

の検査を行う。

確定診断: 診断の根拠となる(3)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

リジン尿性蛋白不耐症診断指針

二塩基性アミノ酸輸送タンパクのy+LAT-1の異常によって、リジン、アルギニン、オルニチンの象徴上皮での吸収障害、腎尿細管上皮での再吸収障害をきたす。その結果、これらのアミノ酸の欠乏、タンパク合成の低下、高アンモニア血症のほか、全身における多彩な症状をきたす。高アンモニア血症は尿素サイクルの基質であるアルギニン、オルニチンの欠乏によって生じると考えられている。

診断指針

1つ以上、臨床所見に合致するものがあり、かつ主要な検査所見の3項目を満たすもの。

(カッコ内の%は調査時の陽性率)

<臨床所見> _____

- ・ 低身長(64%)、体重増加不良(56%)、肝腫大(72%)、脾腫大(50%)
- ・ 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛、高蛋白食品^{*}肉、魚、卵・乳製品(を嫌う(84%)

(参考所見)

- ・ ウイルス感染の重症化(13%)、免疫異常(24%)、自己免疫疾患(21%)、
- ・ 骨粗鬆症(44%)、
- ・ 筋力低下(13%)、易疲労

<検査所見> _____

- ・ 尿中アミノ酸分析で、リジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進(100%・必須項目)
- ・ 高アンモニア血症の既往(90%)
- ・ 血清LDH(84%)、フェリチン値(80%)の上昇
- ・ ^{*} SLC7A7 遺伝子変異の確定

(参考所見)

- ・ 血中アミノ酸分析で、リジン(86%)アルギニン(82%)、オルニチン(86%)のいずれかまたは3者の低値(3つとも低値は62%、3つとも正常は0%)
- ・ 末梢白血球(40%)・血小板減少(39%)、貧血(21%) (厚労省班研究より)

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

オルニチンアミノ基転移酵素欠損症(脳回転状脈絡膜網膜萎縮症)診断指針

脳回転(gyrus)を思わせる特異な眼底所見と高オルニチン血症が特徴的である。オルニチンの主要な異化反応を触媒するオルニチン- δ -アミノトランスフェラーゼ(OAT)の欠損によって発症する。この反応は新生児期にはオルニチン合成に、それ以降はオルニチンの異化に働いていると考えられている。

特徴的な眼底所見から本症を疑われることが多いが、新生児の高アンモニア血症の鑑別診断としても考慮されるべきである。幼少時から視力低下をきたし、緩徐に進行して通常 45-65 歳で失明に至る。

診断に必要な検査

- ①特異な眼底所見から本症が疑われる。
- ②血中オルニチンは高値である: 400-1,400 μ mol/L (5.3-18.4mg/dl)
オルニチン高値をきたす HHH(高オルニチン-高アンモニア-ホモシトルリン尿症)症候群との鑑別が必要となる。HHH 症候群では、眼底所見を認めず、血中グルタミンの上昇、尿中ホモシトルリン、尿中オロト酸の増加を認める。
- ③遺伝子解析も有用である。

診断基準

- ①と②をみだし、HHH 症候群の鑑別診断が行われていれば本症と診断される。
新生児期には①が明らかではない場合があり、③が必要となることがある。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

(別表2)

尿素サイクル異常症の診療ガイドライン

本ガイドラインの対象となる疾患は、CPSI欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS欠損症、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症である。

本ガイドラインに記載されているエビデンスレベル、推奨度等は以下のとおりである。

保険適応について

治療薬

- * 保険適応であるもの
- ** 医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
- *** 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

検査

- * 保険適応であるもの
- ** 保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

エビデンスレベル 基づいているエビデンス

- I systematic review/ RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のpランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホート、症例対象研究
- V 症例報告やケースシリーズ
- VI 患者データに基づかない専門家意見

推奨度

- A I～IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
- B 生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
- C 症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
- D 生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
- E 科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

1. 疾患概念

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症では、この尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルにかかわる酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)、ornithine transcarbamylase (OTC)、argininosuccinate synthetase (ASS)、argininosuccinate lyase (ASL) and arginase 1 (ARG1)、N-acetylglutamate synthase (NAGS)、ornithine/citrulline antiporter (ORNT1)があげられる。それぞれの欠損によりCPS1欠損症(MIM #237300)、OTC欠損症(#311250)、高シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#20780)、NAGS欠損症(#237310)やhyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) 症候群(#238970)をきたす。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとす

る先天代謝異常症のほか、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、血中アンモニアが上昇しアニオンギャップが正常で低血糖がない場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。

2. 臨床疫学

尿素サイクル異常症の発症頻度は1：8,000～44,000人と考えられている^{1, 2)}。わが国における頻度としては、CPS1：80万人に1人、OTC：8万人に1人、シトルリン血症I型：53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症：7万人に1人¹⁴⁾、アルギニン血症：220万人に1人との報告¹⁵⁾がある。

3. 臨床症状の特徴と臨床病型

1) 臨床症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、蛋白質の過剰摂取、薬物などによって生じる^{1, 2)}。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる^{3, 4)}。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある⁵⁾。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC欠損症の女性では、X染色体不活

化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症やHHH症候群によくみられる症状であり^{1, 6, 7)}、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

表 1 主な尿素サイクル異常症の特徴¹⁻⁴⁾

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸			遺伝形式
		血中	尿中	オロト酸	
CPSI 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		—	AR
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		++	XLR
シトルリン血症 I 型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR
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
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
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		—	AR
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

2) 病期ごとにみられる主な臨床症状^{8,9)}

急性期

意識レベルの変化（傾眠、不活発、昏睡）、急性脳症、痙攣、失調、脳梗塞様変化、一過性視力障害、嘔吐や食欲不振、肝障害、多臓器不全、末梢循環不全、産後精神科疾患、精

神科的異常

新生児期：敗血症様症状、体温不安定、呼吸困難、多呼吸

慢性期

混乱、不活発、めまい、頭痛、振戦、失調、構音障害、羽ばたき振戦、学習障害、精神神経発達遅滞、舞踏運動、小脳失調、持続性皮質盲、進行性痙性両麻痺/四肢麻痺、蛋白嫌い、腹痛、嘔吐、成長障害、肝腫大、肝酵素上昇、精神科的異常、自傷、自閉症、毛髪異常、皮膚炎

疾患特異的な症状

毛髪異常：アルギニノコハク酸尿症

進行性痙性両麻痺：高アルギニン血症、HHH症候群

脳回転状脈絡網膜萎縮：オルニチンアミノ基転移酵素欠損症

尿素サイクル異常症患者に高アンモニア血症をきたす誘因^{1, 8)}

感染、発熱、嘔吐、消化管出血、カロリー摂取不足、蛋白摂取不足、異化の亢進、子宮退縮、化学療法、糖質コルチコイド過剰、過剰な運動、全身麻酔下の手術、蛋白過剰摂取、薬物 (valproate, l-asparaginase, topiramate, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoine, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide, salicylatesなど)

3) 臨床病型

② 発症前型

家族解析やスクリーニング検査等で発見された無症状例を指す。蛋白負荷や、感染、嘔吐下痢といった異化の亢進によって高アンモニア血症を発症する可能性がある。早期に発見され治療介入された症例は比較的安定に経過することも多い。

② 新生児期発症型

新生児期（通常生後数日）に、頻回におこる嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害などで急性に発症し、高アンモニア血症を呈する。速やかにアンモニアを除去できなければ死に至る。いったん急性期を離脱した後は、異化亢進した際や蛋白過剰摂取時に再発することがある。

④ 遅発型

乳児期以降に神経症状が現れ、徐々に、もしくは感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と症状の悪化がみられる。行動異常、嘔吐、発達障害、痙攣などの症状を呈する。

4. 診断基準

1) 検査所見^{1, 2, 8, 9)}

- ①血中アンモニア高値*：新生児 $>120 \mu\text{mol/L}$ ($200 \mu\text{g/dl}$)、乳児期以降 $>60 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dl}$) 以上。
- ②アニオンギャップ*正常 (<20) であることが多い。
- ③血糖*が正常範囲である (新生児期 $>45\text{mg/dl}$)。
- ④BUN*が低下していることが多い。
- ⑤OTC 欠損症の女児例は肝機能障害*を契機に発見されることがある。

2) 診断の根拠となる特殊検査^{1, 2, 8, 9)}

①血中・尿中アミノ酸分析*の異常高値あるは低値

血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、HHH症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値はCPS I 欠損症、NAGS欠損症、OTC 欠損症の診断に重要である。

②尿有機酸分析**における尿中オロト酸測定

尿中オロト酸が高値の場合、OTC 欠損症、ASS 欠損症、ASL 欠損症、HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。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有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加するが、偽陰性となることも少なくない。

