

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表、
研究成果の刊行物・別刷物

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三淵 浩 他	尿素サイクル異常症	小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科	41 増刊号	359-364	2009

IV. 先天性代謝異常症-7

尿素サイクル異常症

Urea cycle disorders

三 瀧 浩*

MITSUBUCHI Hiroshi

遠藤文夫*

ENDO Fumio

① 基本病因, 発症機序

尿素サイクルは図1に示すようにオルニチン, シトルリン, アルギニノコハク酸とアルギニンが構成していて, シトルリンはオルニチンとカルバミルリン酸から合成され, アルギニノコハク酸はシトルリンとアスパラギン酸から合成される。その過程でアンモニアを解毒し尿素を生成する。生成される尿素に含まれている窒素は, 一つはカルバミルリン酸に由来し, もう一つはアスパラギン酸に由来する。この一連の代謝過程の先天的な異常が尿素サイクル異常症であり, 臨床的には高アンモニア血症を呈する。さらにN-アセチルグルタミン酸はカルバミルリン酸合成酵素(CPS I)の活性化に必須であり, N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)異常によっても尿素サイクルの障害が

生じ高アンモニア血症が発生する。尿素サイクルの酵素ではCPS Iとオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)はミトコンドリア内にあり, その他の酵素はミトコンドリア外にある。このサイクルが円滑に働くためにはオルニチンはミトコンドリア膜を転送される必要があり, 転送系の異常によっても尿素サイクルは障害を受ける^{1~3)}。

② 基本病態

高アンモニア血症を呈する疾患は非常に多いが, ここでは尿素サイクルの一次的機能異常と関連したアミノ基転送障害に関して解説する。それぞれの疾患の特徴, 遺伝形式, 責任遺伝子については表に示す。尿素サイクル異常および関連する疾患では, アンモニアの上昇にいたる経緯にかかわらず高アンモニア血症によってもたらされる病態と

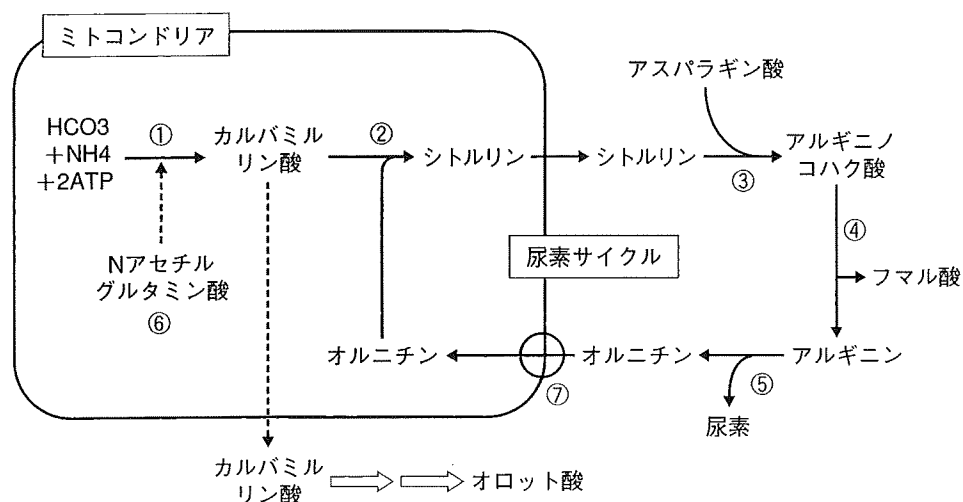


図1 尿素サイクル

① カルバミルリン酸合成酵素, ② オルニチントランスカルバミラーゼ, ③ アルギニノコハク酸合成酵素, ④ アルギニノコハク酸分解酵素, ⑤ アルギナーゼ, ⑥ Nアセチルグルタミン酸合成酵素, ⑦ オルニチン転送蛋白

* 熊本大学医学部小児科 [〒860-8556 熊本市本荘1-1-1]

TEL 096-373-5191 FAX 096-373-5335 E-mail: mitsubuchi@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp

表 主な尿素サイクル異常症の特徴

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸			遺伝形式	責任遺伝子	遺伝子座	活性測定可能な臓器, 細胞
		血中	尿中	オロト酸				
CPS1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		—	AR	CPS1	2q35	肝, 腸管
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン酸		++	XLR	OTC	Xp21.1	肝, 腸管
シトルリン血症	高アンモニア血症	シトルリン	シトルリン	++	AR	ASS	9q34	肝, 腎臓, 皮膚線維芽細胞
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症, 肝腫大, 毛髪異常	アルギニノコハク酸, シトルリン	アルギニノコハク酸	+	AR	ASL	7cen-q11.2	皮膚線維芽細胞, 肝, 腎臓
アルギニン血症	高アンモニア血症, 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR	ARG1	6q23	赤血球, 肝
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		—	AR	NAGS	17q21.31	肝
オルニチンアミノ基転移酵素欠損症	脳回転状脈絡膜変性症, 新生児期高アンモニア血症	オルニチン		±	AR	OAT	10q26	リンパ球, 皮膚線維芽細胞, 肝
シトルリン欠損症 (CTLN2, NICCD)	肝障害, 胆汁うっ滞	シトルリン		±	AR	SLC25A13	7q21.3	肝, 腎
HHH 症候群	高アンモニア血症	オルニチン	ホモシトルリン	+	AR	ORT1	13q14	肝, 皮膚線維芽細胞
リジン尿性蛋白不耐症	高アンモニア血症, 肝脾腫, 骨粗鬆症		リジン アルギニン	±	AR	SLC7A7	14q11-13	皮膚線維芽細胞

個別の酵素異常・転送障害などに関連した病態に大別される。

③ 病態生理からみた臨床症候

1. アンモニアの毒性

正常人の血中アンモニア値は通常 15~60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に保たれている。100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えると食欲不振, 嘔気, 不眠, 興奮, 性格変化などの症状が出現する。新生児では肝の未熟性もあいまって呼吸窮迫症候群や動脈管開存などで, 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 近くまで上昇することがあるので慎重に判断する必要がある。個人差や経過による差はあるが, 通常 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えるとけいれんや意識障害が出現する。正常レベルから急激に上昇するときには特有の羽ばたき振戦がみられるが, 先天性の高アンモニア血症の患者ではアンモニアに対する耐性ができており, あまり症状が出ないときもあり注意を要する。400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上では昏睡に陥り, 呼吸抑制も出現する。一般にはアンモニアの上昇が持続すると中枢神経系の障害が不可逆的になり, その障害の程度は高

アンモニア血症の程度と持続時間と関連している。したがって高アンモニア血症が治療により改善されても, 精神運動発達の遅れとして障害を残すことが多い。初期にいかにも早く高アンモニア血症に気づき, 治療をスタートするかが非常に大切である。

2. 急性増悪

治療により, 血中アンモニア値は正常値付近で安定していても, 感染, 発熱, 飢餓, 手術, 怠業などにより急激に血中アンモニア値が上昇することがある。このような急激な血中アンモニアの上昇を急性増悪, 急性発作などとよぶ。どの尿素サイクル異常においても起こりうる状態である。重症型では死亡することもある。

