

オルニチン・カルバミル転移酵素欠損症

松 本 勇

(久留米大学医学部ガスクロマト
質量分析医学応用研究施設)

本研究班に所属した3年間に、先天性の有機酸と、アミノ酸代謝異常症の GC-MS-COM によるスクリーニング項目を40から75に増やし、メチルマロン酸血症21, チロジン症20, プロピオン酸血症6, イソ吉草酸血症5, ジヒドロリポイルデヒドロゲナーゼ (E3) 欠損症2症例など、多数の化学診断をおこなってきた。その間、E3 欠損症を始め、幾つかの疾患の新しい診断法を開発してきたが、そのなかで幾つかの疾患は、尿素回路系酵素の障害と密接に関連していて、その解析は避けて通ることはできない。今回有機酸分析を通じて、尿素回路系酵素障害の診断へのアプローチを試みてみた。

尿素回路系酵素障害では、必ず高アンモニア血症をきたすが、高アンモニア血症は尿素回路系酵素の障害だけでなく、プロピオン酸血症や、メチルマロン酸血症などの有機酸血症でもしばしば観察される。

オルニチン・カルバミル転移酵素 (OCT) 欠損症では、血中あるいは尿中のオルニチンが極端に増加することがあるが、発症の初期、あるいは比較的温和な症状を呈する時には、オルニチンの値が正常の範囲内にあることが多く、一般にアミノ酸分析では診断は難しい。本疾患は病状が急激に悪化することが多く、早急の治療対策を必要とするため、発症の初期に迅速にかつ確実に診断することが不可欠である。そのような観点から、OCT 欠損症の確実な診断を可能にするため、種々検討をおこない、一応の成果を得たので報告する。

表1 Cases with urinary uracil output

Name	Sex	Age	Uracil*	Orotate	Place	Others
1. S.U.	F	5Y	0.6	+	Osaka	OCT (had been confirmed)
2. K.S.	F	2Y7M	0.7	+	Miyazaki	OCT (confirmed)
3. A.Y.	F	5Y	0.1	卍	Osaka	OCT (confirmed)
4. Y.N.	F	5Y	0.5	+	Ehime	
5. B.S.	M	3D	0.05	卍	Kyoto	
6. Y.N.	M	4Y7M	0.3	卍	Aichi	Arginase deficiency
7. B.T.	F	5D	0.4	卍	Hyogo	Citrullinemia
8. J.F.	F	12Y	0.3	-	Fukuoka	Lysinuric Protein Intolerance**

* mg/mg creatinine determined by mass chromatography.

** Serum levels of Arg, Lys and Orn were lower than those of the controls.

尿素回路系酵素欠損症で、アンモニア以外に尿中に多量に検出される物質には、オロット酸とウラシルが報告されている。特にオロット酸は、大部分の症例で発見されていて、よい指標となり得ることが報告されてきた。リジン不耐症を含めて、最近われわれが診断した8例の尿素回路系酵素障害の患者尿中ウラシルとオロット酸の定量値を第1表に示した。このうち、酵素化学的に OCT 欠損症と診断が確定したのは、症例1～3の3例(症例1は GC/MS 分析以前に酵素化学的に診断が確定していた)で、その他症例5がアルギナーゼ欠損症であることも酵素化学的に証明されている。表から明らかのように、症例6を除いて、ウラシルの値が mg クレアチニン当り0.1 mg 以上の高い値を示し、オロット酸の値も症例8以外は内部標準に対する高さ比1以上で、明らかに異常排泄されていることが分る。ただし、オロット酸の値は、現在の有機溶媒抽出法では、抽出効率が悪く、再現性に乏しいので、この表に示した数値から尿素回路系酵素障害の診断指標とすることは必ずしも十分条件ではない。

先に述べたように、OCT 欠損症では、尿中にオルニチン値が正常範囲内にあることが多い。第2表に症例1を除いた7名の患者の尿中アミノ酸の値を示した。症例2～4の OCT 欠損症のいずれも、オルニチンの値は正常範囲内にあり、アミノ酸分析の結果からだけでは、本疾患の診断は困難であることがよく分る。実際に、症例2では、化学診断で OCT 欠損症と報告した後、患者の生検肝により、一連の尿素回路系酵素の活性測定がおこなわれ、OCT 欠損症であることが明らかにされた。

結 論

OCT 欠損症の診断には、尿中ウラシルが非常によい指標となる。特に発症の初期、あるいは症状の比較的温和な状態で、オルニチンが正常値を示す時にも、診断を確定できる。ただし、われわれの GC の分析系では、2-deoxytetronate とウラシルのピークが重なるため、GC/MS 分析が不可欠となる。

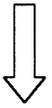
表2 Urinary amino acid levels of patients with urinary uracil output

Name	Age	Sex	Asn	Gln	Ala	Cit	Orn	Lys	Arg
S. U.	5Y	F	0.70	3.29	0.86	0.07	0.12	0.62	0.03
K. S.	2Y7M	F	1.85	8.27	3.70	0	0	0.21	0.12
A. Y.	5Y	F	0.88	2.96	1.92	0.07	0.05	0.94	0.13
Y. N.	5Y	F	0.26	0.47	0.82	0.01	0.06	0.18	0.11
B. S.	3D	M	2.36	12.43	14.27	0.05	0.54	7.09	0.07
Y. K.	4Y7M	M	0.26	0.52	0.50	0.04	0.17	0.28	0.36
B. T.	5D	F	3.03	8.08	2.97	24.00	0.05	1.45	0.03
J. F.	12Y	F	3.75	3.96	3.76	0.32	0.17	5.14	0.41
Control (range)			0.02	0.04	0.15	0.02	0.02	0.13	0.02
μ mole/mg creatinine			0.86	0.77	1.89	0.48	0.18	0.97	0.22



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



本研究班に所属した3年間に、先天性の有機酸と、アミノ酸代謝異常症のGC-MS-COMによるスクリーニング項目を40から75に増やし、メチルマロン酸血症21,チロジン症20,プロピオン酸血症6,イソ吉草酸血症5,ジヒドロリポイルデヒドロゲナーゼ(E3)欠損症2症例など、多数の化学診断をおこなってきた。その間、E3欠損症を始め、幾つかの疾患の新しい診断法を開発してきたが、そのなかで幾つかの疾患は、尿素回路系酵素の障害と密接に関連していて、その解析は避けて通ることはできない。今回有機酸分析を通じて、尿素回路系酵素障害の診断へのアプローチを試みてみた。

尿素回路系酵素障害では、必ず高アンモニア血症をきたすが、高アンモニア血症は尿素回路系酵素の障害だけでなく、プロピオン酸血症や、メチルマロン酸血症などの有機酸血症でもしばしば観察される。