

アルポート症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの普及・啓発活動に関する研究

研究分担者 中西 浩一 琉球大学・大学院医学研究科・教授

研究要旨

【研究目的】

アルポート症候群診療につき、①ガイドラインの普及・啓発、②Webの作成、③患者さん向け資料の作成、などを実施する。

【研究方法】

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り作成した診療ガイドラインに基づき、講演等を実施し、本疾患につき啓発する。また、患者さん向け資料を作成する。

【結果】

「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を Minds で公開した（平成 30 年 7 月 10 日）。「患者さん・ご家族のためのアルポート症候群 Q&A」を作成した。

【考察】

これまで継続的にアルポート症候群に取り組むことにより、充実した活動ができています。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し Minds にも掲載され、疾患啓発に資するところが大きい。

【結論】

アルポート症候群につき、診療ガイドラインが完成し、本疾患啓発に大いに貢献すると考えられる。

A. 研究目的

小児期に発症する腎領域の指定難病と小児慢性特定疾患を主たる対象として日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本小児科学会等と連携し、①全国疫学調査に基づいた診療実態把握、②エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、③診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及、を行い対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

本分担研究者は腎・泌尿器系の希少・難治性疾患の内、アルポート症候群を継続的に担当している。アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎で感音性難聴と特徴的眼病変を合併することがあり、若年末期腎不全の主因である。アルポート症候群の欧米での頻度は 5000 人に 1 人とされているが、わが国での発症頻度は明らかになっていないのが現状であった。そこで、先に本分担研究者等は、わが国におけるアルポート症候群の患者数を把握し発症頻度を推定することを目的として、既存の診断基準を改定してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。さらにそのデータの詳細な解析を行い、本疾患の現状を明らかにした。その後、指定難病認定等にも堪え得る診断基準とするため診断基準を改訂した。この診断基準は日本小児腎臓病学会の認定を受けている。

本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成について、平成 29 年 6 月 13 日に「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓して

おり、平成 30 年 7 月 10 日に Mind に掲載された。今後は、更なる普及・啓発を進める。

B. 研究方法

①これまでに既存の国際的診断基準に基づき、さらに診断精度の高い診断基準を作製しており、その診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実施した。その結果なども含め、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン作成を完了した。今年度は Minds において公開した。

②患者さん向け資料を作成した。本資料の英語版も作成した。今後、本資料を完成させ、作成中の本研究班のホームページなどで公開予定である。

③各地で講演を実施し、アルポート症候群について啓発した。

（倫理面への配慮）

疾患啓発活動や診療ガイドライン等の作成は、倫理面の問題はない。研究班全体としての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、承認されている（受付番号 1621）。

C. 研究結果

①本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成につき、平成 29 年 6 月 13 日に「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し、平成 30 年 7 月 10 日に Minds に掲載され公表された。これにより、本診療ガイドラインの更なる普及・啓発に寄与した。

②疾患啓発普及をめざし「患者さん・ご家族のためのアルポート症候群Q&A」を作成し、その英語版も作成した。日本語版を以下に示す。

患者さん・ご家族のためのアルポート症候群 Q&A

1) どのような病気ですか？

アルポート症候群（Alport 症候群）は遺伝する慢性腎炎で、しばしば末期腎不全へと進行します。慢性腎炎というのは、何の症状も無いけれど血尿や蛋白尿が持続的にみられ、少しずつ腎臓の機能が悪くなっていく状態です。末期腎不全というのは、腎臓の機能が悪くなり元に戻らない状態で、透析や腎移植が必要になります。

アルポート症候群では、難聴や眼の病気を合併することが特徴です。しかし、これらが無くてもアルポート症候群と診断される場合もあります。

南アフリカ人の Cecil Alport 医師が家族性に慢性腎炎を認めるイギリス人の大家族で、男性患者さんが女性患者さんより重症である点、および、慢性腎炎を有する患者さんではしばしば難聴を合併する点を初めて報告し、この病名がつけられました。

2) どのように見つかるのですか？

多くは健診の検尿で血尿を指摘され、発見されます。家族に同じ病気の人がいる場合は、予め検尿をすることによって発見される場合もあります。最も頻度の高い COL4A5 遺伝子の変異による X 連鎖型アルポート症候群では、男の子は生まれた時から血尿を認めることが多いので、血尿の程度が強い場合はオムツの色が赤っぽいことでみつかることもあります。

3) どのように診断されるのですか？

ほとんどの場合、腎臓の組織を直接採取して調べる腎生検という検査で確定診断することが可能です。本邦ではこの方法が通常の医療保険制度によって実施されます。場合によっては、皮膚の組織を採取して調べる皮膚生検という検査で診断できることもあります。腎生検と比較して皮膚生検は身体の負担が軽いので、腎生検ができない場合などに役立つことがあります。また、アルポート症候群は遺伝病ですので、遺伝子を調べることでより確定診断およびその遺伝形式に関して調べることができます。遺伝子変異の種類と重症度に関係があることもすでに分かっており、遺伝子診断が重症度の判定に役立つこともあります。ただし、これらの検査を行っても診断がつかないこと

もあります。今のところ皮膚生検による診断や遺伝子解析は通常の医療保険制度ではできません。

4) どのように遺伝するのですか？

一般的に遺伝の形式は 3 つあり、アルポート症候群はいずれの形式も存在します。最も頻度の高いのは COL4A5 遺伝子の変異による X 連鎖型アルポート症候群で、この場合、男性患者さんでは女性患者さんに比べて明らかに重症の症状を呈します。また、比較的まれではありますが、COL4A3 遺伝子や COL4A4 遺伝子の変異により、常染色体優性型や常染色体劣性型の遺伝もみられます。それぞれの特徴は以下の表の通りです。ただし、どの病型におきましても非典型的に重症の患者さんや軽症の患者さんがいることに注意が必要です。

遺伝形式	原因遺伝子	頻度	末期腎不全到達年齢
X 連鎖型	COL4A5	80%	男性 平均 25 歳 女性 40 歳で 12%
常染色体劣性型	COL4A3 または COL4A4	15%	平均 21 歳 (男女同じ)
常染色体優勢型	COL4A3 または COL4A4	5%	平均 60 歳前後 (男女同じ)

85～90%の患者さんは家族にも腎炎の方がいます。残りの 10～15%は家族歴がなく、遺伝子の突然変異により発症します。突然変異により発症した患者さんの場合でも、次の世代に病気が遺伝します。

5) どのような症状がでますか？

以下のような症状が見られます。

<慢性腎炎>

典型例では幼少期から血尿を認めます。ふつうは見た目では尿に血液が混じっていることは分からず、尿検査で初めて血尿を指摘されます。しかし、風邪を引いた際に肉眼的血尿と呼ばれる褐色またはコーラ色の尿が出ることがあります。年齢とともに蛋白尿がみられはじめ、非常にゆっくりした経過で末期腎不全へと進行していきます。最も頻度の高い COL4A5 遺伝子の異常に伴う X 連鎖型アルポート症候群では、男性では 40 歳までに約 90%の患者さんが末期腎不全に進行します。一方、女性では 40 歳までに約 10%の患者さんが末期腎不全へと進行します。末期腎不全へと進行した際は、透析や腎移植など、腎代替療法と呼ばれる治療が必要です。

<難聴>

生下時や幼少期に認めることはありません。しかし、最も頻度の高い COL4A5 遺伝子の異常に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群では、男性ではほとんどの場合 10 歳以降に発症し、最終的には 80% の患者さんで難聴を認めます。一方女性では 20% の患者さんに認めます。

<眼合併症>

白内障や円錐水晶体などを認めることがあります。最も頻度の高い COL4A5 遺伝子の異常に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群では、男性では約 3 分の 1 の患者さんに認めると報告されています。一方、女性においては非常にまれと考えられています。

<びまん性平滑筋腫>

非常にまれな合併症で、良性腫瘍を発症します。食道に最もよく見られ、その他、女性生殖器、気管にも見られることがあります。

6) どのように治療されるのですか？

現在まで根治的治療法はありません。治療方針としてはいかに末期腎不全への進行を抑えるかに焦点が当てられています。具体的には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬と呼ばれる薬の内服により、腎不全進行抑制効果(腎保護効果)を期待して治療を行います。治療開始は血尿に加え蛋白尿を認めはじめた時期とすることがほとんどですが、海外からは男性患者においては診断がつき次第すぐに内服開始をすすめる報告もあります。

7) どのような経過をたどるのですか？

X 連鎖型の男性患者さんでは高頻度に末期腎不全へと進行します。男性患者さんの末期腎不全到達平均年齢は 25 歳くらいと報告されており、その後、血液透析や腎移植などの腎代替療法が必要となります。また難聴により補聴器を必要とすることもあります。

8) 普段の生活に気をつけるべきことはありますか？

腎機能障害を認めない時期においては、原則的に通常の日常生活を送ることができ、生活上の制限は必要ありません。運動制限や食事制限も不要です。尿に蛋白が漏れるからといって、蛋白を制限したり過剰に摂取したりする必要はありません。

ただし、尿潜血に加え尿蛋白を認める患者さんでは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の内服加療を行うことがすすめられています。これらの薬には脱水になりやすいという副作用があり、内服中は脱水に注意が必要です。

腎機能が正常な時期でも、尿に大量に蛋白が漏れるとむくみがみられる場合があります。その場合は運動量の調節が必要です。また、経過中に高血圧がみられたら、塩分制限を考慮することもあります。

腎機能が低下しはじめると、その程度により運動制限や食事制限が必要になることもあります。過剰な制限はよくありません。特にお子さんで成長期にある時期には発育の問題がありますので、原則的に蛋白制限などの食事制限はしません。

9) 妊娠はできますか？

X 連鎖型アルポート症候群の女性患者さんにおいては、多くは妊娠可能な時期に腎不全はありませんので妊娠・出産は通常どおり可能です。ただし、X 連鎖型でも重症例や常染色体劣性型の場合、腎機能に応じた対応が必要であり、容易とは言えない場合もあります。

先述のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬には催奇形性があり、挙児を希望する場合にはこれらの薬を中止する必要があります。

【この病気に関する資料・関連リンク】

- ・小児慢性特定疾病情報センター
https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_012/Alport
- ・難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4348>
- ・Syndrome Foundation ホームページ (日本語の選択も可能)
<http://alportsyndrome.org>

③各地で講演し、アルポート症候群について啓発した。

D. 考察

継続的にアルポート症候群に取り組むことにより、充実した活動ができています。具体的には、国際的に認められた既存の診断基準を改良し、診断精度の向上と診断の簡便さを実現した診断基準が作成されている。アルポート症候群を IV 型コラーゲン異常と捉え、明らかに異質の疾患を含む古典的疾患概念からの離脱を図り、より実臨床に近い形で診断作業を進める方法の促進を目指している。

既存の診断項目をIV型コラーゲン異常に応じた項目のみとし、さらに、それぞれの項目に重み付けをすることにより、より実臨床に即した診断基準とした。実際の診断精度の向上については今後の検証が必要であるが、このような診断基準はこれまで作製されておらず、今後広く普及することが期待される。さらに、この診断基準はこれまでに改訂されており、成人期における疾患経過にも考慮し、まれな事例ではあると考えられるが血尿の消失する症例などにも対応できるようになっている。また、種々の状況、文献の検索により血尿の持続期間を明らかとし、使用の便を図られている。さらに、明らかに他疾患によると考えられる徴候の混入を防ぐために、注記を追加されている。

本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成については、平成29年6月13日に「アルポート症候群診療ガイドライン2017」を上梓し、平成30年7月10日にMindsに収録され、公開された。その普及状況を先の全国調査の結果から考察すると、更なる普及・啓発を進める必要があったが、Mindsに収録されたことにより、それらが加速的に促進されたと考える。

さらに、患者や家族向けの資料の作成、医師に向けた講演などの活動により、本疾患に付いての知識や診療の普及・啓発に資するところが大きいと考えられる。

近年、次世代シーケンサーの普及により、アルポート症候群の遺伝子解析が積極的に実施されるにつれ、かつては良性家族性血尿と呼ばれた家系の患者の相当部分がIV型コラーゲン遺伝子バリエーションヘテロ接合体によるものであることが判明し、アルポート症候群であると考えられるようになってきた。これらの家系で腎不全が発生することがあり、以前から議論のあった常染色体優性型アルポート症候群という概念が確立するにいたっている。これらの家系では、患者は成人期に腎不全にいたるため成人対応診療科における啓発が重要となる。このようにアルポート症候群においては概念が変化してきており、それを踏まえた対策が求められる。

E. 結論

アルポート症候群につき、診療ガイドラインが完成しMindsにて公開され、本疾患啓発に貢献した。

患者・家族のための試料を作成し、患者・家族への疾患啓発の促進に寄与する。

本症候群においては概念が変化しており、それを踏まえた対策が求められる。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y,

Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Sep;7(9):e883.

- 2) Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay. *Sci Rep.* 2019 Sep 3;9(1):12696.
- 3) Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Nakanishi K, Ubara Y. How to resolve confusion in the clinical setting for diagnosis of heterozygous COL4A3 or COL4A4 gene variants? Discussion and suggestions from nephrologists. *Clin Exp Nephrol* (in press)

2. 学会発表

- 1) 中西浩一〈ワークショップ〉小児腎疾患のガイドラインの現状と今後「アルポート症候群」. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会 2019.6.8 大阪
- 2) 中西浩一. 〈シンポジウム11〉アルポート症候群～新たな展開～「アルポート症候群総論」. 第62回日本腎臓学会学術総会 2019.6.22 名古屋
- 3) 中西浩一〈講演〉アルポート症候群～Fusion of Bench and Bed～. 第1256回関西医科大学小児科 水曜勉強会 2019.9.4 大阪
- 4) 中西浩一〈教育講演〉アルポート症候群を中心とした小児科領域の遺伝子診断. 第14回九州遺伝子診断研究会 2019.11.30 沖縄
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し