

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

シスチン蓄積症の診断指針

分担研究者：高柳 正樹（千葉県こども病院副院長）

研究要旨

cystinosis (CTNS遺伝子にコードされている) の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

確定の根拠となる検査として末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定とCTNS遺伝子変異検索がある。

乳児型は成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性、若年型は腎症状と眼症状が陽性、成人型は眼症状のみ陽性である。

A．研究目的

シスチン蓄積症(シスチン症、Cystinosis)の診断指針を作成する。

B．研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。

(倫理面への配慮)

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

シスチン蓄積症(シスチン症、Cystinosis)の診断指針

・疾患概要

ライソゾームより細胞質にcystineを輸送するタンパク質であるcystinosis (CTNS遺伝子にコードされている) の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。

検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

・臨床病型

本症には乳児型、若年型、成人型の3つの亜型がある。残存酵素活性の程度により亜型が分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

乳児型は成長障害を含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

若年型は腎症状と眼症状に限られている。

成人型は眼症状のみが認められる。

・診断基準

・主要臨床症状

成長障害
嘔吐、便秘
口渇、多尿
クル病
青白い皮膚、毛髪への色素沈着
羞明

・診断の参考となる検査成績

・腎障害の評価

Fanconi症候群の検査と鑑別疾患

腎尿細管機能障害として以下の検査

異常が存在する。

糖尿、アミノ酸尿、代謝性アシドーシス、%TRPの低下、高カルシウム尿症。シスチン蓄積症ではシスチン尿症と異なり、血中、尿中シスチン値は正常である。

・眼科的検査

角膜にcystine結晶が蓄積する。スリットランプ検査で観察される。

帯状角膜症、角膜辺縁性の血管新生、眼痙攣の併発。

角膜潰瘍、網膜色素変性症による視力低下がみられることもある。

・確定の根拠となる検査

・末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定

この測定によりcystine濃度が年齢対照に比し高値ならば陽性とする。

・CTNS遺伝子変異検査

遺伝子解析にてえられた遺伝子変異がdisease causingと考えられた場合は陽性

・確定診断

乳児型 成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性に加えて、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

若年型は腎症状と眼症状が陽性に加え、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

成人型は眼症状のみ陽性で、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

鑑別診断

・シスチン尿症は腎尿管上皮細胞に発現するシスチントランスポーターの異常で起こる。尿中シスチン排泄量はシスチン尿症では高値であるが、シスチン蓄積症では正常である。血中シスチン値もシスチン蓄積症では正常である。

・I-cell病は2次性のシスチン蓄積症をおこし、各種の腎症状を呈する。

D．考察

診断の根拠となる末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定や、CTNS遺伝子変異検索が本邦では実施困難であることが問題と思われる。

最近システアミン製剤が認可されたので、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

E．結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

