症例報告

尿素回路異常症による高アンモニア血症に対し 急性血液浄化が有効であった 2 症例

青木 明日香^{*1} 菊 地 勘^{*2} 永井 佳子^{*1} 岩崎 富人^{*1}
 塚田 三佐雄^{*1} 池辺 宗三人^{*2} 三和 奈穂子^{*2} 木全 直樹^{*2}
 秋 葉 隆^{*2} 新田 孝作^{*1}
 東京女子医科大学第 4 内科^{*1} 同血液浄化療法科^{*2}

key words : 尿素回路異常症, 高アンモニア血症, 急性血液浄化

〈要旨〉

症例 1 は 29 歳の女性。1 歳 5 か月にオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と診断された。以後、感染や疲労・ストレスで高アンモニア血症 (100~300 $\mu\text{g/dL}$) をきたし入退院を繰り返していた。平成 13 年 3 月 23 日、嘔気があり当院外来を受診。アンモニア 345 $\mu\text{g/dL}$ と上昇を認め L-アルギニン 20 g/日の点滴を施行した。しかし、意識障害の改善なくアンモニア 536 $\mu\text{g/dL}$ と上昇を認めたため血液濾過透析 (HDF) を施行した。2 日間の HDF 施行でアンモニア 72 $\mu\text{g/dL}$ と低下、意識障害の改善を認めた。その後、安息香酸ナトリウムの内服でアンモニアの上昇、意識障害の出現なく退院となった。症例 2 は筋緊張性ジストロフィーの 28 歳、女性。歩行困難、脱力、意識障害で入院となった。入院翌日のアンモニアは 717 $\mu\text{g/dL}$ と上昇し昏睡状態、呼吸不全となった。肝不全の所見なく原因不明の高アンモニア血症に対し HDF を施行した。3 日間の HDF 施行でアンモニア 40 $\mu\text{g/dL}$ に低下し意識状態の改善を認めた。入院後の血漿アミノ酸分析により高シトルリン血症を認め、成人発症 2 型シトルリン血症と診断した。L-アルギニンと安息香酸ナトリウムの投与を開始し、アンモニアの上昇、意識障害の出現なく退院となった。尿素サイクル異常症による昏睡を伴う高アンモニア血症には L-アルギニンの経静脈投与が施行されている。本症例のように急性期に L-アルギニンの投与が無効な症例、昏睡を伴う原因不明の高アンモニア血症の症例には急性血液浄化の施行が有効と考えられた。

Effect of hemodiafiltration on acute hyperammonemia caused by disorder of the urea cycle

Asuka Aoki^{*1}, Kan Kikuchi^{*2}, Yoshiko Nagai^{*1}, Tomihito Iwasaki^{*1}, Misao Tsukada^{*1},
 Norisato Ikebe^{*2}, Naoko Miwa^{*2}, Naoki Kimata^{*2}, Takashi Akiba^{*2}, Kousaku Nitta^{*1}

Department of Blood Purification^{*2} and Internal Medicine^{*1}, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Acute hyperammonemia caused by disorder of the urea cycle is a medical emergency requiring immediate management to minimize permanent brain damage. We report two successful uses of hemodiafiltration for acute treatment of hyperammonemia in a patient with ornithine transcarbamylase deficiency and the other one with in a case of adult-onset type II citrullinemia. A 29-year-old female patient who had been diagnosed as having ornithine transcarbamylase deficiency at the age of one year five months was hospitalized for coma with hyperammonemia (serum ammonia, 536 $\mu\text{g/dL}$), and intravenous arginine was initiated to activate the alternative nitrogen waste pathway. Despite receiving appropriate doses of arginine, however, the severity of hyperammonemia increased. A 28-year-old female was hospitalized for severe coma with hyperammonemia (serum ammonia, 717 $\mu\text{g/dL}$) and was diagnosed as having adult-onset type II citrullinemia. We performed hemodiafiltration for both cases, and rapid improvement of hyperammonemia was achieved in each case. Severe

hyperammonemia is usually associated with irreversible neurological damage. Therefore treatment should be aimed at lowering the serum ammonia concentrations as rapidly as possible. Hemodialysis is the most effective treatment for rapid reduction of the blood ammonia levels. We strongly recommend that hemodialysis or hemodiafiltration should be instituted in cases of serum ammonia concentrations >500 mg/dL and those in which the serum ammonia levels do not fall promptly with sodium benzoate and arginine infusion.

緒 言

尿素サイクル異常症は先天的な酵素欠損を認め、有毒なアンモニアが無害な尿素へ合成される際に障害をきたし、アンモニア濃度が上昇する稀な疾患である。治療は急性期の治療と慢性期の治療に分類され、急性期は高アンモニア血症の治療が主となり、薬物療法が無効時は血液浄化療法の適応となる。今回、オルニチントランスカルバミラーゼ (Ornithine Transcarbamylase, OTC) 欠損症および成人発症II型高シトルリン血症の急性増悪時の高アンモニア血症に対し、急性血液浄化療法が有効であった2例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

I. 症 例

症例1：29歳，女性。

主訴：嘔吐，全身倦怠感。

家族歴：姉2人が高アンモニア血症で死亡。

既往歴：1歳5か月 部分的 OTC 欠損症（酵素活性 20～30%）と診断。

現病歴：1歳5か月に部分的 OTC 欠損症と診断され，以降当院小児科にて加療されていた。2000年2月下旬より疲労を契機に食事量が減少した。2000年3月23日，嘔気を主訴に同科を受診。血中アンモニア濃度が $345 \mu\text{g/dL}$ と上昇を認め，10%塩酸アルギニン 20 g の点滴を施行した。点滴後，アンモニア $214 \mu\text{g/dL}$ と低下し，症状の改善を認め帰宅した。同年3月25日の夕方から嘔吐・全身倦怠感が出現し，症状の改善を認めないため，3月26日に救急外来を受診した。10%塩酸アルギニン 20 g 点滴で症状軽快せず，同日入院となった。

入院時身体所見：身長 148.5 cm，体重 34.0 kg，BMI 15.5 kg/m^2 ，意識 JCS I-1，血圧 120/70 mmHg，脈拍 62/分・整，眼瞼結膜 貧血なし，眼球結膜 黄疸なし，胸腹部所見 異常なし，神経学所見 異常なし。

入院時検査所見：尿一般：pH 6.5，比重 1.004，蛋白（-），糖（-），潜血（2+），血算：WBC $5,900/\mu\text{L}$ ，

RBC $4.71 \times 10^6/\mu\text{L}$ ，Hb 13.8 g/dL，Ht 41.7%，Plt $43.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ 。

生化学：TP 6.7 g/dL，T-bil 1.1 mg/dL，AST 38 IU/L，ALT 31 IU/L，ALP 130 IU/L，LD 406 IU/L， γ -GTP 23 IU/L， NH_3 $320 \mu\text{g/dL}$ ，BUN 4.9 mg/dL，Cr 0.65 mg/dL，Na 143 mEq/L，K 3.9 mEq/L，Cl 109 mEq/L。

入院時特殊検査：頭部 CT (3/31)：脳浮腫を認めたが，出血および梗塞は認めない。脳波：アンモニア値 493 g/dL 時に三相波を認めた。

臨床経過 (図1)：入院後も 10%塩酸アルギニンの点滴を継続した。第5病日にアンモニア値 NH_3 $534 \mu\text{g/dL}$ と上昇し，意識低下に伴い脳波で三相波を認めたため，血液濾過透析 [(HDF) ダイアライザー APS 15S，血液流量 150 mL/min，透析液流量 500 mL/min，置換補充液量 サブラッド®-B 2 L/hr，透析時間 4 時間] を行った。透析後，アンモニア値は低下し，意識レベルは改善した。翌第6病日，10%塩酸アルギニン投与後再びアンモニア値 $600 \mu\text{g/dL}$ と上昇し，意識レベルの低下を認めたため，HDF を行った。同日より 10%塩酸アルギニンから安息香酸ナトリウムの経口投与へ変更し，その後アンモニア値は低下し，意識状態も改善した。

症例2：28歳，女性。

主訴：意識障害。

既往歴：生後2か月 筋緊張性ジストロフィー，精神発達遅滞，17歳 複雑部分発作。

家族歴：母 筋緊張性ジストロフィー。

現病歴：2005年10月に入所施設を変更した後，食欲低下，体重減少 ($52 \text{ kg} \rightarrow 48 \text{ kg}$ /1か月) を認めた。同年11月に脱力，転倒を繰り返し，次第に症状は増悪した。同年11月21日に意識障害を認め，緊急入院となった。

入院時身体所見：身長 146.3 cm，体重 46.0 kg，BMI 21.5 kg/m^2 ，意識 JCS III-100，血圧 136/68 mmHg，脈拍 72/分，頭頸部 異常所見なし，胸腹部 異常所見なし，皮膚両上下肢に多数の紫斑 (最大 $7 \times 3.7 \text{ cm}$)，両下肢 筋萎縮あり，両足関節内反屈位，神経学的検査 異常なし。

入院時検査所見：尿一般：pH 6.5，比重 1.007，蛋白（-），糖（-），潜血（-），[沈渣] 白血球 10-19/

図1 症例1の経過表

図2 症例2の経過表

HPF, 血算：WBC 5,340/ μ L, RBC 4.04×10^6 / μ L, Hb 13.4 g/dL, Ht 39.3%, Plt 13.2×10^4 / μ L, 生化学：TP 5.6 g/dL, T-bil 0.4 mg/dL, AST 77 IU/L, ALT 65 IU/L, ALP 394 IU/L, LDH 423 IU/L, γ -GTP 440 IU/L, NH_3 471 μ g/dL, BUN 4.9 mg/dL, Cr 0.65 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 109 mEq/L.

入院時特殊検査：血漿アミノ酸分析：シトルリン 4.93 μ mol/L (基準値 0-0.58), アルギニン 2.29 μ mol/L (基準値 0.69-2.96), カルニチン値：総カルニチン 45.3 μ mol/L (基準値 45-91), 遊離カルニチン 32.1 μ mol/L (基準値 36-74), アシルカルニチン 13.2 μ mol/L (基準値 6-23), 遺伝子検査：SLC 25A13 遺伝子変異あり (IVS 11+1 G>A, homozygote), 頭部CT：異常所見なし, 腹部超音波検査：異常所見なし.

臨床経過 (図2)：第8病日にはアンモニア値 720 μ g/dL とさらなるアンモニアの上昇を認めた。痙攣、呼吸状態の悪化も認めたため、挿管、人工呼吸器管理を行った。同日、高アンモニア血症に対しHDF(ダイアライザーAPF10S, 血液流量 100 mL/min, 透析液流量 2.5 L/hr, 置換補充液量サブラッド®-B 1 L/hr, 透析時間 6時間)を行った。肝機能低下を伴わない高度なアンモニア血症を認めることより尿素回路異常症を疑い、同日より10%塩酸アルギニン、安息香酸ナトリウムの投与を開始した。その後、計3回、HDFを行い、痙攣の消失、アンモニアの低下、意識レベルの改善を認めたため、HDFは中止とした。その後、血漿アミノ酸分析、遺伝子検査より成人発症II型高シトルリン血症と診断した。

図3 尿素回路異常症（文献14より引用，一部改変）

尿素回路異常症では先天的な酵素欠損を認め有毒なアンモニアが無害な尿素へ合成される際に障害をきたしアンモニア値が上昇する。

酵素名	疾患名
1) カルバミルリン酸合成酵素 (CPS)	CPS 欠損症
2) オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC)	OTC 欠損症
3) アルギニノコハク酸合成酵素 (ASS)	シトルリン血症
4) アルギニノコハク酸リアーゼ (ASL)	アルギニノコハク酸尿症
5) アルギナーゼ (ARG)	アルギニン血症

II. 考 察

尿素サイクル異常症は欠損酵素の種類により5種類に分類される(図3)。症例1はOTC欠損症であった。症例1は姉二人が同疾患であり、heteroの遺伝子欠損症が推測される。OTC欠損症では酵素活性が低値なほど早期(新生児期)に発症し、予後不良な疾患である。酵素欠損が完全欠損ではない症例は乳児期以降に発症し、長期生存例も存在する。本症例では酵素活性が30%と残存しており、通常は蛋白制限食でアンモニアの上昇は認めない。感染、疲労、ストレスにて発作性の高アンモニア血症を認めていた。今回も疲労を契機に高アンモニア血症を認めた。10%塩酸アルギニンの投与開始後、アンモニア値の低下を認めたが再び増悪したため、HDF施行した。その後、10%塩酸アルギニンを投与し、アンモニア値の上昇を認めたため、10%塩酸アルギニンの投与を中止した。安息香酸ナトリウムの内服に変更し、アンモニア値は改善した。

症例2は肝臓特異的にアルギニノコハク酸合成酵素活性が低下している成人発症II型シトルリン血症であった。筋緊張性筋ジストロフィーと成人発症II型シトルリン血症の合併例の報告は認められない。筋緊張性筋ジストロフィーは常染色体優性遺伝で、責任遺伝子は染色体19q13.3上に存在する。成人発症II型シトルリン血症の責任遺伝子は染色体7q21.3に存在する

SLCA25A13遺伝子であり、2疾患の遺伝子的な関与は考えられず、筋緊張性筋ジストロフィーと成人発症II型シトルリン血症を合併した大変稀な症例であった。成人発症II型シトルリン血症では高アンモニア血症を発症した患者の予後は不良といわれている。本疾患においても発作性の高アンモニア血症を認めた。高アンモニア血症に対し、HDF開始と同時に10%塩酸アルギニンと安息香酸ナトリウムの投与を行った。HDFにて徐々にアンモニア値は低下し、計3回のHDF施行後、アンモニア値の上昇を認めなかった。尿素サイクル異常症の治療薬として保険の適用が得られているのは10%塩酸アルギニンだけである。10%塩酸アルギニンは残存している尿素サイクルを活性化しアンモニア値を低下させる。安息香酸ナトリウムは尿素サイクルを介さず、アミノ酸とグリシン抱合し、馬尿酸として尿中に排泄する。症例1では10%塩酸アルギニン自体がアミノ酸であるため、窒素負荷となりアンモニア値が上昇したと考えられた。安息香酸ナトリウムは窒素負荷がなく、尿素サイクルを介さないため、酵素活性がより低下している急性増悪期においてもアミノ酸を代謝しアンモニアが低下する。高度の高アンモニア血症は、中枢神経の後遺症を残しやすい。アンモニアの分子量は17であり、透析による拡散で容易に除去される。Msallら¹⁾は高アンモニア血症の持続時間や昏睡の期間と中枢神経予後が関連することを示している。Leonardら²⁾はアンモニア値800μg/dL以上が

表 成人発症II型シトルリン血症に対し血液浄化療法を施行した報告例

	著者	症例	透析条件	治療	転機
本症例		28歳 女性	HDF	アルギニン, 安息香酸 Na	生存
非維持透析例	Ishikawa et al.: Inter Med 39: 925-929, 2000	48歳 男性	CHDF	アルギニン, 蛋白制限食	死亡
	吉村ら: 透析会誌 34 Suppl. 1: 817, 2001	51歳 女性	HDF	肝移植	5年間生存
	INUI et al.: Gastroenterology 107: 1154-1161, 1994	19歳 男性	HD	アルギニン, 蛋白制限食	不明
	Stanley HOK-King Lo: Nephrol Dial Transplant 18: 2182-2184, 2003	52歳 男性	HD	アルギニン, 蛋白制限食	不明
	大田ら: 日産婦誌 48: 351-354, 1996	27歳 女性	PE	アルギニン, 蛋白制限食	3年間生存
	石井ら: 臨床神経 32: 853-858, 1992	41歳 男性	PE	ラクツロース	1年後に死亡
	五十嵐ら: 麻酔 44: 96-99, 1995	53歳 女性	PE	安息香酸 Na	不明
	北井ら: 日消誌 86: 2469-2473, 1989	47歳 男性	PD	安息香酸 Na, 蛋白制限食	1か月間生存
維持透析例	Oshiro et al.: Am J Kidney Dis 39: 189-192, 2002	40歳 女性	HD	蛋白制限食	54か月後死亡
	小野田ら: 透析会誌 34 Suppl. 1: 862, 2001	33歳 女性	PE	アルギニン	不明
	小川ら: 臨床神経 38: 826-830, 1998	57歳 女性	PD	バルプロ酸 Na	2年間生存

24時間以上持続すると中枢神経合併症が発症するため、アンモニア値 $500 \mu\text{g/dL}$ 以上で血液浄化療法が必要と報告している。われわれはアンモニア値 $500 \mu\text{g/dL}$ 以上の2症例で HDF を施行し経過良好であった。安息香酸ナトリウムの効果発現に数日かかることより、それまでの期間、著明な高アンモニア血症、昏睡を放置することは重篤な神経学的後遺症が残る可能性が高い。以上よりわれわれは薬物療法無効例だけでなく、アンモニア値 $500 \mu\text{g/dL}$ 以上の場合、緊急的な処置として早期に血液浄化療法を行うことが望ましいと考える。

OTC 欠損症にて血液浄化療法を行った報告は、新生児や小児では散見されるが、成人例での報告は比較的稀である。成人発症II型高シトルリン血症にて、血液浄化療法を行った過去の報告を表に示す^{3~13)}。本症例を含む12例の症例すべてで血液浄化療法にて血清アンモニア値の低下を認めている。血液浄化療法の種類は、HD, HDF, 血漿交換 (PE), 腹膜透析 (PD) などさまざまであった。PE を選択した症例は原因不明の高アンモニア血症に対し、肝不全に準じた治療を行ったと考えられた。本症例は治療法として HDF を選択した。理由として、循環動態が不安定であったこと、意識障害の原因として、アンモニア以外の中分子物質の関与を考えたためである。長期的な生命予後に

関しては、薬物療法の効果と残存酵素活性による。

しかし、神経障害の合併を予防するためには急性期のアンモニア除去は重要である。HF, PD, PE でも一定のアンモニア除去は期待できるが、すみやかなアンモニア除去、神経障害の予防を考えた場合、HD または HDF が第一選択である。

長期生存には、OTC 欠損症および成人II型シトルリン血症では肝移植が有効といわれている。急性増悪時の高アンモニア血症は神経学的後遺症を残し中枢神経予後、quality of life に大きく関与する。尿素サイクル異常症の急性増悪期の治療として、10%塩酸アルギニンの経静脈投与で改善しない症例やアンモニア値 $500 \mu\text{g/dL}$ 以上の症例では、血液浄化療法 (HD/HDF) が必須と考えられた。

結 語

今回、われわれは OTC 欠損症 (長期生存例)、および成人発症II型シトルリン血症の急性増悪に伴う高アンモニア血症に対し、血液浄化療法が有効であった2症例を経験した。根治療法として肝移植が必要であるが、高アンモニア血症の持続時間や昏睡の期間と中枢神経予後が相関すると報告されており¹³⁾、急性増悪期に高アンモニア血症、特にアンモニア値が $500 \mu\text{g/dL}$

以上の場合、急性血液浄化療法を併用することは、中枢神経合併症の予防に必須であると考えられた。

文献

- 1) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellots ED : Neurolological outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 310 : 1500-1505, 1984
- 2) Leonard JV, Morris AA : Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 7 : 27-35, 2002
- 3) Ishikawa F, Nakamuta M, Kato M, Iwamoto H, Enjoji M, Miyata Y, Inoguchi T, Sakai H, Nawata H : Reversibility of serum NH_3 level in a case of sudden onset and rapidly progressive case of type 2 citrullinemia. *Inter Med* 39 : 925-929, 2000
- 4) 吉村直子, 唐仁原全, 提嶋淳一郎, 川瀬友則, 石井保夫, 矢嶋 淳, 頓所 展, 津田信次, 内海 謙, 中島一郎, 瀧之上昌平, 寺岡 慧 : 血液浄化を行った生体部分肝移植を施行した成人型シトルリン血症の1例. *透析会誌* 34(Suppl 1) : 817, 2001
- 5) Inui Y, Kuwajima M, Kawata S, Fukuda K, Maeda Y, Igura T, Kono N, Tarui S, Matsuzawa Y : Impaired ketogenesis in patients with adult-type citrullinemia. *Gastroenterology* 107 : 1154-1161, 1994
- 6) Lo SH, Wong KS, Mo KL : Treatment by haemodialysis in a case of adult-onset (type II) citrullinaemia in a Chinese patient with pulmonary tuberculosis. *NDT* 18 : 2182-2184, 2003
- 7) 大田信彦, 齊藤隆和, 林 淑子, 堺 信嘉, 齊藤英和, 広井正彦 : 妊娠を契機に2回発症した高シトルリン血症の1症例. *日産婦誌* 48 : 351-354, 1996
- 8) 石井亜紀子, 大越教夫, 岡 裕爾, 伴 慎一, 高橋 敦 : ACTH 単独欠損症を伴い急激に意識障害を呈した成人型高シトルリン血症の1例. *臨床神経* 32 : 853-858, 1992
- 9) 五十嵐元彦, 川名 信, 岩崎 寛, 並木昭義 : 成人型シトルリン血症患者の麻酔経験. *麻酔* 44 : 96-99, 1995
- 10) 北井浩一郎, 山下善正, 井内英人, 木村吉男, 市川幹郎, 近藤俊文 : 持続的腹膜還流によって良好な経過をとった成人型シトルリン血症の1例. *日消誌* 86 : 2469-2473, 1989
- 11) Oshiro S, Kochinda T, Tana T, Yamazato M, Kobayashi K, Komine Y, Muratani H, Saheki T, Iseki K, Takishita S : A patient with adult-onset type II citrullinemia on long-term hemodialysis : reversal of clinical symptoms and brain MRI findings. *Am J Kidney Dis* 39 : 189-192, 2002
- 12) 小野田教高, 栗原 怜, 大和田一博, 櫻井祐成, 須賀優, 大藺英一, 米島秀夫, 加藤尚彦 : 意識障害に対して血漿交換が奏功したII型シトルリン血症合併透析患者の一例. *透析会誌* 34(Suppl 1) : 862, 2001
- 13) 小川浩平, 高嶋修太郎, 平出 聡, 二村明広, 上野 均, 井上 博 : 腹膜透析の経過中に肝性脳症を呈した成人発症II型シトルリン血症の1例. *臨床神経* 38 : 826-830, 1998
- 14) Summer M : Proceedings of Consensus Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 138 : S30-S39, 2001