

201024272A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

リジン尿性蛋白不耐症の最終診断への  
診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 勉

平成 23 (2011) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

「リジン尿性蛋白不耐症における臨床調査研究」……………1

高橋 勉

### II. 分担研究報告

1. 「リジン尿性蛋白不耐症の全国患者数一次調査」……………28

野口 篤子

2. 「北東北地域におけるリジン尿性蛋白不耐症の遺伝学的検討」……………32

野口 篤子、高砂子祐平、小松博史

3. 「当院におけるリジン尿性蛋白不耐症の4例の臨床的多様性」……………38

高柳 正樹、村山 圭

4. 「リジン尿性蛋白不耐症のシトルリン治療」……………41

遠藤 文夫、中村公俊

III. 研究成果の刊行物に関する一覧表……………44

IV. 研究成果の刊行物・別冊……………46

はしがき

リジン尿性蛋白不耐症は、小児期から成人期まで多彩な症状を示す疾患です。診断や治療が遅れますと急性の症状で発症し後遺症を残すことがあります。しかし、早期に発見できれば効果の期待できる薬剤があり、それによる治療で良い予後が期待できます。したがって、早期発見のための診断法とそれに引続く治療法の確立が重要であり、本研究班の役割でもあります。平成 22 年度、本疾患の患者の方々の治療に当たられております分担および共同研究者のお力によりまして、診断および治療に関します成果を挙げる事が出来ました。本研究成果がリジン尿性蛋白不耐症の患者の方々のためにお役に立てることを切に願ってやみません。

ご協力頂きました研究者各位、ならびに患者様、家族の方々に厚く御礼申し上げます。

平成 23 年 3 月

主任研究者 高橋 勉

# I. 総括研究報告書

## リジン尿性蛋白不耐症における臨床調査研究

研究代表者 高橋 勉

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学分野教授

### 研究要旨

リジン尿性蛋白不耐症は臨床的および生化学的に多様な疾患であり、臨床の現場における診断法や治療法として確立されたものは存在しないのが現状である。加えて希少疾患であることから新規に診断された患者の最新の診断と治療の導入状況は欧米諸国と比較すると進んでいない。

本研究では、全国患者数把握のための一次調査で「患者あり」と回答いただいた施設を対象に、質問紙法により臨床の実態調査を施行した。その結果、33症例の主治医から回答を頂いた。高アンモニア血症の既往、蛋白嫌い、血清LDH上昇、血清フェリチン上昇の各項目は8割以上の患者で陽性であり、本疾患を考える重要な所見であることが確認された。一方、神経学的合併症を有する症例は以前(2001年)の調査と比して若干減少し、疾患認知度の広がりや薬物治療の奏功している可能性が推測された。診断時の血中・尿中二塩基性アミノ酸値は個人差が大きく、正常である症例も散見されるが、3つのアミノ酸全てが正常域にある例は報告されなかった。とりわけ尿中リジンは著明に増加を示すことから、これに他のアミノ酸値を考慮することで診断精度が増すと考えられた。

また本疾患の主要な治療薬である「L-シトルリン」は欧米で使用が広まりつつあるが、わが国ではこの薬剤は認可されておらず、今まで本邦患者での治療成績も不明であった。今回の治療の実際に関する調査では、30/33例もの症例が「L-シトルリン」を使用しており、過去に使用が多かった安息香酸ナトリウムやフェニル酢酸ナトリウムの使用数は著減していた。この現存使用患者30名における現時点での有用性を評価した。投与後に意識障害や高アンモニア血症の改善、蛋白摂取量の増加をはじめとした多彩な臨床効果が多くの患者から報告され、これらの変化は患者のQOLを大きく改善していることが明らかになった。ただし、治療量のシトルリン投与を継続するには経済的な問題も存在することから、本疾患患者予後改善のためには早期診断の確立に加え、シトルリン投与が円滑に行われる環境の整備もまた重要であることが認識された。

本疾患の概念が確立されて約40年が経過し、徐々に成人患者数が増加しつつあることも本調査で明らかとなった。長期的な予後を見据えての治療を目指すことが望まれる。

#### 研究分担者氏名

遠藤 文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授  
高柳 正樹 千葉県こども病院 医療局長  
奥山 虎之 国立成育医療研究センター 診療部長  
野口 篤子 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学分野 助教

#### 研究協力者氏名

中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 講師  
山本 重則 千葉大学医学部小児科 非常勤講師  
村山 圭 千葉県こども病院代謝科 医長  
小松 博史 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター小児科 部長  
木津 りか 横須賀共済病院小児科 医長  
高砂子祐平 もりおかこども病院 名誉院長

### A 研究目的

わが国におけるリジン尿性蛋白不耐症(Lysinuric protein intolerance; 以下LPI)の患者の現況、および最先端の治療の普及状況について調査する。この調査結果に基づき、効率的な診断、治療法について多施設による前方視的検証モデルの構成を行う。とりわけ「L-シトルリン」については治療効果を検証し、治療法として確立する。そして本疾患の診断基準、治療指針を作成する。

リジン尿性蛋白不耐症は、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送蛋白の一つである  $\gamma$ LAT-1( $\gamma$ L アミノ酸トランスポーター1)の欠損によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。二塩基性アミノ酸の腸管からの吸収障害、腎での再吸収障害を来す結果、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招き、嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下から、高アンモニア血症

による意識障害、低身長、骨折や骨粗鬆症などの多彩な諸症状を来す。臨床的にも生化学的にも多様性を有する疾患であること、かつ疾患の認知度が低いことから、未診断かつ未治療の患者が潜在することが予想されている。本疾患は1970年代に疾患概念が確立され、1999年には責任遺伝子が明らかになった。しかし本邦における患者の最新の診断と治療の導入状況は欧米諸国と比較すると進んでいない。

秋田大学小児科研究室では1999年から本疾患患者の遺伝子解析を開始した。以前に個別に行った先行研究(2001年)では、本邦で31例の診断症例(亡くなられた例も含む)が判明した。これらの症例に加えて従来から報告がある先天性リジン尿症、高二塩基性アミノ酸尿症I型、リジン吸収不全症候群など本症類縁疾患と判断されている症例や、遺伝学的に確定診断が困難である症例も存在すること、発症前に診断された軽症例から、寝たきりで生活の全面的介助が必要な重