③酵素診断**あるいは遺伝子解析**

OTC欠損症、CPS1欠損症においては遺伝子診断が有用である。シトルリン欠損症では遺伝子解析が確定診断に利用される。

④タンデムマス検査**

新生児マススクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症ではシトルリンの、アルギニン血症ではアルギニンの増加を認める。また、高アンモニア血症をきたす有機酸血症の鑑別に有用である。

3) 鑑別診断^{1, 8)}

有機酸血症、ウイルス性肝炎、門脈体循環シャント、胆道閉鎖症、肝不全などによる高アンモニア血症の鑑別を行う。

4) 診断基準

(1) 臨床症状・家族歴

- ①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状
- ②3親等内の尿素サイクル異常症の存在
- ③新生児期における同胞の突然死

(2) 検査データ

- ①血中アンモニア高値 新生児 $>120 \mu\text{mol/L}$ ($200 \mu\text{g/dl}$)、乳児期以降 $>60 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dl}$) 以上が持続してみられる。
- ②アニオンギャップ正常 (<20) である。
- ③血糖が正常範囲である (新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

(3) 特異的検査

- ①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析 (オロト酸) の特徴的高値あるは低値 (表1)
- ②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

(1)のうち1項目かつ(2)の①を含めた2項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。

確定診断：診断の根拠となる(3)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

5) 新生児スクリーニングで発見された尿素サイクル異常症の診断

新生児スクリーニングで発見される尿素サイクル異常症は、シトルリン血症 I 型とアルギニノコハク酸尿症である。いずれもシトルリンの高値をきたす。CPS1 欠損症と OTC 欠損症、NAGS 欠損症、HHH 症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症は新生児スクリーニングでは発見されない。また、アルギニン血症はスクリーニングの対象疾患とされていない。

診断基準の(2)検査データ (①血中アンモニア、②血液ガス分析、③血糖) と(3)特異的検査 (①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析、②酵素活性測定あるいは遺伝子解析) を

行い、確定診断を進める。

シトルリン血症 I 型とアルギニノコハク酸尿症の血中アミノ酸分析においては、血中グルタミンと血中シトルリンが高値である。シトルリン血症では血中シトルリン $>1,000 \mu\text{mol/L}$ (17.5mg/dl)程度となることもあるが、最重症例はマススクリーニングの結果が判明する前に発症する。そのためマススクリーニング発見例では血中シトルリンが $100 \mu\text{mol/L}$ (1.8mg/dl)程度のこともある。アルギニノコハク酸尿症では尿中アミノ酸分析を行い、尿中に通常であれば検出されないアルギニノコハク酸が検出される (HPLC 法によるアミノ酸分析が必要である)。

5. 治療と管理

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

1) 急性発症例への対応

急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。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 10%グルコースもしくは PI, CV カテーテルを用いた高濃度輸液 (60–100kcal/kg/d、施設によりこれ以下もある)を行う (推奨度 B)。

高血糖 (新生児 $>280\text{mg/dl}$ 、新生児期以降 $>180\text{mg/dl}$)を認めた場合は、インスリン*を 0.01~0.1U/kg/時で開始する (推奨度 B)。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

