C. 尿素回路異常症

1. 高アンモニア血症

(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症)

1)概念

生物は栄養としてたんぱく質を摂取してアミノ酸に分解して、体内の代謝に供している。摂取した窒素は成長する分をのぞき、体外へ排泄する必要がある。これを窒素平衡と呼ぶ。人類は窒素の排泄を尿素で行っている。体内でアミノ酸の窒素を尿素に合成し体外に排泄するシステムは尿素回路と呼ばれる。この尿素回路の先天性の障害によって引き起こされる疾患が高アンモニア血症である。その発生頻度はNagataらの報告¹⁾ によれば、オルニチントランスカルバミラーゼ(ornithine transcarbamylase, OTC)欠損症は8万人に1人、シトルリン血症1型は53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症は80万人に1人である。

2)病態生理

図1に尿素サイクルの簡略な機構を示した。回路上のオルニチン骨格にカルバミルリン酸が結合し、この骨格上で各種酵素により尿素が合成される。最後に尿素は切り離され、再びオルニチンに戻ることになる。

アンモニアに近い酵素障害がよりその重症度が高いとされ、 $Kido^2$)らの報告によれば、新生児発症症例の死亡率はCPS1欠損症21.1%、0TC欠損症17.8%と非常に高値である。しかしアルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症は別途問題があり治療が簡単という訳ではない。アンモニアは強力な中枢神経毒であることは良く知られており、高アンモニア血症を放置すれば重度の中枢神経障害を残し、死亡することも稀ではない。

3) 臨床症状、合併症

大きく新生児発症型と遅発型の二つに大別される。新生児発症型はたんぱく負荷に伴い、生後数日中に急速に進行する哺乳不良や嘔吐、さらには過呼吸、痙攣、意識障害などを伴う脳症が発症する。 遅発型は新生児期以降に感染や発熱、たんぱくの過食、絶食などを誘因に発症し、高アンモニア血症 の程度により、軽度の嘔吐から、痙攣、意識障害をきたすものまで、症状は幅広い。慢性期には脳萎縮や脱髄などの脳障害を合併したり、精神運動発達遅滞などの神経症状をきたしたりする。

4) 臨床検査

高アンモニア血症の鑑別診断に必要な検査項目は血中アンモニア、血中・尿中アミノ酸分析、 尿中有機酸分析、 濾紙血アシルカルニチン分析である。

5)診断

診断のフローチャートを図 2 に示す。本邦では、0TC欠損症以外の疾患を対象とする酵素診断は日常的には行われていない。遺伝子診断も0TCは一部商業ベースでも行われているが、多くのものは研究レベルで行われている。

6)治療

高アンモニア血症の治療の原則は以下のとおりである。

- ① 必須アミノ酸を加えた低たんぱく食事療法:特殊ミルクを使用する低たんぱく食事療法は、わが国では $60\sim80\%$ の尿素回路異常症の患者に行われている $^{2)}$ 。
- ② アルギニンまたはシトルリン投与:尿素回路酵素の活性化。
- ③ 窒素排泄のためのAlternative pathway 療法:安息香酸ナトリウム 、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、アルギニンなどの投与。
- ④ 血液浄化療法:血液透析、血液ろ過透析など。
- ⑤ 肝移植:日本では生体肝移植が行われる。

7) 経過・予後

我が国における尿素回路異常症の長期予後に関してはKidoらの報告 $^{2)}$ に詳しい。血中アンモニアのピーク値が $360\,\mu\,mo1/1$ 以上になると神経学的予後は不良と報告されている。さらに0TC欠損の患者についていえば、1998年のUchinoらの報告 $^{3)}$ に比してその生命予後は格段に改善されていると報告している。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

尿素回路異常症では、低たんぱく食とAlternative pathway 療法が重要である。低たんぱく食事療法には特殊ミルクの併用が不可欠であり、登録特殊ミルクとして蛋白除去粉乳(S-23)と高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)が登録されている。蛋白除去粉乳(S-23)は現在特殊ミルク事務局が供給している特殊ミルクの中で、その供給量は第3位と多くの患者に使用されている。

