

量的異常のシトルリン血症

和田 義 郎

伊 藤 仁

(名古屋市立大学医学部
小児科学教室)

わが国にてこれまでに発見されたシトルリン血症の症例はすでに少くとも10例に上るが、すべて前思春期以後に診断され、かつ欧米の症例に比して軽症型であるという際立った特徴を有している。

欧米での若年発症の激症型シトルリン血症との異同については長らく議論されてきたところであるが、近年林ら¹⁾は24才で診断された女子例について生検肝での尿素サイクル関連酵素活性を検討し、3つの基質(シトルリン・アスパラギン酸・ATP)の内、シトルリンに対する親和性のみが正常の酵素に比して異っている先天的な質的酵素異常に基くものであることを明らかにした。一方、佐伯ら²⁾はわが国の症例から得られた肝組織を集めて検討を重ねた結果、酵素力学的には正常肝と全く異なる患者例があることを見出し、そのような症例が前述の質的異常ではなく肝での酵素蛋白合成の低下に基く量的異常のカテゴリーに属するものと結論づけている。

シトルリン血症は従来から3つの亜型に分類されてきたが、生化学的にはさらに明瞭に2つの型に分け得ることが示されたわけである。しかし、そのどちらについても今後検討されるべき課題を多く含み、現段階では多くの埋もれた症例を発掘し、酵素診断の光を当て、知見を蓄えるべき時期にあるといえよう。

今回、われわれは臨床的に慢性の経過をとり、検索の結果からは佐伯らのいわゆる“量的異常”に該当すると思われる症例を見出し、若干の検索を行ったので、その結果を述べ今後解決せらるべき問題点を明らかにしたいと考える。

症例 H.U. 45才，男。

主訴：知能障害，歩行障害。

家族歴：特記すべきことなし。血族結婚なし。

現病歴：生後間もなくの頃より心身発育の遅延が認められたが放置されていた。小学校は1学年の1学期しか通わず、その後の教育を受けていない。しかし、21才以後は付近の陶器工場で普通に働いていた。42才の時、構語障害・尿失禁などの症状が出現したが徐々に軽快。しかし、約5ヵ月後に再び同様な症状が認められ、今度は次第に増悪。会話・歩行ともに不可能となったので某院精神科に入院。肝障害を伴わぬ高アンモニア血症とされ、内科を経て原因精査を依頼された。

表1 尿素サイクル関連酵素活性 ($\mu\text{mole}/\text{mg}$ 蛋白/時)
** のみ ($\mu\text{mole}/\text{g}$ 蛋白/時)

	患 者	対 照
アルギニノ琥珀酸合成酵素 肝	0.015	0.180 ± 0.032
皮膚線維芽細胞**	33.5	27.5 ± 9.5
カルバミル燐酸合成酵素 肝	5.69	4.78 ± 1.86
オルニチンカルバミル転移酵素 肝	84.9	90.0 ± 16.1
アルギニノ琥珀酸分解酵素 肝	0.90	1.33, 1.13
アルギニン分解酵素 肝	149.0	170 ± 84

身体所見 (45才)：著しい発育障害 (身長158 cm, 体重26 kg)。胸部に異常なく、腹部にても肝脾腫を触れず、四肢にも特記すべきことなし。しかし、神経学的には明らかに錐体外路症状を示す。

検査所見：血中アンモニア高値 ($350 \mu\text{g}/100\text{ml}$)、頭部 CT で両側脳萎縮、脳波にも異常あり。血漿アミノ酸分析ではシトルリン・アルギニンの高値の外にホモシトルリン・ホモアルギニンも検出された。しかし、リジンは正常範囲内であった。尿中ではシトルリン・アルギニン・リジンが各々増加している外にホモシトルリン・ホモアルギニンが検出された。

酵素学的検討：生検肝にて検討の結果、別表の如くアルギニノ琥珀酸合成酵素 (以下略して ASAS) 活性の低下が認められたが、酵素自体の力学的性質には全く異常なく、肝における ASAS 蛋白の合成が低下しているいわゆる量的異常を強く示唆する結果を得た。これは佐伯ら²⁾³⁾の報告と一致するものである。しかし、皮膚線維芽細胞での ASAS 活性は正常対照との間に全く差違を認めなかった。

考案：シトルリン血症を診断する場合には従来、欧米で報告されて来たような ASAS の質的異常のみならず、蛋白産生の低下に基づく ASAS の量的異常によるものの存在することが明らかになったので、今後の診断に当っては従来とは違って1歩進めた確定診断が必要となる。本症例が発症は早期でありながら長期の経過を辿っていること、途中一時的にせよ通常の社会生活あるいはそれに近い生活を営むことが出来た点は注目すべきことであろう。

皮膚線維芽細胞を用いての診断の重要性が改めて認識される症例といえよう。

さらにこの症例で見出されたシトルリン負荷時における血漿アルギニンの上昇は肝での ASAS 残余活性によるものか他の臓器 (例えば腎) でのアルギニン合成系の活性を反映するものか今後の検索が必要であり、リジンからの Alternate 代謝経路の意義とともに次第に明らかになるものと期待される。

参 考 文 献

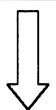
- 1) 林 真功ら：アルギニノコハク酸合成酵素の質的異常に起因するシトルリン血症例，代謝，15：1253～1258，1978。

- 2) Saheki, T. et al. : Qualitative and quantitative abnormalities of argininosuccinate synthetase in citrullinemia. Clin. Chim. Acta, **109** : 325~335, 1981.
- 3) Saheki, T. et al. : Argininosuccinate synthetase activity in cultured skin fibroblasts of citrullinemic patients. Clin. Chim. Acta, **118** : 93~97, 1982.



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



わが国にてこれまでに発見されたシトルリン血症の症例はすでに少くとも 10 例に上るが、すべて前思春期以後に診断され、かつ欧米の症例に比して軽症型であるという際立った特徴を有している。

欧米での若年発症の激症型シトルリン血症との異同については長らく議論されてきたところであるが、近年林らは 24 才で診断された女子例について生検肝での尿素サイクル関連酵素活性を検討し、3 つの基質(シトルリン・アスパラギン酸・ATP)の内、シトルリンに対する親和性のみが正常の酵素に比して異っている先天的な質的酵素異常に基くものであることを明らかにした。一方、佐伯らはわが国の症例から得られた肝組織を集めて検討を重ねた結果、酵素力学的には正常肝と全く異なる患者例があることを見出し、そのような症例が前述の質的異常ではなく肝での酵素蛋白合成の低下に基く量的異常のカテゴリーに属するものと結論づけている。

シトルリン血症は従来から 3 つの亜型に分類されてきたが、生化学的にはさらに明瞭に 2 つの型に分け得ることが示されたわけである。しかし、そのどちらについても今後検討されるべき課題を多く含み、現段階では多くの埋もれた症例を発掘し、酵素診断の光を当て、知見を蓄えるべき時期にあるといえよう。