

尿素サイクル異常症のマスキングに関する基礎調査
(分担研究：今後開発すべきスクリーニング種目の検討)

松 田 一 郎

要約：基礎調査として全国 702 の施設に調査用紙を送り、昭和52年～昭和63年間の各施設で診療した先天性高アンモニア血症についての全国調査を行った。回収率は46.6%であったが、表1の如く対象疾患として140例存在することが判明した。次に低出生体重児114名について、0～1生日と、7生日に血中アンモニア値を測定し、これと関連すると思われる諸因子を検討した。この結果、血中アンモニアは血中遊離カルニチンとの間には負の、またアシル/遊離カルニチン値との間には正の相関が認められた。なお、カルニチンは生後1週間前後の哺乳量と密接に関係していることも判明した。出生体重、在胎週数、アプガールスコアなどと血液アンモニアの間には一定の関係は見い出せなかった。

見出し語：高アンモニア血症，尿素サイクル異常症，低出生体重児，カルニチン

1. 高アンモニア血症の全国調査

永田憲行，遠藤文夫，松田一郎

研究方法：全国各大学の小児科，内科(神経内科)，精神神経科及び日本先天代謝異常学会，日本小児科学会，日本神経学会会員の属する施設を対象とし、調査を依頼した。一次調査として昭和52年から62年の間に各施設を受診した先天性高アンモニア血症及び新生児一過性高アンモニア血症の有無を調べた。

結果：送付した施設は小児科(小児病院を含む)500，新生児・未熟児科6，内科(神経内科)190，脳神経科5，てんかんセンター1，の合計702であった。返信数は327で回収率は46.6%であった。該当疾患総数は140であり、その内訳は表1の如くである。予想したようにOTC欠損症は72例で最も多く報告さ

* 熊本大学 小児科

(Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

れた。

考察：表示したようにかなりの疾患数が報告され、もし確実で、簡単なスクリーニング法があれば、マススクリーニング

も十分に考えられるものと思われる。

以下2次調査でさらに発症時の臨床症状、治療に対する効果などについて調査し、今後の対応について考察したい。

2. 低出生体重児の血中アンモニア モニタリングについて

中村俊郎, 緒方敬之, 松田一郎, 中村紳二, 池田哲雄
近藤裕一, 入部兼繁

研究方法：出生体重 2500g以下の未熟児114名を対象とし、0～1 誕生日及び哺乳後7日の2回、血液アンモニアをアミテストで測定した。

また、2回目のアンモニア値測定時に、採血した血清の遊離、アシルカルニチンを測定した。また、採血前3日間の摂取乳量(母乳+人工乳)を正確に測定し、平均値を算定した。

結果：

1. 血液アンモニア値が少なくとも1・2回のいずれかの測定時 $100\mu\text{g}/\text{dl}$ を越える場合は 30/114で 26.3%であった。
2. 血液アンモニア値は0～1 生日で $77.6\pm 21.4\mu\text{g}/\text{dl}$, 7 生日で $76.3\pm 19.3\mu\text{g}/\text{dl}$ で両者に差はなかった。
3. AFDとSFDでいずれの測定時にも血液アンモニア値に差はなかった。
4. アプガースコア 1～6点(N=29), 7～10点(N=73)の2群についてみたが、それぞれのアンモニア値は $79.1\pm 28.5\mu\text{g}/\text{dl}$, $77.3\pm 23.6\mu\text{g}/\text{dl}$ で差はなかった。

5. 出生体重及び在胎週数と血液アンモニア値の関係は表2のように、有意の関係は認められなかった。

6. 哺乳量と血清の総(及び)遊離カルニチンの間にはそれぞれ有意($P<0.05$)の相関関係がみられた。

7. 哺乳量 $80\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ 以上飲んでいる児についてみると、血中アンモニアと血清遊離カルニチンの間に有意の逆相関($P<0.01$)が見い出された。

8. 上記の乳児について血中アンモニアと血清のアシル/遊離カルニチン比の関係をみると両者間に有意の正の相関が見い出された。 $100\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の高アンモニアを呈する群(N=13)と $50\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下のアンモニアを呈する群(N=7)について哺乳量をみると、それぞれ 95.4 ± 46.8 , $133.3\pm 32.4\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ と有意($P<0.05$)に差があった。

