

## Ornithine transcarbamylase 欠損症の女兒の母親に 見られた血中アンモニア値の変動

三浦 和歌子, 矢島 義昭, 目黒 真哉  
大平 誠一, 桜田 弘之, 星 法雄\*

### はじめに

我々はさきに、片麻酔を合併した ornithine transcarbamylase 欠損症の一女兒例について報告した<sup>1)</sup>。最近、患者の母親が意識障害を主訴として当院を受診した。保因者と考えられる母親は高アンモニア血症を呈したが、この高アンモニア血症の治療を巡って興味ある知見が得られたので報告する。

### 症 例

**患者:** 32 歳, 女性

**主訴:** 意識障害

**家族歴:** 男性同胞の一人が生後まもなく死亡している。

患者の第一子は生後 15 カ月の時、左片麻痺となり、当院に精査目的で入院した。CT 検査では、右大脳半球の広範な低吸収域と脳浮腫による右→左シフトを認めた。入院時に高アンモニア血症が認められたが、その後漸次低下した。血清アミノ酸分析では、グルタミンとアラニンの高値とシトルリンの低下を認めた。第 6 病日に行った脳血管造影では閉塞性血管病変や動静脈奇形などは認められなかった。肝生検では肝細胞全体が水腫様変化を示し、微細な脂肪滴の蓄積が著明であり、Reye 症候群が疑われた。しかし、蛋白負荷試験では負荷後の血中アンモニア値の上昇と尿中オロト酸排泄の著増をみたので、OTC 欠損症と診断された。詳細については既報を参照されたい<sup>1)</sup>。

**既往歴:** 特記すべきことなし。肉類、豆類などに対する偏食も特に認めず。患者は大学を卒業後、

結婚するまで研究職についていた。

**現病歴:** 入院 2 年前より、時々ぼんやりすることがあったが、数日で改善していた。入院一年前から、夫の仕事上の都合で半年間のドイツ滞在を経験した。

入院前夜の 9 時頃、夫が帰宅してみると玄関が開け放たれ、患者は昏迷状態にあり、夫の制止を振り切って外へ駆け出そうとした。翌日、当院の精神科を受診したところ、脳波所見上三相波を指摘され、血中アンモニア値も 282  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と高値であり、肝性脳症として当科へ紹介となった。

**入院時現症:** 身長 154 cm, 体重 43.5 kg で、栄養状態は良好であった。軽度の見当識障害を認めるほか、羽ばたき振顫など、神経学的異常を認めなかった。

皮膚にクモ状血管腫および手掌紅斑は認めず。腹壁静脈怒張もなく。肝および脾は触知せず、腹水は認めなかった。

**入院時検査成績:** 表 1 に一般検査成績を示す。末梢血に異常なく、肝機能検査では総ビリルビンが軽度増加しているのみであった。ICG は軽度に停滞していた。凝固検査では、プロトロンビン活性とフィブリノーゲンが中等度に低下していた。しかし、血中アンモニア値は 256  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と高度に上昇していた。

**血漿アミノ酸分析:** 尿素サイクル関連アミノ酸であるオルニチン、シトルリン、アルギニンが全て低値を示した。また、分枝鎖アミノ酸は低値であったが、Fischer's ratio は 2.27 であった。グルタミンは 1264 nmol/ml と高値を示した (表 2)。

**腹部 CT 所見:** 肝は腫大、変形を認めなかった。また脂肪化を疑わせる肝の density の低下も認めなかった (図 1)。

仙台市立病院消化器科  
\* 同 中央検査部

表 1. 入院時検査成績

ESR	1 hr 9	BUN	12 mg/dl
	2 hr 20	Cr	0.5 mg/dl
Peripheral blood			
WBC	6800	Na	138 mEq/L
RBC	458×10 <sup>4</sup>	K	3.7 mEq/L
Hb	12.5 g/dl	Cl	109 mEq/L
Ht	38.2%	Ca	8.3 mg/dl
PLT	23.9×10 <sup>4</sup>	P	3.2 mg/dl
		UA	2.6 mg/dl
Biochemistry			
TB	1.6 mg/d	Lipid	
DB	0.3 mg/dl	TG	58 mg/dl
GOT	15 IU/L	TC	203 mg/dl
GPT	18 IU/L	PL	187 mg/dl
ALP	97 IU/L	FFA	0.17 mEq/L
γ-GTP	9 IU/L		
LDH	200 IU/L	Serology	
		ANF	(-)
TP	6.4 g/dl	AMA	(-)
alb	64.6%	ASMA	(-)
α <sub>1</sub> gl	3.9%		
α <sub>2</sub> gl	10.7%	HBs-Ag	(-)
β-gl	9.2%	HBs-Ab	(-)
γ-gl	11.6%		
		Coagulation	
NH <sub>3</sub>	256 μg/dl	PT	67%
plasma glucose		APTT	31.7 sec
	105 mg/dl	Fg	175 mg/dl
ICG R <sub>15</sub>	12%		
ICG K	0.130		

