin Park, Gil-Hong Sun,
Hyung-Ho Kim, Sang-Yong Kim, Hak-Yoen Bae, Eun-Hae Cho¹, Song-Hyun Yang¹

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University; and
Green Cross Reference Laboratory¹

ABSTRACT

Adult onset type II citrullinemia is an autosomal recessive disorder of the amino acid metabolism caused by a deficiency of liver specific argininosuccinate synthetase activity. This disease can occur at any age in life with recurrent episodes of neurological signs and symptoms such as disorientation, abnormal behaviors (aggression, irritability and hyperactivity), seizures, coma and potential death from brain edema, which are resulted from hyperammonemia. We should consider this rare metabolic disease for the adult patient who exhibits mental change and hyperammonemia without liver or brain disease. Recently, *SLC25A13* gene, encoding the mitochondrial aspartate glutamate carrier protein named citrin, is demonstrated to be responsible for adult onset type II citrullinemia. We experienced a 39-year-old female who suffered from generalized weakness, dizziness and lethargy, and diagnosed as adult onset type II citrullinemia by highly elevated plasma citrulline and ammonia and the *SLC25A13* gene mutation. We report here on this unusual case of adult onset type II citrullinemia with a brief review of the related literature. (J Kor Endocrinol Soc 21:542-547, 2006)

Key Words: Adult onset type II citrullinemia, Hyperammonemia, *SLC25A13* gene mutation

서 론

체내의 암모니아는 요소회로라는 일련의 해독반응을 거쳐 비독성 물질인 요소로 전환되어 배설된다[1]. Citrullinemia는 요소회로 내에서 citrulline을 argininosuccinate로 전환하는 효소인 argininosuccinate synthetase (ASS)가 결핍되는 경우 그 중간대사산물인 citrulline과 암모니아가 축적되어 발생되는 질환으로 다양한 신경학적, 정신과적 증상을 나타낸다. 그 증상은 간성혼수와 매우 유사하여 흔히 오인되며 반복적

인 고암모니아혈증이 지속되는 경우 신경학적 이상의 초래로 급격한 사망에 이를 수 있으므로 적절한 진단 및 치료가 요구된다[2].

Citrullinemia는 효소이상과 병인에 따라 두 가지 형태 및 세 가지 유형으로 분류된다. ASS가 표현되는 모든 조직과 세포에서 효소활성화 이상이 발생하는 첫 번째 형태는 염색체 9q34에 위치한 ASS 유전자 이상에서 기인하며 신생아형과 영아형(제I형과 제III형)을 포함한다. 특이적으로 간 내 ASS의 활성화 이상만이 나타나는 두 번째 형태는 성인형(제II형)으로 간 ASS mRNA나 ASS 유전자의 이상은 보이지 않는다[3]. 그러나 최근 *SLC25A13* 유전자 돌연변이가 성인형 citrullinemia의 한 원인으로 제시되고 있다[4].

신생아형과 영아형 citrullinemia는 세계적으로 수십 예가

접수일자: 2006년 5월 8일

통과일자: 2006년 7월 12일

책임저자: 김상용, 조선대학교병원 내분비대사내과

보고되었고 국내에서도 수 예[5,6] 보고되었으나, 성인형 citrullinemia의 보고는 드물다. 성인형 citrullinemia는 주로 일본인에서 보고되었고 국내에서는 Park 등[7]에 의해 1예 보고되었으나, 국내 환자에서 *SLC25A13* 유전자 돌연변이가 보고된 경우는 없었다.

