

201024076A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症（FHHNC）の
全国実態調査と診断指針作成 に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 棚橋祐典

平成23（2011）年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症 (FHHNC) の 全国実態調査と診断指針作成 に関する研究 -----		1
棚橋祐典 (資料) 今後の研究計画 一次調査 (実態調査) パンフレット 二次臨床調査票		
II. 分担研究報告		
1. FHHNC実態調査-小児内分泌学会での調査に関する研究 -----		17
田島敏広 (資料) 小児内分泌学会学会員への調査依頼用紙		
2. FHHNC実態調査-小児腎臓病学会での調査に関する研究 -----		21
佐々木聡 (資料) 小児腎臓病学会学会員への調査依頼用紙		
3. FHHNC実態調査-臨床腎移植学会での調査に関する研究 -----		25
佐々木聡 (資料) 臨床腎移植学会学会員への調査依頼用紙		
4. FHHNC実態調査-小児泌尿器科学会での調査に関する研究 -----		29
野々村克也 (資料) 小児泌尿器科学会学会員への調査依頼用紙		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----		33
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----		33

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症（FHHNC）の
全国実態調査 に関する研究

研究代表者 棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教

研究要旨

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症（FHHNC）に対する本邦初の全国実態調査を開始した。一次アンケート結果では、現在までに全国で29例の（家族例、疑診例を含む）の症例が見いだされた。現在、臨床データおよび遺伝子診断のための検体採取のために二次調査票を配布中である。既知の遺伝子診断（CLDN16）が行われている例が少なく、変異なしの場合も少なくないので、FHHNCはいくつかの原因、病態が関わっている可能性がある。そのためには鑑別診断を含めたFHHNCの遺伝子解析が重要となる。同時に、臨床データベースの解析が、早期診断、治療方針の確立のためには不可欠である。

研究分担者

- 田島敏広・北海道大学大学院医学研究科小児科・講師
- 佐々木聡・北海道大学病院小児科・講師
- 野々村克也・北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器科外科学・教授

れず放置され、進行して腎石灰化、腎不全となり初めて診断されることが多い。本研究では、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会などの関連学会と連携、協力を得て、遺伝子診断も包括した全国規模の実態把握をおこなう。一次調査、二次調査の調査より本症の発症頻度および臨床症状および腎石灰化、腎不全への進行などの臨床経過について検討する。これらの研究により、本邦におけるFHHNCの実態が明らかとなり、遺伝子解析と組み合わせた解析により、腎不全への進行への予後決定因子が判明する。さらに、臨床現場へのフィードバック、診療治療システムの確立により、FHHNC患者の腎不全への進行を防ぐことが可能なり、患者および家族のQOLの向上が期待される。

A. 研究目的

本邦におけるはじめての高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症（FHHNC）に対する遺伝子解析を含めた全国規模の調査を行うことにある。

FHHNCは、腎尿細管（Henle上行脚）のマグネシウムおよびカルシウム再吸収障害により、腎石灰化を伴い、腎機能障害、末期腎不全に進行する難病である。本症はHenle上行脚のtight junctionにおけるCLDN16およびCLDN19蛋白の異常であることが明らかになっているが、乳児期～幼児期には気付か

B. 研究方法

これまでの個別に報告されてきた本症について、全国の実態調査を行

う。可能な限り、既に遺伝子診断がなされている場合も含めて、患者(家系)の遺伝子試料収集も行い、疑診例の確定診断および新規の病因遺伝子の検索をおこなう。

具体的には、全国の小児内分泌科専門医および小児腎臓病専門医、そして腎不全患者に関わっている小児泌尿器科医を対象として、一次調査表を送付した。アンケートの対象は、関連学会の協力を得て、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会学会員(計 2,756 名)に一次調査票を送付し、FHHNC の診断症例あるいは疑診症例の把握を行った。症例に対して、臨床経過を調査する二次調査票を送付した。特に低マグネシウム血症の検索の有無、高カルシウム尿症、腎石灰化、腎機能障害の進行などについて検討する項目が含まれる。同時に症例および家族内の遺伝子変異の検索の有無を調査した。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行する。調査に関する具体的な手続きについては「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に準じた手順で行った。一次調査は、個人情報ではなく患者数の把握、遺伝学検索の有無などアンケート形式でおこない回答を得た。

