

簡易血中アンモニア測定法による高アンモニア血症のスクリーニングの有用性

多田 啓也\*，大浦 敏博\*

要約：東北大学附属病院（数ヶ所の関連病院を含む）に於て，高アンモニア血症ないし有機酸代謝異常症を疑わせる症状，すなわち；易刺激性，哺乳力不良，嘔吐，けいれん，意識障害，筋トーン低下等の症状（以上の症状の 1 つでも認められる場合）を示す新生児並びに乳児に対し，著者らが開発した簡易血中アンモニア測定法<sup>1~5</sup>を用いベッドサイドで血中アンモニアのスクリーニングを実施した。その結果 6 年間（1983~88年）に 18 例の先天代謝異常症が発見された。その内訳はオルニチン・トランスカーバミラーゼ欠損症 7 例，プロピオン酸血症 4 例，メチルマロン酸血症 3 例，アルギニノコハク酸血症 1 例，カルバミルリン酸合成酵素 1 例，ビオチン依存性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 2 例であった。

本法はベッドサイドで簡便に施行し得るので高アンモニア血症のスクリーニング法として有用であり，血液濾紙を用いるマス・スクリーニング法とは別にベッドサイドで行なう選択的スクリーニング法として併用すれば，尿素サイクル代謝異常症並びに有機酸代謝異常症を早期に発見することが可能であり，心身障害発生予防の上で極めて有効であろうと思われる。

見出し語：高アンモニア血症，スクリーニング，尿素サイクル代謝異常，有機酸代謝異常

研究方法

新生児期に高アンモニア血症を来す先天代謝異常症として，尿素サイクル酵素欠損症（カーバミルリン酸合成酵素欠損症，オルニチン・トランスカーバミラーゼ（OTC）欠損症，シトルリン血症，アルギニノコハク酸血症，高アルギニン血症），有機酸代謝異常症（プロピオン酸血症，メチルマロン酸血症，ビオチン

反応性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症等），HHH 症候群等が挙げられる。アンモニアは容易に脳血管関門を通過し中枢神経系に障害を与えるので，原因の如何を問わず血中アンモニアを速かに低下させる治療が必要である。本研究は著者らが開発した簡易アンモニア測定法<sup>1~5</sup>を用い，新生児，乳児のベッドサイドでの血中アンモニアのスクリーニングを

\* 東北大学小児科 (Dept. of Pediatrics, Tohoku Univ.)

実施し高アンモニア血症の早期発見を目的として行なった。

#### 研究方法

東北大学医学部附属病院（数カ所の関連病院を含む）に於て、高アンモニア血症ないし有機酸代謝異常症を疑わせる症状、すなわち；易刺戟性、哺乳力不良、嘔吐、けいれん、意識障害、筋トーン低下等の症状（以上の症状の1つでも認められる場合）を示す新生児並びに乳児に対し、著者ら<sup>1, 2)</sup>が開発した簡易血中アンモニア測定法（アミテストメーター<sup>®</sup>）を用いベッドサイドで血中アンモニアのスクリーニングを実施した。

#### 研究成果

アミテストメーター法による新生児血中アンモニア値は既報<sup>5)</sup>の如く50～150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、乳児期は100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下である。

表1に示す如く、アミテストメーター法による選択的スクリーニングを実施した6年間（1983～1988年）に18例（中12例は新生児例）の先天代謝異常症が発見された。その内訳はOTC欠損症7例（中3例は新生児）、プロピオン酸血症4例（全例新生児）、メチルマロン酸血症3例（中1例は新生児）、アルギニノコハク酸尿症1例（新生児）、カルバミルリン酸合成酵素欠損症1例（新生児）、ピオチン反応性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症2例（新生児）が発見され、早期治療が開発された。因みに1977～1982年の6年間にはこれら疾患は6例発見されている（この時期はアミテストメーター法の普及が未だ充分でなかった）。すなわち、systemicに高アンモニア血症の選択的スクリーニングを実施した結果、発見率は3倍

に上昇した。

表2にはOTC欠損症のデータを示した。発見時の血中アンモニア値はいずれも高値であり、特に新生児期ではいずれも400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を越える高値を示した。直ちに腹膜灌流、安息香酸ソーダ静注等の治療を開始、血中アンモニアを正常化させ、以後は主とした安息香酸ソーダの経口投与、低蛋白食、アルギニン補給等の治療を行なった（表3）。8例中3例が生後10日目、2才7カ月、1才2カ月でそれぞれ死亡、他の5例は生存、3例は3才5カ月でIQ87、6才4カ月でIQ100、1才2カ月でDQ88と正常範囲であるが、2例は1才7カ月でDQ64、5才9カ月でIQ50と発達の遅れを示している。カルバミルリン酸合成酵素の1例は新生児期に血中アンモニア400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で発見され、生後8日目に死亡した。図1に新生児発症のOTC欠損症の治療経過の1例を示した。新生児期には腹膜灌流を施行してもその後血中アンモニアの上昇を来す場合が多く、血中アンモニアをモニターしながら腹膜灌流を繰返す必要がある。治療を成功させるためには頻回の血中アンモニアの測定が必要であり、その点でもベッドサイドで直ちに測定値が得られるアミテストメーター法は有用であった。吾々は退院後も家庭でアミテストメーターによる血中アンモニアのチェックを家族に行わせ好結果を得ている。

