

## 我が国における尿素サイクル異常症の現状について

熊本大学医学部小児科

内野高子、遠藤文夫、松田一郎

要約：我々は、昭和53年から平成6年までの17年間に診断された尿素サイクル異常症の症例に関して、全国の総合病院ベースでアンケート調査を行い、243症例を集めることができた。その内訳は、カルバミルリン酸合成酵素I欠損症が27例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症が161例、アルギノコハク酸合成酵素欠損症が37例、アルギノコハク酸分解酵素欠損症が11例、アルギナーゼ欠損症が7例であった。診断技術は向上してきたが、その死亡率は70%と高く、アンモニア発作からの救命をいかに後遺症を残さずに行うかが今後の課題と思われた。

見出し語：尿素サイクル異常症、アンケート調査

### 【はじめに】

我々は平成7年に、昭和59年から平成6年の10年間に診断された尿素サイクル異常症の症例のアンケート調査を、全国の総合病院ベースで行った。我々が平成元年に行った同様の調査と併せて、昭和53年から平成6年までの17年間に診断された尿素サイクル異常症の症例を集めることができた。

### 【結果】

アンケート調査の結果を表1に示す。疑診例を除く243症例が集められた。カルバミルリン酸合成酵素I (CPS) 欠損症が27例、オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症が161例、アルギノコハク酸合成酵素 (AS) 欠

表1 我が国に発症した尿素サイクル異常症 (1978年-1994年)

疾	Neonatal		Late	発症型不明	合計
	患	Onset			
CPS欠損症	21	6	0	27	
OTC欠損症	48	109	4*	161	
男性	46	55	1	101	
女性	2	54	0	56	
AS欠損症	28	5	4	37	
AL欠損症	7	1	3	11	
AG欠損症	1	6	0	7	
	105	127	11	243	

\*残り3名は性別も発症型も不明

損症が37例、アルギノコハク酸分解酵素 (AL) 欠損症が11例、アルギナーゼ (AG) 欠損症が7例であった。

CPS欠損症、AS欠損症、AL欠損症ではほとんどの症例が新生児期発症であるが、OTC欠

損症やAG欠損症では新生児期以降の発症症例も多い。特に、尿素サイクル異常症の新生児期以降の発症例の大多数（86%）がOTC欠損症である。さらに、OTC欠損症はX染色体連鎖性の遺伝形式であるが、女性の症例も多く、今回の調査では、男性が101例、女性が56例で、性比は2対1であった。新生児期以降の発症例に限るとOTC欠損症の男女比は1対1であった。

AS欠損症では、全身のアルギノコハク酸合成酵素が欠損しているタイプと、肝臓のみのアルギノコハク酸合成酵素が欠損しているタイプ（いわゆる成人型）に分かれるが、最近、成人型の原因酵素はアルギノコハク酸合成酵素ではないことが判明してきたので、今回の調査では除外してある。今後、AS欠損症と診断するには、肝臓だけでなく他の細胞のアルギノコハク酸合成酵素の活性測定が必須と考えられる。ちなみに、今回の調査で、AS欠損症の最高発症年齢は25歳であり、成人型の最少発症年齢は12歳だったので、発症年齢により推測することは無理と思われる。

各疾患ごとに診断レベルがどこまで行われているのかをみたのが、表2である。ここで臨床診断とは臨床症状、高アンモニア血症、血中アミノ酸分析、尿中オロット酸分析などでその疾患と診断された場合を指す。酵素活性まで測定しているのは全体で約70%の症例であった。さらに、遺伝子解析まですすんでいるのは、現在解析中も含めて全体の約50%であったが、疾患ごとでかなりの偏りがみられた。

表2 各疾患の診断レベル

	臨床診断	酵素診断	遺伝子診断
CPS欠損症	27	16 59%	1 4%
OTC欠損症 (男性)	102	71 70%	67 66%
OTC欠損症 (女性)	56	39 70%	25 64%
AS欠損症	37	21 57%	19 51%
AL欠損症	11	6 55%	0 0%
AG欠損症	7	7 100%	5 71%
	240	160 67%	117 49%

過去20年間にわたる発症症例数の変化を5年ごとに区切ってみると（表3）、1980年代から急激に症例数が増えていることがわかった。診断の技術が向上してきたためと思われる。最近では、年平均15名前後の患者が見つかると思われる。

地域別にみると（表4-1）、北海道や九州・沖縄地方の症例数が多いようである。OTC欠損症の症例数が全体の尿素サイクル異常症の症例数に影響を与えているようだ（表4-2）。OTC欠損症の発症頻度は、理論的には全国同一と考えられるが、実際には地域の偏りが認められるようだ。

表3 過去20年間における5年毎の発症症例数の変化

	Neonatal Onset	Late Onset	計	年平均発症数
1970年~1974年	0	1	1	0.2
1975年~1979年	3	6	8	1.8
1980年~1984年	27	28	55	11.0
1985年~1989年	29	43	72	14.4
1990年~1994年	35	31	66	13.2
	94	109	203	10.2

表4-1 地域別尿素サイクル異常症患者数

地域	患者数	人口比患者数 (百総人口 (単万人当) 位: 千人)	
		患者数	人口比
北海道	24	4.2	5677
東北	23	2.3	9782
関東	63	1.6	39302
中部	14	1.3	10740
東海	24	1.9	12369
近畿	36	1.7	20599
中国	15	1.9	7760
四国	12	2.9	4177
九州・沖縄	48	3.3	14627
	259	2.1	125034

表4-2 地域別OTC欠損症患者数

地域	患者数	人口比患者数 (百総人口 (単万人当) 位: 千人)	
		患者数	人口比
北海道	19	3.3	5677
東北	14	1.4	9782
関東	41	1.0	39302
中部	8	0.7	10740
東海	14	1.1	12369
近畿	21	1.0	20599
中国	9	1.2	7760
四国	11	2.6	4177
九州・沖縄	34	2.3	14627
	171	1.4	125034

各疾患の死亡率をみたのが表5-1である。全体で、新生児期の死亡率は約70%であり、新生児期以降の発症例の死亡率は約40%である。概して予後不良である。最初のアンモニア発作をいかに後遺症を残さずに救命するかが今後の課題と思われる。

疾患別にみると、CPS欠損症やOTC欠損症では特に高い死亡率を示し、新生児期発症例では、ともに8割を超える死亡率である。一方、AS欠損症やAL欠損症の新生児期発症の死亡率はやや低くなっている。また、OTC欠損症では新生児期以降の発症例でも、1歳未満では50%前後の死亡率があり、1歳以降の症例では死亡率が30%にまで下がるものの、10歳以降の発症例では再び70%の死亡率と高率になる(表5-2)。予後不良の新生児期と10歳以降の発症例では男性が多い。10歳以降の発症症例では、それまで全く正常だった患者が突然、高アンモニア血症を呈して発症し、そのまま救命しえずに亡

表5-1 各疾患別発症型別死亡率 (1994年12月現在)

疾患	Neonatal Onset	Late Onset	生存未確認
CPS欠損症	18/21 86%	3/6 50%	0
OTC欠損症 (男性)	40/46 87%	1/49 43%	6
OTC欠損症 (女性)	2/2 100%	7/48 35%	6
AS欠損症	13/26 50%	0/3 0%	8
AL欠損症	1/6 17%	0/1 0%	5
AG欠損症	0/1 0%	3/5 60%	1
	74/102 73%	44/111 39%	26

表5-2 Late Onsetにおける発症年齢別死亡率

疾患	29生日 患以降	1歳 以降	10歳 以降
CPS欠損症	2/5 40%	1/1 100%	
OTCD欠損症 (男性)	6/12 50%	4/2 18%	1/15 73%
OTCD欠損症 (女性)	5/9 56%	1/37 30%	1/2 50%
AS欠損症		0/1 0%	0/2 0%
AL欠損症	0/1 0%		
AG欠損症	2/4 50%		1/1 100%
	15/31 48%	6/41 39%	3/20 65%

くなっている症例がほとんどである。反対に、比較的予後のよい1歳から10歳未満の症例は圧倒的に女兒が多い。

表6 新生児期発症長期生存者 (1994年12月現在)

	1年以上	5年以上	10年以上	最長年数
CPS欠損症	1	1	1	11年6ヵ月
OTC欠損症	2	0	4	14年
AS欠損症	4	5	4	13年1ヵ月
AL欠損症	1	3	1	14年6ヵ月
AG欠損症	0	0	1	19年9ヵ月
	8	9	11	

新生児期に発症して長期に生存している症例数を表6にまとめた。平成6年の12月時点で、発症してから10年以上生存している症例は全国で11例いるが、全例そのQOLは損なわれている。初回のアンモニア発作の後遺症がかなり大きいと思われるが、フォローの質をいかに維持するかも今後の課題だろう。

#### 【まとめ】

診断技術の向上につれ、尿素サイクル異常症の発症症例は増えてきている。我が国の先天性代謝異常症の中では発症頻度の高い疾患である。しかし、依然として高い死亡率を示し、予後不良の疾患である。今後は、初発時のアンモニア発作の治療をいかにうまく治療し、死亡率を下げ、後遺症を残す率を減らすかが課題となろう。そのためにも、治療の標準化やオーファンドラッグである各種の治療薬の整備などが必要と思われる。



## 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:我々は、昭和 53 年から平成 6 年までの 17 年間に診断された尿素サイクル異常症の症例に関して、全国の総合病院ベースでアンケート調査を行い、243 症例を集めることができた。その内訳は、カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症が 27 例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症が 161 例、アルギノコハク酸合成酵素欠損症が 37 例、アルギノコハク酸分解酵素欠損症が 11 例、アルギナーゼ欠損症が 7 例であった。診断技術は向上してきたが、その死亡率は 70%と高く、アンモニア発作からの救命をいかに後遺症を残さずに行うかが今後の課題と思われた。