蛋白除去粉乳 (S-23) は患者が成人しても使用するものであり、一生使用する必要がある。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) は一般的な低たんぱく食による治療が完成すれば不要になる。つまり乳児期を過ぎれば必要性は減る。しかし重症の中枢神経障害を残した患者に対しては、経管からの栄養成分として極めて有用でありその必要性はさらに増す。

9)特殊ミルクの有用性と問題点

蛋白除去粉乳(S-23)は低たんぱく食に伴うカロリー不足を補うために使用される。シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)のたんぱく量は1.0g/d1とほぼ母乳と同等、人工乳の約3分の2である。含有アルギニンは母乳、人工乳の $4\sim5$ 倍である。つまりこのミルクは低たんぱく高アルギニン乳である。

尿素回路異常症に対する投与たんぱく量の決定は難しい。症例により許容量が異なり、その決定はトライアンドエラーを重ねるしかない。一般的には投与自然たんぱく量を0.5(重症型では0.3) g/kg/dayから始め、徐々にたんぱく量を上げる。使用するたんぱく源は母乳などの自然たんぱくが最良である。不足するエネルギーは蛋白除去粉乳(S-23)などで補う。血中イソロイシンが必須アミノ酸不足のバイオマーカーになるとされるので、イソロイシンが低値($25\,\mu\,\text{mol/L}$ 、 $0.33\,\text{mg/dl}$ 以下)で体重の増加が不良の場合はたんぱく量の増量が必要である。たんぱく制限が高度な症例では必須アミノ酸製剤(アミユー®配合顆粒)をたんぱく量の $25\sim50\%$ 程度使用するのが良いとされる。たんぱく制限食施行時にはミネラル、ビタミン、微量元素を補充しなければならない。

シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)は低たんぱく高アルギニン乳で、カロリーも一般調製粉乳と同程度でありシトルリン血症の治療に有益である。しかしシトルリン血症の患者にシトルリン血症フォーミュラ(7925-A)のみで治療を行うことは、そのたんぱく含量、アルギニン含量から計算して無理である。蛋白除去粉乳(S-23)およびアルギニン製剤(アルギ $U^{(B)}$ 配合顆粒)を加えて治療を行う必要がある。

これら個々の特殊ミルクを対象とした有用性の検討は行われてはいない。したがってこれら特殊ミルクの有用性に関しては①尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスと、②尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスを記載することとする。

欧州において尿素回路異常症の診断と治療のガイドライン 41 が昨年出されている。現在のところ唯一のガイドラインであり、その記述を紹介すると、尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスレベルは 61 (61) ($^$

有用である。このstatementでは、①低たんぱく療法、②必須アミノ酸投与、③ビタミン、ミネラルの補充、各種パラメーターのモニタリングが推奨されている。

2. アルギニン血症14)

1) 概念

尿素回路最後の反応あるアルギナーゼ 1 の活性低下により血中アルギニンの増加と特徴的な神経症状、種々の程度の高アンモニア血症をきたす疾患である。アルギニン血症の発生頻度はNagataらの報告 1 では220万人に1人である。

2) 病態生理

高アンモニア血症の程度は高度ではないが、血中アルギニン濃度は正常上限の $3\sim4$ 倍に上昇している。本疾患の特徴的神経症状に関しては、アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物、一酸化窒素 (N0) が中枢神経細胞障害を引き起こす可能性や神経伝達物質の代謝障害が想定されている。また肝細胞質内のアルギナーゼ1活性の低下により、ミトコンドリア内のオルニチンが相対的に低下し、0TC欠損類似の病態となり、カルバミルリン酸の蓄積、尿中オロト酸やウラシルが増加すると考えられている。

3) 臨床症状

他の尿素回路異常症と異なり、新生児期に高アンモニア血症をきたすことは稀である。高アンモニア血症は間欠的にみられるが、正常上限の6倍を超えることはなく、致死的な高アンモニア血症を認めることはほとんどない。乳児期より発達の遅れ、けいれん、痙性麻痺の進行、精神運動発達遅滞が認められ、徐々に進行する。

