

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

診断の客観的指標や長期の療養を要する疾患についての検討（ホモシスチン尿症）

分担研究者： 呉繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授）

研究要旨

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。

今回ガイドラインの改定を見据えて、CBS 欠損症の成人期の現状と問題点について文献的に検討した。本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察される。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系の問題に対し専門的な管理が必要となるため、CBS 欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えらえる。

研究協力者氏名

坂本修

東北大学大学院医学系研究科

小児病態学分野准教授

値がある。

ただしこの資料は報告ベースのため、高メチオニン血症(MAT 欠損症)が鑑別されずに報告されている可能性があり、実数はこれより少ないものと考えられる。

A．研究目的

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。小児科学会では、移行期医療の取り組みが必要との提言があり、先天代謝異常領域においても例外ではない。

今回、今後のガイドラインの改定を見据えて、ホモシスチン尿症(CBS 欠損症)の成人期の現状と問題点について検討した。

B．研究方法

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

C．研究結果

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
 - (1) 「先天代謝異常及び B 型肝炎母子感染防止事業実施状況」(厚生省児童家庭母子保健課(当時))

昭和 52 年から平成 8 年までに 152 人との集計

- (2) サイスタダン[®] 使用実績(レクメド社提供資料)

CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名である。

- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

医学中央雑誌においての「ホモシスチン尿症 + 成人」での検索で、1980-2016 の報告として 85 編をピックアップした。うち「解説」、「MTFHR 欠損症・MTFHR C667T 多型によるもの」、「施設名から重複と考えられるもの」を除いたところ、27 編となった。さらに文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。なお、検索外 4 編 4 症例(発表当時は成人ではなかった検索に乗らなかったものの、現在成人になっているもの)を加え、25 編(28 例)を確認できた。

報告での年齢に発表年からさらに経過した年月を加えた予想される現在の年齢は 20-90 歳であった。15 例は新生児マススクリーニング開始(1977 年)以前の症例であり、11 例が内科などの成人科からの報告であった(血栓症、ジストニアなど)。マススクリーニング以後の 13 例のうち

、3例はマススクリーニングすりぬけ例(思春期以降に脳梗塞での発症)であった。マススクリーニング発見例でも長期管理の経過中に、白質脳症、慢性血栓性肺高血圧、精神症状、低栄養などを来した例の報告がある。また女性患者の出産例もあり、血栓症を予防するような分娩管理を要している。

D. 考察

本邦においては成人期のCBS欠損症が20症例以上存在することが推察される。マススクリーニング以前の例(もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例)では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となる。

E. 結論

CBS欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えらえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, Kure S. Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan. *Brain Dev.* 38:341-345, 2016
- 2) Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr.* 171:171-177, 2016
- 3) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニングC3, C3/C2陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA変異例とPCCB p.Y435C変異例との比較 日

本マススクリーニング学会誌 26:59-64, 2016

4) 吉田美智子、三上仁、池田秀之、梅木郁美、西野美奈子、星能元、島岡理、市野井那津子、菊池敦生、呉繁夫 新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症 岩手県立病院医学会雑誌 56:55-59, 2016

2. 学会発表

- 1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 代償期に診断されたシトルリン欠損症 18例における診断契機の特徴 第119回日本小児科学会学術集会(札幌、2016年5月13-15日)
- 2) 市野井那津子、坂本修、小林正和、中村尚子、黒田宙、呉繁夫 妊娠中に高アンモニア血症を呈し尿素サイクル異常症が疑われる1例 第58回日本先天代謝異常学会総会(東京、2016年10月27-29日)

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