

先天性尿素サイクル異常症に対するL-アルギニン 塩酸塩の有効性とその問題点

(分担研究: 遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究)

遠藤 文夫, 松田 一郎

要約: 先天性尿素サイクル異常症はアンモニアを解毒し尿素を生成する回路に遺伝的な欠損が生じこのために高アンモニア血症を中心とする臨床症状が現れる疾患群である。その治療薬として各種のアミノ酸製剤が用いられている。そのなかでアルギニンはアルギニン血症以外の疾患に効果があるところからよく用いられている。本研究では現在我が国で用いられているアルギニン製剤の問題点について検討してみた。小児の高アンモニア血症の治療に適した医薬品としてのL-アルギニンの開発が強く望まれる。

見出し語: 先天性尿素サイクル異常症, 高アンモニア血症, アルギニン塩酸塩, 薬物療法

【はじめに】

先天性尿素サイクル異常症はアンモニアを解毒し尿素を生成する回路に遺伝的な欠損が生じ、このために高アンモニア血症を中心とする臨床症状が現れる疾患群である。尿素サイクルは5つの酵素から形成されているが、そのいずれの障害においても高アンモニア血症が出現する。先天性高アンモニア血症の薬物療法は様々試みられてきている。この中でL-アルギニンは生体内に存在し、尿素サイクルに直接関与するアミノ酸としての重要な働きをもっている。L-アルギニンのシトルリン血症およびアルギニノコハク酸尿症に対する有効性は広く認識され、全国調査(1)において

もこれら2疾患に対してはL-アルギニンが使用されている実態が明らかにされている。しかしOTC欠損症およびCPS欠損症に対しての使用についてはひろく行われているとは言い難い(1)。そこで先天性高アンモニア血症に対するアルギニンの使用した際の効果と問題点について検討してみた。

【対 象】

- 症例1: 新生児期発症 アルギニノコハク酸尿症
1986年12月生 男児
症例2: 新生児期発症 シトルリン血症
1990年4月生 女児

熊本大学医学部小児科(Dep of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

症例3：6歳時発症 OTC欠損症

1983年生 男児

症例4：6ヵ月発症 アルギニノコハク酸尿症

症例5：1歳発症 リジン尿性蛋白不耐症

【方法】

急性期における使用方法

初発時あるいは急性発作時には経静脈的にL-アルギニンの大量投与を行った。500mg/kgを最初の1時間で投与することとし、その後の維持量としては1000mg/kg/dayを目安とした。経静脈的にL-アルギニン塩酸塩を投与する際はアルギニン注(10%)を用いた。

慢性期における使用方法

慢性期においてはL-アルギニン塩酸塩の経口投与(約500mg/kg/day)を行った。代謝性アシドーシスが出現した例では重炭酸ナトリウムまたはクエン酸塩の投与を行った。L-アルギニン塩酸塩は試薬特級L-アルギニン塩酸塩を用いた。

【結果】

1. アルギニノコハク酸尿症においては後期発症例では経口投与したL-アルギニン塩酸塩によって、急速に運動発達の獲得が認められ、運動失調症状も改善した。L-アルギニン塩酸塩の経口投与を続けたところこれまで急性発作は一度も経験していない。
2. シトルリン血症
新生児期に発症したシトルリン血症に対し、第一選択としてL-アルギニンを投与した。その後腹膜透析も併せて行ったところ血中アンモニアの上昇を最高 500 μ g/dlに押さえる

ことできた。

3. OTC欠損症

後期発症型(late onset type)のOTC欠損症の初発時の高アンモニア血症発作に対し、アルギニンの点滴静注を行ったところ速やかに改善した。その後L-アルギニン塩酸塩の経口投与を行っていたが息薬により軽度の意識障害を伴う高アンモニア血症発作が生じた。

4. リジン尿性蛋白不耐症

L-アルギニンとL-リジンの投与を行ったところ、血中アルギニンとリジン値は正常範囲に入り、肝腫大は改善し、不眠・興奮は見られなくなった。

以上の結果、OTC欠損症を含む先天性アンモニア血症に対し、その初期治療および慢性期治療にL-アルギニン塩酸塩を使用したところその有効性について確認する事ができた。

今回の検討で現在のアルギニン製剤の関する問題点も明らかにされた。例えば経口剤では現在薬物としての使用に適切な商品がなく、我々は試薬として販売されているL-アルギニンを患者に投与したがこれは望ましいことではないと理解している。

また、L-アルギニン塩酸塩を使用しているが、そのために高クロール性代謝性アシドーシスが発生する症例が存在する。高クロール性代謝性アシドーシスはL-アルギニン塩酸塩を大量に投与したときに発生する副作用があるが、アシドーシスが長時間続くと成長障害・血清電解質異常・カルシウム尿症等が発生し、小児期の発育に重大な影響を及ぼす恐れがある。これに対してはアルカリ

剤(重炭酸ナトリウム, クエン酸塩類)の投与が有効であるが高クロール性代謝性アシドーシスの発生を未然に防ぐ観点からはL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニン(free base)を併用した方が望ましいと考えられる。小児の高アンモニア血症の治療に適した医薬品としてのL-アルギニンの開発が強く望まれる。

【文 献】

- 1) 松田一郎：小児期高アンモニア血症の病因病態の解明と治療に関する研究

文部省科学研究費(総研A)報告書 平成2年3月



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異常症はアンモニアを解毒し尿素を生成する回路に遺伝的な欠損が生じこのために高アンモニア血症を中心とする臨床症状が現れる疾患群である。その治療薬として各種のアミノ酸製剤が用いられている。そのなかでアルギニンはアルギニン血症以外の疾患に効果があるところからよく用いられている。本研究では現在我が国で用いられているアルギニン製剤の問題点について検討してみた。小児の高アンモニア血症の治療に適した医薬品としてのL-アルギニンの開発が強く望まれる。