

尿素サイクル異常症

1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

尿素サイクル異常症

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)、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、門脈体循環シャント、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」「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. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

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）、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる。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。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。女性患者では出産後に発症、又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によくみられる症状であり、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。

◇ 診断の時期と検査法

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)の特徴的高値あるいは低値。

②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常。

◇ 経過観察のための検査法

1) 一般検査

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査(電解質、AST、ALT、Cre、BUN、LDH、CK(CK-MB)、血糖など)、血液ガス分析。

2) 血中アンモニア値

◇ 治療法

薬物治療によるアンモニアの低下を図る。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($60\sim 100\text{kcal/kg/day}$)を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、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。急性憎悪時には、ブドウ糖電解質液輸液($60\sim 100\text{kcal/kg/day}$)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。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。

◇ 合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、遅発型、ヘテロ女性患者として成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

食事療法を含めた治療の継続

食事療法または/および薬物療法は生涯継続するべきである。表6. FAO/WHO/UNUの推奨している1日あたりのタンパク摂取量とエネルギー摂取量を参考に、一日のタンパク摂取量と摂取カロリー量を維持しながら、高アンモニア血症をコントロールしなければいけない。また、必要であれば、乳児期のみならず成人期においても蛋白除去粉乳(S-23)の継続使用も行う。また、薬物療法および蛋白除去粉乳(S-23)とともに、シトルリン血症I型およびアルギニノコハク酸尿症では、高アンモニア・シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)、アルギニン血症では、アルギニン血症用フォーミュラ(8103)の使用も有効である。

一般的に、尿素サイクル異常症は、生涯にわたる食事療法が必要であるため、特殊ミルクを継続して使用する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

前述の「主な症状」に気を付けて、治療を継続する。

◇ 生殖の問題

尿素サイクル異常症の妊娠中や出産時は、血中アンモニア、グルタミン・グルタミン酸などの疾患特異的に変動のある血中アミノ酸の細目なチェックが必要である。また、尿素サイクル異常症患者の出産に関する報告はあるが(26, 27, 28, 29)、確立した方針は特にない。したがって、帝王切開や無痛分娩などの出産の方法や出産後の管理については、産科医と相談して個別に対応する必要がある。また、分泌される母乳中にはアミノ酸が含まれており、母体には母乳産生のためのアミノ酸代謝が亢進する。出産後の母乳を止めることについても産科医との話し合いが必要である。

◇ 社会的問題

1. 飲酒

できるだけ飲酒は避けたほうがよいと考えられる。特に、血中アンモニアの上昇リスクがある場合や肝機能障害のある場合などには推奨されない。

2. 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障がでることは稀であると思われる。激しい長時間の運動は、異化が亢進するため避けたほうがよい。就労においても重度の肉体労働は避けることが望ましい。

5. 社会支援

◇ 医療費助成（指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む）

尿素サイクル異常症（指定難病 251）

重症度については難病情報センターのHP 参照 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4733>

◇ 社会支援

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物療法については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。蛋白除去粉乳（S-23 ミルク）も特殊ミルク事務局より無償で供給される。ただし、シトルリン供給については、先天代謝異常学会より有償で供給される。安息香酸ナトリウムについては、保険適応外のため、自費で購入して院内調整する必要がある。

【参考文献】

・新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社

【文責】

日本先天代謝異常学会移行期医療委員会