

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

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

分担研究者： 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・院長）

研究要旨 現行の新生児マススクリーニングの対象および関連したアミノ酸代謝異常症であるホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症について、2019年に発行した診療ガイドラインの改訂に向け、移行期医療と成人期の診療体制を中心に調査し、問題を抽出整理した。ホモシスチン尿症は3つの病型を包含した形で指定難病申請として認可され、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。現行のメチオニンを単独指標とするスクリーニングの問題点を指摘し、新たな指標の追加によるプログラムを提言した。シスチン尿症は尿路結石症がトピックや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容でガイドライン第2弾として発刊準備を行った。

研究協力者氏名：田中 藤樹  
所属機関名及び所属機関における職名：  
国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床  
研究部 医長

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患診療ガイドライン2019には、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。2020年度時点で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、重症度の見直しを行い、再申請し認可を得る。シスチン尿症は2019年度に診療ガイドラインの原案を作成し、ガイドライン第2弾として査読等を経た発行準備を行う。

B. 研究方法

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。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) 疾患個票とガイドライン改定準備(令和2年度)
  - ・ホモシスチン尿症を指定難病として再申請するため、疾患個票を作成した。
  - ・高メチオニン血症のガイドライン改定に向け、5つのクリニカルクエスチョン(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。
  - ・シトリン欠損症に関しては、6つのCQ原案を作成し、NICCDの予後不良因子の抽出と学校給食や病院食の管理の指針を提案した。
- 2) ホモシスチン尿症の病型分類・診断基準・重症度(令和3年度)
  - ・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。疾患個票の改訂(令和2年度)に合わせて、追加認定に対応した病型分類や診断基準、重症度を見直しも行った。今回は硫黄転移経路の1型CBS欠損症に加えて、再メチル化サイクルの2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。以上の内容が承認され、令和3年12月に追加認定された。

3) ホモシスチン尿症1型の新たな新生児マススクリーニング指標の導入(令和4年度)  
・わが国のホモシスチン尿症(HCU)1型のNBSは1977年から開始されたが、上述のように2021年によく指定難病となった。頻度が約80万~100万人に1人と諸外国に比べても極めて稀な疾患である。NBSではメチオニン(Met)の上昇を指標としているが、その感度が低いことが指摘されている。そこで過去のNBS検査結果(73,377検体)を参照し、1次検査としてMetとフェニルアラニン(Phe)の比、および2次検査として総ホモシステイン(tHcy)測定によるHCU1型のスクリーニング法と至適なカットオフ値を推定した。1次検査でMet/Phe比の併用によりMetのカットオフ値を低下させても特異度を下げることなく、2次検査対象(tHcyを測定)を抽出することができた。Met上昇を示す他の疾患や病態の鑑別にもMet/Pheは有用であった。tHcy測定はコストと労力の問題があり、国内の各検査センターで容易に導入できるものではないが、2次検査として効率的に利用しHCU見逃し例の解消に繋がる。

#### 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。同様に

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。

ホモシスチン尿症の疾患個票にⅡ型・Ⅲ型も含めることにより、ホモシスチ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、重症な成人症例数の実態を把握できるようになった。今後のホモシスチン尿症ガイドラインの改訂が必要となるが、以下の6つのCQに取り組む必要がある。①NBS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<sup>®</sup>)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?

NBSにおける新指標の導入やカットオフ値の変更にはその有効性や効率性も含めて慎重に検討する必要がある。今回の結果をもとに、HCU1型の見逃しをなくすことを主眼に、1次検査のMetのカットオフ値を40 $\mu$ Mまで下げた場合、Met/Phe比>0.75も加えた判定とすると陽性率0.06%と予想され、新たな検査負荷として現行体制で可能な範囲である。さらに2次検査でtHcyを測定するのでHCU1型疑い例を確実に選択できる。

タンデムマスによるtHcy測定はHCUⅡ型およびⅢ型疑い検体に対する二次検査として運用可能である。この測定系の堅牢性向上、妥当性検証のためには、多数の検体を検査しtHcy測定結果の分布を把握しておくことが重要である。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。

#### E. 結論

1) 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。

2) 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。3) Met のみを指標とした HCU1 型のスクリーニングでは見逃し例があり、マルファン症候群と誤診されて早期の治療介入ができず臨床的に不可逆的な症状に至っている。国内でのスクリーニング法の改善が早急に必要である。

## 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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 Inher Metab Dis*. 2022; doi:10.1002/jimd.12483
  - 10) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症 新薬と臨床 2022 71:746-749
  - 11) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症 1 型と新生児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:260-269
  - 12) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 田中藤樹, 小杉山清隆, 棚橋祐展, 長尾雅悦. 北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病スクリーニングの検査実績とカットオフ値の検討 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:298-307
  - 13) 田中藤樹, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 長尾雅悦. Galactose mutarotase (GALM) 欠損症の姉弟例 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:47-51
- ### 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, 齊藤淳人, 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

5) 長尾雅悦, 重富浩子, 坪田朋佳, 田中藤樹. テトラヒドロビオプテリン反応性 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)

6) 田中藤樹, 小林誠司, 長尾雅悦. 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)

7) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 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)

8) 田中藤樹, 長尾雅悦, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁. 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)

9) 小杉山清隆, 白石秀明, 田中藤樹, 長尾雅悦, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 細海伸仁, 松本志郎, 城戸淳. 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)

10) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症からわかるメチオニン代謝の多面性 第 63 回日本先天代謝異常学会 2022. 11. 24-26. 熊本

11) 長尾雅悦. 希少疾患における移行期医療の現状と問題点 日本小児科学会北海道地方会第 314 回例会 2022. 6. 12 旭川 (Web)

12) 長尾雅悦. 希少疾患・難病の早期診断「新生児マススクリーニングと未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の役割」北海道難病診療連携拠点病院事業「RDD2022 in 北海道」

2022. 2. 22 札幌 (Web)

13) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. ホモシスチン尿症 1 型のスクリーニング指標の見直し 2022. 8. 26-27. 第 49 回日本マススクリーニング学会 大阪

14) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. 2 段階検査法によるホモシスチン尿症 3 病型の新生児マススクリーニングの検討 2022. 11. 24-26 第 63 回日本先天代謝異常学会 熊本

(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