**入院後経過:** 患者の児が OTC 欠損症であることより、患者は OTC 欠損症の保因者と考えられた。入院後は am 8:00 と pm 8:00 の一日 2 回、血中アンモニア値を測定した。入院直後より、高アンモニア血症の改善を意図して、絶食とし、経静脈的にブドウ糖液で 800 cal/日の補液を行った。しかし 250 μg/dl 前後の高アンモニア血症は改善せず、失見当識も続いていた。第 3 病日からは蛋白制限食(30 g/日, 1500 cal/日)を開始したが、その夜の血中アンモニア値は 130 μg/dl に下降し、その後も漸次下降した。第 5 病日には失見当識もなくなったが、その夜の血中アンモニア値は 164 μg/dl と再度上昇し、以後、早朝空腹時は正常化し、夕食後夜間には上昇するという、顕著な日内



図 1 CT 所見

表2. 血漿アミノ酸分析

amino acids	(nmol/ml)	control (nmol/ml) (mean±2 SD)
Ornithine	33.9	47.1-72.5
Citrulline	21.7	28.2-40.8
Arginine	24.4	64.6-97.8
Urea	4712	3269-5097
Glutamate	41.8	22.8-45.4
Glutamine	1264	478 - 658
Aspartate	2.2	<3.3
Asparagine	55.2	43.7-60.1
Valine	145.7	224.1-276.3
Leucine	99.5	107.3-144.1
Isoleucine	34.3	63.4-88.0
Phenylalanine	68.0	57.1-68.7
Tyrosine	54.8	54.6-75.2
Tryptophan	54.5	43.0-67.2
Alanine	306.6	321.9-479.9
Cystine	28.9	29.8-49.0
Histidine	117.9	67.4-98.6
Lysine	204.2	142.5-208.3
Glycine	436.3	181.1-268.9
Serine	146.1	98.0-142.4
Proline	120.3	165.6-243.6
Methionine	36.9	26.4-36.0
Threonine	95.9	122.5-181.1

変動パターンを示した。第8病日からは蛋白摂取量を50 g/日に増加させたが、アンモニア値の夜間上昇は150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  前後にとどまった(図2)。

**退院後外来経過:** 退院後も、蛋白制限食(蛋白50 g/日, 1500 cal)を続けた。一カ月後に患者は来院したが、失見当識, 羽ばたき振顫を認めなかった。この時の血中アンモニア値は早朝空腹時が67  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 夜間夕食後値が121  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と、ほぼ退院時の状態を維持していた。また、入院時低値を示したプロトロンビン活性は99%に改善していた。

## 考 案

患者はOTC欠損症の女兒りの母親であり、高アンモニア血症を呈したことより、患者自身もOTC欠損症のobligate carrierと考えられる。事実、血清アミノ酸分析では、尿素サイクル関連アミノ酸であるオルニチン, シトルリン, アルギニンが全て低値を示し、グルタミンが高値<sup>2)</sup>を示した。また、肝疾患の既往がなく、肝の予備能も保たれており、CT上も肝に所見を認めなかったことはOTC欠損症と矛盾しない。

