

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

分担研究課題名：シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する研究

シスチン尿症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

シスチン尿症は腎近位尿細管と小腸上皮の二塩基性アミノ酸トランスポーターの遺伝的異常を原因とし、小児期から青年期に渡り発症する尿路結石である。原因遺伝子(*rBAT/BAT1*)による病型分類が提唱され、日本人に特異的な変異の解明など新たな知見が得られている。2016年に日本先天代謝異常学会より本疾患の診療ガイドライン案を提示しパブリックコメントを求めた。現在までの尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績を検討に加え、移行期医療と成人期の診療体制も考慮した内容に改訂を行った。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1) シスチン尿症は新生児マススクリーニング(NBS)の対象疾患ではなく、小児期から青年期に再発性の尿路結石にて偶然に発見される症例が多い。小児慢性特定疾病に指定されており、NBS 関連疾患として診断が必要な場合がある。古典的な Rosenberg の分類は臨床的実用性が低く、原因遺伝子に基づいた病型分類や診断基準、重症度の見直しが必要である。薬物療法を主体とした内科的治療だけでなく、栄養管理や外科治療の適応を含めた診療ガイドラインへの改定を行う。

2) シスチン尿症の小児泌尿器科での診療実績と、移行期医療と成人期の診療体制を調査し具体的な診療モデルを提案する。

B．研究方法

1) シスチン尿症と診断された自験例ならびに国内外の報告症例を後方視的に検討し、解析した。

2) 日本先天代謝異常学会 診断基準・ガイドライン委員会より2018年に発表した診療ガイ

ドライン案を元に、他学会やこれまで策定に携わった委員とも連携・協力し改訂作業を行った。

（倫理面への配慮）NBS 対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年2月25日、受付番号25-2-1）

C．研究結果

1. 疾患概要

シスチン尿症は腎尿細管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸アミノ酸(リシン、アルギニン、オルニチン)の再吸収障害であり遺伝性のアミノ酸トランスポーター異常症である。古典的にはシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類されてきた。世界的に症例の遺伝子変異分析が進んだ結果(*SLC3A1* および *SLC7A9*)、新たな遺伝子型に基づいた分類が提唱された。

本症ではシスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成される。乳児期は無症状で通常10～30歳で発現し尿路閉塞により腎不全を来すことがある。尿路結石の家族歴があり30歳未満の発症で再発性の場合には疑いが濃厚である。

2. 疫学

尿管における遺伝的異常（常染色体劣性の形質）により2万人に1人の頻度で発症する。

3. 臨床病型

シスチン輸送系および二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度により従来は～型に分類されていた。3つの病型間での臨床症状の差異はなく病型診断の有用性は乏しいが、責任遺伝子と病態との関連が明らかになり遺伝子型による分類が行われている。

A型：SLC3A1の両アリルに変異を有する

B型：SLC7A9の両アリルに変異を有する

AB型：SLC3A1とSLC7A9の片方のアリルにそれぞれ変異を有する

4. 主要症状および臨床所見

症状は血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状が中心である。尿路閉塞により腎不全を来すことがある。1人の患者で尿路結石の出現は一生の間に50%以上の確率であり、3/4は両側性である。成人症例の長期観察では心血管障害や腎不全に由来する症状を呈するリスクが極めて高い。

5. 参考となる検査所見

1) 一般血液・尿検査

尿沈渣ではシスチン結晶は黄褐色の六方晶である。酸性側でシスチンの可溶性が低下し、尿pH7では300mg/L(1200μM)以上の濃度となると結石が形成される。

2) 画像診断 単純X線にて尿管結石が特徴的な臨床所見であり、放射線不透過性のシスチン結石が腎盂または膀胱に形成される。

6. 診断の根拠となる特殊検査

1) 尿化学的定性反応（ニトロプルシド試験）

2) 尿アミノ酸分析 シスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認める。

3) 経口負荷試験 小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。

4) 血液アミノ酸分析 通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲である。

5) シスチンの腎クリアランス 症例によって

様々である。

6) 遺伝子解析: 2つの遺伝子の(SLC3A1, SLC7A9)の変異解析を行う。特にSLC7A9のP482L変異は日本人に頻度が高く、強力にトランスポーター機能を抑制するため、ヘテロでも発症することがある。

7. 鑑別診断

尿路結石を来す疾患すべてが鑑別の対象となる。

8. 診断基準

疑診例

・30歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析でシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合。

確定診断例

・疑診例のうち、尿アミノ酸分析で、400mg/日（正常では30mg/日以下）以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。