症型までが存在し、治療方法のコンセンサスも得られていない事実が判明した。本疾患の確定診断には血中リジン、オルニチンをはじめとする血中および尿中アミノ酸分析、そして遺伝子解析などが用いられるが、これらの所見ですら多様性に富み、その解釈に難渋する例も少なくない。

また、本疾患の主要な治療薬である「L-シトルリン」は欧米で使用が広まりつつある薬剤であるが、わが国ではこの薬剤は認可されておらず、本邦患者での治療成績も不明であった。多くの患者が恩恵を十分に受けておらず、そのことが患者の予後にも影響している。そこで、わが国においても食事療法のみならず、「L-シトルリン」を用いた治療と栄養治療のデータを集積し予後の改善をめざすため、本研究を立案した。

- 1) 本邦における LPI 症例の臨床所見について、近年の動向と実態を把握する。
- 2) 本疾患遺伝子型についてのデータを蓄積する。
- 3) 包括的診断指針の作成を目指す。
- 4) 表現型（もしくは遺伝子型）にあわせた適切な治療が選択できるような基盤をつくる。

## B 研究方法

本疾患の診療経験や患者数の有無について、先行して行った一次調査をもとに、「対象患者あり」と回答頂いた施設の主治医に向けて、質問紙を郵送し、回答を得た。調査項目の概要は以下の通りである。

### 1: 患者プロフィール

(生年月日、出生地、発症年齢、診断年齢、現年齢。原則として匿名化し個人を特定しない)

### 2: 臨床所見

- 主訴（医療機関受診の動機）
- 身体所見（低身長、体重増加不良、毛髪異常、皮膚・関節の過伸展、肝脾腫など）
- 神経症状（高アンモニア血症、意識障害、てんかん、知的障害、脳性まひ様症状、筋緊張低下、筋力低下、骨格筋委縮）
- 消化器症状（蛋白嫌い、嘔気・嘔吐発作、反復する腹痛、難治性の下痢、膵炎、肝障害）
- 血液所見（白血球減少（ $<4000/\mu\text{l}$ ）、貧血、血小板減少、出血または血栓傾向、骨髄の血球貪食像、骨髄細胞増多・巨核球の減少）
- 骨所見（骨成熟の遅延、骨折、骨粗鬆症（骨密度の低下）、骨変形/変形性関節症）
- 生化学検査（血中 LDH、フェリチン上昇）
- 免疫異常（易感染性、ウイルス感染時の重症化、免疫機能検査の異常、自己免疫異常（SLE、リウマチ疾患など）
- 眼症状（角膜混濁、白内障など）
- 肺疾患（血中 KL-6 上昇、肺胞蛋白症、間質性肺炎）
- 腎疾患（尿細管アシドーシス、糸球体障害）
- 妊娠の既往と合併症
- 現在の QOL(就学就労状況を含め)

### 3: 診断の根拠

- 血中・尿中の二塩基性アミノ酸値
- 食後の血中アンモニア値
- 尿中オロト酸値

- 遺伝子解析データ

以上の項目に関し、所見の有無(または不明)についての回答を得た。このうちの一部の項目については、具体的な臨床検査値を提示していただいた。

#### 4: 治療法

- 食事療法の現況：蛋白摂取制限の有無とその量、特殊ミルクや低蛋白食品使用の有無
- 薬物の使用状況：とくに国内未承認薬である「L-シトルリン」について。

その他の未承認薬「安息香酸ナトリウム」「フェニル酢酸ナトリウム」「L-リジン」に関しても情報収集を行った。

#### 5: L-シトルリン療法に関する調査項目

L-シトルリン投与歴のある症例を対象に、その有用性についての評価に関し、回答を得た。

- シトルリンの入手方法、負担額
- 投与量、継続期間
- 個々の症状の緩和の有無
- 血中二塩基性アミノ酸値の変化
- 血中アンモニア、LDH、フェリチンの変化
- 内服による副作用・不利益の有無

(倫理面への配慮)

疾患患者調査などの疫学調査においては文部科学省、厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針(平成19年11月1日施行改正)」にしたがって倫理委員会の承諾を得た上で

実施した。

また、「L-シトルリン」の経口投与については各施設の倫理委員会および薬事委員会に、本剤の作用機序、有用性、副作用などの詳細と、試験の概要を提出し、許可を受けた後に行っている。かつ、実際の投与の前に、患者様本人とその保護者に薬物投与についての主旨を説明、同意を得た上で、処方を行っている。患者様ご本人が理解が困難な場合(幼少である、重度の精神発達遅延を有するなど)には、その保護者のみに同意を得た。

また患者の遺伝子解析に係る研究においては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って遂行した。

## C 研究結果

### 1. 患者プロフィール

本研究に先だって施行した一次調査(2010年10月~12月)では、LPI患者を診療していると回答した小児科は24施設で患者数は41名であった。回答を頂いた各主治医に、アンケート方式で臨床像の調査を依頼した。その結果、2次調査に協力いただいた施設は18施設、患者総数は33例(回収率80%)であった。

患者の男女比は1:1、現年齢は5歳から54歳で平均26.3歳、発症年齢は生後4ヶ月から38歳と個人差を認めたが、3歳未満での発症が19例(19/34)あり、多くが乳幼児期の発症であった。なかでも1歳~2歳未満が最多であった。一方、診断時年齢は6ヶ月から41歳、診断までの期間は0ヶ月から37年、平均5.5年であった。図1に、発症年齢と診



断年齢、現年齢の分布を示す。発症から診断までの期間は近年短くなりつつあるが、臨床症状の多様なことや受診の契機が個々により異なること、診療施設が限られることなどの要因により、個人差が大きい(図2)。

