

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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

先天性高メチオニン血症、シトリン欠損症、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

平成27年度に『新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療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』にて策定した先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）、シトリン欠損症、シスチン尿症の各診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。

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）

重富 浩子（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）先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、以下 MAT 欠損症）は新生児マススクリーニング（NBS）にて発見される。シトリン欠損症は NBS で見逃され、乳児期以後に発症する症例が多い。シスチン尿症は 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。各疾患の年齢による病型の特徴や自然歴を反映した診療ガイドラインへの改定を行う。

2）各疾患の移行期医療と成人期の診療体制の実態を具体的な症例の調査により明らかにし診療モデルを提案する。

B．研究方法

1）MAT 欠損症、シトリン欠損症、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解析・検討した。

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 対象疾患および関連疾患の遺伝学的調査研究について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．MAT 欠損症

NBS 対象疾患であるが、指定難病には加えられていない。臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、生涯に渡って中枢神経病変の発症の可能性があるため、経過観察、検査、食事療法の必要性を主旨とする内容への改定を行った。

2．シトリン欠損症

NBS で見逃され、乳児期に発症せず適応・代償期へと移行変わって成人となっている症例の存在が推測された。青年～成人期にシトリン欠損症を発症し、原因不明の肝性脳症として治療される症例が潜在している。指定難病となり、原因

不明の意識障害、高アンモニア血症の成人患者にシトリン欠損症が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへと発展させた。

3. シスチン尿症

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がある。未診断のまま尿路結石の再発を繰り返し、慢性腎不全に陥ることがないように、成人診療科においてもシスチン尿症の早期診断・治療に活用できる内容とした。

4. 成人期の課題

各疾患とも薬物療法と食事療法含めた治療は、臨床症状と各種検査の定期的な評価を行いながら生涯にわたり継続する必要がある。日常生活の中で病態を急激に悪化させる要因（例えばシトリン欠損症における過剰な糖質負荷）や治療の中断には十分気をつける必要がある。妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の各種検査所見のモニタリングを行い妊婦に症状の出現や胎児への影響がないか慎重に観察する必要がある。成人期にも低メチオニンミルク（雪印メチオニン除去粉乳 S26）や MCT ミルク（あるいは MCT オイル）のような特殊ミルクを使用することがあり、今後もその供給体制と費用負担を検討する必要がある。

D. 考察

タンデムマスによる NBS が全国展開し、MAT 欠損症とシトリン欠損症が一定の頻度で発見されるようになり、診断基準および診療ガイドラインの策定は診療レベルの向上に大きく寄与すると考えられる。シスチン尿症は泌尿器科など成人診療科と共同で診療する機会が多く、所属学会間でコンセンサスを得た内容へ改変していくことが今後の課題である。治療用ミルクの成人期以後の供給は保障されていない。また低蛋白食品や治療薬をサプリメントとして購入するなど保険診療適応外の出費がある。成人期に渡って継続的に診療を受

けられる医療供給体制の確立が必要である。

E. 結論

NBS 対象および関連する MAT 欠損症、シトリン欠損症、シスチン尿症の診療ガイドラインを策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 長尾雅悦, ウィルソン病, 猿田享男, 北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療 (2017-18 年度版). p807-809 東京、日本医事新報社 2017.

2) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen*, 2018; 4(1),5; doi:10.3990/ijms401005.

3) 吉永美和, 手塚美智子, 石川貴雄, 野町祥介, 濱谷和代, 東田恭明, 三觜 雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. マスクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012~2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.

4) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マスクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43; 73-74.

5) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M. Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.

6) 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.

7) 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.

8) 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,重富浩子,長尾雅悦.遷延するNICCDに対するピルビン酸ナトリウムの投与経験.第59回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14.埼玉)

2) 田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦.胆汁うっ滞性肝障害を認めたWilson病の6か月乳児例.第59回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14.埼玉)

3) 田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦.遷延するNICCDに対してピルビン酸Naを投与したシトリン欠損症の一例.第16回東北・北海道代謝異常症研究会(2018.5.11.仙台)

4) 田中藤樹,長尾雅悦.札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況.第12回北海道先天代謝異常症研究会(2018.7.7.札幌)

5) 田中藤樹,長尾雅悦,小杉山清隆,吉永美和,斎藤翔太,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜雄.札幌市におけるタンデムマススクリーニングの5年間の検討.第45回日本マススクリーニング学会(2018.8.18.埼玉)

6) 田中藤樹,長尾雅悦.新指標導入後に発見された北海道でのCPT2欠損症の第一例.第59回日本先天代謝異常学会(2018.11.8.岐阜)

7) 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)

8) 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)

9) 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)

10) 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