本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得て行っている。二次調査にお

いて、検体採取の際には、対象患者のインフォームドコンセントの下に実施し、実施機関側の倫理委員会の承認が必要な場合にはすみやかに承認申請を行う。なお、臨床情報は全国からの報告(既存資料を用いる観察研究)にて得た連結可能匿名化によるデータである。個人情報保護のためデータの取り扱いには注意を払い厳重に保管、調査終了一定期間後に廃棄予定である。

C. 研究結果

1) 一次アンケート調査(表)

一次調査は小児内分泌学会員(1,120名)、小児腎臓病学会員(1,022名)および小児泌尿器科学会員(614名)に送付した。重複して所属する医師は2回目送付以降からは除外した。現在のところ、回収率は42%、24%、10%である。

(2010/12/24現在)それぞれ発送時期が異なっており、今後、アンケート回収率は上がる予測である。

その中で、現在までのところ、FHHNC 症例として12例(家族発症例を含む)報告されている。そのうち、すでにCLDN16の遺伝子解析が実施されているものは4例あった。CLDN19を遺伝子解析されているものはなかった。

表: 一次アンケート調査結果 (2010/12/24現在)

	日本小児内分泌学会	日本小児腎臓病学会	日本小児泌尿器科学会
	1,120名	1,022名	614名
(回収率)	42%	24%	10%

FHHNC 症例 12
遺伝子解析実施例 CLDN16: 4例

FHHNC 疑診例 17
遺伝子解析実施例 CLDN16: 3例 TRPM6: 1例

確定診断には至らない疑診例として報告されているものは17例（家族発症例を含む）あり、*CLDN16*遺伝子解析をされているものは3例あった。また、同様の低マグネシウム血症を引き起こす新たな疾患であり、マグネシウム代謝に関与するとされるTransient receptor potential (TPR)ファミリーに属する*TRPM6*遺伝子の異常が1例報告された。

2) 二次調査票

一次アンケート調査にてFHHNC症例および疑診例を報告していただいた計29例の診療担当医に対して、二次調査票を送付した。同時に遺伝子検索（検体採取）の提供のお願いを連絡した。現在のところ、調査票を送付中であり。回収はできていない。

したがって、遺伝子解析用の検体採取は未実施である。しかしながら、遺伝子解析のための準備は整っている。また、二次調査票を解析することより、臨床データベースの集積が可能となると同時に、転居、重複診療のために同一症例の二重登録も防ぐことができる。

さらに一次アンケートの回収率を上げることにより、症例の新たな登録に対する引き続きの努力をおこなう。

D. 考察

FHHNCにおける本邦ではじめての実態調査をおこなった。症例は、疑診例を加えても20数例であり、まだ非常に症例数が少なく、きわめてまれな疾患である。しかし、まだアンケート調査の回収率が低いことから、さらに把

握数が増加する可能性がある。また、今回の調査では、関連学会として、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会の学会員を対象とした。さらに、成人へのキャリーオーバー例への把握には、新たな対象拡大が必要かも知れない。

FHHNC症例に対して、遺伝子解析が既になされている例は少なく、遺伝子解析対象は*CLDN16*のみであった。疑診例も少なくないこと、また*TRPM6*などマグネシウム代謝に関与する新たな遺伝子も注目されていることから、症例の遺伝子解析はきわめて重要な意義を持つと考えられる。

*CLDN16*のみならず、網羅的な病因遺伝子の探索が必要となると思われる。臨床データベースとの関連をみることにより、早期発見と早期治療に着手することが可能となるであろう。

E. 結論

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症（FHHNC）に対する本邦初の全国実態調査を行い、全国で20数例のFHHNC症例を見いだした。早期診断、治療指針を確立するためには、FHHNCの病型、予後を的確に把握するための遺伝子診断が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(2010年発表分)

1. Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, Asano T, Maimaiti M, Matsuo K, Tanahashi Y, Mukai T, Fujieda K: Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia, Clin Genet. 2010 78:580-584,
2. Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, Honma K. Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010 98(3):R681-691,
3. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, Miyoshi H, Wada N, Tajima T, Terauchi Y, Yoshioka N, Koike T. Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2010, 72; 272-276
4. Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K Loss of function mutation (V101A) in a LIM domain of the *LHX4* gene causes combined pituitary hormone deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010, 118:405-409
5. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3956-62.
6. Tanaka Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Ando T, Ikeda M, Honda M; Japanese Study Group for Renal Disease in Children. Combination therapy with steroids and mizoribine in juvenile SLE: a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2010;25(5):877-82
7. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Toga H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
8. Moriya K, Mitsui T, Tanaka H, Nakamura M, Nonomura K. Long-term outcome of Pituitary-Gonadal axis and gonadal growth in patients with hypospadias at puberty. J Urol. 184; 1610-1614, 2010
9. Mitsui T, Tanaka H, Moriya K, Suzuki H, Mouri G, Hashimoto A, Nonomura K. Construction of neourethra using flipped anterior bladder wall tube in prepubertal girl with complete disruption of urethra. Urology. 76(1); 112-114, 2010.

2. 学会発表

(本研究課題と直接関連するものはなし)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料

<研究の全体像>

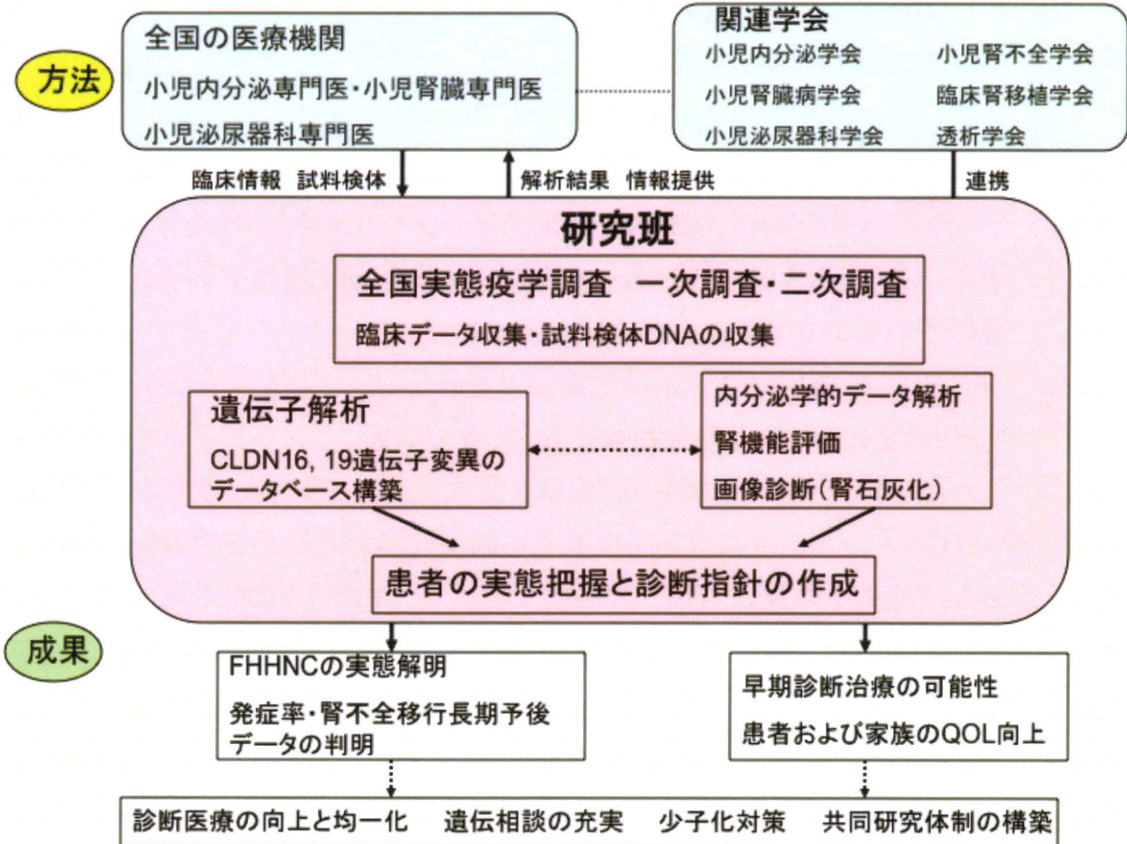
背景

FHHNCの特徴

- ・乳児期からの低マグネシウム血症、高カルシウム尿症呈する腎尿管異常
- ・腎石灰化による進行性の腎機能障害により若年期に末期腎不全に至る
- ・paracellin1 (Claudin:CLDN-16)遺伝子またはCLDN-19遺伝子が原因遺伝子
- ・体系的な診断・治療体制が未整備

