

B-19 先天性尿素サイクル酵素欠損症の肝組織像： Reye 症候群肝組織像との対比

分担研究者 山下 文雄 久留米大学 小児科
 共同研究者 芳野 信・吉田 一郎・岡田 象二郎
 久保田 薫・古賀 靖敏・荒牧 修一
 久留米大学 小児科
 村上 龍夫・杉原 茂孝・荒川 正博
 久留米大学 第一病理

はじめに

尿素サイクルの先天代謝異常症は、種々の程度の肝障害をとともなうことが多い。しかしそれらの疾患における肝組織像，とくに微細構造に関する報告は少ない。また，後天的な原因により高アンモニア血症，肝障害をきたす疾患の1つにReye症候群¹⁾²⁾がある。さらに，尿素サイクルの先天代謝異常症が，ときにReye症候群に類似した病像³⁾を呈し，鑑別が困難なこともある。Reye症候群では，脳浮腫対策が治療の中心となる点で，尿素サイクルの先天代謝異常症に対するそれとはことなるため，両者の鑑別は臨床的にも重要である。

そこで，両者の鑑別に肝組織像の検索が役立つかどうかを知るために，オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症，アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症) の各1例につき，肝組織像，微細構造を観察し，Reye症候群のそれと比較検討した。とくにアルギニン血症の肝組織像の報告は，過去に1例⁴⁾しかなく，所見の集積が必要と思われるので報告する。

症 例

症例1 (OTC欠損症)：6才2ヵ月，女児#77-705

主訴：嘔吐

家族歴：同胞に健康な男児 (弟) があり，母親には患児と同様な症状はない。

出生歴：在胎40週，2660 g で出生，特記すべき異常なし。

既往歴：4才11ヵ月時，肺炎で入院，発熱があったが，嘔吐，意識障害は認めなかった。

現病歴：新生児期は、ミルク摂取量が少なかったほかは異常なく、乳幼児期の発育・発達も正常であった。5才7カ月時、肉食後に嘔吐があった。その1カ月後より倦怠感が出現、嘔吐を日に2～4回くりかえすようになり、視線がうつろとなり、ぼんやりとなることが多かった。このため、某病院を受診し、肝機能異常がみとめられたため、入院、嘔吐発作は、入院中も反復し、一時亢奮状態と意識レベルの低下をみとめた。肝機能障害が軽度にもかかわらず、高アンモニア血症が持続したため、当科を紹介され、精査のため入院。

入院時所見：体重16.5kg (M-1.5 SD)、身長103cm (M-1.5 SD)、頭囲48cmとやゝ小柄であるが、正常範囲内であった。心、肺に異常なく、肝、脾はふれず、黄疸、カイザーフライシャー輪は認めなかった。やゝふさぎごみがちであるが、意識は清澄、見当識や問いかけに対する反応は正常。神経学的検査、眼科的検査でも特に異常は認めず、IQ (WISC) は99であった。

表1 入院時検査成績 (症例1)

一般検査	正 常	アンモニア	348 μ g/dl
検 尿	正 常	BUN	6.3 mg/dl
血清総タンパク	6.4g/dl	クレアチニン	0.4 mg/dl
アルブミン	66.5%	尿中オロト酸*	1315 μ g/mg.Cr.
γ -グロブリン	10.7%	総コレステロール	168 mg/dl
GOT	60.0 U	セルロプラスミン	2.3 hr/ml
GPT	59.0 U	血清 Na	137 mEq/l
LDH	317 IU	K	4.0 mEq/l
AIP	27.2 U	Cl	104 mEq/l
ICG 停滞率	2.2%	Ca	10.7 mg/dl
尿 酸	2.6 mg/dl	P	5.0 mg/dl

Adachiらの方法²⁵⁾による。正常値は5-10 μ g/mg・creatinine

入院時の検査所見 (表1) では、トランスアミナーゼの軽度上昇、高アンモニア血症、尿中オロト酸排泄増加の他は血液生化学、頭部単純写、CTスキャン、脳波はいづれも正常であった。BUNは、経過中2.9～10.4mg/dlと正常ないし低値であった。血清アミノ酸分析ではグルタミンの著増 (1.67 mM) の他は正常であった。