3. 疾患特異的な病態と臨床症候

1) オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症

X 染色体劣性遺伝形式をとり, わが国における罹患率は 8 万人に 1 人とされる。一般に男性では重症例が多く, 新生児期発症のほとんどは男児で

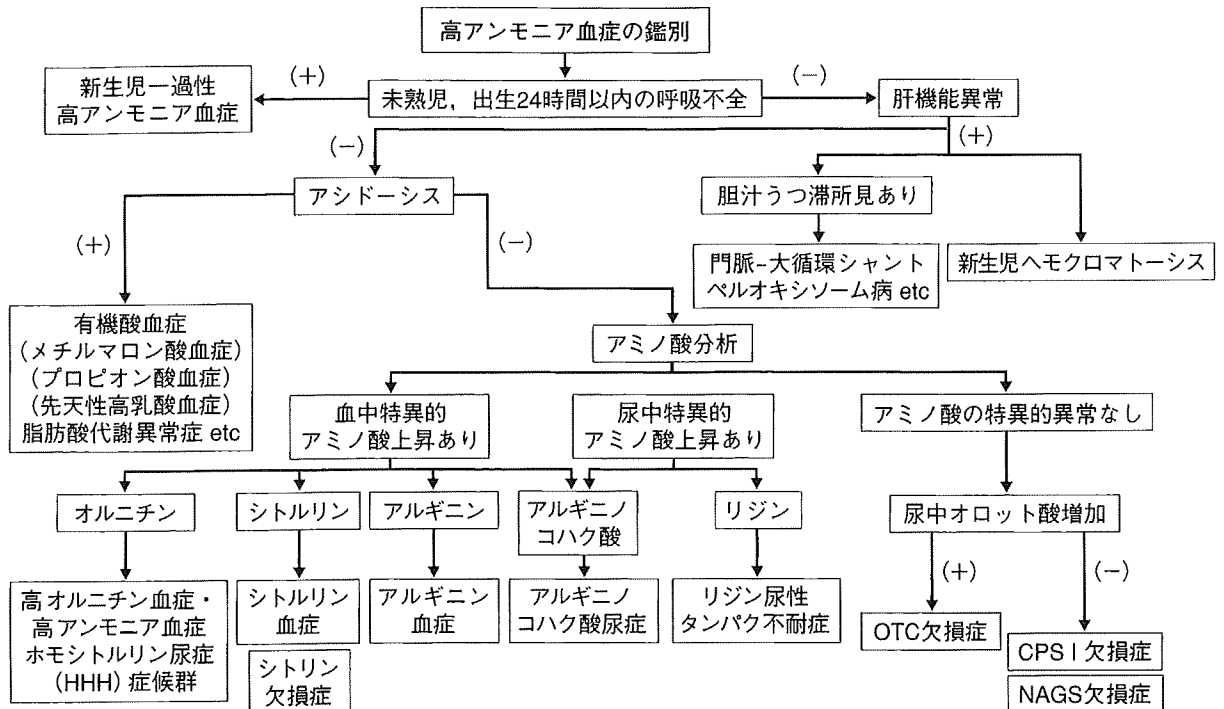


図2 尿素サイクル異常症の診断手順

ある。女性ヘテロ接合体でも一部に血中アンモニアが上昇し、精神発達が遅れたり、急性増悪を発症し死亡する場合もあるので注意を要する¹⁾。男性でも遅発型、成人発症例の報告もある。男性患者の場合、新生突然変異の可能性は約5~10%、一方、女性患者の場合は約80%が新生突然変異と報告されている⁴⁾。女性ヘテロ接合体の診断は後述する。

2) カルバミルリン酸合成酵素(CPS I)欠損症

常染色体劣性遺伝形式をとり、前述のOTC欠損症に類似した症状がみられる。尿中のオロト酸排泄が増加しない点でOTC欠損症と区別される。

3) シトルリン血症(アルギニノコハク酸合成酵素(AS)欠損症)

常染色体劣性遺伝形式をとり、新生児期発症型、遅発型、成人型に分類されている。

シトルリン欠損症(成人発症II型シトルリン血症)は二次的にAS活性が低下するが、責任遺伝子も病態もことなり別項を参照していただきたい。

4) アルギニノコハク酸尿症(アルギニノコハク酸分解酵素(AL)欠損症)

常染色体劣性遺伝形式をとる。肝機能障害、肝

細胞の腫大、肝腫大を特徴とし、一部患者では毛髪異常(ねじれ)がみられる。

5) アルギニン血症

常染色体劣性遺伝形式をとる。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、本疾患はアルギナーゼIの欠損による。高アンモニア血症のほか治療に抵抗する重度の精神遅滞と神経症状(けいれん、痙性対麻痺)が特徴である。