考察：この調査中、先天性高アンモニア血症患者を発見することはできなかったが、血中アンモニア値を調節する因子の1つとしてカルニチンがあることが判明

した。カルニチンはリジンから合成されるが新生児でのそれは不十分であり、経口摂取した乳汁からのカルニチンが最大の供給源である。今回哺乳量と血清カルニチン値の間に正の相関のみられたことは、このことを良く説明している。血清カルニチン値はミトコンドリア機能を反映しており、遊離カルニチンの低下、アシル/遊離カルニチン比の上昇はミトコンドリア内のカルニチンが低下し、その結果CoA-SH量も不十分であることを

示唆している。

これまでも有機酸血症, Reye, Reye 様症候群での高アンモニア血症発症時、カルニチン低下を伴うミトコンドリア機能不全が存在することが認められてきている。低出生体重児で、同様の傾向が見られたことは、特にそれが病的な状態にまで至っていないなくても、カルニチンの補給、特に一定の哺乳量を確保することの必要性を強く示唆している。

Abstract

Screening for urea cycle disorders.

1. Survey of Congenital hyperammonemia in Japan last 10 years.
2. Carnitine status of low birth weight infant in relation to hyperammonemia.

Ichiro Matsuda.

(1) We sent questionnaires to 702 institute for survey of congenital hyperammonemia. 372/702 institute (46.6%) replied for the questionnaires, which informed us 140 cases of ureacycle disorders, 85 cases of congenital organic aciduria, 27 cases of amino acid metabolic disorders showing hyperammonemia, and 35 cases of transient hyperammonemia in neonate.

(2) Blood ammonia level was well related to milk intake, which was also responsible for total and free carnitine levels in serum. A significant negative correlation between blood ammonia and free carnitine, and positive correlation between blood ammonia and acyl/free

carnitine ratio were observed.

The observation indicated that a certain amount of milk intake seemed to be necessary to keep the blood ammonia level in the ideal range.

表1 高アンモニア血症全国調査結果

調査期間 昭和52年～62年(10年間)

A) 先天性 Urea cycle disease	総数	140例	
1) OTC 欠損症	72例		(34施設)
2) CPS 欠損症	16例		(12施設)
3) シトルリン血症	39例(疑1例)		(29施設)
4) アルギノコハク酸尿症	8例(疑3例)		(7施設)
5) Arginase 欠損症	5例		(5施設)
6) N-Acetylglutamate Syntetase 欠損症	0例		
B) 有機酸血症	総数	85例	
1) プロピオン酸血症	22例(疑1例)		(15施設)
2) メチルマロン酸血症	44例		(26施設)
3) イソ吉草酸血症	4例		(3施設)
4) Multiple Carboxylase欠損症	6例		(5施設)
5) カルニチン欠損症	8例(疑1例)		(6施設)
6) グルタル酸血症	2例		(2施設)
7) Acyl-CoA dehydrogenase欠損症	3例		(2施設)
C) アミノ酸異常症	総数	27例	
1) リジン蛋白不耐症	19例		(13施設)
2) HHH	6例		(5施設)
3) 高リジン血症	2例		(2施設)
4) その他			
D) 一過性新生児高アンモニア血症	35例		(18施設)
E) 原因不明の高アンモニア血症	3例		(2施設)

表 2

在胎週数と血中アンモニア値(0~24時間)

~29w+6d(n=15)	89.9±25.4	μg/dl
30w+0d~34w+6d(n=49)	77.1±23.8	"
35w+0d~39w+6d(n=40)	75.6±25.2	"
40w+0d~	(n=5)	77.6±24.0 "

出生体重と血中アンモニア値(0~24時間)

~999g (n=6)	86.3±21.9	μg/dl
1000~1499g (n=24)	84.3±29.6	"
1500~1999g (n=38)	74.8±25.7	"
2000~2499g (n=41)	76.9±24.1	"



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



要約:基礎調査として全国702の施設に調査用紙を送り、昭和52年～昭和63年間の各施設で診療した先天性高アンモニア血症についての全国調査を行った。回収率は46.6%であったが、表1の如く対象疾患として140例存在することが判明した。次に低出生体重児114名について、0～1生日と、7生日に血中アンモニア値を測定し、これと関連すると思われる諸因子を検討した。この結果、血中アンモニアは血中遊離カルニチンとの間には負の、またアシル/遊離カルニチン値との間には正の相関が認められた。なお、カルニチンは生後1週間前後の哺乳量と密接に関係していることも判明した。出生体重、在胎週数、アプガールスコアなどと血液アンモニアの間には一定の関係は見い出せなかった。