目的

FHHNCの実態解明と早期診断指針の作成



1 研究の目的・計画の見直し

研究目的に変更はない。

研究計画の変更・見直し点

①. 一次アンケート調査の対象拡大

平成22年度は小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会の学会員を対象として、一次アンケート調査票を送付した。さらにより多くの症例を把握するために、対象拡大を行う。特に腎不全患者、透析患者においてはまだ不十分である。そこで新たに小児腎不全学会、臨床腎移植学会、そして透析学会と連携を図り、各学会員に一次調査を送付し、FHHNC 症例の掘り起こしを計画する。

②. 新たな研究分担者の起用

さらなる関連学会との連携を図るため、また「オール北海道」だけではなく全国レベルの研究班を組織するため、東京女子医科大学腎臓小児科の服部元史教授に研究班に加わっていただく。服部教授は小児期における腎不全、透析治療の第一人者であり、研究班にとって大きな力となり、学会等を通じての FHHNC の一般社会への啓蒙、啓発運動を担当する予定である。

③. 遺伝子解析の有用性

FHHNC の確定診断および鑑別診断を行うには、遺伝子診断が有用であり、臨床データとの組み合わせから、疾患の病因、予後を知る上で強力なツールとなる。FHHNC は均一の症状を呈する疾患ではなく、腎におけるマグネシウム、カルシウム代謝を調節する因子に関わる疾患との鑑別も重要である。FHHNC の責任遺伝子である *CLDN16*, *CLDN19* のみならず、近年注目されている *TRPM6* 遺伝子などの候補遺伝子を網羅的に解析することが重要となる。次世代シーケンサーによる候補遺伝子のターゲットリシーケンスと新規病因遺伝子の探索には全エクソンシーケンスが適している。幸い、解析すべき症例数も可能な数であり、旭川医科大学小児科学講座研究室には SOLiD4 が設置され、解析可能な環境である。

2 平成22年度に当研究分野の研究資金で具体的に取組んだ内容及び目標への達成度

平成22年度は大きく分けて、1) 全国実態調査(一次、二次調査)による症例の把握と 2) 遺伝子診断システムのセットアップ を実施した。

1) 全国実態調査(一次、二次調査)

全国の FHHNC 症例をできるだけ把握するために、全国の小児内分泌科専門医および小児腎臓病専門医、そして腎不全患者に関わっている小児泌尿器科医を対象として、一次調査表を送付した。一次アンケートの対象は、関連学会の協力を得て、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会学会員(計 2,756 名)に一次調査票を送付し、FHHNC の診断症例あるいは疑診症例の把握を行った。一次調査は症例数の把握だけの目的とした。また、別添する FHHNC についてのパンフレットも同封し、FHHNC の疾患概念の周知を狙った。

現在までに、疑診例も含めて20数例の FHHNC 症例を登録できたが、まだ目標には不十分である。回答率を上昇させることと、調査対象を拡大する必要があり、関連学会にはたらきかけ新たに一次調査票を送付することを計画している。

登録された症例に対して、臨床経過を調査する二次調査票を送付した。特に低マグネシウム血症の検索の有無、高カルシウム尿症、腎石灰化、腎機能障害の進行などについて検討する項目が含まれる。これらの調査項目は、研究代表者・分担者で合議して検討した。また、二次調査票はまだ送付中である。

2) 遺伝子診断システムのセットアップ(次世代シーケンサーによる解析)

一次調査にて登録された症例のうち、遺伝子解析に対するインフォームドコンセントにて承諾を得られた症例に対して、検体試料の提供していただき、遺伝子解析をおこなう。これらは既に旭川医科大学倫理委員会の承認を得ている。現在のところ、まだ登録症例の解析は開始していない。旭川医科大学小児科に現有する次世代シーケンサー(SOLiD4)を用いて、FHHNC 病因遺伝子および関連疾患の候補遺伝子を網羅的に一気にターゲットリシーケン