患者は32歳時まで、発作の既往がなく、精神的、肉体的発育異常を伴わないことより、酵素欠損の程度は軽いと推定される。一般に、酵素欠損の程

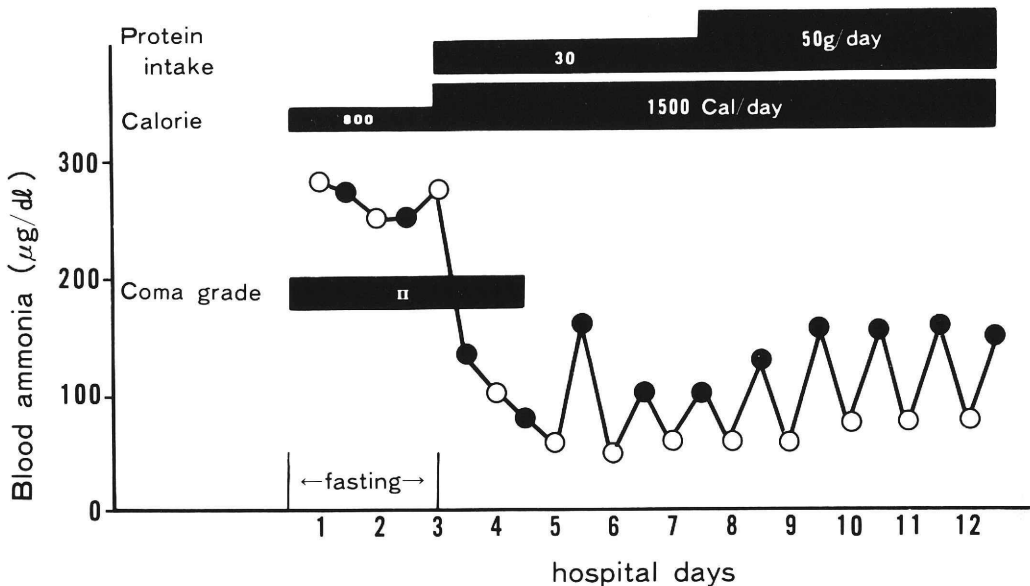


図2 臨床経過

度が軽い成人型尿素サイクル酵素欠損症の患者が発症する場合には、然るべき誘因が存在すると考えられる。文献的には、大量の飲酒<sup>3)</sup>、ビールス肝炎への罹患<sup>4)</sup>、妊娠分娩<sup>2)</sup>などが報告されているが、本例においては、入院一年前より半年間ドイツに滞在し、この間、過剰の肉食の摂取が、今回の発症の誘因になった可能性がある。

高アンモニア血症の治療のために、入院後直ちに絶食として、ブドウ糖液の点滴を開始したが250-300  $\mu\text{g}/\text{dl}$  もの高アンモニア血症は改善せず、肝性脳症も続いていた。経口摂取を開始した直後より血中アンモニア値の著しい改善が認められた。しかし、三日目の夜間には有意な血中アンモニア値の上昇が観察され、以後、早朝空腹時には50-100  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、夕食後夜間値は150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  前後の規則的な日内変動が観察された。この血中アンモニアの規則的な日内変動については、一般の肝不全状態では見られず、尿素サイクル酵素欠損症に特異的である可能性について既に著者らは報告した<sup>5)</sup>。両者の鑑別が問題になる場合には有用ではないかと考えている。

著者らは、48歳男性の成人型シトルリン血症例におけるアンモニアの日内変動について報告した<sup>4,5)</sup>。この症例において夜間夕食後に最高値を示す規則的なアンモニアの日内変動が観察された。日内変動の機序を解明するために絶食とし、経静脈的にブドウ糖液のみを点滴したが(800 cal/日)、血中アンモニア値は3日目に最低値となった後に、以後、再上昇した。絶食中にアンモニア値が再上昇したことについては、摂取カロリーが少なかったために、内因性のアミノ酸の異化が亢進して遊離アンモニアが発生したものと考えられた。本症例でもこの時の経験より、絶食による低カロリー状態を続けることはむしろ危険ではないかと判断し、比較的早期に経口摂取を開始した。肝硬変や劇症肝炎による高アンモニア血症の発現にはportal-systemic shuntが関与すると考えられており、一般に絶食は効果的である。特に肝性脳症を反復する特殊なタイプの肝硬変である猪瀬型<sup>6)</sup>、あるいはportal-systemic encephalopathy<sup>7)</sup>においては絶食の効果は絶大である。成人型尿素

サイクル酵素欠損症はこの猪瀬型との鑑別が問題となる。初期治療において猪瀬型と誤診し漫然と絶食を続けた場合には、高アンモニア血症の悪化を引き起こし予後不良となり得る。

OTC欠損症の治療にはSodium Benzoate<sup>8)</sup>の経口投与が有効とされるが、本症例は蛋白制限食(蛋白50 g/日, 1500 cal)のみで、高アンモニア血症は軽度上昇に留まり、退院後6カ月間、全く発作を経験していない。今後経過を見ながらSodium Benzoate等の使用についても検討する予定である。

## ま と め

Ornithine transcarbamylase欠損症の32歳の女性例について報告した。本症例においては入院当初の絶食期間中に血中アンモニアの高値が持続した。経口摂取開始に伴って血中アンモニア値は著しく低下したが、規則的な日内変動が観察された。このような血中アンモニア値の変動は尿素サイクル酵素欠損症に特異的であると考えられ、本症の診断、治療を行っていく上で重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) 長谷川潔, 他: 左片麻痺を合併し, 特異なCT所見を呈した ornithine transcarbamylase 欠損症の一女児例. 脳と発達 **20**, 232-236, 1988.
- 2) Arn P.H., et al.: Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyl-transferase locus. N. Engl. J. Med. **322**, 1652-1655, 1990.
- 3) Gilchrist J.M., et al.: Ornithine transcarbamylase deficiency: adult onset of severe symptoms. Ann. Int. Med. **106**, 556-558, 1987.
- 4) Yajima Y., et al.: Treatment of adult type citrullinemia with administration of citrate. Tohoku J. Exp. Med. **134**, 321-330, 1981.
- 5) 矢島義昭, 他: 成人型シトルリン血症における血中アンモニアの日内変動について. 肝臓 **22**, 1022-1027, 1981.
- 6) 猪瀬 正: 肝脳変性疾患の一特殊型. 精神経誌 **51**, 245-271, 1950.
- 7) Sherlock S., et al.: Portal-systemicence-

- phalopathy : neurological complications of liver disease. *Lancet* **267**, 453-457, 1954.
- 8) Batshaw M.L., et al.: Treatment of inborn errors of urea synthesis : activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N. Engl. J. Med.* **306**, 1387-1392, 1982.