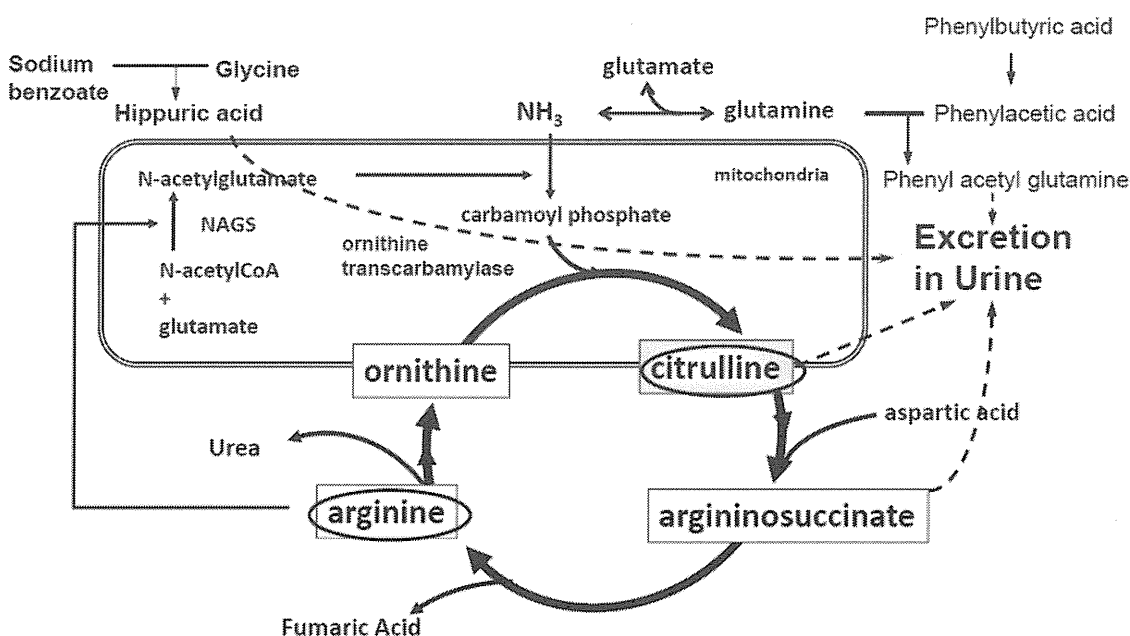
高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニン* (アルギ U[®]、負荷試験用のアルギニンでも代用可 100–250mg/kg/d 経静脈投与) (推奨度 B) やシトルリン (100–250mg/kg/d 経口投与、食品としての扱い、OTC 欠損症、CPSI 欠損症に使用) (推奨度 B) が使用される。アルギニンが欠乏すると尿素サイクルの代謝反応に必要なオルニチンも欠乏し、アンモニアの除去がさらに困難になる。また、アルギニンは蛋白質の合成に必須のアミノ酸であるため、欠乏すると蛋白の異化が亢進する。そのため、高アルギニン血症以外では、まずアルギニンの静注製剤の投与を行う。シトルリンは OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効であり、アルギニンよりもアンモニア除去に対する効果が高いと考えられている。

注) シトルリンは医薬品としては取り扱われていないので、サプリメント、日本先天代謝異常学会からの食品としての供給などを利用して経口投与する。

フェニル酪酸ナトリウム*(ブフェニール® 200-300mg/kg/d 経口投与) (推奨度 B)、安息香酸ナトリウム*** (100-250mg/kg/d 経静脈投与 院内調整) (推奨度 B) は余剰窒素の排泄を目的として使用される^{1, 13)}。

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 (血中アンモニア 600 μ g/dl 以上が持続または上昇傾向など、施設の透析実施状況も考慮) は速やかに血液透析、または血液ろ過透析を行う (推奨度 B)。腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く (推奨度 C)、透析治療が困難であれば速やかな移送が望ましい (推奨度 B)。専門施設では新生児であっても血液透析治療を行うことが可能である。透析治療の適応は地域、施設、専門性によって異なる可能性がある。

Urea Cycle



注) フェニル酪酸ナトリウムは 2013 年 1 月にブフェニール®として国内販売が開始されている。初期投与量は添付文書とは異なり 200-300 mg/kg/d 程度とし、効果と副作用を勘案しながら増量を検討する (適正使用情報を参照)。

注) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。

アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク (S-23) で調整しながら必須アミノ酸製剤*または自然蛋白 (ミルクや食事など) を徐々に増量する (推奨度 B)。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 1.0-1.2g/kg/d 程度を目標とする (推奨度 B)。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

HHH 症候群では蛋白質の制限、アルギニンの投与、ラクツロースの内服などで治療を行い、予後は比較的良好とされている¹⁶⁾。また、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症には高アンモニア血症時にはアルギニン、その後の治療には低アルギニン食が試みられる。

2) 慢性期の治療

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、CPSI 欠損症では、蛋白質 (アミノ酸製剤などを含む) を 1.25-1.75g/kg/d 程度を目標とし (推奨度 B)、シトルリン血症とアルギニノコハク酸尿症では 1.75g/kg/d 程度を目安とする (推奨度 B)。患者の残存酵素活性により調節が必要であり、食事療法が不十分であるとアンモニアとグルタミンが高値となり、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすい。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

急性増悪時には「2) 急性発症例への対応」に準じて、ブドウ糖電解質液輸液を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う (推奨度 B)。食事療法が厳しすぎると、発育障害、皮膚炎、発毛異常などが見られる。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン 50 μ mol/L を目標に L-カルニチン投与を行う。(推奨度 B)

腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を

行う。(推奨度 B)

