

高アンモニア血症のマススクリーニングに関する研究 ——ベッドサイドスクリーニングと治療法の検討——

松 田 一 郎
(熊大 小児科)

研究目的

高アンモニア血症は先天性尿素サイクル異常症の他に、二次性の尿素サイクル障害でも生じ、その頻度は低血糖・高乳酸血症に次いで多いことからマススクリーニングが望まれている。その方法としては ① 乾燥血液濾紙を用いた特定酵素のスクリーニング、② 特定アミノ酸をスクリーニングする方法、③ アンモニアを測定する方法などがある。

また一方、スクリーニングの対象疾患となり得る条件の一つとして治療法の確立していることがあげられており、当然 スクリーニング方法の開発検討と平行してより良い治療法の検討が必要になる。

研究結果

1. ベッドサイドスクリーニングにより発見されたアルギノコハク酸尿症

昨年11月から市内の周産期センター(年間収容新生児数 約600, うち未熟児 約300)において、多田・奥田らにより開発されたアンモニア測定キットを用いてベッドサイドスクリーニングを開始した。それにより発見されたアルギノコハク酸尿症の症例を紹介する。

症例は生後4日の男児で、生下時体重 3280g、アプガー9点であった。生後4日から哺乳力の低下、嘔吐が出現し、徐々に元気がなくなってきた。この時血中アンモニアの高値(1025 μ g/dl)が見出された。理学的所見では筋緊張低下、刺激に対する反応の低下、呼吸障害(しゃっくりをする様な呼吸)、肝腫(4cm)、赤茶けた髪が認められた。ただちに交換輸血(200ml/kg)を行い、さらに L-アルギニンの静注(800mg/kg)、安息香酸ナトリウム(0.25g/kg/day)、L-カルニチン(100mg/kg/day)を投与した。交換輸血終了後6時間後の、腹膜灌流を開始した。腹膜灌流にはペリソリタを用い、1回量 80mlを30分毎に注入・排液した。これにより血中アンモニアは12時間後には 165 μ g/dlまで低下した。血中アンモニア

が正常化してから24時間経過して Moro反射が出現し始め、徐々に意識レベル・筋緊張も回復した。そこで徐蛋白ミルク(雪印 S-23)と必須アミノ酸末(アミュー顆粒) 1.6g/kg/day の投与を開始した。血中アンモニアは摂取蛋白量を 2.5g/kg/dayまで増加させると、再び上昇した。その後は 1.5g/kg/day~1.3g/kg/dayの必須アミノ酸末を投与することにより、血中アンモニア値はほぼ正常に維持されている。

アルギニンを投与する前の血中アミノ酸は、アルギニン・オルニチンの著明な低値、シトルリンの軽度上昇が認められ、アルギニノコハク酸と思われる異常物質が増加していた。尿の薄層クロマトグラフィーによる分析でも、アルギニノコハク酸の異常な排泄があり、アルギニノコハク酸尿症と診断した。L-アルギニン塩酸塩を 500~800mg/kg/day投与することにより、血中アルギニン・オルニチン値は、正常上限を越えて上昇した。(上限の2~3倍)同時に高クロール性のアシドーシスが出現したが、これは Cl⁻ 負荷によるものと考えられる。

全経過を通じて嘔吐が出現していた。病初期には、高アンモニア血症によると思われるが、その後胃軸念転症を合併していることも判明した。

生後4日(治療前 血中アンモニア1025 μ g/dl)のカルニチン値は、以下のとおりである。また、同日の尿中オロトン酸の排泄も増加していた。

	血清	尿
Free	30 μ M/l ↓	47 nM/mgCr
acid soluble acyl	16	42 ↓↓
acid insoluble acyl	7	
Total	53 ↓	89 ↓↓
orotic acid	8.52 μ g/mg ueatine	

II. 尿素サイクル異常時にみられる、2次性低カルニチン血症

これまで先天性有機酸血症の一部 メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症・中鎖脂酸アシルCoAトランスフェラーゼ欠損症・長鎖脂酸アシルCoAトランスフェラーゼ欠損症などで高アンモニア血症と低カルニチン血症がくることが知られている。一方食事療法と安息香酸ソーダなどにより、かなり安定した臨床経過をたどっていた尿素サイクル異常の患

者が、感染などを契機として急に Reye様の症状を呈し、状態が悪化することが知られている。また全く正常に発育していた乳幼児が同じく Reye様の症状を呈し、検査の結果 尿素サイクル酵素の部分欠損であることが認められた例も報告されている。さらに Reye症候群及び種々の原因で生じた Reye様症候群では、低カルニチン血症が生ずること、またカルニチンの投与により(発症の初期であれば特に)症状の改善の認められることも知られている。

そこで尿素サイクル異常症中特にオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の患者16人の高アンモニア血症発作時のサンプルについて血清中の遊離カルニチン・アシルカルニチン、尿の遊離カルニチン・アシルカルニチン及び剖検時の肝の遊離アシルカルニチンも測定した。また一部の尿については、secondary ion mass spectrometerを用いてアシルカルニチンのアシル基の分析を行った。

測定はこれまでに報告した方法により行った(Matsude J et al. *Pediat. Neurology* 2:90-94, 1980)

表1に示した如く、高アンモニア血症発作時 患児では controlに比べて血清の遊離カルニチンが低下し、アシルカルニチンが上昇し、acyl/free比が高値を示した。また尿での遊離及びアシルカルニチン いずれもの排泄も増加していた。

$$RRFC \% \{ = (1 - \frac{\text{尿遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿クレアチニン}}) \times 100 \}$$

は低下していた。肝では遊離カルニチン・アシルカルニチンいずれも低下していた。

以上述べたいずれの値も $P < 0.005 \sim 0.02$ で有意であった。尿中アシルカルニチンは acetyl が最も多く、その他 octanoyl, adipyl および suberyl carnitine であった。

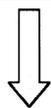
Ⅲ. OTC部分欠損患者に対する L-カルニチン投与効果

2人のOTC部分欠損患者に L-カルニチン(100mg/kg)を投与し、高アンモニア血症の発作回数を減少させることができた。

Table. Carnitine Concentration in Serum, Urine and Liver

		carnitine		acyl/free	RRFC%
		free	acyl		
Serum carnitine (nmol/ml)					
OTC def.	(n=16)	28.8±3.1*	18.4±3.6*	0.74±0.16*	
Control	(n=27)	54.7±2.2	8.1±1.5	0.11±0.02	
Urine carnitine (nmol.mg creat.)					
OTC def.	(n=9)	183.1±97.9**	416.1±81.6*		94.8±2.1***
Control	(n=27)	45.0±8.3	170.0±21.1		99.4±0.4
Liver carnitine (nmol/mg NCP)					
OTC def.	(n=12)	2.45±0.35*	1.33±0.23	0.75±0.23*	
Control	(n=14)	7.02±1.40	2.20±0.54	0.31±0.15	

* p<0.01
 ** p<0.02
 *** p<0.05
 (Mean±S.E.)



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

高アンモニア血症は先天性尿素サイクル異常症の他に、二次性の尿素サイクル障害でも生じ、その頻度は低血糖・高乳酸血症に次いで多いことからマススクリーニングが望まれている。その方法としては 乾燥血液濾紙を用いた特定酵素のスクリーニング、特定アミノ酸をスクリーニングする方法、アンモニアを測定する方法などがある。

また一方、スクリーニングの対象疾患となり得る条件の一つとして治療法の確立していることがあげられており、当然スクリーニング方法の開発検討と平行してより良い治療法の検討が必要になる。