

本人の食事の一般平均は 15:25:60) (27), (28)。成人期のアルコール摂取は厳禁である (推奨度 B)。

- ・ MCT オイル (推奨度 C)

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある (推奨度 C)。

- ・ ピルビン酸ナトリウム (***) (推奨度 C)

細胞質内の NADH を NAD⁺ に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム *** 0.1-0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている (29)。

- ・ 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際における輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液 (ブドウ糖濃度 5%) を使用する (推奨度 B)。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

6. 思春期以降に本症を疑われた場合 (CTLN2) の診療ガイドライン

1) 概論

CTLN2 はシトリン欠損症の思春期以降の病型であり、意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症を呈する。飲酒などが引き金になることがある。

2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) およびグリセロール (推奨度 E) 使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による) 高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である (30)。また、脳浮腫の治療薬としてのグリセロール (グリセオール[®]) も病状を悪化させる (31), (32)。

- ・ 高脂肪・低炭水化物 (推奨度 B) : 糖質のエネルギー割合を 40-50 %にする

- ・ 静注用脂肪乳剤 (推奨度 B)

- ・ L-アルギニン (アルギ U[®] (*)) (推奨度 B) : 3-12g/日

- ・ MCT オイル (市販品) (推奨度 C) (38)

- ・ ピルビン酸ナトリウム (***) (推奨度 C)

- ・ カナマイシン (*) (推奨度 C) : 1.5 g/日

- ・ラクツロース(*) (推奨度 C) : 15-60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう(33)。

- ・肝移植 (コントロール困難な場合 : 推奨度 B)

コントロールが困難な場合(月2回以上の意識障害発作、頭部MRIの異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害)には肝移植を考慮する(34), (35), (36), (37)。

7. 確定診断後のフォローアップ指針

1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする(推奨度 B)。成人期のアルコール摂取は厳禁(推奨度 B)。

2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

3) 日常の受診および検査 (推奨度 C)

乳・幼児期は1~2ヵ月ごとに成長の確認(身長、体重)、血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は1~4ヵ月ごとに定期診察・検査を実施する。20歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討(糖質が過剰になっていないか など)を行い、MCTオイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

5) 遺伝カウンセリング

シトルリン欠損症は常染色体性劣性遺伝子性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は25%となる。しかしながら、シトルリン欠損症では両親の一方が未発症罹患者であった例が数例報告されており、注意を要する(この場合の同胞再発率は50%になる)。シトルリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

8. 成人期の患者の課題

7. 確定診断後のフォローアップ指針の 1) および 4) を遵守し、CTLN2 の発症を防ぐことを目標にする。

「高カロリー輸液」・「グリセロール」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

* 情報カードの例（携帯を念頭に名刺大のカードとする）

表

メディカルカード
氏名： _____
住所： _____
連絡先： _____
救急時連絡先： _____
氏名（続柄）： _____

裏

診断： <u>シトリン欠損症</u>
専門施設/担当医： _____
連絡先： _____
一般的な注意： 好き嫌いを矯正しない 飲酒 厳禁
緊急対応上の注意： 高カロリー輸液・グリセオール注 禁忌

文献

- (1) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet.* 47:333-341, 2002
- (2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- (3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews*: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- (4) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- (5) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-163, 1999
- (6) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53:534-45, 2008
- (7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-558, 2012
- (8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- (9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- (10) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138:741-743, 2001
- (11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- (12) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 ほか 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討 *日本小児科学会雑誌* 101:1522-1525, 1997
- (13) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic

- cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr.* 162:317-322, 2003
- (14) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis.* 25:71-76, 2002
- (15) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213-219, 2004
- (16) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 119:e773-777, 2007
- (17) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- (18) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609-613, 2002
- (19) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649-1653, 2009
- (20) 厚生労働科学研究補助金難病性疾患克服研究事業「シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発に関する研究」(平成22年度から23年度 研究代表者 岡野善行)
- (21) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- (22) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37-44, 2012
- (23) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004
- (24) Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant.* 14:E86-88, 2010
- (25) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 49:810-820, 2008
- (26) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109-110, 2005
- (27) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in

- citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
- (28) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 57:239-245, 2011
- (29) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis*. 31(Suppl 2):S343-347, 2008
- (30) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med*. 49:243-247, 2010
- (31) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med*. 44:188-195, 2005
- (32) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia - deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *Med Sci Monit*. 12:CS13-15, 2006
- (33) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. *Hepatol Res*. 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
- (34) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation*. 71:157-159, 2001
- (35) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 *小児科臨床* 65:1010-1014, 2002
- (36) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. *Intern Med*. 1:555-560, 2002
- (37) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. *Hepatogastroenterology*. 55:2211-2216, 2008
- (38) Haysaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab Reports* 1:42-50, 2014

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸
2014年7月23日版

尿素サイクル異常症の診療ガイドライン

1. 疾患概要

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)、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。

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。

2. 臨床病型

① 発症前型

家族解析や新生児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。

③ 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。

3. 主要症状および臨床所見

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	オロット酸	
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	アルギニン	アルギニン	++	AR
	痙性対麻痺		リジン シスチン		
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

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、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、精神科的異常、自傷、自閉症、めまい、頭痛、腹痛、嘔吐、蛋白嫌い、成長障害、肝腫大、肝酵素上昇、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、カロリー摂取不足、蛋白摂取不足、過剰な運動、異化の亢進、消化管出血、子宮退縮、全身麻酔下の手術、蛋白過剰摂取、化学療法、糖質コルチコイド過剰、薬物（valproate, l-asparaginase, topiramate, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoine, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide, salicylatesなど）

