臨床 高オルニチン血症，高アンモニア血症および

ホモシトルリン尿症を呈する 1 例

札幌医科大学第一内科

遠藤 高夫◇ 斉藤 昭光 坂本 真一 谷内 昭

札幌医科大学小児科

大柳 和彦 十川 英明 柄崎 英明

札幌医科大学第二内科 田村 武雄

札幌医科大学 和田 武雄

赤平市立総合病院 渡辺 邦彦

A CASE WITH HYPERORNITHINEMIA, HYPERAMMONEMIA AND HOMOCITRULLINURIA

Takao ENDO, MD, Akimitsu SAITO, MD, Shin-ichi SAKAMOTO, MD and Akira YACHI, MD

Department of Internal Medicine (Section I), Sapporo Medical College

Kazuhiko OYANAGI, MD, Hideaki SOGAWA, MD and Hideaki TSUKAZAKI, MD

Department of Pediatrics, Sapporo Medical College

Takeo TAMURA, MD

Department of Internal Medicine (Section II), Sapporo Medical College

Takeo WADA, MD

Sapporo Medical College

Kunihiko WATANABE, MD

Akahira City hospital, Akahira

概要 わが国初例と思われる高オルニチン血症，高アンモニア血症およびホモシトルリン尿症を呈する1例(41才，男)を経験した。Shih et alの初例以来の報告8症例と比較し，本症の病態，治療および早期診断等について考察した。本例は遺伝素因は不明。小学時より知能低く，40才時意識障害と高アンモニア血症を呈したことが契機となり発見された。オルニチン経口負荷時血中アンモニアの低下が目された。リジン経口負荷では著変なく，尿素サイクルの諸酵素活性にも異常がみられなかった。以上の所見より，本例は従来の高アンモニア血症のⅠ型やⅡ型とは異なることが確認された。同様の既報例との比較では，諸検査成績や電顕所見の上で多少の相違点もあり，病因病態解析上の課題が残されている。しかし文献的には本例と同様にオルニチン負荷後血中アンモニア低下をきたす例もあり，病因としてミトコンドリア膜におけるオルニチンの移送障害が推測されている。この考え方にに基づき実施したオルニチン負荷療法では，長期間血中アンモニアの低下が持続し，意識障害もみられず，この面での有効性が示された。本例のように，軽症例では成人になって発見される場合もあるので，早期発見法の開発が望まれるが，オルニチン誘導体3-aminopiperid-2-oneの尿中における定性的検出が他の高オルニチン血症と同様に本症の発見にも役立つ可能性が指摘されている。

緒 言

高オルニチン血症，高アンモニア血症およびホモシトルリン尿症を呈するアミノ酸代謝異常症は，1969年Shih et al¹⁾によつてはじめて報告されたが，現在までに数例を数えるに過ぎず²⁾³⁾，その成因についてもまだ定説がない。わが国においては，このような症例はまだ報告が見当たらない。

今回著者らは長期間の意識水準の低下と，高アンモニア血症が契機となつて発見された 1 例を経験した。過去の報告例と対比検討しながら，本例の病因の解析や治療の可能性についても考察を加えて報告する。

症 例

患者： 41才，男，土建作業員。

主訴： 長期間の意識障害，高アンモニア血症および高オルニチン血症の精査。

家族歴： 父は胃癌で66才時死亡。同胞は8人で，第二子，第三子（共に男）は，それぞれ3才時に死亡したが原因は不明。妹の子に発語遅延児がいるが詳細は不明。他は健康。

既往歴および生活歴： 小学校入学以来学業成績はクラスの最下位で，中学時代途中で通学をやめた。27才の時工事中頭部打撲による硬膜外血腫をきたし，血腫摘出術後，後遺症等はみられなかったが，約10年間にわたりジフェニルヒダントインを内服し，3年前に中止している。

