

シスチン尿症

1. 疾患概要

シスチン尿症は腎尿細管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸アミノ酸（リシン、アルギニン、オルニチン）であり常染色体劣性遺伝する。ヘテロ接合体の保因者におけるシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄レベル、すなわちシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類される¹。Ⅰ型は常染色体劣性遺伝し、Ⅱ、Ⅲ型は不完全な常染色体劣性あるいは優性遺伝する。非Ⅰ型では保因者でもアミノ酸尿を認める。

本症ではシスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成される。シスチンは酸性尿には溶けにくく溶解度を超えると結晶が析出し結石が形成され、血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状を呈する²。乳児期は無症状で通常10～30歳で発現し尿路閉塞により腎不全を来すことがある³。診断は尿中シスチン排泄量の測定による。尿路結石の家族歴があり30歳未満の発症で再発性の場合には疑いが濃厚である。治療は水分摂取と尿アルカリ化による。病型によりヘテロ接合体では尿中シスチン排泄が高値となることはあるが、結石形成に至るのはまれである。

二塩基性アミノ酸（リジン、オルニチン、アルギニン）の再吸収も障害されるが、これらのアミノ酸にはシスチンと共有する経路とは別の代替輸送機構が存在するため、問題は発生しない。さらに、これらの物質はシスチンよりも尿への溶解度が高いため、これらの排泄量が増加しても結晶や結石の形成を来すことはない。これらの物質の吸収（およびシスチンの吸収）は小腸においても減少する。

2. 疫学

尿細管における遺伝的異常（常染色体劣性の形質）により2万人に1人の頻度で発症する。尿路結石の1～2%を占める。

3. 臨床病型

シスチン輸送系および二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類される^{4,5}（表1）。

Ⅰ型は小腸からのシスチン・リシン・アルギニンの吸収が完全に障害されている。

Ⅱ型は小腸上皮におけるシスチンの吸収がわずかに認められるが、リシン・アルギニンの吸収はみられない。

Ⅲ型は小腸でのアミノ酸吸収はわずかに低下しているが、アミノ酸を経口負荷

すると血中濃度が上昇する点が I、II 型とことなる。

本症は常染色体劣性遺伝であるが I 型ではヘテロ接合体の尿中アミノ酸排泄は正常であるが、II、III 型ではヘテロでもシスチン・リシンが増加している。3 つの病型間での臨床症状の差異はなく病型診断の有用性は乏しいが、責任遺伝子と病態との関連が明らかになり遺伝子型による分類も行われている。I 型では 2 番染色体長腕に存在する *SLC3A1* (rBAT) が責任遺伝子であることが判明した⁶。また II および III 型では *SLC7A9* (b(0,+)) が責任遺伝子として同定された^{7,8}。この 2 つの病因遺伝子に基づいた新たな病型分類も提案されている (表 2)⁹。

4. 主要症状および臨床所見

症状は血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状が中心である。乳児期は無症状であるが小児期の無症候性血尿での鑑別が必要である。通常 10~30 歳で発現する。30 歳未満で上記の尿路結石を示唆する症状があり、家族歴がある場合に本症を疑う。尿路閉塞により腎不全を来すことがある。

1 人の患者で尿路結石の出現は一生の間に 50%以上の確率であり、3/4 は両側性である¹⁰。再発率は約 60%で男性の方が早期に発現する⁹。

5. 参考となる検査所見

1) 一般血液・尿検査

尿路閉塞による腎機能障害が出現しない限り、一般血液検査での特徴的な所見はない。尿沈渣ではシスチン結晶は黄褐色の六方晶である。酸性側でシスチンの可溶性が低下し、酸性尿で 300mg/L (1200 μM) 以上の濃度となると結石が形成される。

2) 画像診断 単純 X 線にて尿管結石が特徴的な臨床所見であり、放射線不透過性のシスチン結石が腎盂または膀胱に形成される。サンゴ状結石の場合が多く超音波や CT による検査が結石の性状を明らかにする。

6. 診断の根拠となる特殊検査

1) 尿化学的定性反応 尿中シスチンの過剰はニトロプルシド試験により検出される。

2) 尿アミノ酸分析 診断に最も重要でありシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認める。確定診断は、400mg/日 (正常では 30mg/日未満) 以上のシスチン排泄の増加によりなされる。ヘテロは 30-399mg、また正常は 30mg 未満である。小児の随時尿で判定する場合は 1000 μmole/g creatinine 以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする。ヘテロでは 100~999 μmole/g creatinine (正

常では 100 未満) である。

3) 経口負荷試験 小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。

4) 血液アミノ酸分析 通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲である。おそらく別の吸収経路が働くか、ジペプチドの吸収によるものと考えられる。

5) シスチンの腎クリアランス 症例によって様々である。また生後 1 年以内では腎尿細管機能が未熟であるためヘテロとホモの鑑別が難しい場合がある。

6) 遺伝子解析^{11,14} : *SLC3A1* 遺伝子 (2p16.3-p21) が I 型の、*SLC7A9*(19q13.1-13.2) が II 型と III 型の病因遺伝子である。I 型以外の保因者において、尿中へのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄は *SLC7A9* の変異の重症度と相関する。

7. 診断基準

①疑診例

・ 30 歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析でシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合、疑診とする。

・ II、III 型は不完全な常染色体劣性遺伝し保因者でもアミノ酸尿を認めるため、疑診例となりうる。また 2 歳以下は腎尿細管機能の発達を考慮し慎重に診断する必要がある。

②確定診断例

・ 疑診例のうち、尿アミノ酸分析で、400mg/日 (正常では 30mg/日未満) 以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。ヘテロは 30-399mg/日程度のシスチン排泄である。特殊検査の 3)~6) も参考になり、病型診断が可能となる。

・ 小児の随時尿で判定する場合は 1000 μ mole/g creatinine 以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする (正常 100 μ mole/g creatinine 未満)。

・ 発症前型 : 症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

8. 鑑別診断

尿路結石を来す疾患すべてが鑑別の対象となる。結石の約 80% はシュウ酸カルシウム、約 20% が尿酸であり、シスチンは 2% を占めるに過ぎない。カ

ルシウム結石の危険因子は遺伝性高カルシウム尿症であり、血中カルシウムは正常であるが尿中カルシウム排泄が増加している。尿酸結石はプリン体過剰摂取による高尿酸尿症が原因となることが多い。

シスチン尿症を伴う疾患として SLC3A1 が位置する 2p21 領域の隣接遺伝子症候群があり、2p21 欠失、hypotonia-cystinuria syndrome (HCS)、atypical HCS がある^{15~17}。

9. 治療

①溶解療法（推奨度 B）

尿量が 3~4L/日となるのに十分なだけの水分摂取をさせ、尿中シスチン濃度を低下させることにより腎毒性を低減させることができる。また尿 pH が低下する夜間における水分補給が特に重要である¹⁸。

重炭酸ナトリウム 1mEq/kg, 経口, 1日2回または1日3回とアセタゾラミド 5mg/kg (最大 250mg), 経口, 就寝時により pH7.4 以上までの尿アルカリ化を行えば, シスチンの溶解度を有意に上昇させることができる。また、クエン酸製剤として1日2~6g内服する。尿の過度のアルカリ化はリン酸カルシウム結石を形成する可能性あり注意を要する。シスチン制限や低蛋白食は小児では成長への影響を考慮し勧められない。(上述の薬剤は全て保険適応ある。)

②キレート剤による薬物療法（推奨度 B）

(1) チオプロニン (チオラ) * 溶解度の高いシステイン-チオプロニン複合体とシステインが生成され、シスチン濃度を低下させる。一日量として 100mg から開始し、1日4回 (食後および就寝前) に服用する。最大量として 40mg/kg/日 (最大量 2000mg/日) である。黄疸等の重篤な副作用が出現する可能性があり定期的な肝機能検査が欠かせない。

(2) D-ペニシラミン** 日本では保険認可されていない。ペニシラミン (7.5mg/kg, 1日4回, 児童では 250mg~1g, 経口, 1日4回) が有効であるが, その中毒性のために使用には制限がある。全患者の約半数で発熱, 発疹, 関節痛などの中毒症状が発現し, また頻度は低くなるもののネフローゼ症候群, 汎血球減少症, 全身性エリテマトーデス様反応などを発症することもある。

(3) カプトリル** カプトプリル (0.3mg/kg, 経口, 1日3回) はペニシラミンほど有効ではないが, 中毒性ははるかに低い。これらの薬剤は副反応も大きいいため溶解療法が有効でない場合にのみ使用すべきである。

(*保険適応であるもの **医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの)

③手術療法¹⁹（推奨度 C）

（1）腎結石に対し溶解療法と平行して経皮的腎砕石術（PNL）や体外衝撃波結石破砕治療（ESWL）が行われる。ESWL では破砕困難な症例も多く認める。

（2）尿管結石は比較的排泄され易い傾向あり内科的治療を十分に行った上、疼痛、水腎症、閉塞性腎盂腎炎の合併により適応を検討する。DJ ステンツの早期に留置による腎機能保護も大切となる。

10. フォローアップ指針

①診断時の尿中シスチン排泄量が 330mg/gCr 以下では内科的治療により結石のコントロールを得易いので一つの指標として利用する（推奨度 C）。

②小児期は診断後、1～2ヶ月に1回の外来受診にて十分な水分摂取と服薬コンプライアンスを確認する。検尿にて尿のアルカリ化と低比重を確認する。（推奨度 C）

③青年～成人期では年3～4回の外来受診が必要で、早朝尿の尿比重・シスチン結晶の有無および尿中シスチン濃度を測定する。また X 線や超音波検査により結石の有無を定期的に評価する。（推奨度 C）

11. 成人期の問題

①治療の継続（推奨度 B）：親の管理が行き届きにくくなる高校生以後～20歳が結石再発の可能性が高い。飲水を怠ったり服薬の中断がないかを確認すると同時に患者本人の疾患とその治療への認識を高める必要がある。治療が奏功し結石の予防をすれば腎不全に陥る事はなく予後は良好となる、しかし内科的治療が奏功しなければ、最終的には5～17%が末期腎不全を来す²⁰。

②妊娠と出産：妊娠女性において体液管理が難しくなり尿路結石が大きなリスクとなる。また、キレート剤は妊婦に対する安全性は確立しておらず、治療の有益性が高まる場合のみ投与が可能である。

③医療費：定期的な受診による検査（画像診断も含む）と投薬による経済的負担が大きく、将来的に腎不全のリスクを抱えているので、小児期に引き続いて十分な医療が受けられるように費用の公的扶助が求められる。

文献

1. Rosenberg L E, Downing SE, Durant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest.* 45: 365-371, 1966.
2. Akakura K, Egoshi K, Ueda T, et al. The longterm outcome of cystinuria in Japan. *Urol Int* 61: 86-89, 1998.
3. 浅沼 宏、中井 秀郎、竹田 雅、宍戸清一郎、川村 猛、長倉 和彦、山藤 政夫。小児シスチン尿症の臨床的検討—結石治療とその長期再発予防の問題点。日泌尿会誌、89: 758-765, 1998.
4. Rosenberg LE. Cystinuria: genetic heterogeneity and allelism. *Science* 154: 1341-1343, 1966.
5. Rosenberg LE, Durant JL, Holland JM. Intestinal absorption and renal extraction of cystine and cysteine in cystinuria. *New Eng J Med.* 273: 1239-1245, 1965.
6. Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, Chillon M, Gallucci M, Rousaud F, Zelante L, Testar X, Dallapiccola B, Di Silverio F, Barcelo, P, Estivill X, Zorzano A, Nunes V, Palacin M. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nature Genet.* 6: 420-425, 1994.
7. International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b(0,+)) of rBAT. *Nature Genet.* 23: 52-57, 1999.
8. International Cystinuria Consortium. Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum. Molec. Genet.* 10: 305-316, 2001.

9. Dollo Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacin M, Rissoni G. Comparison between SLC3A1 and SLA7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 13: 2547-2553, 2002.
10. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 20: 19-24, 2005.
11. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, Rousaud F, de Sanctis L, Beccia E, Zelante L, Testar X, Zorzano A, Estivill X, Gasparini P, Nunes V, Palacin M. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Nat Acad Sci.* 92: 9667-9671, 1995.
12. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M, Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 42: 58-68, 2005.
13. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, do Ceu Mota M, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet.* 81: 47-55, 2012.
14. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M, Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and

- digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 42: 58-68, 2005.
15. Rogers A, Kalalish S, Desai RA, Assimios DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am.* 34: 347-362, 2007.
 16. Martens K, Jaeken J, Matthijs G, Creemers JW. Multisystem disorder syndromes associated with systinuria type I. *Curr Mol Med.* 8: 544-550, 2008
 17. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol.* 20: 1419-1423, 2010.
 18. 坂本 信一. シスチン尿症. *泌尿器外科* 24: 1925-1930, 2011.
 19. 日本泌尿器科学会、日本Endourology・ESWL学会、日本尿路結石症学会（編）：尿路結石症診療ガイドライン。金原出版、2002.
 20. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanism and management. *Pediatr Nephrol.* 27: 2031-2038.

表1 古典的なRosenbergによる病型分類

病型	I 型	II 型(非I型)	III型(非I型)
遺伝形式	常染色体劣性	不完全優性	不完全劣性
ヘテロのシスチン排泄	正常 (0~100mmol/gCr)	中等量 (990~1740)	少量 (100~600)
ホモのシスチン腸管吸収	障害	正常	正常
2塩基性アミノ酸の腸管吸収	障害	障害	軽度障害
経口負荷と血中濃度	上昇しない	軽度上昇	遅延して上昇

表2 病因遺伝子に基づく病型分類

	病因遺伝子	蛋白(トランスポーター)	ヘテロ接合体の従前の分類 (Rosenberg)
Type A	SLC3A1/SLC3A1	<u>rBAT</u>	I型
Type B	SLC7A9/SLC7A9	b(0,+) <u>AT</u>	非I型(86%)、I型(14%)
Type AB	SLC3A1/SLC7A9	rBAT/b(0,+) <u>AT</u>	非I型