表 2 尿素サイクル異常症の薬物治療

	急性期の治療	慢性期の治療
L-アルギニン*	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(アルギニン血症では使用しない)		
L-シトルリン***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効)		
安息香酸ナトリウム***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(研究用試薬を院内調整して用いる)		
フェニル酪酸ナトリウム*	200-300mg/kg/d	200-300mg/kg/d
(ブフェニールとして市販されている)		
L-カルニチン*		20-50mg/kg/d

治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸（特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸）、トランスアミナーゼ、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。通常月に1回の外来受診と血液検査が必要であるが、血中アンモニア値が安定している場合には適宜受診の間隔を調節できる。

OTC 欠損症や CPSI 欠損症では、血中アンモニア値は $150 \mu\text{g/dl}$ 以下、グルタミン $1,000 \mu\text{mol/L}$ 以下、アルギニン $80-150 \mu\text{mol/L}$ 以下を治療効果判定の指標とする。安息香酸はグリシン抱合により排出されるため、使用時にはグリシンを $100-150 \mu\text{mol/L}$ になるように留意する（フェニル酪酸ナトリウムの使用時は分枝鎖アミノ酸の低下が報告されているので、分枝鎖アミノ酸の投与も考慮する。血中イソロイシン $25 \mu\text{mol/L}$ 以上を指標とする。

予防接種は積極的に行うことが望ましい。特に任意接種のインフルエンザ、水痘なども接種するように進める。

3) 新生児スクリーニング陽性例への対応

新生児スクリーニングで発見されうる尿素サイクル異常症は、シトルリン血症 I 型とアルギニノコハク酸尿症である。それぞれの治療は、上述の「1) 急性発症例への対応」に従う。マススクリーニングでは最重症例はすでに発症しているため、「1) 急性発症例への対応」に示された治療が不要であることもある。その場合には「2) 慢性期の治療」に準じ

て治療を開始する。

4) OTC 欠損症の女性患者の治療

高アンモニア血症や肝機能障害で発見された OTC 欠損症の女性患者の予後は不良であることもある。発症した女性患者には積極的に治療を行い（推奨度 B）、肝移植の適応も考慮する（推奨度 B）。全く無症状のヘテロ女性に治療を行うかどうかは定見が得られていないが、定期的な経過観察として少なくとも年 1 回程度の一般生化学的検査血中アンモニア、血中アミノ酸分析などを行うことが望ましい。

5) 遺伝カウンセリング

CPSI 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診断が可能である。

6) 肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった¹⁰⁾。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる（推奨度 B）。わが国においては生体肝移植が行われ、良好な結果を得ている。わが国では血縁者がドナーとなることがほとんどであるため、肝移植の説明には倫理的な配慮が必要である。OTC 欠損症の女性も発症後は肝移植の適応と考えられる（推奨度 B）。

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、その後の急性増悪の前に生体肝移植を行うことが望ましい。

アルギニノコハク酸尿症では肝移植を行うと管理が容易になるものの、移植後も神経症状が進行する場合があります、肝移植の適応には慎重な考慮が必要である（推奨度 D）。

5. 予後と成人期の課題

尿素サイクル異常症患者の予後は、以前に比べて改善している^{11, 12)}。専門施設における治療や血液浄化療法が積極的に行われていることが理由の一つであると考えられる。しかし、新生児期発症の OTC 欠損症、CPSI 欠損症では死亡例も少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においても、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることもある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。発症時の最高血中アンモニア値 $600 \mu\text{g/dl}$ を超える症例では、死亡例や後遺症を残す例が多いが、以前

に比べると神経学的予後も改善してきた^{11, 12)}。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

成人期においてもアルギニン、シトルリン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムなどの薬物や、蛋白除去ミルク、低蛋白食などの食事治療が必要である。急性増悪期には入院し、経静脈的な薬物投与や血液浄化療法がおこなわれる。さらに肝移植の適応となる症例もある。そのため、高額な医療費、日常生活の制限が必要となる患者が少なくない。フェニル酪酸ナトリウムや L-カルニチンの投与を継続している場合には、特に治療費が高額になると考えられる。また、尿素サイクル異常症の女性が妊娠した場合には、出産直後から急性増悪をきたすことがあり注意が必要である。

6. 引用文献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed, McGraw-Hill, New York, pp1909-1963, 2001
- 2) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2004, 81(Suppl 1):S86-S91.
- 3) Bachmann C: Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. Eur J Pediatr 2003, 162:410-416.
- 4) Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM: Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005, 28:407-414.
- 5) Ausems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelen OP, Keulemans JL, de Valk HW, Kneppers AL, Dorland L, Eskes PF, et al: Asymptomatic and late-onset ornithinetranscarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. Am J Med Genet 1997, 68:236-239.
- 6) Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. Mol Genet Metab 2005, 84:243-251.
- 7) Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, Burlina AB, Rizzo C, Di Capua M, Fariello G, Dionisi-Vici C: Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia- homocitrullinuria syndrome. Neurology 2001, 57:911-914.
- 8) 三渕浩、遠藤文夫：尿素サイクル異常症 小児内科 41 (増刊) : 359-364, 2009