現病歴： 昭和53年8月15日，後頭部痛と前胸部の苦悶感を伴った意識障害のため某病院に入院したが，意識水準の低下は約1ヵ月間続いた。この間同院にて高アンモニア血症があることが分かり，低蛋白食やラクチュロース投与による改善もみられないため，血漿のアミノ酸分析を行なつた。その結果血漿中のオルニチンが高いことが分かり，精査のため昭和53年10月5日当科へ転入院した。

入院時現症： 身長152cm，体重45kgで体格は小。意識は清明。皮膚に黄疸なく，脈拍60/分，整，緊張良好，血圧106/66mmHg。胸部は聴打診上異常なし。腹部は右肋骨弓下に肝を1横指触知し，やや弾性硬。脾は触れない。浮腫や腹水貯留はない。神経学的には，入院当日に一過性のはばたき振戦

を認めた以外は著変をみない。

入院時主要検査成績： 胸部X線写真，心電図は著変なし，入院時の主な検査成績を表1に示すが，血中アンモニアが361 μ g/dl（イオン交換樹脂法）と異常高値を示す以外には著変はない。腎機能，甲状腺機能，脳脊髄液検査では異常はみられなかった。IQはWAIS知能検査で53と低下していた。

血清アミノ酸分析： 日本電子6-AH型アミノ酸自動分析装置で測定し，結果を表2に示した。対照に比べ，オルニチンが644.6 nmol/mlと著しく高いことが再確認された。

脳波所見： 徐波傾向を示すが，両側前側頭部には鋭波および1ないし2秒間の3c/sの群波が時にみられた（図1）。

頭部のcomputed tomography： 図2に示すように，大脳および小脳の萎縮がみられる。

眼底所見： 両眼共にDrusen様白点が散見さ

表 1. 入院時主要検査成績

Hematological examination	Biochemical examination
RBC 449 $\times 10^4$	Total bil. 0.3 mg/dl
Hb 15.1 g/dl	Direct bil. 0.1
Ht 45.0 %	Indirect bil. 0.2
Reticulo. 1 %	GOT 22 KU
WBC 5,300	GPT 23 KU
St. 1 %	LDH 107 U
Seg. 57	Alp 114 IU
L 38	γ GTP 31 mU/ml
M 2	LAP 21 U
E 2	ChE 0.77 Δ PH
Thrombocytes 33.5 $\times 10^4$	TTT 1 U
Thrombotest 68 %	ZTT 4.3 U
Prothrombin activity 82 %	NH ₃ 367 μ g/dl
PTT 28.9 sec.	BUN 11 mg/dl
Fibrinogen 215 mg/dl	Creatinine 1.1 mg/dl
FDP 0 μ g/ml	Total cholesterol 142 mg/dl
ESR 60 min. 3 mm	TG 43 mg/dl
120 min. 5 mm	β -lipo. 277 mg/dl
	PL 155 mg/dl
	FFA 0.17 mEq/L
Urinalysis	ICG-R ₁₅ 3.5 %
Protein (-)	PSP 15min. 25 %, 30min. 40 %, 60min. 68 %, 120min. 84 %
Sugar (-)	Thyroid function
Urob. (+)	Triosorb. 26.3 %
Bilirubin (-)	T ₄ 6.1 μ g/dl
Serum electrolytes	Serological examination
Na 143 mEq/L	CRP (-)
K 4.0	RA (-)
Cl 110	Wa-R (-)
Ca 8.7 mg/dl	ANF (-)
P 4.1	HBS-Ag (-)
Serum protein	HBS-Ab (-)
T P 6.7 g/dl	CSF Initial pressure 160 mmH ₂ O
Alb 71.0 %	Terminal pressure 140 mmH ₂ O
α_1 gl 2.6	Protein 27 mg/dl
α_2 gl 8.6	Glucose 64 mg/dl
β gl 10.1	Cl 123 mEq/L
γ gl 7.7	Cells 3/3

