

広島県内で出生され、 新生児マス・スクリーニング検査で

陽性となった赤ちゃんのご家族の方へのご説明

「尿素サイクル異常症」について

新生児マス・スクリーニングは、病気の可能性がある赤ちゃんを「拾い上げる」検査であり、「陽性」という結果の通知があっても、病気と決まったわけではありません。精査の結果「正常」と判定される「偽陽性」のこともあります。また、症状が現れてから診断される場合とは異なり、積極的な治療をしなくてもほとんど症状を示さないような「軽症例」と判断されるケースも少なからず生じます。

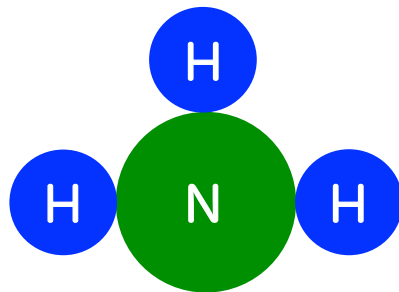
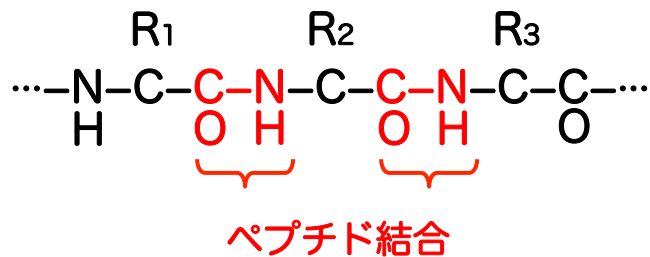
以下の説明内容についても、このような点を踏まえた上でご覧ください。

