

尿素サイクル異常症の診療ガイドライン作成と総合的な対策に関する研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科

研究要旨

日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドライン（案）を作成した。そして、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインの検討を行った。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与された L-シトルリンの臨床効果を検討した。

A. 研究目的

本研究では日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインを作成する。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与された L-シトルリンの臨床効果を検討する。

尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などを用いて診断を行っている。また、治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどによる薬物治療や、血液浄化療法、肝臓移植治療などが試みられている。しかし、尿素サイクル異常症における診断・治療指針は確立していない。日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針を策定した。この診断指針をさらに進めて、治療法についても検討を行い、診療ガイドライン（案）を作成した。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会を通じて、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を調査した。また、日本先天代謝異常学会の診断指針策定委員会と共同で尿素サイクル異常症の診断・治療指針を作成した。また、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、L-シトルリンを日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的効果を検討した。

倫理的配慮

遺伝子検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

C. 研究結果

先天性尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）の作成を行った（別表）。本診断指針の対象となる疾患は、CPS1 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、シトルリン欠損症、HHH 症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タ

ンパク不耐症である。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以外にも、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が重要である。

とくに、尿素サイクル異常症の臨床病型を 発症前型、新生児期発症型、遅発型と分類した。また重要な検査所見のなかで、とくに血中アンモニアの範囲の設定などをおこなった。

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。

アニオンギャップ正常(<20)であることが多い。血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

BUN が低下していることが多い。

OTC 欠損症の女児例は肝機能障害を契機に見られることがある。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値、尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、酵素診断あるいは遺伝子解析、タンデムマス検査があげられる。

シトルリンを配布した対象患者は、CPS1 欠損症 13 例、OTC 欠損症 29 例、リジン尿性タンパク不耐症 25 例であった。これまでに副作用などは報告されていない。

作成した診断指針を別表に示す。この診断指針は、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>)を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

また、診療ガイドライン(案)を別表 2 に示す。

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。

急性期の治療

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。

高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。

フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムは余剰窒素の排泄を目的として使用される)。

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。

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。

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。

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 $50\ \mu\text{mol/L}$ を目標にL-カルニチン投与を行う。

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。

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。

遺伝カウンセリング

CPS1 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニコハク酸尿症・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。

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。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、急性憎悪を繰り返す症例が考えられる。

D. 考察

わが国で診断基準、診療ガイドラインが確定していない尿素サイクル異常症の診断の指針となる基準(案)を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。現在利用可能な検査を用いることで、本疾患の経験がない医師でも鑑別を行い、専門施設と連携しながら治療を行うことが可能な内容となっている。診断の確定に必要な特異的検査や、重症患者の治療は、専門医師の判断が必要となる場合が多く、専門施設との連携が特に重要と考えられた。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されており、今後も継続した供給体制の確立が必要であると考えられた。

E. 結論

尿素サイクル異常症の診断基準と診療ガイドライン(案)を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。診断の確定、重症患者の治療には専門施設との緊密な連携が重要である。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されていた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body

mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)

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.* (2013 in press)

Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One* (2013 in press)

Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. (2013 in press)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* (2013 in press)

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

2. 学会発表

Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene

Therapy, 2012.6.30

Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo

Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China

Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea

Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia

生活習慣病患者児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫

第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9

月27~29日

3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記なし

