

Practical guideline for the management of
cystinosis 2019

シスチノーシス(シスチン蓄積症) 診療ガイドライン 2019

編集

日本先天代謝異常学会



診断と治療社

Practical guideline for the management of
cystinosis 2019

シスチノーシス(シスチン蓄積症) 診療ガイドライン 2019

編集

日本先天代謝異常学会



診断と治療社

序文

シスチノーシス(シスチン蓄積症)は、ライソゾームから細胞質にシスチンを輸送する蛋白であるシスチノシンの欠損によってライソゾーム内にシスチンが蓄積し、細胞機能障害を引き起こすことにより発症する疾患です。大多数のライソゾーム病はライソゾーム酵素の活性低下が病因ですが、本症はライソゾーム膜の異常が病因です。発症年齢と重症度によって腎障害型、中間型、非腎型に分類されています。このうち腎障害型が最も頻度が高く、重症です。腎症状としてはファンコーニ症候群を呈し、そのほか、角膜へのシスチン蓄積による羞明、甲状腺機能低下症などの内分泌症状、中枢神経症状などを呈します。早期診断を行い、シスチン除去薬であるシステアミンを投与することにより、死亡率や合併症の発症率が低下します。しかしながら、シスチノーシスは稀少疾患であり、疾患自体の認知度や治療法の存在の認知度は十分とはいえません。

以上のような観点から、本症の診療ガイドラインの必要性が厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」により提唱され、2018年3月に『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2018』(非売品、同研究班ホームページにて公開中)が作成されました。同ガイドラインでは、シスチノーシスに関する一般的記述を少なくし、バックグラウンドクエスチョン(BQ)、クリニカルクエスチョン(CQ)が多く提示されたため、本疾患に関する知識が少ない方にも理解しやすい内容でした。しかし非売品であったことから、実地臨床現場の先生方に冊子をお届けすることはできませんでした。今回、同ガイドラインは日本先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会、そして同理事会による審査・承認を経て、一部修正を行ったうえで学会編集の形で『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2019』として上梓されたことにより、医療従事者の方々にご覧いただけるようになりました。

シスチノーシスは症例数が少なく、また本症に関する文献数も少ないため、完璧な形でガイドラインを提供することは困難です。しかしながら、本ガイドラインは『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014』に示された精神に則って作成されており、信頼性の高いガイドラインであることを強調したいと思います。

最後になりましたが、本ガイドラインの作成に尽力いただいた厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」研究代表者の衛藤義勝先生、同研究班シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会の高柳正樹統括委員長、ガイドライン作成委員およびシステマティックレビュー(SR)委員、作成協力者の先生方、日本先天代謝異常学会事務局長の桜井 謙先生に深謝いたします。

2019年9月吉日

日本先天代謝異常学会
理事長 井田博幸(東京慈恵会医科大学)

診療ガイドラインの刊行にあたって

シスチノーシス(シスチン蓄積症)は、ライソゾームより細胞質にシスチンを輸送する蛋白質であるシスチノシン(cystinosin; CTNS)の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症です。CTNSの欠損によりライソゾーム内にシスチンが蓄積し、細胞機能障害を呈することが本症の原因です。シスチノーシスには3つの病型があり、症状の重い順に、腎障害型、中間型、非腎型があります。シスチンの蓄積は全身臓器に起こりますが、特に腎臓と角膜において早期に症状が現れます。

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」(研究代表者 衛藤義勝)では、ライソゾーム病31疾患、副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy; ALD)、ペルオキシソーム病の診療ガイドライン作成事業の一環として、平成29年度4月の班会議において高柳正樹教授(帝京平成大学)をシスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会の委員長に指名し、この分野の専門家9名に執筆・編集委員、システムティックレビュー(SR)委員、担当委員として加わっていただき、『Minds診療ガイドライン作成の手引き2014』(以下、Minds)に示された手法に基づく、わが国初のシスチノーシスの診療ガイドラインである『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン2018』(非売品、当研究班ホームページにて公開中)を約1年の歳月をかけて作成しました。同ガイドラインの刊行目的は、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の1つとして日常診療にお役立ていただくことです。シスチノーシスという疾患の性質上、Mindsの手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから評価、選定がむずかしいところもありましたが、可能なかぎりMindsの精神に沿うように努めました。

今回、同ガイドラインは日本先天代謝異常学会による学会審査を経て、装いも新たに『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン2019』として書店に並ぶことになりました。『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン2018』から内容の変更はありませんが、多くの先生方に本症を知っていただく機会が増えたことを大変嬉しく思います。

最後に、本ガイドラインの作成を主導していただいた当研究班シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会の高柳正樹委員長、岡村匡史先生、赤平百絵先生、またMindsの手法を絶えずご指導いただいた(公財)日本医療機能評価機構の森實敏夫先生、学会承認までの過程でご尽力いただいた日本先天代謝異常学会の井田博幸理事長、診断基準・診療ガイドライン委員会の大竹明委員長、中村公俊副委員長、深尾敏幸副委員長、事務局長の櫻井謙先生をはじめ、多くの皆様に感謝申し上げます。

本ガイドラインが、難病診療に携わる難病指定医、さらには一般診療医の先生方、医療従事者の方々のお役に立つことを祈念いたします。

2019年9月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」
研究代表者 衛藤義勝(東京慈恵会医科大学)

診療ガイドラインの編集にあたって

シスチノーシス(シスチン蓄積症)は、シスチンをライソゾームから細胞質へ輸送するライソゾーム膜輸送担体であるシスチノシン(cystinosin; CTNS)の先天欠損により、全身の細胞のライソゾーム内にシスチンが蓄積し、細胞障害が生じる。CTNS をコードする CTNS 遺伝子は 17 番染色体に存在し、常染色体劣性形式にて遺伝する。3 型の病型に分類され、腎障害型は、すべての細胞内でシスチンが蓄積し、乳児期よりファンコーニ症候群を発症する。中間(若年)型は、細胞内のシスチン蓄積の進行は緩徐で、発症は思春期以降である。非腎(眼)型は、角膜のシスチン蓄積による羞明のみが症状である。

シスチノーシスの病態やシステアミンによる治療法は世界的にはかなり以前から知られていたが、日本では患者数が極めて少ないことや、治療薬が認可されていなかったことなどにより、その存在は極めて限られた人たちにしか知られていなかった。欧米では治療薬(システアミン)が早期に認可されていたことから、早期診断、早期治療が行われるようになり、早期治療を行った症例ではその生命予後の改善、腎不全への進行阻止がエビデンスをもって証明されるようになってきている。これらのエビデンスの集積により、わが国でも治療薬の認可への動きが促進され、2014 年 7 月にわが国での治験成績をふまえて厚生労働省の認可を得ている。この治療薬の認可以後、新たに診断される症例は増多し、現在では認可以前の約 2 倍の症例の存在が明らかになっている。

本疾患は、その症例数の少なさから、一般小児科医、さらにはファンコーニ症候群を診療することの多い小児腎臓科医にとっても、診断に至るまでの正しい過程を踏んでいくことがむずかしい疾患である。さらには、治療の実践的な方法や、どのようなバイオマーカーを用いて患者をフォローアップしていくかなどについてはほとんど周知されていない。

以上のことを踏まえ、全国の患者さんが等しくレベルの確保された医療を受けられるために『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2018』の作成を行った。同ガイドラインは科学的根拠に基づく医療(evidence-based medicine; EBM)に則って作成した。同ガイドラインは完成後、当研究班より全国の小児科教授や関係医師などに無償配布され、また当研究班のホームページでも公開されている。しかしながら、「冊子を購入したい」という声も多くお聞きしていた。今回、日本先天代謝異常学会との協働のもと、学会審査を受けたうえで『シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2019』として上梓されたことにより、より多くの医療従事者の皆様に周知されることを期待したい。

最後に、本ガイドラインは別添の作成組織の先生方のご尽力により完成したものである。作成関係者の皆様に深謝する。また、論文収集、ガイドラインについてご指導いただいた阿部信一先生、森實敏夫先生、学会審査・承認にあたってご尽力いただいた日本先天代謝異常学会の井田博幸先生、大竹 明先生、中村公俊先生、深尾敏幸先生、櫻井 謙先生に感謝の意を表したい。

この診療ガイドラインが、シスチノーシス患者の皆様の早期診断、早期治療に役

立ち、的確な治療方針、適切なフォローアップ体制の確立を促進し、最終的に患者、患者家族の皆様の QOL 改善に寄与することを心から願っている。

2019 年 9 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」
シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会
委員長 高柳正樹(帝京平成大学)

診療ガイドラインの作成方法に関して

本ガイドラインでは、『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014』を参考にして、遺伝子診断の有用性、およびシステアミン治療の効果を主要症状別に検討するためのクリニカルクエスチョン(clinical question；CQ)を設定し、システマティックレビュー(systematic review；SR)で得られたエビデンス総体とエキスパートオピニオンに基づき、各CQに対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。また、臨床に役立つシスチノーシス(シスチン蓄積症)に関する標準的な知識、総論的な疑問については、SRを行わず、推奨を提示しないバックグラウンドクエスチョン(background question；BQ)として取り上げた。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定したが、SR委員と作成委員で検討・評価したため、各委員のエキスパートオピニオンによるところも多い。

クリニカルクエスチョン(CQ)の設定

3つの重要臨床課題(「遺伝子診断」、「システアミン内服薬の治療効果」、および「システアミン点眼薬の効果」)に対して、9つのCQを作成した。CQの構成要素として、PICO(P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes)を用いた。抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、それぞれのアウトカムに1～9点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重要性が高いとする方法を採択した。1～3点は「重要ではない(not important)」、4～6点は「重要(important)」、7～9点は「重大(critical)」として分類し、実際にSRを行うアウトカムは「重要」なものとは「重大」なものに対してのみ行った。

文献検索

各CQについて各作成委員が検索キーワードを決定し、情報検索専門家(東京慈恵会医科大学学術情報センター)が検索式を作成したのち、The Cochrane Library、MEDLINE(PubMed)、医学中央雑誌(医中誌 Web)を用いて検索した(検索日：2017年11月7日)。一次スクリーニングは作成委員とSR委員が行い、タイトルおよびアブストラクトからCQに合っていないものを除外した。二次スクリーニングは2名のSR委員が独立してフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選び、その結果を照合した。

文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

シスチノーシスは稀少疾患であるため、無作為化比較試験(randomized controlled trial；RCT)は非常に少なく、症例対照研究、横断研究および症例報告が主体であった。メタアナリシスを行うだけのRCT論文は存在しなかった。文献のエビデンスレベルは、「高」：システマティックレビュー、RCT、「中」：症例対照研究、シングルアーム試験、横断研究、「低」：症例蓄積、症例報告、専門員会や専門家個人の意見とした。

本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表1に示す定義づけを行った。推奨の強

さは、益と害のバランスで益が害を上回るかを評価したうえで、患者の価値観や作成委員会の価値観なども加味して最終的に決定した(表2)。

CQについては、各作成委員が作成した推奨文を、統括委員長1名、作成委員2名の計3名が議論したうえで、CQ毎にアウトカムの重要性の評価を行い、益と害のバランスの評価、価値観のばらつきの評価、推奨の強さを検討したのち、作成委員全員の承認を得て決定した。

表1 エビデンスの強さと定義

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

強い推奨	1	「実施する」または「実施」しないことを推奨する
弱い推奨	2	「実施する」または「実施」しないことを提案する

学会審査

診断基準・診療ガイドライン委員会を中心とする日本先天代謝異常学会内における審査は以下の流れで行った。

- 1) 日本先天代謝異常学会事務局へ診断基準もしくはガイドライン案提出
- 2) 診断基準・診療ガイドライン委員会で審議
- 3) 修正意見、質問等をまとめ提出責任者へ修正依頼
- 4) 委員会内で再審議
- 5) 学会ホームページにてパブリックコメントを募集
- 6) 委員長、副委員長の3名で合議承認
- 7) 理事会審議、承認

作成組織

◎編集：日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会

委員長 大竹 明 埼玉医科大学病院小児科 教授

副委員長(五十音順)

中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授

深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

◎研究班監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

「ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班」

研究代表者 衛藤義勝 東京慈恵会医科大学名誉教授

◎研究班編集：シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会

委員長 高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科

作成委員およびシステマティックレビュー(SR)委員(五十音順)

赤平百絵 千葉県がんセンター 遺伝子診断部 / 国立国際医療研究センター研究所(作成委員, SR 委員)

大熊喜彰 医療法人社団育心会森のこどもクリニック小児科・皮膚科(作成委員)

岡村匡史 国立国際医療研究センター研究所(作成委員, SR 委員)

清水有紀子 国立国際医療研究センター研究所 / 順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発達・病態学(作成委員)

苗代有鈴 千葉県こども病院腎臓科(作成委員)

中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座(作成委員)

福井香織 久留米大学医学部小児科学講座(作成委員)

作成協力者 阿部信一 東京慈恵会医科大学学術情報センター(情報検索専門家)

作成委員の利益相反

日本先天代謝異常学会の「利益相反の開示について」に従い、各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、提示すべき利益相反はなかった。

使用上の注意

本ガイドラインは臨床現場における医療者の診療のサポートとなるために、推奨を提供するものであり、本ガイドラインの推奨に必ず従うように強要するものではない。推奨文の多くが、エキスパートオピニオンによるものであり、実際の判断には、推奨の根拠となった価値観やコストなどの要因を確認したうえで、個々の患者、医療施設の状況に応じて決定していただきたい。

つまり本ガイドラインは個々の症例に対する診療の適否を拘束するものではなく、治療計画はあくまで主治医が患者を総合的に判断して決定するものとし、その際の参考として作成している。

今後、新たな研究成果、エビデンスの創出により、より精度の高いガイドラインに更新されていくことを期待している。

改訂について

本ガイドラインは、パブリックコメントの募集、それと並行して患者会からの意見の収集を経て、修正したのちに、日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会における審議とパブリックコメントを経て、最終的に同学会の承認を得た。今後も本ガイドライン作成委員会のメンバーを中心に継続的な改訂を予定している。

シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2019

CONTENTS

序文	ii
診療ガイドラインの刊行にあたって	iii
診療ガイドラインの編集にあたって	iv
診療ガイドラインの作成方法に関して	vi
作成組織	viii
作成委員の利益相反	ix
使用上の注意	ix
改訂について	ix

I はじめに 2

本ガイドラインの対象となる患者	2
ガイドライン作成の経緯および目的	2
想定される利用者	2

II シスチノーシスの概要 3

疾患の概要	3
病型および主要症状	3
疫学的特徴	4
臨床検査と確定診断	4
治療と健康管理	5
重症度分類	5

III バックグラウンドクエスチョン(BQ) 7

BQ 1 シスチノーシスの原因は何か?	7
BQ 2 シスチノーシスの臨床症状および自然経過は?	8
BQ 3 シスチノーシスの遺伝様式は?	11
BQ 4 シスチノーシスの発症頻度は?	12
BQ 5 シスチノーシスの確定診断は?	12
BQ 6 シスチノーシスの治療は?	14
BQ 7 システアミンを服用する際の注意点は?	16
BQ 8 シスチノーシス患者の健康管理は?	18
BQ 9 社会保障などについては?	19

IV クリニカルクエスチョン(CQ) 22

CQ 1 シスチノーシスの診断において、遺伝子診断は推奨できるか？	22
CQ 2 シスチノーシスにおいて、システアミン治療開始時期は、治療の有効性に影響するか？	25
CQ 3 システアミンの服用は、生命予後を改善するか？	34
CQ 4 システアミンの服用は、腎透析あるいは腎移植時期を遅延させるか？	37
CQ 5 システアミンの服用は、甲状腺機能低下症の発症率低下に有効か？	41
CQ 6 システアミンの服用は、筋萎縮、筋力低下の遅延に有効か？	44
CQ 7 システアミンの服用は、肺機能低下症の発症率低下に有効か？	47
CQ 8 システアミンの服用は、糖尿病の発症率低下に有効か？	50
CQ 9 システアミン点眼薬は羞明を改善するか？	53

V 引用文献 56

VI 関連資料リンク先 58

VII シスチノーシス診断支援・相談に関する情報 59

VIII 白血球分離プロトコール 60

索引	63
----	----

**Practical guideline
for the management of
cystinosis 2019**

**シスチノーシス(シスチン蓄積症)
診療ガイドライン 2019**

I

はじめに

本ガイドラインの対象となる患者

臨床症状または検査[白血球中シスチン濃度の増加，角膜のシスチン結晶，遺伝子検査で両アリルにシスチノシン(CTNS)遺伝子の病的変異の証明]にてシスチノーシス(シスチン蓄積症)と確定診断されたすべての患者，あるいはシスチノーシスの疑いがある患者。

ガイドライン作成の経緯および目的

わが国では2014年にシスチノーシスの治療薬としてシステアミンが承認され，保険収載による使用が可能である。しかしながら，シスチノーシスは稀少疾患であること，発症早期には体重増加不良，悪心・嘔吐など非特異的な臨床症状を呈し，診断に苦慮する。その結果，治療開始時期が遅れることが予想される。

本ガイドラインは，臨床症状から適切な検査，診断，治療方法を示し，病態の進行を遅らせ，合併症の改善を図ることを目的とする。さらに，患者およびその家族が，適切な治療を選択するのに必要な知識を習得することも目的としている。

想定される利用者

- 新生児・小児を診療する医師および医療関係者
- 小児腎臓病を専門とする医師および医療関係者
- 小児内分泌を専門とする医師および医療関係者
- 小児眼科を専門とする医師および医療関係者
- 先天代謝異常症を専門とする医師および医療関係者
- 遺伝を専門とする医師および医療関係者
- 遺伝カウンセラー
- 患者本人およびその家族

II

シスチノーシスの概要

疾患の概要(BQ 1 参照)

シスチノーシス(シスチン蓄積症)はライソゾーム膜に存在するシスチン輸送体であるシスチノシン(*CTNS*)遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。全身性にシスチンが蓄積することにより、腎不全、甲状腺機能低下、羞明、筋力低下、糖尿病などを発症する。

病型および主要症状(BQ 2 参照)

先天的にライソゾームから細胞質へシスチンを排出するシスチン輸送体が機能しないため、全身の細胞のライソゾームにシスチンが過剰に蓄積し、結晶化することにより細胞機能を障害すると考えられている。乳児期に、ファンコーニ症候群、体重増加不良、多飲多尿、悪心・嘔吐、口渴などの初期症状がある。ファンコーニ症候群の原因として最も疑うべき疾患の1つである。