ス解析を行う。これらの既知の遺伝子に変異が見られない症例に関しては、全エクソンシーケンスを行い、新規病因遺伝子の同定を試みる。

予備実験は終了し、ターゲットリシーケンスの必要試薬等も既に入手しているので直ぐに遺伝子解析を開始できる状態である。

3. 学術的・国際的・社会的意義

本研究の意義は、本邦における高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症(FHHNC)に対する遺伝子解析を含めたはじめての調査を行い、実態に基づいた早期診断指針を作成することにある。

FHHNCは、腎尿細管(Henle上行脚)のマグネシウムおよびカルシウム再吸収障害により、腎石灰化を伴い、腎機能障害、末期腎不全に進行する難病である。近年、病因遺伝子診断は可能となっているが、低マグネシウム血症、高カルシウム尿症は乳児期～幼児期には気付かれず放置され、進行して腎石灰化、腎不全となり初めて診断されることが多い。類縁疾患である Bartter症候群、Gitelman症候群よりも一般に予後が悪く、10歳代に腎不全に進行する。したがって、本疾患の認知をすすめて、早期診断および治療により、腎不全の進行を遅らせることが重要である。このことは、患者のQOLの増進につながり、医療費の軽減にもつながる。

本邦では、個々の症例報告がみられるが、網羅的な臨床研究はなく、全国的な実態調査による遺伝子異常による病型分類、予後判定とともに早期診断指針の作成が急務である。本研究は、これまで施設、病院毎に個別に行われてきた症例を集約し、臨床病態像、治療、遺伝子異常病型を体系的把握することにより、実態調査結果とともに診断指針を提示しようとするものである。日本小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会などの関連学会と連携、協力を得て、遺伝子診断も包括した全国規模の実態把握を本邦で初めて行う計画である。

現在までの研究では、FHHNCの病因が腎尿細管(Henle上行脚)での tight junctionにおける paracellin-1(claudin-16:CLDN16) 蛋白の異常であることが明らかにされた。CLDN16遺伝子変異は日本(研究分担者の田島ら)、韓国のアジア、アラブ諸国およびヨーロッパでの諸国での報告が多い。近年は尿細管機能異常とともに眼症状も伴うCLDN19の変異報告もあり、両者の相互作用が示唆されている。さらに、この数年間に低マグネシウム血症および二次性の低カルシウム血症を示すTPRファミリーのTRPM6遺伝子異常症と本症との異同注目されており、症例に対して網羅的な遺伝子解析をおこなう意義は非常に大きい。ヨーロッパでは、CLDN16遺伝子変異型と臨床症状との解析が報告されているが、本邦では、網羅的な調査はなく、遺伝子異常、病型と臨床症状、予後との関連を明確に示している研究はまだない。本研究は、欧米との比較と網羅的な遺伝子異常との相関を示す研究として、その意義は大きい。

4. 今後の課題

ア 今後の研究課題およびその課題を達成するための研究方針

(①) 当面の課題およびそれを達成するための研究方針

本邦における FHHNC の実態把握と臨床像、予後の推定

この課題を達成するためには、可能な限りの症例の集積を行い、臨床データベースと遺伝子変異データベースを構築することが必要である。遺伝子解析による変異型と臨床症状を組み合わせた解析により、臨床症状の多様性と腎不全への進行の決定因子が判明する。これらは、遺伝子治療を含めた新規治療法の開発に有用な情報となる。

FHHNC の疾患概念と病型分類の確立

類似疾患との鑑別疾患には遺伝子解析が重要である。そのためには複数の候補遺伝子解析、また新規の病因遺伝子の解析を網羅的に行うことが必要となる。次世代シーケンサーを用いてのターゲットリシーケンスは効率的に解析を行う便利なツールである。

患者の早期発見、QOL の向上をめざす

これを達成するためには早期診断指針を確立することが重要である。研究班では、得られた臨床および遺伝学的データベースから FHHNC の診断指針を提唱する。これに基づく、診療システムの整備により、早期の診断治療が可能となる。新生児、乳児期に見過ごされる例が減少し、カルシウム、マグネシウムの電解質異常による成長障害や腎石灰化による腎機能低下を防ぐことができる。これらの早期診断・治療は患者および家族の QOL の向上に必須である。

(②) 中・長期的な課題およびそれを達成するための研究方針

FHHNC の疾患としての認知と医療レベルの向上と均一化

科学的根拠に基づき研究班で作成した FHHNC に対する診断指針によって、広く社会に疾患の認知と標準的診療治療を普及させる。これは、全国の小児科医、小児泌尿器科医をはじめとした医療従事者の医療レベルの向上につながる。さらには、FHHNC 症例の腎不全の進行を防ぎ、高額な腎移植、透析治療を減らすことができる点で、国民保健の増進、

医療費の低減につながると考えられる。

遺伝相談、カウンセリングの充実、少子化対策

データベースの解析から、遺伝子変異病型と長期予後についての情報は、遺伝相談の重要な資料となり、患者を含む家族にとっては、第二子以降に対しての不安、躊躇を軽減することができる。これはいては少子化対策につながる面もありうる。

前方視的研究体制の構築

本症の継続的な患者登録・検体試料の収集の研究は、多施設共同研究体制の整備の基盤となる。このような体制の確立は、本症の治療成績を向上させるのみではなく、人種特異的疫学病態把握の観点から、国際研究に役立つものと予想される。

添付資料

○ 一次調査票添付の FHHNC に関する疾患説明パンフレット

(表裏両面)

○ 二次調査票 (臨床データ調査)

(表裏両面)

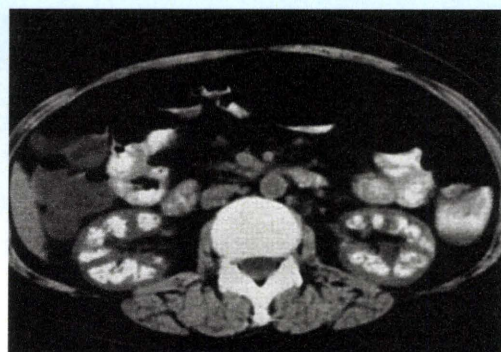
高カルシウム尿症と腎石灰化をともなう 家族性低マグネシウム血症

*Familial HypoMagneSemina with
Hypercalciuria and NephroCalcinosis*
(FHHNC)

乳児期からの
低Mg血症
高Ca尿症



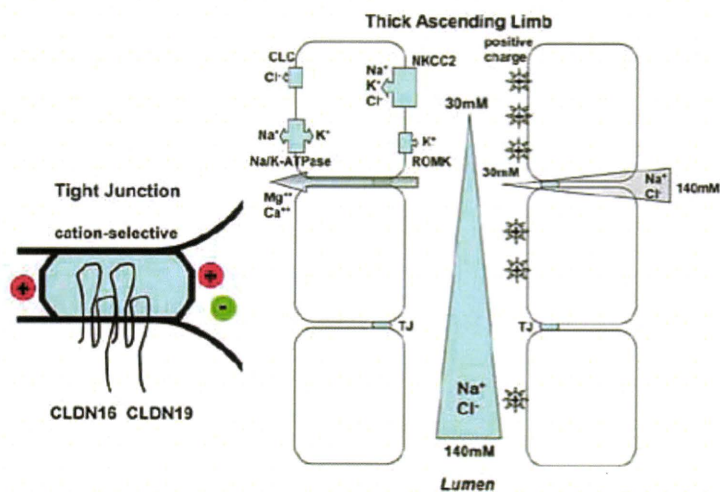
若年性の
腎石灰化
尿路結石



腎機能障害



末期腎不全



調査へのご協力をお願いいたします

<疾患概要>

【疾患名】

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症 familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC)

【患者数】

不明 日本、韓国、アラブ諸国、ヨーロッパ諸国の報告が多い

【概要】

尿細管におけるマグネシウムおよびカルシウムの再吸収障害による先天性尿細管機能異常症であり、尿路結石、腎石灰化から進行性の腎機能障害を呈し、末期腎不全に至る難病である。類縁疾患である Batter, Gittleman 症候群よりも一般に予後が悪く、10歳から26歳までに末期腎不全に至る。血中マグネシウム低値が特徴であるが、診断が遅れて、腎石灰化で気づかれることが多い。