4) 合併症

治療が行われないと重度の痙性麻痺で寝たきりの状態となり、知的障害も高度である。腸蠕動や膀胱機能も障害される。

5)診断

乳児期より進行性の痙性麻痺、精神発達遅滞を認めた場合は本疾患を疑う。血中アルギニンの上昇、 尿有機酸分析でオロト酸、ウラシルの排泄を認めるのが特徴である。アンモニアの上昇は中程度で間 欠的である。その他、尿中にはアルギニン、リジン、シスチン、オルニチンのアミノ酸排泄増加と、 アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物やグアニジノ酢酸の増加がみられる。

6)治療

急性期の高アンモニア血症に関しては高カロリー輸液、安息香酸ナトリウムの静注や必要に応じ血液浄化療法を行う。維持期は低たんぱく食事療法が基本である。不足分の栄養素、エネルギーはアルギニン血症用フォーミュラを用いる。安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム(ブフェニール®)を投与する。他の尿素回路異常症の治療に用いられるアルギニンは禁忌であるので、使用してはならない。

7) 経過・予後

致死的な高アンモニア血症は認めないため長期生存可能であるが、ほとんどの症例で精神運動発達 遅滞を伴う。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

アルギニン血症にはアルギニン血症用フォーミュラ (8103) が登録外特殊ミルクとして提供されている。わが国にはアルギニン血症の患者はきわめて少なく、その供給量は少ない。本疾患は高度のたんぱく制限が必要であり、必須アミノ酸が多く含まれているアルギニン血症用フォーミュラ (8103) は、必須アミノ酸の供給原として有用である。年長児にも必要になることがある。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

アルギニン血症用フォーミュラ (8103) のたんぱく (アミノ酸) 量は1.31~g/dlであり、たんぱく量としては母乳と人工乳との中間である。このミルクの最大の特徴はアミノ酸の85%が必須アミノ酸であるということであり、さらにアルギニンが全く含有されていないことである。熱量は75~kcal/dlである。

アルギニン血症では他の尿素回路異常症に比べ、高度のたんぱく制限が必要とされている。必須アミノ酸は含有N量が他のアミノ酸に比べ少ないので、厳しいたんぱく制限が必要なアルギニン血症用ミルクとしてアルギニン血症用フォーミュラ (8103) は優れている。しかし、アルギニン血症の食事療法をこのミルク単独で行うことはできない。低たんぱく食に加え蛋白除去粉乳 (S-23)などでエネルギー不足を補い、さらにアミユー®配合顆粒などで必須アミノ酸投与量の調整を行わなければならない。

欧州のガイドラインにおいて、「アルギニン血症では血中アルギニン値を $200\,\mu\,\text{mol/l}$ 以下にするには厳しいたんぱく制限が必要」という勧告がエビデンスレベルD; expert opinionで報告されている。必須アミノ酸の使用はThe Urea cycle disorders Conference Groupより尿素回路異常症の治療に関する Consensus statement 13 でも推奨されているがExpert opinionのエビデンスレベルである。

10)治療に関する今後の展望

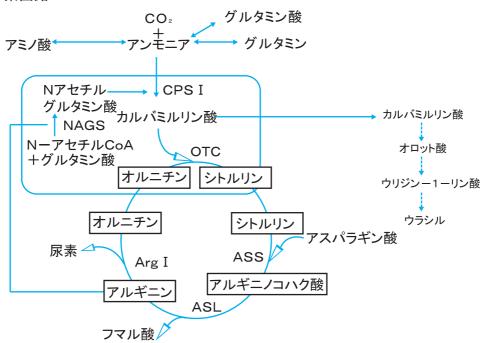
前述の欧州のガイドラインにおいて 1. たんぱく摂取量、 2. 必須アミノ酸の補充、 3. ビタミン・ミネラルの補充が検討されている。欧州における国境を越えた横断的な研究では、各国でたんぱく摂取量や必須アミノ酸補充の頻度が異なることが報告されている 15 。今後より適切な食事療法の確立が国際的な研究で行われることが望まれる。ビタミン・ミネラルの補充については適切なモニターの方法の確立が必要である。