6) N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症

N-アセチルグルタミン酸はCPSの活性化に必須であり、NAGSが欠損するとCPS1欠損症と同様の高アンモニア血症に陥る。

4) 病態生理からみた診断のための臨床検査

高アンモニア血症に対する鑑別診断を図2に示した。発症の時間経過と随伴症状から、早期にアンモニアを測定することが第一である。血中アンモニアが $100 \mu\text{g/dl}$ 以上を目安に先天代謝異常症を疑う。新生児発症の尿素サイクル異常症の場合で

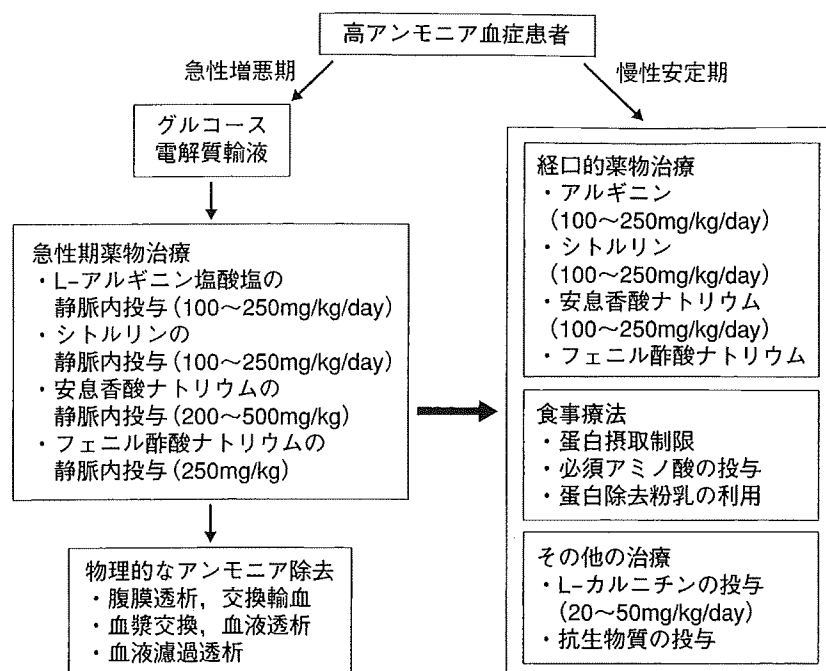


図3 尿素サイクル異常症の治療手順

は、200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上になることがほとんどである。同時に一般生化学検査で肝機能の状況を判断する。BUN 低値, AST, ALT の軽度上昇を伴う例が多い。通常、胆汁うっ滞はきたさないが、シトリン異常症では胆汁うっ滞も含めてさまざまなタイプの肝障害がみられる。つぎに代謝性アシドーシスの有無程度を判断する。強いアシドーシス, 乳酸の上昇を認める場合はメチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常, ミトコンドリア異常を考える。尿素サイクル異常症であっても, ショックやけいれん重積状態に陥ると, 二次的な代謝性アシドーシスを伴う。血中および尿中アミノ酸分析でシトルリン血症, アルギニノコハク酸尿症, アルギニン血症は診断できる。それぞれの疾患で上昇するアミノ酸は表に示した。逆にシトルリンの低値は OTC 欠損症, CPS I 欠損症の診断に重要である。また, リジン, アルギニンの低値はリジン尿性蛋白不耐症の診断の糸口になる。OTC 欠損症, CPS I 欠損症の鑑別には尿中オロト酸, ウラシルの分析が重要である。また, OTC 欠損症のヘテロ女性の診断のためには, ウラシルの分析, オロト酸をマーカーとしたアロプリノール負荷試験を行う。上記によりほぼ診断できるが, 確定診断には酵素診断

あるいは遺伝子診断を行う。酵素診断は表に示したように, 酵素が発現している臓器が限られるため注意が必要である。出生前診断においては, 羊水・羊水細胞を用いた化学診断や酵素診断は困難であり, 遺伝子診断が必要である。

