

## リジン尿性蛋白不耐症のガイドラインの作成 および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野）

### 研究要旨

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。

### 研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

### A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

### B．研究方法

国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのブラッシュアップを図り決定した。

#### （倫理面への配慮）

倫理面の配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

### C．研究結果

ガイドライン案を以下のように作成した。

#### 1, 疾患概要

二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送蛋白のひとつである y+LAT-1 (y+L amino acid transporter-1) の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招き、諸症状を来す。

本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し、責任遺伝子 SLC7A7 の変異が認められる。わが国での患者数は 30-40 人と推定されている<sup>3)</sup>。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例も報告されている。

#### 2, 臨床病型

本疾患の臨床症状と重症度は多彩である。一般には、出生時には症状を認めず、蛋白摂取量が増える離乳期以後に症状を認める例が多い。受診の契機としては、小児期では低身長、低体重、意識障害・けいれん、肝腫大が多い。しかし、一部では間質性肺炎、易感染、血球貪食症候群、自己免疫疾患、血球減少などが初発症状となり、精査にて診断に至る例もある。一方、軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の神経疾患の原因精査から診断されることもあり、本疾患の臨床像の多様性を伺わせる。

乳児期の症状としては、嘔吐、下痢、体重増加不良および筋緊張低下が多い。肝脾腫は、新生児期から認める場合もある。多くの症例において 1 歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の蛋白食品を摂取すると体調を崩す為、これらの食品を嫌うようになる。この「蛋白嫌い」は、本疾患の特徴の一つで 8 割程度の患者に認める。蛋白過剰摂取後には約半数で目眩、嘔気/嘔吐、高 NH<sub>3</sub> 血症による意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレス等も高アンモニア血症の誘因となる。しかし、症例によっては高アンモニア血症の既往がなく経

過する場合もある。蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多いため、診断が学童や成人期にまで遅れる場合もある。

また、離乳期以降には、蛋白摂取不足のため、七割前後に低身長（四肢・体幹均衡型）、低体重が明らかになってくる。そのほか疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展もみられる。患者の2割に骨折の既往があるが、小児期～成人期において骨粗鬆症を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形、変形性関節症も認められる。

約 1/3 の症例に何らかの血液免疫学的異常所見を有する。水痘の重症化、EB ウイルス持続陽性、麻疹脳炎合併などのウイルス感染の重症化や感染防御能の低下が報告されており、予防接種においては慎重な対応が望ましい。さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患（SLE、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、関節リウマチ）合併の報告がある。肺合併症としては、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。無症状でも画像上の肺の線維化が度々認められる。腎尿細管病変や糸球体腎炎も報告されており、十分な観察が望まれる。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。循環器所見は少ないが、運動負荷後に心筋虚血性変化を示すとの報告もあるため、今後はNOとの関連メカニズムについても検討が望まれる。血管内皮機能障害に基づくと思われる血管病変（脳梗塞等）にも留意する必要がある。

### 3、主要症状と臨床所見

- 低身長、体重増加不良、肝脾腫
- 高アンモニア血症およびそれに伴う神経症状（精神発達遅滞、けいれん、意識障害）
- 蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢
- 骨粗鬆症、免疫機能の異常
- 自己免疫疾患、血球貪食症候群

### 4、参考となる検査所見

#### 1) 一般血液検査所見

□血清 LDH 上昇：600-1000IU/l が多い。LDH は基本的には肝型を主としてすべての分画で増加する（分画の比率においては LDH4,5 は上昇を認める例が多く、一方で LDH1,2 は相対的には低下する傾向がみられる）。

□血清フェリチン上昇：多くの患者で認めるが、その程度は症例によって異なる。

□高アンモニア血症の既往：血中アンモニア高値の既往はほとんどの例でみられ、最高血中アンモニア値は 300~400 μg/dl の範囲であることが多い。症例によっては、1000 μg/dl まで上昇している場合もある。食後に採血することで、高アンモニア血症を呈して本症の診断に至ることがある。

□末梢白血球・血小板減少・貧血ほか、AST/ALT の軽度上昇 (AST>ALT)、TG 上昇、貧血、白血球/血小板減少、IgG サブクラスの異常、白血球貪食能や殺菌能低下、NK 細胞活性低下、補体低下、CD4/CD8 比の低下等を起こすことがある。

#### 2) 血中アミノ酸および関連代謝物

□血漿リジン 低下-正常（基準値：76-243nmol/mL）

□血漿アルギニン 低下-正常（基準値：42-143nmol/mL）

□血漿オルニチン 低下-正常（基準値：32,5-117nmol/mL）

□尿リジン ほぼ全例で増加（基準値：643nmol/mg Cre 以下）

□尿アルギニン 正常-増加（基準値：89.5nmol/mg Cre 以下）

□尿オルニチン 正常-増加（基準値：45.1nmol/mg Cre 以下）

血中二塩基性アミノ酸値（リジン、アルギニン、オルニチン）は、正常下限の 1/8 程度から正常域まで分布する。尿の二塩基性アミノ酸濃度は通常増加（リジンは多量、アルギニン、オルニチンは中等度、シスチンは軽度）し、なかでもリジンの増加はほぼ全例にみられる。

また、血中アミノ酸分析においては、二次的变化として、グルタミン、アラニン、グリシン、セリン、プロリンなどの上昇を認めることがある。グルタミン値は高アンモニア血症を反映しており、800-1200nmol/mL 程度に上昇していることが多い。

□（参考所見）尿オロト酸の増加：高アンモニア血症に付随して尿オロト酸の増加を認める。

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

□ 遺伝子解析: SLC7A7(y+LAT-1 をコードする遺伝子)に病因変異を認める。

SLC7A7 は染色体 14q11.2 に位置し、11 のエクソンより構成され、512 のアミノ酸をコードする。遺伝子変異は今まで 43 種の報告がある。本邦では約 9 種が同定されている。

## 6. 診断基準 (難病のものとなります)

### (A) 臨床所見

- ・低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大
- ・蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。
- ・ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ・若年からの骨粗鬆症
- ・筋力低下、易疲労

### (B) 検査所見

- ・高アンモニア血症の既往
- ・血清 LDH 値の上昇、血清フェリチン値の上昇
- ・尿中アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進
- ・血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値

### (C) 遺伝学的検査

- ・責任遺伝子 SLC7A7 における変異の確定

#### 1) 確診

A. 臨床所見で1つ以上、かつ B. 検査所見で2つ以上合致する項目あり、さらに C. を満たすもの。

#### 2) 疑診

A. 臨床所見で2つ以上、かつ B. 検査所見で2つ以上合致する項目があるが、C. を満たさないもの。

#### 鑑別すべき疾患

- ・\* 尿素サイクル異常症の各疾患(N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニ

ノコハク酸尿症、アルギニン血症、高アンモニア高オルニチン高ホモシトルリン尿症候群、シトルリン欠損症など): これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血漿・尿のアミノ酸分析によってある程度鑑別を行う。遺伝子解析、場合によっては肝酵素活性測定などが必要となる。

\* 周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛などの消化器疾患: 蛋白摂取によって嘔吐が誘発されることから食物アレルギーを疑われたり、原因不明の腹痛や周期性嘔吐症と判断されたりすることがある。

\* てんかん、精神運動発達遅延: これらは高アンモニア血症による二次的な所見であるがアンモニアの高値に気づかれない場合、原因不明の発達遅延とみなされる場合がある。

\* 免疫不全症、血球貪食症候群、間質性肺炎: 小児期にこれらを初発症状とする例がある。

## 7. 治療

### a. 急性期治療

高アンモニア血症の急性期で嘔気嘔吐や意識障害などの臨床症状を認める場合は、速やかに一旦窒素負荷となる蛋白を除去するとともに中心静脈栄養などにより十分なカロリーを補充することで蛋白異化の抑制を図る。アンモニア代謝改善のため、L-アルギニン(200-1000mg/kg/日)、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等を投与する。また、腸管でのアンモニア産生・吸収を減少させるため、必要に応じ抗生剤(カナマイシン、ネオマイシン)、ラクツロース、乳酸菌製剤等を投与する。ほとんどの場合はこれらの薬物療法によって血中アンモニア値の低下が得られるが、無効な場合は持続血液透析の導入を図る。

なお、L-アルギニンの投与は、急性期の高アンモニア血症の治療としては有効であるが、本症における細胞内でのアルギニンの増加・NO 産生の過剰の観点からは、議論の余地があると思われる。

### b. 維持療法

#### i) 栄養:

十分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充が主体となる。高アンモニア血症を予防する観

点からは、小児では摂取蛋白 1-1.5g/kg/日にてほぼ良好な経過を辿る。一方でカロリー及び Ca、Fe、Zn や VitD 等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去乳の併用も適宜考慮する。2 次性の低カルニチン血症を来している場合には L-カルニチン内服(20-100mg/kg /日)も検討する。

#### ii) 薬物療法

L-シトルリン内服(日本では医薬品として認可されていない)は中性アミノ酸であるため吸収障害はなく、肝でアルギニン、オルニチンに変換され本疾患に有効である。海外では 100mg/kg/日程度を推奨する報告が散見されるが、近年の本邦における使用状況としては 100-200mg/kg/日の範囲で、血中アンモニア値を目安に適宜増減している例が多い。L-シトルリンの投与により、血中アンモニア値の低下や嘔気減少、食事摂取量の増加、活動性の増加、肝腫大の軽減などが認められる。L-アルギニン(0.12-0.38g/kg/d)も有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうするため、注意して使用する。血中アンモニア値が不安定な例ではフェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等の定期内服も検討する。

その他、免疫能改善のための グロブリン投与、肺・腎合併症に対するステロイド投与、骨粗鬆症へのビタミンD製剤やビスフォスフォネート、GH 分泌不全性低身長への成長ホルモン、重炭酸ナトリウム、抗けいれん剤、レボチロキシン投与などが試みられている。

#### 8. 成人期の患者の課題

高アンモニア血症や感染症等の後遺症の程度によるが、成人に達した後、患者の約 20%に知能障害を残す。早期治療例ではほぼ正常な神経発達が得られる。近年は、早期診断・治療例が増えていることにより、以前に比して正常な神経発達を遂げる症例が増えてきた。また肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)や腎病変(腎炎、尿細管障害、腎不全)は、アミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられず、生命予後に大きく影響する。水痘や一般的な細菌感染は、腎臓・肺病変の重症化を招き得る。LDH 高値、フェリチン高値、凝固系異常(FDP 高値、TAT 高値など)等に十分に注意するとともに、肺・腎に対する定期的な評

価を実施する。

#### 「腎臓所見」

腎臓疾患は、高頻度に認められる進行性の合併症である(17)。ほとんどの患者で、軽度の蛋白尿、微小血尿が数年にわたって認められる。組織学的には膜性またはメサンギウム増殖性糸球体腎炎の像を呈することが多い。さらに、Fanconi 症候群の併発もあり、適宜治療を要する。最終的には、腎不全に至る症例も多いため、腎機能については注意と十分なフォローが必要である。

#### 「肺所見」

呼吸器疾患は、生命予後を最も左右する合併症である。肺病変の初期は無症状であるが間質病変の所見が胸部単純写真などでみられる。胸部高分解能 CT(high-resolution computed tomography;HRCT)によっても間質性肺病変を観察することができる。進行すると胸部単純写真または HRCT でのびまん性の網状結節性の間質陰影が特徴的に見られる。BAL では細胞数の増加と泡沫状マクロファージを認める。さらには、肺生検でコレステロール肉芽種 and/or 肺胞蛋白症を呈することがある。肺胞蛋白症は急速に進行し生命を脅かすことがあり、肺疾患の末期症状として典型的なものと考えられる。呼吸器症状はどの年齢でも発症する可能性があり、新規患者の初発症状のこともある。また標準的な治療を行っていたとしても、月単位や年単位で進行することがある。

#### 「妊娠期の問題」

LPI 女性の妊娠においては、高アンモニア血症、貧血の進行、妊娠中毒症および分娩時/産後出血、および胎児子宮内発育遅延などの合併症が生じやすい。妊娠中および分娩に関しては血圧、血算、生化学所見(特に腎機能、Ca、亜鉛、アルブミン値等)、アミノ酸分析、尿検査などの十分なモニタリングと、蛋白摂取量の調節およびアミノ酸補充を伴う適切な食事療法が必要である。これらの介入により、母親および新生児の健全な身体状態の確保が可能となる。

#### D. 考察

この10年ほどの経過からは徐々に成人症例が増えていることがうかがえる。これは早期診断によって予後が改善していることに加え、疾患の認知度や診断方法の広まりによって、成人期の診断例が増えていることも関連している。

今後、成人症例が増えていくことを踏まえ、晩期合併症にも留意が必要であり、また継続調査による国内症例の蓄積が必須と考えられる。

#### E．結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* ;58(10):979-983 doi: 10.1111/ped.12946.

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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