【病因】

Henle 上行脚にける腎尿細管の tight junction 部位のチャンネル蛋白 paracellin 1 (Claudin : CLDN - 16) の異常が原因であるとされる。同様に尿細管異常と眼症状を伴う CLDN - 19 の異常症も関与しているとされる。ここ最近、CLDN - 16, CLDN - 19 の相互作用が報告された (PNAS, 2009) が、詳細なメカニズムはまだ不明である。

【主な症状】

乳児期から低マグネシウム血症、高カルシウム尿症、多尿、腎石灰化、尿路結石、血漿 PTH 高値を認める。高度な腎石灰化から腎機能低下が進行し、若年で末期腎不全となり、透析、腎移植が必要となる。

【主な合併症】

電解質異常によるけいれん、テタニー、尿路感染症および不全型尿細管性アシドーシスをしばしば合併する。

【主な治療法】

低マグネシウム血症、高カルシウム尿症の是正に対して、塩化マグネシウムとヒドロクロロチアチドが投与される。腎石灰化予防のためにクエン酸ナトリウムも投与される。末期腎不全への進行をできるだけ遅らせる対症療法が中心である。

FHHNC 調査個人票

No. _____

記載者氏名:()	貴施設名:()
記載年月日:平成 年 月 日	担当科名: 1.小児科 2.泌尿器科 3.その他()

調査対象者番号	性別	1. 男	生 年 月	昭・平	年 月
イニシャル		2. 女	発 症 年 月	昭・平	年 月頃
居 住 地	都・道・府・県				
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明	初 診 日	昭・平	年 月 日	

家 族 歴 (1)					
血 族 婚	1. 有() 2. 無 3. 不明	同 胞 数	人		
同 胞 内 発 症	1. 有() 2. 無 3. 不明	同 胞 外 親 族 発 症	1. 有() 2. 無 3. 不明		

家 族 歴 (2)					
腎 不 全	1. 有() 2. 無 3. 不明	腎 / 尿 路 結 石	1. 有() 2. 無 3. 不明		
高 Ca 尿 症	1. 有() 2. 無 3. 不明	血 尿	1. 有() 2. 無 3. 不明		

臨 床 症 状					
尿 路 感 染 症	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
多 飲 / 多 尿	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
腎 / 尿 路 結 石	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
成 長 障 害	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
高 血 圧	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
全 身 性 け い れ ん	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
テ タ ニ 一	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
眼 病 変	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
聴 覚 障 害	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
く る 病	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	
夜 尿	1. 有 2. 無 3. 不明	出 現 時 期	昭・平	年 月頃	

発 症 時 の 血 液 検 査 所 見					
Mg [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
Ca [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
IP [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
Na [mEq/l]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
K [mEq/l]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
Cl [mEq/l]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
クレアチニン [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
尿 酸 [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
血 糖 [mg/dl]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
intact-PTH [pg/ml]	1. 低値() 2. 正常 3. 高値() 4. 不明				
血 液 ガ ス 分 析	pH	()	不明		
	HCO3[mEq/l]	()	不明		
	アニオンギャップ	()	不明		

< 裏面へ続く >

発症時の尿検査所見				
Mg または FEMg	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
Ca または 尿中Ca/Cr	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
IP または %TRP	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
Na または FENa	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
K または TTKG	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
尿酸 または FEUA	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
尿中クエン酸	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
尿中アミノ酸	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
尿中β2-ミクログロブリン	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
NAG	1. 低値()	2. 正常	3. 高値()	4. 不明
尿一般	尿pH	()	尿比重	()
	尿蛋白	()	尿蛋白/クレアチニン	()
	尿潜血	()	沈渣赤血球	()
	尿中白血球	()	沈渣白血球	()
	尿糖	()	円柱	()

治療						
Mg 製剤	1. 有	2. 無	3. 不明	開始時期	昭・平	年 月頃
サイアザイド	1. 有	2. 無	3. 不明	開始時期	昭・平	年 月頃
その他の薬剤	1. 有	2. 無	3. 不明			
具体的に薬剤名を 記入してください	()			開始時期	昭・平	年 月頃
	()			開始時期	昭・平	年 月頃
	()			開始時期	昭・平	年 月頃
	()			開始時期	昭・平	年 月頃
透析	1. 有	2. 無	3. 不明	開始時期	昭・平	年 月頃
腎移植	1. 有	2. 無	3. 不明	開始時期	昭・平	年 月頃

