

先天性尿素サイクル代謝異常症の マス・スクリーニングに関する研究

北川 照男(日本大学医学部小児科)

大和田 操(同 上)

鈴木 健(東京都予防医学協会)

研究目的

先天性尿素サイクル代謝異常症(以下尿素サイクル異常症)は治療可能な代謝異常とされており、これまでにある種の尿素サイクル異常症に対してはスクリーニング法の開発が行われている。しかし、新生児型の尿素サイクル異常症ではスクリーニングを行う以前にすでに重篤な症状を呈している場合も多く、また、尿素サイクル異常症の頻度は代謝異常症の中でも低いため、どのような場合に、どのような方法でスクリーニングを行うべきかについては、今日なお議論の多いところである。我々もこれまでにNaylorらのenzyme-auxotroph assay法および我々の開発したarginase活性測定法を用いて尿素サイクル異常症のスクリーニングを行うとともに、尿素サイクル異常症の患者に対して治療を行いその臨床経過を追跡してきたが、尿素サイクル異常症の新生児スクリーニングの適応および方法を検討することが本研究の目的である。

研究方法

1. スクリーニング方法

先天性代謝異常症のマス・スクリーニングのために集められた濾紙血液のうち、東京都母性保護医協会の会員の協力が得られた一部の施設で出生した児の検体を対象として、尿素サイクル異常症のスクリーニングを以下に述べる方法で行った。

1) Enzyme-multiple auxotroph法

Naylorらの開発した方法により、血中シトルリン(Cit)、アルギニン(Arg)、オルニチン(Orn)を測定し、同時に赤血球中のアルギニコハク酸分解酵素(ASA lyase)活性の有無を検討した。方法の詳細は厚生省心身障害研究、マススクリーニングに関する研究班(主任研究者:和田義郎)の昭和58年度報告書に述べてあるので省略する。

2) 赤血球arginase活性測定

Naylorらの方法で陽性を示した検体については、上述の研究班の昭和60年度報告書に述べた、筆者らの開発した方法により赤血球中のarginase活性を測定した。

3) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析

Naylorらの方法で陽性を示した検体については、島津LC-3A型HPLCを用いて尿素サイクル関連アミノ酸の定量を行った。

2. 尿素サイクル異常症の患者の追跡

我々の教室でこれまでに経験した5例の尿素サイクル異常症の患者の経過を追跡し、生存例については、治療法、検査成績について比較し、治療の良否を検討した。

研究結果および考察

1. スクリーニング成績

1982年12月から1987年2月までにNaylor法によるスクリーニングを約30万例行った結果、2例のシトルリン血症が本法により発見された。スクリーニング時の血中Citは、何れもNaylor法で 30 mg/dl 以上であり、同一検体で行ったHPLCによる分析ではCitが 50 mg/dl を示していた。更に、Naylor法で正常と判定され、後日アルギニン血症と診断された1例(和田班, 昭和59年度報告書参照)では、本法によるArgは 6 mg/dl 以下であったため陰性と判定され、後日、初回スクリーニングの検体を用いてHPLCを行ったところArgは 5.6 mg/dl であった。

これまでの報告によると、シトルリン血症の症例の血清Cit値は、我が国から報告の多い成人型の例を除くと、殆んどの場合が 10 mg/dl 以上、多くは数 10 mg/dl と正常値に比べて著しく高値を示しており、Naylor法でこれを見出すことは容易である。また、アルギノコハク酸尿症では、本法によって特有の発育環を呈するためこれも診断は困難でない。ところが、アルギニン血症の報告例においては診断時の血清Argは 10 mg/dl 以下、ときには $5\sim 6\text{ mg/dl}$ の場合が多く、これをNaylor法のプレートで判定することは極めて困難と思われる。事実、我々の経験でも1例の見逃しが存在した。しかし、もし、我々の開発した濾紙血arginase活性測定によるスクリーニングを組み合わせれば、本症のスクリーニングは充分可能であり、CPS欠損症およびOTC欠損症を除く尿素サイクル異常症のスクリーニングは、現時点でも行いうる。