表2. 血清アミノ酸の分析成績

	Value (Normal) nmol/ml		Value (Normal) nmol/ml
Alanine	280.7 (255-591)	Hydroxyproline	10.6 (Tr)
β-Alanine	ND (ND)	Isoleucine	59.6 (64-112)
α-Aminoadipic acid	ND (ND)	Leucine	103.9 (126-184)
α-Aminobutyric acid	17.2 (17-25)	Lysine	73.8 (153-263)
γ-Aminobutyric acid	ND (ND)	1-Methylhistidine	1.5 (<4)
β-Amino-iso-butyric acid	ND (ND)	3-Methylhistidine	2.8 (<3)
Anserine	ND (ND)	Methionine	27.9 (31-39)
Arginine	55.1 (83-130)	Monoethanolamine	10.4 (Tr-11)
Asparagine	60.2 (44-65)	Norleucine	ND (ND)
Aspartic acid	4.8 (Tr-3)	Ornithine	644.6 (50-82)
Carnocine	ND (ND)	Phenylalanine	54.4 (55-71)
Citrulline	49.1 (26-42)	Phosphoethanolamine	ND (ND)
Cystathionine	ND (ND)	Proline	245.5 (146-267)
Cystine	29.2 (42-59)	Sarcosine	ND (ND)
Glutamic acid	66.2 (21-33)	Serine	114.3 (80-142)
Glutamine	985.0 (491-750)	Taurine	90.7 (45-61)
Glycine	236.2 (202-307)	Threonine	77.0 (119-171)
Histidine	98.3 (79-114)	Tryptophan	62.0 (55-85)
Homocystine	ND (ND)	Tyrosine	73.3 (61-84)
Hydroxylysine	ND (ND)	Valine	202.0 (207-274)

ND: not detected.
Tr: trace.

図1. 脳波所見

れる以外は著変はなかつた。

肝の腹腔鏡ならびに病理組織検査: 肝表面は平滑であるがやや白調で, 組織学的には, 炎症反応に乏しく, 一部のGlisson鞘や軽度の線維増生部に少数の単核球浸潤を認めるにすぎない (図3)。

図2. 頭部computed tomography所見

図3. 生検肝組織, Hematoxylin-eosin染色, ×175

図4. 生検肝の電子顕微鏡所見

- A. 発達した滑面小胞体と比較的小型のミトコンドリアが目立つ。
 B. Aと同様だが、滑面小胞体は肝細胞質の中央部に、ミトコンドリアは細胞質
 辺縁に局在している。酢酸ウラニル、鉛二重染色、 $\times 6,500$ 。

また小葉内には細胞質の明るい肝細胞が目立つ。電顕的には、肝細胞の滑面小胞体が著しく発達し、ミトコンドリアは比較的小型であるが著しい形態異常は観察されない(図4A)。光見所見上の細胞質の明るい細胞に一致して、発達した滑面小胞体に押されたように、ミトコンドリアが細胞の辺縁に

局在する所見が認められた(図4B)。

^{99m}Tc スズコロイドによる肝シンチグラフィおよび ^{99m}Tc HIDAによる胆道シンチグラフィ：特に異常は認められなかった。

オルニチン経口負荷試験：L-オルニチン塩酸100mg/kgを経口投与して血清中および尿中のア

図5. オルニチン経口負荷による血清オルニチンおよび血中アンモニアの変動

表3. オルニチン経口負荷前後における尿中アミノ酸の変動 ($\mu\text{mol/g creatinine}$)

	Before	6 hours after	24 hours after
Alanine	525	665	666
α -Aminoadipic acid	50	NT	60
Arginine	NT	8	NT
Asparagine	70	77	84
Aspartic acid	57	NT	55
Citrulline	24	99	27
Cystine	53	136	66
Glutamic acid	48	67	62
Glutamine	1,036	1,046	NT
Glycine	927	826	1,007
Histidine	617	923	352
Homocitrulline	784	744	925
Isoleucine	15	59	17
Leucine	23	42	23
Lysine	61	234	32
Ornithine	118	975	105
Phenylalanine	25	37	45
Serine	439	509	499
Taurine	604	1,108	844
Threonine	154	198	195
Tyrosine	123	102	130
Valine	42	NT	48

NT: not tested.

