急速に進行し、不幸な転帰をたどった70歳発症のornithine transcarbamylase (OTC) 欠損症の1例

水山 勇人 島内 諒 竹内 広幸

福岡記念病院麻酔科・集中治療科 (〒814-8525 福岡県福岡市早良区西新1-1-35)

Key words: ①ornithine transcarbamylase(OTC) deficiency ②adult, ③hyperammonemia

はじめに

成人集中治療室で尿素サイクル異常症を経験する事は稀であり、さらに高齢発症例を経験する事は極めて稀である。尿素サイクル異常症の発症頻度は8千~4万4千人に1人で、そのうちornithine transcarbamylase (OTC) 欠損症は8万人に1人と報告されており¹⁾、ほとんどが新生児期や幼児期に発症する。今回我々は、急速に進行し不幸な転帰をたどった70歳発症のOTC欠損症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳、男性、身長160 cm、体重69 kg。

現病歴：最近仕事が忙しく、睡眠不足であった。

某年11月、嘔吐とめまいを主訴に近医を受診し、内服薬を処方され帰宅したが、症状の改善がなく、歩行障害を認めたため当院に救急搬送された。来院時GCS 13 (E3V5M5) で、頭部CTでは陈旧性脳梗塞を認めるのみだったが経過観察目的に入院となった。第2病日に痙攣重積発作を認め、ジアゼパム静注するも数分間隔で再発した。気管挿管しCT施行後にICU入室となった。

ICU入室時GCS 3で呼吸、循環に大きな異常を認めなかった。

血液検査ではWBC 23,780/ μ L, RBC 514万/ μ L, Na 156 mmol/Lと高値で、肝胆道系酵素の上昇はな

く、 $\text{NH}_3 > 500 \mu\text{g/dL}$ と高値だった。髄液検査では特記すべき異常を認めなかった。頭部CTで脳溝の狭小化、皮髄境界の不明瞭化を認めた。

ICU入室後経過：痙攣に対しミダゾラムの持続静注を行った。投与後も痙攣を認め、CTで低酸素脳症が疑われたため、ロクロニウム、フェンタニルを追加し低体温療法を開始した。髄膜炎の可能性も否定できず、セフトリアキソン、アシクロビル、ステロイドの投与を行った。血液検査で $\text{NH}_3 > 500 \mu\text{g/dL}$ と高値だったが、痙攣重積によるものと考えた。

第3病日にはK 7.1 mmol/Lに急激に上昇し、グルコース・インスリン療法後、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) ($\text{Q}_\text{D} = 300 \text{ mL/hr}$, $\text{Q}_\text{F} = 600 \text{ mL/hr}$) を開始した。

第5病日に低体温療法後のCTで著明な脳浮腫を認めた。鎮静薬、筋弛緩薬終了後もGCS 3であった。肝胆道系酵素の著明な上昇はないが $\text{NH}_3 > 1,000 \mu\text{g/dL}$ で尿素サイクル異常症が疑われ、血中アミノ酸分画検査を提出し、肝性脳症改善アミノ酸注射液、アルギニン、ラクツロースの投与を開始し、CHDFを継続した。

第6病日には、脳波は平坦で、外部委託検査では $\text{NH}_3 2,549 \mu\text{g/dL}$ だった。連日 $\text{NH}_3 > 1,000 \mu\text{g/dL}$ で、第12病日に血中グルタミン2,535 nmol/mL (基準値：488.2~733.1 nmol/mL)、グルタミン酸73.4 nmol/mL (10.8~44.4 nmol/mL)、シトルリン15.0 nmol/mL (20.4~44.8 nmol/mL) でOTC欠損症が疑われた。第18病日に外部委託検査で $\text{NH}_3 3,240 \mu\text{g/dL}$ であった。第19病日に遺伝子検査を提出したが同日

この論文は今号のハイライトで取り上げています。
松永 綾子。成人発症の高アンモニア血症をきたす先天代謝異常症。日集中医誌 2022;29:105-6.

A 70-year-old male who developed ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency that progressed rapidly and caused death: a case report

Hayato Mizuyama, Ryo Shimauchi, Hiroyuki Takeuchi

Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Fukuoka Kinen Hospital (1-1-35 Nishijin, Sawara-ku, Fukuoka, Fukuoka 814-8525, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2022;29:147-8.

