

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究研究事業）  
総合研究報告書

尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査

研究代表者 三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 講師

研究要旨

尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患には Dent 病、Lowe 症候群、特発性 Fanconi 症候群等が含まれる。近位尿細管の再吸収機構の障害によって生じる異常であり、青年期までの末期腎不全や精神発達遅滞を含めた多彩な症候を呈する。しかしながら、これらの疾患は希少疾患であり、世界的にも疫学的な調査がされていない。本研究では小児科医と内科医を対象とした全国アンケート調査を行い、患者数の推計と診断基準の策定を行った。尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の患者数は全国で 535 名（95%信頼区間：450-620 名）であった。このうち Dent 病と Lowe 症候群が大半を占めた。二次調査による詳細な臨床像の解析から、これらの疾患の診断基準を策定した。本邦の Dent 病は欧米よりも腎機能予後が良好であることが示唆され、本邦では学校検尿システムによってより軽症な患者が診断されていることが一因と考えられた。また、Lowe 症候群の腎機能の長期予後を初めて検討し、30 代～40 代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。

A. 研究目的

低分子蛋白はヒトの腎糸球体の係蹄壁からほぼ完全に濾過され、近位尿細管でほぼ完全に再吸収されている。尿細管性蛋白尿は低分子蛋白尿と同義であり、近位尿細管の再吸収機構（エンドサイトーシス）の障害によって生じる。代表的な疾患が Dent 病であり、低分子蛋白尿のほかに高カルシウム尿症や腎石灰化をきたす。CLCN5 (Dent-1)あるいは OCRL 遺伝子 (Dent-2) の異常を原因とし、欧米では中年以降で末期腎不全に至るとされる。日本人の Dent 病 86 例の遺伝子解析と臨床像の解析では、欧米よりも軽症の患者が多いことが示唆されているが、長期経過の詳細は不明である (Sekine T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。そのほかエンドサイトーシスに関

わる遺伝子の異常として Lowe 症候群

(OCRL 遺伝子)、シスチン症 (CTNS 遺伝子)、Imerslund-Gräsbeck 症候群 (AMN, CUBN 遺伝子)、Donnai-Barrow/facio-oculo-acoustico-renal (DB/FOAR)症候群 (LRP2 遺伝子) が知られており (Nielsen R, et al. Pediatr Nephrol 2010)。青年期までの末期腎不全や精神発達遅滞を含めた多彩な症候を呈する。しかしながら、これらの疾患は希少疾患であり、世界的にも疫学的な調査がされておらず、その発症頻度や長期予後の詳細は不明である。本研究では、これらの疾患の本邦での患者数を推計し、各疾患の臨床像、長期予後を解析し、診断基準を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行った（承認番号 3916）。全国の 200 床以上の病院に勤務する小児科医、内科医、および日本小児腎臓病学会・日本小児内分泌学会・日本先天代謝異常学会の評議員（代議員）を対象にアンケート調査を実施した。評議員（代議員）リストの使用に際しては、各学会事務局の許可を得た。対象となる小児科医・内科医にアンケートを郵送し、FAX（一次調査）または郵送（二次調査）にて回答を得た。一次調査のアンケート内容は、尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患（Dent 病、Lowe 症候群、シスチン症、特発性 Fanconi 症候群、Imerslund-Gräsbeck 症候群、DB/FOAR 症候群）患者の 2013～2015 年の 3 年間における診療の有無と患者数とした。認知度の低い疾患も含まれるため、その概念、定義をアンケートに添付した（資料 1）。診療ありと回答した施設（医師）に対して、二次調査票を送付した。二次調査のアンケート内容は、患者の生年月、性別、遺伝子解析実施の有無、臨床情報等とした（資料 2～6 参照）。これらのデータから臨床像を解析した。アンケート送付・収集に関してはジェイ・クルーズ株式会社（J-CRSU）に委託した。

## C. 研究結果

### (1)患者数の推計

一次調査では、対象となった 1,814 施設中、889 施設（49.0%）から回答が得られた。計 241 名の患者が報告され、内訳は Dent 病 137 名、Lowe 症候群 78 名、特発性 Fanconi 症候群 21 名、シスチン症 4 名、DB/FOAR 症候群 1 名、Imerslund-Gräsbeck

症候群 0 名であった。患者の診療ありと回答した 116 施設を対象に二次調査を行ったところ、96 施設（82.8%）から回答が得られ、最終的に、Dent 病 110 名（102 家系）、Lowe 症候群 67 名（62 家系）、特発性 Fanconi 症候群 11 名（11 家系）、シスチン症 2 名（2 家系）が集積された。