이에 저자들은 의식변화가 동반된 지속되는 고암모니아혈증을 주소로 내원하여 *SLC25A13* 유전자 분석에 의해 돌연변이가 확인된 성인형 제II형 citrullinemia 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○순, 39세, 여자

주 소: 전신무력감, 어지러움증, 기면상태 및 의식혼탁

현병력: 초등학교 고학년 때부터 발생한 쇠약감으로 인해 학교에 다니지 못하고 집안일을 하며 지냈으나 이에 대한 검사나 처치없이 지내오던 중 25세에 결혼을 하였고 27세 때 첫째아이, 28세 때 둘째아이를 제왕절개로 분만하였으며 이후에도 계속 몸이 쇠약하다고 느껴왔다. 내원 1년 전 신장 농양으로 입원치료 중 제I형 당뇨병을 진단받았고, 내원 6개월 이전보다 전신무력감이 악화되고 눈을 못 뜰 정도의

어지러움증이 지속되다 기면이 발생되어 본원 응급실로 내원하였다. 내원 시 시행한 검사결과 간기능검사 이상 및 고암모니아혈증 소견 보여 간성혼수를 의심하고 간에 대한 검사를 시행하였으나 간경화 등의 이상소견은 보이지 않았고 뇌에 대한 검사결과에서도 이상소견은 없었다. 이에 정확한 원인을 찾지 못하고 lactulose 투여 및 관장 등 대증적 치료 시행 후 증상 호전되어 퇴원하였다. 그러나 이후에도 전신 무력감, 어지러움증이 지속되고 기면, 의식혼탁이 재발되어 본원에 다시 입원하였고 입원 중에도 증상의 악화와 호전이 반복되며 고암모니아혈증 지속되어 내분비대사내과로 전과 되었다.

과거력: 내원 11년 전 신경섬유종증을 진단받았고 내원 1년 전 제I형 당뇨병을 진단받았다.

가족력: 환자의 아버지, 여동생, 조카, 둘째아들이 신경섬유종증을 진단받았고 환자의 언니가 8세 때, 오빠가 3세 때 갑자기 집에서 사망하였으나 원인은 미상이다(Fig. 1).

신체검사소견: 생체징후는 체온은 36.5℃, 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 63회/분, 호흡수는 18회/분이었다. 전과 시 의식상태는 명료하였고 신경학적 검사상 이상소견은 없었다. 피부소견상 신경섬유종증의 특징인 다양한 크기의 카페오레 반점이 복부 및 등에서 관찰되었고, 액와 주위에서 주근깨들

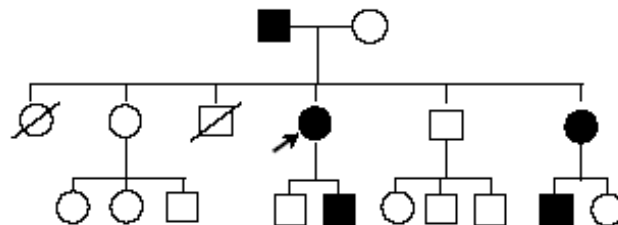


Fig. 1. Pedigree of the family with the neurofibromatosis.

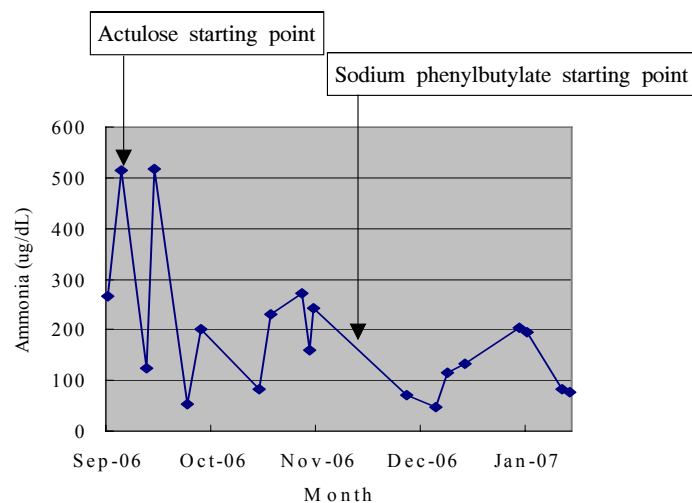


Fig. 2. Serial change of plasma ammonia level (normal values 12~60 μ g/dL).

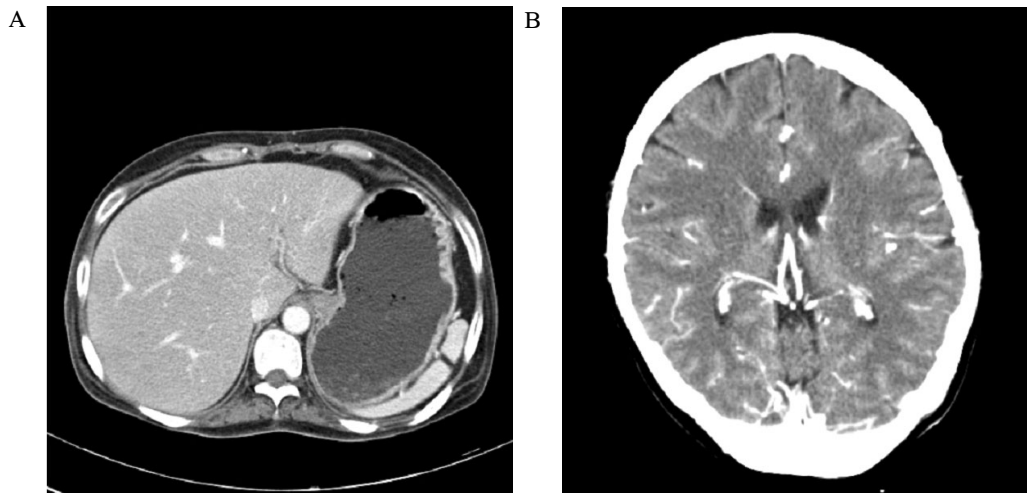


Fig. 3. Abdomen CT (A) and brain CT (B) findings of the patient were not remarkable.

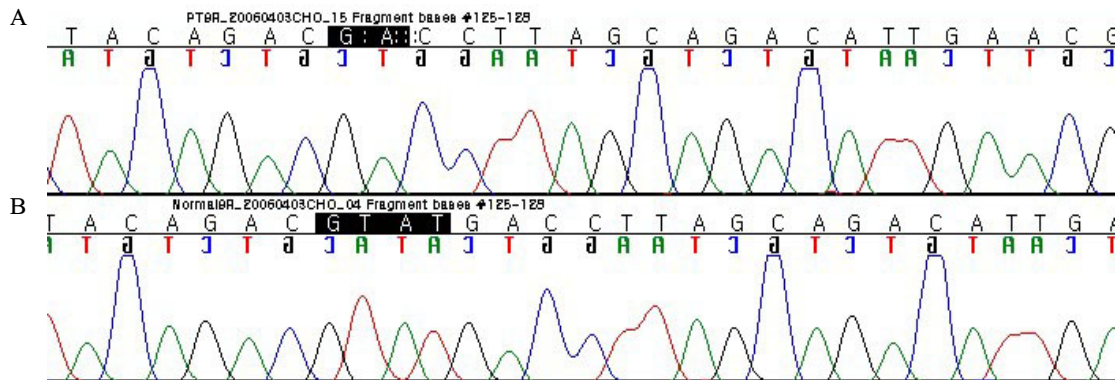


Fig. 4. DNA analysis of *SLC25A13*. A, *SLC25A13* gene of patient. B, *SLC25A13* gene of control. Compared to the control, 4 base sequences from 851 to 854 (GTAT) are seen to be homozygously deleted.

이 관찰되었다.

검사실 소견: 혈액학적 검사상 백혈구 7120/Ud, 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판 210000/Ud였고, PT/aPTT 14.6 sec/32.4 sec로 PT의 경한 연장이 보였다. 빈혈소견을 보여 시행한 검사상 만성질환에 의한 빈혈형태를 보였다. 일반화학검사는 총단백 6.71 g/dL (정상치: 6.7~8.3 g/dL)이었고 알부민 2.94 g/dL (3.8~5.3)로 감소되었고 AST 95 U/L (5~40), ALT 120 U/L (5~40), 알칼리성 포스파타제 138 U/L (42~128), 총빌리루빈 1.3 mg/dL (0.2~1.1)로 증가되었다. 전해질검사는 정상이었으며, 대변검사, 요검사로도 정상이었다. 혈당 350 mg/dL로 상승되었고, BUN 8.40 mg/dL (7.8~22), creatinine 0.89 mg/dL (0.6~1.4), LDH 366 U/L (108~460), CPK 190 U/L (26~200), 요산 3.6 mg/dL (2~7)로 모두 정상 범위였다. 혈청검사상 A형, B형, C형 간염 바이러스 감염은 없었고, AIDS, VDRL 검사상 음성이었으며, HbA1c는 7.9%였다. 혈청 암모니아는 178 µg/dL (12~60)로 증가되었고 지난 6개월간의 혈청 암모니아를 추적 관찰한 결과 대증 치료 후에는 일시적인 호전을 보였으나, 이후 다시 80 µg/dL