・発症前型：症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

9. 新生児マススクリーニングで疑われた場合

本症は新生児マススクリーニングの対象疾患ではない。

10. 急性発作で発症した場合の診療

尿路結石症による疼痛、尿路閉塞、尿路感染症に対症的処置が必要であり、鎮痛剤投与、カテーテル留置、抗生剤投与などを行う。急性期の症状が緩和されたら結石除去を内科的あるいは外科的に行う（慢性期の管理を参照）。

11. 慢性期の管理

十分な水分摂取と薬物療法による尿アルカリ化による結石形成の抑制であり、生涯に渡って必要である。結石溶解療法として、メルカプトプロピオニルグリシンとペニシラミンが代表的な薬剤である。外科的に碎石術も行われるが安全性と結石が完全に除去される可能性を考慮して行う。水腎症や閉塞性腎盂腎炎の進行により末

期腎不全に至った症例では腎移植が適応となり治療効果も確認されている。

12. フォローアップ指針

一般的評価

内科的治療により結石のコントロールを行う際の指標として24時間の尿中シスチン排泄量と尿PHを用いる。

十分な水分摂取と服薬コンプライアンスを、検尿にて尿のアルカリ化と低比重を確認する。

外来受診では、早朝尿の尿比重・シスチン結晶の有無および尿中シスチン濃度を測定する。またX線や超音波検査により結石の有無を定期的に評価する。

13. 成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続

飲水を怠ったり服薬の中断がないかを確認すると同時に患者本人の疾患とその治療への認識を高める必要がある。

2. 飲酒

結石形成性が高まることに注意する。

3. 運動

定期的な運動は推奨されるが、水分補給に十分留意して行う。

4. 妊娠と出産

妊娠女性において体液管理が難しくなり尿路結石が大きなりリスクとなる。また、キレート剤は妊婦に対する安全性は確立しておらず、治療の有益性が高まる場合のみ投与が可能である。

5. 医療費の問題

定期的な受診による検査(画像診断も含む)と投薬による経済的負担が大きく、将来的に腎不全のリスクを抱えているので、小児期に引き続いて十分な医療が受けられるように費用の公的扶助が求められる。

D. 考察

今回のガイドライン改訂で、シスチン尿症では他の尿路結石症には見られない特殊性を十分に理解して、診断および治療に関わる必要性を

認識した。成人まで未診断のまま尿路結石の再発を繰り返し、慢性腎不全に陥る症例をなくす必要がある。成人診療科においてもシスチン尿症の可能性を見逃すことない診療ガイドラインへの発展が重要である。

E. 結論

内科的に治療可能なシスチン尿症を小児期早期に発見する意義は大きい。難治性の結石では外科的治療も導入して腎機能低下を防ぐ。食事栄養指導を行いつつ、生涯にわたって注意深いフォローを行い尿路結石の発症予防を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 手塚美智子, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 東田恭明, 三觜雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2018年度). 札幌市衛研年報 2019; 46: 82-87.

2) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究～新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症の第一例～. 札幌市医師会医学会誌 2019; 324(増刊): 123-124.

3) 長尾雅悦. 北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング. 特殊ミルク情報 2019; 55: 73-75.

2. 学会発表

1) 田中藤樹, 長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室). 酵素補充療法を開始したモルキオ病の2成人例. 北海道・東北MPSフォーラム 2019(2019.10.5.札幌)

2) 田中藤樹, 長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室), 小杉山清隆(北海道大学医学部小児科), 吉永美和, 石川貴雄, 手塚美智子, 野町祥介, 東田恭明, 三觜雄(札幌市衛生研究所). 先天代謝異常症のハイリスクスクリ

ーニングによる診断と経過観察。第 61 回日本
先天代謝異常学会総会（2019.10.26．秋田）

3）田中藤樹，長尾雅悦（国立病院機構北海道
医療センター小児遺伝代謝センター，臨床研究
部遺伝子解析研究室），浜田亮（留萌市立病院小
児科），林三起子，花井潤師（北海道薬剤師会公
衆衛生検査センター），吉永美和，東田恭明，野
町祥介，石川貴雄，手塚美智子（札幌市衛生研
究所）。新生児マススクリーニングで発見した
ビタミン B12 欠乏の母子例。第 46 回日本マス
スクリーニング学会（2019.11.22．沖縄）

4）田中藤樹，長尾雅悦（国立病院機構北海道
医療センター小児遺伝代謝センター，臨床研究
部遺伝子解析研究室）。シトリン欠損による発
育不全と脂質異常症（FTTDCD）に対して MCT ミ
ルクを使用した一例第 33 回日本小児脂質研究
会（2019.12.1．熊本）

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