転帰	
1. 治療中	2. 無治療観察中
3. 治療中断観察中	4. 転医
5. 治療前死亡	6. 治療中死亡
7. 治療中断死亡	8. 不明
* 死亡時の年齢: () 歳	() か月
* 死因: ()	()

遺伝子解析	1. 有	2. 無	3. 不明
-------	------	------	-------

所見:

【備考】

以上で調査は終了です。
ご協力ありがとうございました。

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症（FHHNC）の
全国実態調査 に関する研究

研究分担者 田島敏広 北海道大学大学院医学研究科小児科・講師

研究要旨

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症（FHHNC）に対する本邦初の全国実態調査を開始した。本分担研究では、一次アンケート調査を関連学会と協力しておこない、このうち日本小児内分泌学会の学会員にアンケートを送付した。これは学会の承諾を得て行われたものである。

A. 研究目的

本邦におけるはじめての高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症（FHHNC）に対する遺伝子解析を含めた全国規模の調査を行うことにある。

FHHNCは、腎尿細管（Henle上行脚）のマグネシウムおよびカルシウム再吸収障害により、腎石灰化を伴い、腎機能障害、末期腎不全に進行する難病である。本症はHenle上行脚のtight junctionにおけるCLDN16およびCLDN19蛋白の異常であることが明らかになっているが、乳児期～幼児期には気付かれず放置され、進行して腎石灰化、腎不全となり初めて診断されることが多い。本研究では、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会などの関連学会と連携、協力を得て、遺伝子診断も包括した全国規模の実態把握をおこなう。一次調査、二次調査の調査より本症の発症頻度および臨床症状および腎石灰化、腎不全への進行などの臨床経過について検討する。これらの研究により、本邦におけるFHHNC

の実態が明らかとなり、遺伝子解析と組み合わせた解析により、腎不全への進行への予後決定因子が判明する。さらに、臨床現場へのフィードバック、診療治療システムの確立により、FHHNC患者の腎不全への進行を防ぐことが可能なり、患者および家族のQOLの向上が期待される。

B. 研究方法

これまでの個別に報告されてきた本症について、全国の実態調査を行う。

具体的には、その第一段階として、全国の小児内分泌科専門医および小児腎臓病専門医、そして腎不全患者に関わっている小児泌尿器科医を対象として、一次調査表を送付した。アンケートの対象は、関連学会の協力を得て、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会学会員（計 2,756 名）に一次調査票を送付し、FHHNC の診断症例あるいは疑診症例の把握を行った。このうち、本研究では小児内分泌学会員に対し

て、アンケートの送付を担当した。

(倫理面への配慮)

本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

一次アンケート調査

一次調査は小児内分泌学会員(1,120名)によりハガキによるアンケート調査を実施した(資料)。小児内分泌学会の学会員のアンケート回収率は56%であった。アンケート結果の集計結果の統括報告書に述べたとおりである。

D. 考察

FHHNCにおける本邦ではじめての実態調査をおこなった。症例は、疑診例を加えても20数例であり、まだ非常に症例数が少なく、きわめてまれな疾患である。まだアンケート調査の回収率が低いことから、さらに把握数が増加する可能性がある。また、今回の調査では、関連学会として、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児泌尿器科学会などに所属する学会員を対象とした。さらに、成人へのキャリアオーバー例への把握には、新たな対象拡大が必要かも知れない。

FHHNC症例に対して、遺伝子解析が既になされている例は少なく、遺伝子解析対象はCLDN16のみであった。疑診例も少なくないこと、またTRPM6などマグネシウム代謝に関与する新たな遺伝子も注目されていることから、症例の遺伝子解析はきわめて重要な意義を持つ

と考えられる。

CLDN16のみならず、網羅的な病因遺伝子の探索が必要となると思われる。臨床データベースとの関連をみることにより、早期発見と早期治療に着手することが可能となるであろう。

E. 結論

高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性マグネシウム血症(FHHNC)に対する本邦初の全国実態調査を行い、全国で20数例のFHHNC症例を見いだした。早期診断、治療指針を確立するためには、FHHNCの病型、予後を的確に把握するための遺伝子診断が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(本研究課題と直接関連するものはなし)

2. 学会発表

(本研究課題と直接関連するものはなし)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし