

出生後の早期診断と迅速な肝移植待機リスト登録により生後4か月で脳死肝移植に至ったオルニチントランスカルバミラーゼ欠損の一例

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 尿素サイクル異常症, OTC欠損症, 高アンモニア血症, 肝移植 キーワード (En): 作成者: 山田, 高史, 佐野, 伸一郎 メールアドレス: 所属: 静岡県立こども病院 |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/0002000354 |

症例報告

出生後の早期診断と迅速な肝移植待機リスト登録により
生後4か月で脳死肝移植に至った
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損の一例

Early Diagnosis and Prompt Waiting List Registration Leading to
Deceased-Donor Liver Transplantation in a 4-Month-Old Patient with
Ornithine Transcarbamylase Deficiency

静岡県立こども病院 糖尿病・代謝内科
山田 高史, 佐野伸一郎

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital
Takashi YAMADA, Shinichiro SANO

〈概要〉

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (ornithine transcarbamylase deficiency: OTCD) は、X 染色体連鎖性遺伝形式により生じる尿素サイクル異常症であり、オルニチントランスカルバミラーゼの先天性欠乏によりアンモニアが体内に蓄積する疾患である。本症では高アンモニア血症により重篤な神経障害きたすため、一部の症例では肝移植が必要となる。症例は母方家系に OTCD 家族歴を有する男児。出生直後より OTCD の精査が進められた。日齢 0 に高アンモニア血症を呈し、生化学的検査、遺伝子検査により OTCD と診断された。両親の既往歴等により生体肝移植が困難であったため、新生児期に脳死肝移植待機リストに登録された。生後 3 か月時の高アンモニア血症を契機に脳死肝移植待機リスト順位が上昇し、生後 4 か月時に脳死肝移植に至った。本症例は、生体肝移植が困難な OTCD 患者において、出生後の早期診断と迅速な脳死肝移植待機リスト登録により、肝移植までの期間を短縮できたことを示す重要な症例である。

キーワード: 尿素サイクル異常症, OTC欠損症, 高アンモニア血症, 肝移植

〈緒言〉

尿素サイクルは、主に肝臓でアンモニアを解毒し尿素を生成する経路であり、体内の窒素代謝において重要な役割を果たす。尿素サイクル異常症では、このサイクルに関与する酵素の異常により、高アンモニア血症を引き起こし、重篤な神経障害をもたらすことがある。尿素サイクル異常症の発症頻度は、報告によって異なるが、1/8,000 から 1/44,000 とされる¹⁾。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (ornithine transcarbamylase deficiency: OTCD) は、X 染色体連鎖性遺伝形式をとり、尿素サイクル異常

症のなかでは最も頻度の高い疾患である¹⁾⁻³⁾。新生児スクリーニングに基づく研究によると、その疾患頻度は約 1/80,000 人と考えられている⁴⁾。

オルニチントランスカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase: OTC) は、OTC 遺伝子 (Xp21.1) によりコードされる酵素であり、オルニチンとカルバモイルリン酸からシトルリンを生成する反応を触媒する。尿素サイクルの初期段階に関与し、肝臓でアンモニアを尿素に変換する重要な役割を果たしている。

OTCD の臨床像は多様であり、残存 OTC 酵素活性の程度に応じて症状が異なる。OTC 活性が完全に欠如している男性患者の場合、新生児期に発症することが多い⁵⁾。一方、OTC 活性が部分的に残存する場合には、遅発型として新生児期以降に発症する。OTC 遺伝子変異を有する女性においては、X 染色体不活化の影響により約 20% が本症を発症するが、

2024年11月22日 受付, 2025年1月9日 受理
Corresponding Author: 佐野 伸一郎
〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860
TEL & FAX: 054-247-6251・054-247-6259
E-mail: shinichiro-sano@i.shizuoka-pho.jp

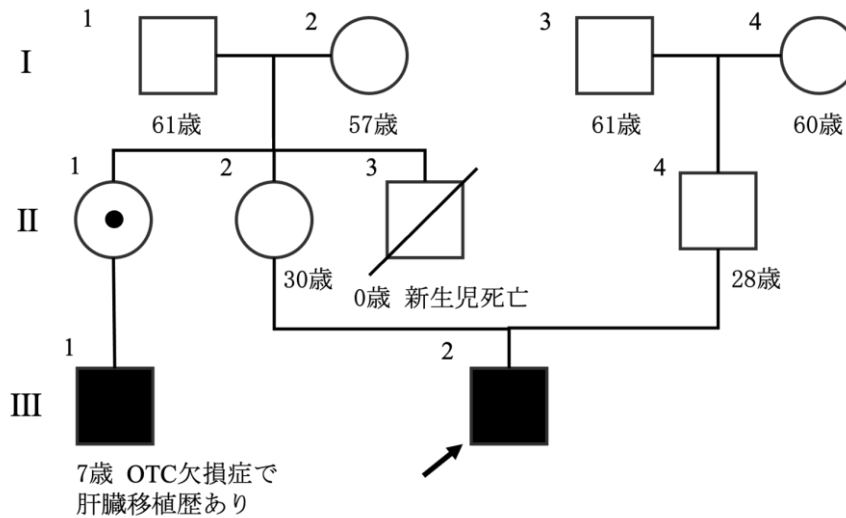


図 1 家系図

発症年齢や症状の重症度は、X 染色体不活化の程度により異なる⁶⁾。OTCD では、高アンモニア血症により非特異的な症状（嘔吐、哺乳力低下、過呼吸、けいれん、意識障害など）を呈することが多い。重症例では昏睡や死亡に至る可能性があり⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、救命された場合でも精神遅滞や発達障害などの神経学的後遺症を残すことがある⁹⁾¹⁰⁾。したがって、迅速な診断と治療が極めて重要である。また高アンモニア血症は、発熱、絶食などの異化亢進、タンパク質過剰摂取、薬物などによって悪化するため、診断後何歳でもあっても重篤な状態に陥る可能性がある。

高アンモニア血症の治療としては、血液透析、高濃度ブドウ糖液の輸液、薬物療法、タンパク質摂取制限等がある¹⁾³⁾¹⁰⁾。高アンモニア血症を繰り返す症例や血液透析から離脱できない症例等においては、生体肝移植や脳死肝移植が治療の適用となる³⁾。

今回我々は、家族歴より新生児期に OTCD と診断し、迅速に脳死肝移植待機リストへ登録し、生後 4 か月で肝移植に至ることができた症例を報告する。本例では、新生児期より薬物療法、タンパク質摂取制限を行っていたが、生後 3 か月、胃腸炎時に高アンモニア血症を再び呈した。このエピソードを機に脳死肝移植待機リストが上位となり、乳児期に脳死肝移植が可能となった。

〈症例〉

症例：日齢 0 の男児

周産期歴：在胎 38 週 1 日，出生時身長 48.5 cm，出生時体重 3,074 g，骨盤位のため帝王切開にて出生。

家族歴：父に心室中隔欠損，母は特記すべきことなし。母方叔父は新生児期に死亡（原因不明）。母方

従兄弟は OTCD のため肝臓移植歴あり（図 1）。母方叔母と母方従兄弟において、*OTC* 遺伝子 c.505C>T (p.Pro169Ser) 病的バリエーションが確認されていた。

アレルギー歴：なし。

現病歴：本児の家系において、母方祖母と母方従兄弟に *OTC* 遺伝子変異が確認されていた。そのため本児は、妊娠中より OTCD の可能性を指摘されていた。A 病院にて在胎 39 週 1 日に帝王切開にて出生し、日齢 0 に血中アミノ酸分析、日齢 1 に尿中有機酸分析、尿中アミノ酸分析を実施した。出生時の血中アンモニア濃度は 89.3 $\mu\text{mol/L}$ であったが、生後 20 時間で 168 $\mu\text{mol/L}$ と上昇したため、血液透析の必要性を考慮し A 病院から当院 NICU に転院搬送された。アルギニン静注と経鼻胃管から安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、シトルリン投与により、血中アンモニア値の減少（30–40 $\mu\text{mol/L}$ ）が得られたため血液透析には至らなかった。家族歴、出生後の経過に加え、血中アミノ酸分析でシトルリン低値、オロト酸高値、尿中有機酸分析にてオロト酸上昇より OTCD と診断した。また日齢 12 に提出した患者血液由来 DNA において、ハイブリキャプチャー法による次世代シーケンサーを用いた解析（かずさ DNA 研究所）により、*OTC* 遺伝子に、母方叔母、母方従兄弟と同じバリエーション [c.505C>T (p.Pro169Ser)] が同定された。日齢 19 に将来の肝移植に備えて両親は B センターを受診した。母は *OTC* 遺伝子変異保因者の可能性が高く、父には心室中隔欠損の既往と肥満があった。そのため親からの生体肝移植ではなく脳死移植が好ましいと判断され、脳死肝移植の待機リストに登録された。日齢 32 に安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸

表 1 入院時血液検査結果

| <血算> | | | <生化学> | | | | | |
|------|--------------------|-----------|---------------|------|--------|-----------------|-----|-------------|
| WBC | 10,400 | / μ L | T-bil | 0.5 | mg/dL | UA | 2.7 | mg/dL |
| RBC | 428×10^4 | / μ L | AST | 41 | IU/L | T-Cho | 546 | mg/dL |
| Hb | 10.5 | g/dL | ALT | 24 | IU/L | TP | 5.4 | g/dL |
| Plt | 63.3×10^4 | / μ L | LDH | 283 | IU/L | Alb | 4.1 | g/dL |
| Hct | 31.7 | % | ALP | 315 | IU/L | Amylase | 27 | IU/L |
| MCV | 74.1 | fL | γ -GTP | 52 | IU/L | Glu | 122 | mg/dL |
| MCH | 24.5 | pg | CK | 216 | IU/L | NH ₃ | 172 | μ mol/L |
| MCHC | 33.1 | g/dL | BUN | 7 | mg/dL | | | |
| | | | Cre | 0.20 | mg/dL | | | |
| | | | Na | 143 | mmol/L | | | |
| | | | K | 6.1 | mmol/L | | | |
| | | | Cl | 112 | mmol/L | | | |
| | | | Ca | 10.1 | mg/dL | | | |
| | | | P | 5.7 | mg/dL | | | |

<血液ガス>

| | | |
|-------------------------------|-------|--------|
| pH | 7.375 | |
| pCO ₂ | 32.1 | mmHg |
| HCO ₃ ⁻ | 18.7 | mmol/L |
| Lac | 4.8 | mmol/L |

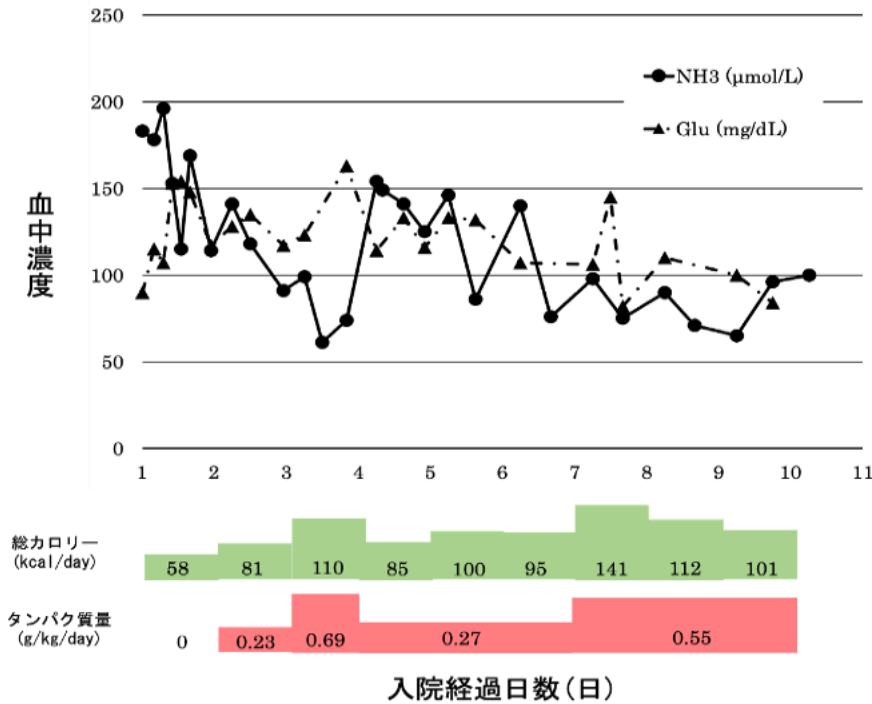


図 2 入院後経過

48時間を超えるタンパク除去の絶食は高アンモニア血症を増悪させるため、入院2日目でミルクを開始した。血中アンモニア濃度の測定値に合わせてミルク哺乳量を増減した。

ナトリウム、アルギニン、シトルリン服薬に加えて、タンパク除去粉乳 (雪印 S-23 ミルク)、13%普通ミルクおよび母乳にて、アミノ酸 1.7 g/kg/day とタンパク質摂取制限食とし退院とした。

生後3か月時 (3か月28日)、身長 58.8 cm (-1.2 SD)、体重 6.1 kg (-0.4 SD)、頻回の嘔吐があり経口摂取低下のため A 病院を受診した。血中アンモニア濃度高値 (186 μ mol/L) により当院 PICU に転院搬送された。当院受診時は、活気があり四肢の動きにも異常は見られなかった。血中アンモニア値は

172 μ mol/L であった。基礎疾患より、急性胃腸炎を契機とした高アンモニア血症を発症したと判断した (表 1)。十分な輸液により脱水の補正をした後、タンパク質異化を防ぐために酢酸リンゲル液に 50%ブドウ糖を加えた 10%ブドウ糖輸液を用いて GIR 10 mg/kg/min にて治療を開始した。アルギニン (240 mg/kg/day) を経静脈投与し、経鼻胃管からシトルリン (200 mg/kg/day)、安息香酸ナトリウム (233 mg/kg/day)、フェニル酪酸ナトリウム (233 mg/kg/day) を投与した。入院 48 時間後より、異化

による高アンモニア血症の増悪を防ぐため、13%普通ミルクとタンパク除去粉乳を開始した。普通ミルクおよびタンパク除去粉乳を調製しながら血中アンモニア濃度を 100 $\mu\text{mol/L}$ 以下に維持した。治療経過を図 2 に示す。本児は、OTCD のため B センターの脳死肝移植待機患者であったが、生後 2 回目の高アンモニア血症を機に B センター脳死肝移植待機患者リストの上位となった。入院 10 日目に脳死患者が現れたため、入院 11 日目に脳死肝移植目的に B センターへ転院搬送となり、その翌日、生後 4 か月で脳死肝移植が実施された。移植後、無気肺と胸水貯留により一時的に呼吸管理を必要としたり、創部感染症等があったが、B センター転院後 99 日目 (生後 7 か月) に退院となった。肝移植後はタクロリムス内服のみを続けており、OTCD に対する薬物療法は不要となり、タンパク制限のない生活を送ることが可能となっている。2 歳時点での精神運動発達は年齢相当である。

〈考察〉

本例は、母方家系に OTCD の家族歴があったため、出生直後より精査を進め新生児期に OTCD と診断に至ることができた。両親の既往歴などより生体肝移植が困難であったため、速やかに脳死肝移植待機リスト登録を行った。生後 3 か月での高アンモニア血症を機に脳死肝移植待機リスト上位となり、生後 4 か月で脳死肝移植を受けることができた。

患児の母方叔母と母方従兄弟に OTC 遺伝子の病的バリエーションが同定されており¹³⁾、母方従兄弟には肝移植の既往があった。OTCD 以外の尿素サイクル異常症は潜性遺伝形式であるが、OTCD は X 染色体連鎖性遺伝疾患である。そのため、母系に OTCD の家族歴を有する母親が男児を妊娠した場合は、OTCD 発症リスクを有する。本例も家族歴より本症発症リスクが妊娠中に判明したため、出生後すぐに血清アンモニア値を含めた生化学的精査が行われ、新生児期に OTCD と診断に至ることができた。OTCD においては、家族歴を把握し、出生直後に血中アンモニア濃度、血中アミノ酸分析、尿中有機酸分析を行い、早期に診断と治療介入を行うことが重要である¹⁾³⁾¹⁴⁾。

患児は、OTCD と診断されてから、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、シトルリンの薬物投与とタンパク制限により生後 3 か月まで経過順調であったが、急性胃腸炎を契機に高アンモニア血症を発症した。尿素サイクル異常症では、胃腸炎などの感染、発熱、嘔吐、カロリー摂取不足、タンパク質摂取不足等の異化亢進により、血中アンモニア濃度が上昇しやすい。OTCD を含む尿素サイクル異常症の急性期治療で最も重要なのは、速やかに血中アンモニア濃度を低下させること

である。最も効果的な治療法は血液透析であり、血中アンモニア濃度が 250 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合、血液透析が考慮される。血中アンモニア濃度が 250 $\mu\text{mol/L}$ 未満の場合、タンパク異化抑制および薬物療法を行う。本例の高アンモニア血症発症時の血中アンモニア濃度は 250 $\mu\text{mol/L}$ 未満であったため、タンパク制限および薬物療法を選択した。タンパク異化抑制のため、高濃度ブドウ糖の輸液が必要となるが、24 時間から 48 時間を超えるタンパク質摂取の中断は、異化亢進により高アンモニア血症を増悪させる。そのため、48 時間以内に少量の必須アミノ酸を含んだタンパク質 (0.1–0.3 g/kg/day) を補充する必要がある。またタンパク制限に加えて薬物治療も必須である。アルギニンとシトルリンは、血中アンモニア除去の促進とタンパク異化抑制作用を有し、安息香酸ナトリウムとフェニル酪酸ナトリウムは alternative pathway を経由することで尿素排泄促進薬として作用する¹⁵⁾。本例では、タンパク制限と薬物療法により、比較的速やかに血中アンモニア濃度を下げることができた。

本例は、OTCD と診断後直ちに、肝臓移植の可能性について検討を行った。患児の母は、OTC 遺伝子変異保因者の可能性があり、父には心疾患の既往歴と肥満があったため、両親からの生体肝移植は困難と判断された。そのため脳死肝移植待機リストに登録することとなった。脳死肝移植待機リストの順位は脳死肝移植登録基準に基づき、年齢、血液型、医学的緊急性の 3 点で優先順位が決定される¹⁶⁾。血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例、高度のタンパク質摂取制限を必要とする症例は、肝移植の対象となる¹⁾³⁾。

本児は、新生児期に加え生後 3 か月時に高アンモニア血症を生じたことから、脳死肝移植患者待機リストの上位に位置付けられた。その結果、当院入院中にドナーが出現し、生後 4 か月で肝移植を行うことができた。肝移植は OTCD だけではなく、全ての尿素サイクル異常症に対し唯一の根治療法である。肝移植後は高アンモニア血症を起こすことはなく、タンパク質摂取制限や薬物治療が不要となる³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。早期の肝移植が推奨されてはいるが、移植後の合併症リスク等より、生後 3 か月以上または体重 5 kg が目安とされている⁵⁾。本邦における脳死肝移植の待機期間は、年齢を問わず平均で 1 年程度である¹⁹⁾。新生児発症の OTCD 男児に対する肝移植 (脳死肝移植、生体肝移植の両者を含む) までの期間は平均 7–12 か月である¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。脳死肝移植については、ドナー出現まで待機期間の予測ができない。したがって、生体肝移植が困難な症例においては、生後早期の診断とそれに続く速やかな脳死肝移植患者待機リストへの登録により、移植期間の短縮を目指すことが重要である。

〈結論〉

本症例では、家族歴に基づき生後早期に OTCD と診断し、速やかに脳死肝移植待機リストに登録した結果、生後 4 か月で脳死肝移植を受けることができた。生体肝移植が困難な OTCD 患者において、出生後の迅速な診断により脳死肝移植までの期間短縮につなげることが可能となる。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本論文発表に当たり、家系図の記載も含めて保護者より文書による同意を得た。

〈著者役割〉

山田高史は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。佐野伸一朗は、症例の知的内容に関する校閲、論文執筆を行った。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社. 2019: 67–92.
- 2) 乾 あやの. 代謝性疾患による肝性脳症とその治療. 肝胆膵. 2019; 78: 433–440.
- 3) Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42: 1192–1230.
- 4) Summer ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 179–180.
- 5) Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J hum Genet.* 2019; 64: 833–847.
- 6) Goblin-Limballe S, Ottolenghi C, Reyal F, et al. OTC deficiency in females: Phenotype-genotype correlation based on a 130-family cohort. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44: 1235–1247.
- 7) 松本志郎, 阿南浩太郎, 中村公俊. 尿素サイクル異常症. 小児内科. 2022; 54 増刊: 72–79.
- 8) 服部裕介, 城戸 淳, 中村公俊. 尿素サイクル異常症 (CPS 欠損症, OTC 欠損症など). 小児科診療. 2023; 86 増刊: 517–520.

- 9) Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11:116.
- 10) Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 410–416.
- 11) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014; 56: 506–509.
- 12) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, et al. Clinical manifestations, and growth of patients with urea cycle disorders in Japan. *J Hum Genet.* 2016; 61: 613–616.
- 13) ClinVer Miner. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu>, (最終参照 2024. 11.1).
- 14) 村山 圭, 伏見拓也. 先天代謝異常症 OTC 欠損症を中心に. 周産期医. 2016; 46: 83–86.
- 15) Brusilow SW, Valle DL, Batshaw ML. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet.* 1979; 2: 452–454.
- 16) 厚生労働省. 肝臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 (令和 3 年 11 月 29 日適用) . <https://www.mhlw.go.jp/content/000857517.pdf>, (最終参照 2024. 11.1).
- 17) Seker Yilmaz B, Baruteau J, Chakrapani A, et al. Liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective multicentre cohort study. *Mol Genet Metab Rep.* 2023; 37: 101020.
- 18) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44: 826–837.
- 19) 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. 移植希望者の待機年数 . <https://www.jotnw.or.jp/explanation/07/05/> (最終参照 2024. 12.14).
- 20) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2023; 58: 339–355.
- 21) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44: 1311–1322.

Case Report

Early Diagnosis and Prompt Waiting List Registration Leading to Deceased-Donor Liver Transplantation in a 4-Month-Old Patient with Ornithine Transcarbamylase Deficiency

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital
Takashi YAMADA, Shinichiro SANÔ

Ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), a urea cycle disorder, is an X-linked metabolic disease characterized by a congenital deficiency of ornithine transcarbamylase, an enzyme predominantly expressed in the liver. This deficiency leads to the accumulation of toxic ammonia in the body due to impaired conversion of ammonia to urea, resulting in hyperammonemia, which can cause neurological damage and life-threatening conditions. We report a case of a male infant with a maternal family history of OTCD. Early investigations were initiated immediately after birth, as the patient was at high risk of the disease. On day 0, the patient developed hyperammonemia and was diagnosed with OTCD based on biochemical and genetic testing. Due to parental medical conditions, living-donor liver transplantation was not feasible, and the patient was registered on the deceased-donor liver transplantation waiting list. At 3 months of age, a second episode of hyperammonemia occurred, which prioritized his position on the waiting list. At 4 months of age, a brain-dead donor liver transplantation was successfully performed. This case represents an important example of how early postnatal diagnosis and prompt registration on the liver transplantation waiting list can shorten the time to transplantation in OTCD patients for whom living-donor liver transplantation is not feasible.