表4にはプロピオン酸血症及びマルチプルカルボキシラーゼ欠損症のデータを示した。プロピオン酸血症6例はいずれも新生児期に400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を越す高アンモニア血症で発見されており、中1例ま生後18日目に死亡したが、他の5例は生存、3例は3才でDQ100、1才1カ月でDQ87、1才でDQ78と正常範囲

に入っているが、2例は4才10カ月でDQ64、6才でIQ62と低値を示した。

表5にはメチルマロン酸血症のデータを示した。5例中2例は新生児期、他3例は乳児期に高アンモニア血症で発見された。いずれも生存しており、4例は10カ月でDQ100、1才2カ月でDQ76、3才9カ月でDQ82、1才でDQ80と正常範囲であるが、1例は1才1カ月でDQ62と低値を示した。

### 考察

従来血中アンモニアは測定が困難なため新生児期では調べられることが少なかったが、上述の疾患の存在に鑑み、易刺激性、哺乳力低下、嘔吐、けいれん、意識障害、筋トーンの低下等の症状を示す場合には必ずチェックすべき検査項目に挙げられるべきであろう。アンモニアは揮発性であるため血液濾紙を用いてスクリーニングすることは不可能である。その点、アミテストメーター法は簡便で微量の血液(20μl)でベッドサイドで迅速に(従来法では15分、新しいアミチェック法では3分)行ない得るので高アンモニア血症のスクリーニングとして極めて有用である。さらに本研究は血中アンモニアのスクリーニングが尿素サイクル代謝異常症のみならずプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症等の早期診断にも有用であることを示した。

### 結語

筆者らが開発した簡易血中アンモニア測定

法(アミテストメーター法)はベッドサイドで簡便に施行し得るので高アンモニア血症のスクリーニングに極めて有用であることが示された。血液濾紙を用いるマス・スクリーニング法とは別にベッドサイドで行う選択的スクリーニング(疑わしい症状を有する新生児を対象とするスクリーニング)を併用すれば尿素サイクル代謝異常症並びに有機酸代謝異常症を早期に発見することが可能であり、心身障害発生予防の上で極めて有効であろうと思われる。

### 文献

- 1) Tada, K. et al : A new method for screening for hyperammonemia. J. Ped., 103 : 105, 1979.
- 2) 多田啓也, 奥田 清 : 血中アンモニアの簡易定量法(スクリーニング法)とその意義 臨床化学, 7 : 345, 1979.
- 3) Tada, K. et al : A new method for screening of hyperammonemia. Urea Cycle Diseases, edited by A. Lowenthal et al. p. 19, 1982. Plenum Press, New York.
- 4) Tada, K. et al. : A new method for screening of hyperammonemia. Neonatal Screening edited by H. Naruse and M. Irie p. 378, 1983 Excerpta Medica, Amsterdam.
- 5) 多田啓也 他 : 新生児高アンモニア血症. 産科と婦人科 50 : 1223, 1983.

## Abstract

### Usefulness of Bedside Screening for Hyperammonemia by Our Method

Keiya Tada and Toshihiro Ohura

Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine  
Sendai

Bedside screening for hyperammonemia was performed for newborns and infants who showed symptoms such as irritability, poor feeding, vomiting, convulsions, unconsciousness or muscular hypotonia by our method (Amitest®). Eighteen cases of inborn errors of metabolism were found during 1983 - 1988 in our University Hospital including some associated hospitals. These includes 7 cases of ornithine transcarbamylase deficiency, 4 cases of propionic acidemia, 3 cases of methylmalonic acidemia, a case of argininosuccinic aciduria, a case of carbamyl phosphate synthase deficiency, and 2 cases of biotin dependent multiple carboxylase deficiency. The present study indicates that the bedside screening for hyperammonemia is useful for early diagnosis of urea cycle disorders and organic acidemias which are not available for mass-screening method using blood filter paper.

表1. Inborn errors of metabolism found by the screening  
of hyperammonemia (1983 - 1988)

Ornithine transcarbamylase deficiency	7 cases (3)
Propionic acidemia	4 cases (4)
Methylmalonic acidemia	3 cases (1)
Argininosuccinic aciduria	1 case (1)
Carbamyl phosphate synthase deficiency	1 case (1)
Biotin dependent multiple carboxylase deficiency	2 cases (2)
<hr/>	
	18 cases (12)

Note: 1977 - 1982: 6 cases

表2. Ornithine transcarbamylase deficiency

Case	Onset	Blood NH <sub>3</sub> (ug/dl)	Outcome
MH ♀	2y8m	340	IQ 87 (3y5m)
HM ♀	1y2m	high	DQ 64 (1y7m)
MS ♀	3y6m	289	IQ 100 (6y4m)
AS ♀	0y5m	326	Death (2y7m)
KH ♀	Neonatal	379-901	Death (3y5m) Blood NH <sub>3</sub> 1,705
OT ♂	Neonatal	950	DQ 88 (1y2m)
TS ♂	Neonatal	1,200	Death (10 days)
YS* ♂	Neonatal	> 400	IQ 50 (5y9m)
CPS deficiency			
A Sug ♀	Neonatal	> 400	Death (8 days)

\* Before 1983

表3. 高アンモニア血症の治療

- 新生児期: アンモニア 500  $\mu$ g%以上、昏睡  
Peritoneal dialysis or hemodialysis  
Sodium benzoate (3%) infusion  
250 mg/kg/2h  
その後 250 mg/kg/day
- 維持療法  
低蛋白食  
アルギニン (補給、高アルギニン血症以外)  
4 ~ 2 mmol/kg/day  
Sodium benzoate、経口投与  
250 ~ 350 mg/kg/day 毎食時

図1. OTC deficiency O.T. ♂

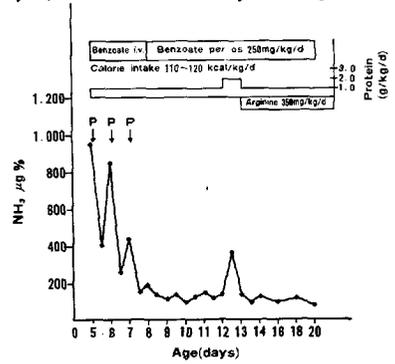


表4.

Propionic acidemia

Case	Onset	Blood NH <sub>3</sub> (ug/dl)	Outcome
AQ ♀	Neonatal	> 400	DQ 64 (4y10m)
HN ♀	Neonatal	> 400	DQ 87 (1y1m)
NS ♂	Neonatal	505	DQ 100 (3y)
NM ♀	Neonatal	> 400	DQ 78 (1y)
CA* ♀	Neonatal	320	IQ 62 (6y)
YN* ♂	Neonatal	1,180	Death (18 days)
Multiple carboxylase deficiency (biotin-responsive)			
KT ♀	Neonatal	high	DQ 88 (2y8m)
YU ♀	Neonatal	high	DQ normal (6m)
MT* ♀	Neonatal	high	IQ 56 (7y9m)

\* Before 1983

表5.

Methylmalonic acidemia

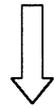
Case	Onset	Blood NH <sub>3</sub> (ug/dl)	Outcome
AK ♀	Neonatal	> 400	DQ 100 (10m)
YT ♂	2m	high	DQ 62 (1y1m)
MT ♀	9m	high	DQ 76 (1y2m)
HA* ♀	3m	high	DQ 82 (3y9m)
SH* ♀	Neonatal	high	DQ 80 (1y)
Argininosuccinic aciduria			
YA ♀	Neonatal	532	DQ normal (7m)

\* Before 1983



## 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:東北大学附属病院(数ヶ所の関連病院を含む)に於て,高アンモニア血症ないし有機酸代謝異常症を疑わせる症状,すなわち;易刺激性,哺乳力不良,嘔吐,けいれん,意識障害,筋トーン低下等の症状(以上の症状の1つでも認められる場合)を示す新生児並びに乳児に対し,著者らが開発した簡易血中アンモニア測定法(1~5)を用いベッドサイドで血中アンモニアのスクリーニングを実施した。その結果6年間(1983~88年)に18例の先天代謝異常症が発見された。その内訳はオルニチン・トランスカーバミラーゼ欠損症7例,プロピオン酸血症4例,メチルマロン酸血症3例,アルギニノコハク酸血症1例,カルバミル燐酸合成酵素1例,ビオチン依存性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症2例であった。

本法はベッドサイドで簡便に施行し得るので高アンモニア血症のスクリーニング法として有用であり,血液濾紙を用いるマス・スクリーニング法とは別にベッドサイドで行なう選択的スクリーニング法として併用すれば,尿素サイクル代謝異常症並びに有機酸代謝異常症を早期に発見することが可能であり,心身障害発生予防の上で極めて有効であろうと思われる。