酵素学的検索：以上の臨床像、検査成績から OTC 欠損症をうたがいが、臨床的に無症状の時に生検肝組織を行い、尿素サイクル酵素の活性を Schimke⁴⁾、Wolfe、Gatfield²⁾の方法で測定した測定したところ、OTC活性は、いづれの pH でも低下がみられた (表2)。基質親和性は対照肝と差をみとめず (表3)、また OTC 阻害物質の存在も否定された。

家族の検索：母親に経口塩化アンモニウム負荷 (3 g/kg) を行い、血中アンモニア値、尿中オロト酸定量を行ったところ、血中アンモニアは前値84 μ g/dl、最高値 (3時間) 102 μ g/dlと、高アンモニア血症はみられず、対照 (父) と有意の差はなかった。また、尿中オロト酸排泄も同様に対照と差

表2 肝尿素サイクルの酵素活性

enzymes*	patient	control 1	control 2	control 3**	rat
carbamyphosphate synthetase I	36	29	—	100	74
ornithine trans-carbamylase					
pH 8.3	1520	5420	4290	6850	19200
pH 7.0	700	2210	1990	4500	9810
arginisuccinate synthetase + arginisuccinate lyase system	9.0	4.3	—	—	11.4
arginase	3340	3420	—	4000	22200

* argininosuccinate synthetase + arginiosuccinate lyase system は over-all の活性 (Wolfe and Gatfield⁶⁾), その他は Schimke⁵⁾ の方法により測定, 比活性はいつも $\mu\text{mol/hr}\cdot\text{g}\cdot\text{liver}$

** 文献22) より引用

表3 患児肝 ornithine transcarbamylase の基質親和性

substrate	apparent Km (mM)	
	ornithine*	carbamyphosphate**
patient	0.42	0.32
control 1	0.63	1.78
control 2	0.47	0.45

* carbamyphosphate は20mM, ** ornithine は15mM

をみとめなかった。

症例2 (アルギニン血症): 4才2カ月, 女児#77-88

既報例⁷⁾であるので, 症例の概略のみをのべる。

主訴: 発達おくれ, けいれん

家族歴: 特記すべきことなし

出生歴: 在胎42週で3,300gで出生。特に異常を認めず。

現病歴: 18生日より嘔吐がみられ, 23生日, 発熱にともない間代性けいれん, 後弓反張が出現, けいれんは持続し, 痙性四肢まひ, 小頭症, 重度の知能障害がみられた。4才1カ月時, 肺炎に罹患し, GOT (720), GPT (335), LDH (974) の上昇, 高アンモニア血症 ($960\mu\text{g/dl}$) がみられたため, 当科を紹介され入院。肺炎の13病日, 尿中のオロット酸は $6,900\mu\text{g/mg creatinine}$ と著増していた。

経口摂取が可能になるにつれ、血清アルギニンは、最高19.4mg/dlと高値を示した。赤血球アルギナーゼ活性は、対照の1%未満であった。

肺炎が治癒し、経口摂取が安定したのち、肝生検を行った。

肝組織所見

症例1 光顕では、門脈域結合織の軽度の増生をみとめるが、細胞浸潤はみられなかった。肝細胞は膨化し、胞体は明るく（PAS染色陽性、ジアスターゼ消化をされる）、小脂肪滴が主に中心帯にみられ、核は軽度偏在している（図1）。電顕では、ミトコンドリアの軽度の形態異常と胞体内小脂肪滴（図2）、また写真には示さないが豊富な糖原顆粒をみとめた。