이상으로 상승된 상태가 지속되었다(Fig. 2).

선천성 대사질환의 선별검사인 tandem mass spectrometry 시행결과 citrulline의 저명한 상승이 관찰되어 혈장 및 소변의 아미노산 분석을 시행하였다. 혈장 아미노산 분석결과 citrulline이 190 µmol/L (12~55)로 저명하게 증가되었으며 arginine이 191 µmol/L (15~126)로 증가되었다. Threonine 340 µmol/L (60~225), serine 118 µmol/L (58~181)로 threonine 대 serine의 비율이 증가되어 있었고, glutamine 296 µmol/L (205~706), alanine 373 µmol/L (177~583)이었다. 24시간 소변 아미노산 분석에서도 citrulline이 327 µmol/g creatinine (8~50)으로 저명하게 증가되었다. 또한 pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)는 357.6 ng/mL (5.9~22)로 증가되었다.

Citrullinemia 소견 보여 간세포의 argininosuccinate synthetase 측정을 위해 간조직 검사를 시행하려 하였으나, 환자의 전신무력감 및 환자와 보호자의 거부로 인하여 시행하지 못하였다. 뇌파검사상 특이소견은 없었다.

방사선 소견: 단순 흉부방사선 소견은 정상이었으며 복부초

음과 및 조영증강 후 시행된 복부 전산화단층촬영에서 간경화 등의 특이소견은 보이지 않았다. 조영증강 후 시행된 뇌 전산화단층촬영에서도 특이소견은 없었다(Fig. 3).

분자 유전자 검사: 분자 유전자 검사는 녹십자의료재단 분자의학 연구소에서 시행되었으며, 성인형 제II형 citrullinemia의 원인유전자인 *SLC25A13* 유전자의 모든 exon 및 intron의 모든 염기서열을 분석한 결과 exon 9번에 위치하는 염기서열 851번에서 854번까지의 4개의 염기서열이 동형접합체로 결실된 것(851del4)이 관찰되었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 성인형 제II형 citrullinemia 진단하에 하루 1.2~1.9 g/kg의 저단백 식이를 시행하고 sodium phenylbutyrate를 하루 12 g/M², arginine을 하루 10 g/M²를 투여하였다. 의식변화가 동반된 갑작스러운 고암모니아혈증이 발생한 경우에는 lactulose 투여 및 관장을 시행하였다. 이후 혈중 암모니아치가 감소되고 의식상태 호전되어 퇴원 후 외래에서 추적관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

아미노산에서 유리된 암모니아는 요소회로를 통해 비독성 물질인 요소로 전환되는데 이 과정은 carbamyl phosphate synthetase I, ornithine transcarbamylase, argininosuccinate synthetase (ASS), argininosuccinate lyase, arginase I이라는 5개의 효소가 관여되며, 그 외에도 carbamyl phosphate synthetase I의 조효소인 N-acetylglutamate synthase가 관여된다. 또한 요소회로는 미토콘드리아의 내막에 위치한 ornithine 수송체와 aspartate/glutamate 수송체인 citrin과 원형질막에 위치한 이염기 아미노산 수송체 등의 3가지 아미노산 수송체를 필요로 한다. 이러한 요소회로를 통한 요소생성에 필요한 단백질 중 어느 한 개라도 결함이 존재하게 되면 고암모니아혈증이 유발된다. 그 발병시기 및 심각성은 매우 다양하며 결함이 요소회로의 초기단계에 있을수록 임상증상은 더욱 심각하고 예후가 불량하다[1].