⑤ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

急性増悪発症を最小限にし, 発症しても速やかに治療改善させ, 長期においてアンモニアを正常に保ち, 患者の良好な発育発達を遂げることを目標とする。したがって図3に示すように急性期の治療と慢性期の治療に分けられる。

急性期にはまず薬物治療によるアンモニアの低下を図る。蛋白異化を抑制するためブドウ糖電解質液の十分な輸液 (60~100 kcal/kg/day) を行う。高血糖になるようならインスリンを併用する。同時に, 生化学的に別の化学物質にして無害化する薬物療法を併用する。治療に使用される薬剤としては, 尿素サイクルに関与するアミノ酸のうち, アルギニンとシトルリンが使用される。アルギニンの欠乏はオルニチンの欠乏にいたり, 尿素サイクルの回転に必要なオルニチンが不足しそのため

にアンモニアの除去がさらに低下する。また、アルギニンは蛋白質の合成に必須のアミノ酸であるので欠乏すると蛋白の異化が亢進する。そこでアルギナーゼ欠損症以外ではアルギニンの投与をまず行う。シトルリンは CPS1 欠損症、OTC 欠損症に使用する。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は余剰窒素の排泄の目的で使用される。通常数時間でアンモニアは低下してくるが、改善しない場合(8時間たっても $1,000 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上)は速やかに物理的方法によるアンモニア除去を行う。交換輸血、腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く、血液透析あるいは血液濾過透析を持続的に行う。専門施設では新生児であっても安全に行うことが可能である。アンモニアが低下し、経口摂取が可能となれば、無蛋白ミルクで調整しながら、必須アミノ酸剤を徐々に増量し、 $1 \text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を目標にする。注射剤も内服に切り替え、自然蛋白と必須アミノ酸製剤で総蛋白質 $1.2 \text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を目標にする。

慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。OTC 欠損症、CPS I 欠損症は死亡例も多く、蛋白質を $1.25 \sim 1.75 \text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に制限し、シトルリン血症とアルギニノコハク酸血症では $1.75 \text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を目安とする。患者の残存酵素活性により加減が必要で、食事療法が不十分であると、アンモニアおよびグルタミン高値として表れ、感染などを契機に容易に急性増悪を発症する。しかし、治療が厳しすぎると発育障害、皮膚炎、発毛異常などがみられる。蛋白制限を強くするとき(蛋白質 $1 \text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以下)は必須アミノ酸の投与を併せて行う。CPS I 欠損症ではカルバミルグルタミンを用いた新しい薬物療法が試みられている⁶⁾。

近年、先天代謝異常症に対して肝移植が安全に行われるようになった。尿素サイクル異常症に対しても多くの成果をあげている。尿素サイクル異常症の原因酵素の発現の主要臓器は肝臓であり、移植肝の働きが十分に得られれば、内科的治療は必要なくなり、患者の QOL は著明に改善する。わが国においても、生体肝移植が行われ良好な結果を得ている。適応は重症から中等症の尿素サイク

ル異常症が考えられる。また、OTC 欠損症の女児例も適応と考えられる。初発時の高アンモニア血症による脳障害を最小限にとどめて、安定をはかり、できればその後の急性増悪の前に、十分に安全な状態で生体肝移植を行うことが重要と思われる⁶⁾。

効果判定の指標は、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸値(とくにグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、他必須アミノ酸)、肝機能、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。通常、アンモニアは $150 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下、グルタミンは $1,000 \mu\text{mol}/\text{l}$ 以下、アルギニン $80 \sim 150 \mu\text{mol}/\text{l}$ を指標とする。安息香酸使用時はグリシン抱合により排出されるため、グリシンは $100 \sim 150 \mu\text{mol}/\text{l}$ にする。フェニル酢酸ナトリウムおよびフェニル酪酸ナトリウム使用時は分枝鎖アミノ酸の低下が報告されている。