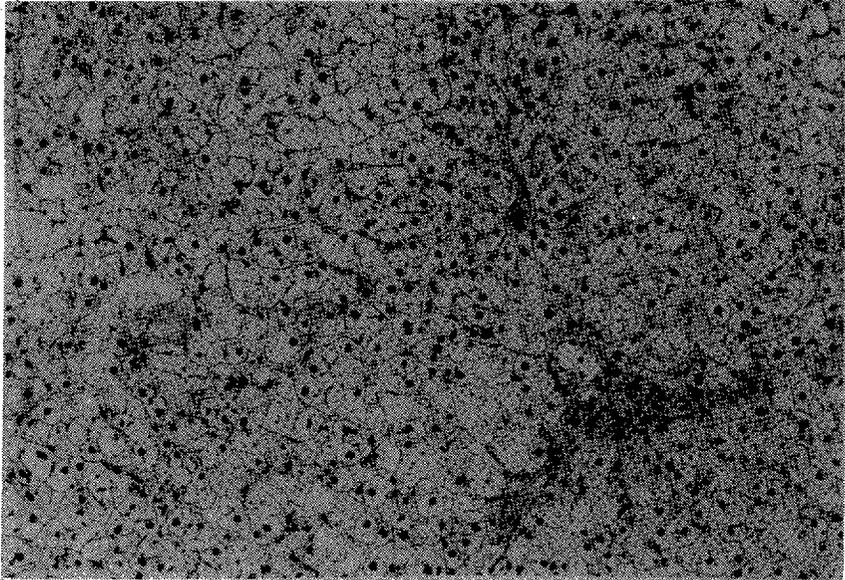


図1 症例1 肝光顕像 H & E, ×100
肝細胞は膨化し、胞体は明るく、一部の細胞では核の偏在がみられる。門脈域に軽度の結合織の増生を認める。

症例2 光顕では、一部に正常肝細胞にかこまれた膨化した肝細胞集団がみられ、それらは胞体は明るく、大小不同の空胞が存在し、核が偏在またはみられなかった。門脈域は異常がなかった（図3）。