1962년 McMurtry에 의해 처음 보고된 citrullinemia는 상염색체 열성으로 유전되는 요소회로 이상으로 요소회로 중 citrulline을 argininosuccinate로 전환시키는 ASS의 활성화 이상으로 인해 혈중 citrulline과 암모니아가 증가되는 질환이다[2]. 이는 효소이상과 병인에 따라 두 가지 형태 및 세 가지 유형으로 분류된다. ASS가 표현되는 간, 신장, 피부 섬유아세포, 백혈구 등 모든 조직과 세포에서 효소활성화 이상이 발생하는 첫 번째 형태는 염색체 9q34에 위치한 ASS 유전자 이상에서 기인하며 신생아형과 영아형(제I형과 제III형)을 포함한다. 특이적으로 간 내 ASS의 활성화 이상만이 나타나는 두 번째 형태는 성인형(제II형)으로 간 ASS mRNA나 ASS 유전자의 이상은 보이지 않는다[3]. 제I형과 제III형

은 주로 서구에서 보고되며, 제 II형은 서구에서는 드물고 주로 일본에서 보고되었다[8].

제II형 citrullinemia의 발생원인 및 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 최근 제III형 citrullinemia 환자들에서 염색체 7q21.3에 위치하며 citrin을 coding하는 유전자인 *SLC25A13* 유전자 돌연변이가 보고되어 그 원인으로 제시되고 있다. *SLC25A13* 유전자 돌연변이는 12종류가 보고되었고, 이 중 851del4는 일본인을 대상으로 한 연구에서 성인형 제II형 citrullinemia 환자들 중 2번째로 흔한 돌연변이로 가장 많은 형태인 IVC11+1G>A와 함께 최대 70%를 차지하였다[4]. Saheki 등[9]은 한국, 중국, 일본, 대만 등 동아시아의 정상인을 대조군으로 하여 제II형 citrullinemia 환자들에서 *SLC25A13* 유전자 돌연변이의 발현빈도를 연구한 결과 citrullinemia 환자 258명 중 239명(93%)에서 유전자 돌연변이를 관찰하였다. 또한 대조군이었던 정상 한국인에서는 402명중 4명에서 *SLC25A13* 유전자 돌연변이를 관찰하였으며 이중 2명이 851del4였다. 본 환자에서는 가족의 *SLC25A13* 유전자 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 환자의 부모와 형제, 자매 및 자녀들의 검사가 현재 진행 중이다. 환자 부모의 유전자 확인이 필요하나 부모가 근친결혼이 아닌 상태에서 환자가 *SLC25A13* 유전자의 동형접합체 결실을 보이고 부모가 모두 보인자일 가능성을 고려한다면 한국인에서 *SLC25A13* 유전자의 돌연변이 발생률이 높을 것으로 생각되나, 이에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않아 더 많은 연구가 필요하다.

SLC25A13 유전자 돌연변이 환자에서 제II형 citrullinemia의 증상 및 징후를 유발하는 인자로는 감염, 스트레스, 간기능 이상, 술, 약물(acetaminophen, labetalol, 항염증약제) 등이 거론되며, 땅콩, 콩, 달걀 등 단백질의 다량섭취가 citrullinemia를 유발한다는 보고가 있다[10].

Citrullinemia는 다양한 신경학적 증상과 정신과적 증상을 나타내며, 그 임상증상이 간성뇌증과 매우 유사하여 흔히 오인된다. 고암모니아혈증으로 인해 두통, 구역, 구토, 기면, 의식혼란, 의식저하, 경련 등의 다양한 증상이 나타나고[11] 10대에 citrullinemia가 발생한 남자환자에서는 지능저하와 성장장애도 보고되었다[12]. 또한 비정상적인 지질대사와 케톤체 생성장애로 인해 고중성지방혈증과 지방간이 나타난다[13]. Citrullinemia의 임상증상은 다양하나 신경섬유종증과 동반된 경우가 보고된 예는 없어 그 연관성에 대해서는 불명확하다.