⑥ よくある合併症の病態とその診断・治療・予防

原疾患によるものとしては、高アンモニア血症による中枢神経障害であり、急性増悪に対するものと、後遺症としての障害に分けられる。急性増悪は嘔吐、気分不良、何となくボーッとするなど最初の症状であり、早期発見が重要である。先に述べたようにあるレベルの高アンモニア血症は後遺症としての脳障害をきたし、精神運動発達遅滞を呈する。レベルに応じた教育的配慮、療育、福祉サポートなどが重要である。

治療に伴うものとしては、蛋白不足による皮膚炎(とくにおむつかぶれ、四肢末端炎)、毛髪の脱色、脱毛、脂肪肝がみられやすい。治療の項に記載したように適切な栄養管理が必要である。また、鉄や微量元素の不足、ビタミン不足にも陥りやすく、補充が必要な場合もある。

⑦ 症状経過、検査所見からみた予後判定

先天性尿素サイクル異常症患者の予後は一般によくはない。とくに新生児発症の OTC 欠損症、CPS I 欠損症では死亡例も多い。比較的予後がよいと考えられる OTC 欠損症の女性患者でも長期的にみ

IV. 先天性代謝異常症

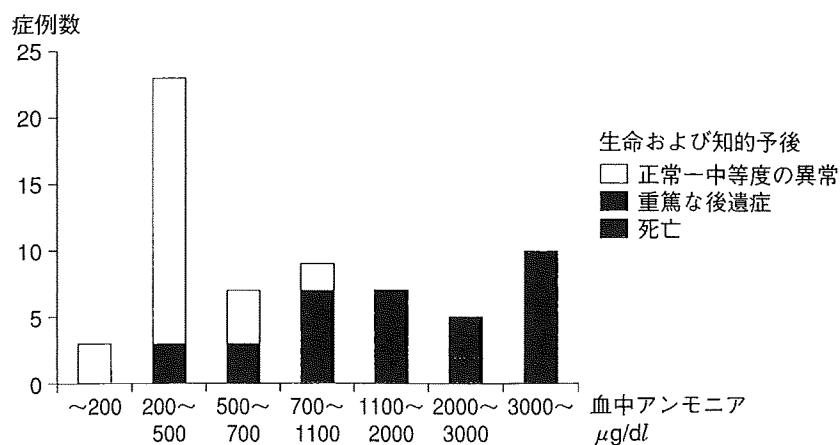


図4 尿素サイクル異常症小児患者の生命および知的予後

るといつか急性増悪を発症し生命にかかわる状況に陥る。その他の疾患を含めて、生命予後および重篤な後遺症は発作時のアンモニア濃度および高アンモニア血症の持続と関連している。一般に患者のIQは高アンモニア血症の程度および発作の回数に反比例して低下していく。図4に血中アンモニア濃度と予後の関係を示した。700 μg/dlを超える症例では、ほとんどの例は死亡するかあるいは後遺症を残す。1,100 μg/dlを超える症例では死亡か重篤な後遺症を残している⁷⁾。しかし、一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、近年の治療の進歩により速やかに正常化させ、その後の管理治療により予後が改善される例が報告されている。肝移植例を含めた長期予後は今後の検討課題と思われる。また、アルギニン血症ではアルギニン濃度が正常上限の3倍を超えていると痙性対麻痺が発生する率が高い。

文献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL : Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds) : The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed, McGraw-Hill, New York, pp1909-1963, 2001
- 2) 遠藤文夫 : 尿素サイクル異常症. 小児内科 **35**(増刊) : 341-345, 2003
- 3) 三淵 浩, 遠藤文夫 : 尿素サイクル異常症. 小児内科 **38**(増刊) : 150-152, 2006
- 4) 川目 裕 : オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症. 新川詔夫監修, 福嶋義光編集 : 遺伝カウンセリングマニュアル, 2版, 南江堂, pp207-208, 2003
- 5) Endo F, Matsuura T, Yanagida K et al : Clinical manifestation of inborn errors of urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr*, **134** : 1605S-1609S, 2004
- 6) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al : Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorder : A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto university. *Liver transplantation* **11** : pp1332-1342, 2005
- 7) Uchino T, Endo F, Matsuda I : Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Metab Dis* **21** : 151-159, 1998

* * *