4. 参考となる検査所見^{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。

5. 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。

④タンデムマス検査**

新生児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。アルギニン血症ではアルギニンの増加を認めるが、この疾患は一般に新生児スクリーニングの対象とはされていない。

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。

6. 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（OTC 欠損症の場合）
- 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。

7. 新生児マススクリーニングで尿素サイクル異常症を疑われた場合の診断

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、アルギニン血症は、新生児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、最重症例はマスキングの結果が判明する前に発症する。そのためマスキング発見例では血中シトルリンは最重症例より低く、 $100\mu\text{mol/L}$ (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において検出を依頼する必要がある)。

治療は、以下の「8. 急性発症例の治療と管理」に従う。マスキング結果の報告時には、最重症例はすでに発症していると考えられる。発症前の症例や、比較的軽微な症状を呈する症例では、「8. 急性発症例の治療と管理」が不要であることもある。その場合には「9. 慢性期の治療と管理」に準じて治療を開始する。

8. 急性発症例の治療と管理

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。

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 程度を目安とする) 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、尿素サイクル異常症の治療には、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。高アルギニ

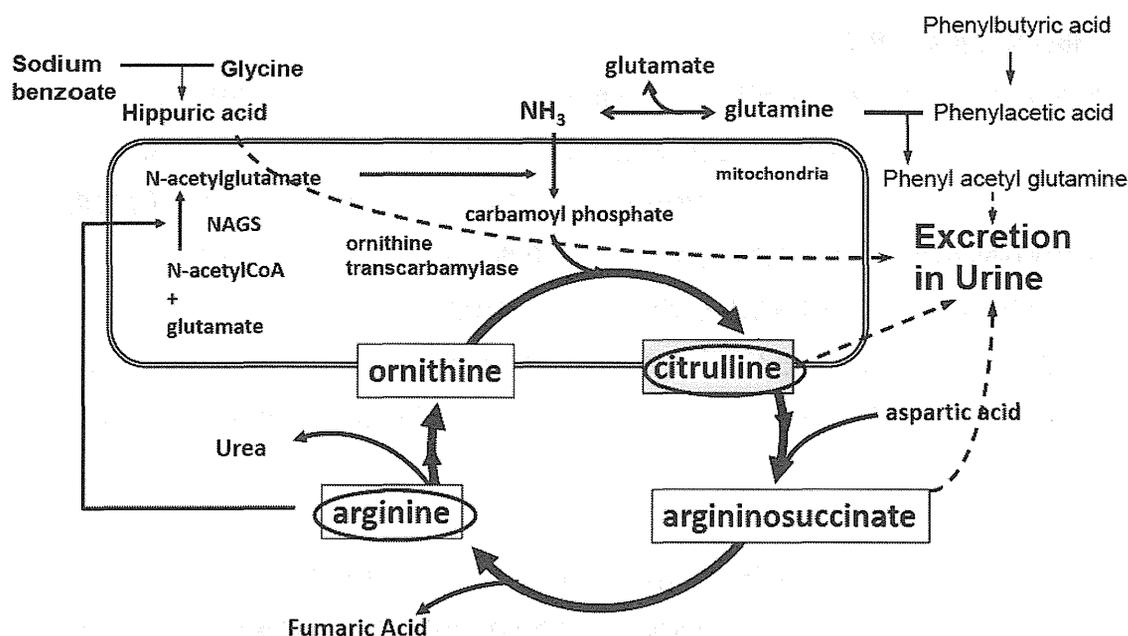
ン血症では、アルギニン高値を認めた時点でアルギニン投与は中止される。

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 程度から徐々に増量、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 院内調製) (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)。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。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。腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く (推奨度 C)、血液透析、または血液ろ過透析が困難であれば速やかな移送が望ましい (推奨度 B)。

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。添付文書では初期投与量は 450-600mg/kg とされているが、実際には添付文書とは

異なり初期投与量を 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。100-250mg/kg/d 程度から開始され、効果と副作用を勘案しながら 500-600mg/kg/d までの増量を検討する。

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。

9. 慢性期の治療と管理

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 (10-20mg/kg/日、耐性菌出現防止のため 4日服薬/3日休薬, 1週間服薬/3週間休薬 などとする) 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 (アルギニン血症では使用しない)	100-250mg/kg/d
L-シトルリン***	100-250mg/kg/d (OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効)	100-250mg/kg/d
安息香酸ナトリウム***	100-250mg/kg/d (研究用試薬を院内調整して用いる)	100-250mg/kg/d
フェニル酪酸ナトリウム*	200-300mg/kg/d (ブフェニールとして市販されている)	200-300mg/kg/d
L-カルニチン*		20-50mg/kg/d

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。

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。

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 欠損症のヘテロ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）。

10. 確定診断後・慢性期のフォローアップ指針

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 $90 \mu\text{mol/L}$ ($150 \mu\text{g/dL}$) 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。

11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

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 $360 \mu\text{mol/L}$ ($600 \mu\text{g/dL}$) 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。

12. 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) 三瀬浩、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 Inherit 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

2014 年 12 月 25 日改訂版

2013 年 12 月 14 日改訂版

2013 年 11 月 25 日改訂版