- 9) 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
- 10) 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, 1332-1342, 2005
- 11) Uchino T, Endo F, Matsuda I: Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis* 21: 151-159, 1998
- 12) Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* 58, 285-292, 2013
- 13) Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A, *N Engl J Med* 2007; 356:2282-2292
- 14) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成23年度報告書, 2012
- 15) Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K (1991a) Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 39:228-229
- 16) Rodes, M., Ribes, A., Pineda, M., Alvarez, L., Fabregas, I., Fernandez Alvarez, E., Coude, F. X., Grimber, G. A new family affected by the syndrome of hyperornithinaemia, hyperammonaemia and homocitrullinuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 10: 73-81, 1987

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村 公俊

委員長 深尾 敏幸

2013年7月26日版

2013年12月14日改訂版

2013年11月25日改訂版

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉江秀夫、福田冬季子、杉江陽子	糖原病「糖原病0型」「糖原病I型」「糖原病V型」「糖原病V II型」	遠藤文夫	先天代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	Pp172-174, 180-1820
杉江秀夫	ミオグロビン尿症の診断と鑑別	内野誠、青木正志	筋疾患診療ハンドブック	中外医学社	東京	2013	pp99-103
森雅人、杉江秀夫	ミトコンドリア病.	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患の最新の治療2012-2014	南光堂	東京	2012	pp340-343

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S.	T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation.	J Allergy Clin Immunol.	132	648-655	2013
Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S.	Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache.	Pediatrics.	133	e245-7	2014
Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant.	18	E25-30	2014

Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, <u>Ohura T</u> , Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T.	Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage.	Mol Genet Meta	109	9-13	2013
高柳 正樹	Reye症候群はどこへ行った？	小児内科	4 5	2052-2055	2013
Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A	Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome.	Pediatr Int	56 (2)	in press	2014
Ohtake A, Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y	Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification.	Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)	1840(4)	1355-1359	2014
Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaiki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A	Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder.	Pediatr Int	55 (4)	e103-6	2013
Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S	Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1	Analytical and Bioanalytical Chemistry	405(4)	1345-1351	2013
Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montañó AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T	Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses	Molecular Genetics and Metabolism	110(1-2)	42-53	2013
Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y	Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan	日本マススクリーニング学会誌	23(3)	270-276	2013

山口清次	MS 解析による代謝障害の診断	分子消化器病	10(1)	72-78	2013
山口清次	新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入	日本周産期・新生児医学会雑誌	48(4)	827-829	2013
山口清次	タンデムマススクリーニングとは	チャイルドヘルス	16(2)	81-87	2013
山口清次	タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断	小児科臨床	66(2)	193-198	2013
花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介	タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) -患者データ、再採血率、精査率から考える-	日本マス・スクリーニング学会誌	23(1)	61-67	2013
高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次	新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症 : 有機酸とアシルカルニチンの推移	日本マス・スクリーニング学会誌	23(1)	49-53	2013
山口清次	小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用 : 最近の進歩	臨床病理	61(9)	817-824	2013
Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N.	A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link?	Hum Genet	133	225-34	2014

Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H.	A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Muscle Nerve	49	295-6	2014
Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, <u>Sugie H</u> , Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I	Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology.	Neuromuscul Disord.	22	389-93	2012
Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, <u>Sugie H</u> , Sasaki M, Nishino I	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22	162-5	2012
Hori T, <u>Fukao T</u> , Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N.	Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts.	Hum Mutat	34	473-480	2013
Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, <u>Fukao T</u> , Lee WH, Oppermann U, Yue WW.	A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency.	J Inherit Metab Dis.	In press		
Buğuş D, Bernard G, <u>Fukao T</u> , Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA.	A treatable new cause of cholea: beta-ketothiolase deficiency.	Movement Disorders	28	1054-1056	2013
<u>Fukao T</u> , Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N.	Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency.	Mol Genet Metab	110	184-187	2013
Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, <u>Fukao T</u> , Saito T.	Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals.	J Hum Genet	58(12)	788-93	2013
Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, <u>Fukao T</u> .	Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India.	Brain Dev.	In press		