電顕ではミトコンドリアの膨化と糖原の軽度の増加がみられた（図4）。写真には示さないが、部位によっては脂肪滴もみとめた。

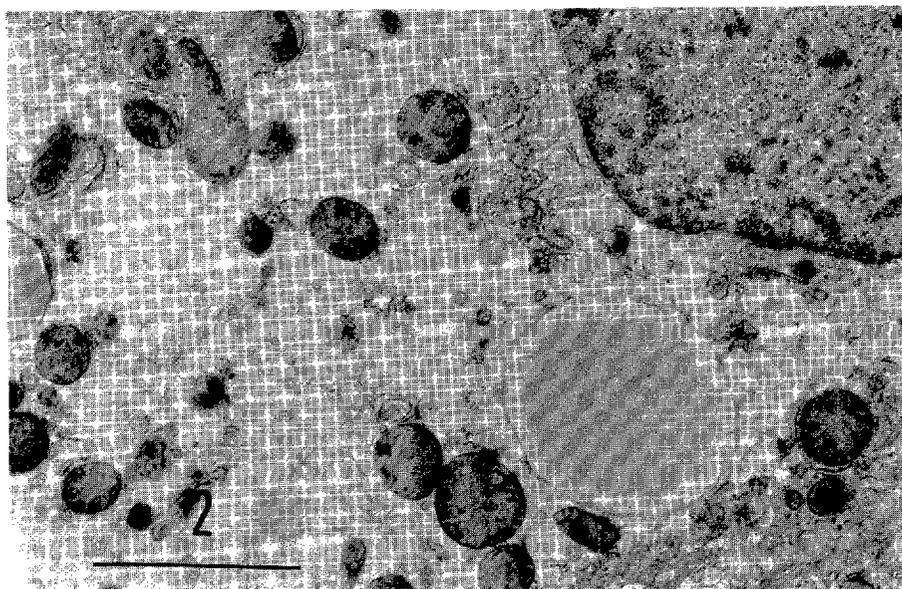


図2 症例1 肝電顕像
ミトコンドリアはわづかに膨化しているが著明な多形性は認めない。

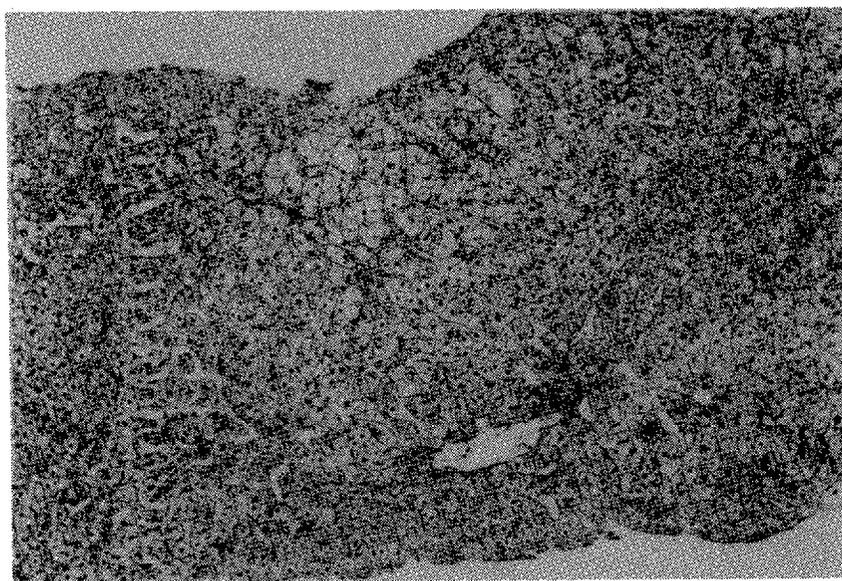


図3 症例2 肝光顕像 H & E, ×50
一部に正常肝細胞にかこまれた膨化した肝細胞の集団がみられ、これらの細胞は、胞体は明るく、核の偏在した細胞や、みられない細胞がめだつ。

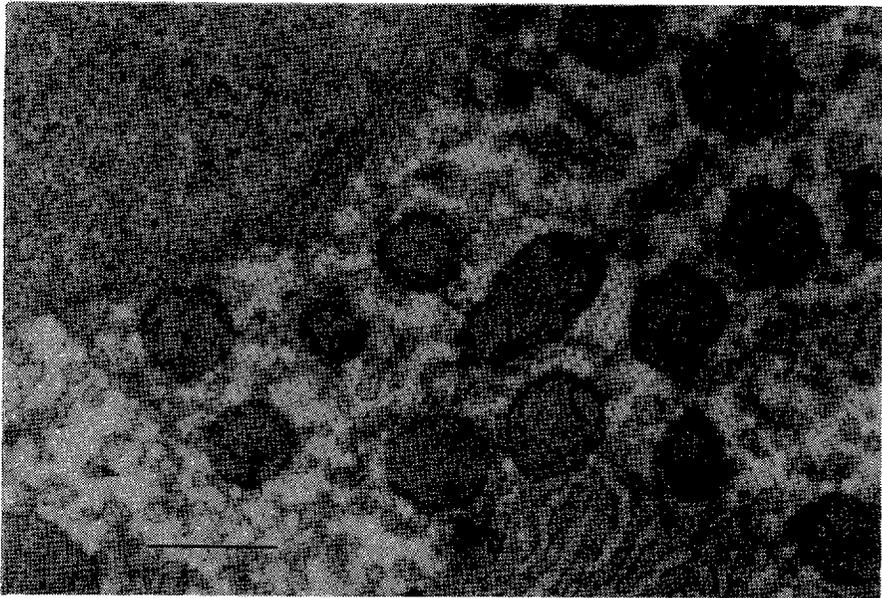


図4 症例2 肝電顕像
ミトコンドリアの軽度の膨化と糖原の軽度の増加がみられる。

表4 自験例と Reye 症候群の肝組織像¹⁾²⁾の比較

	症例1 OTC欠損症	症例2 アルギニン血症	Reye 症候群
肝細胞	軽度膨化	膨化・腫大(一部)	膨化
門脈域	結合織増生(+)	正常	正常
ミトコンドリア	細胞浸潤(-)	軽度膨化	膨化～変形(典型例)
核	軽度偏在(+)	部位により 偏在～消失	中心核
糖原	豊富	豊富	減少
脂肪滴	小脂肪滴 小数	部位によりまれに 小脂肪滴(+)	直径均一な 小脂肪滴

考 察

症例1は、嘔吐、意識障害、肝障害などを呈し、もし重篤化していれば、Reye 症候群と診断された可能性がある。事実 OTC 欠損症が Reye 症候群と類似の病像を呈することが知られている³⁾。Reye 症候群は、再発することは、まれであるので、経過をみれば本症と鑑別することは困難ではないが、急性期には OTC 活性が低下している⁸⁻¹⁰⁾ので、OTC 欠損症との鑑別は必ずしも容易ではない。そこで、われわれは、両者の鑑別および、高アンモニア血症をともなう疾患の生化学的異常と肝組織像の関連を検討する目的で、2 症例の肝組織像の観察を行った(表4)。

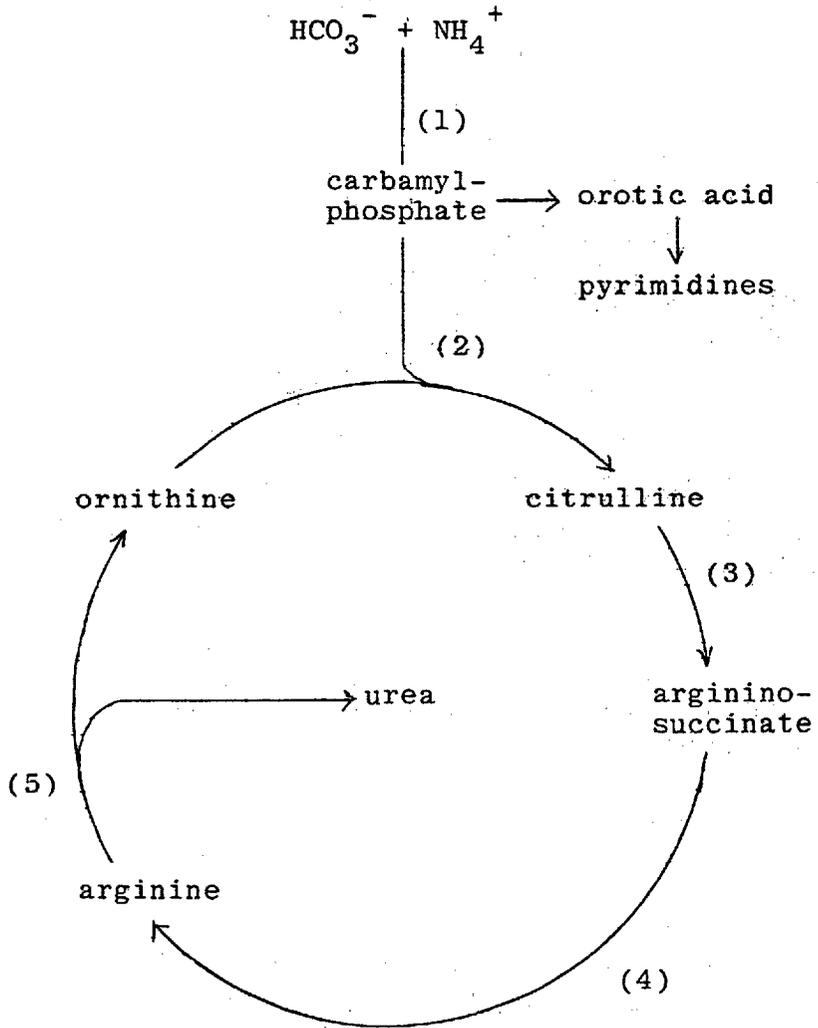
Reye 症候群の肝組織像は、表 4 のような特徴がある^{11,12)}。いっぽう OTC 欠損症では、症例 1 もそうであるように、しばしば微細脂肪滴が胞体内に認められる¹¹⁻¹⁹⁾が、Reye 症候群のそれよりは直径に大小があること、中心帯～中間帯に多いこと^{14,15)}が特徴であろう。また、ミトコンドリアの変化は、Reye 症候群の肝微細構造上の最大の特徴である(表 4)。これに対し、OTC 欠損症では、著明な変化をきたした例¹⁸⁾はあるが、一般には、軽度の膨化にとどまることが大半である。さらに、OTC 欠損症では、しばしば門脈域の線維化^{17,18)}がみられる。自験例でも軽度ながら、結合織の増生が認められた。いっぽう Reye 症候群では、門脈域は一般に正常か、軽度の細胞浸潤をみるのみである点となる。

LaBrecque ら¹⁷⁾は、OTC 欠損症の男子例の肝組織像はほとんど正常で、女子例の方が異常所見が多くみられると報告している。本症は、X 連鎖劣性遺伝の様式をとるため、一般に男子例は、劇症な経過をたどり、多くは新生児期、乳時期早期に死亡するのに対し、女子例は、生命・神経学的予後はまちまちで、ほとんど無症状で成人期に達することも稀ではない。にもかかわらず、組織所見の異常は女子例の方が顕著であることは、肝が長期間異常な代謝環境にさらされているうちに、組織学的異常が徐々に出現してくるためと推測される。事実、男子例でも長期生存例¹⁶⁾では、著明な形態学的変化がみられている。

アルギニン血症の肝組織像は、過去に 1 例の報告⁴⁾があるのみである。それによれば、正常肝細胞に囲まれた、門脈周囲の肝細胞の膨化がみられたが、ミトコンドリアの形態はほとんど正常であった。自験例でも類似の所見がみられ、ときおりごく軽度の脂肪滴の沈着とミトコンドリアのわずかな膨化がみられたのみであった。本症の肝組織像の特徴を論ずるには、更に多くの症例の集積が必要であろう。しかし少なくとも前述の症例および自験例の組織所見は Reye 症候群のそれとは異っており鑑別は困難ではないと考えられる。

ところで、自験例 2 例の生化学的共通点は、高アンモニア血症、オロト酸排泄増加をともっていることである。アンモニアは、まずカルバミルリン酸になり、後者は、さらに一部はオルニチンと結合してシトルリンに、一部はオロト酸になる(図 5)。

OTC 欠損症では、OTC 活性の低下により、また、アルギニン血症では主としてオルニチン供給の不足により、高アンモニア血症とオロト酸尿がみられる。オロト酸は脂肪肝をきたす²⁰⁾ことが知られているので、OTC 欠損症の肝の脂肪滴沈着はオロト酸が関与している可能性がある。さらに、アルギニン血症では、脂肪沈着がほとんどみられないことは、本疾患では、オロト酸尿は間歇的・一過性にみられるのみである⁷⁾ことと関係があるかもしれない。いっぽう、オロト酸が増加しないカルバミルリン酸合成酵素 I の欠損症でも、高アンモニア血症が著明な新生児例¹⁷⁾では、脂肪滴が出現しているので、アンモニアもその一因である可能性は十分に推測される。しかし、同疾患の長期生存例では、組織学的所見は正常であったことから、高アンモニア血症自体は、脂肪滴の出現については、第一義的な原因ではないのかもしれない。OTC 欠損症では、急性期に肝の peroxisome が減少しているという報告²¹⁾がある。しかし自験例ではそのような所見はみられなかった。これは、急性期と



- (1) carbamylphosphate synthetase I
- (2) ornithine transcarbamylase
- (3) argininosuccinate synthetase
- (4) argininosuccinate lyase
- (5) arginase

図5 尿素サイクル

非発作時とのちがいによるのかもしれない。

OTC欠損症で同酵素の基質親和性の変異がみられた例²²⁾がある。いっぽう自験例では、いずれの基質に対する親和性の対照と差をみとめなかった(表3)。本症はX-連鎖遺伝様式をとり²³⁾、その肝はLyonの仮説にしたがえば、正常のOTCをもつ肝細胞と変異OTCをもつ肝細胞とのモザイクであると考えられる。事実、肝抽出物中に正常のOTCと、特異抗体と反応するが酵素活性の欠如した変異OTCとの共存が証明された例²⁴⁾が報告されている。したがって、そのような二種の細胞を分別していない粗抽出液を用いる場合、それらの細胞種の比率に応じ、基質親和性などの異常が証明されることも、されないこともありうるであろう。とくに自験例のような軽症例ではおそらく、正常OTCをもつ肝細胞のしめる比率が大きく、ごくわずかの変異酵素の影響は、方法論によっては検出されないことも予想される。

本研究は、一部昭和58年度厚生省心身障害研究——乳幼児における原因不明疾患に関する研究：原因不明の脳症(ライ症候群など)に関する研究——の研究費の補助をうけた。記して感謝する。

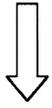
症例1の電顕標本に御助力いただいた久留米大学第2内科池尻直樹先生に深謝する。

(臨床小児医学, 32: 33-39, 1984)

文 献

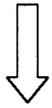
- 1) Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Viscera. *Lancet* 2: 749-752, 1963.
- 2) Schubert WK, Partin JC and Partin JS: Encephalopathy and Fatty Liver (Reye's Syndrome). *Prog Liver Disease* 4: 489-510, 1972.
- 3) Yokoi T, Honke K, Funabashi T, Hayashi R, Suzuki Y, Taniguchi N, Hosoya M and Saheki T: Partial Ornithine Transcarbamylase Deficiency Simulating Reye Syndrome. *J Pediatr* 99: 929-931, 1981.
- 4) Cederbaum SD, Shaw KNF, Spector EB, Verity MA, Snodgrass PJ and Sugarman GI: Hyperargininemia with Arginase Deficiency. *Pediatr Res* 13: 827-833, 1979.
- 5) Schimke RT: Adaptive Characteristics of Urea Cycle Enzymes in the Rat. *J Biol Chem* 237: 459-468, 1962.
- 6) Wolfe DM and Gatfield PD: Leukocyte Urea Cycle Enzymes in Hyperammonemia. *Pediatr Res* 9: 531-535, 1975.
- 7) 芳野 信, 村上龍夫, 久保田薫, 吉田一郎, 山下文雄, 江藤仁治, 山本正士, 中島博文, 橋本武夫: アルギニン血症の1例. *日児会誌* 86: 30-37, 1982.
- 8) Sinatra F, Yoshida T, Applebaum M, Mason W, Hoogenraad NJ and Sunshine P: Abnormalities of Carbamylphosphate Synthetase and Ornithine Transcarbamylase in Liver of Patients with Reye's Syndrome. *Pediatr Res* 9: 829-833, 1975.
- 9) Snodgrass PJ and DeLong RG: Urea-Cycle Enzyme Deficiencies and Increased Nitrogen Load Producing Hyperammonemia in Reye's Syndrome. *N Engl J Med* 294: 861-867, 1976.
- 10) Brown T, Hug G, Lansky L, Bove K, Brown H, Schubert WK, Scheve A, Partin JC and Lloyd-

- Still J: Urea Cycle Enzymes in Liver of Reye's Syndrome. *N Engl J Med* 294:861-867, 1976.
- 11) Corbeel LM, Colombo JP, Van Sande M and Weber A. Periodic Attacks of Lethargy in a Baby with Ammonia Intoxication Due to a Congenital Defect in Ureogenesis. *Arch Dis Childh* 44:681-687, 1969.
 - 12) Nagayama E, Kitayama T, Oguchi H, Ogata K, Tamura E and Onisawa J: Hyperammonemia: A Deficiency of Liver Ornithine Transcarbamylase. *Pediat Univ Tokyo* 167-173, 1970.
 - 13) 山上実子, 平山義人, 山口規容子, 滝田誠司, 福山幸夫: Ornithine Transcarbamylase 部分欠損による先天性高アンモニア血症. *脳と発達*: 8:185-197, 1976.
 - 14) 打越敏之, 正村 宏, 石河利隆, 永山恵美子, 小口迪彦, 森 正敬, 松下正明. 先天性高アンモニア血症 (Ornithine Transcarbamylase 欠損症の姉妹例. *神経進歩* 21:407-425, 1977.
 - 15) 武田英二, 黒田泰弘: Ornithine Carbamoyl Transferase (OTC) 欠損症けるアンモニア解毒能について. *日児会誌* 82:902-910, 1978.
 - 16) 松島昭広, 近藤直美, 折居忠夫, 池田庸子, 川田憲司, 尾島昭次, 大柳和彦, 柄崎英明, 十川英明: Ornithine Transcarbamylase (OTC) 部分欠損症の1男児例. *臨床小児医学* 27:381-387, 1979.
 - 17) LaBrecque DR, Latham PS, Riely CA, Hsia YE and Klatskin G: Heritable Urea Cycle Enzyme Deficiency—Liver Disease in 16 Patients. *J Pediat* 94:580-587, 1979.
 - 18) Shapiro JM, Schffner F, Tallan HH and Gaull GE: Mitochondrial Abnormalities of Liver in Primary Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Pediat Res* 14:735-739, 1980.
 - 19) Hopkins IJ, Connelly JF, Dawson AG, Hird FJR and Maddison TG: Hyperammonemia Due to Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Arch Dis Childh* 44:143-148, 1969.
 - 20) Windmueller HG: An Orotic Acid-induced, Adenine-reversed Inhibition of Hepatic Lipoprotein Secretion in the Rat. *J Biol Chem* 239:530-537, 1964.
 - 21) Landrieu P, Francois, Lyon G and Van Hoof F: Liver Peroxisomes Damage during Acute Hepatic Failure in Partial Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Pediat Res* 16:977-981, 1982.
 - 22) Matsuda I, Arashima S, Nambu H, Takekoshi Y and Anakura M: Hyperammonemia Due to a Mutant Enzyme of Ornithine Transcarbamylase. *Pediatrics* 48:595-600, 1971.
 - 23) Short EM, Conn HO, Snodgrass PJ, Campbell AGM and Rosenberg LE: Evidence for X-linked Dominant Inheritance of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *N Engl J Med* 288:7-12, 1973.
 - 24) Mori M, Uchiyama C, Miura S, Tatibana M and Nagayama E: Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency: Coexistence of Active and Inactive Forms of Enzyme. *Clin Acta* 104:291-299, 1980.
 - 25) Adachi T, Tanimura, A and Asahina M: A Colorimetric Determination of Orotic Acid. *J Vitaminol* 9:217-226, 1963. (CF100)



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



はじめに

尿素サイクルの先天代謝異常症は、種々の程度の肝障害をともなうことが多い。しかしこれらの疾患における肝組織像、とくに微細構造に関する報告は少ない。また、後天的な原因により高アンモニア血症、肝障害をきたす疾患の1つに Reye 症候群がある。さらに、尿素サイクルの先天代謝異常症が、ときに Reye 症候群に類似した病像を呈し、鑑別が困難なこともある。Reye 症候群では、脳浮腫対策が治療の中心となる点で、尿素サイクルの先天代謝異常症に対するそれとはことなるため、両者の鑑別は臨床的にも重要である。

そこで、両者の鑑別に肝組織像の検索が役立つかどうかを知るために、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症、アルギニン血症(アルギナーゼ欠損症)の各1例につき、肝組織像、微細構造を観察し、Reye 症候群のそれと比較検討した。とくにアルギニン血症の肝組織像の報告は、過去に1例⁴⁾しかなく、所見の集積が必要と思われるので報告する。