제II형 citrullinemia는 유전자 분석을 시행하여 *SLC25A13* 유전자 돌연변이를 확인하거나, 혈장 암모니아, citrulline, arginine의 증가와 동반된 간조직의 ASS 활성화 감소와 혈장 PSTI 증가 및 혈장 threonine과 serine의 비율 증가가 있는 경우 진단할 수 있다. 최근 이 질환을 가진 환자의 간에서 강하게 표현되는 PSTI 유전자 및 환자의 혈장

PSTI 수치의 증가가 확인되어 citrullinemia가 췌장질환의 병리기전과 관련됨이 제시되었고, 이 질환을 가진 환자에서 만성췌장염의 발생보고가 이를 뒷받침 해 준다. 혈장 citrulline치는 변화되기 때문에 임상증상과 연관된 간질환이 없고 제II형 citrullinemia가 의심되는 경우에는 혈장 citrulline 수치가 정상이라고 하여 citrullinemia를 배제해서는 안 되며 혈장 citrulline을 재측정하여야 한다[14,15].

본 환자에서는 환자와 보호자의 거부로 인하여 간조직검사를 시행하지 못하여 간세포의 ASS를 측정하지 못하였으나, 고암모니아혈증과 동반된 혈장 아미노산 분석상 저명한 citrulline과 arginine의 증가가 관찰되고 threonine 대 serine의 비율의 증가 및 뇨 중 citrulline의 증가가 있었으며 혈장 PSTI의 증가가 관찰되었고 *SLC25A13* 유전자 분석결과 돌연변이(851del4)가 확인되어 성인형 제II형 citrullinemia로 진단할 수 있었다.

적절히 치료되지 못할 경우 예후는 불량하여 대부분 발병 후 수년 안에 사망하고 주요사인은 심각한 뇌부종이다. 고암모니아혈증의 발생을 막기 위해 저단백식-고열량식이를 하는 것이 중요하나, 제II형 citrullinemia 환자들의 경우에는 고열량식이 NADH를 증가시켜 citrate/malate shuttle을 자극하여 결과적으로 지방간 및 고중성지방혈증을 일으킬 수 있으므로 해로울 수 있다. Imamura 등[16]은 제II형 citrullinemia환자에서 저단백고열량 식이를 고단백저열량 식이로 전환 후 고중성지방혈증이 개선되었다고 보고하였다. 따라서 적절한 양의 단백질 및 열량이 섭취되어야 한다. 또한 암모니아를 요소회로가 아닌 대체경로를 통해 소변으로 배출시키는 sodium phenylbutyrate, sodium benzoate, sodium phenylacetate가 투여될 수 있다. Sodium benzoate가 제II형 citrullinemia 환자에서 혈중 암모니아를 낮추는데 효과적이라고 보고한 여러 연구들이 있으며, sodium citrate의 효능 또한 보고되었다. 그 외에도 arginine이 질소배설을 자극하므로 투여될 수 있고 장내세균에 의한 암모니아 생성을 줄이기 위해 neomycin 및 lactulose를 투여하거나 관장을 시행하며 혈액투석이나 복막투석을 시행하기도 한다[17]. 그러나 이러한 치료는 일시적인 임상증상 및 검사결과의 개선은 보였으나, 장기적인 예후에는 긍정적인 영향을 미치지 못하였다. 제II형 citrullinemia는 간에 특이적인 요소회로 이상이므로 간이식이 이상적인 치료이고, 질병의 초기단계에 간이식을 시행할 경우 고암모니아혈증으로 인한 신경계 합병증의 발생을 예방할 수 있다[18].

제II형 citrullinemia는 드문 질환이나 예후가 불량하여 진단 및 치료가 지연될 경우 신경학적 후유증을 남기거나 사망하게 된다. 한국인에서 *SLC25A13* 유전자 돌연변이의 보인자 빈도를 고려할 때 명확한 간질환 및 뇌질환이 없으면서 원인을 알 수 없는 고암모니아혈증을 동반한 의식변화가 지속될 경우 제II형 citrullinemia를 고려하여 혈장 및 요의

아미노산 분석과 *SLC25A13* 유전자 분석을 통해 조기 진단 및 치료가 이루어져야 하겠다.

요 약

의식변화가 동반된 지속되는 고암모니아혈증을 주소로 내원하여 *SLC25A13* 유전자 분석에 의해 돌연변이가 확인된 성인형 제II형 citrullinemia 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Jackson MJ, Beaudet AL, O'Brien WE: Mammalian urea cycle enzymes. *Ann Rev Genet* 20:431-464, 1986
2. Saheki T, Kobayashi K, Inoue I: Hereditary disorders of the urea cycle in man: biochemical and molecular approach. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 108:21-68, 1987
3. Iijima M, Jalil A, Begum L, Yasuda T, Yamaguchi N, Xian Li M, Kawada N, Endou H, Kobayashi K, Saheki T: Pathogenesis of adult onset type II citrullinemia caused by deficiency of citrin, a mitochondrial solute carrier protein: tissue and subcellular localization of citrin. *Adv Enzyme Regul* 41:325-342, 2001
4. Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui LC, Scherer SW, Saheki T: The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22:159-163, 1999
5. Kim BR, Won SM, Bang HK, Lee DH, Lee SJ: A case of citrullinemia. *J Korean Pediatr Soc* 30:797-804, 1987
6. Park DS, Kim DU, Moon SW, Lee IJ: A case of citrullinemia. *J Korean Pediatr Soc* 40:584-592, 1997
7. Park HJ, Lim HJ, Jung IS, Kim YH, Kim IH, Chung IK, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Lee DH: A case of adult-type citrullinemia with hyperammonemia. *Korean J Gastroenterol* 39:379-385, 2002
8. Kobayashi K, Shaheen N, Kumashiro R, Tanikawa K, O'Brien WE, Beaudet AL, Saheki T: A search for the primary abnormality in adult onset type II citrullinemia. *Am J Hum Genet* 53:1024-1030, 1993

9. Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, Li MX, Lu YB, Ushikai M, Tabata A, Moriyama M, Hsiao KJ, Yang Y: Adult onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 81(suppl 1):S20-S26, 2004
10. Shiohama N, Sugita Y, Imamura N, Sato T, Mizuno Y: Type II citrullinemia triggered by acetaminophen. *No To Shinkei* 45:865-870, 1993
11. Okeda R, Tanaka M, Kawahara Y, Tokushige J, Imai T, Kameya K: Adult-type citrullinemia. *Acta Neuropathol* 78:96-100, 1989
12. Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H: Application of mutation analysis for the previously uncertain cases of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and their clinical profiles. *Tohoku J Exp Med* 198:89-97, 2002
13. Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, del Arco A, Kobayashi K, Iijima M, Runswick MJ, Walker JE, Saheki T, Satrustegui J, Palmieri F: Citrin and aralar1 are Ca^{2+} stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 20:5060-5069, 2001
14. Saheki T, Kobayashi K, Inoue I, Matuo S, Hagihara S, Noda T: Increased urinary excretion of arginosuccinate in type II citrullinemia. *Clin Chim Acta* 170:297-304, 1987
15. Kobayashi K, Horiuchi M, Saheki T: Pancreatic secretory trypsin inhibitor as a diagnostic marker for adult onset type II citrullinemia. *Hepatology* 25:1160-1165, 1997
16. Imamura Y, Kobayashi K, Shibata S, Aburada S, Tahara K, Kubozono O, Saheki T: Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous *SLC25A13* mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 26:68-72, 2003
17. Honda S, Yamamoto K, Sekizuka M, Oshima Y, Nagai K, Hashimoto G, Kaneko H, Tomomasa T, Konno Y, Horiuchi R: Successful treatment of severe hyperammonemia using sodium phenylacetate powder prepared in hospital pharmacy. *Biol Pharm Bull* 25: 1244-1246, 2002
18. Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S, Iwai M, Kobayashi K, Saheki T: Type II citrullinemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:663-670, 2001