

先天性尿素サイクル代謝異常症の
マス・スクリーニングに関する研究
(分担研究：今後開発すべきスクリーニング種目の検討)

北川照男* 大和田 操* 鈴木 健**

【要約】先天性尿素サイクル代謝異常症のマス・スクリーニングの適応に関して1983年から6年間に亘って、新生児尿紙血液54万件および先天性尿素サイクル代謝異常症の患者8例を対象に検討した。その結果、発生頻度が低く、しかも、その治療が必ずしも有効でないことを考慮すると、新生児全例を対象とした本症のマス・スクリーニングは現時点では妥当でなく、むしろ、本症を疑わせる何らかの症状を呈する児を対象としたスクリーニングを行うべきと考えられた。

【見出し語】 Naylor法, アルギニン, シトルリン, オルニチン, 高アンモニア血症

【緒言】発生頻度が低い点、また治療効果が必ずしも良好でない点から、先天性尿素サイクル代謝異常症(以下尿素サイクル異常症)のマス・スクリーニングについては現在なお議論が多い。我々は1983年度から今日まで尿素サイクル異常症のスクリーニングの適応について、新生児マス・スクリーニングの目的で集められた尿紙血および、現在追跡中の尿素サイクル異常症の症例を対象として研究したが、その結果のまとめを報告する。

【対象】東京都の一部の地域において先天性代謝異常症のマス・スクリーニングのために集められた濾紙血液のうち、東京都母性保護

医協会会員の同意が得られた検体、および我々の施設で追跡した8例の尿素サイクル異常症の患者を対象として以下の検討を行った。

【方法】

1) 尿素サイクル関連アミノ酸の測定
濾紙血液中の arginine(Arg), ornithine(Orn), citrulline(Cit)の測定と argininosuccinate lyase 活性測定は enzyme-multiple auxotroph assay¹⁾(以下 Naylor法)により行った。また、Naylor法で異常が認められた場合には、同一検体を用いて島津4A型高速液体クロマトグラフィー(以下HPLC)によるアミノ酸分析を行った。

* 日本大学医学部小児科 (Dept. of Pediatrics, Nihon Univ. School of Medicine)

** 東京都予防医学協会 (Tokyo Health Service Association)

2) 沝紙血中 arginase 活性測定

Arg が高値を示した検体では、arginase 活性を筆者らが開発した方法²⁾により測定した。

3) 患者の追跡

尿素サイクル異常症患者の血中アンモニアは簡易キット(アミテスト, 中外製薬)および酵素法(デタミナNH₃, 協和メディカル)にて測定し, 血漿および尿アミノ酸分析は日立835型アミノ酸分析機によって分析した。また, 患者の血液生化学的検査, 身体および精神運動発達を定期的に追跡した。

【結果】

1) 沝紙血による尿素サイクル異常症のスクリーニング結果

①1981年4月から1988年12月までに行った約54万件のNaylor法によるスクリーニング結果は表1のようであり, 昨年度の報告³⁾以後に

表1
Naylor法による尿素サイクル代謝異常症のマス・スクリーニング成績(1981-1988)

年度	検査数	再採血依頼数 (%)	患者数
1981	79,910	65 (0.08)	0
1982	38,181	18 (0.05)	0
1983	112,863	85 (0.07)	0
1984	84,216	32 (0.04)	1*
1986	103,520	49 (0.05)	0
1987	78,176	29 (0.04)	1**
1988	40,004	17 (0.04)	0
計	536,870	295 (0.05)	2***

*: アルギナーゼ欠損症(初回Arg 6mg/dl以下のため見逃し)
 **: シトルリン血症(初回Cit 20mg/dl以上)
 ***: 発現率: 1/289,059

は新しい患者は発見されず, シトルリン血症, アルギナーゼ欠損症の発見頻度は各々50万人に1人と計算された。このうち, アルギナーゼ欠損症の症例の初回の血中Arg値はcut off値以下で, スクリーニングでは見逃されたが, 後日, 同一検体のHPLCによる分析でArg値

は5.6mg/dl, またarginase活性は検出されないことが確認された²⁾。また, シトルリン血症の症例ではスクリーニング施行前にすでに痙攣, 高アンモニア血症が認められており, 治療に抗して日令28に死亡した³⁾。

②本スクリーニングにより, 新生児一過性高オルニチン血症の頻度が高いことが明らかになったが, 生後60日までは全例の血中Orn値は正常化した。

2) 尿素サイクル異常症の予後

これまでに我々が経験した尿素サイクル異常症は8例で, その要約は表2のようである。

表2
先天性尿素サイクル代謝異常症8例の予後

症例	性別	診断	診断時期	診断時の症状	転帰
1	M	CPS欠損症	日齢2	呼吸障害, 低血糖, 意識障害	日齢7で死亡
2	M	OTC欠損症	日齢3	呼吸障害, 痙攣, 意識障害	日齢6で死亡
3	F		1歳6ヵ月	意識障害	1歳9ヵ月時死亡
4	F		2歳6ヵ月	嘔吐, 幻覚, 昏睡	9歳で発達正常
5	M	シトルリン血症	日齢26	昏睡	3歳時急性発作のため死亡
6	M	アルギニン/コハク酸尿症	3ヵ月	痙攣, 発育障害	9歳時DQ30 ↓
7	M	アルギニン血症	10ヵ月	頭部外傷後の意識障害	3歳時DQ56 ↓
8	M		3歳	症性対麻痺, 知能障害	9歳時死亡

