

アミノ酸代謝異常症に関する研究

ホモシスチン尿症・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

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患等診療ガイドライン 2019 に記載した 3 疾患（ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症）について、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、高メチオニン血症・シトリン欠損症では Clinical Question の形式で整理した。ホモシスチン尿症は指定難病申請に向けて、病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った。シスチン尿症は尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容で出版準備に入った。

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) ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症は新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患として診療ガイドライン 2019 に記載されている。今後必要とされる移行期・成人期診療に対応するため、Clinical Question(CQ)を取り入れたガイドライン改訂の基盤を作る。ホモシスチン尿症は未だ指定難病には含まれておらず、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。

2) シスチン尿症の診療ガイドラインは 2019 年度に作成し、ガイドライン第 2 弾として発行に向けた準備を行う。

B. 研究方法

1) ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損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、諸外国や関連する他学会のガイドラインを参照し、改訂準備作業を行った。

（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. ホモシスチン尿症

本症を令和 2 年度指定難病の追加申請するため、以下の内容で疾患個票を作成した。

1. 概要

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。

ホモシスチン尿症 I 型はシスタチオン β 合成酵素(CBS)欠損症を指し、血中メチオニンを指標とする新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。II 型はコバラミン代謝系（コバラミン C、cb1C 等）、III 型は葉酸代謝系（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、MTHFR）の異常に起因するが、新生児マススクリーニングの対

象疾患ではなく各種臓器の障害が明らかになってから発見される。

2. 原因

CBS はホモシステインからシスチンを合成する硫黄転移経路の律速酵素で、その活性低下によりホモシステインが蓄積する。ホモシステインはスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害を発生させ血栓症の成因となる。病名にあるホモシチンは、ホモシステインの重合体であり、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化経路によりメチオニンへ合成され、I 型 (CBS 欠損症) ではメチオニンが高値となる。また、これを指標として新生児マススクリーニングを実施している。CBS 欠損症には補酵素であるビタミン B6 の大量投与に反応する比較的予後の良いタイプ (ビタミン B6 反応型) があるが、日本人では稀である。

再メチル化経路にはコバラミンと葉酸の代謝が関与しており、それぞれの酵素異常 (cb1C 等、MTHFR) ではホモシステインからメチオニン合成が障害される。II と III 型でもホモシステインが蓄積するが、新生児マススクリーニング受検時にはメチオニンが低値を示すため有効な検出方法がない。

3. 症状

ホモシチン尿症 I 型では以下の①～④を主要症状とする。

- ①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状 (パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
- ②骨格異常：高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸などマルファン症候群様体型、骨粗鬆症
- ③眼症状：水晶体脱臼 (無治療では 10 歳までに 80% 以上で水晶体脱臼を呈する)、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

無治療の場合、小児期から上記①、②、③の症状を認め、思春期から成人期に④を発症する。無治療発症例に該当す

るのは新生児マススクリーニング導入前 (1977 年以前) の 40 歳以上の症例や新生児マススクリーニングをすりぬけた症例である。

症状発現前に治療開始されても、成人期に至る過程で血中ホモシステインのコントロールに難渋する症例が多く、精神症状、骨粗鬆症 (骨折)、血栓症等の発症に生涯を通じて注意を払う必要がある。

ホモシチン尿症 II 型ではホモシチンに加え、メチルマロン酸の上昇による有機酸代謝異常の症状出現と貧血など血液異常を伴うことが特徴である。ホモシチン尿症 III 型では葉酸欠乏による中枢神経障害が加わり重篤な後遺症を残す。II・III 型とも生涯にわたる療養が必要となっている。

4. 治療法

小児期・成人期を問わず、血中ホモシステイン値を $50 \mu\text{mol/L}$ 以下で管理する。新生児マススクリーニングでの発見例は、無症状のうちに診断して治療することが原則である。I 型では食事療法 (メチオニン摂取制限) により、血中メチオニン濃度を 1mg/dL 以下に保つ。ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与 ($30\sim 40\text{mg/kg/day}$) を行う。II・III 型では逆にメチオニン補充が必要となり、II 型ではヒドロキシコバラミン、III 型ではベタインや folinic acid などが有効である。

どの病型も年長児や成人においてはベタイン (希少疾患用医薬品、2014 年本邦承認) を併用することが多い (11 才以上 1 回 3g 、11 才未満には 1 回 50mg/kg を 1 日 2 回)。ベタインによるホモシステインの再メチル化作用により、血中ホモシステイン値が低下する。2014 年～2018 年の市販後調査では 48 症例が登録され、投与開始時の年齢の中央値は $20.5 (0\sim 46)$ 才、成人症例が過半数を占めた。

ベタイン投与のみで至適なコントロールは難しく、生涯に渡りメチオニン除去ミルク (特殊ミルク) やメチオニン除去アミノ酸粉末 (海外製品) を用いた食事療法が必須である。成人期には脳血栓や

心血管障害の発症、妊娠・出産による血栓症合併のリスクが高く、抗血栓療法を必要とする。成人でベタインを1日3g1日2回投与すると、現在の薬価で1ヶ月8万円以上の負担となる。食事療法や抗血栓療法、定期検査費用も勘案すると経済的負担は相当になり、早急に公的援助が必要である。

5. 予後

新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期にコントロール不良となる症例が多い。血栓症は思春期から成人期に起こり、重篤な合併症と生命予後を規定する因子となるため、生涯を通じて治療を継続する必要がある。

2. 高メチオニン血症 (MAT 欠損症)

5つのCQ原案を作成し、メチオニンの脳および肝臓への毒性機序について考察した¹⁾。

- 1) メチオニン制限食は中枢神経機能を改善するか？
- 2) SAMは脱髄や神経症状を改善するか？
- 3) 高メチオニン血症は中枢神経以外の臓器にも障害となるか？
- 4) 高メチオニン血症による中枢神経症状に特徴があるのか？
- 5) 高メチオニン血症による脳症を発症するリスクは何か？

メチオニン上昇による脳毒性の結果として、精神遅滞、認知機能低下、脳浮腫が起こることが臨床的にも明確になっている。中枢神経系でメチオニンが上昇すると酸化ストレスの亢進により、細胞レベルではNa⁺-K⁺-ATPaseを阻害して浮腫に繋がり、機能的には記憶低下を引き起こす。AchEの活性上昇でAchが分解され、認知機能の低下となる。また形態的に樹状突起スパインの減少も認める。これまで高メチオニン血症がなぜ良くないのか明確な記述をしていないが、今後のガイドラインではその生化学的機序から病態説明も必要となる。

肝機能障害で血中メチオニンが上昇することはよく経験するが、逆に高メチオニン血症が肝臓にどのような影響を及ぼしているのかは、臨床的に解明されていない。これまでの症例報告やin vivo、in vitroの研究結果から、肝細胞の形態変化、脂肪変性、炎症性変化、胆汁鬱滞などが存在している。そのメカニズムとして酸化ストレスの亢進やATPの枯渇、側副路による3-methylthiopropionic acidの産生が毒性を発揮していると考えられる。

[参考文献]

1) Schweinberger BM, et al. Mechanistic basis of hypermethioninemia. *Amino Acids* (2016) 48:2479-89.

3. シトリン欠損症

6つのCQ原案を作成した。

- 1) NICCDの新生児マススクリーニングは有用か？
- 2) NICCDの予後不良因子は何か？
- 3) NICCDへの早期治療介入は予後を改善するか？
- 4) 適応・代償期(FTTDCD)の倦怠感尺度(QOL)は代謝機能の異常を反映するか？
- 5) 適応・代償期(FTTDCD)でも特異な食癖を尊重し、学校給食や病院食の対応をすべきか？
- 6) CTLN2において、ピルビン酸Na、MCTによる治療を検討する病態は？

今年度は2)と5)を詳細に検討した。

2)「NICCDの予後不良因子は何か？」について、以下の因子が抽出された^{1,2)}。

- 精査の遅れ
- 感染症の併発
- 乳糖除去/MCTミルクによる治療の遅れ
- 血小板、γGT、総コレステロール、シトルリンの低下
- アンモニア、チロジンの上昇

5)「適応・代償期(FTTDCD)でも特異な食癖を尊重し、学校給食や病院食の対応をすべきか？」に

ついて、以下の指針を提案した。

日本人の食事の一般平均との比較を行い、シトリン欠損症における栄養摂取の特徴を明確に示し、栄養指導の指針を作成する。また、標準的な日本人と比べて、エネルギー、蛋白、脂肪、炭水化物の摂取量、PFC 比が至適な数値になっているかを現場で指導する^{3,4)}。

[参考文献]

- 1) Abuduxikuer k, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications. 2019;19:18
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1383-5>
- 2) Okano Y, et al. Mol Genet Metab 2019;127:175-183.
- 3) T. Saheki, et al. J Inherit Metab Dis 2008;31:386-394.
- 4) Y. Okano, et al. Mol Genet Metab 2019;127:175-183.

4. シスチン尿症

2019年度の本研究班にて作成した内容に基づき、「先天代謝異常疾患診療ガイドライン Part2 (ガイドライン第二弾)」として診断と治療社にて制作・出版を依頼した。

D. 考察

これまでのホモシスチン尿症を指定難病とする申請では、NBS の対象疾患であるが成人例における重症例等の情報が不十分であり「長期の療養を必要とする」判断基準が明確でなかった。また重症度分類において、血管障害等に伴う評価が含まれていないため、客観的な診断基準等が確立していなかった。

今回、上記の内容を含めたホモシスチン尿症の疾患個票を作成したが、他の3疾患(高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症)についても、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、長期の療養と重症度に関する臨床成績を蓄積していく必要がある。

E. 結論

アミノ酸代謝異常症4疾患のガイドライン改

訂に向け、国内の症例や疫学データの分析、診療の状況、海外での治療成績や成人後の合併症の情報収集を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中藤樹. 日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. 小児科. 61 : 1387-1393, 2020.
- 2) 長尾雅悦. メープルシロップ尿症. 今日の治療指針 第17版 医学書院(東京). 2020. p192-193.
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 札幌市医学会雑誌 45:115-116, 2020.

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マススクリーニング～北海道での開始に向けて. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会イブニングセミナー. 2020. 9. 24. 岐阜(WEB)
- 2) 田中藤樹, 長尾雅悦, 斉藤淳人, 石田航平. 新生児早期から MCT ミルクを使用したシトリン欠損症の2例. 2020. 9. 24. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜(WEB)
- 3) 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. ライソゾーム病スクリーニングのための検査法の比較. 2020. 9. 24. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜(WEB)
- 4) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 2020. 2. 16. 第45回札幌市医師会医学会. 札幌

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