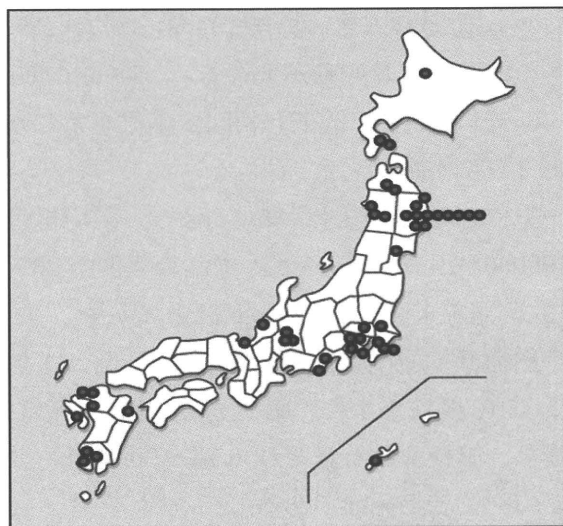


図3：本邦LPI罹患者の地域分布  
(●は患者1名を表す。)

また、4/31症例に近親婚を認めた。患者の現居住地については図3に示す。北東北、北海道地区、および関東、九州地区に比較的集積している傾向が伺えた。

## 2. 臨床症状

### 1) 主訴

受診や診断の契機として最も多かったのは低身長(6例)で、次に意識障害・痙攣(4例)、低体重、肝腫大、乳児健診で肝腫大や発達の遅れ、低体重を指摘される例も多い。ほか、蛋白嫌い(1例)、発熱(1例)、しびれと麻痺、肝機能障害、易感染が各1例であった。

以下の各項目に関する陽性数と頻度の結果一覧を表1に示した。

### 2) 身体所見

主訴で最も多かった低身長は、陽性所見として全体の64%に、体重増加不良は56%に認められた。具体的には、18歳以上を対象にした平均最終身長±標準偏差(SD)は男性で157.9cm(±9.0cm)、女性で147.4cm(±5.7cm)であった。一方成人の平均体重±SDは男性で50.6kg(±10.5kg)、女性で41.1kg(±5.0kg)、BMIは男性20.1(±2.42)女性18.9(±2.17)となった。

この低身長および体重増加不良の陽性率は前回調査(各81%、76%)より減少を呈していたものの、平均最終身長および体重に関し、2群間での有意差は認めなかった(ちなみに2001年施行の先行調査時の成人患者最終平均身長とSDは男性155.8±8.0cm、女性147.2±8.0cm、体重は男性が45.0±10.8kg、女性が40.2±4.4kgと今回調査時よりも若干小柄であった。)

対象患者における小児期の身長と体重を図4に示す。本グラフのデータには同一患者での継時的な変化も含めた。また、20歳以上のデータは統一して19-20歳の欄にプロットしている。

毛髪や関節・皮膚などの結合織所見は、薄い毛髪が30%にみられたが関節皮膚の過伸展所見は1割にとどまった。一方肝腫大は約7割、脾腫大が5割前後に認められており、診断に重要な所見の一つであった。

### 3) 神経筋症状

高アンモニア血症を一度でも呈したことのある症例は90.6%にのぼった。その具体的な

数値については後述する。また、高アンモニア血症に附随しておこる意識障害のエピソードは 45%、てんかんは 28%に、知的障害は 45%、脳性麻痺様症状は 19%で認めた。知的レベルは長期予後とも関連する因子であり、各症例の QOL と併せて後述する。一方で、筋緊張低下や筋力低下、骨格筋の委縮などの所見を呈する症例は 1 割前後であった。

#### 4) 消化器症状

本疾患で特徴的な「蛋白嫌い」の所見は 84%の患者で確認された。その程度は個人差がみられ、ほとんどの肉、魚、卵類を避ける例、ラーメンなどのつゆを口にただけで失神するなど体調を崩す例も散見された一方、一般人よりはやや少ないが有る程度は食べられる、さらに焼き肉屋でも普通に食事ができる、などの蛋白摂取に問題のない例も認められた。また肉魚類は避けるが豆類を好む例も認めた。自ら好んで摂取する食物としては野菜が多く、スイカ、きゅうり、ニンジン、いんげんなどを進んで摂取したがるとの回答が寄せられた。嘔気・嘔吐発作は蛋白摂取後に誘発されることがほとんどであるが、これらは約半数(48%)に生じていた。反復性の腹痛、下痢は 16%、膵炎の既往は 6%に認められた。

約 1/4 の例でトランスアミナーゼの上昇があった。全回答におけるトランスアミナーゼ値の平均は、AST 61.9 IU/l (17~745 IU/l)、ALT 37 IU/l (19~245 IU/l) と AST 優位であり、また 100 IU/l 以上を呈する例は AST 4 例、ALT 2 例であった。個人の値の分布を図 5 に示す。

#### 5) 血液・免疫所見

末梢白血球数の減少は、本調査の 40%の症例で陽性と回答された。その実測値については、4000/ $\mu$ l 台の症例数が最多であり、3000 以下の症例はほとんど認めなかった。個々のデータを図 7 に示した。

貧血は 21%に認め、全体の Hb の平均値は 11.3g/dl で最も多いのは 10g/dl 台の患者であった。ただし変動が大きく、一時的に Hb 5~6g/dl 台にまで低下し頻回に輸血を要したような例も存在した。

一方、血小板減少は 39%に認め、平均値は 190000/ $\mu$ l で、10 万/ $\mu$ l 未満の症例が 26%、15 万/ $\mu$ l 未満では 63%にのぼっていた。

出血傾向(出血が止まりにくい)例は 1 例に、DIC 既往が 1 例、脳梗塞が 3 例に認められた。脳梗塞はそれぞれ 6 歳~30 歳で生じており、若年発症である。

また、経過中に骨髓検査で血球貪食所見が 3 例に認められた。骨髓細胞増多と骨髓巨核球の減少も 2 例で確認されている。

易感染性は 2 例 (6%)、ウイルス感染時の重症化は 5 例 (16%) で認められた。とくに麻疹罹患時の重症化(脳炎様の経過、うち 3 例は神経学的後遺症あり)が 4 例あった。EB ウイルス (EBV) の持続陽性、EBV による血球貪食症候群も各 1 例で認められた。さらに自己免疫疾患の合併例が 6 例 (21%) と多く、全身性エリテマトーデス (SLE) 2 例、SLE+抗リン脂質抗体症候群 1 例、自己免疫性肝炎 1 例、関節リウマチ 2 例であった。

そのほか、臨床症状は呈さないも免疫機能検査上の異常は 6 例 (24%) で認められた。具体的には、持続的な補体低下 (C3 23mg/dl, C4 5mg/dl)、CD4 の低下および CD8 の上昇、CD54/CD8 低下、NK 細胞活性の低下 (3%, 正常 18-40%)、IgG 上昇、抗 SCL70 抗体陽性+

リウマトイド因子陽性+抗核抗体陽性、を呈する例も各1例存在した。

## 6) 骨所見

骨成熟の遅延は21%に認められた。骨折の既往のあるものは17%に留まるも、なかには数え切れないほどの頻回骨折例も存在した。骨折部位も特定の部位はなく、長管骨、大腿骨頸部、手指骨、頸椎、などに及ぶ。骨粗鬆症所見を呈する率は44%に上った。骨変形や変形性関節症など、重度の骨疾患を合併する例は12%であった。骨密度データは一部の症例群で集積することができた(図8)。その平均は男性で同年齢平均 BMD の 62.8%(40~108%)、女性で 68.3%(45~82%)であった。

## 7) 眼・肺・腎所見・その他

眼合併症は3例で認められている。内訳は乳児期右白内障、両側視神経萎縮(3歳水晶体摘出)右中大脳動脈領域の脳梗塞による右同名半盲、であった。

肺症状は14%で間質性肺炎、胸水貯留などがあげられ、中には頻回に繰り返す症例も存在した。調査対象のなかで間質性肺炎の活動性のマーカーである血中 KL-6 を測定したことのある症例は6例で、普段の検査値は平均 796U/ml (600~1000U/ml; 正常は500U/ml 未満)、最高値の平均は 2293U/ml (1562~3278 U/ml)に至った。本検査値は患者に臨床症状のない通常時でも常に高いことが、測定した全症例で確認された。

腎合併症では、尿細管性アシドーシスが19%に見られた。さらにアシドーシスを呈さないも、尿中  $\beta$ 2microglobulin の上昇を示す例が約半数(48%)で確認されている。しかし、腎不全などの進行例は報告がなかった。

その他、欧米で報告のあったリンパ節へのアミロイド沈着の報告例はみられなかった。

## 8) 妊娠既往

妊娠既往は女性患者17名のうち5例(29%)に認められた。妊娠中および産後に原疾患の病状に変化がなかった例に加え、妊娠中毒症の強かった例が1例あった。また妊娠中のみ原疾患のコントロールが良好となった例が1例報告された。

## 9) 血液生化学所見

血清 LDH の上昇は85%の症例で認めており、本疾患の特徴的な所見のひとつといえる。

血清 LDH(正常 115~245 IU/l)の測定値の平均は 1410.8 IU/l で、600~1000IU/l の症例が多かった。同様に、血清フェリチン(正常域: 3.6~114ng/ml)上昇は80%にみられ、測定値の平均は 1412.8IU/l であった。分布を(図6)に示す。

## 3. 診断

### 1) 生化学検査所見

血中アンモニア上昇は不明(未検)の5例を除き全例(100%)で認められた。

最高値の平均は 375  $\mu$ g/ml (中央値 319  $\mu$ g/ml、82~1210  $\mu$ g/ml)であり、実際に 300~400  $\mu$ g/ml の範囲に属する症例が4割と最多であった(図9)。

一方尿中オロト酸(正常域; 0~75 nmol/mg Cre)は測定できる施設に限られるため、回答数が23例であったが、うち22例(96%)で上昇を呈していた。これらの測定値は、平均 1652 nmol/mg Cre (135~5980 nmol/mg Cre)

であった。

血中の二塩基性アミノ酸値（リジン、アルギニン、オルニチン）のいずれかの低下は24/24例（100%）で認めた。すなわち3アミノ酸値が全て正常域の症例はいなかった。ただし、3アミノ酸が全て正常域下限を下回ったものは16/24例（67%）に留まり、残りの8例では3つのうちのいずれかが正常域を示していた。

アミノ酸別ではリジンの低下は22/24例（91.6%）、アルギニンおよびオルニチンの低下は各21/24例（87.5%）で認めた。

各々の値は、リジン平均65.9 nmol/ml、中央値68.4 nmol/ml、SD23.8 nmol/ml（正常域；76-243nmol/ml） アルギニン平均24.9 nmol/ml、中央値29.4 nmol/ml、SD14.6 nmol/ml（正常域；42-143nmol/ml）、オルニチン平均23.4 nmol/ml 中央値17.4 nmol/ml、SD20.1nmol/ml（正常域；32.5-117nmol/ml）となった。実際の測定値は図10に示すように個人差が大きく、正常下限値に近い値も少なくなかった。

尿中の二塩基性アミノ酸値においても同様に全例でいずれかの多量排泄が認められた。リジンは全例で排泄過多であり、平均8006.1nmol/mgCre、中央値6463.5 nmol/mgCre（正常域；0~643 nmol/mgCre）と著明に上昇していた。アルギニンは平均1892.8 nmol/mgCre、中央値464.5 nmol/mgCre（正常域；0~89.5 nmol/mgCre）オルニチンは平均471.1 nmol/mgCre、中央値103.6 nmol/mgCre（正常域；0~45.1 nmol/mgCre）。尿中アルギニンは3例、オルニチンは4例で正常域にあった。個々の値は図10に示す。

## 2) 遺伝子診断

2次調査対象となった34例中28例（82%）で遺伝子解析が施行されていた。未施行例が5例あった。現在判明している変異アレルはナンセンス変異、ミスセンス変異、スプライス異常、一塩基欠失など計9種類あり、なかでもR410Xは4割を占める高頻度変異であることが確認された。この34例に当研究室で解析済みの症例を加えた、計44例の遺伝子型の種類と頻度を表2に示す。

これらのなかで外国でも同定されているものは1種のみであり、8種は本邦特有の変異であった。

本邦での患者の居住は図11の如くである。R410Xは関東～東北に集積する一方、S238F変異は全国的に認められた。

## 4. 治療

### 1) 食事

普段の蛋白摂取制限は71%（20/28例）の症例で行われていた。実際の蛋白摂取量の設定を厳密に規定している例は8例に留まり、1~2g/kg/day、平均1.25g/kg/dayであった。むしろ摂取制限をしなくても蛋白を嫌うため摂取量が増えない、との回答が散見された。蛋白摂取を抑えるために特殊ミルク（低・無蛋白乳）や市販の食品（低蛋白米など）を利用している患者は10%であった。

患者で特に好んで摂取する食物は、スイカが5例と多く、他にいんげん、きゅうり、ニンジン、豆類が挙げられた。肉、魚、卵などの高

蛋白食品を嫌う傾向は前述の通りである。

## 2) 急性期治療

高アンモニア血症急性期における治療内容について回答を得た（複数回答例あり）。アルギニン点滴が 12 例と多かった。ほか、安息香酸ナトリウムの経口または点滴が 3 例、蛋白制限 5 例、カルニチン内服 1 例、ラクツロース内服 1 例であった。

## 3) 維持（薬物）療法

### a) L-シトルリン

33 例中 30 例（91%）で投与歴があった。その詳細については別項で回答を得た。

### b) L-アルギニン

33 例中 20 例（61%）で投与歴があった。具体的な投与量は、51~347mg/kg/day で、平均 148mg/kg/day、中央値 148mg/kg/d であった。投与分布は図 1 2 に示す。

全例でシトルリンまたはアルギニンのどちらかまたは両方が使用されていた。シトルリンのみは 14/33 例（42%）、アルギニンのみが 3 例（9%）、シトルリンとアルギニンの併用が 16 例（49%）であった。

### c) L-カルニチン

6 例（18%）で使用されており、その投与量は 300~1600mg/day（6.5~48mg/kg/day）、平均 983mg/day（25.6mg/kg/d）であった。

### d) 安息香酸ナトリウム

7 例（21%）で使用されており、その投与量は 65 ~ 416mg/kg/d（2.5 ~ 20g/day）、平均 162mg/kg/day（7.1g/day）中央値は 100mg/kg/day であった。

### e) L-リジン

3 例に使用歴あるも、現在使用中は 1 例であった。

### f) L-オルニチン

使用例なしであった。

### g) フェニル酢酸ナトリウム

使用例なしであった。

そのほかの併用薬としては、ビタミン D3 製剤（4 例）、ビスフォスフォネート（1 例）、重炭酸ナトリウム（2 例）、カナマイシン・ラクツロース（1 例）、必須アミノ酸製剤（1 例）、抗けいれん剤（カルバマゼピン 2 例、バルプロ酸、ゾニサミド、フェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール 1 例）、レボチロキシシン、大建中湯、小建中湯、などが挙げられた。また、5 例の小児患者に対し、成長ホルモン投与が試みられていた。

## 5. シトルリン治療について

### 1) 入手方法

2008 年から日本先天代謝異常学会の「シトルリン使用に関する委員会」が協和発酵キリンから提供されたシトルリンを供給している。そのため、今回の調査では、6 割にあたる症例の主治医がこの委員会を通じてシトルリンを入手していた。それ以外の入手先では和光純薬、Nacalai などの特級試薬の利用が多かったが、海外からの個人輸入例も存在した。

### 2) 継続期間

平均 10.6 年で、最長 27 年であった。一方で、患者・病院の経済的負担が大きいことから、投与を中断した例も数例存在する。なかには、服薬コンプライアンスが悪く、肉など蛋白質

の摂取の際のみに症状軽減のため服用するという症例もみられた。

### 3) 患者さんの負担月額

実際に購入している場合の患者月額負担は613～60000円で、平均10211円であった。高額負担ゆえに、シトルリン内服を中止した症例も存在した。継続的な患者負担は事実状困難であり、病院の持ち出しや医局・研究費の一部で賄う例がほとんどである。

### 4) 投与量

投与量の平均は $155 \pm 48 \text{mg/kg/day}$ （中央値 $150 \text{mg/kg/day}$ 、 $90 \sim 260 \text{mg/kg/day}$ ）であった。投与量の分布を図12に示す。

### 5) シトルリンの有用性の評価

#### a) 臨床所見

いくつかの項目に関し、シトルリンが有効であったかどうかについて回答を得た。最も改善率が高かった臨床所見は肝腫大で、15/21例(71%)で「改善あり」と回答した。体重増加不良は44%(8/18)、蛋白嫌いは34%(9/26)、嘔気嘔吐発作13/18(86%)、腹痛3/5(60%)、難治性下3/5(60%)、肝機能検査所見4/7(57%)、精神運動発達遅延2/15(13%)、骨粗鬆症4/11(36%)、骨折3/5(60%)、関節過伸展1/3(33%)、末梢白血球減少2/13(15%)、貧血9/19(47%)、血小板減少3/13(23%)、血栓傾向2/5(40%)、易感染性2/5(40%)、RTA2/4(50%)、間質性肺炎1/4(25%)であった(図13)。

#### b) 検査所見

血中アンモニア値、血中フェリチン、LDH、血中アミノ酸(アルギニン、シトルリン、オ

ルニチン)の各項目に関し、シトルリン投与前後の変化について回答を得た(図14、15)。

#### b-i) 血中アンモニア

治療前の血中アンモニア値は平均 $271 \pm 168 \mu\text{g/dl}$ ( $43 \sim 600 \mu\text{g/dl}$ )であったのに対し、シトルリン投与開始後の値は平均 $43.06 \pm 12 \mu\text{g/dl}$ ( $16 \sim 65 \mu\text{g/dl}$ )と有意な低下を示した( $P=0.00008$  Paired t test)。もともと正常域に近かった数例を除き、ほとんどの症例(26/29例、89%)で「有効」と判定された。

#### b-ii) 血中フェリチン

血清フェリチンの投与前値は平均 $1625.3 \text{mg/dl}$ ( $94 \sim 12340 \text{mg/dl}$ )であった。シトルリン投与後の値は平均 $720.8 \text{mg/dl}$ ( $62 \sim 1535.7 \text{mg/dl}$ )と低下を示したものの、これらの低下には個人差が大きく、統計学的に有意な変化ではなかった( $P=0.36$  Paired t test)。

#### b-iii) 血中LDH

投与前の血中LDHの平均は $1596 \text{U/l}$ ( $426 \sim 4490 \text{U/l}$ )であった。シトルリン投与後の値は平均 $812.1 \text{U/l}$ ( $325 \sim 2400 \text{U/l}$ )で、有意な低下を示した( $P=0.013$  Paired t test)。

#### b-iv) 血中アルギニン

シトルリン投与前の血中アルギニン平均値は $30.68 \text{nmol/ml}$ ( $7.9 \sim 85 \text{nmol/ml}$ )であった。ただしこの中にはアルギニン服用をすでに開始している例も含まれる。投与開始後の血中アルギニン値は平均 $59.8 \text{nmol/ml}$ ( $10.4 \sim 216 \text{nmol/ml}$ )と有意な上昇を示した( $P=0.008$ , Paired t test)

#### b-v) 血中シトルリン

投与前の血中シトルリンは平均 59.3nmol/ml (29.4~100nmol/ml, 中央値 49.7nmol/ml) であった。投与開始後、血中シトルリンの値は平均 311.2nmol/ml にまで上昇 (P=0.001, Paired t test) し、その範囲は 67.8~1202.7nmol/ml、中央値 222nmol/ml であった。

#### b-vi) 血中オルニチン

シトルリン投与前血中オルニチンは平均 25.81nmol/ml (9~79.8nmol/ml) であった。シトルリン投与開始後、オルニチン値は平均 73.1nmol/ml (9.5~298nmol/ml) となり、有意な上昇を示した (P=0.008, Paired t test)。

#### c) 副反応

シトルリンを投与した 30 例において、副作用が出現した例はいなかった。小児の 1 例において服薬開始時に「飲みにくい」などの訴えもあったが徐々に慣れ、服薬継続に問題は生じなかった。

#### d) その他の利点

内服後、痙攣の消失 (2 名)、意識障害の消失 (2 名)、ぼーっとすることがなくなった (1 名)、毛髪量の増加 (脱毛の減少) や髪質の改善 (4 名)、髪色が黒くなった (3 名)、歯が生えてきた、などの回答を得た。一方でシトルリン内服においても血球貪食症候群の症状に改善なし、LDH は常に高値、などの所見の回答があった。さらにシトルリンを飲み忘れると速やかに血中濃度が低下するとの記述が寄せられた。また投与前に比して明らかに疲れなくなった、午睡をしなくても生活できるようになった、等の所見が得られた。

## D 考察

### 1. 患者プロフィール

本研究に先だって行った、全国患者数把握のための一次調査回答によれば、本疾患患者の診療はほぼ全例が小児科で診療を担当している結果であった。しかし患者プロフィールでは患者年齢は年年高くなっており、成人期にキャリーオーバーして診療が継続されていることが伺える。

発症と判断される時期は、乳児期後期から幼児期早期が多く、このころに食習慣の確立、蛋白摂取量の増大が起こることに関連すると推測される。しかし軽症例ではさらに遅くなっている。

成人発症とされている例のなかには幼少期の記録がないため詳細不明で、実際の発症時期が推定困難な例も含まれている。

また、4/31 症例 (12%) に近親婚を認めたが、これは 10 年前の先行調査 (28%) に比して有意に減少していた。患者の居住区の分布に関しても、北東北、北海道地区、および関東、九州地区の集積傾向が伺えたが、前回と比して血族結婚の減少、居住区の移動などから今後は徐々に地域の偏在が軽減する方向に進むことが予想される。

### 2. 臨床症状

#### 1) 主訴

今まで報告の多かった高アンモニア血症や発達遅延は減少傾向にあり、低身長 of 精査に来院する症例が増加していることは特徴的であった。また、少数ではあるが頻回の間質

性肺炎、易感染、血球貪食症候群を主訴に医療機関を受診する例もあり、本疾患の臨床像の多様性を伺わせる。

## 2) 身体所見

本調査において、成人最終身長および体重値は、10年前の先行調査と比してわずかに上昇しているものの、有意差はなかった。しかし、成長曲線上での小児期の体格は改善傾向が見て取れることから、将来的には更なる体格の向上が見込めるのではないかと推測する。この背景には、早期の診断と治療の介入、とくにシトルリンやアルギニン内服によって摂取可能な蛋白量が増加していることも寄与しているのではないだろうか。毛髪所見では疎毛に加え、赤や茶色の毛髪を挙げる回答も散見された。

## 3) 神経症状

診断までの高アンモニア血症発作の頻度が多い例、また診断年齢が高い例では、全体に知的障害や癲癇の合併率が高いことは、長期的な血中アンモニア高値が予後規定因子の一つであることを示唆するものであった。筋症状の頻度は高くなく、筋原性の変化は少ない。これらは高アンモニア血症に附随する神経症状に起因するもの、そして蛋白摂取不足による発育障害などが関与していると思われる。

## 4) 消化器症状

「蛋白嫌い」は、本疾患で認める最も特徴的な症状の一つである。今回の調査でも、陽性率の最も高い現症であった。しかし、一方で「蛋白嫌い」を主訴として医療機関を訪れる例はわずかでしかない。これを主症状と捉え

られることは稀であり、診療の場では本項目について積極的な問診が望まれる。

そして、本疾患患者がスイカを強く好むことは近年指摘されてきた事象であるが、これは今回の調査でも同様であった。また、豆類を好む例も認めた。これは豆に多く含有されるアルギニンが体調を改善することを無意識のうちに体得しての結果かと思われる。

## 5) 血液・免疫所見

免疫機能異常は本疾患の主要な症状ではないものの、合併の頻度は比較的高い。臨床上問題にならない例も含めると、約1/3の症例に何らかの免疫学的所見を有する結果であった。

また、若年性の脳梗塞が複数例で報告されている。本疾患の多くの神経症状が高アンモニア血症に起因するもので、その予防によって神経学的予後は改善する傾向にあるが、これらの症例はそれには関連していない。基本病態として、現時点で血栓傾向に関する有意な所見は確認されていない。しかし以下の2点においては、本疾患の長期予後を考える上で解明・改善すべき今後の課題と考える。

ひとつは、血管内皮機能と一酸化窒素 (NO) との関連に関する諸知見が本疾患の病態に関連する点である。本疾患でも低アルギニン血症と血管内皮機能障害に関する研究や議論がなされており、臨床病態への還元が期待されている。治療薬として L-シトルリンや L-アルギニン投与がどの程度有用であるのかについては、今後も検証していく必要がある。

2つ目は、SLE や抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患の合併から、血栓傾向を来す例が存在することである。予防的に抗血栓療



法を施行している症例はなかった。本症と自己免疫疾患の合併でより危険度が高まるかという点については症例数が少ないため検証が困難であったが、本調査で回答頂いた3例中2例はSLEを合併しており、診療の場では発症の可能性を考慮しておく必要があると考えられた。

#### 6) 骨所見

骨密度の推移はビタミンD製剤やビスフォスフォネート製剤の使用の有無によっても異なり、個人差が大きかった。正常例もいる一方、小児期から思春期に至るまで、一貫して低い骨密度であることが明らかにされ、多くの症例で peak bone mass が低値に留まる傾向にあると推測された。ただし本対象のなかには重度精神発達遅滞により ADL の自立していない症例が数例存在することから、長期臥床や運動制限等による骨密度低下の影響を含んでいることを考慮すべきである。

#### 7) 眼・肺・腎所見・その他

肺症状の合併率は全体としては高くはないが、そのなかで間質性肺炎の既往が多いことは特記すべき所見と言える。血清 KL-6 を測定している症例は一部であったが全例で高く、さらに多くの陽性者が潜在することを示唆している。腎臓所見に関しては、尿中  $\beta$  2MG の増加が報告され、尿細管障害の存在が伺われた。本疾患で障害される  $\gamma$  LAT-1 蛋白は腎の近位尿細管上皮細胞基底膜側に多く発現しており、本現症との関与については検討が望まれる。

#### 8) 妊娠合併症

従来の海外の症例では妊娠中毒症の合併が

あり、本調査でも報告がされている（それに伴う重篤な合併症はなかった）。一方で妊娠中のみ原疾患のコントロールが良好となった例が1例報告されていることは大変興味深く、本疾患の病態緩和に、妊娠中における免疫学的寛容機構が介在していることも想像される。

#### 9) そのほかの血液生化学所見

血清 LDH およびフェリチンの上昇は高頻度で見られ、診断時における検査所見としては血中・尿中二塩基性アミノ酸値に並び重要である。本調査対象症例に、我々が2001年に遺伝子解析および臨床調査を施行した際の症例を併せた計40例において、LDHは40例全例、フェリチンは30例で測定されていた。このうちLDHは35/40例(87.5%)で上昇している。LDH上昇のない5例(12.5%)のうち、フェリチンを測定していたのは3例で、うち1例に上昇がみられた。すなわち、本疾患患者でどちらも上昇しない例は3.33/40例(8.3%)と推論される。

これにアミノ酸分析を加えることで、診断の精度が上がることを示唆される。

### 3. 診断

#### 1) 生化学所見

尿中オロト酸は、実際には135～700nmol/mgCre程度の軽度上昇群と1782～5980nmol/mgCreの高値群に大別されることができ、これらは高アンモニア血症のエピソードに附随して得た所見である可能性が示唆される。治療開始後の同一患者の縦断的な計測値もまた同様で、治療により血中アンモニア値が改善することで尿中オロト酸は正

常域に入りうるが、高アンモニア血症発作や体調不良により、尿オロト酸値も再上昇を認めていた。両者の特徴として、種々の尿素サイクル異常症に比して上昇の程度は軽いことが示された。

血中二塩基性アミノ酸値に関しては、リジン、アルギニン、オルニチンの3種全てが低下していなくても、本疾患を否定するべきではないことが改めて示された。調査対象の1/3でどれか一つが正常域にあった。さらにカットオフ値を患者平均+SDとした場合には、13/24例(54%)で1種のアミノ酸が、1/24例(4%)で2種のアミノ酸がこれを上回ったが3種とも上回る例はいなかった。とくにアルギニン値は個人差が大きく正常域に近い症例もあり、注意が必要と思われた。

尿二塩基性アミノ酸値ではほとんどの例で大幅に正常域を超えている。特にリジンは100%の例で過剰排泄がみられ診断の価値が高い。しかしなかには血中濃度が低いためか尿中排泄も正常域のことがある。

診断においては、3種の血中・尿中アミノ酸値を検討したことで確定に至ることが重要と考えられた。

## 2) 遺伝子解析

2001年の先行調査で判明した遺伝子型以外の種類は見いだされなかった。かつ、前回同様、R410X変異は高頻度に東日本を中心に存在しており、東北地方から派生した founder mutation に由来しているものと思われた。

また、遺伝子型と表現型の相関について検討するため、成長障害、肝脾腫、消化器症状、高アンモニア血症性の脳症、肝障害、腎障害、骨症状、神経症状、血液学的異常、免疫異常などの項目について各アレルごとの陽性

頻度を算出した。アレル数が少ない変異も多いこともあり、統計学的有意差がでない項目が多かった。

しかし、その中で免疫学的異常についてはS238F変異を持つ患者で有意に頻度が高かった。すなわち、S238Fをホモまたはヘテロ接合で有する患者群(A群:11名)では、免疫学的異常の割合が72%(8名)であったのに対し、S238Fを有さない患者群(B群:24名)では、免疫学的異常を呈する患者の割合は20%(5名)であり、両群間に(Fisher's exact probability test  $p=0.008$ )有意差が得られた。ちなみにR410Xホモ接合の患者群(C群:15名)でもその割合は20%(3名)であり、A群との有意差がみられた。S238Fホモ接合患者に免疫異常が必発しているわけではないが、本変異については、将来的な免疫異常発症の予測因子となりうる可能性がある。ほか、発症年齢、診断時年齢、治療期間などにおいて各群間での統計学的有意差は認めなかった(Mann-Whitney's U test)。

そのほか、治療方法、長期予後についての検討では統計学的に有意な結果は見いだせず、更なる症例の蓄積、および各症例における長期的な観察が必要であろうと思われた。

## 3. 治療

### 1) 食事

蛋白摂取制限をしている割合は71%と、前回調査の86%よりやや減少傾向であった。さらに、厳密な摂取量の算出や規定をしている症例数は減少しつつあり、特殊ミルク等を使用している例も数例であった。たとえば糖質の多い食品を好まない、など患者自らが摂取を

控える傾向はほかの先天代謝異常症でも観察されることがあるが、本疾患患者において特徴的なのは、スイカを異常に好む点である。スイカに大量のシトルリンが含まれることがその理由である。

本疾患患者の多くは、スイカを食べることで症状が緩和することを経験的に知っており、患者によっては皮まで摂取する、冬でも通信販売で取り寄せる、自宅で栽培する、などのケースも存在した。このように自らの嗜好が疾患に直結する疾患は稀有であり、この所見は本疾患にシトルリンの補給が必須であることを示唆するものと言える。(因みに、スイカ 100g には 180mg のシトルリンが含まれる。一日 5g のシトルリンを摂取するとすればスイカ 2.77kg/日を摂取する必要がある。)近年は厳密な食事療法から薬物療法へと、治療の軸は徐々にシフトする傾向にある。これは蛋白摂取量を増加でき、低蛋白に起因する諸症状を緩和する点で患者の予後を大幅に改善している。

## 2) 維持療法

この項についても 2001 年との比較によれば、薬物療法の主体がアミノ酸補充(L-シトルリン、L-アルギニン)になりつつある。高アンモニア血症のコントロールの目的で、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウムを使用していた症例は、前回は各 30%、10%に認めたものの、今回は各 21%、0%となっている。同様に L-リジンは 15%に使用されていたものが今回は 6%にまで減少した。疾患の本態から考えても L-リジンは吸収が障害されて有用性が少ないこと、浸透圧性の下痢を誘発すること、かつ本邦では医薬品として承認されていないことが理由かと思われる。一方

L-アルギニン投与例は前回の 43%から 61%へ、L-シトルリンは 80%から 91%へと増加した。L-アルギニンも同様に、患者では吸収が障害されており、かつ下痢を誘発しやすいものの、唯一医薬品として使用できるアミノ酸製剤であることから使用例は多かった。

その他の維持治療としては、骨粗鬆症や尿管性アシドーシス、癲癇、続発性甲状腺機能低下、消化管蠕動の低下、成長ホルモン(GH)分泌不全性低身長、に対する薬物治療が行われていた。

## 4. シトルリン治療効果の検証

臨床所見においては、各所見の陽性者数(母集団)が小さく、ばらつきもあることから統計学的な有効率の比較は困難であった。また対象患者の治療開始年齢が成人期である例も多く、(低身長や精神運動発達遅延、骨粗鬆症など)すでに症状が完成されたために改善が見込みにくい症例も存在したことは本調査の限界点といえる。

しかしながら、内服によってほぼ全例でアンモニア値の低下がみられた。これは同時に血中アルギニン・オルニチン値が改善し尿素サイクル機能が改善していることでも裏付けられる。

そして多くの例で嘔気嘔吐発作の減少、意識状態の改善や活動性の増加などが得られ、QOLの改善をもたらしている。加えて他剤で生じるような種類の副作用の発現は全例で認めていない。アンモニアが上がらなくなったことで消化器症状が緩和され、食事量・蛋白摂取量が増え、栄養状態が良好に保たれるようになった点、肝障害や貧血の改善がみられた点も、本剤の多角的な効能を示している。

投与量の検討については、共同研究者施設の何例かで、3g～8g/日での調整が試みられているが、臨床病態に大きな変化はないとの結果を得ている。副作用がないことから現時点では多少の過剰投与も問題とはなりにくいが、有用性の評価には100mg/kg/dの投与からでも問題はないかと思われる。

治療用のシトルリンとして、現在は国内外の試薬（特級試薬）やサプリメントが用いられている。実際の試薬の価格はばらつきがあるが5g/dayを内服したとして1カ月あたり1000～50000円前後（試薬によっては330000円/月）、サプリメントでも26,000円/月前後の価格であるので、患者個人が負担することは一般には困難である。現実的には、月当たり3000円から5000円程度の患者負担であれば、経済的にもシトルリンの継続投与が可能であろうと判断する主治医が多数を占めていた。

また、本疾患に対しての治療はシトルリン単独補充のみでよいのかどうか、シトルリンが奏功しない症状・所見は何か、それに対してどう対応するか、についてはまだ検討すべき課題が残っており、今後も継続して使用データを蓄積していく必要がある。

## 5. 長期予後とQOL

長期予後は非常に多様である。麻疹感染等のウイルス感染の重篤化で症状が顕性化したり合併症をきたしたりする例が複数いることは留意すべき点である。学童期は普通学級での就学が多いが学習についていくのが困難な例、特別支援学級に通っている例もあった。知的障害や大きな合併症なく経過している症例では大学進学、通常の就職、自立が可

能である。女性では妊娠出産育児にも特に支障はみられていない。ただし一般に、肉体的に厳しい労働環境では継続勤務することがむずかしく、転職する例も複数報告された。また知的障害が軽度あり、作業所などでの勤務をこなしている例、療養施設に入所している例、寝たきりで全面的な介護を要する例、心療内科通院中の例も報告された。

ただし、最近の診断症例では、神経学的症状を有する前に治療を開始されることが多く、若年症例のQOLは比較的良好である。本疾患の存在および治療方法が広く認知されることが、更なる長期予後の改善に直結するものと考えられる。

## E 結論

本年度の研究にて、リジン尿性蛋白不耐症に関する初めての全国患者数把握調査を展開し、小児科領域から35例の返答を得た。当研究班が今までに解析済みの症例も考慮すると、成人の患者数の増加していることが推測され、今後内科領域での調査を予定している。

さらに、現在シトルリンを使用している30例の調査においては、投与後に意識障害や高アンモニア血症の改善、蛋白摂取量の増加、などが多くの患者から報告され、これらの変化は患者のQOLを大きく改善していることが明らかになった。早期診断の確立に加え、シトルリン投与が円滑に行われる環境を整えることが、患者の予後改善には重要と考えられた。

## F 健康危険情報

なし