

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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・助教  
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】

Lowe症候群の発達、中枢神経症状、ADL、社会的アウトカムについて調査し、遺伝子変異との関連性についても検討する。

【研究方法】

これまでの本研究班で調査対象となった患者および新規患者を対象として、発達、中枢神経症状、ADL、社会的アウトカムに関するアンケート調査を行った。

【結果】

19家系21人の患者について回答を得た。調査時年齢は中央値17.4歳（四分位範囲9.3, 27.9歳）であった。てんかんは5人（24%）、行動異常は14人（67%）にみられた。ミスセンスまたはinframe変異の症例は切断型変異または広範囲欠失の症例より独歩の獲得が早い傾向があった。成人患者はADLがより低い傾向にあった。

【考察】

Lowe症候群の発達、精神神経症状、ADL、社会的アウトカムの概要を明らかにし、遺伝子変異の種類と発達が関連する可能性が示唆された。今後より多くの症例数での検討が必要である。本研究の結果をもとに、診療ガイド作成や社会支援体制の整備を進める必要がある。

【結論】

Lowe症候群の発達、精神神経症状、ADL、社会的アウトカムの概要を明らかにした。

A. 研究目的

Lowe症候群は中枢神経症状、眼症状、腎症状を3主徴とする遺伝性疾患である。中枢神経症状として精神発達遅滞、行動異常を呈し、ADLが障害される。行動異常では自傷行為、攻撃的行為、常同行為が多いとされているが、詳細な検討はされていない。そこで本研究ではLowe症候群の発達、中枢神経症状、ADL、社会的アウトカムについて調査し、遺伝子変異との関連性についても検討する。

B. 研究方法

これまでの本研究班で調査対象となったコホートおよび東京女子医科大学腎臓小児科に遺伝子解析の依頼のあった症例を対象として、中枢神経症状、ADL、社会的アウトカムに関するアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た（承認番号2021-0017）。情報公開用文書を用いてオプトアウトの機会を確保した。

C. 研究結果

19家系21人の患者について回答を得た。調査時年齢は中央値17.4歳（四分位範囲9.3, 27.9歳）であった。

(1) 発達

発達のマイルストーンの達成時期を表1に示す。中央値は定額7ヶ月、座位19ヶ月であった。独歩は14人中8人（57%）が6歳未満で達成したが、2人（14%）は10歳以降になっても達成していなかった。一語文、二語文は6歳までにそれぞれ67%、44%が達成した。

表1 発達のマイルストーンの達成時期

項目	n	達成した月齢または年齢（中央値、四分位範囲）
定額	15	7 (5.5, 11.0)ヶ月
座位	14	19 (11.8, 21.8)ヶ月
独歩	14	3歳未満：6人（43%） 3-6歳未満：2人（14%） 6歳以降*：4人（28%）
一語文	9	3歳未満：5人（56%） 3-6歳未満：1人（11%） 6歳以降*：3人（33%）
二語文	11	3歳未満：2人（18%） 3-6歳未満：3人（27%） 6歳以降*：6人（55%）

\*達成できていない患者を含む

(2) 精神神経症状

精神神経症状と内服状況を表3に示す。熱性痙攣としてんかんはそれぞれ5人（24%）にみられ、3人

(14%)が抗痙攣薬を内服していた。バルプロ酸、ラコサミド、ラモトリギンなどが処方され、有効ないしやや有効であった。行動異常は14人(67%)にみられ、4人(19%)が内服治療を行っていた。主としてアリピプラゾールが処方され、有効ないしやや有効であった。

表2 精神神経症状

症状/治療状況	割合
熱性痙攣	5/21 (24%)
てんかん	5/21 (24%)
抗痙攣薬内服	3/21 (14%)
行動異常	14/21 (67%)
自傷行為	8/21 (38%)
攻撃的行為	8/21 (38%)
常同行動	4/21 (19%)
行動異常に対する内服	4/21 (19%)

### (3) 遺伝子変異と中枢神経症状の関連性

19家系中13家系(68%)でOCRL遺伝子解析が行われ、全例に病的バリエーションを認めた。うち切断型変異が6家系、ミスセンスまたはinframe変異が5家系、広範囲欠失が1家系、深部イントロン変異が1家系であった。

ミスセンスまたはinframe変異では切断型変異または広範囲欠失より独歩の獲得が早い傾向がみられた。変異の種類とADLや精神神経症状については明らかな関連性はみられなかった。

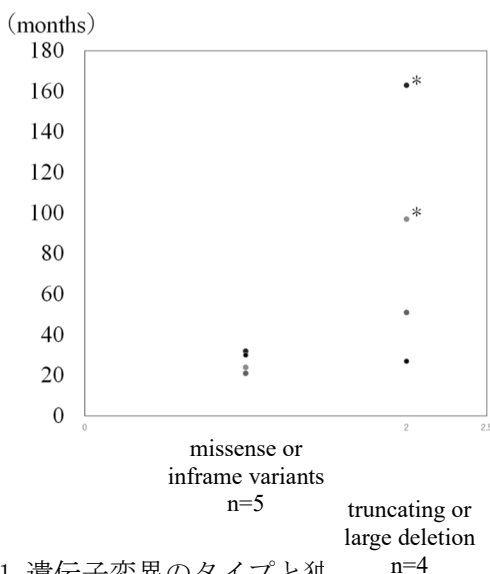


図1 遺伝子変異のタイプと独歩の関係  
\*は未獲得例を示す。

### (4) ADL

ADL指標を表3に示す。Barthel indexは10歳以上、20歳以上の患者でいずれも中央値37.5点で、日常的な動作に一部または全部の介助を要している状況がみられた。modified Rankin Scale(食事・栄養)では成人患者の方が何らかの介助を要する割合が高かった。呼吸状態はほとんど問題なかった。矯正視力は69%が0.3未満で、成人患者で割合が高い傾向にあった。

表3 ADL指標

ADL指標	n	スコア、割合
Barthel index (10歳以上)	13	37.5 (16.3, 92.5)
Barthel index (20歳以上)	8	37.5 (13.8, 66.3)
mRS (食事・栄養) 3以上(20歳未満)	13	4人 (31%)
mRS (食事・栄養) 3以上(20歳以上)	6	4人 (67%)
mRS (呼吸)	19	0 (0, 0)
矯正視力0.3未満 (20歳未満)	9	5人 (56%)
矯正視力0.3未満 (20歳以上)	6	5人 (83%)

mRS: modified Rankin Scale

### (5) 社会的アウトカム

全例が親または祖父母と同居していた。情報の得られた11人のうち、10人が支援学校または支援学級、1人が盲学校に通学していた。成人年齢で情報の得られた8人のうち、5人(62%)は就労や通所はしておらず、3人(38%)が障がい者就労継続支援事業所に通所していた。

### D. 考察

Lowe症候群では神経発達障害を呈するほか、自傷行為、攻撃的行為などのため家族も含めてQOLが低下することが多いが、これらについての疫学情報はほとんどなかった。また、成人後も含めたADLや社会的アウトカムの状況についても調査されてこなかった。

本研究では、症例数は少ないものの、Lowe症候群の発達、精神神経症状、ADL、社会的アウトカムの概要を明らかにした。また、一部の症例でてんかんや行動異常に対する内服治療が行われ、一定の効果があることが示唆された。遺伝子変異の種類と発達が関連する可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後の検討を要する。Barthel index、modified Rankin Scale、視力の各指標の評価では、成人患者の方がADLが低下する傾向にあることが示唆された。

これらの結果は、Lowe症候群の診療、患者への情報提供に役立つ資料であり、今後の診療ガイド作成や社会支援体制の整備につなげていく必要がある。

### E. 結論

Lowe症候群の発達、精神神経症状、ADL、社会的アウトカムの概要を明らかにした。この結果をもとに、診療ガイドの作成を含めた診療体制および社会支援体制の整備を進める必要がある。

### G. 研究発表

- 論文発表
- Ban H, Miura K, Hattori M. Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. Ther Apher Dial

- 2022 Mar 5. doi: 10.1111/1744-9987.13822. Online ahead of print.
2. Motoyoshi Y, Yabuuchi T, Miura K, Hattori M, Kiyohara K. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test. *CEN Case Rep* 2022 Jan 31. doi: 10.1007/s13730-022-00685-3. Online ahead of print.
  3. Hata K, Ishida H, Ishizuka K, Unagami K, Kanzawa T, Omoto K, Shimizu T, Miura K, Hattori M, Tanabe K. Safe Renal Transplantation to the Extraperitoneal Cavity in Children Weighing Less Than 15 kg. *Transplant Proc* 2022;54:248-253.
  4. Shirai Y, Miura K, Nakamura-Utsunomiya A, Ishizuka K, Hattori M, Hattori M. Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hypernatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. *CEN Case Rep* 2022;11:110-115.
  5. Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, Hattori M. Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. *BMC Urol* 2022;22:5.
  6. Shirai Y, Miura K, Kaneko N, Ishizuka K, Endo A, Hashimoto T, Kanda S, Harita Y, Hattori M. A novel de novo truncating TRIM8 variant associated with childhood-onset focal segmental glomerulosclerosis without epileptic encephalopathy: a case report. *BMC Nephrol* 2021;22:417.
  7. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, Maruyama S, Sato H, Nakaya I, Sugiyama H, Fujimoto S, Miura K, Matsumura C, Gotoh Y, Suzuki H, Kuroki A, Yoshino A, Nakatani S, Hiromura K, Yamamoto R, Yokoyama H, Narita I, Isaka Y. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One*. 2021;16:e0257397.
  8. Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N, Ishizuka K, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, Hattori M. Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2021 July 26:e14103.
  9. Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, Kaneko N, Harita Y, Yabuuchi T, Hisano M, Fujinaga S, Omori T, Yamaguchi Y, Hattori M. Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Sci Rep* 2021;11:12008. doi.org/10.1038/s41598-021-91520-9
  10. Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Nakayama H, Seino H, Ando T, Shiratori A, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishiwa S, Ishizuka K, Hara M, Hattori M. Morphologic analysis of urinary podocytes in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney360* 2021;2:477-486. doi.org/10.34067/KID.0005612020
  11. Yabuuchi T, Miura K, Shimizu S, Kaneko N, Ishizuka K, Kanda S, Chikamoto H, Akioka Y, Fujieda M, Hattori M. Cancer after pediatric kidney transplantation: a long-term single-center experience in Japan. *Transplant Direct* 2021;7:e687.
  12. 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;36:2433-2442. doi.org/10.1007/s00467-021-04951-x
  13. 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;25:531-536. doi: 10.1007/s10157-021-02020-z
  14. 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.

doi.org/10.1038/s41598-020-80712-4

15. 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.

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 安藤太郎、三浦健一郎、石塚喜世伸、藪内智朗、石和翔、張田豊、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 症候群の腎機能と臨床遺伝学的所見との関連性の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会, 高知, 2021 年 7 月 9 日

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  
なし