

新生児期以降では意識障害、けいれんが重要な症状である。肝腫大、精神発達の遅れ、原因不明のトランスアミナーゼの増加症例などでも血糖、血液ガス、とともにアンモニアの測定をルーチン化することが重要である。

その他の一般検査アンモニア以外のルーチンの生化学検査からも尿素サイクル異常症の存在を疑うことが出来る。特に BUN の低値は尿素サイクルの機能低下を表すことに留意すべきである。アンモニアが上昇した際に GOT GPT の上昇をとまなう症例が多いことも重要であり、ほとんど全ての尿素サイクル異常症でトランスアミナーゼの高値の可能性がある。代謝性アシドーシス、尿酸の高値は有機酸血症の存在を疑わせ、白血球減少、血小板減少はメチルマロン酸血症あるいはプロピオン酸血症の存在を疑わせる。

血中アミノ酸分析

血中尿中アミノ酸アミノ酸の分析は、最も重要な鑑別のための検査であり、いくつかの尿素サイクル異常症は鑑別可能である。シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症はこの段階で診断できる。また血中オルニチンの上昇を伴う疾患も診断できる。アミノ酸の低値を示す疾患にも注意する。シトルリンの低値は CPS I 欠損症、OTC 欠損症の診断に重要である。重症例の急性発作時にはシトルリン低化はよく見られる。軽症の場合は正常範囲の下限の近くにあることが多い。またリジン・アルギニンの低値はリジン尿症の診断の糸口として重要である。

シトルリンの低値は OTC 欠損症、CPS 欠損症、NAGS 欠損症を疑う OTC 欠損症、CPS 欠損症におけるシトルリンの「低値」は症例によって、また患者の状態によって差異がある。正常下限にある患者からほぼ検出感度以下までである。安定している状態では常範囲にある。一般に重症者ほど低値のことが多い。

アルギニノコハク酸の上昇を伴わないシトルリンの顕著な上昇はシトルリン血症 I 型かシトルリン異常症の疑いと考えてよい。

シトルリン異常症ではシトルリンのほかにメチオニン、スレオニン、セリン、などの増加を伴う。

アルギニノコハク酸の尿中排泄の増加の確認はアルギニノコハク酸尿症の診断をほぼ確定できる。

血中アルギニンの増加はアルギニン血症を強く疑う。重症のアルギナーゼ欠損症ではアルギニンは正常の 5 倍からそれ以上の増加している。しかし 2 倍程度上昇の患者も診断されている。

オルニチンの顕著な増加は OTA 欠損症あるいは HHH 症候群を疑う（ただし OTA では新生時期には高オルニチン血症はないので例外）。

リジン、オルニチン、アルギニンの低値はリジン尿症（リジン尿性蛋白不耐症）を疑う。尿中でのこれらのアミノ酸の排泄増加で確認できる。

尿中オロト酸そのほかの核酸代謝産物

カルバミルリン酸の蓄積は、2 次的にオロト酸の合成の増加にいたる。オロト酸の合成増加は尿中オロト酸の増加として検出できる。尿中オロト酸の排泄（通常クレアチニンあたりの濃度で示す）が高値の場合、CPS 欠損症と NAGS 欠損症以外の尿素合成に関係する酵素の以上が疑われる。ただし、OTC 欠損症や他のオロト酸の排泄増加を伴う尿素サイクル異常症患者においても尿中オロト酸の排泄は常に変動する。とくに安定期にはオロト酸の排泄は低下し代謝非償期には尿中オロト酸の排泄は増加する。安定期に尿中オロト酸が正常範囲にある患者でも、症状が出現して悪化した時期には尿中オロト酸排泄は増加する。尿オロト酸は GCMS とは別に、比色法で定量することも可能である。

OTC 欠損症の女性患者あるいは保因者の診断にオロト酸の測定が行われる。無症状で経過している保因者の診断にはアロプリノー負荷試験が行われる。この負荷試験は、orotidine monophosphate decarboxylase を阻害することにより pyrimidine 合成を抑え、尿素サイクルに負荷をかけるもので、OTC 活性が低下した状態では尿中のオロト酸排泄が増加する。ヘテロ保因者、ヘテロ患者および軽症患者の診断に重要である。

尿有機酸分析

有機酸分析・尿オロト酸尿の有機酸分析はガスクロマトグラフィー・マススオエクトロメトリー(GCMS) 法で行う。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症などの有機酸血症に伴う高アンモニア血症の鑑別には必須である。

酵素診断・遺伝子診断確定診断

確定診断には酵素診断あるいは遺伝子診断が必要な場合がある。また出生前診断や発症前診断を目的にする場合にも酵素診断および遺伝子診断が必要になる場合がある。尿素サイクル異常症のうち、酵素欠損が判明しているものでは酵素診断が可能であり、その概要は表に示した。遺伝子が単離されている疾患でも遺伝子診断可能であるが、その煩雑さなどから全ての疾患で遺伝子診断が可能であるわけではない。個々の遺伝子診断については状況により可能な場合があるというのが現状である。現状ではシトリン異常症では確定診断に応用される例が多い。また OTC 欠損症においても遺伝子診断例はおおい。

新生児スクリーニング

新生児期に実施されるタンデムマスを用いた新生児スクリーニングにおいて多項目のアミノ酸測定実施した場合には、診断可能な疾患がある。これらの疾患にはシトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、があげられる。一方、OTC 欠損症と CPS 欠損症のスクリーニングが可能ではないのが実状である。

尿素サイクル異常症の治療

治療を行なう上では、

- (1) 日常の血中アンモニア値を正常範囲に保つこと
- (2) 急性発作を予防すること
- (3) 急性発作時の緊急治療を効果的に行うこと

が重要である。

尿素サイクル異常症の治療法の概要を表2にまとめた。これらの治療は

- 1) 急性期における物理的なアンモニアの排除
- 2) 薬物療法
- 3) 栄養食事療法、
- 4) その他の補助療法

に分けられる。栄養食事療法は他の治療法との組み合わせで行うので、その他の治療についても熟知しておく必要がある。

栄養食事療法

食事療法の基本は年齢に応じたたんぱく質（アミノ酸）の制限と十分なエネルギーの確保である。たんぱく摂取の制限を行なう際は、自然たんぱく質で行なう場合と必須アミノ酸製剤を組み合わせで行なう方法がある。高アンモニア血症で低蛋白食とするのは非必須アミノ酸を制限することであり、必須アミノ酸については必要量を投与しなければならない。必須アミノ酸が不足すると体蛋白の合成が十分に行われず、高アンモニア血症を助長する。必要量の蛋白やアミノ酸の確保と十分なエネルギー量を確保するためには、治療用特殊ミルクの使用を基本としてでんぷん製品や低たんぱくごはん等の治療用食品を使用する。エネルギーが不足あるいは必須アミノ酸不足の場合、体たんぱく質の分解が亢進し、結果的に血中アンモニアが上昇する。

献立作成における栄養成分の算出については特殊ミルク情報に掲載されているミルクの組成表を参考にし、自然食品は食品成分表により蛋白量（アミノ酸量）を計算する。食事療法は生涯にわたって継続しなければならないので、定期的に来院してもらいライフステージに添ったきめ細かな指導をする。

薬物療法

先天性高アンモニア血症の薬物療法には、

- (1) 尿素サイクル以外の系で残余窒素の排泄を計ろうとするもの
- (2) 患者において残存する尿素サイクルを最大限に利用し、尿素サイクルを通じて残余窒素の排泄を計ろうとするもの
- (3) およびその他の補助的治療

がある。安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウムなどは尿素サイクル以外の系で余剰窒素の排泄を行うもので、アルギニン、シトルリンなどのアミノ酸製剤は残存する尿素サイクルを利用するために用いられる。

急性発作（増悪）期の治療

急性期においては、生命の危険をもたらすほどの高い血中アンモニアをすみやかに低下させ神経学的障害を出来るだけ軽減することが重要である。通常は呼吸管理等の全身管理を行ないながら治療を開始する。

透析による血症アンモニア濃度の低下、静脈内アルギニン塩酸塩の投与、尿素サイクル以外の経路で窒素の排泄可能にする薬剤（安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム）の投与をおこなう。

上記の様な治療を行なっても、蛋白分解を防止する治療を併用しないと効果は期待できない。そこで、グルコースを中心とした高カロリー輸液を併用する。可能であれば中心静脈を用いておこなう。中等症～軽症においてもグルコースの投与は必須である。また血中アンモニアが正常にある状態でも、その上昇が予想される状況では、グルコースを中心としたエネルギーの確保が血中アンモニアの上昇を予防するのに極めて有効である。治療開始後 24－48 時間ではたんぱく質の摂取を制限し、食事の窒素の含有量を減少させる。炭水化物によるカロリーの投与（経静脈的なグルコースの投与）のほか脂肪（イントラリピッド）の投与も行われる。経口摂取が可能な場合には蛋白除去調整食（特殊ミルクを利用）を投与して、体たんぱく質の分解を防止する。ただし水分の過剰な投与は脳浮腫を招きあるいは悪化させる。

回復に向かう場合には早期に経口的あるいは経腸的な食事に移行する。早期の治療においては食事中からの摂取は蛋白質 1 グラム・kg・日の投与を目的とし、最終的に 1.5 グラム・kg・日を達成する。たんぱく質の摂取においては、50%は必須アミノ酸とすることが推奨されている。

安定期における高アンモニア血症の予防

安定期には高アンモニア血症が生じることを防ぐことを目標とする。患者は代謝性疾患を専門とする医師の長期的な経過観察を受ける必要がある。尿素サイクル異常症の治療に熟練した医師の診察も受けるべきである。外来受信と経過観察の頻度は年齢と重症度によって変わる。一般にじゃ卯年の患者はより重要化しやすい。女性の OTC 欠損症患者は年国府になっても悪化する可能性があるので注意を要する。

食事治療やその他の支持治療をきちんと行い、定期的に受診し、常に生活の中で高アンモニア血症のリスクを避ける努力が必要である。

発熱を伴う呼吸器感染症と嘔吐下痢を伴う消化器疾患は高アンモニア血症を悪化させる可能性が高いので、これを避けることが重要である。予防接種はスケジュールどおりに行うことが推奨されている。また解熱剤も適切に使用することが勧められる。

栄養管理については場合によっては胃内チューブを用いた家庭でのケアも必要である。バルプロ酸の投与、長期間の空腹あるいは飢餓、過剰なステロイドの投与、蛋白質あるいはアミノ酸の大量投与は避ける。

尿素サイクル異常症各論

(1) カルバミルリン酸合成酵素欠損症

代謝障害と病態

遺伝子は2番染色体上に位置する(2q35)。遺伝形式は常染色体劣性である。カルバミルリン酸合成酵素I(CPSI)は尿素生成においてその最初の段階で、アンモニア、二酸化炭素(重炭酸イオン)とATPからカルバミルリン酸の合成反応を触媒する。

この酵素はミトコンドリアに局在し、生成されたカルバミルリン酸はOTCの基質となる。この酵素の欠損によってカルバミルリン酸の合成が低下あるいは完全に消失することによって、アンモニアが蓄積する。したがって主な生化学的異常はアンモニアの蓄積である。

この酵素は肝臓と小腸に存在していて、この2つの臓器がカルバミルリン酸合成をもつばら行う。発症の状況はOTC欠損症に類似して高アンモニア血症による症状が出現中枢神経系以外の臓器障害は原則として現れない。尿中のオロトン酸排泄が増加していない点でOTC欠損症と区別される。カルバミルリン酸合成酵素はNアセチルグルタミン酸で活性化される。したがってNアセチルグルタミン酸合成酵素欠損症の病態と症状もCPSI欠損症に類似している。

臨床症状と経過

出生時には正常である。重症例では24~72時間で臨床症状が出現する。症状は高アンモニア血症によるものである。不活発、嘔吐、低体温、痙攣、意識障害が出現し、症状は進行し昏睡に至る。高アンモニア血症とBUNの低値がみられる。高アンモニア血症の急性増悪が間欠的に出現する。

発症の時期から早期発症型と後期発症型に分けることがある。早期発症型は新生児期に発症する症例である。生後すぐに発症し、から10日前後で死亡する例が多い。高アンモニア血症による症状のほか肝臓での脂肪滴の蓄積も報告されている。その他の臓器では特に症状は示さない。酵素欠損の程度は強く、ほぼ完全に酵素活性が欠損している。後期発症型は新生児期以降に発症する病型である。幼児期、学童期、成人期などの症例が報告されている。発症の状況は様々であるが、バルプロ酸の投与を受けて始めて発症した症例も報告されている。一般には突然高アンモニア血症と脳浮腫、脳障害の症状が進行する。成人期に発症する患者では、それまでの個人史において高たんぱく食の摂取を避けている例がある。

診断と治療

高アンモニア血症、血中アミノ酸ではグルタミンとグルタミン酸の増加、シトルリンの低値はCPSI欠損症を疑わせる。OTC欠損症など他の高アンモニア血症との鑑別では尿中オロトン酸あるいはウラシルの増加が見られない点、尿中有機酸分析、血中アシルカルニチ

ン分析で有機酸や脂肪酸の代謝障害がない点などは鑑別の補助として重要である。酵素活性の測定は肝臓生検が必要である。新生児スクリーニングではシトルリンの低値、グルタミン、グルタミン酸の高値がその所見として認められるが、実際のマススクリーニングで発見することは困難なことが多い。遺伝子診断は可能であり出生前診断は遺伝子診断で可能である。

重症例では高度の高アンモニア血症に対する治療すなわち血液透析あるいは血液ろ過透析を含む治療の対象となる。薬物治療、食事栄養治療なども尿素サイクル異常症の治療としては多くの治療手段を用いて対処する。

肝臓移植例が報告されていて、有効な治療である。新生児期に移植を行った例もある。

(2) N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症

代謝障害、病態、臨床症状

N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (N-acetylglutamate synthase (EC 2.3.1.1)) の欠損による。臨床症状、検査所見はCPS I 欠損症と同様である。早期発症例と後期発症例などさまざまな時期の発症が報告されている。CPS I 欠損症を疑われた患者でCPS I 酵素活性が正常に存在する患者で、NAGS活性を測定できた患者で診断が可能である。しかし、酵素活性の測定も信頼性に問題がある場合があり、最終的には遺伝子変異の検出が確定診断となる。

この疾患ではN-アセチルグルタミン酸の類似体で、同様に機能するN-carbamylglutamate (別名 Carglumic、商品名 Carbaglu)が特異的な治療方法として開発され注目されている。この化合物は投与されると細胞内に入り、さらにミトコンドリア内でカルバミルリン酸合成酵素を活性化する。この薬剤による治療によって、血中アンモニアはよくコントロールされ手いることが報告されている。この治療方法の出現によって、NAGS欠損症患者を早期に正確に診断することの意義が極めて大きくなっている。その一つの試みとして、新生児期に重症の高アンモニア血症を発症した患者へ一般的な治療と併用してのN-carbamylglutamateの投与を行い、NAGS欠損症を鑑別する方法が提案されている。

なおN-carbamylglutamateはNAGS欠損症のほかにも、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に合併する高アンモニア血症に効果があると報告されている。今後の可能性として、他の有機酸血漿やCPS I 部分欠損症でも臨床的な効果が期待される。

(3) オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症

代謝障害と病態

X連鎖遺伝性疾患で一般に男性では重症例が多く、新生児発症例の多くは男児であるが女性でも早期に発症する例がある。最重症例では生後1〜2日から血中アンモニアが上昇し、意識障害、呼吸障害、けいれんで発症し、死亡例が多い。生後1ヶ月以降に発症する遅発型でも嘔気、嘔吐、意識障害、けいれんなどで発症する。女性患者では経過とともに症状が悪化する例が多い。最近では肝臓移植を受ける女性患者が増えている。また男性の成人発症型では突然死がみられる。生化学的には高アンモニア血症のほかグルタミン、オルニチンの上昇とシトルリン、アルギニンの低値が認められる。尿中オロト酸の排泄が増加する。軽症の場合はアミノ酸の変化は顕著ではない。

治療

治療ではアミノ酸製剤としてシトルリンとアルギニンの併用投与が行われる。また余剰窒素の除去を目的として安息香酸ナトリウムおよびフェニル酢酸（あるいはその前駆物質のフェニル酪酸）ナトリウムの投与が行われる。安息香酸はグリシン抱合を受け馬尿酸として尿中へ排泄され、フェニル酢酸（あるいはその前駆物質のフェニル酪酸が投与される場合もある）はグルタミン抱合を受け尿中へ排泄される。その結果、グリシンとグルタミンの形で余剰の窒素の排泄が達成される。

肝臓移植

OTC 欠損症では肝臓移植が一つの治療方法として広く実施されるようになっている。我が国では血縁者（おもに両親）からの移植が実施されている。母親は保因者であることが多いが、母親からの移植でも移植後の経過は良好である。移植を受けた患者はアンモニア代謝に関してはほぼ正常の生活を送ることが可能になっている。

新しい治療：肝臓細胞移植

OTC 欠損症の重症例に対して、分離された肝臓細胞移植が実施されている。臍帯静脈からカテーテルを通して、門脈内に留置されたカテーテルをとおして、細胞が移植されている。早期に行う場合、生後3〜5週以内に4×10⁹の肝臓細胞が注入される。一部の症例では高アンモニア血症は安定した状態が20日から31日まで達成されている。しかし、この治療の効果の長期的予後についてはさらに検討が必要である。我が国の患者も2009年に1例がハイデルベルグ小児病院で細胞移植を受けた。この患者はその後、生体肝臓移植を受けている。

(4) シトルリン血症 (シトルリン血症 I 型、古典型シトルリン血症)

Citrullinemia type I (CTLN1)

代謝障害と病態

シトルリン血症遺伝形式は常染色体劣性で、アルギニノコハク酸合成酵素遺伝子に突然変異があり、この酵素の活性の著明な低下が原因である。高アンモニア血症を主徴とし、発症時期により新生児発症型、遅発型、成人型に分類されている。高アンモニア血症による意識障害、痙攣、呼吸障害が出現し重症例は死亡する。血中アミノ酸分析ではシトルリンが高値である。中枢神経系以外の臓器症状はないのが特徴であり、肝障害を特徴とする成人型シトルリン血症はまったく別の疾患である (後述)。シトルリン血症における尿素サイクルでは残余窒素の処理はカルバミルリン酸をへてシトルリンの合成まですすみ、ここで終了する。この疾患では ASS が欠損によってアルギニノコハク酸が生成されないのでアルギニンが食物中の蛋白を分解してえられる。したがって、尿素生成の出発点はアルギニンである。

臨床症状

発症時期により新生児発症型、遅発型、成人型に分類されている。症状は高アンモニア血症による。新生児期に発症する患者は出生直後には正常である。その具数日以内に高アンモニア血しょうを発症し、生化学的異常と臨床所見は重症化する。より軽症の後期発症型、高アンモニア血症の有無にかかわらず臨床的問題を示さない型、妊娠中に発症する女性特有の病型もある。臨床病型の違いは臨床的な所見の違いにより、明確な違いが生化学的所見や遺伝子異常に存在するわけではない。臨床症状としては不活発、保有力低下、嘔吐が出現する。さらに進行すると意識障害、呼吸抑制、無呼吸にいたる。新生児期に発症する患者でも早期診断と早期に治療で良好な予後を達成することができる。死亡する例は診断の遅れと不適切な治療が多い。

治療と経過

治療においてはたんぱく制限、アルギニンの投与をおこなう。重症例では安息香酸ナトリウムの投与も行われている。長期予後は患者ごとに異なる。早期に発症した例は後期発症例よりも予後はよくない。代謝的非代償期を経験すると予後はよくない。臨床的な観察からは昏睡の重症度と持続時間が予後に関係すると考えられる。高アンモニア血しょうの昏睡に陥った患者の知的発達の予後は不良となることが多い。新生児期に重度の意識障害がある場合には血液透析を推奨され、実際にはこの治療が選択されている。

中枢神経系の障害は発達障害、知的発達遅延などをもたらす。危機的な高アンモニア血症を経験していない患者でも神経学的な発達障害を示すことがある。後期発症例でも発達障害の危険はある。

診断

診断は血中アミノ酸分析で確定できる。血中アミノ酸分析でシトルリンの高値、アルギニンの低値、グルタミン酸、グルタミンの高値が特徴である。アルギニンとオルニチンは低値、アルギニノコハクサンは検出されない。リジン、グルタミン、アラニンが増加。シトルリン濃度は $1000 \mu\text{mol/L}$ (normal: $<50 \mu\text{mol/L}$) を超えることが多い。軽症患者ではシトルリン濃度はこれよりも低く、正常上限を超える程度の患者も報告されている。肝臓、背に画細胞、リンパ球で酵素活性を測定することができるが、血中アミノ酸分析で確定診断は可能。遺伝子解析は保因者検索、出生前診断、に有効で行われる。出生前診断は、絨毛を用いた酵素活性の測定、あるいはDNA診断で可能である。

鑑別ではシトルリン血症Ⅱ型が重要である。これらの患者でも新生児期にシトルリンの高値を示す例があるが、シトルリン血症Ⅱ型ではメチオニン、スレオ人、セリンの上昇を合併することが多い。またアルギニノコハク酸尿症患者でもシトルリンが高値になるので注意する必要がある。

タンデムマスを用いた新規スクリーニングではシトルリンの測定が可能である。わが国でも新規スクリーニングで患者が見出されている。

(5) アルギニノコハク酸尿症 Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency (OMIM207900)

代謝障害と病態

アルギニノコハク酸尿症アルギニノコハク酸合成酵素の欠損にともないアルギニノコハク酸が血中、尿中に増加する。またオルニチンの合成が低下し、高アンモニア血症がもたらされる。先天性高アンモニア血症と肝腫大を特徴とし、一部の患者では毛髪の異常（ねじれ）が見られる。肝臓では肝細胞の腫大が見られる。臨床症状としては精神発達の遅れがみられ、検査では肝機能障害が認められる。アルギニノコハク酸分解酵素が欠損していると、尿素サイクルにおいてアルギニンは生成されない。そこで残余窒素の処理はカルバミルリン酸とアスパラギン酸をへてアルギニノコハク酸の合成まで進む。アルギニノコハク酸が最終産物である。

アルギニノコハク酸分解酵素の欠損にともないアルギニノコハク酸が尿中に大量に排泄される。高アンモニア血症と肝腫大を特徴とし、一部の患者では毛髪の異常（ねじれ）が見られる。肝臓では肝細胞の腫大が見られる。神経学的異常と精神発達の遅れがみられ、検査では肝機能障害を認めることが多い。

タンデムマススクリーニングで発見可能な疾患である。特徴的なアルギニノコハク酸の増加、シトルリンの軽度の増加、アルギニンとオルニチンの低値が見出される。

治療

基本的にシトルリン血症（古典型）と同様である。アルギニン塩酸塩の効果が大きい。肝障害についてはこの疾患に特有であり、シトルリン血症では肝障害の頻度は高くない。

肝臓移植が治療として選択される例もあり、効果的であると報告されている。移植後には血漿アミノ酸の正常化と脳MR I 所見の正常化が観察されている。

（６）アルギニン血症

代謝障害と病態

アルギナーゼは尿素生成の最後の段階に位置し、アルギニンを尿素とオルニチンに分解する。肝臓に最も多く存在し、この酵素が主に働いているのは肝臓と考えられる。アルギナーゼには２種類の酵素が存在する。ひとつは細胞質に存在する酵素でアルギナーゼⅠと呼ばれている。この酵素は肝臓に多く、また尿素サイクルの活性が高い細胞に多い。もうひとつはミトコンドリアに局在する酵素でアルギナーゼⅡとよばれている。このアルギナーゼⅡは体内に広く分布し、ポリアミンの合成に関与している。ミトコンドリア内ではオルニチン、プロリン、グルタミン酸の相互の変換が生じているが、アルギナーゼⅡはこれらの経路も関連していると考えられる。

アルギニン血症常染色体劣性遺伝性疾患ある。アルギナーゼの活性が著明に低下している。アルギナーゼには主に肝臓の細胞質に局在するアルギナーゼⅠと肝臓腎臓のミトコンドリアに局在するアルギナーゼⅡが知られているが、この疾患はアルギナーゼⅠの欠損による。アルギナーゼ活性の低下によってアルギニンの上昇と高アンモニアが生じる。高アンモニア血症の他、本疾患では他の尿素サイクル異常症と異なり、特異的な神経障害が出現する。アンモニアの毒性以外にアルギニンあるいは他の代謝産物が神経障害の発生に関与している可能性が大きい。知的発達障害も重症である。

診断と治療

血中アルギニンの増加、高アンモニア血症で診断は確定できる。酵素活性は赤血球、肝臓を用いて可能である。尿中オロト酸排泄は増加している。新規新生児スクリーニングでは、血中アルギニンで診断可能である。早期発見され早期に食事治療を開始することが可能になっている。実際に出生直後に診断された数例の患者がアルギニンのレベルで診断されている。食事治療によって良好な予後がこれまでのところ達成されている。

治療では低蛋白食が基本である。安息香酸ナトリウムを併用した例も報告されている。食事治療を行ったこれまでの臨床的な観察から効果的な治療は神経学的症状の悪化を防止できることが示されている。下肢痙性麻痺は軽度に行進するが、これらの症状はボトックスあるいは腱延長術によって症状を軽減できる。幸いに、高度の高アンモニア血症は症状にとって大きなリスクとはなっていない。肝細胞移植の受けた症例報告されていない。

(7) シトリン異常症 シトルリン血症 II 型とNICCD

代謝障害と病態

シトリン異常症は肝臓ミトコンドリア内膜に存在するアスパラギン酸—グルタミン酸輸送蛋白（シトリンと命名されている）の欠損によって引き起こされる疾患である。シトリンの遺伝的な異常で生じる疾患は 2 種類が記載されている。新生児肝内胆汁うったい症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin (AGC2) deficiency (NICCD, OMIM 605814)と成人発症シトルリン血症 2 型（adult-onset type II citrullinemia (CTLN2, OMIM 603471)である）。

シトリンは SLC25A13 遺伝子にコードされ、患者ではこの遺伝子に変異がある。臨床的には成人期に肝障害とシトルリン血症、高アンモニア血症で発症する成人発症 II 型シトルリン血症と新生時期にシトルリン血症と胆汁うっ滞伴う肝障害（NICCD:シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症）という二つの異なる時期に異なる臨床病型として発症する。成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2 アルギニノコハク酸合成酵素の mRNA が低下し、その結果、この酵素の活性低下と高アンモニア血症がもたらされる。NICCD の発症機序は良くわかっていない。

シトリンはミトコンドリア膜においてリンゴ酸- α -ケトグルタル酸輸送体（oxoglutarate carrier : OGC）と共に、NADH シャトルであるリンゴ酸-アスパラギン酸シャトル（MA shuttle）を構成している。シトリン欠損により、アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体（AGC）の機能不全によって細胞質内でのアスパラギン酸の欠乏が生じると考えられる。同時にミトコンドリアへの NADH の転送が阻害されているために好氣的解糖が阻害されていると考えられる。その結果、アンモニア代謝だけではなく糖代謝、脂質代謝など広範囲の代謝が傷害される。

新生時期に発症する患者（NICCD）はタンデムマス法によるマススクリーニングで発見される例が増加している。しかし、NICCD のなかで、スクリーニングで発見される例は半分以下であるとされている。

治療と経過

炭水化物の摂取を制限し、高タンパク質を投与することが代謝異常の改善に役に立ち、実際に患者の食生活の嗜好では炭水化物の摂取を嫌がり、高タンパク質の食事をこのむ。成人期に発症した高アンモニアを伴う症例での治療は困難なことが多く、肝臓移植が適応となる。

シトルリン血症の命名について

シトルリン血症は I 型と II 型に分類されている。シトルリン血症 I 型はアルギニノコハクサン合成酵素遺伝子の異常によって生じる疾患をさす。II 型はシトリン遺伝子の異常によって生じる疾患をさす。成人発症シトルリン血症 II 型とはシトリン異常症のなかで成人

期に発症する病型をさす。

成人発症シトルリン血症Ⅱ型の治療

高アンモニア血症に対してはアルギニンの投与が効果的である。

食事では高タンパク質、低炭水化物が小児期には有効である。しかし進行した例では、アンモニアの上昇をコントロールすることは困難であり、最収益には肝臓移植が選択される。

新規の薬物治療法としてアルギニンとピルビン酸ナトリウムの併用投与が試みられている。小児例に対して3年間の治療を行った結果では、検査保険と臨床症状が大きく改善したとされている。

成人発症シトルリン血症Ⅱ型では肝臓移植が多く実施されている。進行した患者では肝臓移植しか現時点では生命予後を改善する方法は無い。

NICCD の臨床像

肝内胆汁鬱滞を主要な症状として新生児期に発症するシトルリン異常症では脂肪肝、肝臓の腫大を特徴とする。子宮内発育障害を合併することがあり、出生時の体重は低いことが多い。食事の嗜好には成人発症シトルリン血症Ⅱ型と同様の傾向が現れる。このほかシトルリン異常の臨床像の幅は広く、無症状のものから、1歳以降に発育障害、脂肪肝や肝障害がみいだされる例も報告されている。検査所見では血清胆汁酸の増加、ビリルビンの上昇が見られる。アミノ酸分析ではシトルリンの高値とメチオニン、スレオニン、チロシン、フェニルアラニン、リジン、アルギニンの高値を合併している。ガラクトースの上昇、低血糖、低蛋白血漿の合併も多い。一部の患者では肝障害が強く凝固因子の低下、出血傾向、あるいは肝不全に陥ることもある。肝臓移植の受けた例も報告されている。

従来の新生児スクリーニングではメチオニンの高値、あるいはガラクトースの高値で発見される例があった。タンデムマスを用いた新規スクリーニングでは血中シトルリンの増加で発見される例がわが国では増加している。

NICCD の治療

特異的な治療方法は開発されていない。肝臓での胆汁うっ滞とシトルリン血症、そしてガラクトース血症、脂肪肝が治療の標的として考えられる。そこで、ガラクトース除去粉乳（無乳糖ミルク）、中鎖脂肪酸を脂肪源とするMCTミルクを組み合わせる使用。また凝固因子の低下には血液製剤の投与が必要になることがある。肝不全所見が強い患者では、肝不全に対する治療を行う。その後の長期の治療ではピルビン酸ナトリウムの投与が試みられている。

（8） 高オルニチン血症ホモシトルリン高アンモニア血症症候群（HHH 症候群）（OMIM 238970）

代謝障害と病態

ミトコンドリア膜のオルニチンの転送障害によって生じる常染色体劣性遺伝性高アンモ

ニア血症である。原因遺伝子は SLC25A15 である。オルニチンはアルギニンからアルギナーゼにより合成されるが、この反応は細胞質分画で生じる。そこでシトルリンの合成に利用されるオルニチンはミトコンドリア内へ転送される必要がある。本疾患ではこのミトコンドリア内へのオルニチン転送が障害されている。臨床的には高アンモニア血症のエピソード、重篤な肝障害と進行性の神経症状を特徴とする。患者により発症時期と症状に大きな差があり、また経過も多様である。

臨床症状と経過

発症の時期は多彩で、高アンモニア血症のエピソード、進行する神経障害、肝障害がよく認められる。高アンモニア血症の重症度は様々で、オルニチンの投与の効果が認められる症例も報告されている。発症時には、肝臓酵素の上昇を伴う例が多い。電子顕微鏡による観察ではミトコンドリアの構造異常と数の増加が筋肉、肝臓、白血球などで観察されている。神経症状と肝障害の出現はミトコンドリア機能異常が関与している可能性があると考えられているが詳細は不明である。小児例ではらい様症候群での発症し、MRI で多発性梗塞部位様所見を有した例も報告されている。

診断と治療

早期診断が困難な例が多い。診断の糸口はオルニチンの上昇である。オルニチンは正常の 5-10 倍に上昇する。ホモシトルリンとオロト酸の排泄増加があれば診断が可能である。食後の高アンモニア血症の検出も診断に役に立つ。高オルニチン血症では gyrate atrophy (OMIM 258870) との鑑別が必要となる。

治療では低蛋白食、シトルリンとオルニチンの補充は高アンモニア血症に有効である。ただ血中オルニチンはさらに上昇する。このような高オルニチン血漿の長期の影響は不明である。アルギニン、安息香酸ナトリウムもアンモニアを減少させることが判明している。

まとめ

このほか、リジン尿症、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症でも高アンモニア血症が見られる。我が国においては

- (1) タンデムマススクリーニングの導入による早期診断システムの整備
 - (2) 海外で開発され、我が国で使用できない薬剤の早期の開発
 - (3) 成人期に達した患者への支援
- が必要である。

OTC欠損症

OTC欠損症はX連鎖遺伝性疾患でOTC遺伝子に突然変異があり、肝臓・腸管でのOTC活性が低下、あるいは欠損している。男性はヘミ接合体で一般に重症例（新生児期発症）が多く、ヘテロ接合体（女性）で発症するものは新生児期以降の発症が多い。臨床症状は主に高アンモニア血症による。幹細胞の脂肪変性を合併する例が多い。最重症例では生後1～2日から意識障害、呼吸障害、痙攣で発症する。これよりも軽症でも新生児期に発症するものでは、生後3～5日には血中アンモニアが上昇し、上記の症状が出現する。遅発型は新生児期以降のあらゆる時点で嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣などで発症する。一方、成人発症の男性で突然死もみられる。

長期予後を調べてみると、新生児発症グループでは生後すぐに死亡する例がほとんどである。一方、比較的予後の良いとされてきた女性患者でも3～15歳頃に死亡する例が多い。

治療に必要な検査と診断

臨床症状から高アンモニア血症の存在を疑い、アンモニアの測定を行う。意識障害、行動異常などを伴う軽症例でも積極的なアンモニア値の測定を心がける。新生児期に急性発症する高アンモニア血症は、敗血症の鑑別が必要な症例がある。そこで意識障害、痙攣、呼吸障害を主徴とする症例では、アンモニアを測定することが重要である。

新生児期以降では意識障害、痙攣、肝腫大、精神発達の遅れ、原因不明のトランスアミナーゼの増加症例などがあり、高アンモニア血症の存在を疑う症例は多い。特にBUNの低値は尿素サイクルの機能低下を表す。血中尿中アミノ酸の分析は重要な検査であり、いくつかの尿素サイクル異常症は鑑別可能である。シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症はこの段階で鑑別できる。また、血中オルニチンの上昇を伴う疾患も診断できる。シトルリンの低値はCPS I欠損症、OTC欠損症の診断に重要で、重症例ではシトルリンはほとんど検出されない。軽症の場合は正常範囲の下限の近くにある。尿中ウラシル、オロト酸などの核酸代謝産物の測定は、CPS I欠損症とOTC欠損症の鑑別を行う際に重要である。CPS I欠損症では尿中にオロト酸は排出されないが、OTC欠損症では著明に増加する。

尿オロト酸排泄をマーカーとしたOTC欠損症のヘテロ接合体女性の診断では、アロプリノール負荷試験が行われる。アロプリノールは orotidine monophosphate decarboxy-lase を阻害し、pyrimidine 合成を抑える。これを投与するとOTC活性が低下した状態では尿中のオロト酸排泄が増加する。

確定診断には酵素診断あるいは遺伝子診断が必要な場合がある。OTC欠損症については遺伝子診断が普及している。しかし、個々の遺伝子診断については、状況により可能な場合があるというのが現状である。なお、出生前診断や発症前診断を目的にする場合には、

遺伝子診断が必要になる場合がある。

鑑別診断では、同様な臨床経過をとる疾患にカルバミルリン酸合成酵素（CPS）欠損症が重要である。Nアセチルグルタミン酸合成酵素欠損症の経過もCPS I欠損症に類似しているが、稀である。

治療の実際

食事療法、薬物療法、物理的なアンモニア除去を組合せて治療する。

食事療法では蛋白質の摂取を制限する。ただし、必須アミノ酸の欠乏は避ける。

アンモニアを物理的に除去する方法は、急性期の治療に用いられる。薬物治療としてはアルギニンとシトルリンが用いられる。一方、尿素サイクル以外の系を利用して窒素を排泄する薬剤が開発され、効果を上げている。これらには安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウムおよびその前駆体のフェニル酪酸ナトリウムがある。

女児では、長い経過中に悪化していることも多い。そこで肝移植を受けている女性患者は多い。

処方例

① 急性期

急性期には薬物治療によりアンモニアの低下を進め、改善しない場合は速やかに物理的方法によるアンモニアの体外への排泄を試みる。同時にアルギニン 300～500 mg/dL の点滴静脈注射、安息香酸ナトリウムおよびフェニル酢酸ナトリウムの点滴静脈注射が有効である。

② 移行期

アンモニアが低下し経口摂取が可能になってきたら、必須アミノ酸製剤を徐々に増やし、乳児では1.0g/日を一応の目標にする。その後、自然蛋白の経口投与と必須アミノ酸の経口投与を併用し、1.2g/日を目標にする。静脈内投与を行っていた薬剤も経口投与に移行する。

③ 慢性期

食事治療と薬物・アミノ酸療法が基本になる。CPS欠損症とOTC欠損症に対しては1.25～1.75g/kg/日、シトルリン血症とアルギニノコハク酸血症に対しては1.75g/kg/日を目安とする。蛋白制限を強く行う場合、必須アミノ酸の投与も併せて行う（0.6～0.8g/kg/日）。CPS欠損症では、カルバミルグルタミン酸を用いた新しい薬物治療が試みられている。

II. 分担研究報告

シスチン蓄積症、ハルトナップ病、リジン尿性蛋白不耐症、HHH 症候群、脳回状脈絡網膜萎縮症のわが国における実態調査

分担研究者：大浦敏博（東北大学大学院小児病態学分野非常勤講師、仙台市立病院小児科）

研究要旨：アミノ酸代謝異常症の中でも特に稀少疾患であるシスチン蓄積症、ハルトナップ病、リジン尿性蛋白不耐症、HHH（高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン血症）症候群、脳回状脈絡網膜萎縮症の実態把握のため、一次調査を行なった。5 疾患の頻度は極めて少なく、各疾患の報告数は 2～24 名であった。今後二次調査を通じて詳細な検討を行なう。

研究協力者

坂本 修

東北大学大学院小児病態学分野講師

呉 繁夫

東北大学大学院小児病態学分野准教授

A. 研究目的

先天代謝異常症の多くは稀少疾患であるため、治療法が確立しておらず、長期予後も不明である。中でもアミノ酸代謝異常症であるシスチン蓄積症、ハルトナップ病、リジン尿性蛋白不耐症、HHH（高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン血症）症候群、脳回状脈絡網膜萎縮症においては、わが国での患者数は把握されておらず、治療法も確立されていないため長期予後も不明である。今回、この 5 疾患のわが国における実態を把握し、治療法を確立することを目的として基礎調査を行なった。

B. 研究方法

全国の大学病院、小児病院および小児科のある 300 床以上の基幹病院を対象に一次アン

ケート調査を行なった。さらに、一次調査で患者が把握された施設に対しては 2 次調査票を送り、臨床像を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究は、調査対象となった診療科において対象症例に関する情報（個人情報を除く）を診療録から転記する調査であり、匿名化情報ののみを取り扱うものである。分担研究者が所属機関外の者から既存資料等の提供を受けて研究を実施することについて熊本大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

一次調査：917 施設を対象にアンケートを郵送し、640 施設より回答を得た（回答率 70%）。回答のあった患者数の内訳は、シスチン蓄積症（7 名）、ハルトナップ病（2 名）、リジン尿性蛋白不耐症（24 名）、HHH 症候群（6 名）、脳回状脈絡網膜萎縮症（3 名）で、総計 42 名の患者が報告された。

D. 考察

今回対象とした、5 疾患のわが国での頻度

は少なく、その実態は把握されていない。比較的多く報告されたのはリジン尿性蛋白不耐症の24名であり、最も少ないのはハルトナップ病の2名であった。回答のあった施設に対して二次調査を行ない、詳細な検討をおこない、その長期予後を明らかにし、治療法を確立したい。特にシスチン蓄積症の治療に関しては欧米で認可されているシステアミン製剤（Cytagon®）が本邦では未承認薬であり、その国内開発も視野に入れて検討を行なう予定である。