参考文献

- 1) Nagata N. et al: Estimate frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. Am J Med Genet 39:228-229,1991
- 2) Kido J et al.: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Ja pan. J Inherit Metab Dis 35:777-785, 2012
- 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) Haeberle J. et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 7:32, 2012
- 5) Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar Mz: Nutritional management of urea cycle disorders. Crit Care Clin 21:S27-S35, 2005
- 6) Dixon M, In Clinical Pediatric Dietetics. Edited by Shaw, Lawson: Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acide mias and urea cycle disorders. In Edited by Acosta PB. 357-389, 2007
- 7) Leonard JV: The nutritional management of urea cycle disorders. J Pediatr 138:S40-S44. discussion S44-45, 2001
- 8) Adams S, Champion H, Dawson S, Daly A, Dixon M, Dunlop C, Eardley J, Evans S, Ferguson C, Lowry S, et al.: Dietary management of urea cycle disorders: UK practice (abstract). J Inherit Metab Dis 33:S170,2010

- 9) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 81(Suppl 1):S86-S91, 2004
- 10) Brusilow SW, Batshaw ML: Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. Lancet 1:124-127, 1979
- 11) Brusilow SW: Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn er rors of urea synthesis. J Clin Invest 74:2144-2148, 1984
- 12) Keskinen P, Siitonen A, Salo M: Hereditary urea cycle diseases in Finland. Ac ta Paediatr 97:1412-1419, 2008
- 13) The Urea cycle disorders Conference Group. Consensus statement from conference for management of patients with urea cycle diseases. J Peadiat 138 (Suppl 1): S1-S5, 2001
- 14) 川内恵美. アルギニン血症. 遠藤、山口、大浦、奥山編. 先天代謝異常ハンドブック. 東京:中山書店、60-61頁、2013年
- 15) Evans S et al.: European diatary management of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 35(suppl 1): S4, 2012

図1 尿素回路

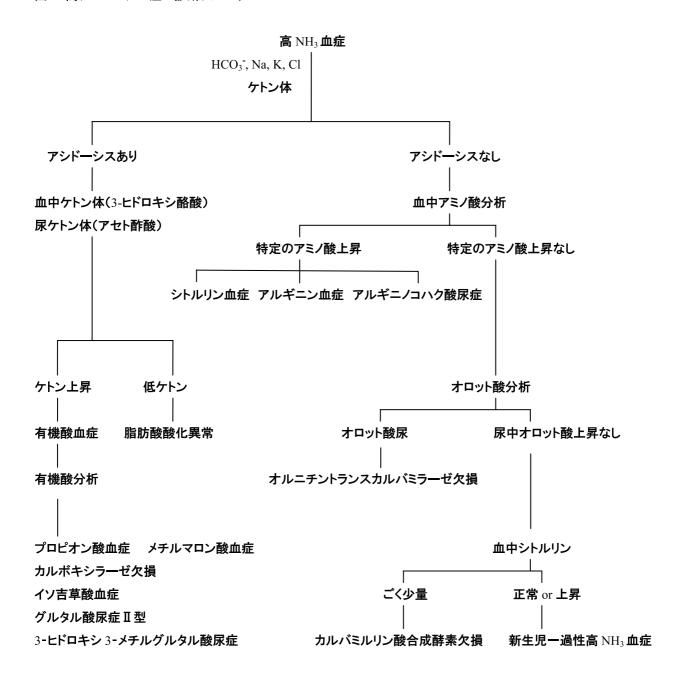


CPS1:カルバミルリン酸合成酵素1 OTC:オルニチントランスカルバミラーゼ ASS:アルギニノコハク酸合成酵素 ASL:アルギニノコハク酸分解酵素

Arg1::アルギナーゼ1

NAGS:Nーアセチルグルタミン酸合成酵素

図 2 高アンモニア血症の診断アルゴリズム



George F. Hoffmann, et al: An approach to the stepwise evaluation of a patient with hyperammonemia. INHERITED METABOLIC DISEASES, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, p72, 2002