

## ※ 症例報告 ※ (査読論文)

## 繰り返す腹痛で発見されたA型シスチン尿症の一例

松阪中央総合病院 小児科

加藤伊知朗、池山夕起子、中村 雅也  
東川 朋子、神谷 敏也

## 要 旨

症例は10歳女児。9ヶ月前に腹痛を主訴に当院に入院し、尿潜血陽性および排尿時の排石を認め尿路結石疑われたが、腹痛の自然軽快後はフォローオフとなっていた。3ヶ月前から毎月1回の軽度の腹痛を繰り返すようになり、激しい腹痛を訴え今回2回目の入院となった。腹痛は翌日には軽快したが、尿沈渣でシスチン結晶を認めた。尿中アミノ酸分析よりシスチン尿症と診断され、外来で水分摂取の指導のもとフォローアップとなった。尿検査で尿の酸性化とともにシスチン結晶が出現するようになり1ヶ月後に左側腹部痛の再発のため3回目の入院となった。入院後から輸液とともにクエン酸の内服を開始し尿のアルカリ化を図り、それにより腹痛が改善し、退院後に自然排石を認めた。結石分析でシスチン結晶と同定された。千葉大学に遺伝子解析を依頼し、rBAT遺伝子の複合ヘテロ変異を認めA型シスチン尿症であることが判明し、また同時に両親がともに同遺伝子のヘテロ型であることも判明した。

Key words: シスチン尿症、シスチン結晶、rBAT /SLC3A1

## はじめに

シスチン尿症は腎尿細管と小腸上皮におけるシスチンおよび二塩基性アミノ酸（リシン、アルギニン、オルニチン）の吸収障害を本態とする常染色体劣性遺伝の疾患である。ヘテロ接合体保因者におけるシスチン輸送系と二塩基性ア

ミノ酸系の障害の程度によりI～III型に分類されていたが<sup>1)</sup>、複雑で汎用性に乏しいとされてきた。近年、遺伝子型に基づいた分類が新たに提唱された<sup>2)</sup>。シスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結晶が形成され血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症を呈する<sup>3)</sup>。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きたすことがある<sup>4)</sup>。著者らは10歳と比較的若年で発症し、家族歴もあることから遺伝子検査を施行しrBAT/SLC3A1遺伝子のヘテロ型の両親から受け継いだ複合ヘテロA型シスチン尿症と判明に至った症例を経験したので報告する。

症例: 10歳女児

主訴: 腹痛

現病歴: 今回の入院3ヶ月前から月に1度の頻度で左側腹部痛が出現し始めた。腹痛は毎回2～3分で自然軽快していたため医療機関は受診しなかった。入院当日の朝食後から左側腹部痛が出現したが、今までとは異なり自然軽快せず増悪傾向のため救急搬送となった。

既往歴: 今回の入院の9ヶ月前に腹痛と下痢のため当院に4日間入院となった。その際に尿潜血陽性で、排尿時に結石様の結晶が落ちてそのままトイレに流してしまったというエピソードから尿路結石による腹痛であったと考えられた。腹痛は輸液のみで軽快し、退院後は経過観察となっていた。

家族歴: 父は3回の尿管結石症既往があった。

2回目では体外衝撃波結石破碎術を施行された。母は出産後に尿管結石症が1回あったが

自然排石された。兄弟はいない。母親の知り限りで近親婚はなく、外国籍の血縁者もない。

周産期歴：在胎39週 6日、出生体重3146g、正常経産分娩で出生した。新生児マスキューニングおよび聴覚スクリーニングに異常はなかった。

発達歴：異常なし。小学5年生で普通学級に通っている。成績は中間。

2回目の入院時現症：身長144cm (+0.6SD)、体重44kg (+1.4SD)、意識清明、咽頭発赤なし、頸部リンパ節腫大なし、肺音清、心音リズム整、雑音聴取せず、腹部平坦軟、左側腹部に軽度の圧痛あり、腰背部の叩打痛なし、発疹および紫斑なし

バイタル：体温37.1度、心拍数83回/分、血圧130/65mmHg

血液検査(表1)では明らかな異常所見は認めず、尿検査(表2)において尿潜血の陽性とシスチン様結晶を認めた。腹部エコー(図1)では両側に水腎症grade1および左腎の輝度上昇および腫大と右腎結石を認めた。腹部単純CT(図2)では結石は認められなかったものの左腎周囲脂肪織濃度の上昇を認め、結石排石後の変化所見として指摘された。

