

ギャロウェイ・モワト症候群に関する研究

研究分担者 上村 治 一宮医療療育センターセンター長
研究協力者 笠原克明 名古屋第二赤十字病院小児腎臓科副部長
研究協力者 佐藤 舞 国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科フェロー

研究要旨

【研究目的】

難病情報センターでは、ギャロウェイ・モワト症候群の2主徴を腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（難治性てんかん、精神運動発達遅滞）としている。この診断基準は暫定的なもので幅広く患者を集めることを目的としているため、腎障害と中枢神経症状を合併する他の疾患も含むものとなっている。今回、論文調査と全国診療実態調査をもとに、診断基準の整備を進める。

【研究方法】

ギャロウェイ・モワト症候群の国内外の症例報告から発現頻度の高い症状を抽出し、また全国診療実態調査を行い、診断基準を整備した。

【結果】

70 数例の症例報告があり、小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。疫学調査は377 施設に送付し、296 施設（78.5%）から調査票を回収した。ギャロウェイ・モワト症候群の診療経験のある施設は15 施設（5.1%）のみで、65 施設（22.0%）においてはギャロウェイ・モワト症候群の疾患の存在が認識されていなかった。診断に必須と回答された症状は精神運動発達遅滞 68.8%、難治性てんかん 51.0%、小頭症 45.8%、ネフローゼレベルでない蛋白尿 41.0%、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 39.6%、顔面奇形 16.7%であった。

【考察】

論文調査から小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。特に小頭症が特徴的であり、小頭症があれば精神運動発達遅滞や難治性てんかんが併存する可能性が高いことから、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を、1.小頭症、2.治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）、3.耳介など顔貌の形態異常の3症状を必須とすることとした。これにより診断の曖昧さがなくなり、臨床像や予後をより明確にし、本疾患の原因・病態について解明を進められる可能性がある。現在疾患そのものの認知度が低く、疾患概念の普及・啓発が必要である。

【結論】

ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を整備することで、予後や原因・病態をより明確にすることができ、その普及・啓発により早期診断が可能となり適切な治療介入により患者の生命予後の改善が期待できる。

A. 研究目的

ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群は、腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（難治性てんかん、精神運動発達遅滞）を2主徴とする。近年、臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており、ギャロウェイ・モワト症候群類似の疾患も報告され、鑑別が困難な例も散見される。

原因としては、腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されているが、いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない。

難病情報センターの診断基準の概略を述べると、「主症状（①中枢神経症状（難治性てんかん 精神

運動遅滞）、②腎障害（糸球体硬化症）が必須で、何らかの副症状（外表奇形、筋症状）を有するもの）であり、これは暫定的なもので幅広く患者を集めることを目的としているため、腎障害と中枢神経症状を合併する他の疾患も含むものとなっている。やや曖昧なこの基準をもとに疾患調査を行うよりも、中核をなす症状で調査を行うことで、疾患概念が明確になり遺伝子調査などにも貢献できるのではないかと考えた。今回全国の医師に当たって、診断基準が曖昧な中ではあるが本疾患の診療実態を確認し、診断に必須の症状をどのように考えるかを調査した。その上で、妥当な診断基準を整備したい。

B. 研究方法

以下の条件を満たす377施設、すなわち、①既

に「日本小児 CKD（慢性腎臓病）コホート研究（P-CKD コホート研究）」で小児慢性腎臓病患者の診療が把握されている施設。②500床以上の規模を有する施設。③大学病院。④小児専門病院のいずれかの施設に所属する医師を対象とした。

上記条件を満たす対象施設に 2017 年 12 月 12 日に調査用紙を送付し、実態および意識調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて 2018 年 4 月までにデータセンター（EPクルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター 2 部 2 課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

意識調査については、各医師が診断に必須の症状をどう考えるかについて質問した。また、ギャロウェイ・モワト症候群の論文調査を行い、発現頻度の高い症状を抽出した。これらの結果を整理し診断基準を整備した。

（倫理面への配慮）

疫学調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された（受付番号 1621）

C. 研究結果

これまで国内外に 70 数例の症例報告があり、小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。

377 施設に送付し、296 施設（78.5%）から調査用紙を回収した。ギャロウェイ・モワト症候群の診療経験のある施設は 15 施設（5.1%）のみで、65 施設（22.0%）においてはギャロウェイ・モワト症候群の疾患の存在が認識されていなかった。診断に必須と回答された症状は精神運動発達遅滞 68.8%、難治性てんかん 51.0%、小頭症 45.8%、ネフローゼレベルでない蛋白尿 41.0%、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 39.6%、顔面奇形 16.7%であった。

D. 考察

論文調査から小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。特に小頭症が特徴的であり、小頭症があれば精神運動発達遅滞や難治性てんかんが併存する可能性が高いことから、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を、1.小頭症、2.治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）、3.耳介など顔貌の形態異常の 3 症状を必須とすることとした。これにより診断の曖昧さがなくなり、臨床像や予後をより明確にし、本疾患の原因・病態について解明を進められる可能性がある。現在疾患そのものの認知度が低く、疾患概念の普及・啓発が

必要である。

E. 結論

ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を整備することで、その臨床像、予後や原因・病態をより明確にすることができ、その普及・啓発により早期診断が可能となり、適切な治療介入により患者の生命予後の改善が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Sep;11. [Epub ahead of print]
2. Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Kaneko T, Hibi Y, Yamasaki Y, Yamamoto M, Nakano M, Iwata N, Hibino S. Erratum to: Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2-h or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1141.
3. Hibino S, Takeda A, Nishino I, Iwata N, Nakano M, Tanaka K, Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Severe Glomerular Endothelial Injury Associated with a Short D4Z4 Repeat on Chromosome 4q35. *Intern Med*. 2017;56: 1849-1853.
4. Kuroyanagi Y, Gotoh Y, Kasahara K, Nagano C, Fujita N, Yamakawa S, Yamamoto M, Takeda A, Uemura O. Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy. *Clin Exp Nephrol* [Epub ahead of print] 2017 Jul 11.
5. Uemura O, Yokoyama H, Ishikura K, Gotoh Y, Sato H, Sugiyama H, Honda M, Matsuo S. Performance in adolescents of the two Japanese serum creatinine based estimated glomerular filtration rate equations, for adults and paediatric patients: A study of the Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry from 2007 to 2013. *Nephrology* 2017;22: 494-497.
6. Nakano M, Uemura O, Honda M, Ito T, Nakajima Y, Saitoh S. Development of tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening. *Pediatr Res* 2017;82:237-243.
7. Yamasaki Y, Uemura O, Nagai T, Yamakawa

S, Hibi Y, Yamamoto M, Nakano M, Kasahara K, Bo Z.

Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. *Pediatr Int* 2017;59:786-792.

8. Nagai T, Uemura O, Kaneda H, Ushijima K, Ohta K, Gotoh Y, Satomura K, Shimizu M, Fujieda M, Morooka M, Yamada T, Yamada M, Wada N, Hashimoto Y. The true distribution volume and bioavailability of mizoribine in children with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:884-888.

9. Hibino S, Nagai T, Yamakawa S, Ito H, Tanaka K, Uemura O. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:152-158.

10. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamada R, Honda M. Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol* 2018 Jan;25 [Epub ahead of print]

11. Uemura O, Iwata N, Nagai T, Yamakawa S, Hibino S, Yamamoto M, Nakano M, Tanaka K. Influence of thyroid function on glomerular filtration rate and other estimates of kidney function in two pediatric patients. *CEN Case Rep* 2017;7:169-173.

12. Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int* 2018;60:391-393.

13. 上村 治 CKD(chronic kidney disease)の概念 *小児内科* 2017;49:473-478.

14. 上村 治 胎児・新生児と腎泌尿器疾患 新生児、小児の腎機能評価 *腎臓内科・泌尿器科* 2017;5:379-387.

15. 高見 精一郎, 野口 眞弓, 東野 督子, 森田 一三, 平野 二郎, 上村 治. 日本赤十字豊田看護大学におけるアクティブラーニング支援のための機器導入と利用の状況. *日本赤十字豊田看護大学紀要* 2017;12:51-56.

16. 河口 亜津彩, 藤田 直也, 内田 博之, 真島 久和, 山口 玲子, 伊藤 創太郎, 日比野 聡, 山川 聡, 上村 治. 大量タイダール療法(large-dose cyclic TPD)による腹膜透析継続期間と腹膜機能についての臨床的検討. *日本小児腎不全学会雑誌* 2017;37:105-108.

17. 上村 治. 各種疾患の移行医療 慢性腎不全 *腎臓内科・泌尿器科* 2017;6:267-272.

18. 上村 治. 検査のコツ 血清クレアチニン値、年齢、性別でわかる腎機能(eGFR) *小児内科* 2017;49:1335-1343.

2. 学会発表
なし

H. 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
特記事項なし