シスチノーシスは、以下の3つの病型に分類され、大部分は最も重症な腎障害型である。

【腎障害型】

生後6か月頃から特発性ファンコーニ症候群を発症し、体重増加不良、アシドーシス、腎障害(特発性ファンコーニ症候群)、筋緊張低下、くる病、多飲多尿を発症する。また、2歳頃までにシスチン結晶が眼球角膜に沈着し、痛みや羞明を引き起こす。未治療の場合、10歳頃までに末期腎不全(end stage renal disease: ESRD)に進行する。

【中間型】

発症年齢(10代)が遅いことを除き、腎障害型と同様の症状を呈する。腎機能不全や羞明がおもな初発症状である。未治療の場合、10代後半から20代半ばでESRDに進行する。

【非腎型】

腎障害は伴わず、臨床症状は角膜へのシスチン結晶の蓄積による羞明である。

重篤な症状がなく、自覚症状がないことも多いため、診断年齢は幅広い。症例数は非常に少ない。

疫学的特徴(BQ 3, 4 参照)

欧米での発症頻度は約 10 万～20 万人に 1 人である¹⁾。発症頻度が高いフランスのブルターニュ地域では 26,000 人に 1 人²⁾、およびカナダのケベック地域では 62,500 人に 1 人が発症する³⁾。一方、わが国では、1981 年に行われた代謝性蓄積病の実態調査において、シスチン蓄積症として 5 例の報告があり⁴⁾、その後、平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況によると、シスチン症として 4 名の登録があるが⁵⁾、欧米の発症頻度と比較して著しく低い。

臨床検査と確定診断(BQ 5 参照)

ファンコーニ症候群の検査(血清電解質；Na, K, HCO_3^- , Ca, P, Mg, 尿糖, 尿蛋白, 汎アミノ酸尿), および二次性くる病の検査(高血清アルカリフォスファターゼ血症, 低 Ca 血症, 低 P 血症, 低 K 血症, 骨サーベイ)などの疾患非特異的症状の精査においてシスチノーシスを疑った場合は、表 1 に示す確定診断を行う。

ファンコーニ症候群と診断され、さらに角膜のシスチン結晶を認めれば、シスチノーシスの確定診断になる。角膜のシスチン結晶は通常は生後 16 か月を過ぎると観察されるが、逆に生後 16 か月以降で角膜のシスチン結晶が同定できない場合はシスチノーシスの可能性は低い。鑑別診断すべき疾患として、特発性ファンコーニ症候群の原因となる Dent 病, Lowe 症候群, ミトコンドリア異常症, ガラクトース血症 I 型, 遺伝性フルクトース不耐症, 糖原病 Ia 型, Fanconi-Bickel 症候群, 高チロシン血症 I 型, Wilson 病などがある。

表 1 シスチノーシスの診断基準

シスチノーシスの確定診断は、発端者に下記のいずれか 1 つの所見がある場合。

- 1 多核白血球中のシスチン量の増加
腎障害型：3.0 ～ 23.0 nmol half-cystine/mg protein
非腎型：1.0 ～ 3.0 nmol half-cystine/mg protein
保因者（ヘテロ）：≤ 1.0 nmol half-cystine/mg protein
正常値：≤ 0.2 nmol half-cystine/mg protein
- 2 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査による角膜のシスチン結晶の同定（生後 12 か月以降で観察できる場合もあるが、通常は生後 16 か月過ぎである）
- 3 CTNS 遺伝子検査により両アリルに病因変異を同定することでも確定診断可能であるが、国内では適用に限られる（CQ 1 参照）

治療と健康管理(BQ 6～8 参照)

シスチン除去薬であるシステアミンの服用が国際標準の治療である。診断後、できるだけ早期にシステアミンの服用を開始することで、死亡率や合併症の発症率が低下し、合併症の発症年齢を遅延させる(CQ 2, 3 参照)。わが国では 2014 年に承認されている(ニシスタゴン[®], マイラン製薬)。小児は 1 日 60～90 mg/kg (1 日 1.3～1.9 g/m²)、成人は 1 回 500 mg を最終目標にして 6 時間毎に内服する。初期投与量は目標量の 1/4～1/6 から開始し、消化管症状などの副反応に注意しながら徐々に増やし、理想的には白血球中シスチン濃度が 1.0 nmol/half-cystine/mg protein 以下になるよう投与量を調整する。同時に合併症の評価や経過観察を行い、症状が現れた場合は対症療法を行う。システアミンは胃酸分泌促進作用があるため、消化管症状にはプロトンポンプ阻害薬が有用である。システアミンは服用後速やかに血中濃度が上昇し、6 時間程度で消失するため、6 時間に 1 回(1 日 4 回)服用しなければならない。

一方、システアミンの服用は、羞明の原因である角膜におけるシスチン蓄積には効果がなく、これらの症状を軽減するためには、点眼により局所的にシステアミンを供給する必要があるが、わが国では承認されていない(CQ 9 参照)。

シスチノーシス患者は、成長に伴って多様な臨床症状を示すため、主治医のほかに腎臓内科医、代謝疾患専門医、眼科医、神経科医、消化器内科医、栄養士、心理面をサポートするスタッフなど、多職種医療チームが包括的な健康管理をすることが推奨される。

重症度分類

日本先天代謝異常学会の重症度評価(表 2)に準じて判断する。

表 2 先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

中等症以上を対象とする。

評価項目	点数
I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか 1 つを選択する)	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか 1 つを選択する)	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4

(続く)

(続き)

III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している（目安として正常範囲から 1.5 SD の逸脱）	1
c 中等度以上の異常値が継続している（目安として 1.5 SD から 2.0 SD の逸脱）	2
d 高度の異常値が持続している（目安として 2.0 SD 以上の逸脱）	3
IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
c 中程度の障害を認める（目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
d 高度の障害を認める（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
V 現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある（目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある（目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）	4
VI 生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 自立した生活が可能	0
b 何らかの介助が必要	1
c 日常生活の多くで介助が必要	2
d 生命維持医療が必要	4
[総合評価] I～VI までの各評価および総点数をもとに最終評価を決定する。 (1) 4 点の項目が 1 つでもある場合 (2) 2 点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合 (3) 加点した総点数が 3～6 点の場合 (4) 加点した総点数が 0～2 点の場合	重症 重症 中等症 軽症

[注意]

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

*** 診断基準および重症度分類の適応における留意事項**

- 1) 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
- 2) 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3) なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

バックグラウンドクエスチョン (BQ)

BQ 1 シスチノーシスの原因は何か？

シスチノーシス(シスチン蓄積症)は、ライソゾーム(細胞内物質を消化、回収、排泄する細胞内の構造物)にアミノ酸の一種であるシスチンが蓄積することで、様々な臓器に存在する細胞機能の障害によって引き起こされる疾患(ライソゾーム病)である。ライソゾームから細胞質にシスチンを排出するアミノ酸輸送体(トランスポーター)であるシスチノシン(cystinosin; CTNS)が機能しないため、過剰に蓄積したシスチンが結晶化することにより、細胞機能を障害すると考えられている^{1,6)}(図1)。シスチノーシスは遺伝病であり、その原因遺伝子はヒト第17

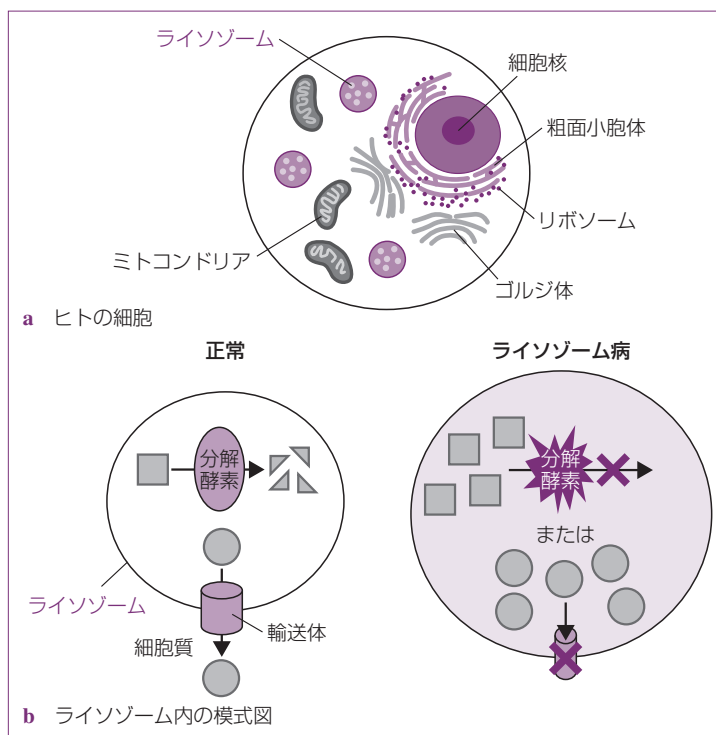


図1 ヒトの細胞とライソゾーム内の模式図

ライソゾームは細胞内にある小器官の1つで、不要となった物質を分解する。ライソゾーム病は、本来分解されるべき物質、あるいは細胞質に輸送されるべき物質が過剰にライソゾーム内に蓄積する病気である。シスチノーシスは、ライソゾームから細胞質にシスチンを輸送するシスチノシンの機能を欠損するため、シスチンが細胞内に蓄積し、結晶化することで細胞機能を障害する。

番染色体上に存在する *CTNS* 遺伝子である^{7,8)}。現在のところ、*CTNS* 遺伝子以外の原因遺伝子の報告はない。*CTNS* 遺伝子は全身の細胞で発現しているため、腎臓、眼、甲状腺、筋肉、脾臓、精巣など、障害を受ける組織は多岐にわたる。

コラム 1 疾患名は似ていますが、シスチノーシス（シスチン蓄積症、シスチン症）と異なる疾患に、シスチン尿症とホモシスチン尿症があります。これらは全く違う疾患です。

シスチン尿症は、腎臓の尿細管におけるシスチンの再吸収障害が起こり、尿路系にシスチン結石が形成される遺伝性疾患です。また、ホモシスチン尿症は、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疾患です。ホモシステインの重合体であるホモシスチンが尿中に検出されます。わが国では、新生児マススクリーニングが行われています。

コラム 2 シスチノーシスはライソゾーム病の 1 つですが、他のライソゾーム病とは異なる特徴があります。

多くのライソゾーム病は、ライソゾーム内の代謝産物を分解する分解酵素の欠損が原因です。代謝産物が分解されずにライソゾームに蓄積することによって症状が発症します。一方、シスチノーシスは、シスチンをライソゾームの外の細胞質に排出するアミノ酸輸送体の欠損や低下によって起こります。酵素が原因でないため、酵素補充療法では治療できません。

BQ 2 シスチノーシスの臨床症状および自然経過は？

【疾患の特徴】

シスチノーシスは 3 つの病型に分類される。約 95% は最も重症な腎障害型であり、5% 程度は発症が遅れる中間型である。ファンコーニ症候群の原因として最も疑うべき疾患の 1 つである。

1 腎障害型

生後 6 か月頃から特発性ファンコーニ症候群を発症し、体重増加不良、アシドーシスや腎障害(特発性ファンコーニ症候群)、筋緊張低下、くる病、多飲多尿を発症する。また、2 歳頃までにシスチン結晶が眼球角膜に沈着し、痛みや羞明を引き起こす。未治療の場合、10 歳頃までに末期腎不全(end stage renal disease ; ESRD)に進行する。

小児期の腎移植により、10 歳未満で死亡していた患者の生存率が劇的に改善した一方で、腎臓以外の合併症が問題となっている(図 2)。早期からシステアミン治療を開始することで合併症の発症率が低下し、発症年齢も遅延する(CQ 2, 3 参照)。

2 中間型

発症年齢(10 代)が遅いことを除き、腎障害型と同様の症状を呈する。腎機能低下や羞明がおもな初発症状である。未治療の場合、10 代後半から 20 代半ばで ESRD に進行する。

3 非 腎 型

腎障害は伴わず、臨床症状は角膜へのシスチン結晶の蓄積による羞明のみである。重篤な症状がなく、自覚症状がないことも多いため、診断年齢は幅広い。症例数は非常に少ない。

【腎臓以外の合併症】

適切な治療がなされない場合、骨髄、肝臓、小腸、筋肉、脳、脾臓、眼、甲状腺、膵臓および精巣など、ほとんどすべての組織・臓器にシスチンが蓄積し、以下の症状を発症する(図2)。各症状の頻度¹⁾と自然歴⁹⁾については、表1および図3に示した。

- ・眼症状：角膜のシスチン結晶の蓄積による羞明。再発性角膜潰瘍からくる難治性の痛みや網膜合併症。
- ・甲状腺：甲状腺機能低下症。当初はTSHの上昇のみでT4の低下を認めないが、その後T4が低下し、治療が必要になることが多い。
- ・原発性性腺機能低下症：特に男性は妊孕性がないといわれているが、2017年に精巣のバイオプシーによる顕微授精で出産に至った報告がある¹⁰⁾。女性は健康児を出産している¹¹⁾。
- ・ミオパチー：全身性ミオパチーによる、進行性の筋萎縮と筋力低下、嚥下困難、摂食障害、胸筋機能不全による肺機能不全。
- ・膵臓：糖尿病。
- ・その他の消化器症状：逆流、運動不全、食道炎、胃・十二指腸潰瘍、門脈内圧亢進症を伴う結節性再生過形成による肝腫大、膵外分泌不全、炎症性腸疾患、腸穿孔、腹膜炎。

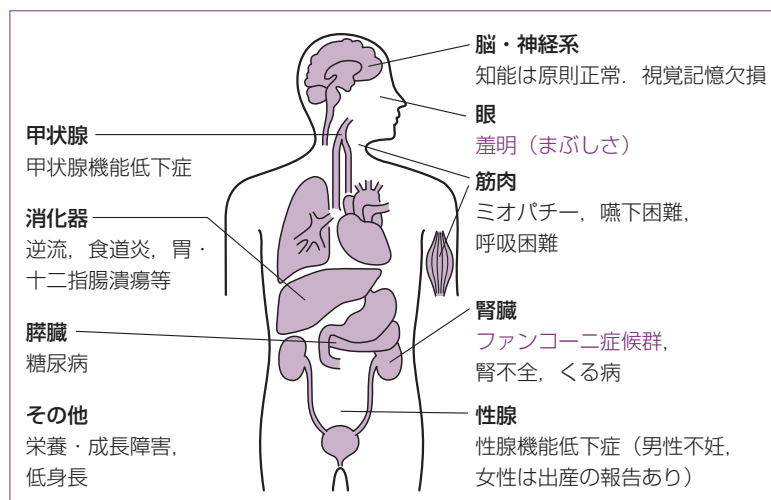


図2 シスチノーシスの臨床症状

ほとんどすべての組織にシスチンが蓄積するため、適切な治療が施されない場合、腎臓以外にも様々な症状を発症する。生後6か月頃からみられるファンコーニ症候群と、角膜に蓄積したシスチン結晶により引き起こされる羞明が本疾患に特徴的な症状である。

- 循環器系の症状は、血管の石灰化、高コレステロール血症を伴う閉塞性動脈硬化症.
- 中枢神経系：石灰化、良性頭蓋内圧亢進症、大脳萎縮.

表1 シスチノーシス未治療時の臨床的特徴

年齢	症状および兆候	有病率(%)
6～12か月	ファンコー二症候群（多飲多尿、電解質異常、脱水、くる病、成長障害）	95
5～10歳	甲状腺機能低下症	50
8～12歳	羞明	50
8～12歳	慢性腎不全	95
12～40歳	ミオパチー、嚥下障害	20
13～40歳	網膜性視力障害（retinal blindness）	10～15
18～40歳	糖尿病	5
18～40歳	性腺機能低下症	70
21～40歳	肺機能低下症	100
21～40歳	中枢神経系石灰化	15
21～40歳	中枢神経損傷	2

(Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA : Cystinosis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 111-121 より改変)

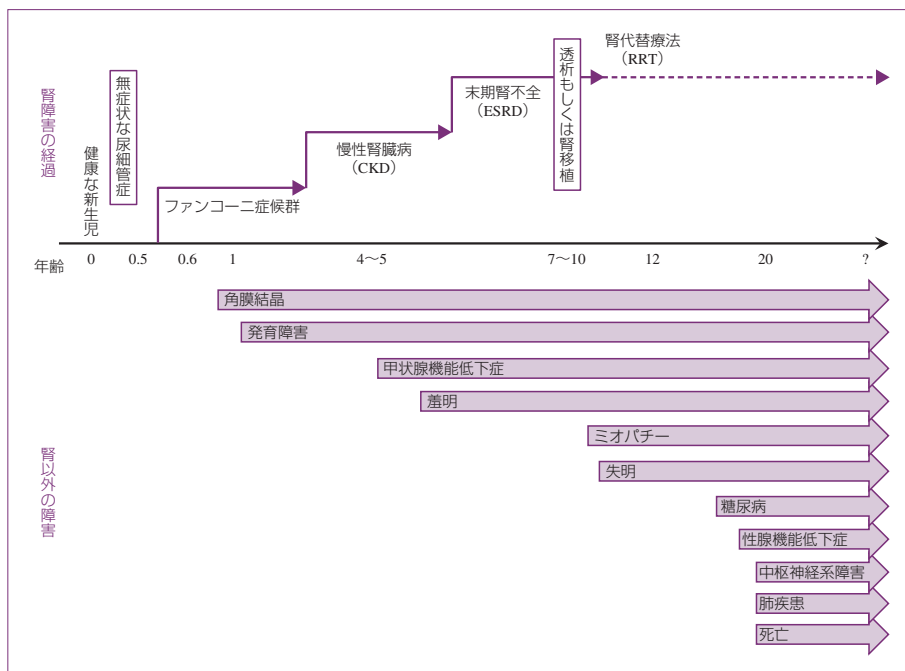


図3 シスチノーシスの自然歴

(Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, et al: Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrología : Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrología* 2015; 35: 304-321 より改変)

BQ 3 シスチノーシスの遺伝様式は？

シスチノーシスは、ヒト第 17 番染色体上に存在する *CTNS* 遺伝子の病因変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患である^{7,8)}。父と母が病的変異を有する *CTNS* 遺伝子を 1 つずつ持つ保因者である。両親は保因者(ヘテロ接合体)であるため、シスチノーシスの徴候や症状を示さない。劣性遺伝であるため、患者と同じ両親から生まれた同胞が発症する確率は 25% であり、発症せずに保因者となる確率は 50%，発症もせず保因者ともならない確率は 25% である(図 4)。わが国においては、*CTNS* 遺伝子解析の報告は 1 例のみであるため¹²⁾、現状では遺伝子診断による確定診断は、限られた条件下でのみ実施される(CQ 1 参照)。