一次調査から推計された尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の患者数は 535 名（95%信頼区間：450-620 名）であった。各疾患の患者数は、症例数が少なかったことと、回収率が低かったため推計することができなかった。

### (2)各疾患の調査結果

#### Dent 病

男性 104 名、女性 6 名が報告され、圧倒的に男性患者が多かった。33 家系（32%）に同一疾患の家族歴を認めた。診断時年齢は中央値 3 歳（四分位 3, 6 歳）であった。発見理由は 90%が学校検尿等の機会検尿で、家族精査が 7%であった。遺伝子解析を施行された家系が 38 家系（37%）あり、そのうち 26 家系（68%）が CLCN5 異常、4 家系（11%）が OCRL 異常であった。低分子蛋白尿は 100%に認め、尿  $\beta_2$  ミクログロブリン（ $\beta_2$ MG）> 5000 $\mu$ g/L を 99%の症例に認めた。高 Ca 尿症、腎石灰化はそれぞれ 49%、37%のみに認めた。その他、血尿を 5%に認め、低 P 血症は 8%、くる病は 1%、糖尿は 8%に認めた。精神発達遅滞を認めた例が 5%（記載のあった 108 名中 5 名）あり、白内障は 1%（82 名中 1 名）であった。

次に女性の Dent 病の特徴を表 1 に示す。本調査はアンケート調査であり、診断が確定しているとは限らない。症例 1 と 2

は遺伝子変異が確認されており、Dent 病と考えられた。症例 3, 4 は高度の低分子蛋白尿を認めること、高 Ca 尿症または腎石灰化を認めることから、Dent 病の可能性は十分にあるものの、遺伝子解析は施行されておらず、Dent 病の家族歴もないことから、Dent 病と確定診断することは困難で、あくまで疑い例と考えられた。

表 1 女性 Dent 病として報告された症例のまとめ

症例	尿 $\beta_2$ MG ( $\mu\text{g/L}$ )	高 Ca 尿症	腎石灰化	Dent 病の家族歴	CLCN5 異常
1	58,675	-	-	+	+
2	>10,000	-	-	-	+
3	118,030	NA	+	-	ND
4	6,819	+	-	-	ND

NA, not available; ND, not done

症例 1,2 は CLCN5 異常があり、Dent 病の確定診断例と考えられる。

次に、18 歳以上の症例について年齢による推定糸球体濾過率 (eGFR) の推移を検討した (図 1)。本検討では、年齢と eGFR に有意な相関はみられなかった。20 歳以上の 16 症例のうち、慢性腎臓病 (CKD) ステージ 3 以上 (eGFR 60 ml/min 未満) を呈したのは 3 名 (19%) のみであり、成人後も比較的良好な腎機能を保持していた。

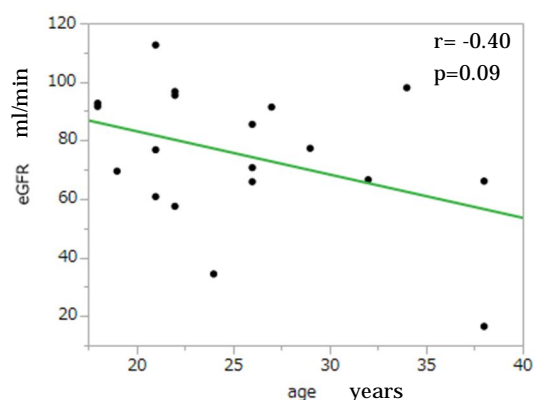


図 1 青年期から成人期の Dent 病患者における eGFR の推移

#### Lowe 症候群

67 名中全例が男性であった。家族歴を有する家系が 9 家系 (14%) あった。診断時の月齢は中央値 9 か月 (四分位 6, 17 か月) であった。発見理由は白内障 63%、精神発達遅滞 29%、筋緊張低下 26%、蛋白尿 26% 等 (複数回答可) であった。遺伝子解析は 22 家系 (36%) で施行されており、その 96% で OCRL 変異が認められた。低分子蛋白尿 (尿  $\beta_2$ MG >5000  $\mu\text{g/L}$ ) を 100% に認め、白内障と精神発達遅滞も 100% に認めた。その他、高 Ca 尿症を 77% に、腎石灰化を 46% に認めた。くる病 / 骨軟化症は 50%、代謝性アシドーシスは 60%、行動異常は 49% に認められた。

青年期から成人期の eGFR の推移を検討した。末期腎不全を呈したのは 22 歳と 30 歳の 2 例であった。Lowe 症候群患者全体では、年齢とともに eGFR は低下し、30 代 ~ 40 代で多くの症例が末期腎不全に至ることが示唆された (図 2)。

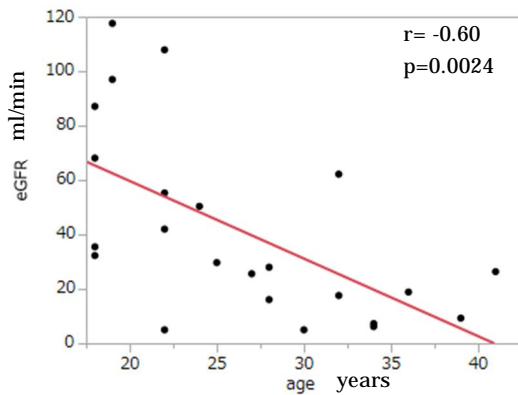


図 2 Lowe 症候群患者の eGFR の推移

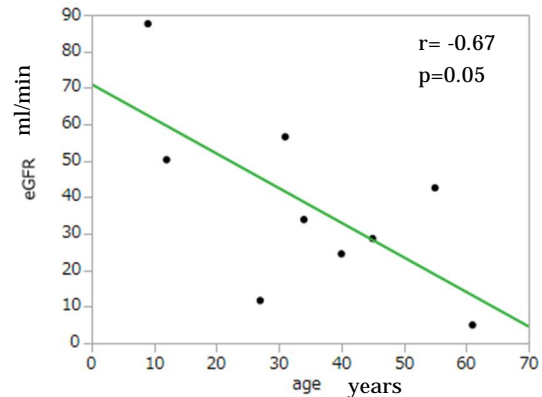


図 3 特発性 Fanconi 症候群患者の eGFR の推移

### 特発性 Fanconi 症候群

全 11 名中、男性は 5 名、女性は 6 名であった。家族歴のある家系が 5 家系 (45%) あり、いずれも常染色体優性遺伝が示唆された。発症年齢は中央値 1.6 歳 (四分位 0.7, 12 歳)、診断時年齢は中央値 2.5 歳 (四分位 1.1, 24 歳) であった。発見理由は 4 名 (36%) が学校検尿等の機会検尿、3 名 (27%) が低身長 / 体重増加不良であった。低分子蛋白尿と糖尿を 100% に認めた。その他、代謝性アシドーシスを 83% に、くる病 / 骨軟化症を 78% に、低尿酸血症を 71% に認めた。低 P 血症は 43%、腎石灰化は 40% であった。

腎機能の長期予後を調べるために、青年期から成人期の eGFR の推移を検討した (図 3)。末期腎不全を呈したのは 61 歳の 1 症例であった。症例数が少なく、統計学的に有意な相関関係はみられなかったが、10 歳以上の症例は全例が CKD ステージ 3 以上の腎機能障害を呈した。

また、最終フォローアップ時の身長 SD スコアは中央値 -2.1 (-4.4, -1.9) SD であり、ほとんどの症例で成長障害を認めた。

### D. 考察

本研究は、Dent 病や Lowe 症候群など、尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患について患者数を検討した初めての報告である。症例数が少ないことと、回収率が低かったことから、疾患ごとの患者数推計はできなかったが、本邦では約 500 名の患者が存在することが推計され、その大部分が Dent 病または Lowe 症候群と考えられた。2016 年、欧州から 118 人の Dent 病のコホートの解析が報告され、20 歳以上の患者の半数程度が CKD ステージ 3 以上を呈していた (Blanchard A, et al. Kidney Int 2016)。本報告では、20 歳以上で CKD ステージ 3 以上を呈した例は 19% のみであり、日本人 Dent 病は欧米よりも腎機能障害が軽度であることが示唆された。本コホートの 97% が無症候性に診断されていることから (90% が学校検尿等の機会検尿、7% が家族精査)、本邦では軽症例が積極的に診断され

ているために全体の腎機能予後が良い結果になっている可能性が考えられた。

欧米では、Dent 病の診断基準は 1) 低分子蛋白尿、2) 高 Ca 尿症、3) 腎石灰化、腎結石、血尿、低 P 血症、腎機能障害のうちどれか 1 つ以上 の 3 項目全てを満たすものとされているが (Hoopes, Kidney Int 2004)、本邦では低分子蛋白尿以外の症候は頻度が非常に少なく、診断基準の必須項目とするのは適当ではないと考えられた。そこで、本研究の結果から、本邦での Dent 病の診断基準を表 2 のように提唱する。