8例中5例はすでに死亡しており, 障害を示さずに順調に発育しているのは肝OTC活性が対照の25~30%残存しているOTC欠損症の女児1例のみである。また, シトルリン血症の症例は, 日令26に昏睡で発見され, 1歳時に治療目的で当科を受診した韓国人の症例で, 食事および薬物療法により図1のように発達していたが本年1月インフルエンザに罹患した際に急性発作を生じ, 強力な治療を行ったにも拘らず図2のような経過を辿って死亡した。

【考察および結論】

これまで6年間に亘って尿素サイクル異常症のスクリーニングについて検討し以下のよ

図1
症例C.S. (シトルリン血症)の発達歴

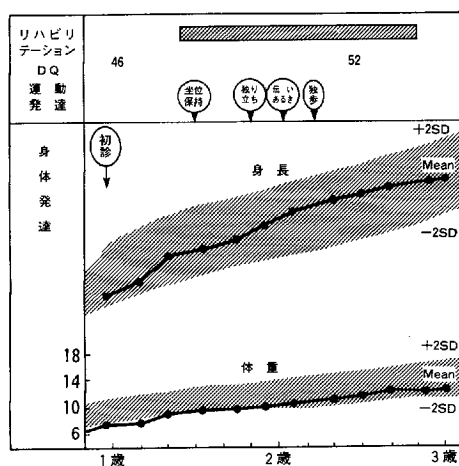
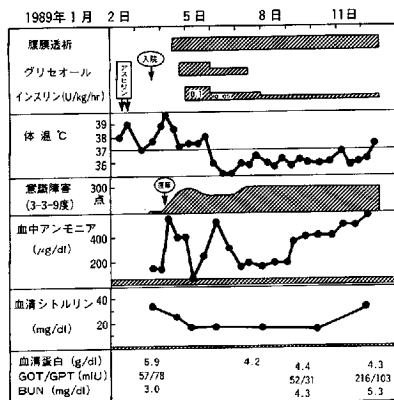


図2
症例C.S. (シトルリン血症)の急性増悪時の経過



うな結論を得た。

1) 54万人の新生児のスクリーニングを行った結果、発見された患者は2例であり、我が国における尿素サイクル異常症の頻度は、かなり低いものと思われる。

2) Naylor法はアルギニコハク酸尿症およびシトルリン血症のスクリーニングについては有用であるが、本法によるアルギナーゼ欠損症の診断は困難である。一方、尿紙血中

arginase 活性測定はアルギナーゼ欠損症の診断に有用である。

3) しかし、上述の疾患の頻度はいずれも極めて低く、しかも、各疾患の新生児型の病型では生後数日以内に重篤な症状を呈している場合が多く、現在我が国で行われている生後5~6日に、すでに死亡している例もあり得る。

4) 尿素サイクル異常症の治療は容易ではなく、感染その他を契機に急性発作を生じて死の転帰を辿ることも稀ではない。

以上の結果から、現時点では尿素サイクル異常症の新生児マス・スクリーニングを行政レベルで取り上げることはむづかしく、むしろ、生後数日に進行する痙攣、呼吸障害、意識障害などの症状が認められた場合に頻度は極めて少いものの尿素サイクル異常症、あるいは有機酸代謝異常症の存在をも考えて血中アンモニアの測定を行い、その異常高値が認められた場合には速かにそれを除去する救急処置を行い得るように小児科医を教育することが、先ず必要であると考えられる。

【文献】

- 1) Talbat, H.W. et al.: Pediatrics. 70, 526-531, 1982
- 2) 北川照男ほか. 厚生省心身障害研究. マス・スクリーニングに関する研究. 昭和60年度報告書, pp. 320-322.
- 3) 北川照男ほか. 同 昭和62年度報告書, pp. 130-132.



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】先天性尿素サイクル代謝異常症のマス・スクリーニングの適応に関して 1983 年から 6 年間に亘って、新生児濾紙血液 54 万件および先天性尿素サイクル代謝異常症の患者 8 例を対象に検討した。その結果、発生頻度が低く、しかも、その治療が必ずしも有効でないことを考慮すると、新生児全例を対象とした本症のマス・スクリーニングは現時点では妥当でなく、むしろ、本症を疑わせる何らかの症状を呈する児を対象としたスクリーニングを行うべきと考えられた。