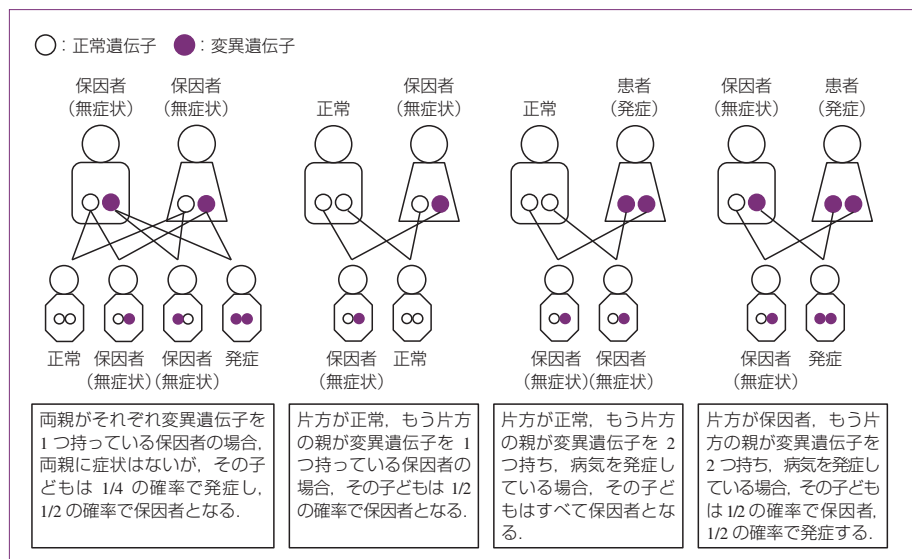


図 4 シスチノーシスの遺伝様式

シスチノーシスは、常染色体単一劣性遺伝疾患である。ヒト第 17 番染色体上に存在する *CTNS* 遺伝子変異により発症する。変異を 1 つしか持たない保因者は臨床症状を示さない保因者となる。

コラム 3 欧米で多い遺伝子の病的変異は？

北欧系のシスチノーシス患者では、約 50% が *CTNS* 遺伝子の 57-kb 欠失です⁸⁾。周辺の遺伝子を含む *CTNS* 遺伝子のほぼ全長を含んだ欠失であるため、サンガー法では変異が同定できず、MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法などにより変異を同定します。

BQ 4 シスチノーシスの発症頻度は？

欧米での発症頻度は約 10 万～20 万人に 1 人である¹⁾。世界中のあらゆる民族で見つかっている¹³⁾。また、近年では中東やアジアからの報告が多くみられる¹⁴⁻¹⁶⁾。全世界的に 2,000 人程度の患者がいると推測されているが、診断されていない例も多く、正確な患者数は把握されていない。わが国においても、シスチノーシスの発症頻度を示す報告はなく、症例報告などにより、これまでに少なくとも 25 例程度が報告されている。

BQ 5 シスチノーシスの確定診断は？

【診断基準】(表 2)

表 2 シスチノーシスの診断基準 (再掲)

シスチノーシスの確定診断は、発端者に下記のいずれか 1 つの所見がある場合。

- 1 多核白血球中のシスチン量の増加
腎障害型：3.0 ～ 23.0 nmol half-cystine/mg protein
非腎型：1.0 ～ 3.0 nmol half-cystine/mg protein
保因者 (ヘテロ)：≤ 1.0 nmol half-cystine/mg protein
正常値：≤ 0.2 nmol half-cystine/mg protein
- 2 細隙灯顕微鏡 (スリットランプ) 検査による角膜のシスチン結晶の同定 (生後 12 か月以降で観察できる場合もあるが、通常は生後 16 か月過ぎである) (図 5)
- 3 CTNS 遺伝子検査により両アリルに病因変異を同定することでも確定診断可能であるが、国内では適用が限られる (CQ 1 参照)

参考として、シスチノーシスにおける腎病理所見を(図 6)に提示する。

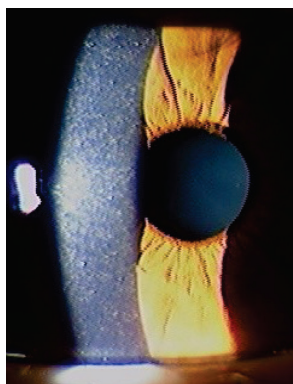
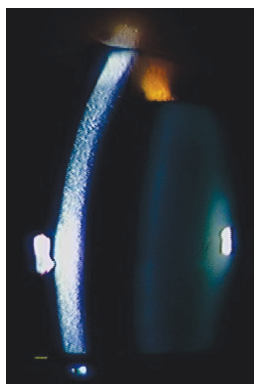


図 5 シスチノーシス患者角膜の細隙灯顕微鏡 (スリットランプ) 検査所見

15 歳男性。角膜に特徴的な点状混濁が観察される。
(国立国際医療研究センター提供)

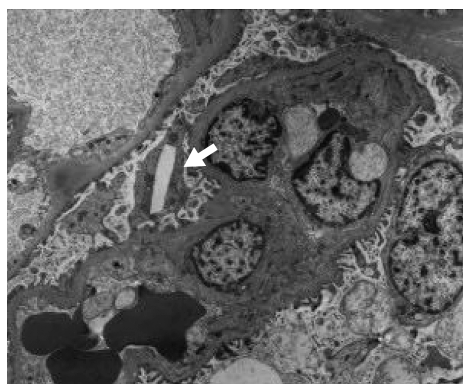


図 6 腎生検の電子顕微鏡所見

足細胞 (ポドサイト) 内にシスチン結晶 (矢印) が観察される。
(横浜市立大学附属市民総合医療センター提供)

[シスチノーシスの診断の流れ] (図 7)

1 症状・家族歴

乳児期の症状が非特異的であること、稀少疾患で医療側の経験が少ないことが診断を困難にしている。乳児期には、体重増加不良、多飲多尿、悪心・嘔吐、口渇などの非特異的な初期症状がある。詳細な問診で羞明が早期の徴候になることもあるが、羞明の自覚症状は個人差が大きく、細隙灯顕微鏡(スリットランプ)検査によって初めて発覚する場合もある。家族歴は、血族婚や同胞例の有無などに注意して聴取する。

2 診断・検査

上記の非特異的症状の精査から、また尿検査で蛋白尿や尿糖が偶然発見されたことからファンコーニ症候群と診断される場合がある。さらに、角膜のシスチン結晶を認めればシスチノーシスの確定診断になる。角膜のシスチン結晶は通常は生後 16 か月を過ぎると観察されるが、逆に生後 16 か月以降で角膜のシスチン結晶が同定できない場合はシスチノーシスの可能性が低い。

3 特殊な検査

質量分析装置(LC/MS/MS)を用いた白血球中シスチン量の測定、または両アリルに *CTNS* 遺伝子病的変異の同定がある。同胞にシスチノーシスまたは疑い例がいる場合には、欧米では出生直後の胎盤中シスチン濃度の測定が診断法として示されているが、現時点ではわが国で行った施設はない。*CTNS* 遺伝子の病的変異

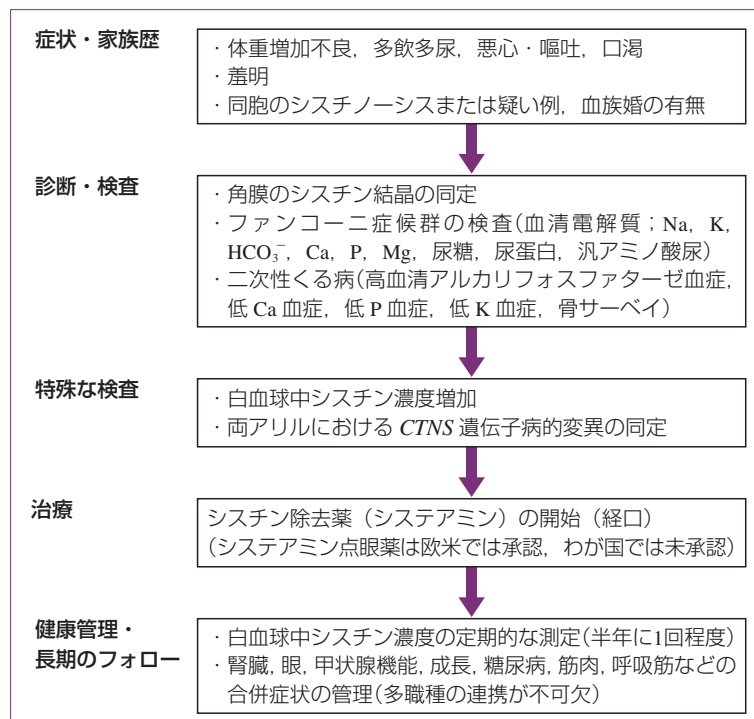


図 7 シスチノーシスの診断の流れ

は Human genome mutation database (HGMD2017.04) で 140 以上の欠失や変異が報告されている(検査結果の解釈については、専門機関に相談されたい)。

白血球中シスチン測定と CTNS 遺伝子検査に関する問い合わせ先は、日本小児腎臓病学会および日本先天代謝異常学会のホームページに検査機関一覧があるので参考にされたい。

【鑑別診断すべき疾患】

特発性ファンコーニ症候群の原因となる Dent 病, Lowe 症候群, ミトコンドリア異常症, ガラクトース血症 I 型, 遺伝性フルクトース不耐症, 糖原病 Ia 型, Fanconi-Bickel 症候群, 高チロシン血症 I 型, Wilson 病などがある。

【参考になる検査所見】

1 臨床検査所見

- 低クロール血性代謝性アシドーシス
- 特発性ファンコーニ症候群：電解質(Na, K, 重炭酸塩), 無機質(Ca, P, Mg), ブドウ糖, アミノ酸, β_2 -ミクログロブリンを含む尿細管蛋白質の尿からの排泄増加
- 血清アルカリフォスファターゼの上昇, 低 Ca 血症, 低 P 血症, 低 K 血症

2 単純 X 線像

くる病変化：下脚の弓状変形, 骨幹端の拡大, 骨端線の拡大, 不整, 毛羽立ち, 骨幹端の杯状陥凹, 全身性の骨減少症。

3 腎超音波検査

髓質性腎石灰化症, あるいは高エコー輝度。

4 細隙灯顕微鏡(スリットランプ)検査

特徴的な角膜のシスチン結晶(図 5)。

BQ 6 シスチノーシスの治療は？

【システアミンについて】

シスチン除去薬であるシステアミンを服用することが、国際標準の治療である。診断後できるだけ早期にシステアミンの服用を開始することで、死亡率や合併症の発症率が低下し、合併症の発症年齢が遅延する(CQ 2, 3 参照)。システアミンは、シスチノーシス治療薬として、米国では 1994 年に、欧州では 1997 年に、わが国では 2014 年に認可されている(ニシスタゴン[®], マイラン製薬)。

一方、システアミンの服用は、角膜や虹彩に蓄積したシスチン結晶に基づく羞明や眼瞼痙攣には効果がなく、これらの症状を軽減するためには、点眼により局所的にシステアミンを供給する必要がある¹⁾。米国では 2014 年にシステアミン点眼薬が認可されている(Cystaran[™] 0.44%, 用法・用量：1 時間に 1 回, 1 回 1

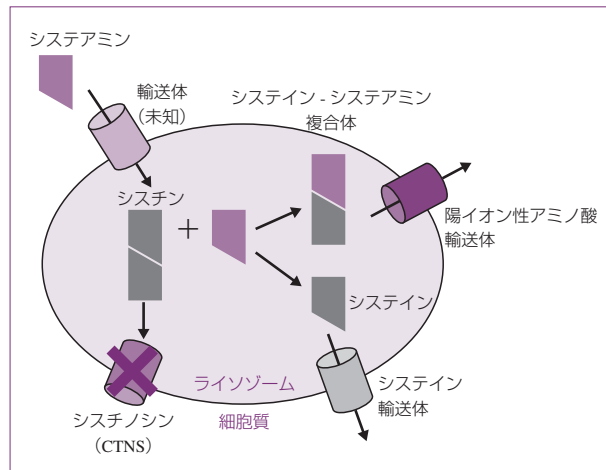


図 8 システアミンの作用機序

システアミンは未知の輸送体を介してライソゾーム内に輸送され、シスチンの S-S 結合を切断する。S-S 結合を切断されたシスチンはシステイン 2 分子となり、システインあるいはシステイン - システアミンの複合体として各アミノ酸輸送体を介して細胞質に輸送される。

(Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, *et al*: Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today* 2013; **18**: 785-792 より改変)

滴を点眼)。さらに欧州では、2017 年に点眼回数を減らした新たなシステアミン点眼薬が認可されており (Cystadrops[®], 用法・用量：1 日 4 回、1 回 1 滴を点眼)、欧米における標準的治療となっているが、わが国では承認されていない。

【システアミンの作用機序】

システアミンは、タウリンの生合成過程で生ずる内在性の還元剤である。ライソゾーム内に取り込まれたシステアミンによりシスチンが還元され、システインとシステイン - システアミンの複合体となり、それぞれシステイン輸送体、および陽イオン性アミノ酸輸送体によりライソゾーム外に排泄される (図 8)¹⁷⁾。

【ニシスタゴン[®] の使用方法】 (図 9)

小児は 1 日 60 ～ 90 mg/kg (1 日 1.3 ～ 1.9 g/m²)、成人は 1 回 500 mg を最終目標にして、6 時間毎に内服する。目標投与量は 2 g である。初期投与量は目標量の 1/4 ～ 1/6 から開始し、消化管症状などの副反応に注意しながら徐々に増やしていく。投与量が安定するまで、白血球中シスチン濃度の測定を 1 か月に 1 回程度行い、白血球中シスチン濃度 (内服後、5 ～ 6 時間に測定) が 1.0 nmol/half-cystine/mg protein 以下になるように投与量を調整する。白血球中シスチン濃度の十分な低下をみるのが理想である。同時に合併症の評価や経過観察を行い、症状が現れた場合は対症療法を行う。消化管症状にはプロトンポンプ阻害薬が有用である。

ニシスタゴン®の概要		用法・用量の要点	
承認・薬価収載	2014年7月4日・2014年9月2日	通常の用量	
製造販売元	マイラン製薬(株)	12 歳	1.3 g/m ² 2 g/ 日
販売名	ニシスタゴン®カプセル 50 mg ニシスタゴン®カプセル 150 mg		1.3 g/m ² 1.3 g/m ²
一般名	システアミン酒石酸塩		50 kg
適応症	腎性シスチン症	1 日 4 回	
用法・用量	通常、12 歳未満の患者又は体重 50kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3 g/m ² (体表面積)、体重 50kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2 g を 4 回に分割して経口投与する。投与は少量より開始し、4～6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95 g/m ² (体表面積)を上限とする。	少量より漸増(4～6 週間以上)	
包装単位	100 カプセル/ボトル(バラ包装)	適宜増減	
貯法・使用期限	貯法：気密容器、遮光保存、室温保存・2年	上限：1.95 g/m ²	

図 9 システアミン(ニシスタゴン®)の使用法

小児は 1 日 60 ～ 90 mg/kg(1 日 1.3 ～ 1.9 g/m²)、成人は 1 回 500 mg を最終目標にして、6 時間毎に内服する。目標投与量は 2 g/ 日である。

【その他の治療(対症療法)】

- 1 腎不全に対する腎代替療法(腎透析、腎移植)
- 2 ファンコーニ症候群の対症療法

低リン酸血症性くる病を予防するために、リン酸塩やビタミン D の内服がある。乳児期の体重増加不良を最小限にするために十分な栄養を与える。

- 3 甲状腺機能低下症

甲状腺薬(L-チロキシン)。

- 4 糖 尿 病

インスリン治療。

- 5 成長障害、低身長、性腺機能不全(男性)

成長ホルモンあるいはテストステロンなどのホルモン補充療法。

- 6 ミオパチー(筋力低下、肺機能不全、嚥下障害を含む)

理学療法や言語療法は有効である。カルニチンを推奨している報告もある。

BQ 7 システアミンを服用する際の注意点は？

システアミンは服用後速やかに血中濃度が上昇し、6 時間程度で消失するため、6 時間に 1 回(1 日 4 回)服用しなければならない(図 10)。血中システアミン濃度と白血球中シスチン濃度は逆相関関係にあり、血中システアミン濃度が上昇すると白血球中シスチン濃度は速やかに減少し、システアミン濃度が下がると白血球中シスチン濃度が上昇する(図 11)。

システアミンは、チオール基を有するため独特の硫黄臭がする。スペインのシ

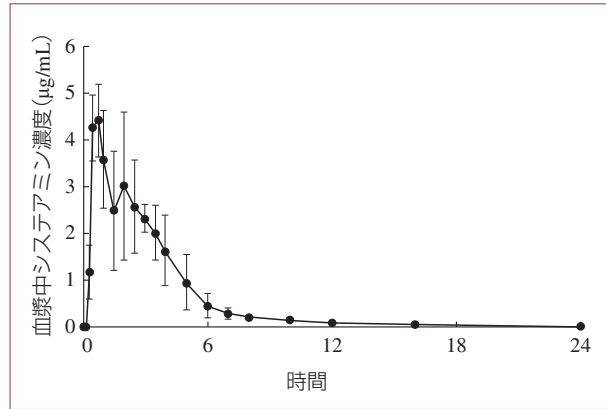


図 10 健康成人男性 6 例を対照にした第 I 相臨床試験において、ニシスタゴン® カプセル 150 mg を 7 カプセル（システアミンとして 1,050 mg）絶食時に単回経口投与した場合の血漿中システアミン濃度の推移

ニシスタゴン® は 6 時間程度で消失する。
(ニシスタゴン® インタビューフォームより)

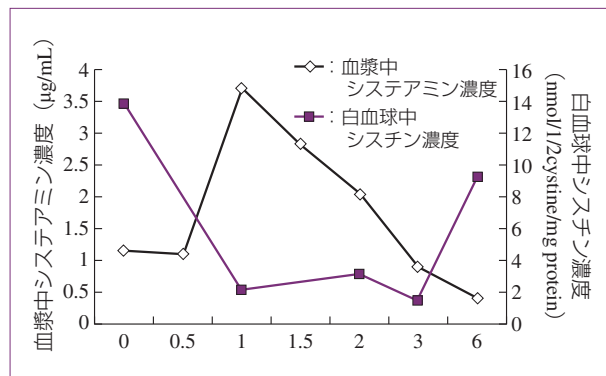


図 11 シスチノーシス患者（1 例）にニシスタゴン® 1,200 ~ 1,800 mg/日、1 日 4 回投与したときの血漿中システアミン濃度と、白血球中シスチン濃度の推移

血中システアミン濃度と白血球中シスチン濃度は逆相関関係にあり、血中システアミン濃度が上昇すると白血球中シスチン濃度は速やかに減少し、6 時間後にシステアミン濃度が下がると白血球中シスチン濃度が上昇する。
(ニシスタゴン® インタビューフォームより改変)