### 入院後経過

細胞外液輸液とアセトアミノフェン坐薬で鎮痛を試み、入院2日目には疼痛は改善し退院となった。入院時の尿中にシスチン様結晶を認め

### 表1 血液検査所見

生化学			血算		
TP	7.1	g/dl	WBC	10.8×10 <sup>3</sup>	/μl
Alb	4.4	g/dl	RBC	4.74×10 <sup>6</sup>	/μl
T-Bil	1.0	mg/dl	Hgb	13.8	g/dl
AST	22	IU/l	Hct	41.0	%
ALT	17	IU/l	PLT	234 ×10 <sup>3</sup>	/μl
LD	205	IU/l	MCV	86.5	fl
CK	68	IU/l			
ALP	1035	IU/l			
BS	88	mg/dl			
Na	142	mEq/l			
K	4.0	mEq/l			
Cl	106	mEq/l			
Ca	9.9	mg/dl			
UN	16	mg/dl			
Cre	0.48	mg/dl			
UA	6.0	mg/dl			
AMY	47	IU/l			
CRP	0.01	mg/dl			

### 表2 尿検査所見

尿定性		尿生化学		
比重	1.030	β2Mg	796.0	μg/l
pH	8.0	Na	147	mEq/l
白血球反応	-	K	77.9	mEq/l
亜硝酸塩	-	Cl	111	mEq/l
蛋白	1+	Ca	10.0	mg/dl
糖	-	IP	39.3	mg/dl
ケトン体	-	Mg	8.7	mg/dl
潜血	3+	UN	629	mg/dl
		Cre	156	mg/dl
		UA	67	mg/dl
尿沈渣				
白血球	1.6 /HPF			
赤血球	≥100 /HPF			
扁平上皮細胞	4.5 /HPF			
ガラス円柱	0 /WF			
細菌	1+			
シスチン結晶を認める				

### 図1 腹部エコー所見(2回目入院)



- ・左腎腫大、エコー輝度上昇あり
- ・右腎結石あり(矢印)
- ・両側水腎症 grade1

### 図2 腹部CT(2回目入院時)



たことから尿中アミノ酸分析(表3)を提出したところ、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認め、シスチン尿症と診断した。

退院後経過

退院後、1日2L以上の飲水を指導し、外来で尿検査のフォローアップを行っていた。その間にも尿pHが6.5~7.0と酸性に傾くとシスチン結晶が析出することが4回あり、退院しておよそ1ヶ月半で、右側腹痛のため3度目の入院となった。この時には肉眼的血尿を認め、検尿では尿pH8.0にも関わらずシスチン結晶が析出していた。腹部CT(図3)では右尿管に前回認められなかった結石を2個認めた。輸液とクエン酸製剤の内服を開始し、尿pHを7.5以上に維持するとシスチン結晶の出現頻度が著明に減少した。腹痛は徐々に改善傾向となり入院9日目で腹痛は消失し退院となった(図4、5)。その後自宅で自然排石があり、結石の成分分析でシスチン結石と同定された。現在は飲水励行に加えてクエン酸製剤の定期内服のみで再発なく経過しているが、今後も腹部症状に注意しながら尿pHのコントロールの定期的なフォローアップが必要と考えられる。本症例では両親とも尿路結石の既往があることから、両親および児本人の血液検体を千葉大学へ提出し遺伝子解析を依頼した。結果、父親と母親はそれぞれがrBAT(SLC3A1)に異なるヘテロ変異を持っており、児にそれらが受け継がれたことによりrBAT(SLC3A1)の複合ヘテロ変異として発現し、A型のシスチン尿症を発症したことが考えられた(表4)。

考察

近年、シスチン尿症は原因遺伝子により3つのサブグループに分類される。A型はrBAT(SLC3A1)の2つの変異、B型は

表3 尿中アミノ酸分析(随時尿)

	測定値	基準値
Cystine	1388.8	13-76
Ornithine	1533.5	-35
Lysine	8279.7	78-800
Arginine	5914.3	8-71
検査法	NIN法 単位μmol/g・cre	

図3 腹部CT(3回目入院時)



右尿管内に結石が2個認められた

図4 臨床経過(1)

