

分担研究課題名：リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

分担研究者： 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

リジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。その後、近年増加しつつある成人症例について管理指針を策定するにあたり長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての情報収集の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究を実施した。

研究協力者氏名

秋田大学小児科助教 野口篤子

A. 研究目的

リジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による脳症による神経予後や、各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。

2019年、希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症について国内の診療ガイドラインを確立した。現在国内で本ガイドラインが活用されているが、その整合性を評価する。現在の国内の長期治療中の患者について診療、合併症、治療などについて調査を実施する（研究1）。

他に、現行診療ガイドラインの改定必要点について情報収集を継続する（研究2）。JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における登録を継続する（研究3）。

B. 研究方法

研究1では2010年リジン尿性蛋白不耐症

の全国疫学調査（H22-難治-一般-217）の患者を対象に追跡調査を行う。現在LPI患者の診療に携わる施設の主治医（現在の主治医）に、臨床症状の追跡調査について依頼する。初めにメールもしくは文書にて調査依頼し、承諾の得られた施設に対し、調査票に記載していただく。調査票上で個人情報には匿名化され、主治医のみが照合できるよう管理する。

〈臨床調査票による評価項目〉

- 生年月日、性別
- 病状を反映する情報（血清 BUN、Cre、CysC、GFR、WBC、Hb、Plt、AST、ALT、LDH、ferritin、KL-6、NH₃、fibrinogen、FDP、d-dimer、PT、APTT、尿β2MG、NAG、蛋白、潜血）
- 合併症：腎臓、肺、免疫異常、中枢神経障害の有無
- 服薬状況
- 現在の就労、および生活状況（自由記載）

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

研究1. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

上述の研究計画に関し、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。令和4年度に国内施設への協力を依頼し、現在、調査を進めている。

研究2. 診療ガイドラインの作成と診療体制の検討

AMED 笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。ただしこの1年においては新規患者の増加や新規臨床像についての知見は特にみられなかった。

研究3. 患者登録の推進

・本年新規診断者が1名あることを踏まえJaSMIn(先天代謝異常症患者登録制度)における新規登録患者増加を見込んでいる。

D. 考察

本疾患の遺伝学的解析が保険収載され、全国均一で質の担保された検査が提供されるようになった反面、細かな臨床情報の新規の診断症例の把握がやや煩雑になってはいる。しかし元来超希少疾患であるため、レジストリなどの登録状況からもそれほど新規患者が発生しているわけではないことが窺える。近年の本疾患における課題は長期合併症への対応である。

E. 結論

リジン尿性蛋白不耐症の長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての現状の把握の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究を実施している。

F. 研究発表

1. 論文発表

・野口 篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page80-83, 2022.

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