2. 尿素サイクル異常症患者の追跡結果

我々の教室では、これまでに表1のような尿素サイクル異常症の症例を追跡しており、現在、全く正常に発育しているのは肝ornithine transcarbamylase活性が対照の30%存在する女兒例のみである。もちろん、我々の追跡している症例は、全例、症状を呈してから診断され、治療を開始した例であり、これらの症例が無症状のうちにスクリーニングされていれば、その予後は現在とは異っていたものと考えられる。

しかし、尿素サイクル異常症の治療は必ずしも容易でないと考えられ、我々の追跡しているシトルリン血症の1例においても、安息香酸ナトリウム投与により血中アンモニアは全く正常に保たれているにも拘らず、血中Citを 20 mg/dl 以下に低下させることができない現状である。もちろん、本症例では、厳しい蛋白制限に加えて、L-Argおよび必須アミノ酸未を投与してCitの低下を試みているが、何れも不成功に終わっている(表2)。本例では、血中のみならず、髄液中のCitも $4.0\sim 7.0\text{ mg/dl}$ と常に異常高値を示し、1歳時のDQは50と低下しており、本例における発達遅延には、診断の遅れに加えてCit高値の持続も影

表1. 先天性尿素サイクル代謝異常症の自験例

症 例	診 断 名	診断時期	来院時の症状	転 帰
1. S. ベビー (男)	CPS欠損症	日令2	昏 睡 高アンモニア血症	日令7で死亡
2. S. T (女)	OTC欠損症 (部分欠損)	2歳	意識障害 高アンモニア血症	7歳で発達正常
3. C. S (男)	シトルリン血症	日令26	昏 睡 高アンモニア血症	1歳でDQ 50
4. M. N (男)	アルギニノコハク 酸尿症	3カ月	痙 攣 発育障害	7歳でDQ 30↓
5. T. M (男)	アルギニン血症	3歳	痙性対麻痺 知能障害	8歳でDQ 30↓

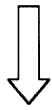
表2. 症例C. S. (シトルリン血症)の検査結果

Protein intake g/kg/day	Na-Benzoyate g/day	L-Arg g/day	Blood NH ₃ μg/dl	Serum Cit mg/dl	BUN mg/dl
1.0	1.8	1.8	33.9	54.1	8.0
0.5	1.8	1.8	33.1	33.7	4.0
0	1.8	1.8	30	28.6	2.7
0.5	1.8	—	19.0	22.6	2.8
0.8	1.8	1.8	38.2	35.5	4.1
0.8	1.8	—	21.7	31.3	2.8
1.0	1.8	1.8	32.0	33.5	9.9
0.8 ?	1.8	1.8	24.3	39.4	12.1

響しているように思われ、尿素サイクル異常症の治療の評価の目的で血中アンモニアのみを測定するのは不十分と考えられる。

結 論

以上述べたように、CPSおよびOTC欠損症を除く尿素サイクル異常症のスクリーニング方法は、現時点でも、ほぼ確立されているようであるが、尿素サイクル異常症の各々の発生頻度は低く、これを行政でマス・スクリーニングに採り上げるか否かは議論の余地があるように思われる。また、本症の治療は可能とは云うものの、上述のように決して容易ではなく、更に、スクリーニングを行う以前に、すでに呼吸障害、痙攣などの重篤な症状を呈する新生児型の症例も少なくないようである。従って、尿素サイクル異常症のスクリーニングを行うにあたっては、より早期に行える簡便なスクリーニング法を考えるとともに、より効果の大きい治療法を開発して予後の改善を試みることも重要な課題と思われる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

先天性尿素サイクル代謝異常症(以下尿素サイクル異常症)は治療可能な代謝異常とされており、これまでにある種の尿素サイクル異常症に対してはスクリーニング法の開発が行われている。しかし、新生児型の尿素サイクル異常症ではスクリーニングを行う以前にすでに重篤な症状を呈している場合も多く、また、尿素サイクル異常症の頻度は代謝異常症の中でも低いため、どのような場合に、どのような方法でスクリーニングを行うべきかについては、今日なお議論の多いところである。我々もこれまでに Naylor らの enzyme-auxotroph assay 法および我々の開発した arginase 活性測定法を用いて尿素サイクル異常症のスクリーニングを行うとともに、尿素サイクル異常症の患者に対して治療を行いその臨床経過を追跡してきたが、尿素サイクル異常症の新生児スクリーニングの適応および方法を検討することが本研究の目的である。