

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  
アミノ酸代謝異常症に関する研究  
指定難病追加認定に対応したホモシスチン尿症の診療基準の作成

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 院長）

研究要旨

ホモシスチン尿症は1977年から新生児マススクリーニングの対象疾患であったにも関わらず、症例数や重症度の観点からこれまで指定難病から外れていた。再度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結果、令和3年度に追加認定された。今回は硫黄転移経路のⅠ型CBS欠損症に加えて、再メチル化サイクルのⅡ型cb1C欠損症とⅢ型MTHFR欠損症も含めた診断基準を作成した。疾患概要ではホモシスチン尿症の3つの病型に基づいた病態と診断法を明示し、栄養管理として1型でのメチオニン制限、2型と3型ではメチオニン補充、薬物療法としてベタイン、葉酸あるいはコバラミン投与を理論的に位置づけた。今後、移行期医療と成人期の診療体制も考慮したガイドライン改訂を行っていく。

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

ホモシスチン尿症は平成27年度の指定難病申請で認可されず、平成30年度の検討会では「長期の療養を必要とする」、「客観的な診断基準等が確立している」の各要件が満たされていないとされた。新生児マススクリーニング（NBS）による早期介入が可能で食事療法やビタミンB6の内服により知的予後、生命予後とも良好であり、長期の療養は必要ないと判断されたからである。しかし実際は治療に難渋し、成人期に血栓症を発症する症例が多く、またベタインが保険収載されて医療費の負担が高額となっている実態が周知されていなかった。小児例についてはNBSで発見されても知的予後を含めて決して良好な症例ばかりではなかった。NBS導入以前の成人症例でも20～30代の血栓症による後遺症発生があり、ADLや生命予後が不良になっていることが報告されてきた。同じくNBS対象のアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症（PKU）とメープルシロップ尿症（MSUD）が指定難病であることから、医療者はもとより患者家族からも認可への期待が大きかった。世界的に生涯治療が必要とするのが標準になっている、PKUやMSUD

など類似のアミノ酸代謝異常との違いは何なのか、成人以後の医療費負担の増大を認識しているのかなど疑問が上がった。そこで令和3年度分の疾患追加に合わせて厚労省難病対策課への再申請の手続きを進め、認可に至ったのでその経過を報告する。

B. 研究方法

1) ホモシスチン尿症を呈する3つの病型を包含する疾患概要と診断基準を作成した。比較的馴染みの少ないⅡ型（cb1C）やⅢ型（MTHFR）へアプローチする代謝マップや臨床比較表を検討した。

2) 難病の定義の中では、「長期の療養を必要とするもの」とあり、その判断は以下の3つの条件による。

①疾病に起因する症状が、発症後も治癒することなく生涯に渡って持続あるいは潜在する。

②一定の期間のみの症状出現（急性疾患等）は該当しない。

③症状が療養を必要としない程度で、生活面に支障なければ該当しない。

上記①～③に当てはまる症例を可能な限り抽出し整理した。特に成人の重症で長期療養が必要となった症例を調査した。

3) 指定難病として医療費助成の対象となるためには、客観的な診断基準が確立している必要

がある。先天代謝異常症の重症度評価のみでは不十分という指摘があり、特にホモシスチン尿症では、成人の重症例の情報が不十分で血管障害等による評価が含まれていなかった。そこで Barthel Index をホモシスチン尿症の重症度分類に適用できるかを検討した。ベタインが保険収載され投与可能となったが、小児期から成人期に向けた治療の重要性、医療費増大が及ぼす影響を調査した。

(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) 代謝経路

ホモシスチン尿症を呈する 3 つの病型を分かりやすく明示できること、そしてメチオニン制限、ベタイン療法、葉酸あるいはコバラミン補充が理論的に位置づけることができる代謝マップと臨床的比較表を作成した(図 1、表 1)。

### 2) 症例数と予後

調査の結果、成人症例を含めた I 型の患者数は、NBS での発見頻度を元に約 200 人と推計した。そのうち小児例は 25~40 人で 10 代からの血栓症の報告あり、成人例が 160~175 人で 20~30 代での脳梗塞発症例があった。

II・III型は新生児マススクリーニングの対象ではなく、症例報告レベルであり発見率は明らかでないが、ベタインの使用成績調査<sup>1)</sup>(2014~18年)\* (ホモシスチン尿症 48 例: 0~46 歳 I 型 28 例、II 型 7 例、III 型 12 例、その他 1 例) から、II 型: 100 人未満、III 型: 100 人未満と推計した。

以上の結果より、II 型と III 型も加えてホモシスチン尿症として申請することとし、各病型で重症度と長期療養の必要性を疾患概要に明示した。

### 3) II 型・III 型の診断基準

I 型から独立させ新たに作成した(下記)。

II 型(コバラミン代謝異常症 cb1C)

A 症状

1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体

重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状)

2. 眼症状(網膜症や視神経萎縮による視力障害)

3. 血液異常(巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少)

4. 血栓症(溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など)

B 検査所見

1. 血中メチオニンは正常または低値: 正常範囲: 0.3-0.6 mg/dL(20-40 μmol/L)

2. 高ホモシステイン血症: 60 μmol/L 以上

3. 尿中ホモシスチンおよびメチルマロン酸の排泄増多(通常は検出されない)

4. 血中プロピオニルカルニチン(C3)の上昇かつ、C3/C2(プロピオニルカルニチン/アセチルカルニチン)の上昇

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシスチン尿症 I 型および III 型、ビタミン B12 欠乏症並びに葉酸欠乏症

D 遺伝学的検査

1. MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

・ A のうち 1 項目以上並びに B-1、B-2 及び B-3

・ A のうち 1 項目以上並びに B-1、B-2 及び B-4

・ A のうち 1 項目以上及び D-1

新生児マススクリーニング(他疾患の精査過程)又は家族検索などで無症状時に発見された場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする

Definite:

・ B-1、B-2 及び B-3

・ B-1、B-2 及び B-4

・ D-1

III 型(MTHFR 欠損症)

A 症状

1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体

重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。）

2. 血栓症（青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞）

B 検査所見

1. 血中メチオニンは正常または低値：正常範囲：0.3-0.6 mg/dL(20-40  $\mu$ mol/L)

2. 高ホモシステイン血症：60  $\mu$ mol/L以上

3. 尿中ホモシステイン排泄：通常は検出されない

4. メチルマロン酸排泄は認めない：通常は検出されない

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステイン尿症 I 型および II 型、ビタミン B12 欠乏症、葉酸欠乏症

D 遺伝学的検査

1. MTHFR 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・ Aのうち1項目以上及びB-1～4の全て
- ・ Aのうち1項目以上及びD-1

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：Cの除外すべき疾患を除外し下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・ B-1～4の全て
- ・ D-1

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）を用いて中等度以上を対象とする。

#### 4) 重症度

特殊ミルク情報 54号（2018年）では「成人ホモシステイン尿症」特集<sup>2)</sup>にて重症度と長期療養の必要性が報告されていた。NBSを受検した症例のみならず、NBS開始前や未受検の症例においても、成人の長期予後が不良であることを示す例が蓄積してきた。また山田ら<sup>3)</sup>がNBS前後での長期予後の比較を報告し、成人期の合併症や治療の必要性が明確になった。成人症例の長期予後のアンケート結果から、眼症状、脳・

心臓血管系、中枢神経系、骨格異常のそれぞれの合併症例数が明らかになった。

重症度分類の取り扱いで、ホモシステイン尿症の脳血管障害を先天代謝異常症の重症度分類では示せないとの指摘を受けた（平成30年）。そこで1型だけでなく、2・3型の臨床経過と予後を詳細に疾患個票に示し、同時に客観的な診断基準として Barthel Index を重症度分類に添付し検討を求めた。しかし最終的には、3病型を包含した重症度分類として PKU や MSUD と同様の基準で齟齬がないとの判断となった。

またこの重症度分類を用いた場合の対象者は約80%になる推測された。

#### 5) 医療費

患者の医療費負担額を調査したところ健康保険の高額医療の適応レベルにあり、早急に公的扶助が必要であった。

#### D. 考察

今回、II型・III型を含めることにより、ホモシステイン尿症全体で様々な臓器傷害による長期療養の必要性が理解されたこと、また重症な成人症例数の実態を把握できたことが認定につながったと考える。

今後のホモシステイン尿症ガイドラインの改訂にあたり、1)～6)のクリニカルクエストン(CQ)があげられる。

1) NBS すり抜け例をどのような症状から疑うのか？

2) 食事療法とベタインにて治療中、血中メチオニン測定の意味はあるのか？

3) 生後6カ月以前にピリドキシニン反応性を検査することは危険か？

4) ベタイン（サイスタダン®）投与中も食事療法を併用するのか？

5) 成人女性で妊娠、出産は血栓症発症のリスクか？

6) 成人期の抗血栓療法は必要か？

特に食事療法、ベタイン療法、ピリドキシニン反応性、抗血栓療法など治療に関係した部分が重要となる。ベタインはあくまでも補助的治療として用いられるべきである。ベタインによりホモシステインがコントロールされていても、再メチル化によりメチオニンが上昇し合併症のリスクが高まることに注意が必要である。特に高メチオニン脳症という病態では、MRIにて脳浮

腫が大脳皮質や脳幹後部に見られる。メチオニンが  $1000 \mu\text{mol/L}$  を超えるとリスクが高まり、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  の阻害が原因と考えられている<sup>4)</sup>。したがってホモシスチンと同時にメチオニンも並行してコントロールすること、そのためにはベタイン療法中であっても食事療法が切り離すことはできない<sup>5)</sup>。

Ⅱ型については、コバラミン代謝異常及びビタミンB12 欠乏症も含まれるが、一部の検査機関ではスクリーニング指標が検討されている。Ⅱ型、Ⅲ型を併せて新生児マススクリーニングに取込んでいけるかが今後の課題である。

#### 参考文献

- 1) 大浦敏博. ベタイン市販後4年間(2014~18年)の全例調査の結果報告. 日本先天代謝異常学会雑誌 2019;35:145  
48例(Ⅰ型28例、Ⅱ型7例、Ⅲ型12例、その他1例)
- 2) 特殊ミルク情報 第54号(2018年)「成人期のホモシスチン尿症」
- 3) K. Yamada et al. Long-term outcomes of adult patients with homocystinuria before and after newborn screening. *Int J. Neonatal Screen.* 2020; 6, 60; doi:10.39990/ijns6030060.
- 4) H. Mudd et al. Infantile hypermethioninemia and hyperhomocysteinemia due to high methionine intake: a diagnostic trap. *Mol Genet Metab* 2003; 79:6-16.
- 5) A. Lawson-Yuen & H.L. Levy. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 2006; 88:201-207.

#### E. 結論

令和3年度の指定難病追加申請に向けて、ホモシスチン尿症Ⅱ型とⅢ型を含めた疾患概要と診断基準を作成した。成人症例数とその重症度及び長期療養の実態を調査し、NBS受検例であっても移行期医療支援の重要性が明らかになり、指定難病に認可されることになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.

2) 石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、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(2020年度). 札幌市衛生研究所年報 第48号 2021;48:42-48.

3) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open* 2022;7:85-97.

4) 小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、松本志郎、城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 日本マススクリーニング学会誌 2021; 31:317-325

5) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369

6) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2022; doi:10.1002/jimd.12483

##### 2. 学会発表

1) 長尾雅悦(NHO北海道医療センター小児科・臨床研究部) 重富浩子(道立子ども総合医療・療養センター小児科)、坪田朋佳(市立稚内病院小児科)、田中藤樹(NHO北海道医療センター小児科・臨床研究部). テトラヒドロピオプテリ

ン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

2) 田中藤樹、小林誠司、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). 哺乳不良、難治性皮疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

3) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰 (北海道薬剤師会公衆衛生検査センター)、長尾雅悦、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、小杉山清隆 (北海道大学小児科). 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

4) 田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

5) 小杉山清隆、白石秀明 (北海道大学小児科)、田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、石川貴雄、吉永美和、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) 松本志郎、城戸淳 (熊本大学小児科). 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

#### 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

図1 ホモシスチン尿症の3病型と代謝経路

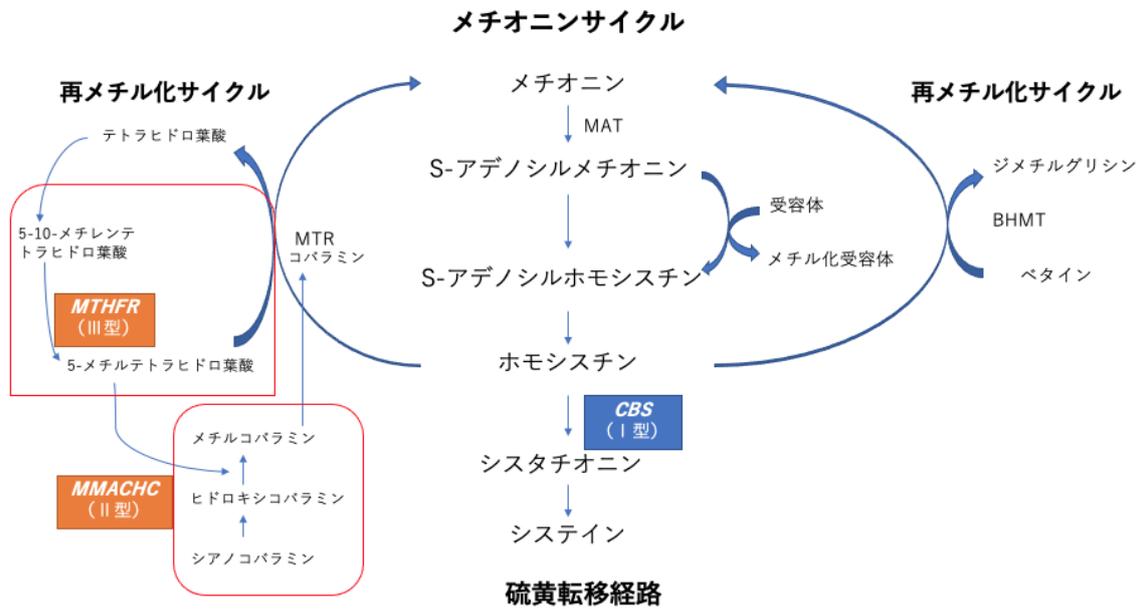


表1 ホモシスチン尿症の3病型の臨床的特徴

	I型 CBS	II型 cbIC	III型 MTHFR
ホモシステイン	↑↑	↑↑	↑↑
メチオニン	↑↑	正常または↓	正常または↓
シスタチオニン	↓↓	↑↑	↑↑
メチルマロン酸	正常	↑↑	正常
中枢神経症状	血栓塞栓後遺症	小頭症、水頭症、皮質萎縮	無呼吸、知覚異常、授乳困難
眼症状	水晶体脱臼、近視、緑内障	網膜色素異常、眼振、視力低下	—
骨症状	高身長、骨粗しょう症	—	—
血液異常	—	大球性貧血、血小板減少、白血球減少	—
治療	Met制限、VB6、ベタイン	OHcbl、ベタイン、Met補充	フォリン酸、ベタイン、Met補充