

ドリア病であった。ライソゾーム病は酵素補充療法をはじめとする様々な治療が試みられているため、非常に hot なところである。ミトコンドリア病は、確たる治療法も確立されていないにもかかわらず、それに次いでいる。逆に言えば診断、治療について近い将来大いなる発展が期待されるところである。

2009年10月に日本全国でミトコンドリア病が医療費補助の対象となる特定疾患に指定されたことは患者や医療者にとって非常に大きなことである。これに伴い特定疾患の新しい認定基準が出されたので参考にされたい ([http://www.nanbyou.or.jp/pdf/112\\_s.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/pdf/112_s.pdf))。

今後日本でも身近な先天代謝異常症として、1人でも多くの小児科医に認識され、容易に診断がなされ、目標とする治療まで結びつき世界に発信できることを願いつつ、終わりにしたい。

#### 文 献

- 1) Skladal D et al : Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 126 : 1905~1912, 2003
- 2) Zschocke & Hofmann (松原洋一監訳) : 小児代謝疾患マニュアル. 診断と治療社, p 118~126, 2006
- 3) Gibson K et al : Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates : clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 122(5) : 1003~1008, 2008
- 4) Munnich A, Rustin P : Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet*, 106 : 4~17, 2001
- 5) Bernier FP et al : Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 59(9) : 1406~1411, 2002
- 6) Walker UA et al : Respiratory chain encephalomyopathies : a diagnostic classification. *Eur Neurol* 36 : 260~267, 1996
- 7) Murayama K, Ohtake A : Children's toxicology from bench to bed-Liver Injury (4) : Mitochondrial respiratory chain disorder and liver disease in children. *J Toxicol Sci* 34(Suppl 2) : SP237~243, 2009
- 8) Murayama K et al : Intractable secretory diarrhea in a Japanese boy with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Eur J Pediatr* 168(3) : 297~302, 2009
- 9) Kirby DM et al : Respiratory chain complex I deficiency : an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* 52 : 1255~1264, 1999
- 10) 大竹 明, 原島宏子 : 分子生物学 basic technique その52 BN-PAGE : Blue native polyacrylamide gel electrophoresis. *THE LUNG perspectives* 16(4) : 533~536, 2008
- 11) Thorburn DR : Diverse powerhouses. *Nat Genet*. 36(1) : 13~14, 2004
- 12) Thorburn DR : Respiratory chain enzyme analysis in muscle and liver. *Mitochondrion* 4(5-6) : 363~375, 2004
- 13) 内藤幸恵他 : ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性により診断された新生児ミトコンドリア心筋症. *日未熟児新生児会誌* 21 : 51~55, 2009
- 14) 伊藤 絢他 : 新生児期に発症するミトコンドリア呼吸鎖異常症の現状. *日未熟児新生児会誌* 21 : 228, 2009
- 15) He L et al : Detection and quantification of mitochondrial DNA depletions in individual cells by real-time PCR. *Nucleic Acids Res.* 30 : e68, 2002
- 16) Kaji S, Murayama K, Nagata I et al : Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 97(4) : 292~296, 2009
- 17) Mowat D et al : Respiratory chain complex III in deficiency with pruritus : a novel vitamin responsive clinical feature. *J Pediatr* 134(3) : 352~354, 1999
- 18) Komaki H et al : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1800(3) : 313~315, 2010
- 19) Parini R et al : Glucose metabolism and diet-based prevention of liver dysfunction in MPV17 mutant patients. *J Hepatol* 50 : 215~221, 2009
- 20) Koga Y et al : L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology*. 22 : 64(4) : 710~712, 2005
- 21) Lee WS, Sokol RJ : Mitochondrial hepatopathies : advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 45(6) : 1555~1565, 2007

## VIII 遺伝と代謝

## 先天性尿素サイクル代謝異常症—オルニチン トランスカルバミラーゼ欠損症, アルギニノコハ ク酸尿症, アルギニン血症—

Urea cycle disorders—Ornithine transcarbamylase deficiency,  
argininosuccinic aciduria and argininemia—

Key words : 尿素サイクル, 高アンモニア血症, 内科的治療, 生体肝移植

村山 圭

### 1. 概念・定義

生体内では、タンパク質の分解を中心とした体内代謝や腸内細菌の働きにより絶えずアンモニアが生成されている。アンモニアは図1のように、①グルタミン酸に合成され再利用される経路、②グルタミンに変換され一時的解毒または保留される経路、更に③尿素合成により解毒され体外へ捨てられる経路の3つに分かれる。通常の状態ではグルタミン酸への合成経路の方が圧倒的に太い。すなわち、アンモニアは生体にとっては非常に有用な窒素源となっている。しかし窒素平衡は常に動的平衡状態にあり、すべてのアンモニアが再利用されることは不可能である。したがって、毎日摂取する食餌タンパク質に見合った窒素量を処理するのに必要とされるのが第3の道、すなわち過剰に産生

されたアンモニアを尿素へと転換、解毒する尿素サイクルである。普通食を食べている人は、排出すべきアンモニアの86%を尿素の形で捨てているとされている。また、尿中に排泄されるアンモニアは腎で作られ、腎における酸塩基平衡維持に主に働き、血中アンモニア値への影響は少ない。

尿素サイクルは6つの酵素反応からなる(図2)。アンモニアと二酸化炭素からカルバミルリン酸を合成する酵素(CPSI)と、この酵素をアロステリックに活性化するN-アセチルグルタミン酸を合成する酵素(NAGS)から始まる。この後の4つの反応が尿素サイクルを形成する。すなわちオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)、アルギニノコハク酸合成酵素(ASS)、アルギニノコハク酸分解酵素(ASL)、アルギナーゼI(ARGI)である。これら6つの酵素すべて

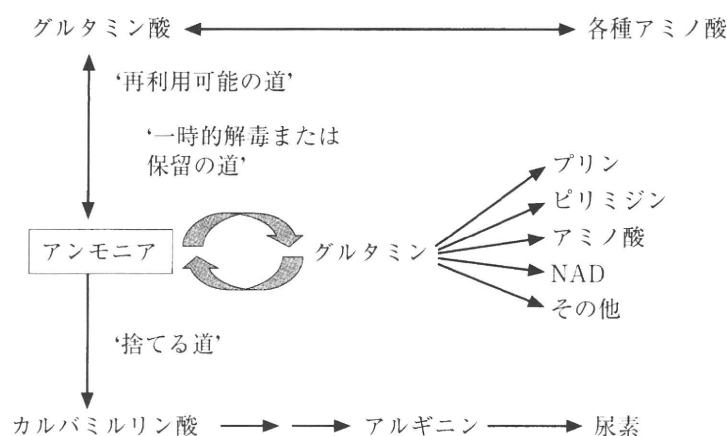


図1 アンモニアの運命(文献<sup>1</sup>より引用)

Kei Murayama: Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 代謝科

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

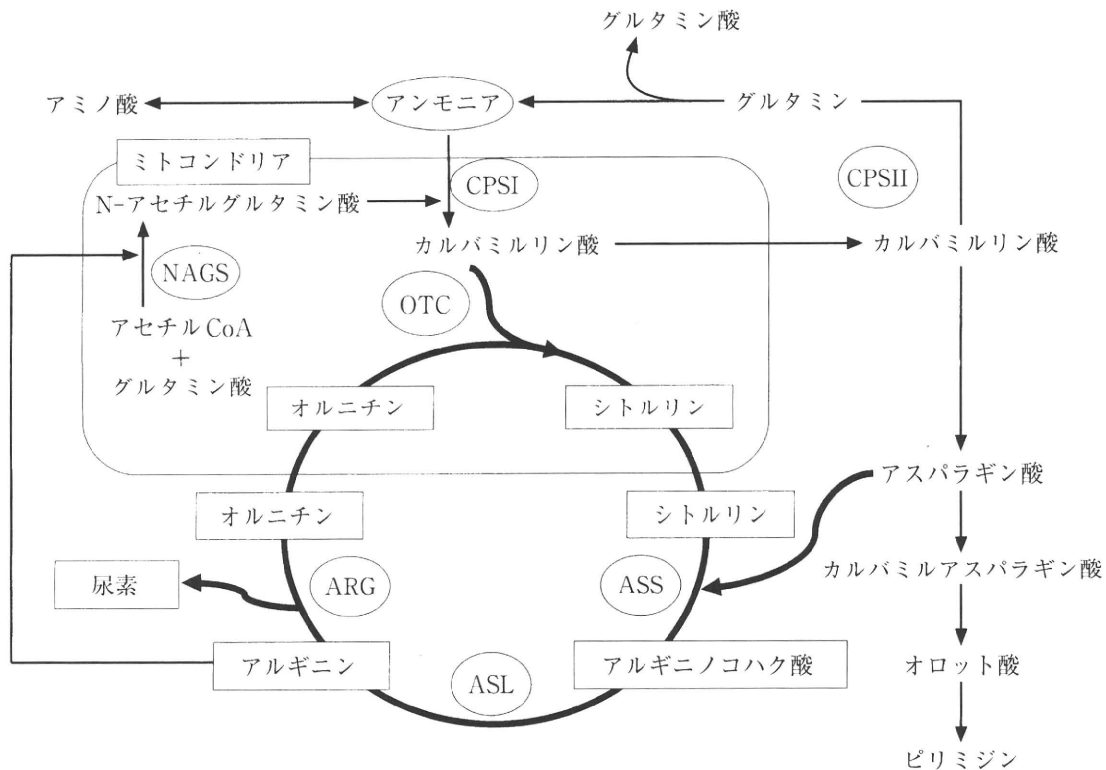


図2 尿素サイクルとアンモニア代謝

CPS: carbamyl phosphate synthetase. OTC: ornithine transcarbamylase. ASS: argininosuccinate synthase. ASL: argininosuccinate lyase. ARG: arginase. NAGS: N-acetylglutamate synthase.

に遺伝性酵素欠損症が存在し、高アンモニア血症に基づく重篤な症状が出現する。なかでも CPSI、OTC 欠損症は非常に重篤になる。OTC 欠損症のみが X 連鎖の遺伝形式をとり、他の 5 疾患は常染色体劣性遺伝である。

## 2. 疫 学

尿素サイクル異常症の日本における発症数は、Uchino らが 1998 年に報告している<sup>23)</sup>。最も頻度の高い疾患は OTC 欠損症であり、その発症頻度は約 8 万人に 1 人である。ASL 欠損症は約 80 万人に 1 人、ARGI 欠損症は約 220 万人に 1 人である。尿素サイクル異常症全体を合計すると約 5 万人に 1 人である。また尿素サイクル異常症の頻度については、現在全国調査が行われているところである。

## 3. 病因・病態

基本的病態は、尿素サイクルの酵素欠損に起因する高アンモニア血症によって引き起こされ

る中枢神経症状である。一般に正常人の血中アンモニア値は通常 15-60  $\mu\text{g/dL}$  くらいであるが、100  $\mu\text{g/dL}$  を超えると食欲低下、嘔気、不眠、不穏、性格の変化などが出現する。200  $\mu\text{g/dL}$  前後まで上昇すると、痙攣や重度の意識障害が出現し、400  $\mu\text{g/dL}$  以上では昏睡に陥り呼吸抑制も起こってくる。ただし、高アンモニア血症を繰り返すようになると、アンモニア値に比して症状が穏やかになってくることもよく経験する。

### a. オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症

OTC は尿素サイクルの第 2 段階の酵素であり、その欠損により高アンモニア血症をきたす。尿素サイクル異常症の中で、唯一 X 連鎖性遺伝である。男児患者の多くは新生児期に発症し、生命予後は不良である。男児の遅発型患者も長期的な予後は決して良くない。

一方、女児のヘテロ接合体は、無症状の保因者となる場合と発症して患者となる場合がある。

通常女性のX染色体は胎生期に2つのうち1つが不活化される(lyonization)。このため、女兒のヘテロ接合体の肝臓は、OTCを正常に発現している肝細胞と、欠損もしくは異常OTCを発現している細胞が混在している。この欠損ないし異常OTC発現細胞の割合が多ければ、発症してくるものと考えられている。同一家系内でも症状は様々であるが、予後は決して良いわけではない。

#### b. アルギニノコハク酸尿症

ASLの欠損によってアルギニノコハク酸が血中、尿中に増加するとともに、高アンモニア血症をきたす。ASLはアルギニノコハク酸をアルギニンとフマル酸に分解する反応を触媒する酵素である。アルギニノコハク酸の体内での作用は不定である。常染色体劣性遺伝であり、発症時期により新生児型と遅発型に分かれる。新生児型では24時間までは異常がなく、その後高アンモニア血症に基づく嗜眠、低体温、無呼吸発作などが起こる。遅発型では間欠的な発症が多く、感染や、離乳および高タンパク食の摂取などが契機となる。一部の患者では毛髪の変異(ねじれ)や進行性肝障害がみられることがある。

#### c. アルギニン血症

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(ARGI)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(ARGII)が知られているが、本症はARGIの欠損によるものであり、常染色体劣性遺伝である。ARGIは尿素サイクル最後の反応であり、アルギニンを加水分解して尿素とオルニチンを生成する。アルギニン血症の尿素サイクル異常症の中では比較的アンモニア値がそれほど高くならないにもかかわらず、重度の精神発達遅滞や進行性痙直性麻痺(尖足様)などをきたす。これらはアルギニンによる作用と考えられている。

### 4. 診断と鑑別診断

#### a. 化学診断

実際の尿素サイクル異常症では肝機能障害、代謝性アシドーシス、高カリウム血症などをきたすことをよく経験する。アンモニア値や血液

ガス分析の結果だけでは、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、重症肝機能障害を区別することはできない。これらの鑑別の流れを図3に示す<sup>4)</sup>。高アンモニア血症の存在が確認されたならば、尿素サイクル異常症を含めた鑑別のために血清あるいは血漿1mLと尿5-10mLを確保することが重要である。行うべき検査は、①血中アミノ酸分析、②尿中有機酸分析、③尿中アミノ酸分析であり、①でシトルリン値が低い場合は④尿中オロト酸分析が必要となる。

OTC欠損症は、血中シトルリンの低値および尿中オロト酸が高値であれば化学診断できる。ASL欠損症ではアルギニノコハク酸が、ARGI欠損症ではアルギニンが高値を示すので、これらの化学診断は容易である。ただし、アルギニノコハク酸はアミノ酸分析ではLeuのピークと重なるので注意が必要である(メープルシロップ尿症疑いとされることもある)。

#### b. 酵素診断

上記化学診断の後、酵素学的検索を行うことが望ましいが、現在我が国で酵素診断を行っているところはほとんどない。著者らの施設では、臨床的必要性が高いことからOTC欠損症については行っている。針生検での凍結組織1本あれば可能である。

#### c. 遺伝子診断

遺伝子解析については、OTC欠損症については外注(三菱化学BCL)で行われているが、事前に問い合わせが必要である。また、幾つかの施設で行われていることもあり、そうした情報は代謝専門医へ問い合わせたり、先天代謝異常学会でのホームページ[<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/>]などを参考にされるとよい。

#### d. OTC欠損症の保因者診断

先に述べたようにOTC欠損症はX連鎖性疾患であることから、しばしば母親の保因者診断が必要とされる。アロプリノール負荷試験は、アロプリノールを負荷して、尿中へのオロト酸、オロチジンの排泄増多を評価するものであり、保因者診断として非常に優れた非侵襲的検査といえる<sup>4)</sup>。



5. 治療と予後

a. 急性期の対応

高アンモニア血症が判明したならば、鑑別診断のための検査を開始すると同時に、その原因にかかわらず高アンモニア血症に対する治療を速やかに開始しなければならない。高アンモニア血症に対して最も効果があるものは血液浄化法であり、それを念頭に置きながら以下に述べる特殊薬剤を用いて対応すべきである。血液浄化が可能な施設や代謝専門医のいる施設などと連絡を取りながら行うとよい。十分なカロリーを確保し、体タンパクの崩壊を防ぐために、糖濃度を十分保ちながら(7.5-12%)、アルギニン200-300mg/kgを1-2時間でloadingし、同量で維持にもっていく。また、安息香酸ナトリウムを200-300mg/kg/dayで開始する。もし血中シトルリン値が高いことが判明したら、アルギニンを500mg/kg/dayまで増量する。安息香酸ナトリウムは試薬であり、グリシン抱合によって馬尿酸となり尿へと排泄され効率良く窒素を除去できる。更に、フェニル酪酸もグルタミンと結合し尿中へと排泄させる。これは安息香酸ナトリウムに比べ2倍の窒素を除去でき、より効率が良い。フェニル酪酸は治験の段階であり、現在のところ使用できるのは全国で数施設に限られているが、近い将来、全国での販売が待たれる。

血液浄化法はアンモニアが1,000μg/dL以上のときには直ちに行う準備をし、それ以下でも前述の治療で6-12時間以内に改善がない場合は積極的に考えるべきである。実際にはアルギニンのloading中に次なる手を考えるとよい。血液濾過、血液濾過透析、腹膜透析などがあるが、腹膜透析や交換輸血は効率が悪く、他の血液浄化へつなぐ一時的なものと考えべきである。

カルニチンは効率良く脂肪をエネルギーに変換するために必要である。また、尿素サイクルで合成された尿素の約30%は消化管内に排泄される。この尿素は腸内細菌により再びアンモニアと炭酸ガスへと分解され、吸収される。ラ

表1 尿素サイクル異常症の安定期維持療法

疾患名	タンパク摂取量 (g/kg/day)	必須アミノ酸量 (g/kg/day)	アルギニン <20kg: g/kg/day (>20kg: g/m <sup>2</sup> /day)	シトルリン <20kg: g/kg/day (>20kg: g/m <sup>2</sup> /day)	フェニル酪酸ナトリウム <20kg: g/kg/day (>20kg: g/m <sup>2</sup> /day)	安息香酸ナトリウム <20kg: g/kg/day (>20kg: g/m <sup>2</sup> /day)	カルニチン
OTC 欠損症	0.7	0.7	-	0.17 (2.2-4.4)	0.45-0.60 (9.9-13.0)	0.10-0.25 (2.2-5.5)	20-30
CPS1 欠損症	1.5-2.0	-	0.4-0.7 (8.8-15.4)	-	0.45-0.60 (9.9-13.0)	0.10-0.25 (2.2-5.5)	20-30
ASS 欠損症	1.5-2.1	-	0.4-0.7 (8.8-15.4)	-	0.45-0.60 (9.9-13.0)	0.10-0.25 (2.2-5.5)	20-30
ARG1 欠損症	0.7	0.7	-	-	0.30-0.60 (6.6-13.0)	0.10-0.25 (2.2-5.5)	20-30

クツロースは乳酸菌の成育を促し、消化管内のpHを下げアンモニアの生成や吸収を抑制する。カナマイシンなどの抗菌薬の投与も同じ目的で使用される。また、浣腸などによって排便を積極的に促すこともよい。

#### b. 安定期、維持期の治療

表1に示すように、食事療法と薬物療法が主体となる。摂取可能タンパク量は各疾患・症例によって異なるが、CPSI、OTC欠損症は厳しく、ASL、ASS、ARGI欠損症などはそれよりも緩めにとというのが基本戦略である。OTC欠損症では、タンパク量を1-1.3g/kg/dayまで上げることが多い。実際には著者らはアミノ酸プロフィール、特にGln、Gly、Argなどをこまめにチェックしながら、食事量、薬物量を調整している。タンパク制限を行うと皮膚炎が持続・遷延化したり、毛髪が薄くなったりすることがよくある。ビオチンや各種ビタミン剤を補うとよいが、完全には良くならないことが多い。

#### c. 肝移植

尿素サイクル異常症における肝移植は、移植技術の発展とともに、非常に良好な成績を上げており、根治術として重要な位置づけとなっている<sup>78</sup>。3年生存率は9割を超える<sup>9)</sup>。現在のコンセンサスとして尿素サイクル異常症の移植適

応は、①新生児発症型CPSI、OTC欠損症、②アルギニノコハク酸尿症で進行性肝障害を伴うもの、③内科的治療に抵抗し高アンモニア血症発作を繰り返すもの、とされる<sup>9)</sup>。OTC欠損症女児であっても先述のように高アンモニア血症発作を繰り返すことが多く、内科的治療に不応となり肝移植の適応となることも多い。最近、新生児発症OTC欠損症(男児例)において、血液浄化を積極的に行い初回発作をしのいだ後、生体肝移植を行うケースも我が国で3例報告された<sup>10)</sup>。新生児期の高アンモニア血症に対しては、血液浄化法を含めた集中治療を速やかに進めていく重要性が改めて示された。

#### d. 予 後

我が国ではUchinoらが報告している<sup>2)</sup>。新生児発症92例と遅発型116例に分けており、新生児発症型は5年生存率は22%であるが、90%に中等度以上の神経学的後遺症を残している。遅発型では5年生存率は41%で、28%に中等度以上の神経学的後遺症を残している。しかし、1978-95年の数値であり、新生児医療、血液浄化法、移植医療が発展している現在では、少し違った結果になっていると考えられる。今後の新しいデータを待ちたい。

## ■ 文 献

- 1) 森 正敬: 生体の窒素の旅, p19, 共立出版, 1991.
- 2) 内野高子ほか: わが国における尿素サイクル異常症の現状について. 平成7年度厚生省心身障害研究班研究報告, 1995.
- 3) Uchino T, et al: Neurodevelopment outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 21(Suppl 1): 151-159, 1998.
- 4) 村上 潤ほか: 血清・尿アミノ酸分画, 血中アンモニア. *小児内科* 37: 196-202, 2005.
- 5) Behrman RE, et al(ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, p397-398, p2396-2427, Elsevier, Amsterdam, 2005.
- 6) 廣瀬伸一: アロプリノール負荷試験. *小児内科* 32: 716-718, 2000.
- 7) The Urea cycle disorders conference group: Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 138(Suppl): S1-S80, 2001.
- 8) Morioka D, et al: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 11(11): 1332-1342, 2005.
- 9) Leonard JV, et al: The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 81(Suppl 1): S74-S78, 2004.
- 10) 眞山義民ほか: 新生児期発症オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の3例. *日児誌* 113: 1830-1834, 2009.

## 高アンモニア血症への対応

村山 圭

### はじめに

高アンモニア血症はさまざまな原因で起こってくる。新生児期に起こる高アンモニア血症は大きく以下の五つに分類される(表1)。**①尿素サイクル異常症**、**②有機酸代謝異常症**、**③重症肝障害**、**④門脈-大循環シャント**、**⑤ミトコンドリア障害**である。重度の高アンモニア血症は主に、**①**、**②**において認められることが多い。特に1,000  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の高アンモニア血症の場合、初期治療の進め方によって大きく予後が左右されてしまうため、代謝専門医や血液浄化の専門医など、各専門施設との連携が重要となってくる。本稿では特に初期対応について述べていきたい。その後治療に関しては、尿素サイクル異常症を中心に述べることにする。

### 高アンモニア血症の評価

新生児期の高アンモニア血症を見極めることは、決して簡単なことではない。一般に新生児は、血中アンモニア値は高めである。採血方法に関して Zschocke ら<sup>1)</sup>は Manual of Metabolic Pediatrics の中で、「駆血せずに採取した静脈血(または動脈血)を氷冷保存し、速やかに測定する」と述べている。実際に、我々の施設に依頼される症例の中にも、実際には高アンモニア血症ではない可能性が極めて高いものが含まれている。

高アンモニア血症の評価について表2に示す。代謝性疾患を疑うアンモニア値は200  $\mu\text{mol}/\text{L}$

表1 高アンモニア血症の主な原因

1. 尿素サイクル異常症：OTC欠損、CPS1欠損症など  
重篤な高アンモニア血症の中で最も頻度が高い
2. 有機酸代謝異常症：メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症など  
重篤な新生児高アンモニア血症のうち、約30%を占める。アンモニア値だけで尿素サイクル異常症との区別はつかない
3. 重度の肝障害：重症肝炎、ヘモクロマトーシスなど  
トランスアミナーゼ値上昇や凝固能障害は、尿素サイクル異常症などでもみられる
4. 門脈-大循環シャント  
総胆汁酸や哺乳後のガラクトース値をチェックする

表2 高アンモニア血症

$\text{NH}_3$ 濃度： $\mu\text{mol}/\text{L}=0.59 \times \mu\text{g}/\text{dL}$

新生児	
健康	<110 $\mu\text{mol}/\text{L}$
一般状態の悪い時	180 $\mu\text{mol}/\text{L}$ まで
代謝性疾患の疑い	>200 $\mu\text{mol}/\text{L}$
乳児期以降	
健康	50~80 $\mu\text{mol}/\text{L}$
代謝性疾患の疑い	>100 $\mu\text{mol}/\text{L}$

(339  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )以上とされる。乳児期以降は100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上とされている。一方で組織中のアンモニア濃度は血液中より10倍も高いため、アンモニアの偽性上昇はよく起こる。このため高い場合はより好条件で採取した良検体で再検する必要がある。

むらやま 圭 千葉県こども病院代謝科  
〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町579-1  
E-mail address: kmuraya@mri.biglobe.ne.jp

HHH：高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症  
 OTC：オルニチントランスカルバミラーゼ  
 CPS：カルバミルリン酸合成酵素  
 NAGS：N-アセチルグルタミン酸合成酵素

\*1：実際には代謝性アシドーシスを伴うことも多い。

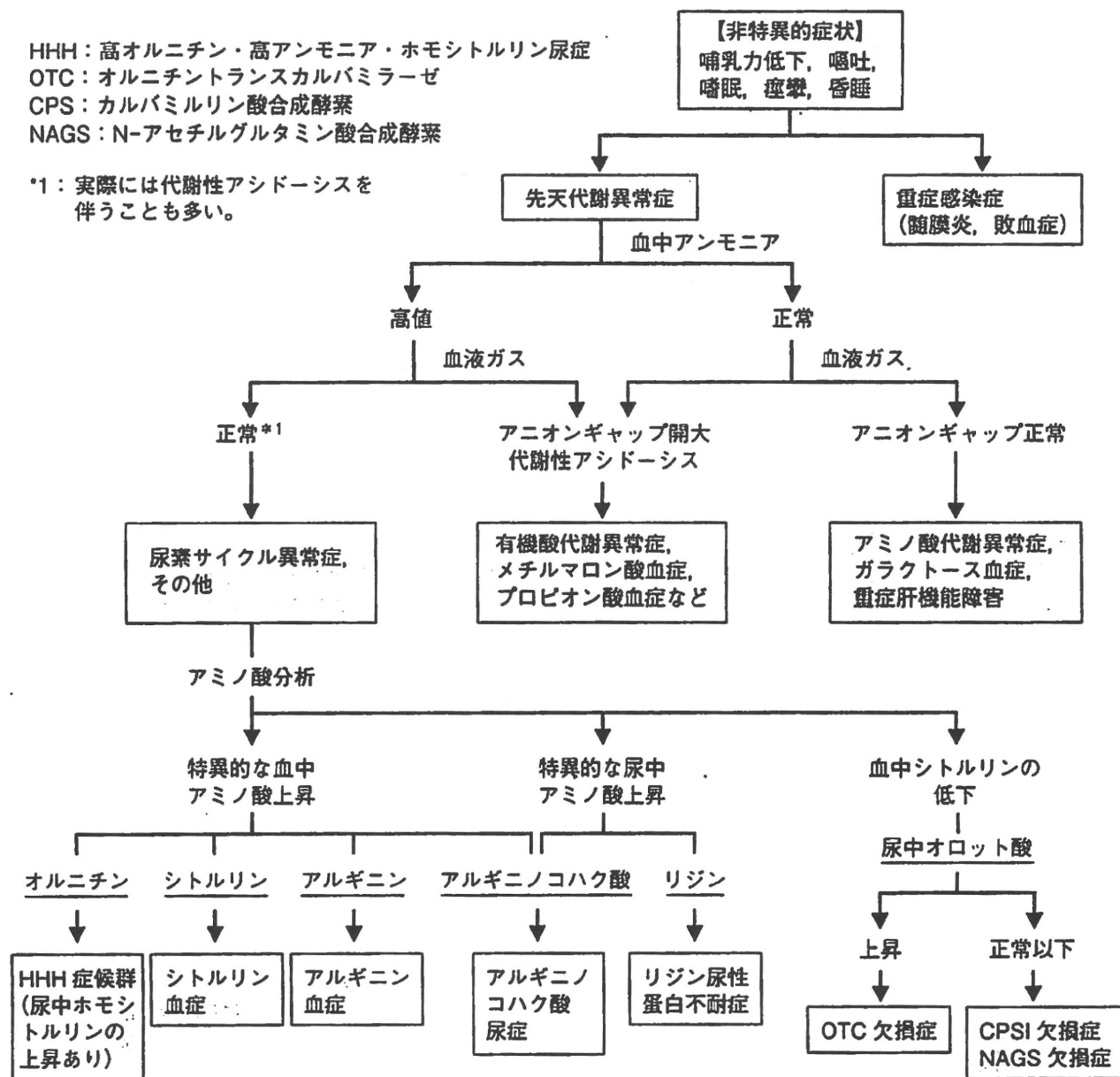


図 先天代謝異常症の鑑別フローチャート—高アンモニア血症を中心に—(村上ら, 2005; Behrman, 2005 より引用一部改変)<sup>2,3)</sup>

### 高アンモニア血症が判明した後の検査

アンモニア値や血液ガス分析の結果だけでは、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、重症肝機能障害を区別することはできない。例えば、実際の尿素サイクル異常症では肝機能障害、代謝性アシドーシス、高カリウム血症などをきたすことをよく経験する。これらの鑑別の流れを図に示す<sup>2,3)</sup>。また、低い尿素窒素(BUN)は、尿素サイクル異常症を疑う重要な指標になる。全身状態が悪

いにもかかわらず、尿素窒素が大して上がらない場合も同様である。重症肝障害については、肝臓の大きさやフェリチン値(ヘモクロマトーシスや血球貪食症候群では上昇する)などを参考にしながら見極めていく。尿素サイクル異常症や有機酸代謝異常症では、トランスアミナーゼが何千にまで上がることはない。門脈-大循環シャントについては、アンモニアもトランスアミナーゼもそれほど上昇はしない。総胆汁酸やミルク負荷後のガラクトース値を参考にしながら、エコーや3D-CTにて診断を進めていくことになる。

表3 高アンモニア血症の治療の原則&初期投与すべきビタミン類

初期投与すべきビタミン類	投与の目安量	3 kg の場合の例
Vit B <sub>1</sub> (チアミン)	100~200 mg/day	100 mg
Vit B <sub>2</sub> (リボフラビン)	100~300 mg/day	100 mg
Vit B <sub>12</sub> * (シアノコバラミン)	1~2 mg/day (静注また筋注)	1 mg
Vit C(アスコルビン酸)	100 mg/kg/day	300 mg
Vit H(ビオチン)	5~20 mg/day	5 mg
Vit E(トコフェロール)	100 mg/day	100 mg
カルニチン	100 mg/kg/day	300 mg
CoQ	5 mg/kg/day	15 mg

\*ビタミン B<sub>12</sub>はハイドロキシまたはシアノコバラミンを使う

高アンモニア血症の存在が確認されたならば、鑑別のために血清または血漿 1 mL と尿 5~10 mL を確保することが重要である。行うべき検査は優先順に、①血中アミノ酸分析、②尿中有機酸分析、③尿中アミノ酸分析であり、①でシトルリン値が低い場合は、④尿中オロト酸分析が必要となる。治療に関連して最も急ぐべきは①である。特に尿素サイクル異常症ではアルギニンの投与量を決めるためには、後述のように血中アミノ酸分析の結果が必要となるからである。また、有機酸代謝異常症の場合のアンモニア血症はあくまでも二次的であるので、ビタミン B<sub>12</sub>の投与など各疾患に応じた治療を行いながらアンモニアの対応をすべきである。

#### 急性期の対応

高アンモニア血症が判明したならば、鑑別を進めていくのと同時に、その原因にかかわらず高アンモニア血症に対する治療を速やかに開始しなければならない。治療の原則および初期投与すべきビタミン類を表3に示す。高アンモニア血症に対して最も効果があるものは血液浄化法であり、それを念頭に置きながら以下に述べる薬剤を用いて対応すべきである。血液浄化が可能な施設や適切

な治療施設と連絡をとりながら行うとよい。ビタミン類は有機酸代謝異常症はもとより、ミトコンドリア呼吸鎖異常症や各種代謝異常によって起こってくる二次的なミトコンドリア障害にも有用であると思われる。

十分なカロリーを確保し、体蛋白の崩壊を防ぐために、糖濃度を十分保ちながら(7.5~12%)アルギニン(アルギU 静注用がなければGH 検査に使う塩酸アルギニンでも可)200~300 mg/kg を1~2 時間でloading を行い、同量で維持にもっていく。尿素サイクル異常症において、もしアミノ酸分析にてシトルリンが高いことが判明したら、アルギニンを500 mg/kg/day まで増量する。また、安息香酸ナトリウムを200~300 mg/kg/day 分3で開始する。作製可能であれば、静注薬のほうが効果的である。安息香酸ナトリウムは試薬であり、グリシン抱合によって馬尿酸となり尿へと排泄され効率よく窒素を除去できる。さらにフェニル酪酸もグルタミンと結合し尿中へと排泄させる。これは安息香酸ナトリウムに比べ2 倍の窒素を除去でき、より効率がよい(しかしフェニル酪酸は治験の段階であり、現在のところ全国で数施設に限られている)。さらに大量輸液と利尿剤の投与はこれらの薬剤をより効かせるために非常に有効な手段である。

表4 尿素サイクル異常症の慢性期維持療法

疾患名	蛋白摂取量 (g/kg/day)	必須 アミノ酸量 (g/kg/day)	アルギニン <20 kg : g/kg/day (>20 kg : g/m <sup>2</sup> /day)	シトルリン <20 kg : g/kg/day (>20 kg : g/m <sup>2</sup> /day)	フェニル酪酸 ナトリウム <20 kg : g/kg/day (>20 kg : g/m <sup>2</sup> /day)	安息香酸 ナトリウム <20 kg : g/kg/day (>20 kg : g/m <sup>2</sup> /day)	カルニチン
OTC 欠損症 CPSI 欠損症	0.7	0.7	—	0.17 (2.2~4.4)	0.45~0.60 (9.9~13.0)	0.10~0.25 (2.2~5.5)	20~30
ASS 欠損症	1.5~2.0	—	0.4~0.7 (8.8~15.4)	—	0.45~0.60 (9.9~13.0)	0.10~0.25 (2.2~5.5)	20~30
ASL 欠損症	1.5~2.1	—	0.4~0.7 (8.8~15.4)	—	0.45~0.60 (9.9~13.0)	0.10~0.25 (2.2~5.5)	20~30
ARGI 欠損症	0.7	0.7	—	—	0.30~0.60 (6.6~13.0)	0.10~0.25 (2.2~5.5)	20~30

血液浄化法はアンモニアが 1,000 μg/dL 以上の時には直ちに行う準備をし、それ以下でも前述の治療で 6~12 時間以内に改善がない場合は積極的に考えるべきである。実際にはアルギニンの loading 中に次なる手を考えるとよい。血液濾過、血液濾過透析、腹膜透析などがあるが、腹膜透析はもっと効率が悪く、状態が severe な時には勧められない。交換輸血も効率が悪く、ほかの血液浄化へつなく一時的なものと考えらるべきである。

カルニチンは、効率よく脂肪をエネルギーに変換するために必要である。急性期は 50~100 mg/kg/day 分 2~3 で、慢性期には 20~30 mg/kg/day で使用するとよい。また、尿素サイクルで合成された尿素の約 30% は消化管内に排泄される。この尿素は腸内細菌により再びアンモニアと炭酸ガスへと分解され、吸収される。ラクツロースは乳酸菌の成育を促し、消化管内の pH を下げアンモニアの生成や吸収を抑制するので、50~100 mg/kg 経口投与する。浣腸などによって排便を積極的に促すこともよい。カナマイシンやメトロニダゾールなどの抗菌薬の投与も同じ目的で使用される。

最近我々の施設で、新生児発症 OTC 欠損症(男児例)において、血液浄化を積極的に行い初回発作をしのいだ後、生体肝移植を行うケースを 3 例報告した<sup>4)</sup>。新生児期の高アンモニア血症に対しては、血液浄化法を含めた集中治療を速やかに進めていく重要性が改めて示された。

#### 安定期、維持期の治療

長期の絶食は、かえって体蛋白の崩壊へと進んでいくため、早期(1 週間以内)での蛋白摂取が望まれる。安定期、維持期の治療は、食事療法と薬物療法が主体となる。摂取可能蛋白量は各疾患・症例によって異なるが、尿素サイクル異常症においては CPSI, OTC 欠損症は厳しく(0.7 g/kg/day)、ASL, ASS, ARGI 欠損症などはそれよりも緩め(1.5~2.0 g/kg/day)にというのが基本戦略である。実際には我々はアミノ酸プロフィールをこまめにチェックしながら、食事量、薬物量を調整している。OTC 欠損症では、蛋白量を 1~1.3 g/kg/day まで上げることが多い。蛋白制限を行うと皮膚炎が持続・遷延したり、毛髪が薄くなったりすることがよくある。ビオチンや各種ビタミン剤を補うとよいが、完全にはよくなることが多い。ミルクであれば特殊ミルク雪印 S-23(無蛋白乳)というのものがあ、カロリーアップとして普通ミルクと組み合わせるとよい。

薬物療法についてまとめた表を示す(表 4)<sup>5)</sup>。この通り行えばよいというわけではなく、アンモニア値やアミノ酸分析を中心としたデータを適宜みながら増減させる必要がある。特に Gln, Gly, Arg などは治療の指標として非常に重要である。また、カルニチンは安息香酸と結合し尿中に排泄されやすく、低カルニチン血症を引き起こすた

め、ルーチンで使用すべきである。カルニチンの補充は、体蛋白の崩壊を防ぐために、効率よく脂肪をエネルギーに変換していく目的としても重要である。

最後に、どの疾患においてもいえることであるが、各専門施設との連携についてシミュレーションしておくことが、救急対応の first step として重要であろう。

## 文献

1) Zschocke J, Hoffmann GF, 松原洋一監訳：小児代謝疾

- 患マニュアル，診断と治療社，東京，2006
- 2) 村上 潤，神崎 晋，田沢雄作：血清・尿アミノ酸分画，血中アンモニア，小児内科 **37**：196-202，2005
  - 3) Behrman RE(eds)：Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Elsevier, Philadelphia, pp397-398, pp2396-2427, 2005
  - 4) 眞山義民，村山 圭，鶴岡智子，他：新生児期発症オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の3例，日児誌 **113**：1830-1834，2009
  - 5) The Urea cycle disorders conference group：Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* **138**(Suppl.)：S1-80, 2001

\* \* \*

## ＜診断へのアプローチ—first line 検査＞

## 高アンモニア血症

村山 圭\*

## はじめに

先天代謝異常症のなかにはアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など、急激に発症し重篤な症状を呈する疾患が数多く知られている。これらの疾患の臨床症状は嘔吐、けいれん、意識障害など非特異的なものが多い。さらに、急激な経過をとって死亡してしまう症例や、糖分の輸液だけでも軽快してしまう疾患もあって、最終的にきちんとした診断がされていないことが多いと思われる。先天代謝異常症を見逃さないためには、first line の検査として救急外来にて最初に行うべき検査項目を、あらかじめ決めておくことよ。

first line の検査で最も重要な検査項目は血糖、血ガス（血液ガス分析）、アンモニアである。一般的には、血液ガス分析の器械には電解質（カルシウムイオンを含む）、血糖さらには乳酸測定のアプションがついているものが多く、さらに有益な情報が得られる。一般的に、代謝緊急症（metabolic emergency）が少しでも疑われる場合はリストのすべての検査を行いたい。

first line の検査のなかで異常をきたした項目により、鑑別疾患を一応絞りこむことも可能である。たとえば、アシドーシスと高アンモニア血症は有機酸血症や尿素サイクル異常症を、高アンモニア血症とアルカローシスは尿素サイクル異常

症を、尿酸とCPKの上昇を伴う低血糖は脂肪酸代謝異常の存在をつよく疑わせるので鑑別診断を進めていく必要がある。

本稿では、高アンモニア血症についての、とくに診断、そして初期治療について述べていきたい。

## I 原因

高アンモニア血症はさまざまな原因で起こってくる。新生児期に起こる高アンモニア血症は大きく以下の5つに分類される（表1）。①尿素サイクル異常症、②有機酸代謝異常症、③重症肝障害、④門脈-大循環シャント、⑤ミトコンドリア障害である。重度の高アンモニア血症はおもに、①、②において認められることが多い。また、⑤のミトコンドリア障害は、primary なミトコンドリア呼吸鎖異常症だけではなく、急性脳症、Reye 症候群やマクロファージ活性化症候群など2次的ミトコンドリア障害をひき起こす幅広い疾患を包含する。とくに1000  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の高アンモニア血症の場合、初期治療の進め方によって大きく予後が左右されてしまうため、代謝専門医や血液浄化の専門医など、各専門施設との連携が重要となってくる。

## II 評価

新生児期の高アンモニア血症を見極めることは、決して簡単なことではない。一般に新生児は、血中アンモニア値は高めである。採血方法に関して、Zschocke らは『Manual of Metabolic Pediatrics』のなかで、「駆血せずに採取した静脈血（または動脈血）を氷冷保存し、速やかに測定する」

Murayama Kei

\* 千葉県こども病院代謝科

〔〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1〕

TEL 043-292-2111 FAX 043-292-3815

E-mail : kmuraya@mri.biglobe.ne.jp

表 1 高アンモニア血症の主な原因

1) 尿素サイクル異常症 OTC 欠損, CPSI 欠損症など	重篤な高アンモニア血症のなかで最も頻度が高い。
2) 有機酸代謝異常症 メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症など	重篤な新生児高アンモニア血症のうち, 約 30% を占める。アンモニア値だけで尿素サイクル異常症との区別はつかない。
3) 重度の肝障害 重症肝炎, ヘモクロマトーシスなど	トランスアミナーゼ値上昇や凝固能障害は, 尿素サイクル異常症などでもみられる。
4) 門脈-大循環シャント	総胆汁酸や哺乳後のガラクトース値をチェックする。
5) ミトコンドリア障害	高乳酸血症や複数の臓器障害がみられるときに疑う。

と述べている<sup>1)</sup>。また, 採血部をしっかりと消毒することも重要である。また, 簡易アンモニア測定装置 (アミチェック) については, 読み取り部分が汚れていると偽性上昇が起こってしまうため, 定期的な点検・整備も必要である。筆者らの施設に依頼される症例のなかにも, 実際には高アンモニア血症ではない可能性がきわめて高いものが含まれている。

高アンモニア血症の評価について表 2 示す。代謝性疾患を疑うアンモニア値は  $200 \mu\text{mol/l}$  ( $339 \mu\text{g/dl}$ ) 以上とされる。乳児期以降は  $100 \mu\text{mol/l}$  以上とされている。一方で, 組織中のアンモニア濃度は血液中より 10 倍も高いため, アンモニアの偽性上昇はよく起こる。このため, 高い場合はより好条件で採取した良検体で再検する必要がある。

また, アンモニア濃度と意識障害との関係を表 3 に示す。アンモニア濃度が  $400 \mu\text{g/dl}$  をこえると, 脳の浮腫が進行してくるといわれている。臨床症状が乏しいのに, アンモニアが高いとき, やはり採血から検査系の問題を疑い再検しておきたい。

### III 高アンモニア血症が判明した後の検査

アンモニア値や血液ガス分析の結果だけでは, 尿素サイクル異常症, 有機酸代謝異常症, 重症肝

表 2 高アンモニア血症  
( $\text{NH}_3$ 濃度:  $\mu\text{mol/l} = 0.59 \times \mu\text{g/dl}$ )

新生児		
健康	<110	$\mu\text{mol/l}$
一般状態の悪いとき	180	$\mu\text{mol/l}$ まで
代謝性疾患の疑い	>200	$\mu\text{mol/l}$
乳児期以降		
健康	50~80	$\mu\text{mol/l}$
代謝性疾患の疑い	>100	$\mu\text{mol/l}$

表 3 血中アンモニア濃度と意識レベルとの関係

0~200 ( $\mu\text{g/dl}$ )	ほとんど正常
200~400	ややぼんやり
400~600	かなりぼんやり, 嘔吐することもある
600~	けいれんが起きることもある。

機能障害を区別することはできない。たとえば, 実際の尿素サイクル異常症では肝機能障害, 代謝性アシドーシス, 高カリウム血症などをきたすことをよく経験する。これらの鑑別の流れを図に示す<sup>2,3)</sup>。また, 低い尿素窒素 (BUN) 値 (とくに 1 桁) は, 尿素サイクル異常症を疑う重要な指標になる。全身状態が悪いにもかかわらず, 尿素窒素がたいして上がらない場合も同様である。重症肝障害については, 肝臓の大きさやフェリチン値 (ヘモクロマトーシスや血球貪食症候群では上昇する) などを参考にしながら見極めていく。尿素サイクル異常症や有機酸代謝異常症では, トランスアミナーゼが何千にまで上がることはほとんどない。門脈-大循環シャントについては, アンモニアもトランスアミナーゼもそれほど上昇はしない。

高アンモニア血症の存在が確認されたならば, 鑑別のために血清または血漿 1 ml と尿 5~10 ml および濾紙血を確保することが重要である。行うべき検査は緊急度からみた優先順に, ① 血中アミノ酸分析, ② 尿中有機酸分析, ③ 尿中アミノ酸分析, ④ アシルカルニチン分析 (タンデム・マス) である。① でシトルリン値が低い場合は④ 尿中オロト酸分析が必要となるが, CPSI 欠損症にしても OTC 欠損症にしても, 治療の変更はないのでそれほど急は要しない。治療に関連して最も急ぐべきは①である。とくに, 尿素サイクル異常

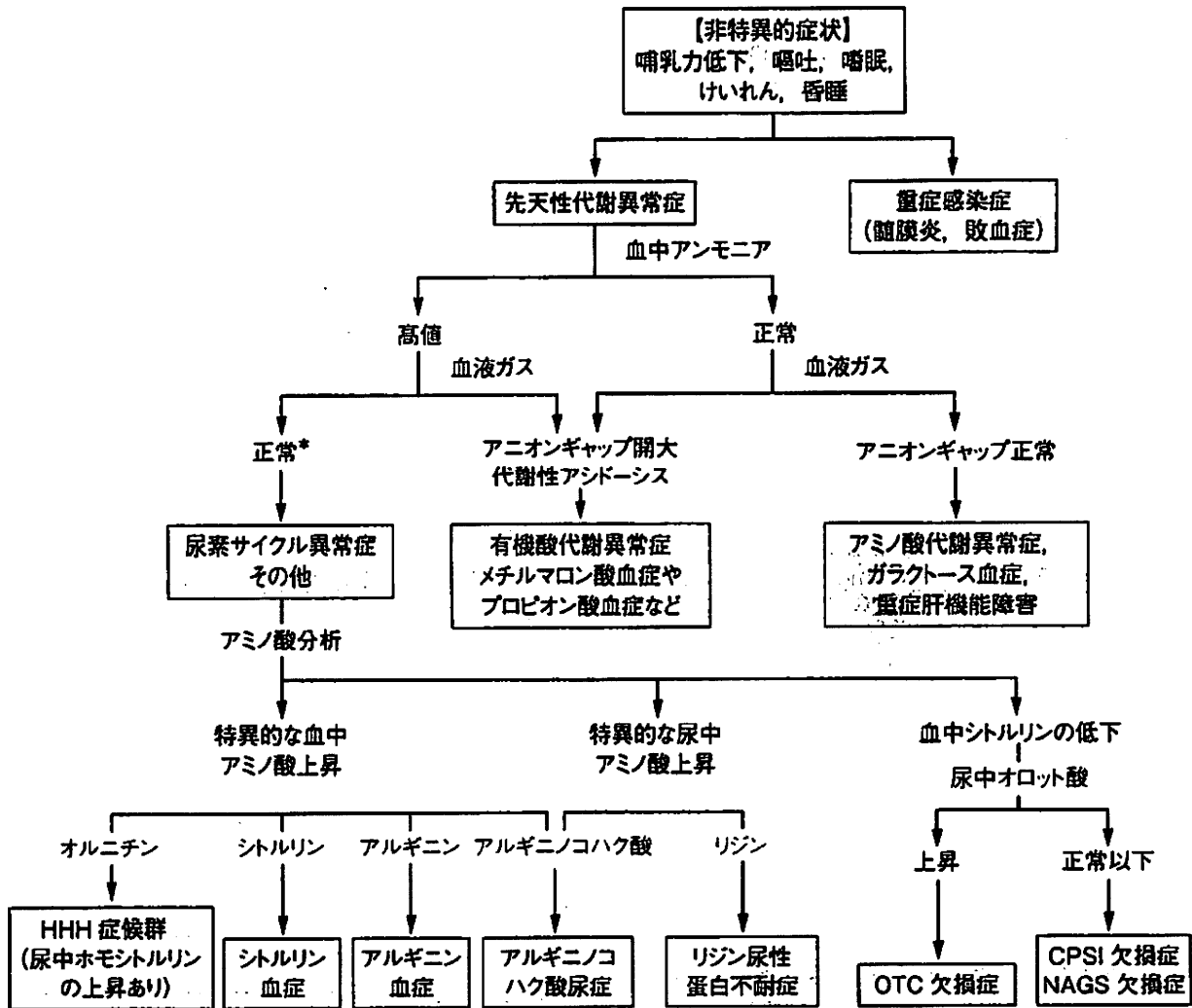


図 先天代謝異常症の鑑別フローチャート—高アンモニア血症を中心に (文献 2, 3 より一部改変)

HHH: 高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症 OTC: オルニチントランスカルバミラーゼ  
CPS: カルバミルリン酸合成酵素 NAGS: N-アセチルグルタミン酸合成酵素

\* 実際には代謝性アシドーシスを伴うことも多い。

症ではアルギニンの投与量を決めるためには、後述のように血中アミノ酸分析の結果が必要となるからである。また、有機酸代謝異常症の場合のアンモニア血症はあくまでも2次的であるので、ビタミンB<sub>12</sub>の投与など各疾患に応じた治療を行いながらアンモニアの対応をすべきである。

各施設で行える特殊検査の内容については、次のホームページに記載されているため参考にしていただきたい。

<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/JSIMDsenmonshisetu.html>

#### Ⅳ 急性期の対応

高アンモニア血症が判明したならば、鑑別を進

めていくのと同時に、その原因にかかわらず高アンモニア血症に対する治療を速やかに開始しなければならない。治療の原則および初期投与すべきビタミン類を表4に示す。高アンモニア血症に対して最も効果があるものは血液浄化法であり、それを念頭におきながら以下に述べる薬剤を用いて対応すべきである。血液浄化が可能な施設や適切な治療施設と連絡をとりながら行うとよい。ビタミン類は有機酸代謝異常症はもとより、ミトコンドリア呼吸鎖異常症や各種代謝異常によって起こってくる2次的なミトコンドリア障害にも有用であると思われる。

十分なカロリーを確保し、体蛋白の崩壊を防ぐために、糖濃度を十分保ちながら(7.5~12%)アルギニン 200~300 mg/kg を1~2時間でload-

表 4 高アンモニア血症の治療の原則と初期投与すべきビタミン類

初期投与すべき ビタミン類	投与の目安量	10 kg の 場合の例
1) 蛋白摂取を中止し、異化を減少させる。		
2) アンモニアを除去する (薬物、体外解毒)。		
3) アルギニンまたはシトルリンによって尿素サイクル中間代謝物を補給する。		
4) 診断がつくまで下記のビタミン類を投与する。		
5) 大量の水分補給により、尿中へのアンモニアの排泄を促す。		
ビタミン B <sub>1</sub> (チアミン)	100~200 mg/日	100 mg
ビタミン B <sub>2</sub> (リボフラビン)	100~300 mg/日	100 mg
ビタミン B <sub>12</sub> * (シアノコバラミン)	1~2 mg/日 (静注また筋注)	1 mg
ビタミン C (アスコルビン酸)	100 mg/kg/日	1 g
ビタミン H (ビオチン)	5~20 mg/日	5 mg
ビタミン E (トコフェロール)	100 mg/日	100 mg
カルニチン	100 mg/kg/日	900 mg
CoQ	5 mg/kg/日	50 mg

\* ビタミン B<sub>12</sub> はハイドロキシまたはシアノコバラミンを使う。

ing を行い、同量を 24 時間の持続投与にもっていく。尿素サイクル異常症において、もしアミノ酸分析にてシトルリンが高いことが判明したら、アルギニンを 500 mg/kg/日まで増量する。また、安息香酸ナトリウムを 200~300 mg/kg/日分 3 で開始する。作成可能であれば、静注薬のほうが効果的である。安息香酸ナトリウムは試薬であり、グリシン抱合によって馬尿酸となり尿へと排泄され効率よく窒素を除去できる。さらに、フェニル酪酸もグルタミンと結合し尿中へと排泄させる。これは安息香酸ナトリウムに比べ 2 倍の窒素を除去でき、より効率がよい (しかし、フェニル酪酸は治験の段階であり、現在のところ全国で数施設に限られている)。さらに、大量輸液と利尿薬の投与はこれらの薬剤をより効かせるために非常に有効な手段である。

血液浄化法はアンモニアが 1000  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上のときにはただちに行う準備をし、それ以下でも前述の治療で 6~12 時間以内に改善がない場合は積極的に考えるべきである。実際にはアルギニンの loading 中に次なる手を考えるとよい。血液濾過、血液濾過透析、腹膜透析などがあるが、腹膜

透析は最も効率が悪く、状態が severe なときには勧められない。交換輸血も効率が悪く、他の血液浄化へつなぐ一時的なものと考えるべきである。

カルニチンは、効率よく脂肪をエネルギーに変換するために必要である。急性期は 50~100 mg/kg/日分 2~3 で、慢性期には 20~30 mg/kg/日で使用するとよい。また、尿素サイクルで合成された尿素の約 30%は消化管内に排泄される。この尿素は腸内細菌により再びアンモニアと炭酸ガスへと分解され、吸収される。ラクツロースは乳酸菌の成育を促し、消化管内の pH を下げアンモニアの生成や吸収を抑制するので、50~100 mg/kg 経口投与する。浣腸などによって排便を積極的に促すこともよい。カナマイシンやメトロニダゾールなどの抗菌薬の投与も同じ目的で使用される。

最近われわれの施設で、新生児発症 OTC 欠損症(男児例)において、血液浄化を積極的に行い初回発作をしのいだ後、生体肝移植を行うケースをわが国で 3 例報告した<sup>4)</sup>。新生児期の高アンモニア血症に対しては、血液浄化法を含めた集中治療を速やかに進めていく重要性が改めて示された。

## おわりに

最後に、先天代謝異常症に向き合うときに大切なことを述べることで、日々診療にあたっている方々へのエールとし、この稿を終えたい。

1) 先天代謝病はその頻度は多くないが、早期の診断と適切な治療を行わないと、死亡も含めて非常に重篤な後遺症をきたすことが多い。どんな症状のある患者でも、明らかな診断がつかない間は、常に代謝疾患の可能性を念頭に置いておくことは重要なことである。

2) 少しでも先天代謝病の可能性のある患者には積極的に代謝スクリーニングを行っていくことが要求される。

3) 血液浄化法などの治療の時期を逸してはならない。このためには、あらかじめある程度のシミュレーションを行っておくことが必要である。

4) 先天代謝異常症の専門家でもみたことのない病気は多い。わからないことがあったら専門施設への相談を恐れずに行うことが患者のためでも

ある。

5) いつも「何か変……」という感覚を大切に患者の診療にあたることが重要である。

#### 文 献

- 1) Zschocke and Hoffmann, 松原洋一監訳: 小児代謝疾患マニュアル, 診断と治療社, 東京, 2006
- 2) 村上 潤, 神崎 晋, 田沢雄作: 血清・尿アミノ酸分画, 血中アンモニア. 小児内科 37 (増刊): 196-202, 2005
- 3) Behrman RE (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Elsevier, pp397-398, pp2396-2427, 2005
- 4) 眞山義民, 村山 圭, 鶴岡智子, 他: 新生児期発症オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の3例. 日小児会誌 113: 1830-1834
- 5) The Urea cycle disorders conference group: Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 138 (Suppl): S1-S80, 2001

#### Key Points

- ① first line の検査で最も重要な検査項目は血糖, 血ガス (血液ガス分析), アンモニアである。
- ② 高アンモニア血症の評価はしっかりと行う。
- ③ 高アンモニア血症の存在が確認されたならば, 鑑別のために血清 or 血漿 1 ml と尿 5~10 ml および濾紙血を確保することが重要である。
- ④ 高アンモニア血症が判明したならば, その原因にかかわらず高アンモニア血症に対する治療を速やかに開始しなければならない。

#### お知らせ (1)

##### 第 44 回日本てんかん学会

会 期: 2010 年 10 月 14 日 (木)~15 日 (金)

会 場: 岡山コンベンションセンター ママカリ  
フォーラム (岡山市)

会 長: 大塚頌子 (岡山大・院・発達神経病態学)

特別講演: Prof J Gotman, Prof R Guerrini

シンポジウム: Cutting edge in the neurodiagnostics of  
epilepsy, てんかん医療における診療科の連携,  
てんかん症候群に対する多面的アプローチ

ワークショップ: 小児良性部分てんかんの病態と治療,  
本音で語る現在の臨床てんかん学と精神科医  
のおかれた状況, てんかんモデル動物の研究  
から臨床応用へ

問合先: 〒 810-0072 福岡市中央区長浜 1-1-35 新  
KBC ビル 9F 株式会社 ICS コンベンション  
デザイン内

第 44 回日本てんかん学会運営事務局

TEL 092-751-3244 FAX 092-751-3250

URL <http://www.jes44.org/>

##### 2010 年度医師のための脳性麻痺児治療講習会

期 間: 2010 年 11 月 4 日 (木)~7 日 (日)

会 場: 大道会 森之宮病院 ウッディーホール

主 催: 社会医療法人 大道会

対象者: 脳性麻痺児の治療に携わっている医師

内 容: 脳性麻痺児の早期発見, 早期治療に関する理  
論と診断技術をボバース夫妻の提唱する神経  
発達学的治療体系に基づいて解説

講 師: 児玉和夫, 荒井 洋, 紀伊克昌, 大橋知行

受講費: 52,500 円 (宿泊費, 食費は含まず)

定 員: 約 30 名 (定員超過の場合選考)

申込法: ホームページより申込用紙を入手, 下記まで  
郵送。インターネットで申込書が印刷できな  
い場合は返信用封筒 (80 円切手貼付) および  
Dr. コース希望と書いたメモを同封の上, 下  
記宛請求。

申込締切: 2010 年 9 月 20 日 (月) 必着

申込書請求・送付先:

〒 536-0025 大阪市城東区森之宮 2-1-88

森之宮病院講習会準備室内 担当: 福井

TEL 06-6962-6722

問合先: 森之宮病院小児神経科 荒井 洋

E-Mail: [arai@omichikai.or.jp](mailto:arai@omichikai.or.jp)