スチノーシス患者を対象に行われたアンケート調査では、1 日 4 回服用している割合は、大人が服用を促す 11 歳未満では 89% であるのに対し、自ら服用する 11 歳以上の患者では 56% であった¹⁸⁾。また、41% の患者あるいはその家族が 1 日に飲む回数を減らせないか主治医に尋ねていた。患者の不満としては、不快な臭い(口臭)(44%)、多すぎる錠剤数(44%)、服用回数の多さ(35%)、および胸やけ、むかつきなどの消化器関連の副反応(24%)であった。

思春期以降に服薬アドヒアランスが低下するため、自身の病気への理解を深める情報提供と教育が必要である。

コラム 4 シスチノーシスの患者さんと一緒に

シスチノーシスの患者さんとお話したり、一緒にお弁当を食べたりしたことがあります。羞明が強いのか、目をぱちぱちさせたり細めたりする方が多くいらっしゃいました。また、上眼瞼が腫れている方もいました。食事はお弁当を食べるのにも1時間ほどかかるとのことでした。筋力低下からくる嚥下障害があるようです。また、システアミンを1錠ずつ大変苦労して内服されていました。

このようなことから、早くシステアミン点眼薬が承認されることを望みます。また、システアミン内服薬についても、より負担の少ないプロシスビ（1日2回の内服）があればいいなと思いました。

BQ 8 シスチノーシス患者の健康管理は？

多職種医療チームにより包括的な健康管理を行うことが推奨される。主治医に加えて、腎臓内科医、代謝疾患専門医、眼科医、神経科医、消化器内科医、栄養士、心理面をサポートするスタッフなどにより、重症度によって適宜、腎機能、内分泌、眼科、神経および心機能検査を行う。

【定期的に検査すべき項目】

- 身長、体重
- 腎機能、電解質、甲状腺、Ca、P、アルカリフォスファターゼ、副甲状腺ホルモンの血清濃度
- 単純X線検査、DEXA スキャンによる骨折の予測素因になる骨減少症や骨脆弱性を検出
- 眼底検査による頭蓋内圧の上昇のスクリーニング
- 空腹時血糖

成人例では、下記の検査も考慮する。

- 心電図検査(ECG)
- 筋電図検査(EMG)、口腔感覚運動検査
- ビデオX線透視検査によるバリウム嚥下造影
- 肺機能検査

【回避すべき薬物や環境】

- 脱水は残存する腎機能をさらに悪化させる。腎尿細管から喪失した電解質、重碳酸塩、ミネラル、およびその他の低分子栄養素を補給する。小児に対しては、水分を自由に摂取でき、トイレにも行きやすい環境を整える。血液をアルカリ化するため、クエン酸を補給する。
- 日光曝露は羞明を悪化させることがあるので、サングラスなどの使用を考慮する。

BQ 9 社会保障などについては？

シスチノーシス患者に対する社会保障として、公的資金による医療費助成制度がある。公的資金による医療費助成制度は患者の年齢によって利用できる制度が異なり、具体的には、①乳幼児医療費助成制度、②小児慢性特定疾患治療研究事業、③難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)に基づく助成(指定難病制度)などがある。

[乳幼児医療費助成制度]

乳幼児の医療費を助成する仕組みである。医療費助成制度の財源は、国、都道府県、市町村が分担して負担している。その割合は以下に示す通りである。

1 国

健康保険では、0歳児～就学未満は2割負担、小学校就学以後は3割負担となる。残りの部分は保険組合が負担している。健康保険の根幹は国が管理しており、国費も投入されている。

2 都道府県

都道府県で決められた国が負担しきれなかった保険診療分を負担する。つまり、健康保険の自己負担分を支払う。都道府県毎に対象年齢が異なる。

3 市町村

市町村で決められた都道府県が負担しきれなかった保険診療分を負担する。つまり、都道府県毎に決められた対象年齢以上の年齢層の自己負担分を支払う。

実際には、都道府県毎に決められた対象年齢以上の年齢層まで対象としている市町村がほとんどであるため、この制度の対象年齢は同じ都道府県内でも市町村毎に異なる。最も高年齢までを対象としているのは北海道南富良野町で、最大22歳までの医療費を無料としている。

対象年齢以外にも、市町村毎に、所得制限や入院・外来の別により、補助の仕組みが異なる。

乳幼児医療費助成制度による助成を受けるには、一般的に以下の条件・手続きが必要である。

- 健康保険に加入していること
- 出産後、市町村の担当課で手続きをすること
- 医療機関での診察時に、市町村から発行される医療受給者証を提示すること

なお、助成対象となるのは、医療保険の対象となる医療費、薬剤費である。

この制度では医療施設からの医療意見書は不要であり、年1回の医療意見書の提出を求める他の2つの制度とは異なる。つまり、毎年の医療意見書の作成費用(3,000～5,000円)はかからない。

【小児慢性特定疾患治療研究事業】

18歳未満の児童等が対象となる。ただし、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合は20歳未満の者も対象となる。

なお、シスチノーシスは、本事業の対象疾病として、「8. 先天性代謝異常」-「6 ライソゾーム病」-「99. シスチン症」で登録されている。

助成対象は、都道府県等が指定した医療機関(病院・診療所、薬局、訪問看護ステーション)で行った医療に限られる。受診希望医療機関が指定医療機関であることを最初に確認しておく必要がある。

小児慢性特定疾病医療費助成の認定を受けるためには、勤務する病院の所在する都道府県・政令市・中核市が指定した医師が作成した医療意見書を添付して申請する必要がある。医療意見書の作成は、指定医療機関の指定医に依頼する。申請書の提出先の多くは地域の健康福祉センターであるが、居住地が政令市・中核市などの場合は提出先が異なる場合があるので役所に確認する。

小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額は所得などにより異なるので、役所の担当課に確認する。最大でも月15,000円と決められている。

この制度では、医療施設からの医療意見書が必要となり、さらに年1回の更新が必要となる。つまり、医療意見書の作成費用(3,000～5,000円)が毎年かかる。

【難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)に基づく助成(指定難病制度)】

シスチノーシスは、難病法の定める指定難病として、「19 ライソゾーム病」に含まれている。臨床調査個人票では「019-31 ライソゾーム病(シスチン症)」で登録されている。

この制度に対象年齢の制限はない。つまり、シスチノーシスの患者は0歳代から申請可能である。申請の流れは以下の通りである。

1 申 請

申請に必要な書類を揃えて都道府県に申請する。担当課は都道府県毎に異なるので、居住地の都道府県の総合窓口を確認する。

2 都道府県による審査

都道府県は、①病状の程度が認定基準に該当するとき、または、②認定基準に該当しないが高額な医療の継続が必要な人(軽症高額該当)と認める場合に支給認定を行う。

3 都道府県による医療受給者証の交付

申請から交付までの期間は3か月程度である。その間に指定医療機関で支払った医療費は払戻しを請求できる。審査の結果、不認定となることもある。その場合は、都道府県から不認定通知が送付される。申請時の必要書類はいくつかあるので、役所の担当課で確認する。

指定医療機関とは、都道府県から指定を受けた病院・診療所、薬局、訪問看護ステーションのことである。指定難病の医療費の給付を受けることができるのは、

原則として指定医療機関で行われた医療に限られる。つまり、受診希望医療機関がこの指定難病制度の指定医療機関であることを最初に確認しておく必要がある。

指定難病制度では、都道府県から指定を受けた指定医に限り、特定医療費支給認定の申請に必要な医療意見書を作成することができる。指定医には、新規申請および更新申請に必要な医療意見書を作成できる「難病指定医」と、更新申請に必要な書類のみ作成できる「協力難病指定医」の2種類がある。これらのことは、現在受診している主治医や病院事務に確認することができる。

自己負担額上限額は所得により異なる。最大では月3万円となることもある。詳しくは役所の担当課に確認する。また通常健康保険だと3割負担であるが、指定難病制度の場合は自己負担額上限までは2割負担である。

以上、3つの医療費助成制度について解説した。

医療費助成制度には、ほかに高額療養費制度などがあるが、シスチノーシス患者はここに述べた3つの医療費助成制度のいずれかが必ず適応されるので、高額療養費制度を利用することはないと思われる。

そのほか、腎機能障害患者の身体障害認定については、その障害の程度により、障害程度等級表の1級,3級,4級が認定される。身体障がい者診断書・意見書(じん臓機能障がい用)を指定医に記載してもらい、役所の担当課に提出する。そのほかにも申請時に必要となる書類があるので、前もって役所の担当課に確認しておく。

医療意見書の作成費用の問題から、現状では小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患の患者の多くが同事業への申請は行わずに、乳幼児医療費助成制度を利用している。他方、患者に小児慢性特定疾患治療研究事業に申請してもらえると、全国に何人の患者がいて、その年齢構成までもがわかるようになる。シスチノーシス患者の皆様には、できれば小児慢性特定疾患治療研究事業に申請していただきたいと考えている。

小児慢性特定疾患治療研究事業と指定難病制度は様々な点で異なるが、所得にもよるが、小児慢性特定疾患治療研究事業の助成額のほうが大きいと思われる。したがって、20歳までは小児慢性特定疾患治療研究事業を利用し、20歳を超えたら指定難病制度を利用する方が多いと思われる。

最後に、シスチノーシスの診断のための特殊検査である、原因遺伝子であるCTNS遺伝子の解析は、保険収載病名として「ライソゾーム病」があげられる。詳細は日本先天代謝異常学会や日本小児腎臓病学会などの関係機関に相談できる。

IV

クリニカルクエスチョン(CQ)

CQ 1 シスチノーシスの診断において、遺伝子診断は推奨できるか？

推奨

シスチノーシスの診断において、遺伝子診断は必ずしも必須ではないが、診断を確定するためや、出生前診断などの家族内検索には有用である(推奨度 2, エビデンスレベル B),

【解 説】

シスチノーシスの遺伝子変異はわが国においては個別的であり、欧州の一部地域のような頻度の高い変異は知られていない¹²⁾。また、病型と遺伝子型の関連について明確に述べられた論文はない。

Levchenko ら¹⁹⁾は遺伝子診断と臨床検査による診断を検証し、ともにその感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はほぼ 100% であった。つまり、診断には白血球中のシスチン濃度などのこれまでの診断法で十分であり、遺伝子診断は必須のものではないと考えられる。さらに、現在のわが国における遺伝子診断の費用や、診断結果を得るのに要する時間も考慮すると、強く推奨するレベルにはないと考える。

しかしながら、この結果からも確定診断を補助するためには有用である。さらに、家系内診断や出生前診断などにおいては非常に有用である。

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー 31 件、②臨床研究、疫学研究 21 件(①との重複除く)、③その他の関連文献 143 件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis" [MH]	1,151
#02	Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]	1,218
#03	"Genetic Testing" [MH] OR "Heterozygote Detection" [MH] OR "Genetic Predisposition to Disease" [MH] OR "Molecular Diagnostic Techniques" [MH] OR "CTNS protein, human" [Supplementary Concept]	159,869

#04	Genetic Test* [TIAB] OR Molecular Diagnos* [TIAB] OR Molecular Test* [TIAB] OR CTNS [TIAB] OR cystinosis [TIAB]	34,583
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	195
#06	#5 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#07	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#08	#5 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	2
#09	#5 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	31
#10	#8 OR #9	31
#11	#5 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#5 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	1
#13	#5 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	21
#14	(#12 OR #13) NOT #10	21
#15	#5 NOT (#10 OR #14)	143

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス，システマティックレビュー，診療ガイドライン，総説 0 件，②臨床研究，疫学研究 2 件，③その他の関連文献 6 件(①，②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	遺伝学的検査 /TH or ヘテロ接合体検出 /TH or " 遺伝的素因 (疾患) " /TH or 分子診断技法 /TH or "CTNS Protein"/TH	34,792
#04	遺伝学的検査 /TA or DNA 診断 /TA or 遺伝子診断 /TA or 遺伝子検査 /TA or 遺伝診断 /TA or 分子診断 /TA or ヘテロ接合体検出 /TA or 異型接合体検出 /TA or 遺伝的キャリア検出 /TA or 遺伝的保因者検出 /TA or 遺伝的素因 /TA or 遺伝的感受性 /TA or 遺伝因子 /TA or 遺伝素因 /TA or 遺伝的素質 /TA or CTNS/TA	17,045
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	6
#06	(#1 or #2) and (遺伝 /TA or CTNS/TA or シスチノーシス /TA) and (検査 /TA or 診断 /TA)	2
#07	#5 or #6	8
#08	#7 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#09	#7 and (RD =メタアナリシス，診療ガイドライン)	0
#10	#7 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#11	#7 and (PT =総説)	0

#12	#7 and ランダム化比較試験 /TH	0
#13	#7 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#14	#7 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#15	#7 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	1
#16	#7 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	1
#17	#7 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0
#18	#15 or #16	2
#19	#7 not #18	6

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー), ② CCRCT 2 件(比較対照試験).

No.	検索式	検索件数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosises : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67
#02	(Genetic* : ti,ab,kw or Molecular : ti,ab,kw or CTNS : ti,ab,kw or cystinosisin : ti,ab,kw) and (Test* : ti,ab,kw or Diagnos* : ti,ab,kw)	10,187
#03	#1 AND #2	2
#04	#3 CDSR	0
#05	#3 CCRCT	2

CQ 2

シスチノーシスにおいて、システアミン治療開始時期は、治療の有効性に影響するか？

推奨

- ①システアミン内服の治療開始時期は、早いほど死亡率と合併症状の発症率の低下や発症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。
- ②年齢や腎移植の有無にかかわらず、システアミン服用を開始すべきである(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解 説】

シスチノーシスでは全身性にシスチンが蓄積するため、様々な臓器に合併症が生じる。各合併症に関する詳細な検討については CQ 2～8 を合わせて参照してほしい。なお、システアミンの服用は、角膜のシスチン結晶の予防や治療には無効であるため、検討していない。

治療効果の客観的な指標として、死亡に関しては死亡率の低下や死亡年齢の遅延がある。臓器別の合併症では、腎では末期腎不全(end stage renal disease ; ESRD)、腎透析や腎移植への進行、発症年齢が指標になる。腎以外の合併症である糖尿病、甲状腺機能低下症、肺機能不全、ミオパチーでは、発症率や発症年齢が指標になる。しかし、長期間、多数のシスチノーシス患者のシステアミン服用の開始時期や服用期間による有効性を検討した論文は少なく、無作為化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)は行われていない。以下に述べる 2 つの後方視的研究により、システアミンの治療開始時期が早いほど、死亡率や合併症の発症率の低下や発症年齢の遅延に有効である可能性が示されている^{20,21)}(表 1)。

表 1 システアミン治療に関する代表的な研究の比較

ジャーナル	Gahl WA, et al : Ann Intern Med 2007 ²⁰⁾	Brodin-Sartorius A, et al : Kidney Int 2012 ²¹⁾
研究デザイン	米国の 1 施設 (NIH) を 1985～2006 年に受診したシスチノーシス患者 100 例を対象にした後方視的な観察研究。	フランスの 2 施設 (Lyon-Herriot, Paris-Necker 病院) を 1961～1995 年に受診したシスチノーシス患者 86 例を対象にした後方視的な観察研究。
患者集団の特徴	18 歳から 45 歳 (平均 26.2 歳) までの腎障害型シスチノーシス患者 100 例 (男 58 名, 女 42 名)。 - 特徴: 腎移植 92/100 (92%), 甲状腺機能低下症 75/100 (75%), 性腺機能不全 (男性のみ) 39/53 (69%), 肺機能不全 53/77 (69%), 嚥下障害 58/97 (60%), ミオパチー 50/100 (50%), 高コレステロール血症 31/94 (33%), 網膜症 32/100 (32%), 血管の石灰化 16/52 (31%), 糖尿病 24/100 (24%), 大脳皮質の石灰化 21/95 (23%), 死亡 33/100 (33%)。	- 成人 (15 歳以上) のシスチノーシス患者 86 例 (男 44 名, 女 42 名)。 - 特徴: 血族婚が 12 例, 診断時の平均年齢は 2.2 歳, 最後のフォローアップ年齢は 26.7 ± 7.0 歳であった。75 例 (87%) がシステアミンを服用しており, 開始年齢は平均 9.9 歳, 平均服用期間は 17.4 年であった。合併症の割合は, ESRD が 78 例 (91%), 甲状腺機能低下症が 62 例 (71%), 糖尿病が 48 例 (55.8%), 神経筋疾患が 32 例 (37.2%) であった。

(続く)

(続き)

診断方法	シスチノーシス（中間型と非腎型は除外）の診断は、典型的な病歴、角膜シスチン結晶、未治療時の白血球中シスチン濃度が 3 nmol half-cystine/mg protein 以上であること（正常は 0.2 以下、シスチノーシスでは 3 ~ 25）。なお、白血球中シスチン濃度の測定は cystine binding protein assay で行っている。	角膜のシスチン結晶と白血球中シスチン濃度の上昇（< 3 nmol half-cystine/mg protein）の両方またはいずれか一方。
群分け	以下の 2 つの方法で群分けをして検討。 (1) システアミン未治療群とシステアミン治療開始群に分け、それぞれ未治療期間、治療期間を 10 年毎に分けて検討した。患者のなかには、未治療から治療開始に移行した者が含まれる、よって、同一患者が両方の群に存在する。 (2) システアミン治療が 8 年未満（治療不適切群）61 例と 8 年以上（治療適切群）39 例に分けて検討した。	以下の 3 群に分けて検討。 (A 群) 5 歳未満でシステアミン治療を始めた者 40 例。 (B 群) 5 歳以上で治療を始めた者。 (C 群) 合併症になる前は未治療だった者。 B 群と C 群では各々の合併症によって人数が異なる。
身長と体重	- グループ分け (1) の結果：記載なし。 - グループ分け (2) の結果：体重、身長とも治療適切群のほうが大きかった。身長は治療不適切群では 143.6 cm、治療適切群では 154.7 cm、体重は治療不適切群では 45.3 kg、治療適切群では 53.2 kg であった。	グループ全体の結果：最終身長は男性で 152.1 cm (129 ~ 177 cm)、女性で 142.1 cm (105 ~ 164 cm) であった。28 例 (33%) が成長ホルモン治療を受けており、平均開始年齢は 10.0 歳、平均投与期間は 4.3 年であった。58 例が成長ホルモン治療を受けていなかった。そのうち 10 例はシステアミン治療を受けておらず、平均身長は 127.8 cm とシステアミン治療を受けた 48 例の 147.6 cm と比較して著明に低かった。
生命予後 (CQ 3)	- グループ全体の結果：33 例 (33%) が平均 28.5 歳で死亡した。死亡者のシステアミン内服期間は 2.1 ± 0.7 年であり、生存者 67 例のシステアミン内服期間は 9.6 ± 0.9 年であった。死亡した患者の全員が腎移植を受けており、平均腎移植年齢は 11.3 歳であった。死亡者のほとんどは多臓器に症状があった。死因は 9 例が敗血症、5 例が尿毒症、5 例が呼吸器合併症（そのうち 5 例に嚥下障害、4 例に筋肉の萎縮）、5 例が肺炎、1 例が無気肺、3 例が門脈圧亢進症、1 例が中枢神経系で、8 例が原因不明であった。 - グループ分け (1) の結果：未治療期間が長いほど死亡率は増加した。システアミン服用期間が長いほど死亡率は劇的に減少した。 - グループ分け (2) の結果：死亡率は、治療不適切群では 30/61 (49%)、治療適切群では 3/39 (8%) と治療適切群のほうが少なかった。	- グループ全体の結果：死亡率 24/86 (27.9%)。 - 治療開始 5 歳未満群の死亡率：2/40 (5.0%)、死亡年齢 22.3 ± 1.2 歳。 - 治療開始 5 歳以上群の死亡率：15/35 (42.9%)、死亡年齢 29.7 ± 8.0 歳。 - 合併症発症まで未治療群の死亡率：7/11 (63.6%)、死亡年齢 21.7 ± 5.0 歳。 - 治療開始 5 歳未満群では、未治療群および治療開始 5 歳以上群と比較して死亡率は有意に低かった。しかし死亡年齢に差はなかった。 - 治療開始 5 歳以上群は未治療群と比較して死亡率が低く、死亡年齢に差はなかった。 - 死亡原因：シスチノーシスや腎不全に関連する。 - 治療開始 5 歳未満群の結果：2/40 (5%)、1 例が感染症、1 例が神経学的な原因で死亡。 - 治療開始 5 歳以上群の結果：15/35 (42.9%)、2 例が肺浮腫、2 例が感染症、4 例が神経学的な原因、1 例が自殺、4 例が嚥下障害による呼吸不全、1 例が外傷、1 例が原因不明で死亡。 - 合併症発症まで未治療群の結果：7/11 (63.6%)、1 例が肺浮腫、2 例が感染症、1 例が消化管出血、3 例が神経学的原因で死亡。