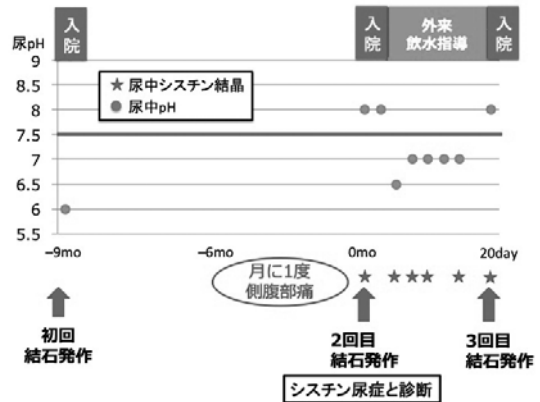


図5 臨床経過(2)

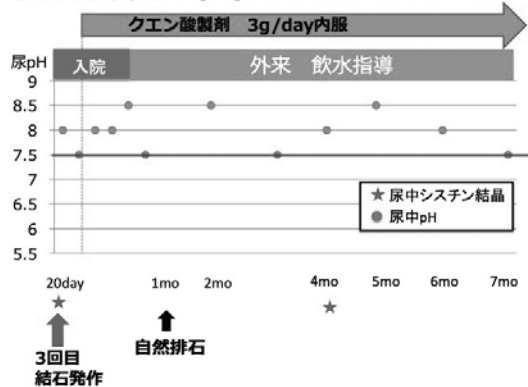


表4 遺伝子解析結果

父	SLC3A1( <i>rBAT</i> )	c. 1753G>T (p. Glu585*) hetero
母	SLC3A1( <i>rBAT</i> )	c. 1190A>G (p. Tyr397Cys) hetero
本人	SLC3A1( <i>rBAT</i> )	c. 1753G>T (p. Glu585*) hetero c. 1190A>G (p. Tyr397Cys) hetero

\* no data

*BATI* (*SLC7A9*) の2つの変異、AB型は*rBAT* (*SLC3A1*) と*BATI* (*SLC7A9*) のそれぞれひとつずつの変異として定義されており、ICC (International Cystinuria Consortium) によるとA型が45.2%、B型が53.2%、AB型が1.6%と世界的にみてA型とB型が同程度の頻度と報告されている<sup>5)</sup>。しかし、Shigetaら<sup>6)</sup>の報告では日本人のシスチン尿症患者において41人中35人(85%)がB型で、A型よりもB型が圧倒的に多かった。本症例は日本人で*rBAT* (*SLC3A1*) の遺伝子異常を認めた稀な一例であった。日本人に多いとされる*BATI* の遺伝子異常はトランスポーターの機能抑制が強くヘテロ型でも発症を認めることもあるが、本症例は*rBAT* の遺伝子異常であったため比較的発症がゆっくりで、そこまで重症化していないものと考えられた。児は第1子であり現在兄弟はいないが、今後兄弟が出生した場合には尿検査スクリーニングおよび尿中アミノ酸分析を行い早期発見によって発症の予防につながると考えられる。また、本症例においては1回目の入院時には自然排石したものの、結石はトイレに流れてしまい、結石成分解析に回せなかった。この時点では積極的にシスチン尿症を疑わなかったこともあり2回目の入院以降に初めて尿検査でシスチン結晶を確認したこととなった。1回目の入院後に定期的な尿検査のフォローによってより早期にシスチン尿症を発見できたものと考えられた。少なくとも結石のエピソードと家族歴を有する症例に関しては積極的に尿検査による定期スクリー

ングを行うことが肝心となる。

## 結 語

10歳でシスチン尿症と判明に至った一例を経験した。遺伝子検査で両親がヘテロ型、児が複合ヘテロ型のA型シスチン尿症まで判明した貴重な症例と考えられた。

## 謝 辞

遺伝子解析にご協力いただいた千葉大学 坂本信一先生に深謝いたします。

(2021年4月19日受付、2021年6月28日受理)

## 参考文献

- 1) Rosenberg L E, Downing SE, Durant JL, et al. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. J Clin Invest. 45 : 365-371, 1966
- 2) Strologo LD, Pras E, Pontesilli C, et al: Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. J Am Soc Nephrol 13: 2547-2553, 2002
- 3) Akakura K, Egoshi K, Ueda T, et al: The longterm outcome of cystinuria in Japan. Urol Int 61: 86-89, 1998
- 4) 浅沼宏, 中井秀郎, 竹田雅, 他. 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
- 5) 坂本信一, 武井亮憲, 市川智彦. シスチン尿症(シスチン結石). 腎と透析, 82 (3) : 421-425, 2017
- 6) Shigeta Y, Kanai Y, Chairoungdua A, et al: A novel missense mutation of SLC7A9 frequent in Japanese cytinuria cases affecting the C-terminus of the transporter. Kidney Int 69: 1198-1206, 2006