表 2 本邦における Dent 病の診断基準案

1. 低分子蛋白尿 (尿  $\beta_2$ MG >5000  $\mu$ g/L)
2. 他の Fanconi 症候群の原因が否定される (Lowe 症候群、間質性腎炎、薬剤性、重金属、アミロイドーシス、腎移植後、ミトコンドリア異常など)
3. 高 Ca 尿症または腎石灰化 / 腎結石
4. 確定診断された Dent 病の家族歴
5. CLCN5 遺伝子異常
6. OCRL 遺伝子異常

男性の場合

確定例：

1 と 2 を満たすもの

1 を満たし、5 または 6 を満たすもの

(Lowe 症候群を除外する)

疑い例：1 を満たすが、2 を完全に除外できないもの

女性の場合

確定例：

1 と 5 を満たすもの

1,2,4 を満たすもの

疑い例：1,2,3 を満たすもの

2016 年、Lowe 症候群の国際的なコホートの結果が報告され、年齢による eGFR の推移が検討された (Zaniew M, et al. Nephrol Dial Transplant 2016)。しかし、それは小児期に限られたコホートであり、成人後の腎機能の推移については検討されていない。本調査では 20 歳以上の患者が 16 名報告され、年齢とともに有意に eGFR が低下し、30 代 ~ 40 代で末期腎不全に至る症例が多いことが示唆された。Lowe 症候群の腎機能予後を示すデータとして有意義と考えられる。

Lowe 症候群の 3 主徴は白内障 (oculo)、中枢神経症状 (cerebro)、Fanconi 症候群 (renal) を呈するものとされているが、本調査では、Fanconi 症候のうちもっとも顕著なのは低分子蛋白尿 (尿  $\beta_2$ MG >5000  $\mu$ g/L) あり、その他の症候の頻度は比較的低かった。白内障と精神発達遅滞は全例に認めた。以上から、Lowe 症候群の診断基準を表 3 のように提唱する。

表 3 Lowe 症候群の診断基準案

下記のすべてを満たすもの

1. 低分子蛋白尿 (尿  $\beta_2$ MG >5000  $\mu$ g/L)
2. 白内障
3. 精神発達遅滞

#### E. 結論

尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査を施行し、患者数の推計および Dent 病と Lowe 症候群の診断基準案の策定を行った。本調査の長期予後を含めた臨床像の解析は、これらの患者の正確な診断と診療のために有益な情報となると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

1) 三浦健一郎：腎尿細管性アシドーシス。

今日の小児治療指針第 16 版 ( 総編集 水口雅、市橋光、崎山弘 )pp.627-629, 医学書院, 東京, 2015

2) 三浦健一郎: Dent 病 . 小児内科 47 増 : 568-571, 2015

3) 三浦健一郎、濱浩隆、滝澤慶一、富井祐治、藪内智朗、金子直人、中野栄治、多田憲正、神田祥一郎、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、富松宏文、服部元史: 腎移植後、上室性不整脈を新たに認めた 1 例 . 日本小児腎不全学会雑誌 36: 306-309, 2016

4) 三浦健一郎、服部元史: 蛋白尿: 病態と治療 Dent 病 . 腎と透析 81 : 116-120, 2016

5) 三浦健一郎、服部元史: 慢性疾患児の一生を診る 腎尿細管性アシドーシス.小児内科 48 : 1621-1624, 2016

## 2. 学会発表

1) Miura K, Igarashi T, Harita Y, Tsurumi H, Morisada N, Iijima K, Oka A. A nation-wide survey of primary renal tubular acidosis. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Osaka, April 16, 2015

2) Udagawa T, Miura K, Saito A, Harita Y. Defect of interdependent membrane targeting and endocytosis of cubilin and amnionless leads to Imerslund-Gräsbeck syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, San Diego, USA, November 5, 2015

3) Udagawa T, Miura K, Saito A, Harita Y. Glycosylation defects of cubilin cause Imerslund-Gräsbeck syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, USA, November 18, 2016

4) Miura K. Genetics of RTA. 17th Congress

of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, Sep 23, 2016

5) Miura K. Dent disease: Molecular pathogenesis, genetics & clinical spectrum. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, Sep 24, 2016

6) 三浦健一郎、張田豊、鶴見晴子、藤澤佑介、設楽佳彦、西村力、土田晋也、高橋尚人、岡明: Angiotensinogen 欠損による renal tubular dysgenesis におけるレニン・アンジオテンシン系動態解析 . 第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会, 神戸, 2015 年 6 月 19 日

7) 三浦健一郎、張田豊、鶴見晴子、藤澤佑介、設楽佳彦、西村力、土田晋也、高橋尚人、岡明: 新鮮凍結血漿投与により透析を回避した angiotensinogen 欠損による renal tubular dysgenesis の 1 例 . 第 37 回日本小児腎不全学会学術集会, 石川県加賀市, 2015 年 11 月 26 日

8) 三浦健一郎、張田豊、鶴見晴子、安戸裕貴、磯島豪、滝澤慶一、豊福悦史、西本創、高見澤勝、須川正啓、柳澤敦広、稲富淳、野木森宜嗣、絹巻暁子、生井良幸、岡明: 川崎病における低 Na 血症の発症機序の検討 . 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会, 名古屋, 2016 年 7 月 8 日

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
なし

**FAX: 03-5689-2930** 「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」(山川)行**FAX 回答用紙「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」**

過去3年間(2013年4月～2016年3月)における尿細管性蛋白尿を呈する疾患(Dent病、Lowe症候群、シスチン症(シスチン尿症とは異なります)、特発性Fanconi症候群、Imerslund-Gräsbeck症候群、Donnai-Barrow/facio-oculo-acoustico-renal(DB/FOAR)症候群：別紙の対象基準/除外基準をご参照ください)の診療の有無をお答えください。

あり ( の設問へ)

なし (これで終了です)

患者さんの診断名、他施設への転院紹介の有無について記載してください。

患者	家系	診断名	他施設への転院紹介
1	A	<input type="checkbox"/> Dent病 <input type="checkbox"/> Lowe症候群 <input type="checkbox"/> シスチン症(シスチン尿症ではない) <input type="checkbox"/> 特発性Fanconi症候群 <input type="checkbox"/> Imerslund-Gräsbeck症候群 <input type="checkbox"/> DB/FOAR症候群	<input type="checkbox"/> あり (施設名： ) <input type="checkbox"/> なし
2		<input type="checkbox"/> Dent病 <input type="checkbox"/> Lowe症候群 <input type="checkbox"/> シスチン症(シスチン尿症ではない) <input type="checkbox"/> 特発性Fanconi症候群 <input type="checkbox"/> Imerslund-Gräsbeck症候群 <input type="checkbox"/> DB/FOAR症候群	<input type="checkbox"/> あり (施設名： ) <input type="checkbox"/> なし
3		<input type="checkbox"/> Dent病 <input type="checkbox"/> Lowe症候群 <input type="checkbox"/> シスチン症(シスチン尿症ではない) <input type="checkbox"/> 特発性Fanconi症候群 <input type="checkbox"/> Imerslund-Gräsbeck症候群 <input type="checkbox"/> DB/FOAR症候群	<input type="checkbox"/> あり (施設名： ) <input type="checkbox"/> なし
4		<input type="checkbox"/> Dent病 <input type="checkbox"/> Lowe症候群 <input type="checkbox"/> シスチン症(シスチン尿症ではない) <input type="checkbox"/> 特発性Fanconi症候群 <input type="checkbox"/> Imerslund-Gräsbeck症候群 <input type="checkbox"/> DB/FOAR症候群	<input type="checkbox"/> あり (施設名： ) <input type="checkbox"/> なし

同一家系がわかるように A、B、C・・・を記入ください。記載欄が不足の場合には、コピーしてください。

ご所属 \_\_\_\_\_

お名前 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

FAX 番号 \_\_\_\_\_



## 本調査の対象疾患

### ●Dent 病

#### 表 わが国での Dent 病の診断基準

- 
- 1 著しい低分子蛋白尿の存在
  - 2 男性である（極めて稀に女性例が存在する）
  - 3 他の疾患による Fanconi 症候群を否定できる
  - 4 診断をより確実にする症状、検査
    - a 高カルシウム尿症、腎石灰化の存在
    - b *CLCN5*, *OCRL1* のいずれかに変異を認める
- 

1～4a を満たせば臨床的に Dent 病と考えてよい。

4-b の遺伝子診断で変異があれば確定。

### ●Lowe 症候群

典型的には以下の 3 つすべてを呈する

1. 先天性白内障
2. 中枢神経症状（精神運動発達遅滞）
3. Fanconi 症候群（尿中  $\beta_2$ MG の著明高値、代謝性アシドーシスなど）

### ●シスチン症

シスチンの蓄積により、角膜混濁、Fanconi 症候群、肝腫大、甲状腺機能低下症などを呈する常染色体劣性遺伝疾患。シスチンをライソゾームから細胞質へ輸送するのに必要な cystinosin をコードする *CTNS* 遺伝子の異常による。典型的な腎型では 10 歳以前に末期腎不全に至る。

※シスチン尿症（腎尿路結石を呈する）とは異なる疾患。

### ●特発性 Fanconi 症候群

原因不明の Fanconi 症候群。ミトコンドリア異常や薬剤性、シェーグレン症候群など二次性のものを除く。

### ●Imerslund-Gräsbeck 症候群

ビタミン B12 吸収不良による巨赤芽球性貧血および低分子蛋白尿を呈する。マルチリガンド受容体である cubilin または amnionless の変異によって生じる常染色体劣性遺伝疾患である。

### ●Donnai-Barrow/facio-oculo-acoustico-renal (DB/FOAR)症候群

脳梁欠損、大泉門開大、両眼間解離、近視、低分子蛋白尿、発達遅滞を呈する症候群。Megalin をコードする *LRP2* 遺伝子の異常による。横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、小頭症、虹彩欠損、先天性心疾患、肋骨/椎体骨異常をともなう場合もある。

### **本調査の対象外の疾患（病態）**

- ・ 上記（Dent 病、Lowe 症候群、シスチン症）以外の続発性 Fanconi 症候群
- ・ ミトコンドリア異常症
- ・ 代謝疾患によるもの（シスチン症以外）
- ・ 薬剤によるもの
- ・ 尿細管性アシドーシス
- ・ 間質性腎炎
- ・ 尿路感染症
- ・ 急性腎障害
- ・ 腎形成異常、低形成/異形成腎、逆流性腎症
- ・ 腎移植後
- ・ 他の慢性腎臓病によると考えられるもの

## 資料 2

尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(二次調査)

Dent 病/Lowe 症候群

下記の項目を分かる範囲でご記入ください。

施設名	
診療科	
先生のお名前	
メールアドレス (内容を照会させていただく場合があります)	
患者家系/番号(例:A1)	
診断名	
生年月	西暦 年 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
血族婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
同一疾患の家族歴 (「あり」の場合は家系図等を記載してください)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
遺伝子解析施行の有無 (「施行」の場合は、解析施設名および結果を記載してください)	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行

発症年齢	歳  ヶ月  日 または 不明			
臨床診断年齢	歳  ヶ月  日			
発見理由				
検査所見(最近のもの、西暦 年 月)				
血液	TP	g/dL		
	Alb	g/dL		
	AST	IU/L		
	ALT	IU/L		
	LDH	IU/L		
	CK	IU/L		
	ALP	IU/L		
	Cr	mg/dL		
	カルシウム	mg/dL		
	リン	mg/dL		
	尿酸	mg/dL		
	HCO <sub>3</sub>	mmol/L		
	<u>アシドーシスに対する</u> アルカリ療法 法の必要性	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
尿 / 尿細管機能	蛋白	mg/dL		
	潜血	— ± + 2+ 3+		
	赤血球	個/hpf		
	β2MG	μg/L		
	α1MG	mg/L		
	Ca	mg/dL		
	Cr	mg/dL		
	TRP	%		
	FEUA	%		
	糖尿	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明
	汎アミノ酸尿	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明
腎石灰化	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	
腎・尿路結石	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	
くる病 / 骨軟化症を示唆する骨所見	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	
白内障	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	

	ありの場合、手術 <input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行
緑内障	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
歯列異常	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
行動異常	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ありの場合、具体的に記載してください。
透析導入	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦( )年( )月
腎移植	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦( )年( )月

## 尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(二次調査)

## シスチン症

下記の項目を分かる範囲でご記入ください。

施設名	
診療科	
先生のお名前	
メールアドレス (内容を照会させていただく場合があります)	
患者家系/番号(例:A1)	
生年月	西暦 年 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
血族婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
同一疾患の家族歴 (「あり」の場合は家系図等を記載してください)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
遺伝子解析施行の有無 (「施行」の場合は、解析施設名および結果を記載してください)	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行

発症時(診断時)について  
 (生後 1 か月以上は「○日」の記載は不要)  
 注)

発症年齢		歳	ヶ月	日
診断年齢		歳	ヶ月	日
発見理由				
発症時身長		cm(	歳	ヶ月 日)
発症時体重		kg(	歳	ヶ月 日)
診断時身長		cm(	歳	ヶ月 日)
診断時体重		kg(	歳	ヶ月 日)
検査所見(西暦 年 月)				
血液	pH			
	HCO3	mmol/L		
	TP	g/dL		
	Alb	g/dL		
	Cr	mg/dL		
	ALP	IU/L		
	Na	mEq/L		
	K	mEq/L		
	Cl	mEq/L		
	Ca	mg/dL		
	P	mg/dL		
	UA	mg/dL		
ホルモン	TSH	μU/mL		
	fT3	ng/dL		
	fT4	pg/mL		
尿	蛋白	mg/dL		
	Cr	mg/dL		
	α1MG	mg/L		
	β2MG	μg/L		
	%TRP	%		

	FEUA				%
	糖尿	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	
	汎アミノ酸尿	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明	
アシドーシス補正後の重炭酸排泄分画 (FE HCO <sub>3</sub> ) *					%
白血球シスチン定量					nmol half-cystine/mg

\*  $FEHCO_3^- (\%) = \frac{\text{尿中 } HCO_3^- \times \text{血清 } Cr \times 100}{(\text{血清 } HCO_3^- \times \text{尿中 } Cr)}$

尿中  $HCO_3^-$  (mmol/L) =  $0.03 \times \text{尿 } PCO_2 \times 10^{\text{尿 pH} - (6.33 - 0.5\sqrt{\text{尿 Na+K}})}$

または

尿中  $HCO_3^-$  (mmol/L) =  $\text{尿 } PCO_2 - 1.2$  mmol/L



経過中について

角膜混濁(シスチン結晶)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
羞明	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
くる病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
肝腫大	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
脾腫	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
甲状腺機能低下症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ありの場合、診断時期(西暦 年 月)
二次性徴の遅れ	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
筋力低下	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
中枢神経障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
歩行障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
嚥下障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
知能障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
けいれん	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
他の合併症	<input type="checkbox"/> あり( ) <input type="checkbox"/> なし
維持透析	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、導入時期:西暦 年 月
腎移植	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期:西暦 年 月
cysteamine 内服	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 「あり」の場合、 西暦( )年( )月~西暦( )年( )月

現在について

年齢	歳	ヶ月
身長		cm
体重		kg
血算	WBC	/ $\mu$ L
	Hb	g/dL
	Plt	万/ $\mu$ L
血液ガス	pH	
	HCO <sub>3</sub>	mmol/L

生化学	Cr	mg/dL
	ALP	IU/L
	Na	mEq/L
	K	mEq/L
	Cl	mEq/L
	Ca	mg/dL
	P	mg/dL
	UA	mg/dL
ホルモン	TSH	$\mu$ U/mL
	fT3	ng/dL
	fT4	pg/mL

## 尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(二次調査)

## 特発性 Fanconi 症候群

下記の項目を分かる範囲でご記入ください。

施設名	
診療科	
先生のお名前	
メールアドレス (内容を照会させていただく場合があります)	
患者家系/番号(例:A1)	
生年月	西暦 年 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
血族婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
同一疾患の家族歴 (「あり」の場合は家系図等を記載してください)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
遺伝子解析施行の有無 (「施行」の場合は、解析施設名および結果を記載してください)	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行

発症時(診断時)について

(生後1か月以上は「○日」の記載は不要)

注)

発症年齢		歳	ヶ月	日
診断年齢		歳	ヶ月	日
発見理由				
発症時身長	cm(	歳	ヶ月	日)
発症時体重	kg(	歳	ヶ月	日)
診断時身長	cm(	歳	ヶ月	日)
診断時体重	kg(	歳	ヶ月	日)
検査所見(西暦	年	月)		
血液	pH			
	HCO <sub>3</sub>		mmol/L	
	TP		g/dL	
	Alb		g/dL	
	Cr		mg/dL	
	ALP		IU/L	
	Na		mEq/L	
	K		mEq/L	
	Cl		mEq/L	
	Ca		mg/dL	
	P		mg/dL	
	UA		mg/dL	
尿/尿細管機能	pH			
	蛋白		mg/dL	
	Na		mEq/L	
	K		mEq/L	
	Cl		mEq/L	
	%TRP		%	
	FEUA		%	
	Ca		mg/dL	
	Cr		mg/dL	
	β2MG		μg/L	
	α1MG		mg/L	
	尿糖		<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし

	汎アミノ酸尿	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 不明
U-BpCO2		mmHg		
アシドーシス補正後の重炭酸排泄分画 (FE HCO3) *		%		

\*  $FEHCO_3^- (\%) = \frac{\text{尿中 } HCO_3^- \times \text{血清 } Cr \times 100}{\text{血清 } HCO_3^- \times \text{尿中 } Cr}$

尿中  $HCO_3^-$  (mmol/L) =  $0.03 \times \text{尿 } PCO_2 \times 10^{\text{尿 pH} - (6.33 - 0.5\sqrt{\text{尿 Na+K}})}$

または

尿中  $HCO_3^-$  (mmol/L) =  $\text{尿 } PCO_2 - 1.2$  mmol/L

経過中について

		「あり」の場合、出現時期
くる病/骨軟化症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	西暦 年 月
腎石灰化/結石	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	西暦 年 月
腎嚢胞	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	西暦 年 月
腎性尿崩症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	西暦 年 月
他の合併症	<input type="checkbox"/> あり( ) <input type="checkbox"/> なし	西暦 年 月
維持透析	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、導入時期:西暦 年 月	
腎移植	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期:西暦 年 月	
Fanconi 症候群に対する治療薬剤	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 薬剤名 使用時期 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月 ( )西暦( )年( )月~( )年( )月	

現在について

年齢	歳 ヶ月	
身長	cm	
体重	kg	
血液・尿所見は透析/移植症例は記入しなくて結構です		
血液	pH	
	HCO3	mmol/L
	Cr	mg/dL
	ALP	IU/L
	Na	mEq/L
	K	mEq/L
	Cl	mEq/L
	Ca	mg/dL
	P	mg/dL
	UA	mg/dL

## 尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(二次調査)

## Imerslund-Gräsbeck 症候群

下記の項目を分かる範囲でご記入ください。

施設名	
診療科	
先生のお名前	
メールアドレス (内容を照会させていただく場合があります)	
患者家系/番号(例:A1)	
生年月	西暦 年 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
血族婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
同一疾患の家族歴 (「あり」の場合は家系図等を記載してください)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
遺伝子解析施行の有無 (「施行」の場合は、解析施設名および結果を記載してください)	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行

発症年齢		歳  ヶ月  日 または 不明
臨床診断年齢		歳  ヶ月  日
発見理由		
検査所見(発症時、西暦 年 月)		
血算	RBC	万/ $\mu$ L
	Hb	g/dL
	Ht	%
	MCV	fL
	MCH	pg
	MCHC	%
	生化学	TP
Alb		g/dL
Cr		mg/dL
ビタミン	Vit B12	pg/mL
尿	蛋白	mg/dL
	潜血	— ± + 2+ 3+
	赤血球	個/hpf
	Cr	mg/dL
	$\beta$ 2MG	$\mu$ g/L
	$\alpha$ 1MG	mg/L

検査所見(最近のもの、西暦 年 月)		
血算	RBC	万/ $\mu$ L
	Hb	g/dL
	Ht	%
	MCV	fL
	MCH	pg
	MCHC	%
	生化学	Cr
ビタミン	Vit B12	pg/mL
定期的な Vit B12 補充療法		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
尿	蛋白	mg/dL
	潜血	— ± + 2+ 3+



	赤血球	個/hpf
	Cr	mg/dL
	$\beta$ 2MG	$\mu$ g/L
	$\alpha$ 1MG	mg/L

透析導入	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦(        )年(        )月
腎移植	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦(        )年(        )月

## 資料 6

尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(二次調査)  
 Donnai-Barrow/facio-oculo-acoustico-renal (DB/FOAR)症候群  
 下記の項目を分かる範囲でご記入ください。

施設名	
診療科	
先生のお名前	
メールアドレス (内容を照会させていただく場合があります)	
患者家系/番号(例:A1)	
生年月	西暦 年 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
血族婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
同一疾患の家族歴 (「あり」の場合は家系図等を記載してください)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
遺伝子解析施行の有無 (「施行」の場合は、解析施設名および結果を記載してください)	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行

可能な範囲でお答えください。

臨床診断年齢	歳 月 日
発見/診断の契機	

血液検査所見(西暦 年 月)

TP	g/dL
Alb	g/dL
Cr	mg/dL
Ca	mg/dL
P	mg/dL
UA	mg/dL

尿検査所見(西暦 年 月)

蛋白	mg/dL
潜血	— ± + 2+ 3+
赤血球	個/hpf
Cr	mg/dL
β2MG	μg/L
α1MG	mg/L
尿糖	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
汎アミノ酸尿	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

両眼間解離	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
大泉門開大	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
脳梁欠損	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
小頭症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

特徴的顔貌 (down-slanting palpebral fissure, flat bridge of the nose, tall broad forehead)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
虹彩欠損	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
感音性難聴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
近視	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

心奇形	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ありの場合、内容を記載してください
横隔膜ヘルニア	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
omphalocele/臍帯ヘルニア	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
肋骨/椎体異常	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
他の合併症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 ありの場合、内容を記載してください

透析導入	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦(        )年(        )月
腎移植	<input type="checkbox"/> 施行 <input type="checkbox"/> 未施行 施行の場合、その時期 西暦(        )年(        )月

直近の身長・体重 西暦(        )年(        )月計測

身長	cm
体重	kg