(続く)

(続き)

末期腎不全 (ESRD) (CQ 4)	- グループ全体の結果：92 例 (92%) が腎移植を行っている。1 回目の腎移植の平均年齢は 12.3 歳である。44 例が 2 回以上、6 例が 3 回以上の腎移植を受けている。腎移植を受けていない 8 例のうち 7 例の年齢は 18 ～ 21 歳で、1 例は 27 歳であった。 - グループ分け (1) の結果：検討なし。 - グループ分け (2) の結果：治療不適切群の腎移植年齢は 11.0 ± 3.2 歳と早期に導入したが、治療適切群は 14.8 ± 4.6 歳と導入が遅延した。	- グループ全体の結果：78 例 (90.7%) が ESRD に進展した。65 例が 1 回、11 例が 2 回、2 例が 3 回の腎移植を受けている。 - 治療開始 5 歳未満群の結果：32/40 (80.0%)、発症年齢 13.4 ± 4.8 歳。 - 治療開始 5 歳以上群の結果：8/8 (100%)、発症年齢 9.6 ± 2.6 歳。 - ESRD まで未治療群の結果：38/38 (100%)、発症年齢 9.5 ± 2.0 歳。 - 治療開始 5 歳未満群では、未治療群と比較して ESRD になる頻度は有意に低かった。 - 治療開始 5 歳以上群と未治療群では差はなかった。 - 発症年齢も ESRD と同様の結果であった。
甲状腺機能低下症 (CQ 5)	[診断のクライテリア] L- チロキシン補充療法を行っている者。 - グループ全体の結果：75/100 (75%)。 - グループ分け (1) の結果：記載なし。 - グループ分け (2) の結果：治療不適切群では 53/61 (87%)、治療適切群では 22/39 (56%) と治療適切群のほうが少なかった。	[診断のクライテリア] L- チロキシン補充療法を行っている者。 - 全体の結果：62/86 (72.1%)。 - 治療開始 5 歳未満群の結果：21/40 (52.5%)、発症年齢 13.5 ± 4.7 歳。 5 歳以上群の結果：11/15 (73.3%)、発症年齢 17.9 ± 7.3 歳。 - 合併症発症まで未治療群の結果：30/31 (96.8%)、発症年齢 11.7 ± 5.9 歳。 - 治療開始 5 歳未満群では、未治療群と比較して甲状腺機能低下症になる頻度は低かった。しかし発症年齢に差はなかった。 - 治療開始 5 歳以上群は未治療群と比較して発症率が有意に低く、発症年齢も遅延した。
性腺機能低下症	[診断のクライテリア] 男性患者でテストステロン補充療法を行っている者、テストステロンの低下や卵巣刺激ホルモン (FSH) が 30 U/L 以下の者。 - グループ全体の結果：男性のみ 39/53 (74%)。 - グループ分け (1) の結果：記載なし。 - グループ分け (2) の結果：記載なし。	記載なし。
神経筋疾患 (CQ 6)	[診断のクライテリア] ミオパチーは、手掌の遠位筋の萎縮がある者。嚥下障害は、嚥下障害重症度スコアなどの詳細な検査で少なくとも軽度障害の者。 - グループ全体の結果：ミオパチー 50/100 (50%)、嚥下障害 58/97 (60%)。 - グループ分け (1) の結果：未服用期間が 10 年未満の場合には 12% であったものが、30 年以上であると 80% になる。一方、システアミン服用を開始すると、治療開始前に 60% のミオパチーの罹患率がシステアミン服用が 20 年以上では罹患率は 0% になる。 - グループ分け (2) の結果：記載なし。	[診断のクライテリア] ミオパチーは、手掌の遠位筋の萎縮がある者。嚥下異常は、詳細な診察で嚥下障害を認めた者。その他神経疾患を含めて検討した。 - グループ全体の結果：32 例 (37.2%) の神経筋疾患のなかでミオパチーは 22 例 (68.8%)、嚥下障害 17 例 (53.1%)。 - 治療開始 5 歳未満群の結果：6/40 (15.0%)、発症年齢 17.8 ± 5.2 歳。 - 治療開始 5 歳以上群の結果：15/28 (53.6%)、発症年齢 26.6 ± 5.4 歳。 - 合併症発症まで未治療群の結果：11/18 (61.1%)、発症年齢 21.9 ± 5.5 歳。 - 治療開始 5 歳未満群では、未治療群と比較して神経筋疾患になる頻度は低かった。しかし発症年齢は早かった。 - 治療開始 5 歳以上群は未治療群と比較して頻度は低く、発症年齢に差はなかった。

(続く)

(続き)

肺機能低下 (CQ 7)	[診断のクライテリア] 肺機能検査 [努力性肺活量 (FVC), 1 秒間努力呼気用量 (FEV₁), 全肺活量 (TLC) および一酸化炭素肺拡散能 (DLco)] が予測値の 80% 以下の者. - グループ全体の結果: 53/77 (69%). - グループ分け (1) の結果: 未服用期間が 10 年未満の場合には FVC が予測値の 86% であったものが, 未服用期間が 30 年以上であると 56% になる. 一方, システアミン服用を開始し生存している 53 例では, 服用期間が 10 年未満であると FVC は予測値の 54% であったが, 服用期間が 10 年以上の 24 例では FVC は 83% であった. - グループ分け (2) の結果: 記載なし.	記載なし.
糖尿病 (CQ 8)	[診断のクライテリア] 糖尿病でインスリン治療が必要な者. - グループ全体の結果: 24/100 (24%). - グループ分け (1) の結果: システアミンを服用していない場合には, 服用していない期間が長いほど糖尿病に罹患する. 未服用期間が 10 年未満の場合には 4% であったものが, 30 年以上であると 50% になる. 一方, システアミン服用を開始すると, 糖尿病は服用期間が長いほど劇的に減少する. システアミン治療を開始して 10 年未満の糖尿病発症率は 28% であるのに対し, 20 年以上治療している 5 例の発症率は 0% であった. - グループ分け (2) の結果: 記載なし.	[診断のクライテリア] 糖尿病でインスリン治療を行っている者. - グループ全体の結果: 48 例 (55.8%). - 治療開始 5 歳未満群の結果: 11/40 (27.5%), 発症年齢 17.6 ± 6.1 歳. - 治療開始 5 歳以上群の結果: 11/17 (64.7%), 発症年齢 21.6 ± 10.1 歳. - 合併症発症まで未治療群の結果: 26/29 (89.7%), 発症年齢 14.4 ± 5.3 歳. - 治療開始 5 歳未満群では, 未治療群と比較して糖尿病になる頻度は有意に低かった. しかし発症年齢に差はなかった. - 治療開始 5 歳以上群は未治療群と比較して頻度は低かった. しかし, 発症年齢に差はなかった. 2.5 歳未満にシステアミン治療を開始した 5 例に関しては, 糖尿病を含む合併症を発症していなかった.
合併症の罹患数	8 つの非腎性の合併症 (甲状腺機能低下症, 肺機能不全, 嚥下障害, ミオパチー, 網膜症, 血管の石灰化, 糖尿病, 大脳皮質の石灰化) の罹患数について検討した. - グループ分け (1) の結果: 記載なし. - グループ分け (2) の結果: 治療不適切群では平均 4.0 の合併数であり, 治療適切群は平均 2.2 の合併数であった.	3 群において 5 つの合併症 (ESRD, 甲状腺機能低下症, 糖尿病, 神経筋疾患, 死亡) の罹患数について検討した. - グループ全体の結果: 86 例のうち, 5 例が合併症 0 (5.8%), 16 例が 1 (18.6%), 11 例が 2 (12.8%), 22 例が 3 (25.6%), 21 例が 4 (24.4%), 11 例が 5 (12.8%) であった. - 治療開始 5 歳未満群の結果: 40 例のうち, 5 例が合併症 0 (12.5%), 14 例が 1 (35.0%), 9 例が 2 (22.5%), 9 例が 3 (22.5%), 2 例が 4 (5.0%), 1 例が 5 (2.5%) であった. - 治療開始 5 歳以上群の結果: 8 例のうち, 1 例が 2 (12.5%), 2 例が 3 (25.0%), 5 例が 4 (62.5%) であった. - 合併症発症まで未治療群の結果: 38 例のうち, 2 例が 1 (5.3%), 1 例が 2 (2.6%), 11 例が 3 (28.9%), 14 例が 4 (36.8%), 10 例が 5 (26.3%) であった. - 治療開始時期が早いほど合併症の罹患数は少なかった.

(続く)

(続き)

その他の特記事項	システアミン治療を20年以上行っていた5例は、糖尿病、ミオパチー、死亡はなかった。9例は非腎性の合併症がなく、年齢は18～21歳で、システアミンの平均投与期間は13～19年であった。9例中3例は腎移植を受けていた。	- システアミン治療を2.5歳以前に開始していた5例(5%, 平均年齢21.4歳)は合併症には罹患しなかった。 - CKDではあるもののESRDへ進行していない9.3%(86例中8例, 中央値: 21.0歳, 範囲: 15.2-28.8歳)の患者は、すべて2.5歳未満(中央値: 1.5歳)でシステアミン治療を開始していた。
研究の限界	後方視的な観察研究。適切な治療であるか否かの判断については任意である。各患者が服用しているシステアミンの量も異なっている。	後方視的な観察研究。1960年代に早期診断された患者においては、生存バイアスが影響している可能性がある。支持療法の改善が、後期に診断された患者の生命予後を改善に貢献していることも考えられる。
結論	- 未治療のシスチノーシス患者は成人期に様々な合併症と死亡率の増加をもたらす。長期間のシステアミン服用はこれらを緩和する。 - システアミン服用は、年齢や腎移植の状態に関わらず、すべてのシスチノーシス患者に考慮されるべきである。	- システアミン服用は合併症の発症時期を遅らせ、死亡率を改善した。 - システアミン服用は、診断後できるだけ早く開始し、生涯にわたって継続するべきである。

1 Gahlら²⁰⁾の検討

Gahlら²⁰⁾は、米国1施設の腎障害型シスチノーシス患者100例の長期間に及ぶ腎機能障害、糖尿病、ミオパチー、肺機能不全、甲状腺機能低下症、性腺機能不全(男性のみ)等の合併症や成長(身長と体重)などについて、システアミン服用の治療期間による発症頻度について横断的に検討した。

- 登録されたシスチノーシス患者100例の特徴：腎移植92%(92/100例)、甲状腺機能低下症75%(75/100例)、性腺機能不全(男性のみ)74%(39/53例)、肺機能不全69%(53/77例)、嚥下障害60%(58/97例)、ミオパチー50%(50/100例)、高コレステロール血症33%(31/94例)、網膜症32%(32/100例)、血管の石灰化31%(16/52例)、糖尿病24%(24/100例)、大脳皮質の石灰化23%(22/95例)、死亡33%(33/100例)。
- 未治療期間を0～10年、11～20年、21～30年、31～40年に分けて、糖尿病、ミオパチー、肺機能不全の合併症の発症率や死亡率を検討したところ、未治療期間が長いほど、合併症の発症率や死亡率は増加した。
- 治療期間を0～10年、11～20年、21～30年、31～40年に分けて、糖尿病、ミオパチー、肺機能不全の合併症の発症率や死亡率を検討したところ、治療期間が長いほど、糖尿病、ミオパチー、肺機能不全の合併症の発症率や死亡率は減少した。
- 未治療期間が20年以上である48例では、糖尿病、ミオパチー、死亡および呼吸不全になる割合は、それぞれ38%、73%、48%、87%であった。一方、システアミン治療を20年以上継続している5例では、糖尿病、ミオパチー、死亡に発展した者はなく、軽度の呼吸不全になった者が1例であった。また、9例が腎臓以外の合併症には罹患しておらず、それらの年齢は18～21歳、システアミン治療期間は13～19年間(平均16年間)であった。9例のうち3例が腎

移植を施行していた。

- 治療期間が8年未満の群(治療不適切群 61 例)、8年以上の群(治療適切群 39 例)に分けて、身長、体重、腎移植年齢、コレステロール値、甲状腺機能低下症や死亡率を検討したところ、身長、体重は治療適切群でより増加した。また、治療適切群では8例が腎移植を施行しておらず、腎移植を施行した者の場合でも腎移植年齢が3.8年遅かった。治療適切群は治療不適切群と比較して、甲状腺機能低下症の発症率や死亡率が低く、コレステロール値も低かった。
- 上記の2群で8つの合併症(甲状腺機能低下症、肺機能不全、嚥下障害、ミオパチー、網膜症、血管の石灰化、糖尿病、大脳皮質の石灰化)の発症数を検討したところ、治療不適切群では平均合併症発症数が4.0であったものが、適切群では2.2であった。

未治療の腎障害型シスチノーシスは、成人期に広範囲な合併症や死亡の原因となる。システアミンの服用は、年齢や腎移植の状態にかかわらず、すべてのシスチノーシス患者に考慮されるべきである。

2 Brodin-Sartorius^{ら²¹⁾}の検討

Brodin-Sartorius^{ら²¹⁾}は、フランス2施設の腎障害型シスチノーシス患者86例の長期間に及ぶ腎機能障害、糖尿病、神経筋疾患(ミオパチー、嚥下障害を含む)、甲状腺機能低下症等の合併症や成長(身長と体重)、死亡率などを、システアミン服用の開始時期による発症頻度、発症年齢を3群(治療開始5歳未満群、治療開始5歳以上群、未治療群)に分けて検討した。また、カプランマイヤー曲線を使用して、発症の推移をみた。

- シスチノーシス患者86例の特徴は、平均年齢26.7歳(男44名、女42名)、血族婚が12例、診断時の平均年齢は2.2歳、最後のフォローアップ年齢は26.7 ± 7.0歳であった。75例がシステアミンを服用しており、治療開始年齢は平均9.9歳、平均服用期間は17.4年であった。合併症の割合は、ESRDが78例、甲状腺機能低下症が62例、糖尿病が48例、神経筋疾患が32例であった。
- 治療開始5歳未満群ではESRDの発症率が著明に減少し、発症年齢も遅くなった。さらに、甲状腺機能低下症、糖尿病、神経筋疾患の発症年齢が著明に遅くなった。
- 治療開始5歳以上群では、未治療群と比較して、糖尿病や甲状腺機能低下症の発症は著明に減少した。
- 死亡率に関しては、システアミン治療群では著明に低下した。
- 5つの合併症(ESRD、甲状腺機能低下症、糖尿病、神経筋疾患、死亡)の平均発症数を検討したところ、治療開始5歳未満群では2であったものが、5歳以上群では4であった。5歳未満群の中で合併症のない5例は、すべて2.5歳前に治療を開始していた。
- 慢性腎疾患(CKD)ではあるものの、ESRDに進行していない9.3%(86例中8例、

中央値；21.0 歳，範囲；15.2-28.8 歳)の患者は，すべて 2.5 歳未満(中央値；1.5 歳)でシステアミン治療を開始していた。

システアミンの服用は，合併症の発症頻度の低下や発症時期を遅延させ，死亡率も低下させた。システアミン服用は，小児期になるべく早く開始し，生涯にわたって継続するべきである。

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス，システマティックレビュー，診療ガイドライン，文献レビュー 19 件，②臨床研究，疫学研究 36 件(①との重複除く)，③その他の関連文献 67 件(①，②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Early Medical Intervention" [MH] OR "Time Factors" [MH] OR "Age Factors" [MH] OR "Aging" [MH]	1,715,509
#07	early [TIAB] OR earlier [TIAB] OR time [TIAB] OR age [TIAB] OR aging [TIAB]	5,225,984
#08	#5 AND (#6 OR #7)	122
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	1
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	19
#13	#11 OR #12	19
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	4
#15	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	13
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	29

#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	36
#18	#8 NOT (#13 OR #17)	67

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス，システムティックレビュー，診療ガイドライン，総説 0 件，②臨床研究・疫学研究 1 件，③その他の関連文献 0 件.

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247
#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	早期医療介入 /TH or 時間因子 /TH or 年齢因子 /TH or 加齢 /TH	103,611
#07	早期 /TA or 開始 /TA or 時期 /TA or 時間 /TA or 年齢 /TA or 年令 /TA or 加齢 /TA or 老化 /TA	696,790
#08	#5 and (#6 or #7)	1
#09	#8 and (メタアナリシス /TH or システムティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#10	#8 and (RD =メタアナリシス，診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス /TA or システムティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#12	#8 and (PT =総説)	0
#13	#8 and ランダム化比較試験 /TH	0
#14	#8 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#16	#8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	1
#17	#8 and (RD =準ランダム化比較試験，比較研究)	0
#18	#8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	1
#19	#16 or #18	1

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー)，② CCRCT 8 件(比較対照試験).

No.	検索式	検索件数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosises : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67

#02	Cysteamine : ti,ab,kw OR Mercaptoethylamine : ti,ab,kw OR Mercamine : ti,ab,kw OR Mercaptamine : ti,ab,kw OR Cysteinamine : ti,ab,kw OR Cystagon : ti,ab,kw OR Becaptan : ti,ab,kw	49
#03	early : ti,ab,kw OR earlier : ti,ab,kw OR time : ti,ab,kw OR age : ti,ab,kw OR aging : ti,ab,kw	415,294
#04	#1 AND #2 AND #3	8
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	8

CQ 3 システアミンの服用は、生命予後を改善するか？**推奨**

シスチノーシスと診断された場合には、できるだけ早期にシステアミンの服用を開始する(推奨度 1, エビデンスレベル C)

【解 説】

シスチノーシスは早期に腎不全を発症し、予後は不良である。後方視的研究では、5歳までにシステアミンを開始すると、生命予後が有意に改善することが示されている。5歳以後にシステアミンを開始した場合でも、未治療例よりも有意に生命予後が改善していた。

Brodin-Sartorius ら²¹⁾の報告では、86例の対象者中75例がシステアミン治療を受けた(平均治療開始年齢は9.9歳、平均治療期間は17.4年)後方視的研究において、5歳未満でシステアミン治療を開始した群($n = 40$)は、未治療群($n = 11$)と比較して有意($p = 0.03$)に長期生存していた。これは、5歳以降に治療を開始した群($n = 35$)と未治療群間でも同様に有意差がみられた($p < 0.05$)。具体的には、30歳時の生存率は、5歳未満で開始、5歳以上で開始、未治療の群において、それぞれ約90%、70%、20%であった。

Gahl ら²⁰⁾は、システアミン治療を受けたシスチノーシス患者100例について、合併症と生命予後を評価した。システアミン治療を受けていない期間が20年以上の患者では死亡率が48%であるのに対し、システアミン治療を20年以上受けている患者の死亡率は0%であったと報告している。シスチノーシスの生命予後を改善すると考えられる結果であるものの、有意差は不明であり、そもそも治療を受けていない期間20年と、治療を受けた期間20年の死亡率は直接比較できない。

【検索式・参考にした二次資料】**1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代**

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー3件、②臨床研究、疫学研究7件(①との重複除く)、③その他の関連文献7件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971

#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Morbidity" [MH] OR "Mortality" [MH] OR "Survival Rate" [MH] OR "mortality" [SH] OR "Survival Analysis" [MH]	1,191,705
#07	Morbidity* [TIAB] OR Mortality* [TIAB] OR Survival Rate* [TIAB] OR survival curve* [TIAB] OR lethality [TIAB]	897,813
#08	#5 AND (#6 OR #7)	17
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	3
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#14	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	0
#15	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	8
#16	#15 NOT #12	7
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	7

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス，システマティックレビュー，診療ガイドライン，総説 0 件，②臨床研究・疫学研究 0 件，③その他の関連文献 2 件。

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247
#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	罹病率 /TH or 死亡率 /TH or 生存率 /TH or 生存分析 /TH	154,630
#07	罹病率 /TA or 罹患率 /TA or 死亡率 /TA or 生存率 /TA or 生存分析 /TA or 生存曲線 /TA or 致死率 /TA or 生命予後 /TA	59,059
#08	#5 and (#6 or #7)	2

#09	#8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#10	#8 and (RD =メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#12	#8 and (PT =総説)	0
#13	#8 and ランダム化比較試験 /TH	0
#14	#8 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#16	#8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	0
#17	#8 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#17	#8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 1 件(コクランレビュー), ② CCRCT 1 件(比較対照試験).

No.	検索式	検索性数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67
#02	Cysteamine : ti,ab,kw OR Mercaptoethylamine : ti,ab,kw OR Mercamine : ti,ab,kw OR Mercaptamine : ti,ab,kw OR Cysteamine : ti,ab,kw OR Cystagon : ti,ab,kw OR Becaptan : ti,ab,kw	49
#03	Morbidity* : ti,ab,kw OR Mortality* : ti,ab,kw OR Survival Rate* : ti,ab,kw OR survival curve* : ti,ab,kw OR lethality : ti,ab,kw	89,509
#04	#1 AND #2 AND #3	0
#05	#2 AND #3	2
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	1

CQ 4 システアミンの服用は、腎透析あるいは腎移植時期を遅延させるか？**推奨**

早期にシステアミンの服用を開始した場合には、腎代替療法(腎透析、腎移植)の導入を遅延させることができる(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解 説】

シスチノーシスは、Manz ら²²⁾の自然歴の研究では、無治療の場合は4歳頃より血清クレアチニン値の上昇を認め、平均10歳までに末期腎不全(end stage renal disease；ESRD)に至ると報告されている。小児ESRD患者の約5%を占め²³⁾、維持透析は、ESPN/ERA-EDTA レジストリー(European Registry for Children on Renal Replacement Therapy Registry)における20歳未満の小児透析例の約0.9%²⁴⁾、NAPRTCS レジストリー(The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies Registry)における18歳未満の小児透析例の約1.4%に施行されている²⁵⁾。腎移植例は小児腎移植例の約2%に相当し²⁵⁾、USRDS2016(Unite States Renal Data System2016)によると、平均12歳でESRDへ進行し、1年以内に67.4%が腎移植を施行されている²⁶⁾。

システアミン内服治療を施行されたシスチノーシス患者の腎予後に関する研究は、エビデンスレベルの高い研究は非常に少ないが、複数のコホート研究において腎予後を改善すると結論づけられている。Brodin-Sartorius ら²¹⁾のコホート研究では、シスチノーシスと診断された86例中48例にシステアミン治療が施行され、治療群は治療開始時期5歳未満($n = 40$)と5歳以降($n = 8$)に分けられた。ESRDへの進行は、5歳未満の治療群が 13.4 ± 4.8 歳、5歳以降の治療群が 9.6 ± 2.6 歳と、早期治療開始群で有意に遅延した($p < 0.05$)。慢性腎不全ではあるものの、ESRDへ進行していない9.3%(86例中8例、中央値；21.0歳、範囲；15.2-28.8歳)の患者は、すべて2.5歳未満(中央値；1.5歳)でシステアミン治療を開始していた。 Kaplan-Meier 曲線では、5歳未満の治療群においてESRDへの進行を有意に遅らせた($p < 0.0001$)。Greco ら²⁷⁾の報告では、治療開始時期を2.5歳未満の治療群($n = 11$)と2.5歳以降の治療群($n = 10$)に分け、2.5歳未満の治療群においてESRDへの進行の有意な遅延を認めた($p = 0.006$)。Gahl ら²⁰⁾の後方視的研究では、治療開始時期は明らかではないが、治療期間を8年未満の治療群($n = 61$)と8年以上の治療群($n = 39$)に分け、腎移植時の年齢を検討している。8年未満の治療群の移植年齢は 11.0 ± 3.2 歳と早期に導入したが、8年以上の治療群は 14.8 ± 4.6 歳と導入が遅延した。

以上のように、早期にシステアミンの服用を開始した場合には、シスチノーシスの腎予後を改善させ、腎代替療法の導入時期を遅延させる可能性がある。

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間: 全年代

検索結果: ①メタアナリシス, システマティックレビュー, 診療ガイドライン, 文献レビュー 25 件, ②臨床研究 11 件(①との重複除く), ③疫学研究 19 件(①, ②との重複除く).

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Renal Dialysis" [MH] OR "Kidney Transplantation" [MH] OR "Renal Insufficiency" [MH] OR "Kidney Function Tests" [MH] OR "Kidney/physiology" [MH]	454,631
#07	Dialysis [TIAB] OR Dialyses [TIAB] OR Hemodialysis [TIAB] OR Hemodialyses [TIAB] OR Transplantation* [TIAB] OR Renal Insufficienc* [TIAB] OR Kidney Insufficienc* [TIAB] OR Kidney Failure* [TIAB] OR Renal Failure* [TIAB] OR Kidney Function* [TIAB] OR Renal Function* [TIAB]	571,640
#08	#5 AND (#6 OR #7)	116
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	1
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	25
#13	#11 OR #12	25
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	2
#15	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	11
#16	(#14 OR #15) NOT #13	11
#17	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	26
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	19

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間: 全年代

検索結果: ①メタアナリシス, システマティックレビュー, 診療ガイドライン,

総説 0 件, ②臨床研究・疫学研究 1 件, ③その他の関連文献 3 件(②との重複除く).

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247
#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	血液透析 /TH or 腎臓移植 /TH or 腎機能障害 /TH or 腎機能検査 /TH	253,096
#07	透析 /TA or 腎臓移植 /TA or 腎移植 /TA or 腎機能 /TA or 腎不全 /TA or 腎臓機能 /TA or 腎臓障害 /TA	227,620
#08	#5 and (#6 or #7)	4
#09	#8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#10	#8 and (RD =メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#12	#8 and (PT =総説)	0
#13	#8 and ランダム化比較試験 /TH	0
#14	#8 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#16	#8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	1
#17	#8 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#18	#8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	1
#19	#16 or #18	1
#20	#8 not #19	3

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー), ② CCRCT 6 件(比較対照試験).

No.	検索式	検索件数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosises : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67
#02	Cysteamine : ti,ab,kw OR Mercaptoethylamine : ti,ab,kw OR Mercamine : ti,ab,kw OR Mercaptamine : ti,ab,kw OR Cysteamine : ti,ab,kw OR Cystagon : ti,ab,kw OR Becaptan : ti,ab,kw	10,187

#03	Dialysis : ti,ab,kw OR Dialyses : ti,ab,kw OR Hemodialysis : ti,ab,kw OR Hemodialyses : ti,ab,kw OR Transplantation* : ti,ab,kw OR Renal Insufficienc* : ti,ab,kw OR Kidney Insufficienc* : ti,ab,kw OR Kidney Failure* : ti,ab,kw OR Renal Failure* : ti,ab,kw OR Kidney Function* : ti,ab,kw OR Renal Function* : ti,ab,kw	51,931
#04	#1 AND #2 AND #3	7
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	6

CQ 5 システアミンの服用は、甲状腺機能低下症の発症率低下に有効か？**推奨**

システアミンの服用は、甲状腺機能低下症の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる。治療開始時期が早いほど、甲状腺機能低下症の発症率の低下や発症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解説】

シスチノーシスの合併症の1つである甲状腺機能低下症は、システアミン治療を行わない場合には、5～10歳と比較的早期に発症する¹⁾(BQ 2 参照)。甲状腺機能低下症の診断のクライテリアはL-チロキシン補充療法を行っている者とし、システアミン服用による有効性の検討には、システアミン服用と未服用における発症率や発症年齢を指標にした。Kimonis ら²⁸⁾によると、システアミン治療開始年齢と白血球中シスチン濃度で甲状腺機能低下症の発症を検討したところ、システアミン服用開始年齢が早く、適切に服用していた群で発症率が低かった。Gahl ら²⁰⁾は、システアミン服用を適切に行っていた群では、不適切な群と比較して甲状腺機能低下症の発症率が低かったと報告している。Brodin-Sartorius ら²¹⁾は、システアミン服用開始5歳未満、5歳以上、未治療群に分けて、甲状腺機能低下症の発症率と発症年齢を検討したところ、システアミンを服用した2群は未治療群と比較して発症率が減少した。また、5歳未満群では発症年齢が遅延した。

以上より、治療開始時期が早いほど、甲状腺機能低下症の発症率の低下や、発症年齢を遅延させる可能性がある。

1 Gahl ら²⁰⁾の検討

Gahl ら²⁰⁾は、米国1施設の腎障害型シスチノーシス患者100例の長期間に及ぶ腎、糖尿病、ミオパチー、肺機能不全、甲状腺機能低下症、性腺機能不全(男性のみ)等の合併症や成長(身長と体重)などについて、システアミン服用の治療期間による発症頻度の推移について検討した。

- ・シスチノーシス患者の特徴：甲状腺機能低下症 75%(75/100 例)。
- ・治療期間が8年未満の群(治療不適切群 61 例、平均年齢は 26.4 ± 6.0 歳、平均治療期間は 2.0 ± 2.4 年、平均未治療期間は 24.4 ± 5.9 年)、8年以上の群(治療適切群 39 例、平均年齢は 25.8 ± 7.3 歳、平均治療期間は 15.1 ± 5.4 年、平均未治療期間は 10.7 ± 10.1 年)に分けて甲状腺機能低下症を検討したところ、甲状腺機能低下症の発症率は不適切治療群では 87%(53/61 例)、適切治療群では 56%(22/39 例)と治療適切群で低かった。

甲状腺機能低下症の発症率は、システアミン服用が適切であると減少した。

2 Brodin-Sartorius ら²¹⁾の検討

Brodin-Sartorius ら²¹⁾は、フランス 2 施設の腎障害型シスチノーシス患者 86 例の長期間に及ぶ腎、糖尿病、神経筋疾患(ミオパチー、嚥下障害を含む)、甲状腺機能低下症等の合併症や成長(身長と体重)などを、システアミン服用の開始時期による発症頻度、発症年齢を 3 群(治療開始 5 歳未満群、治療開始 5 歳以上群、治療未治療群)に分けて検討した。また、カプランマイヤー曲線を使用して、発症の推移をみた。

- シスチノーシス患者 86 例の特徴は、平均年齢 26.7 歳(男 44 名、女 42 名)、血族婚が 12 例、診断時の平均年齢は 2.2 歳、最後のフォローアップ年齢は 26.7 ± 7.0 歳であった。75 例がシステアミンを服用しており、開始年齢は平均 9.9 歳、平均服用期間は 17.4 年であった。甲状腺機能低下症は 62 例(72.1%)であった。
- 治療開始 5 歳未満群の結果：52.5%(21/40 例)、発症年齢 13.5 ± 4.7 歳
- 治療開始 5 歳以上群の結果：73.3%(11/15 例)、発症年齢 17.9 ± 7.3 歳
- 合併症発症まで未治療群の結果：96.8%(30/31 例)、発症年齢 11.7 ± 5.9 歳
- 甲状腺機能低下症の発症率は、治療開始 5 歳未満群と治療開始 5 歳以上群は、未治療群と比較して、著明に減少した。
- 甲状腺機能低下症の発症年齢は、治療開始 5 歳未満群では未治療群と比較して遅かった。治療開始 5 歳以上群では未治療群と比較して差がなかった。

システアミンの服用は甲状腺機能低下症を含む合併症の発症時期を遅らせ、死亡率を改善した。システアミン服用は、小児期のなるべく早い時期に開始し、生涯にわたって継続するべきである。

[検索式・参考にした二次資料]

1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー 4 件、②臨床研究、疫学研究 5 件(①との重複除く)、③その他の関連文献 6 件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514

#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Thyroid Function Tests" [MH] OR "Thyroid Gland/physiology" [MH] OR "Hypothyroidism" [MH]	69,481
#07	Thyroid Function* [TIAB] OR Hypothyroidism* [TIAB]	39,362
#08	#5 AND (#6 OR #7)	15
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	4
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#14	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	1
#15	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	6
#16	(#14 OR #15) NOT #12	5
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	6

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、総説 0 件、②臨床研究・疫学研究 0 件、③その他の関連文献 0 件。

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー)、② CCRCT 0 件(比較対照試験)。

CQ 6 システアミンの服用は、筋萎縮、筋力低下の遅延に有効か？**推奨**

治療開始時期が早いほど、筋萎縮、筋力低下および嚥下障害発症率の低下や発症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解 説】

シスチノーシスでは遅発性の症状として、筋肉内のシスチン量の増加により、24～50%の患者で空胞性ミオパチーを発症する^{20,29)}。遠位筋優位の進行性の筋萎縮と筋力低下を引き起こす。また、60%の患者が口腔運動障害により嚥下困難や摂食障害をきたす²⁰⁾。シスチノーシスの筋力低下に対してシステアミンの効果を検討したエビデンスレベルの高い研究は非常に少ないが、複数の後方視的研究でシステアミンの早期治療介入および長期投与により、筋力低下の予防に効果があることが示されている。Brodin-Sartorius ら²¹⁾の後方視的研究では、5歳までにシステアミンを開始すると神経筋症状の発症が有意に改善し、2.5歳未満で開始した例では神経筋症状の発症は認めなかった。したがって、システアミンの投与は筋萎縮、筋力低下の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる可能性がある。

Brodin-Sartorius ら²¹⁾は、フランスの2施設において、1961～1995年にシスチノーシスと診断された86例の成人患者(平均年齢26.7歳、平均治療開始年齢9.9歳、平均治療期間17.4年、平均フォローアップ期間24.6年)における神経筋疾患を含めた合併症の発症率を解析した。86例の対象者中75例がシステアミン治療を受けていた。86例中32例(37.2%)が平均年齢 23.3 ± 6.3 歳(中央値:25.9, 範囲:7.0-35.4)で神経筋疾患(麻痺や卒中といった神経症状も含む)を発症しており、そのうちミオパチーは22例(68.8%)、嚥下障害は17例(53.1%)であった。ミオパチーのクライテリアは、手掌の遠位筋の筋萎縮がある者とした。5歳未満でシステアミン治療を開始した群の神経筋疾患の発症率は40例中6例(15%, 平均発症年齢は 17.8 ± 5.2 歳)、5歳以降で治療を開始した群では28例中15例(53.6%, 平均発症年齢は 26.6 ± 5.4 歳)、未治療群では18例中11例(61.1%, 平均発症年齢は 21.9 ± 5.5 歳)であった。治療開始5歳未満群では、5歳以降で治療を開始した群および未治療群と比較して神経筋疾患になる頻度、および発症年齢は有意に低かった。5歳以降で治療を開始した群と未治療群間で有意な差はなかった。

【検索式・参考にした二次資料】**1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代**

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー4件、②臨床研究、疫学研究7件(①との重複除く)、③その他の関連文献8件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Neuromuscular Diseases" [MH] OR "Muscular Atrophy" [MH] OR "Deglutition Disorders" [MH] OR "Deglutition" [MH]	337,800
#07	Myopath* [TIAB] OR Neuromuscular Disease* [TIAB] OR Muscular Disease* [TIAB] OR Muscle Disorder* [TIAB] OR Muscular Atroph* [TIAB] OR Sarcopenia* [TIAB] OR Deglutition Disorder* [TIAB] OR Dysphagia* [TIAB] OR Swallowing Disorder* [TIAB] OR Swallowing Difficult* [TIAB] OR Deglutition* [TIAB] OR Swallowing* [TIAB]	79,017
#08	#5 AND (#6 OR #7)	19
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	4
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#14	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	1
#15	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	6
#16	(#14 OR #15) NOT #12	7
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	8

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、総説 0 件、②臨床研究・疫学研究 0 件、③その他の関連文献 1 件。

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63

#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247
#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	神経筋疾患 /TH or 筋萎縮症 /TH or 嚥下障害 /TH or 嚥下 /TH	228,385
#07	筋疾患 /TA or 筋障害 /TA or 筋萎縮 /TA or 嚥下障害 /TA or 筋力低下 /TA or ミオパチー /TA or 嚥下機能 /TA	54,058
#08	#5 and (#6 or #7)	1
#09	#8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#10	#8 and (RD =メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#12	#8 and (PT =総説)	0
#13	#8 and ランダム化比較試験 /TH	0
#14	#8 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#16	#8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	0
#17	#8 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#17	#8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー), ② CCRCT 0 件(比較対照試験).

CQ 7 システアミンの服用は、肺機能低下症の発症率低下に有効か？**推奨**

システアミンの服用は、肺機能低下症の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる。治療開始時期が早いほど肺機能低下症の発症率の低下や発症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解 説】

シスチノーシス患者の肺組織には、正常と比較して約 90 倍のシスチンが蓄積しているが³⁰⁾、肺機能検査値の低下と筋萎縮の進行には相関があることから、シスチノーシス患者における拘束性肺機能障害は、肺実質の疾患というよりは、呼吸筋の障害に起因すると考えられている³¹⁾。シスチノーシス患者の肺機能低下症に対してシステアミンの効果を検討した研究は非常に限られており、1 つの後方視的研究により、肺機能低下症はシステアミン未治療期間が長いほど発症率および重症度が増加し、システアミン治療期間が長期であるほど発症率が減少することが示されている。

Gahl ら²⁰⁾は、米国の 1 施設において、肺機能検査を施行した 69%(53/77 例)が肺機能不全を発症していたと報告している。肺機能不全の診断クライテリアは、肺機能検査[努力性肺活量(FVC)、1 秒間努力呼気用量(FEV₁)、全肺活量(TLC)および一酸化炭素肺拡散能(DLco)]が予測値の 80% 以下である場合とした。システアミン未治療期間が 10 年未満(21 例)では約 30%、11～20 年(18 例)では約 70%、21～30 年(28 例)では約 85%、31～40 年(10 例)では約 90% が肺機能不全を発症していた。一方、システアミン治療期間が 10 年未満(53 例)では約 80%、11～20 年(20 例)では約 45%、21～30 年(4 例)では約 2% であった。

したがって、システアミン服用は、治療期間が長期であるほど肺機能不全の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる可能性がある。

【検索式・参考にした二次資料】**1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代**

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー 1 件、②臨床研究、疫学研究 2 件(①との重複除く)、③その他の関連文献 5 件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971

#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Lung/physiology" [MH] OR "Respiratory Function Tests" [MH] OR "Respiration Disorders" [MH] OR "Oximetry" [MH]	441,594
#07	Respiratory* [TIAB] OR Lung [TIAB] OR Pulmonary [TIAB] OR Dyspnea* [TIAB] OR Vital Capacit* [TIAB] OR Forced Expiratory Volume* [TIAB] OR FVC [TIAB] OR oxygen concentration* [TIAB] OR carbon dioxide concentration* [TIAB] OR Oximetr* [TIAB]	1,187,024
#08	#5 AND (#6 OR #7)	8
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	1
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#14	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	0
#15	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	3
#16	#15 NOT #12	2
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	5

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、総説 0 件、②臨床研究・疫学研究 0 件、③その他の関連文献 4 件。

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247
#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	肺 /TH or 呼吸機能検査 /TH or 呼吸障害 /TH or 酸素飽和度測定 /TH	172,511
#07	肺 /TA or 呼吸 /TA or 酸素飽和度 /TA or パルスオキシメータ /TA or パルスオキシメトリ /TA or 酸素濃度 /TA or 酸素測定 /TA or 二酸化炭素濃度 /TA	616,885
#08	#5 and (#6 or #7)	0

#09	(#3 or #4) and (#6 or #7)	4
#10	#9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#11	#9 and (RD =メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#12	#9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#13	#9 and (PT =総説)	0
#14	#9 and ランダム化比較試験 /TH	0
#15	#9 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#16	#9 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#17	#9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	0
#18	#9 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#19	#9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー), ② CCRCT 3 件(比較対照試験).

No.	検索式	検索件数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67
#02	Cysteamine : ti,ab,kw OR Mercaptoethylamine : ti,ab,kw OR Mercamine : ti,ab,kw OR Mercaptamine : ti,ab,kw OR Cysteamine : ti,ab,kw OR Cystagon : ti,ab,kw OR Becaptan : ti,ab,kw	49
#03	Respiratory* : ti,ab,kw OR Lung : ti,ab,kw OR Pulmonary : ti,ab,kw OR Dyspnea* : ti,ab,kw OR Vital Capacit* : ti,ab,kw OR Forced Expiratory Volume* : ti,ab,kw OR FVC : ti,ab,kw OR oxygen concentration* : ti,ab,kw OR carbon dioxide concentration* : ti,ab,kw OR Oximetr* : ti,ab,kw	101,818
#04	#1 AND #2 AND #3	0
#05	#2 AND #3	3
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	3

CQ 8 システアミンの服用は、糖尿病の発症率低下に有効か？**推奨**

システアミンの服用は、糖尿病の発症率を低下させる。治療開始時期が早いほど、糖尿病の発症率低下に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

【解 説】

膵B細胞へ高濃度にシスチンが蓄積することにより、シスチノーシス患者の24～56%が糖尿病を発症する^{19, 20, 32)}。さらに、腎移植10年および15年後に、それぞれ25%、47%がインスリン治療を受けている³³⁾。一方、シスチノーシス以外の疾患では、腎移植後の糖尿病発症率は1%程度である。

システアミン治療による糖尿病発症に関する無作為化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)は存在しないが、2つの後方視的研究において、治療開始時期が早いほど糖尿病の発症率が低下することが示されている。これらの研究における糖尿病診断のクライテリアは、インスリン治療を行っている者である。

Brodin-Sartorius ら²¹⁾は、フランスの2施設において、シスチノーシスと診断された86例の成人患者(平均年齢26.7歳、平均治療開始年齢9.9歳、平均治療期間17.4年、平均フォローアップ期間24.6年)における糖尿病を含めた合併症の発症率を解析した。55.8%が平均年齢16.8歳(中央値; 15.3, 範囲; 1.1-43.6)で糖尿病を発症しており、16.7%は腎移植後1年以内に糖尿病を発症した。5歳未満でシステアミン治療を開始した群、5歳以降でシステアミン治療を開始した群、および未治療群の糖尿病発症率は、それぞれ27.5%(11/40例)、64.5%(11/17例)、および89.7%(26/29例)であった。未治療群に比べて、5歳未満に治療を開始すると顕著に糖尿病発症率が低下し($p < 0.001$)、5歳以降に開始した群においても有意($p = 0.049$)に糖尿病発症率が低下した。一方、糖尿病を発症した平均年齢は各群間に有意な差はなかった。2.5歳未満でシステアミン治療を開始した5例[平均年齢21.4歳(中央値; 20.9, 範囲; 15.7-27.2)]に関しては、糖尿病を含む合併症を発症していなかった。

Gahl ら²⁰⁾の米国の1施設におけるシスチノーシス患者100例(平均年齢26.2歳、範囲; 18-45)の後方視的研究では、システアミン治療を開始して10年未満の糖尿病発症率は28%であるのに対し、20年以上治療している5例の発症率は0%であった。10年以上20年未満の発症率は約15%であることから、治療期間が増加するに従って糖尿病発症率が低下していた。

以上のように、システアミンの服用は、治療開始時期が早く、治療期間が長いほど、糖尿病発症率を低下させる。

【検索式・参考にした二次資料】**1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代**

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、

文献レビュー 4 件, ②臨床研究, 疫学研究 4 件(①との重複除く), ③その他の関連文献 2 件(①, ②との重複除く).

No.	検索式	検索件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Diabetes Mellitus" [MH] OR "Diabetes Complications" [MH] OR "Insulin" [MH]	484,934
#07	diabetes [TIAB] OR diabetic [TIAB] OR Insulin [TIAB]	712,532
#08	#5 AND (#6 OR #7)	10
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	4
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	0
#14	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	0
#15	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	5
#16	#15 NOT #12	4
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	2

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス, システマティックレビュー, 診療ガイドライン, 総説 0 件, ②臨床研究・疫学研究 0 件, ③その他の関連文献 4 件.

No.	検索式	検索件数
#01	シスチン症 /TH	71
#02	シスチン症 /TA or シスチノーシス /TA or シスチン腎症 /TA or シスチン蓄積症 /TA or 腎性シスチン症 /TA	63
#03	Cysteamine/TH or "Cystine Depleting Agents"/TH	247

#04	Cysteamine/TA or システアミン /TA or Mercaptamine/TA or メルカプタミン /TA or Cystagon/TA or シスタゴン /TA or "Cystine Depleting Agent"/TA or シスチン除去 /TA	360
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	11
#06	糖尿病 /TH or 糖尿病性合併症 /TH or Insulin/TH	264,711
#07	糖尿病 /TA or Insulin/TA or インスリン /TA or インシュリン /TA	275,281
#08	#5 and (#6 or #7)	0
#09	(#3 or #4) and (#6 or #7)	4
#10	#9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#11	#9 and (RD =メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#12	#9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#13	#9 and (PT =総説)	0
#14	#9 and ランダム化比較試験 /TH	0
#15	#9 and (RD =ランダム化比較試験)	0
#16	#9 and (ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA)	0
#17	#9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	0
#18	#9 and (RD =準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#19	#9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー), ② CCRCT 0 件(比較対照試験).

CQ 9

システアミン点眼薬は羞明を改善するか？

推奨

システアミン塩酸塩点眼薬は、角膜に蓄積したシスチン結晶を溶解し、羞明の軽減に有効である(推奨度 1, エビデンスレベル B)。

【解 説】

内服薬として承認されているのはシステアミン酒石酸塩であるが、点眼薬にはシステアミン塩酸塩が使用されている。システアミン点眼薬の羞明および角膜シスチン結晶への有効性については、欧米において無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)が行われており、その効果が示されている。

Liang ら³⁴⁾は、フランスの2施設において、角膜へのシスチン結晶蓄積が確認されている2歳以上のシスチノーシス患者31例を対象に、非盲検によるRCTを実施した。粘稠性を高めた新たなシステアミン塩酸塩点眼薬(vCH 0.55%)と標準治療システアミン塩酸塩点眼薬(CH 0.10%)を、それぞれ1日4回両眼に1滴、90日間点眼した。その結果、vCH 0.55%投与群では、CH 0.10%投与群に比べ、角膜に蓄積したシスチン量の指標であるIVCMスコア^{*1}が有意に低下し($p < 0.001$)、平均で40%低下した。さらに、治験責任医師が判定する羞明スコア^{*2}も有意に改善した。($p < 0.0048$)。Iwata ら³⁵⁾は、シスチノーシスと診断された14例中11例の片眼に0.5%システアミン、もう片眼に室温で安定な0.5%シスタミンを起床後1時間に1回点眼し、その効果を検討した。平均15か月間治療を継続し、6例において角膜シスチン結晶スコアの有意な低下がみられ、それらはすべてシステアミン点眼群であった。5例においては効果がみられなかった。Kaiser-Kupfer ら³⁶⁾は、0.1%あるいは0.5%システアミン点眼薬を腎障害型シスチノーシス患者の片眼に起床後1時間毎に点眼した結果、角膜シスチン結晶密度の顕著な減少を示したと報告している。Tsilou ら³⁷⁾も、点眼薬による治療を受けたことがない2～12歳の16例を対象に、標準的な処方である0.55%システアミン塩酸塩点眼薬の二重盲検によるRCTを実施した。起床後1時間に1回1滴点眼した結果、治療が継続できなかった1例を除き、7例(47%)で1年後の角膜シスチン結晶スコア^{*3}が1.00以上低下した。

一方で、システアミン点眼薬は、これまでの報告ほど効果はなく、その効果は限定的であったとの報告もある³⁸⁾。サウジアラビアの1施設32例を対象に、0.55%システアミン点眼薬を起床後2時間毎に両眼に点眼した。治療前に羞明があった

^{*1}：“IVCM”は“*in vivo confocal microscopy*”の略。生体共焦点顕微鏡を用いて、角膜シスチン結晶を定量化する方法。国内では一般的ではなく、設置されている医療機関が非常に限られている。

^{*2}：細隙灯顕微鏡(スリットランプ)の光を当てる強さを変えることで、羞明の自覚症状を示す指標。

^{*3}：同一条件で細隙灯顕微鏡(スリットランプ)により角膜を撮影し、独立した2名以上の医師により、角膜におけるシスチン蓄積量を0.00から3.00まで、0.25単位でスコア化した指標。同一条件で撮影する必要があるため、多施設での比較がむずかしい。

18 例のうち、7 例(39%)は症状が改善し、6 例(33%)は変化なし、5 例(28%)は悪化した。角膜シスチン結晶スコアに関しては、21 例が変化なし、11 例は治療後に悪化した。平均フォローアップ期間は 4.1 年(範囲：2-8 年)で、すべての患者でアドヒアランスは良好であった。点眼の頻度、点眼薬の保存状態および人種差などの影響が考えられるが、詳細は不明である。

【検索式・参考にした二次資料】

1 PubMed(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、文献レビュー 8 件、②臨床研究、疫学研究 12 件(①との重複除く)、③その他の関連文献 17 件(①、②との重複除く)。

No.	検索式	検案件数
#01	"Cystinosis/drug therapy" [MH]	201
#02	(Cystinosis [TIAB] OR Cystinosises [TIAB] OR Cystine Disease* [TIAB] OR Cystine Storage Disease* [TIAB] OR Cystine Diathesis* [TIAB]) AND (therap* [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR treatment* [TIAB])	405
#03	"Cysteamine" [MH] OR "Cystine Depleting Agents" [PA] OR "Cystine Depleting Agents" [MH]	2,971
#04	Cysteamine [TIAB] OR Mercaptoethylamine [TIAB] OR Mercamine [TIAB] OR Mercaptamine [TIAB] OR Cysteinamine [TIAB] OR Cystagon [TIAB] OR Becaptan [TIAB]	3,514
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	274
#06	"Ophthalmic Solutions" [MH] OR "Ophthalmic Solutions" [PA]	14,819
#07	Ophthalmic Solution* [TIAB] OR Eye Drop* [TIAB] OR Eyedrop* [TIAB] OR Ophthalmol* [ALL]	348,287
#08	#5 AND (#6 OR #7)	37
#09	#8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "meta-analysis" [TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "systematic review" [TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [MH] OR (guideline* [TIAB] NOT medline [SB]))	2
#12	#8 AND ("Review" [PT] OR (review [TI] NOT medline [SB]))	8
#13	#11 OR #12	8
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	5
#15	#8 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	5
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies" [MH] OR "Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR ((cohort stud* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	11
#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	12

#18	#8 NOT (#13 OR #17)	17
-----	---------------------	----

2 医中誌 Web(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：①メタアナリシス，システムティックレビュー，診療ガイドライン，総説 0 件，②臨床研究・疫学研究 0 件，③その他の関連文献 0 件。

3 The Cochrane Library(検索 2017 年 11 月 7 日) 検索期間：全年代

検索結果：① CDSR 0 件(コクランレビュー)，② CCRCT 8 件(比較対照試験)。

No.	検索式	検索件数
#01	Cystinosis : ti,ab,kw OR Cystinosises : ti,ab,kw OR Cystine Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Storage Disease* : ti,ab,kw OR Cystine Diathesis* : ti,ab,kw	67
#02	Cysteamine : ti,ab,kw OR Mercaptoethylamine : ti,ab,kw OR Mercamine : ti,ab,kw OR Mercaptamine : ti,ab,kw OR Cysteinamine : ti,ab,kw OR Cystagon : ti,ab,kw OR Becaptan : ti,ab,kw	49
#03	Ophthalmic Solution* : ti,ab,kw OR Eye Drop* : ti,ab,kw OR Eyedrop* : ti,ab,kw OR Ophthalmol* : ti,ab,kw	8,352
#04	#1 AND #2 AND #3	8
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	8

- 1) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA : Cystinosis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 111-121.
- 2) Bois E, Feingold J, Frenay P, *et al* : Infantile cystinosis in france : Genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet* 1976 ; **13** : 434-438.
- 3) De Braekeleer M : Hereditary disorders in saguenay-lac-st-jean (quebec, canada). *Hum Hered* 1991 ; **41** : 141-146.
- 4) 大和田操, 北川照男, 有馬正高, 他 : 我が国における先天性代謝性蓄積症の実態 : 産婦人科の世界 1985 ; **37** : 9-15.
- 5) 平成 23 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況.
https://www.shouman.jp/research/pdf/14_24/24_02.pdf
- 6) Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, *et al* : Cystinosis : A review. *Orphanet J Rare Dis* 2016 ; **11** : 47. doi : 10.1186/s13023-016-0426-y.
- 7) Town M, Jean G, Cherqui S, *et al* : A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998 ; **18** : 319-324.
- 8) Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, *et al* : CTNS mutations in an american-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998 ; **63** : 1352-1362.
- 9) Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M, *et al* : Cystinosis in adult and adolescent patients : Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015 ; **35** : 304-321.
- 10) Veys KR, D'Hauwers KW, van Dongen AJ, *et al* : First successful conception induced by a male cystinosis patient. *JIMD Rep* 2018 ; **38** : 1-6.
- 11) Haase M, Morgera S, Bamberg C, *et al* : Successful pregnancies in dialysis patients including those suffering from cystinosis and familial mediterranean fever. *J Nephrol* 2006 ; **19** : 677-681.
- 12) Higashi S, Matsunoshita N, Otani M, *et al* : Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis : A case report. *BMC Nephrol* 2017 ; **18** : 300,017-0721-4.
- 13) Bertholet-Thomas A, Berthiller J, Tasic V, *et al* : Worldwide view of nephropathic cystinosis : Results from a survey from 30 countries. *BMC Nephrol* 2017 ; **18** : 210,017-0633-3.
- 14) Deshpande AA, Ravichandran R, Bachhawat AK : Molecular analysis of the CTNS?gene in indians with nephropathic cystinosis. *Indian J Pediatr* 2017 ; **84** : 240-241.
- 15) Soliman NA, Bazaraa HM, Abdel Hamid RH, *et al* : Nephropathic cystinosis in a developing country : The egyptian experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013 ; **24** : 147-149.
- 16) Aly R, Makar S, El Bakri A, *et al* : Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014 ; **25** : 1224-1231.
- 17) Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, *et al* : Cysteamine : An old drug with new potential. *Drug Discov Today* 2013 ; **18**(15-16) : 785-792.
- 18) Ariceta G, Lara E, Camacho JA, *et al* : Cysteamine (cystagon(R)) adherence in patients with cystinosis in spain : Successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; **30** : 475-480.

- 19) Levtschenko E, van den Heuvel L, Emma F, *et al* : Clinical utility gene card for : Cystinosis. *Eur J Hum Genet* 2014 ; **22**. doi : 10.1038/ejhg.2013.204.
- 20) Gahl WA, Balog JZ, Kleta R : Nephropathic cystinosis in adults : Natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007 ; **147** : 242-250.
- 21) Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, *et al* : Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012 ; **81** : 179-189.
- 22) Manz F, Gretz N : Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. european collaborative study on cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1994 ; **8** : 466-471.
- 23) Middleton R, Bradbury M, Webb N, *et al* : Cystinosis. A clinicopathological conference. "From toddlers to twenties and beyond" Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; **18** : 2492-2495.
- 24) Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, *et al* : Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney : an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; **29** : iv1-iv8.
- 25) North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2010 and 2011. Annual Reports ; 2011.
Available at : <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>
- 26) United States Renal Data System (USRDS) . Annual Data Report 2016.
Available at : <http://www.usrds.org>
- 27) Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, *et al* : Long-term outcome of nephropathic cystinosis : A 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010 ; **25** : 2459-2467.
- 28) Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, *et al* : Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; **80** : 3257-3261.
- 29) Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M, *et al* : Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann Neurol* 1994 ; **35** : 181-188.
- 30) Gahl WA, Charnas L, Markello TC, *et al* : Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metab Biol* 1992 ; **48** : 275-285.
- 31) Anikster Y, Lachawan F, Brantly M, *et al* : Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest* 2001 ; **119** : 394-401.
- 32) Nesterova G, Gahl W : Nephropathic cystinosis : Late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol* 2008 ; **23** : 863-878.
- 33) Robert JJ, Tete MJ, Guest G, *et al* : Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1999 ; **13** : 524-529.
- 34) Liang H, Labbe A, Le Mouhaer J, *et al* : A new viscous cysteamine eye drops treatment for ophthalmic cystinosis : An open-label randomized comparative phase III pivotal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017 ; **58** : 2275-2283.
- 35) Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, *et al* : A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab* 1998 ; **64** : 237-342.
- 36) Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, *et al* : A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1990 ; **108** : 689-693.
- 37) Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, *et al* : A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2003 ; **87** : 28-31.
- 38) Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, *et al* : Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2017 ; **101** : 1234-1237.

- 1 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する研究班「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」

http://www.japan-lds-mhlw.jp/doc/lds_pd_diagnosis-manual.pdf

- 2 小児慢性特定疾病情報センター HP(>シスチン症)

https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_099/

- 3 GRJ GeneReviews 日本語版[>シスチノーシス(シスチン症)]

<http://grj.umin.jp/grj/ctns.htm>

- 4 GeneReviews(オリジナル版 英語)(> Cystinosis)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/>

- 5 UCSD Cystine Determination Laboratory(英語)

<http://www.cystinosiscentral.org>

米国のシスチノーシス白血球検査実施施設。疾患概要、治療法および検査法等が記載されている。国立国際医療研究センター(NCGM)研究所で作成した白血球分離プロトコールはこの機関で公開されているプロトコールを参考に一部改良している。

- 6 Cystinosis Research Netowrk(英語)

<https://cystinosis.org>

シスチノーシスに関する患者の支援、医学的コミュニティの教育および研究支援を行う非営利団体。疾患概要、治療法、家族支援、研究費助成、国際会議等が記載されている。

- 7 Cystinosis Foundation(英語)

<http://www.cystinosisfoundation.org>

シスチノーシス財団、患者、家族、医療従事者、研究者を幅広くサポート。シスチノーシスに関する研究費の助成も行っている。

シスチノーシス診断支援・相談に関する情報

1 診断，治療法など全般に関する問い合わせ先

帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科 高柳正樹

E-mail : m.takayanagi@thu.ac.jp

2 白血球シスチン検査実施施設

国立国際医療研究センター研究所 岡村匡史

TEL : 03-3202-7181 (代), E-mail : okamurat@ri.ncgm.go.jp

白血球分離試薬等を送付しますので，事前にお問い合わせください。

3 CTNS 遺伝子検査実施施設

- ・国立国際医療研究センター研究所 岡村匡史

TEL : 03-3202-7181 (代), E-mail : okamurat@ri.ncgm.go.jp

DNA 抽出キット等を送付しますので，事前にお問い合わせください。

- ・日本小児腎臓学会 小児腎臓病の特殊検査協力施設一覧

http://www.jspn.jp/pdf/tokushu_180312.pdf

4 既知の遺伝子変異がみつからず，診断がつかない場合

小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P) (ホームページ : <https://www.irud.jp/irud-p.html>)

国立成育医療研究センター IRUD-P 事務局

TEL : 03-5494-8137, FAX : 03-5494-7232, E-mail : IRUD-P@ncchd.go.jp

5 シスチノーシス患者会の情報

国立国際医療研究センター研究所内

シスチノーシス患者と家族の会事務局 清水有紀子

TEL : 03-3202-7181 (代), E-mail : cystinosis.jpn@gmail.com

1 国立国際医療研究センター(NCGM)から送付可能な試薬・器具

- a 5 mL 真空採血管(ヘパリンナトリウム)
- b 生理食塩水
- c 超純水
- d 3.6% 塩化ナトリウム溶液
- e ACD-Dextran
Dextran 3 g(デキストラン 200,000 白血球分離用 #041-22612: 和光純薬), dextrose 2.1 g (#215530: Becton, Dickinson), クエン酸三ナトリウム二水和物 0.33 g(#31404-15: ナカライテスク)および無水クエン酸 0.11 g(#036-05522: 和光純薬)を生理食塩水に溶解し 100 mL とする.
- f 15 mL 遠沈管(Corning 等)
- g 1.5 mL マイクロチューブ
- h 12% SSA スルホサリチル酸溶液
5-スルホサリチル酸二水和物 12 g(#190-04572: 和光純薬)を超純水に溶解し全量を 100 mL とする.
- i 検体保管ラック(送付用)
- j スポイト(上清分取用)
- k 先太チップ(セルセーバーチップ 1,000 μ L, ビーエム機器, #BMC-1000CRS)
(1,000 μ L のブルーチップの先端をハサミで切っても可)

2 各機関で用意する器具および機器等

- a ピペットマンおよびチップ(50 μ L, 250 μ L, 300 μ L, 800 μ L, 1,000 μ L 分取可能なもの)
- b 氷浴(クラッシュドアイス)
- c ボルテックスミキサー
- d 冷却遠心器(スイング式ローター)←アングル型は不可
15 mL 遠沈管(直径 1.5 cm, 高さ 12 cm)を遠心できるもの
- e 冷凍庫(-80°C もしくは -20°C, 検体保存用, すぐに送る場合は不要)
- f 凍結用キット
(1)液体窒素(瞬間凍結させるのでエタノール - ドライアイスでも代用可)
(2)発砲スチロール製の保管容器
- g ドライアイス 1 ~ 2 kg(検体輸送時に必要)

3 白血球分離法

作業時間は、3 時間半から 4 時間程度。

- 1 真空採血管(ヘパリンナトリウム)に採血した血液 5 mL を 15 mL 遠沈管に移し(移す前に軽く転倒混和し、スポイトで移す)、約 30 分間室温で放置する(4°C で保存すると、シスチン濃度が低下するので、必ず室温で放置する。遅くとも採血後 3 時間以内に分離する)。
- 2 血液と等量の ACD-Dextran(室温)を加える。蓋をして穏やかに転倒混和(5 ～ 6 回程度)したのち、氷浴中に 60 分間放置する。
- 3 新しい遠沈管にスポイトで上清を移す(2 層に分離されるので、下の層を吸わないように注意深く上の層を新しい 15 mL 遠沈管に移す)。
- 4 冷却遠心(5°C, 10 分間, 500 × g)し、白血球を沈殿させる。
- 5 白血球を含む沈殿物を確認し、上清を取り除く。
- 6 生理食塩水 800 μL を添加し、沈殿物がほぼ完全に懸濁されるまで、約 3 分間ボルテックスで攪拌する(ピペッティングすると、白血球がチップに付着して取れなくなる場合がある)。できるかぎりペレットを懸濁しておかないと、あとでペレットがほぐれにくくなる。白い線維が多少残る場合があるが、その場合は次のステップに進む。
- 7 超純水 2.4 mL を加えて、90 秒間ボルテックスで攪拌する(赤血球を溶血させる)。
- 8 3.6% 塩化ナトリウム溶液を 800 μL 添加し、軽く攪拌する。
- 9 冷却遠心(5°C, 3 分間, 500 × g)し、白血球を含む沈殿物を吸わないように上清を除去する。
- 10 底部に残っている赤血球を除去するため、上記 6 ～ 9 の作業を繰り返す(通常、さらに 2 回繰り返す。それでも赤血球が除去できない場合は、さらに 6 ～ 9 の作業を繰り返し、赤血球を除去する)。
- 11 赤血球を取り除いた白血球を含む沈殿物に、生理食塩水を 3 mL 添加後、1 分間ボルテックスで攪拌する。
- 12 冷却遠心(3 分間, 5°C, 500 × g)し、白血球を含む沈殿物を吸わないように上清を除去する。
- 13 超純水 300 μL を添加し、約 1 分間ボルテックスで攪拌する。1,000 μL 先太チップでピペッティングし、完全に懸濁する(先太チップでないとチップに付着し取れないことがある)。
- 14 新しい 1.5 mL チューブに 250 μL(シスチン濃度測定試料)、50 μL(蛋白質定量用試料)をそれぞれ分注する。蛋白定量用は最低 15 μL あれば測定できるので、先に 250 μL を分注する。
- 15 液体窒素あるいはドライアイス-エタノール浴に浸漬して凍結した 250 μL のシスチン濃度測定試料を、流水で融解する(1 分程度で融解)。この凍結融解を合計 3 回繰り返し、細胞を破碎する(細胞が破碎されると、細胞質に大量に存在する GSH がシスチンを分解するため、凍結融解は速やかに行う)。
- 16 凍結融解後のシスチン濃度測定試料に、12% SSA 液を 100 μL 添加し、十分に攪拌後、液体窒素あるいはドライアイス-エタノール浴で凍結する(溶液を酸性にすることでシ

スチンが安定化する)。

- 17 凍結した蛋白質定量用試料は -20°C あるいは -80°C で輸送するまで保管する。
- 18 ドライアイスを入れた発泡スチロール容器に蛋白質定量用試料およびシスチン濃度測定試料を入れて密閉し(別紙にて説明)，下記住所に送付する。

〒162-8655 新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター研究所 岡村匡史

TEL : 03-3202-7181 (代), E-mail : okamurat@ri.ncgm.go.jp

[シスチン測定用に白血球を調整する際の注意事項]

シスチン測定用に白血球を調整する場合は，以下の点に注意しなければならない(GeneReviews より改変)。

- 1 多核白血球は正常量の 50 倍(表 1)，一方リンパ球は 5 倍しかシスチンを蓄積していないので，リンパ球の数が顕著に多いと白血球中のシスチン量が低くなる。
- 2 赤血球の混入により蛋白量が増加してしまうため，蛋白質で補正したシスチン量が低くなる。
- 3 ライソゾームに蓄積しているシスチンは，細胞質に大量に存在する GSH により分解されるため，凍結融解による細胞破碎後は速やかに SSA を添加する。

表 1 シスチノーシス患者の病型別シスチン濃度

病型	白血球中シスチン濃度 (nmol half-cystine/mg protein)
腎障害型	3.0 ~ 23.0
非腎障害型	1.0 ~ 3.0
ヘテロ保因者	≤ 1.0
正常値	≤ 0.2

索引

和 文

あ

アドヒアランス	17
硫黄臭	16
胃酸分泌促進作用	5
胃・十二指腸潰瘍	9
一酸化炭素肺拡散能(DLco)	47
遺伝子診断(検査)	11, 14, 22
——実施施設	59
遺伝性フルクトース不耐症	4
医療意見書	19
医療費助成制度	19
インスリン治療	50
疫学	4
嚥下困難	9
嚥下障害	44
嘔吐	2, 3

か

確定診断	4, 13
角膜	3, 13, 53
角膜シスチン結晶スコア	54
家系内診断	22
家族歴	13
カプランマイヤー曲線	30, 37
ガラクトース血症	4
カルニチン	16
還元剤	15
眼底検査	18
鑑別診断	4
筋萎縮	44

筋電図検査(EMG)	18
筋力低下	3, 44
くる病	3, 4
血管石灰化	9
血中濃度	16
原因遺伝子	7
言語療法	16
原発性性腺機能低下症	9
口渇	3
甲状腺機能低下	3
——症	9, 41, 42
拘束性肺機能障害	47
後方視的研究	25
呼吸筋	47
コホート研究	37

さ

再発性角膜潰瘍	9
細隙灯顕微鏡(スリットランプ)	13, 14
シスチノーシス(シスチン蓄積症)	3, 7
シスチノーシス患者会	59
シスチノシン(CTNS)	7
シスチノシン(CTNS)遺伝子	2, 3, 11
——検査実施施設	59
シスチン	3
——結晶	2, 3, 8, 13, 53
——尿症	8
——輸送体	3
システアミン	2, 5
——塩酸塩	53
——酒石酸塩	53
システイン	15
自然歴	9, 37

質量分析装置(LC/MS/MS)	13
指定難病制度	20
死亡率	25, 30, 31, 34
社会保障	19
重症度評価	5
重症度分類	5
羞明	3, 18, 53
——スコア	53
出生前診断	22
症状の頻度	9
常染色体劣性遺伝	3
小児慢性特定疾患治療研究事業	20
初期症状	13
初期投与量	15
腎移植	37
神経筋疾患	30, 44
腎障害型	3, 8
新生児代謝スクリーニング	8
腎代替療法	37
身長	30
腎超音波検査	14
心電図検査(ECG)	18
腎透析	37
腎不全	3
腎予後	37
スルホサリチル酸溶液	61
成長ホルモン	16
生命予後	34
石灰化	10
摂食障害	44
全肺活量(TLC)	47

た

体重	30
——増加不良	2, 3
胎盤中シスチン濃度	13
多飲多尿	3
多職種医療チーム	5, 18

脱水	18
単純 X 線検査	18
単純 X 線像	14
蛋白尿	13
中間型	3, 8
チロシン血症 1 型	4
低身長	16
テストステロン	16
点眼薬	15, 53
糖原病 Ia 型	4
糖尿病	3, 9, 50
——発症率	50
努力性肺活量(FVC)	47

な

日本小児腎臓病学会	14
日本先天代謝異常学会	14
乳幼児医療費助成制度	19
尿糖	13

は

肺機能検査	47
肺機能低下症	47
肺機能不全	9, 47
白血球シスチン検査実施施設	59
白血球分離プロトコール	58
発症時期	31
発症年齢	25
発症頻度	4, 12, 31
非腎型	3, 9
ビタミン D	16
ビデオ X 線透視検査	18
ファンコーニ症候群	3, 4, 13
副反応	5, 15, 17
プロトンポンプ阻害薬	5, 15
閉塞性動脈硬化症	9
保因者	11

ホモシスチン尿症	8
ホモシステイン	8
ホルモン補充療法	16

ま

末期腎不全(ESRD)	3, 8, 37
慢性腎疾患(CKD)	29, 30
ミオパチー	9, 44
ミトコンドリア異常症	4
無作為化比較試験(RCT)	25, 53
網膜合併症	9
目標投与量	15

ら

ライソゾーム	3, 15
——病	7
理学療法	16
良性頭蓋内圧亢進症	10
臨床検査所見	14
劣性遺伝	11

欧文

CTNS 遺伝子	2, 3, 11
----------	----------

——検査実施施設	59
Cystadrops®	15
Dent 病	4
DEXA スキャン	18
DLco	47
ECG	18
EMG	18
end stage renal disease (ESRD)	3, 8, 37
ESPN / ERA-EDTA レジストリー	37
Fanconi-Bickel 症候群	4
FEV ₁	47
FVC	47
IVCM スコア	53
LC/MS/MS	13
Lowe 症候群	4
L- チロキシン	16, 41
MLPA 法	11
randomized controlled trial (RCT)	25, 53
SSA 溶液	61
TLC	47
USRDS2013	37
Wilson 病	4

数字

1 秒間努力呼気用量 (FEV ₁)	47
--------------------------------	----

- ・ **JCOPY** 〈社出版者著作権管理機構 委託出版物〉
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、社出版者著作権管理機構
(TEL: 03-5244-5088, FAX: 03-5244-5089, E-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます)
する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複
製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにお
いて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的
使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、
代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2019 ちくせきしょう しんりょう ISBN978-4-7878-2424-0

2019 年 11 月 1 日 初版第 1 刷発行

編 集	にほんせんてんたいしや いじょうがっかい 日本先天代謝異常学会
発 行 者	藤実彰一
発 行 所	株式会社 診断と治療社 〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階 TEL: 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業) FAX: 03-3580-2776 E-mail: hen@shindan.co.jp (編集) eigyobu@shindan.co.jp (営業) URL: http://www.shindan.co.jp/
印刷・製本	広研印刷 株式会社





定価(本体 2,800 円+税)

I はじめに

本ガイドラインの対象となる患者
ガイドライン作成の経緯および目的
想定される利用者

II シスチノーシスの概要

疾患の概要
病型および主要症状
疫学的特徴
臨床検査と確定診断
治療と健康管理
重症度分類

III バックグラウンドクエスチョン(BQ)

- BQ1 シスチノーシスの原因は何か?
- BQ2 シスチノーシスの臨床症状および自然経過は?
- BQ3 シスチノーシスの遺伝様式は?
- BQ4 シスチノーシスの発症頻度は?
- BQ5 シスチノーシスの確定診断は?
- BQ6 シスチノーシスの治療は?
- BQ7 システアミンを服用する際の注意点は?
- BQ8 シスチノーシス患者の健康管理は?
- BQ9 社会保障などについては?



IV クリニカルクエスチョン(CQ)

- CQ1 シスチノーシスの診断において、遺伝子診断は推奨できるか?
- CQ2 シスチノーシスにおいて、システアミン治療開始時期は、治療の有効性に影響するか?
- CQ3 システアミンの服用は、生命予後を改善するか?
- CQ4 システアミンの服用は、腎透析あるいは腎移植時期を遅延させるか?
- CQ5 システアミンの服用は、甲状腺機能低下症の発症率低下に有効か?
- CQ6 システアミンの服用は、筋萎縮、筋力低下の遅延に有効か?
- CQ7 システアミンの服用は、肺機能低下症の発症率低下に有効か?
- CQ8 システアミンの服用は、糖尿病の発症率低下に有効か?
- CQ9 システアミン点眼薬は羞明を改善するか?

V 引用文献

VI 関連資料リンク先

VII シスチノーシス診断支援・相談に関する情報

VIII 白血球分離プロトコール