死亡した。その50日後、OTC遺伝子の*R40H*変異と診断された。

考 察

OTC欠損症は、尿素サイクルの酵素の1つであるOTCがさまざまな程度で欠損していることに起因するX染色体関連の遺伝性疾患である。X染色体連鎖遺伝性疾患は一般的に男性で重症化しやすい。OTC欠損症の男性遅発例の死亡率は30%程で²⁾、生来健康だった人が急激に発症し状態悪化することが多く^{3),4)}、早期の診断および治療介入がしばしば困難である。

OTC欠損症の高NH₃血症は、異化の亢進、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じ、非特異的な神経学的異常所見を呈す。

血中NH₃高値、アニオンギャップおよび血糖正常で尿素サイクル異常症が疑われ、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析もしくは酵素活性測定、遺伝子検査によってOTC欠損症と診断される。CTで脳浮腫を認めるが特異的な所見ではない⁴⁾。また、急性の高NH₃血症はアストロサイトのK干渉機構を阻害し、高K血症を引き起こす事がある⁵⁾。

治療の目標は血中NH₃を低下させる事である。グルコースと脂質で適切なカロリー投与を行い、過剰な窒素を除去するためにフェニル酪酸Naと安息香酸Naの投与を行う。タンパク合成を再開させるため、必須アミノ酸であるアルギニン投与を行う。これらの方法でもNH₃が低下しなければ、速やかに血液透析を開始すべきである。Kidoらは尿素サイクル異常症の患者で180 μmol/L以上で透析をしなかった患者の多くは死亡もしくは精神遅滞となったと報告しており、NH₃ 180 μmol/L以上で血液透析をすべきだと強調している⁶⁾。本症例の血液浄化量は10 mL/kg/hr程だったが、小児のOTC欠損症にCHDFを行い有効だった報告では血液浄化量を>35 mL/kg/hrにしている⁷⁾。また干野らは成人のOTC欠損症に対し血液浄化量150 mL/kg/hrのhigh-flow CHDFが有効だったと報告している⁸⁾。

本症例のポイントは、70歳で発症した遅発性OTC欠損症である点である。OTC欠損症の18歳以上での発症は10%にも満たず⁶⁾、非常に稀である。そのため本症例は、高NH₃血症から遅発性OTC欠損症を診断するのに難渋した。本症例は報告されているものの中では世界最高齢での発症であると思われる⁹⁾。

OTC欠損症は酵素活性が5%未満になると発症リスクが上昇するとされている。これはOTC欠損症の新生児発症型の酵素活性が0~4%である事に由来する¹⁰⁾。*R40H*変異は一般的に酵素活性が6%ほどあると言われており¹⁰⁾、異化が亢進するような大きなストレスで発症すると考えられる。また、6%ほどあった酵素活性も加齢や肝臓病で徐々に低下する。今回の発症要因として、加齢による酵素活性低下に加え、多忙や寝不足によるストレスで異化が亢進し、発症した可能性が

考えられた。

結 論

70歳で発症し不幸な転帰をたどった遅発性OTC欠損症の1例を経験した。重症のOTC欠損症で良好な結果を得るには早期の診断、治療介入が鍵となる。本症例では診断、治療介入に難渋し、著明な高NH₃血症によって不可逆的な神経障害を来とし、救命できなかった。OTC欠損症は新生児期や幼児期だけでなく、あらゆる年齢で発症しうる。年齢に関係なく高NH₃血症では尿素サイクル異常症も鑑別に挙げることが、適切に治療を行ううえで重要である。

謝 辞

本症例の診断にあたり、熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 中村公俊教授、松本志郎先生のご協力をいただき、感謝申し上げます。

本稿の要旨は日本集中治療医学会第4回九州支部学術集会(2020年、大分)にて発表した。

本症例の報告については、家族から書面で同意を得た。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 難病情報センター：尿素サイクル異常症。[cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4732>
- 2) Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 1998;21 Suppl 1:151-9.
- 3) Yoshino M, Nishiyori J, Yamashita F, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. Enzyme 1990;43:160-8.
- 4) 三谷英範, 望月俊明, 大谷典生, 他. 19歳で発症したornithine transcarbamylase (OTC) 欠損症により急性脳浮腫を来した1例. 日救急医会誌 2014;25:833-8.
- 5) Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F, et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. Nat Med 2013;19:1643-8.
- 6) Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 2012;35:777-85.
- 7) Lai YC, Huang HP, Tsai IJ, et al. High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children. Blood Purif 2007;25:303-8.
- 8) 干野晃嗣, 西迫 良, 立石浩二. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症による高アンモニア血症に対し高流量持続血液濾過透析が有効であった1例. 日集中医誌 2013;20:25-8.
- 9) Marquetand J, Freisinger P, Lindig T, et al. Ammonia and coma - a case report of late onset hemizygous ornithine carbamyltransferase deficiency in 68-year-old female. BMC Neurol 2020;20:118.
- 10) McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, et al. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. Am J Med Genet 2000;93:313-9.

受付日2021年5月26日

採択日2021年8月2日