

ギャロウェイ・モワト症候群，小児慢性腎臓病・小児腎領域指定難病の全国調査体制の構築に関する研究  
研究分担者 上村 治 一宮医療療育センター・小児科・センター長

## 研究要旨

### 【研究目的】

ギャロウェイ・モワト症候群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。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、これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・webを作成し、疾患の普及・啓発を進める。

### 【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。これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・Webの日本語版・英語版を作成した。

### 【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。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。医療者向け診療ガイド、患者向けのパンフレット・Webを日本語版・英語版で作成したため、これらを用いて疾患の普及・啓発を進めていく。また、過去の論文で報告されているギャロウェイ・モワト症候群の原因遺伝子を整理し、遺伝子別の臨床症状、その発現割合を整理する。この検討が日本のギャロウェイ・モワト症候群患者の遺伝子検討に繋がっていくように体制を整備する。

## A. 研究目的

ギャロウェイ・モワト症候群は、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。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、これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・webを作成し、疾患の普及・啓発への準備を進める。

## 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、医療者向けガイド、患者向けのガイド・webを作成した。

（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。

論文調査と全国診療実態調査をもとに、医療者向け診療ガイド・患者向けパンフレット・Webの作成を行ったため、今後これらを用いて疾患の普及・啓発を進める。

また、過去の論文で報告されているギャロウェイ・モワト症候群の原因遺伝子を整理し、遺伝子別の臨床症状、その発現割合を整理する。この検討が日本のギャロウェイ・モワト症候群患者の遺伝子検討に繋がっていくように体制を整備する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. [Uemura O](#), Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, Mikami N, Gotoh Y, Sahashi T, Fujita N, Yamamoto M, Hibino S, Nakano M, Wakano Y, Honda M. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 17. doi: 10.1007/s00467-020-04791-1. Online ahead of print.
2. Nagai Y, Nomura K, [Uemura O](#). Primitive reflexes in very low birth weight infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *Minerva Pediatr.* 2020 Jun 16. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05784-9. Online ahead of print.
3. Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, [Uemura O](#). Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis.* 2020 Jun;22(3):e13271. doi: 10.1111/tid.13271. Online ahead of print.

### 2. 学会発表

・上村治. 極低出生体重児における慢性腎臓病発症リスクの検討 —全国疫学調査—. 第11回日本

小児CKDグループ (P-CKD study) 会議. 2020.10.

4. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

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