ミノ酸の変動と血中アンモニアの変動を検討すべく, 負荷前, 後1, 2, 4および6時間目に採血し, アミノ酸分析とアンモニアの測定を行なった²⁾. また尿は負荷前, 負荷直後から6時間目(6時間尿)まで, さらに6時間目から24時間目(24時間尿と仮称)までそれぞれ蓄尿し, 分析に供した. 対照には大柳, 十川らの既報⁴⁾の例を用いた.

血清オルニチンは図5に示すように, 負荷前す

に異常高値を示すが, 負荷後著しく上昇し, 6時間後でも前値に復さなかった. 一方, アンモニアは, 前値が $190\mu\text{g/dl}$ と高いが, 2時間目 $133\mu\text{g/dl}$, 4時間目には $115\mu\text{g/dl}$ と次第に低下し注目された. その後第2回目の負荷試験を施行したが同様の変動が確認された.

尿のアミノ酸分析では, 表3および図6に示すように, 負荷前既にオルニチンは $118\mu\text{mol/g creatinine}$ と異常高値を示すと共に, ホモシトルリン排泄の異常増加が特徴的であった.

尿中オルニチンは6時間尿で $975\mu\text{mol/g creatinine}$ と著しく増加し, 24時間尿ではほぼ前値に復した. ホモシトルリンは負荷前 $784\mu\text{mol/g creatinine}$ と極めて高いが, 負荷後6時間尿では $744\mu\text{mol/g creatinine}$, 24時間尿では $925\mu\text{mol/g creatinine}$ とさらに排泄が増加した.

リジン経口負荷試験: L-リジン塩酸 150mg/kg の経口負荷前後の血清中, および尿中の主なアミノ酸の変動と血中アンモニアの変動を検査した.

血清リジンは, 前値が図7のように 60nmol/ml と対照⁵⁾に比較してやや低い, 負荷後の変動パターンは対照⁵⁾とほぼ同様であった. また血清オルニチンは負荷前後で軽度の増加をみるのみであ

図6. オルニチン経口負荷による尿中オルニチンおよび尿中ホモシトルリンの変動

図7. リジン経口負荷による血清オルニチンおよび血中アンモニアの変動

表4. リジン経口負荷前後における尿中アミノ酸の変動 (μmol/g creatinine)

	The present case		Controls (n=15)	
	Before	After	Before#	After#
Arginine	8	29	12 - 86	13 - 83
Cystine	48	57	65 - 266	73 - 247
Homocitrulline	806	864	30* 31*	22* 58*
Lysine	92	953	253-2,319	184-3,219
Ornithine	71	307	17 - 138	19 - 117

normal range. * two controls.

つた。さらに血中アンモニアは前値105μg/dlに比べ負荷後2時間で182μg/dlと上昇したが、4時間後には118μg/dlとほぼ前値に復した。

尿中の主なアミノ酸のリジン負荷前および負荷後6時間までの排泄を表4に示すが、負荷後はリジンのみならずオルニチンも増加を示した。尿中ホモシトルリンは、前値と同程度の異常高値が持続し、リジン負荷による影響はほとんど認められなかった。

肝組織中の尿素サイクルに関する諸酵素活性の測定：開腹生検肝組織の一部について、尿素サイクルに関する5種の酵素活性を測定した。すなわちcarbamyl phosphate synthetase I (CPS I) はNuzum and Snodgrass法⁶⁾、ornithine transcarbamylase (OTC) はShimke法⁷⁾、argininosuccinate synthetase (ASS) はKatoh et alの方法⁸⁾、argininosuccinase (ASase) はNuzum and Snodgrass法⁶⁾、arginase (ARG) はShimke法⁷⁾を用いて定量したが、これらは表5に示すように対照⁹⁾に比べて異常は認められなかった。

治療に伴う血中アンモニアの変動：血中アンモニアの測定は入院中は毎週2回、昼食をとらずに午後1時に実施、退院後当初は週1回、次いで2～4週に1回昼食抜きで午後1時に行なった。

図8に示すように、入院後蛋白摂取量を100g/日から80g/日に減量したが、血中アンモニアの低下傾向を示すが、充分とはいえず、前述のようにオルニチン経口負荷試験で血中アンモニア低下現象を認めその治療応用への可能性を検討した。す

表5. 肝組織中における尿素サイクル諸酵素の活性

Enzymes	Activities (μmol/mg protein/h)			
	The present case	Mean	Controls* (n)	Range
Carbamyl phosphate synthetase I (CPS I)	1.120	0.886	(5)	0.499 - 1.782
Ornithine transcarbamylase (OTC)	51.9	40.1	(5)	20.0 - 61.2
Argininosuccinate synthetase (ASS)	1.20	2.18	(3)	1.07 - 3.27
Argininosuccinase (ASase)	0.51	0.75	(4)	0.51 - 1.19
Arginase (ARG)	164.6	113.7	(5)	83.0 - 133.0

Methods: CPS I and ASase...Nuzum and Snodgrass⁶⁾.
OTC and ARG.....Shimke⁷⁾.
ASS.....Katoh et al.⁸⁾.
Controls*: Sogawa et al.⁹⁾.

図8. 治療に伴う血中アンモニアの変動

なわち, 第106病日よりL-オルニチン塩酸塩を5g/日 (オルニチンとして3.9g/日) を毎日分3投与したところ, 血中アンモニアは著しく低下し, 53 μ g/dlを示した。しかし第142病日よりオルニチン投与を一時中止したところ, 血中アンモニアは急激に上昇し, 345 μ g/dlとなつたため, 第154病日より同薬を再投与し, 血中アンモニアの改善をみている。第185病日から市販のornithine-aspartateを投与しているが, 血中アンモニアは正常上界程度に安定している。第200病日退院し, 現在は軽ないし中労作業に従事している。

考 案

以上のような高オルニチン血症, 高アンモニア血症およびホモシトルリン尿症を呈するアミノ酸代謝異常症の1例を経験したが, 次の3点に集約して考察を加える。

1) 本例の病態および病因について

Shih et al¹⁾が高オルニチン血症, 高アンモニア血症およびホモシトルリン尿症を合併した1例を報告して以来, 同様の症例を明確に記載した報告

は少なく, 著者らが調査した限りでは8例であり¹⁾²⁾³⁾, その概要を表6に示した。Shih et al.¹⁾の例について, その病態を従来の高アンモニア血症と比較すると血中OTCが正常であり, いわゆる高アンモニア血症II型のOTC欠損症とは異なり, また高アンモニア血症I型のCPS欠損症においては, 血中オルニチンがornithine- α -ketoacid transaminase (OKT) による代謝を受けるため血中に増量しない点で異なることから, これを全く新しい型の高アンモニア血症であろうと考えた。さらに, この例におけるホモシトルリン尿症の原因について, オルニチンはリジンより-CH₂が1個少ないだけで構造上類似性が高いことから, OTCはリジンにも作用してホモシトルリンを合成する可能性があり, 尿中にも出現すると想定している。

本例においても, 肝組織中のOTCをはじめCPS, ASS, ASase, ARG等の尿素サイクルに関連した諸酵素は異常がみられない点で, いわゆる高アンモニア血症のI型とは異なると考えられる。また, オルニチン負荷後の血中オルニチンの変動

表 6. 報告例の概要

Authors	Age	Sex	Ornithine in serum (nmol/ml)	NH ₃ in blood (μ g/dl)	Homocitrulline in urine (μ mol/g creatinine)	NH ₃ after ornithine loading	Clinical features	
Shih et al. ¹⁾	(1969)	16.5m	M	915	150	58*	No change	Mental retardation Myoclonic seizures
Fell et al. ²⁾	(1974)	21y	F	630	200	130	Decrease	Mental retardation Motor impairment
Gattfield et al. ³⁾	(1975)	9y	M	550	270	270		Mental retardation Seizure
		5y	M	330	252	732	Decrease	Mental retardation Ataxia
		17y	F	380		214		Normal
		31y	M	519	119	273		Mental retardation Seizure
		22y	F	430	111	1,190		Normal
		19y	M	483	80	492		Normal
		41y	M	644.6	361	784	Decrease	Mental retardation Unconsciousness

* mg/day

パターンや、ホモシトルリン尿症の存在、低蛋白食で血中アンモニアが低下傾向を示したことなどは極めてShih et alの報告例¹⁾と類似している。しかし彼らの例では、オルニチン負荷後血中アンモニアの低下を認めていない点で、われわれの症例と異なる。これに対し、Fell et alの報告例²⁾では、オルニチン経口負荷により血中アンモニア値の低下を認め、本例に一層類似している。

発症経過や症状の程度を比較すると、本例では幼少時において症状が明確でなく、知能は低いが日常生活には大きな支障をきたしていないし、意識障害や振戦などの神経症状についても、成人になつてから初めて出現しており、これらの報告例の間には症状発現の時期や程度に差がみられる。

Gattfield et al³⁾も高オルニチン血症、高アンモニア血症およびホモシトルリン尿症を呈する1家系6症例を報告し、常染色体性劣性遺伝形式の発症を示すと考えているが、そのうち尿素サイクルに関係した酵素を測定した1例では、肝組織中のCPS Iが低下しており、本例とは多少異なっている。

またShih et al¹⁾やFell et al²⁾の例では、リジン経口負荷により尿中へのホモシトルリンの排泄が増加するのに対し、本例ではごく軽度の増加をみるのみで、これが有意の変動とは判定し得なかつた。

形態学的にも、Gattfield et al³⁾の例では、長いミトコンドリア内に結晶様構造やcristaの長さの異常や肥大、tubule等が観察されたり、ミトコンドリア基質中にbulge様構造物が認められたが、本例ではミトコンドリアの軽度の小型化や細胞辺縁への偏在、滑面小胞体の発達等の所見を示すのみである。

以上のように、高オルニチン血症、高アンモニア血症、ホモシトルリン尿症という共通所見を有する諸症例の間には症状の発現程度や各種負荷試験に対する反応態度、尿素サイクルに関係した酵素活性値の上で多少の相違点が認められる。このような差は、各症例が有する遺伝素因の質的差に基づくのか、あるいは単にその程度の差による現象であるかは不明であり、今後の検討を要しよう。

生化学的立場から病因について考察すると、Fell et al²⁾の仮説は興味深く、また治療法の解明の上でも注目される。すなわち、彼らの症例は本例と最も共通点が多いが、オルニチン経口負荷で血中アンモニアが低下することや、オルニチンがシトルリンになる反応がミトコンドリア内で行なわれることを考えると、ミトコンドリア膜のオルニチン通過に障害が起これば、ミトコンドリア内で尿素サイクルの重要な基質の一つであるオルニチン量が減少し、その結果アンモニア処理機構に障害をきたし、高アンモニア血症が惹起されると

している。これに加えて、オルニチンをグルタミン酸へと代謝するOKTもミトコンドリア内に存在するため、この反応も低下することになり、その結果代謝されないオルニチンが血中に増量すると想定している。

さらにオルニチン負荷による血中アンモニアの低下現象の機序については、ミトコンドリア外のオルニチン濃度を上げると濃度勾配によつてミトコンドリア内にオルニチンが入り、尿素サイクルの回転が円滑になり、アンモニアは処理されて低下すると考察している。

以上の説は本例においても、生化学レベルでの成因を理解する上で極めて好都合な考え方といえよう。Gamble et al¹⁰⁾はラット肝についてではあるが、尿素合成の律速段階はオルニチンのミトコンドリア内へのunidirectional transportにあると述べており、Fell et al²⁾の考え方を支持するものである。この点本例においては、ミトコンドリア分画中のオルニチンの定量やOKT活性の測定を行ない、さらに吟味すべき課題が残されている。

2) 本例の治療の可能性について

文献的には低蛋白食が用いられており、著者らも1日の蛋白質摂取を常食の100gから80g以下まで減量した。この量の決定にあたっては、本例は軽症と思われること、また肉体労働者であることを配慮し設定した。しかし図8に示したように、血中アンモニアは低下傾向がみられたが必ずしも満足すべき成績とは言い難い。そこでFell et al²⁾の考え方に基づいて、オルニチン経口負荷によるアンモニア低下現象を治療に応用し、好成績を得た。同治療の一時中断による急激な血中アンモニアの上昇、さらにはオルニチン再投与による血中アンモニアの再低下を認めたことは、少なくとも血中アンモニア値の改善という点に関しては、本治療法の有効性を示す所見と言えよう。Fell et al²⁾の例では、本法によりさらに精神神経学的所見の改善もみられているが、本例では少なくとも本療法開始後は、今回発見の糸口となつた意識障害もみられず、他の症例のような痙攣なども認められない。

3) 本症の早期発見法について

前述のように各症例間には種々の相違点も見出されるゆえ、本症の概念は確立した段階にあるとは言いがたいが、類似症例中にはFell et al²⁾やわれわれの例のように、治療の可能性を有する例が含まれている。このような例では早期発見、早期治療を行なうことにより、症状の進展を阻止し得る可能性が高い。Shih et al¹⁾やFell et al²⁾が報告した重症例では、出生後早期に症状が明確に発現しているのに対し、本例は症状が軽く、気付かれずに経過し、その発見は41才においてである。このような軽症例でも新生児期や幼少期にスクリーニング検査ができれば、今回のような処置は早期に行なうことができるはずである。Fell and Pollitt¹¹⁾はこの点について、高オルニチン血症患者の尿中にはその誘導体である3-aminopiperid-2-oneが増量し、この現象は本症でも認められること、さらにこの化合物はninhydrin/collidine/acetic acid試薬(1g ninhydrin, 700ml ethanol, 29ml 2, 4, 6-collidineおよび210ml acetic acid)で灰白色に呈色し、ゆつくりと紫色に変化することで定性が可能なことを報告している。今後スクリーニング法として、本法が改善され使用されることを期待したい。

結 語

わが国では第1例と思われる高オルニチン血症、高アンモニア血症、ホモシトルリン尿症を合併する1例を報告し、その病態および病因、治療の可能性、早期発見法の開発等について考察を加えた。なお本症例の概略は第131回内科学会北海道地方会において発表した。その後の二、三の検索成績を加えてここに報告した。

文 献

- 1) Shih VE et al: Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria. *Amer J Dis Child* 117: 83, 1969.
- 2) Fell V, et al: Ornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria. *Amer J Dis Child* 127: 752, 1974.
- 3) Gattfield PD et al: Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria associated with decreased carbamyl phosphatase I

- activity. *Pediat Res* 9: 488, 1975.
- 4) 大柳和彦, 他: 高オルニチン血症の1例. *臨小医* 25: 257, 1977.
 - 5) Oyanagi K et al: Clinical and biochemical studies on periodic hyperammonemia with hyperlysinemia and homocitrullinuria. *Tohoku J exp Med* 120: 105, 1976.
 - 6) Nuzum CT and Snodgrass PJ: Multiple assays for five urea-cycle enzymes in human liver homogenates. Grsolia S. Baguena R, & Mayer F, ed. *The Urea Cycle*, John Wiley & Sons, New York, 1976, p325.
 - 7) Shimke RT: Adaptive characteristics of urea cycle enzymes in the rat. *J Biol Chem* 237: 459, 1962.
 - 8) Katoh H et al: New radioisotopic assays of argininosuccinate synthetase and argininosuccinase. *J Biochem* 79: 945, 1976.
 - 9) Sogawa H et al: Periodic hyperammonemia, hyperlysinemia, and homocitrullinuria associated with decreased argininosuccinate synthetase and arginase activities. *Pediat Res* 11: 949, 1977.
 - 10) Gamble JG et al: Transport of ornithine and citrulline across mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 248: 610, 1973.
 - 11) Fell V and Pollitt RJ: 3-aminopiperid-2-one, an unusual metabolite in the urine of a patient with hyperammonemia, hyperornithinemia and homocitrullinuria. *Clin Chim Acta* 87: 405, 1978.
-