E. 結論

全国の主要病院を対象に稀少5疾患の一次調査を行なった。5疾患のわが国での頻度は少なく、各疾患の報告数は2～24名であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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。日本小児科学会雑誌 113 巻 11 号 1649-53 (2009 年)

- ・ 大浦敏博他：テトラヒドロピオプテリン（BH₄）反応性高フェニルアラニン血症診断のための BH₄供給について。日本小児科学会雑誌 113 巻 11 号 1758 (2009 年)
- ・ 大浦敏博：テトラヒドロピオプテリン（BH₄）反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH₄製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針。日本小児科学会雑誌 113 巻 3 号、649～653 (2009 年)

2. 学会発表

- ・ 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。第 112 回日本小児科学会。2009 年 4 月 17～19 日、奈良
- ・ 小松崎匠子、坂本修、田中藤樹、奥山虎之、松原洋一、高柳正樹、大浦敏博：本邦における尿素サイクル異常症に対するフェニル酪酸 Na の有効性・安全性の検討。第 51 回日本先天代謝異常学会、2009 年 11 月 5 日～7 日、東京

新規アミノ酸測定方法の臨床応用

分担研究者 安東敏彦

味の素株式会社ライフサイエンス研究所 主席研究員

研究要旨

現在のアミノ酸測定方法は高コストでかつ比較的大量の血液試料を必要としている。本研究では2種類の新規アミノ酸測定方法の臨床応用を検討した。

ひとつはLC/MSを用いたアミノ酸測定法の臨床応用である。もうひとつはフェニルアラニン・デヒドロゲナーゼを電極チップに固定化し、サイクリックボルタンメトリー法によって定量する装置を試作した。これらの研究の結果、臨床現場でのニーズに対応可能なアミノ酸分析の実現できる方向が可能になった。

A. 研究目的

現在のアミノ酸測定方法は高コストでかつ比較的大量の血液試料を必要としている。本研究では2種類の新規アミノ酸測定方法の臨床応用を検討した。

B. 研究方法

LC/MS（液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー）法によるアミノ酸測定の臨床応用検討。

これまで、LC/MSを用いたアミノ酸測定法の開発を行ってきた^{1)、2)}。2009年度は実用化を目指して分析機器メーカーと共同で試作機の開発を行った。

LC/MS法によるアミノ酸分析ではまずアミノ酸の誘導体化を行う。誘導体化反応は図1の通りであり、アミノ基が修飾される。この誘導体化の特徴は以下の3点である。

- ① 修飾基にイオン性の部分を持っているため、検出器である質量分析計でのイオン化効率が高くなり、高感度の測定が可能になる。
- ② 修飾基が脂溶性であるために、逆相のクロマトグラフィーにて高分解能で分離分析できる。
- ③ 試薬が活性エステルであるため、反応条件がマ

イルドであり、反応収率も高い。

C. 研究結果

検体と試薬はともにオートサンプラーのラックに配列しておき、バルブ切り替えによって、試薬の計量、検体と試薬の混和、反応、反応生成物のカラムへのインジェクションを行う仕組みとなっている（図2）。反応と分析は並行して行われるため、オーバーオールの実験時間をお幅に短縮でき、1検体あたりの分析サイクルは約7分となった。

表4に血漿検体を本装置で分析した場合の分析精度（CV値）と、アミノ酸の添加回収率を掲載した。いずれの結果も臨床検体の分析法として十分の精度と回収率である。

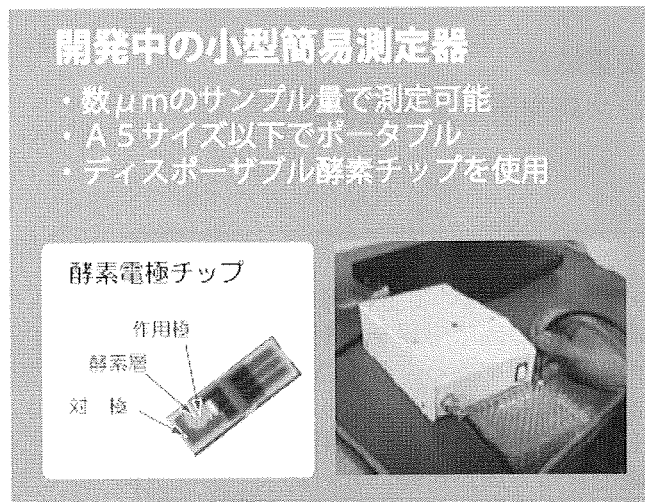
酵素電極チップを用いた簡易フェニルアラニン測定法の試験的使用

フェニルアラニン・デヒドロゲナーゼを電極チップに固定化し、サイクリックボルタンメトリー法によって定量する装置を試作した。ヒト血中と同程度の濃度のフェニルアラニン水溶液の測定が可能であった。現在、ヒト血液での測定が可能なチップの試作について協力企業と検討を進めている。

なお、フェニルアラニン以外のアミノ酸（例えば、BCAA）に関しては、デヒドロゲナーゼやオキ

シダーゼ等のクローニングおよび酵素改変を実施し、いくつかの有望な酵素を取得している。

後は、フェニルアラニン以外のアミノ酸（例えば、BCAA）に関して開発を継続したい。



参考文献:

Shimboa K, Ando T, et al: Automated precolumn derivatization system for analyzing physiological amino acids by liquid chromatography/mass spectrometry. Biomed Chromatogr 2009 (Epub ahead of print).

D. 考察

LC/MS（液体クロマトグラフィー・マスペクトロメトリー）法によるアミノ酸測定の臨床応用検討では、臨床応用はすでに可能な段階に到達している。フェニルアラニン・デヒドロゲナーゼを電極チップに固定化し、サイクリックボルタンメトリー法によって定量する装置の試作ではヒト血中と同程度の濃度のフェニルアラニン水溶液の測定が可能であった。今

E. 結論

新しい方式によるアミノ酸分析は臨床現場で有用である。今後も検討を続ける。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 アミノ酸のプレカラム誘導体化