広島大学病院 小児科外来

タンパク質・アミノ酸とアンモニア

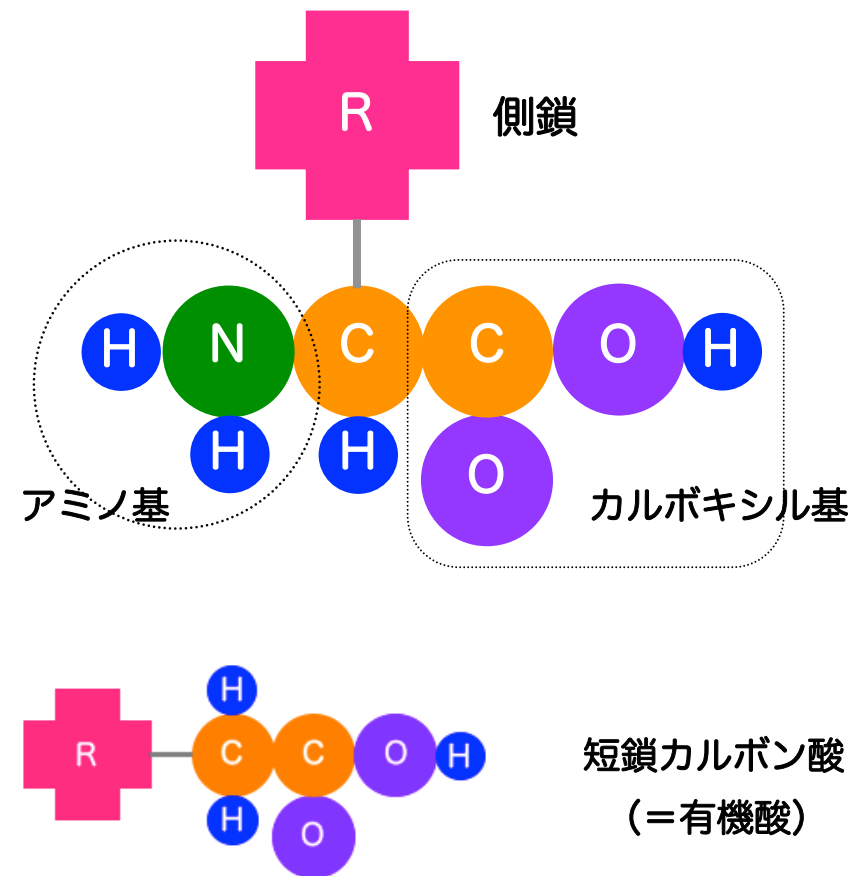
タンパク質

=アミノ酸のアミノ基とカルボキシル基が
ペプチド結合でつながったもの。

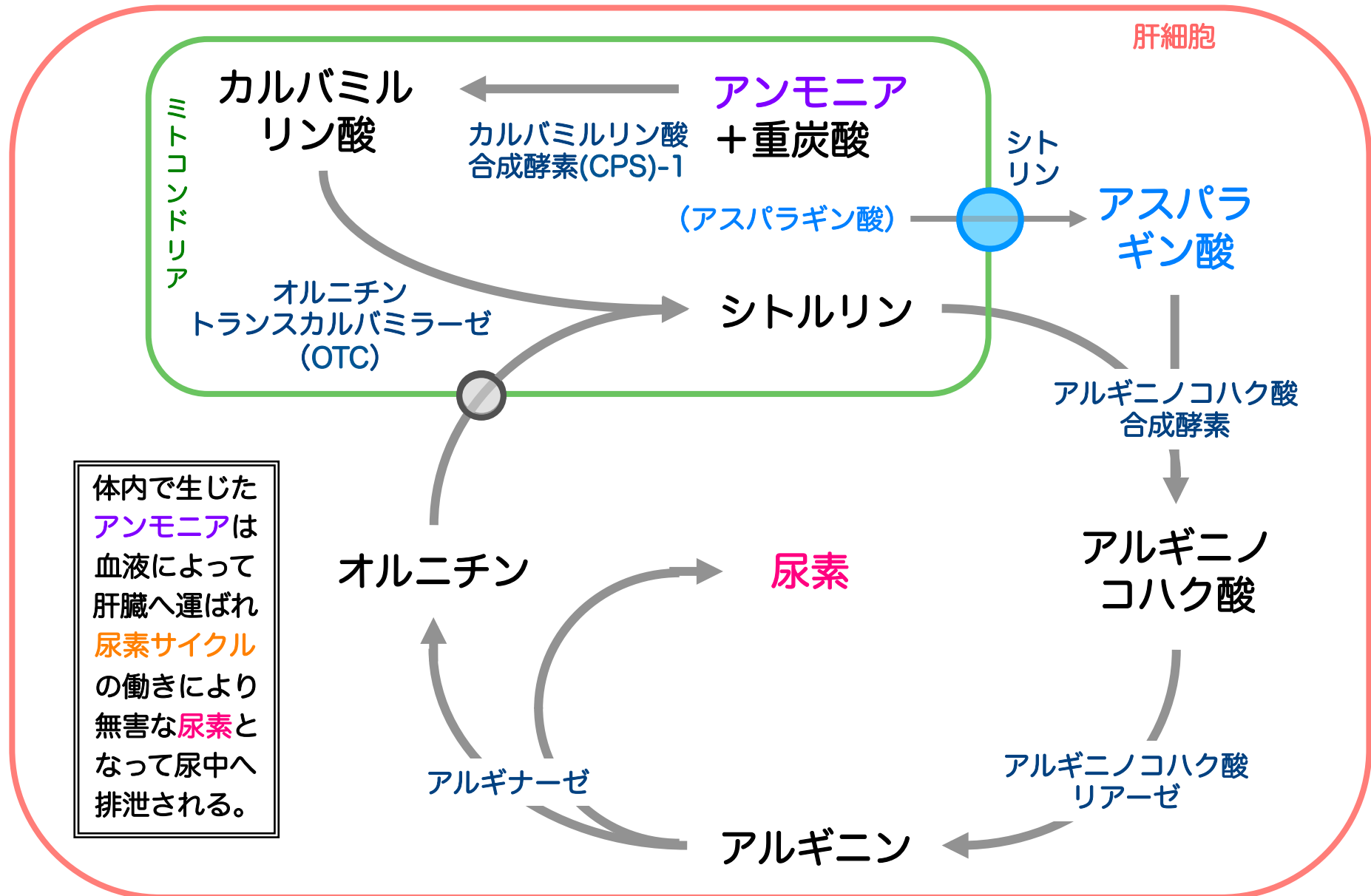


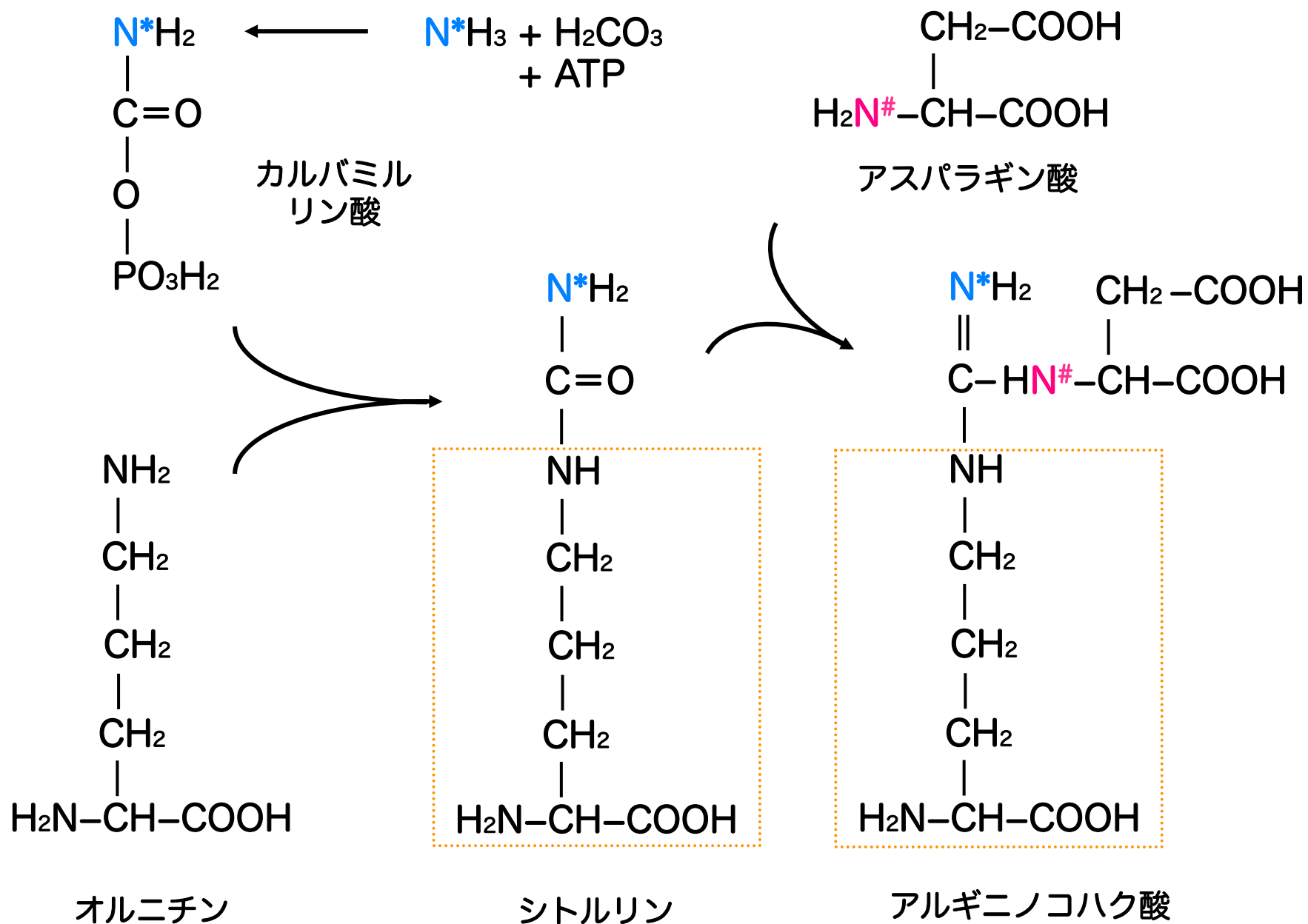
アミノ酸の分解過程では
まずアミノ基がはずされ
アンモニアが発生する。

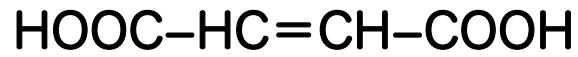
→タンパク分解酵素が作用して
個々のアミノ酸に分解される。



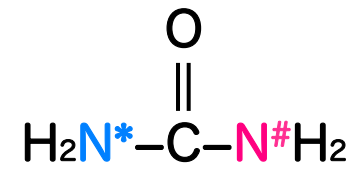
尿素サイクルの全体像



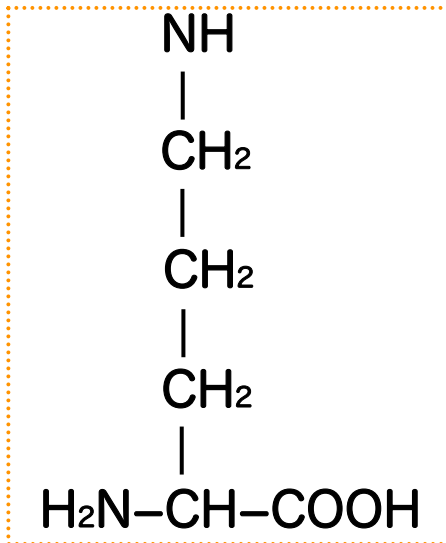
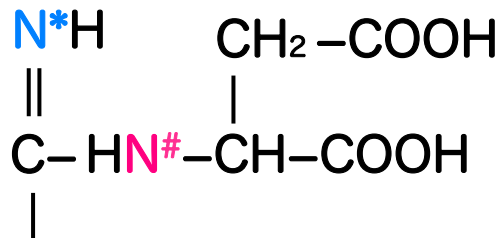




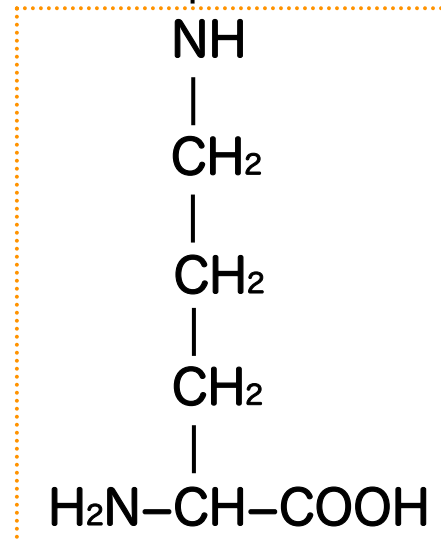
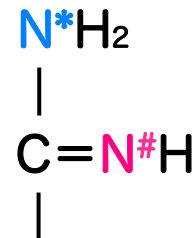
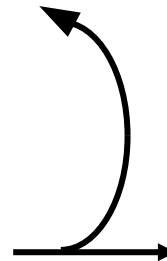
フマル酸



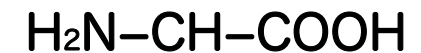
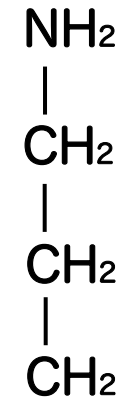
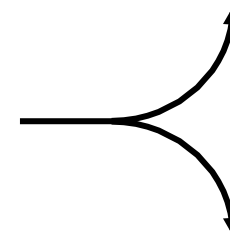
尿素



アルギニノコハク酸



アルギニン



オルニチン

尿素サイクル異常症とは

尿素サイクルを構成する酵素の機能障害が存在すると、食品中のタンパク質や筋肉をはじめとする全身各組織のタンパク質に由来するアンモニアが蓄積して高アンモニア血症による中枢神経症状が出現します。

重症例： 出生後、哺乳の開始とともに、活気不良・哺乳不良・嘔吐などが現れ、治療をしなければ次第に昏睡状態となることもあります。

新生児スクリーニングは早期診断→治療方針の確定につながります。

軽症例： 乳幼児期以降、嘔吐発作を繰り返したり、食事が進まず発育が遅い、徐々に発達が遅れる、などの形で明らかとなります。
急激に悪化して、異常行動や意識障害を呈する可能性もあります。
成人期になって症状が出てくる場合があることも知られています。

新生児期に発見・診断し、アンモニアの元になるタンパク質の摂取量を抑える食事療法を開始することによって、嘔吐・意識障害など急性症状の出現を防ぎ良好な成長・発達につなげていくことができます。

尿素サイクル異常症の新生児スクリーニング

異常所見	疾 患	新生児スクリーニング
シトルリン↓	カルバミルリン酸合成酵素 (CPS)-1 欠損症	
	N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症	※
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	
シトルリン↑	シトルリン血症1型 (アルギニノコハク酸合成酵素欠損症)	一次対象疾患
	シトルリン血症2型 (シトリン欠損症)	二次対象疾患
	アルギニノコハク酸尿症 (アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症)	一次対象疾患
アルギニン↑	アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症)	二次対象疾患

※尿素サイクル異常症のうち最も頻度の高い OTC 欠損症をはじめ、血中シトルリン低下が指標となる疾患も新生児スクリーニングによって発見することが望めますが、新生児期を過ぎてから発症する軽症例が捉えきれておらず、今後の検討課題となっています。

尿素サイクル異常症の治療法

治療は、急性症状出現に対するものと、安定期に継続することで、急性症状の再燃や成長・発達への悪影響を防ぐためのものに分けられます。

急性期： 十分なブドウ糖を点滴することで、筋肉のタンパク質が分解されてアミノ酸となり、アンモニアの増加につながることを抑制します。

食事からのタンパク質の摂取は控えるようにします。

疾患に応じて尿素サイクルの中間体（アルギニン・シトルリン）を補充して、アンモニアから尿素への変換を促します。

尿素サイクルを通らない「代替経路」からアンモニアを排泄させる薬剤（安息香酸・フェニル酢酸）を投与します。

血中アンモニアの上昇が著しく、上記の治療で速やかに低下しない場合は、血液浄化療法（いわゆる透析）が必要となります。

安定期： 症状や検査値の推移を見ながら、タンパク質・アミノ酸の摂取制限、アルギニン・シトルリン・安息香酸・フェニル酢酸の服用、などを続けます。

体調不良時は「早めの受診→ブドウ糖点滴」で急性増悪を防ぎます。

尿素サイクル異常症の食事療法

アンモニアはあらゆる種類のアミノ酸から生じるため、**タンパク質の摂取制限**が基本的な治療方針となります。

乳児期： タンパク質・アミノ酸が除去された「**無タンパク質ミルク**」が治療用として供給されており、これを与えます。

タンパク質をまったく摂取しないわけにはいかないので、症状・検査値の推移を見ながら、**母乳や通常の粉ミルクを併用**します。

離乳期～： 自然の食品からタンパク質だけを取り除くことはできないため、各食品のタンパク質含有量を測定した資料を参考に、摂取量を計算しながら献立をつくることになります。

このような献立では、必要なタンパク質やエネルギーの摂取量を確保することが難しく、「**無タンパク質ミルク**」で補う必要があります。

「シトリン」の障害によるシトルリン血症

成人期に発症する「シトルリン血症2型」は、長らく原因不明とされてきましたが、ミトコンドリアから細胞質へアスパラギン酸を輸送する担体タンパク質「シトリン」の異常に起因することが明らかとなりました。

病型	シトルリン血症 1 型	シトルリン血症 2 型	新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD)
発症年齢	新生児～小児期	成人期	新生児期
病因	アルギニノコハク酸 合成酵素	シトリン	シトリン
発症頻度	1/60万人	1/10万人	1/2万人

その後、同じ「シトリン」の異常が、肝臓からの胆汁排泄が滞って、長引く黄疸と発育不良などを呈する「新生児肝内胆汁うっ滞」の一因であることも判明しました。

現在では、シトリン欠損症は日本人の先天代謝異常症として最も頻度の高いものとなっています。

シトリン欠損症の自然歴

新生児期～乳児期	幼児期～学童期	思春期～成人期
NICCD	適応・代償期	シトルリン血症2型
体重増加不良 遷延性黄疸 肝機能の低下 ↓ ほとんどの場合 1歳頃までに軽快	特異な偏食が出現 高タンパク食 ◎ 高脂質食 ○ 高糖質食 ✕ ↓ 本人の好みに任せる	血中アンモニア の上昇が潜行 ↓ 異常行動や意識障害 ↓ 肝性脳症

高糖質食 ✕

シトリンの機能障害があると、糖質をエネルギー源として十分に利用することができず、細胞内に「不完全燃焼」の物質が蓄積して体調が悪化するため、食べたがらない。

高脂質食 ○

脂肪の利用には支障がなく、糖質からのエネルギー供給不足を補うため好んで食べる。

高タンパク食 ◎

ミトコンドリアから細胞質へのアスパラギン酸の輸送障害のために、肝細胞の細胞質でアスパラギン酸が欠乏すると、尿素サイクルの回転が低下してアンモニアが上昇する。高タンパク食はこれを補うためと考えられ、特にアスパラギン酸の豊富な豆類を多量に摂取する傾向が見られる（豆腐・納豆・豆乳など）。

肝性脳症

いったん発症すると助からないと言われてきたが、高アンモニア血症の治療として通常行われる高濃度のブドウ糖点滴や、脳圧降下剤グリセロールの投与など、過剰な糖質の負荷が代謝障害を悪化させていたと考えられるようになっている。

シトリン欠損症の新生児スクリーニングと治療

新生児期～乳児期

長引く黄疸と哺乳・体重増加不良など NICCD の症状が現れる場合は、胆汁排泄不良を示す他の疾患（胆道閉鎖症など）との鑑別が急がれます。新生児スクリーニングは早期診断・治療方針決定に役立ちます。

治療：

- ・母乳や通常の粉ミルクに多量に含まれる乳糖は、シトリン欠損症では肝細胞にとって負担となるため、**乳糖除去ミルク**を使用します。
- ・腸からの吸収に胆汁を必要とせず、エネルギー源として利用しやすい**中鎖脂肪を強化したミルク**を併用します。

※家族歴からシトリン欠損症と判明しても、乳児期に何も症状が現れない場合も知られています。このようなケースの新生児スクリーニングは、後年になって出現する症状に対して正しい診断・治療をしていく上で有用と考えられます。

シトリン欠損症の新生児スクリーニングと治療

幼児期～学童期

乳児期に NICCD の症状を示した子のほとんどは1歳頃までに軽快して、元気な子ども時代を過ごすことになりますが、**豆類を中心とする偏食**が次第に明らかとなります。

乳児期には症状がなかった子も同様の偏食を示すようになり、体内ではシトリン機能の低下による代謝の異常が潜在していることがわかります。

治療：

- ・積極的な治療は必ずしも必要ではありませんが、**偏食の「是正」は、体調を悪化させる危険**があり、**本人の好みに任せるのが安全**です。
- ・シトリン欠損症の代謝障害を改善する上で「ピルビン酸ナトリウム」の投与が役立つことが示されつつあります（まだ研究段階です）。

思春期～成人期

発症頻度は明らかではありませんが「**シトルリン血症2型**」に相当する**高アンモニア血症**が出現する可能性があります。

他の尿素サイクル異常症とは治療法が異なるため、予め診断されていることで、適切な治療を受けることが可能になると考えられます。