

ロウ症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者 三浦健一郎 東京女子医科大学・腎臓小児科・准教授
研究協力者 服部 元史 東京女子医科大学・腎臓小児科・教授
研究協力者 安藤 太郎 東京女子医科大学・腎臓小児科・後期研修医
研究協力者 平澤 恭子 東京女子医科大学・小児科・臨床教授

研究要旨

【研究目的】

ロウ症候群において、長期予後や中枢神経症状を含めた臨床像の詳細は明らかになっていない。本研究では、中枢神経症状の詳細を調査するとともに、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像の解析と遺伝子解析を行う。また、それらをもとに診療体制の整備および診療ガイドの作成を行う。

【研究方法】

全国調査で集積された70例を対象に、臨床像の解析および遺伝子解析を行った。また、中枢神経症状の詳細を検討するため、調査票を作成した。

【結果】

年齢と推定糸球体濾過率(eGFR)は強い負の相関を示した($r^2=0.73$, $p<0.0001$)。eGFRの低下速度と臨床症候(腎石灰化、くる病など)の有無や遺伝子型との間に明らかな関連性は認められなかった。中枢神経症状の調査のため、小児神経医の協力を得て調査票を作成した。

【考察】

ロウ症候群の小児の検討では遺伝子型や腎石灰化の有無などの臨床像とeGFRの低下速度に明らかな関連がないと報告されているが、本検討でも同様であった。中枢神経症状についての詳細な解析はこれまでされておらず、本研究によって詳細が明らかになれば、本症の診療に大きく貢献することが期待される。

【結論】

本研究により、ロウ症候群の成人を含むeGFRの推移が初めて示された。現在中枢神経症状の調査を進めており、これらをもとに診療体制の整備および診療ガイド作成を進める必要がある。

A. 研究目的

ロウ症候群は先天性白内障、精神発達遅滞、Fanconi症候群を特徴とするX連鎖性遺伝疾患であり、OCRL遺伝子異常を原因とする。本研究班にて診断基準を策定したが、長期予後や中枢神経症状を含めた臨床像の詳細は明らかになっていない。本研究では、中枢神経症状の詳細を調査するとともに、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像の解析と遺伝子解析を行う。またその結果をもとに、診療ガイド作成および診療体制の整備を進める。

B. 研究方法

平成27～28年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査 (H27-難治等(難)一般-037) (研究代表者：三浦健一郎)」および「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立 (H29-難治等(難)一般-039) (研究代表者：石倉健司)」の全国調査で集積された70例における臨床像と遺伝子変異を解析する。また、中枢神経症状と治療について追加調査を行う。

(倫理面への配慮)

全国調査は東京女子医科大学の倫理委員会の承

認を得て行い(承認番号5059)、遺伝子解析は同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号380B)。また、中枢神経症状の追加調査についても同大学において倫理審査中である。

C. 研究結果

集積された70例は全例男性で、本研究班で策定したロウ症候群の診断基準を満たしていた(DefiniteまたはProbable)。遺伝子解析され変異の判明した42例のうち、ミスセンス変異14例、フレームシフト変異8例、広範囲欠失8例、ナンセンス変異7例、In-frameの欠失または挿入変異3例、スプライス部位変異2例であった。最終観察時年齢は中央値16.0(四分位範囲8.0-26.0)歳で、推定糸球体濾過率(eGFR)と強い負の相関を示し($r^2=0.73$, $p<0.0001$)、20～40代で末期腎不全に至ることが示唆された。腎石灰化/尿路結石の有無、くる病/骨軟化症の有無、遺伝子型によるeGFRの低下速度に明らかな差はみられなかった。

また、中枢神経症状の調査のため、調査票項目を作成した。小児神経医の協力のもと、出生歴、発達歴、ADL(Barthel index)、行動異常(自傷行為、

攻撃的行為、常同運動)の有無と年齢、行動異常に対する治療内容と効果、痙攣の有無と治療内容・効果、社会生活(居住、学校、就労)から成る調査票を作成した。

D. 考察

ロウ症候群において、成人を含むeGFRの推移について初めて解析した。小児領域では遺伝子型や腎石灰化の有無などの臨床像とeGFRの低下速度には明らかな関連がないと報告されているが、本検討でも同様であった。中枢神経症状についての詳細な解析はこれまでされておらず、本研究によって詳細が明らかになれば、本症の診療に大きく貢献することが期待される。これらの結果をもとに、診療体制の整備および診療ガイドの作成を進める必要がある。

E. 結論

本研究により、ロウ症候群の成人を含むeGFRの推移が初めて示された。現在中枢神経症状の調査を進めており、これらをもとに診療体制の整備および診療ガイド作成を進める。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ban H, Miura K, Kaneko N, Shirai Y, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Shimizu S, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2021
doi.org/10.1007/s00467-021-04951-x
2. Iida T, Miura K, Ban H, Ando T, Shirai Y, Ishiwa S, Shiratori A, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Takaiwa M, Suyama K, Hisano M, Hattori M. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clin Exp Nephrol* 2021.
doi: 10.1007/s10157-021-02020-z
3. Takagi Y, Miura K, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Takei M, Yajima C, Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Takizawa T, Hisano M, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Hattori M. Any modality of renal replacement therapy can be a treatment option for Joubert syndrome. *Sci Rep* 2021;11:462.
4. Ubara Y, Kawaguchi T, Nagasawa T, Miura K,

Katsuno T, Morikawa T, Ishikawa E, Ogura M, Matsumura H, Kurayama R, Matsumoto S, Marui Y, Hara S, Maruyama S, Narita I, Okada H, Tsuruya K, Committee of Practical Guide for Kidney Biopsy 2020. *Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan. Clin Exp Nephrol* 2021;25:325-364.

5. Kikkawa Y, Hashimoto T, Takizawa K, Urae S, Masuda H, Matsunuma M, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Liapis H, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Miner JH, Harita Y. Laminin $\beta 2$ variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation. *JCI Insight* 2021;6:e145908.
6. Iida T, Miura K, Hattori M. Pathological findings of initial-phase postrenal acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:974-975.
7. Shirai Y, Miura K, Yabuuchi T, Nagasawa T, Ishizuka K, Takahashi K, Taneda S, Honda K, Yamaguchi Y, Suzuki H, Suzuki Y, Hattori M. Rapid progression to end-stage renal disease in a child with IgA-dominant infection-related glomerulonephritis associated with parvovirus B19. *CEN Case Rep* 2020;9:423-430.
8. Takizawa K, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Kanda S, Harita Y, Akioka Y, Horita S, Taneda S, Honda K, Hattori M. Renal hypoplasia can be the cause of membranous nephropathy-like lesions. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:813-820.
9. Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with Nail-Patella syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:1414-1421.
10. Yamamura T, Horinouchi T, Adachi T, Terakawa M, Takaoka Y, Omachi K, Takasato M, Takaishi K, Shoji T, Onishi Y, Kanazawa Y, Koizumi M, Tomono Y, Sugano A, Shono A, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kamura M, Harita Y, Miura K, Kanda S, Morisada N, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Matsuo M, Kai H, Iijima K, Nozu K. Development of an Exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5. *Nat Commun* 2020;11:2777.
11. Nakano E, Yoshida A, Miyama Y, Yabuuchi T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Oka A, Harita Y.

- Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome. *J Hum Genet.* 2020;65:831-839.
12. Kawaguchi T, Nagasawa T, Tsuruya K, Miura K, Katsuno T, Morikawa T, Ishikawa E, Ogura M, Matsumura H, Kurayama R, Matsumoto S, Marui Y, Hara S, Maruyama S, Narita I, Okada H, Ubara Y on behalf of Committee of Practical Guide for Kidney Biopsy 2019. A nationwide survey on clinical practice patterns and bleeding complications of percutaneous native kidney biopsy in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:389-401.
 13. Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13690.
 14. Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A. Nonosmotic secretion of arginine vasopressin and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2020;62:363-370.
 15. Sato Y, Ochiai R, Ishizaki Y, Nishida T, Miura K, Taki A, Tani Y, Naito M, Takahashi Y, Yaguchi-Saito A, Hattori M, Nakayama T. Validation of the Japanese Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ). *Pediatr Int* 2020;62:221-228.
 16. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the *Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1* gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:139-147.
 17. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13656.
 18. 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; Pediatric Kidney Transplantation Society for Research. Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13271.
 19. Morisada N, Hamada R, Miura K, Ye MJ, Nozu K, Hattori M, Iijima K. Bardet-Biedl syndrome in two unrelated patients with identical compound heterozygous SCLT1 mutations. *CEN Case Rep* 2020;9:260-265
 20. Miura K, Shirai Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Horita S, Furusawa M, Unagami K, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Koike J, Honda K, Yamaguchi Y, Hattori M. Chronic active antibody-mediated rejection with linear IgG deposition on glomerular capillaries in a kidney transplant recipient. *Nephron* 2020 Nov 25:1-5. doi: 10.1159/000511322. Online ahead of print.
 21. Horiuchi K, Kogiso T, Sagawa T, Ito T, Taniyai M, Miura K, Hattori M, Morisada N, Hashimoto E, Tokushige K: Bardet-Biedl Syndrome Caused by Skipping of SCLT1 Complicated by Microvesicular Steatohepatitis. *Intern Med* 2020;59:2719-2724.
 22. Miura K, Hattori M. A case to use 'salt-losing tubulopathy' instead of Bartter/Gitelman syndrome'. *Pediatr Int* 2020;62:427.
 23. 三浦健一郎、服部元史. 症候・疾患からみる小児の検査—脱水. *小児科診療* 83 増: 13-17, 2020
 24. 三浦健一郎、服部元史. 小児腎臓病患者の運動・スポーツ. *腎と透析* 2020; 88: 485-488.
 25. 三浦健一郎、服部元史. 新生児・乳児の透析. *腎と透析* 2020;88:659-665.
 26. 三浦健一郎. 脱水に対する輸液療法. *日本小児体液研究会誌* 2020;12:17-22.
 27. 三浦健一郎、服部元史. 実践的輸液ガイド—小児の輸液法と注意点. *Medical Practice* 2020;37 臨時増刊号 328-332.
 28. 三浦健一郎、服部元史. 小児の透析・血漿交換. *小児科* 2020;61:1057-1068.
 29. 三浦健一郎、白鳥孝俊、石塚喜世伸、服部元史. 小児腎移植患者における怠薬と拒絶. *日本臨床腎移植学会雑誌* 2020;8:52-56.
 30. 石和翔、三浦健一郎、服部元史. 小児領域にお

ける透析・腹膜灌流—腹膜透析関連感染症を中心に—。小児外科 2020;52:1001-1005.

31. 三浦健一郎、金子直人、服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症. 日本アフェレンス学会誌 2020;39:132-138.
 32. 三浦健一郎、服部元史. 急激に進行するネフローゼ症候群に対するアルブミン治療は行うべきか. 腎と透析 2020;89:632-634.
 33. 三浦健一郎、服部元史. 原疾患の再発—FSGS. 腎と透析 2020;89:992-996.
 34. 三浦健一郎、服部元史. 小児 CKD と運動療法. CKD・AKI 診療 ガイドラインの内側と外側 (編集 成田一衛) pp. 87-90, 日本医事新報社, 東京, 2020
 35. 三浦健一郎. Dent 病. 今日の小児治療指針 第 17 版. (総編集 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一) pp. 623, 医学書院, 東京, 2020
2. 学会発表
1. Miura K, Yabuuchi T, Ishiwa S, Harita Y, Ishizuka K, Kanda S, Sato A, Isojima T, Hamada R, Ishikura K, Igarashi T, Hattori M.

Long-term renal prognosis of Lowe syndrome. 18th Asian Pacific Congress of Nephrology, Hong Kong (Virtual Congress), October 2-4, 2020

2. 藪内智朗、三浦健一郎、張田豊、石塚喜世伸、神田祥一郎、佐藤敦志、磯島豪、濱田陸、石倉健司、五十嵐隆、服部元史. Lowe 症候群の長期的な腎予後に関する検討. 第 55 回日本小児腎臓病学会, 2021 年 1 月 9 日~10 日, Web 配信

(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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし