

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

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・医員  
笠原克明 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院・小児腎臓科 副部長

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、これをもち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。さらには総説を作成し、診断基準も含めて疾患概念の明確化を図る。

【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。これをもち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。論文調査をもとに、単一疾患と考えてよいか等を検討し、総説作成の準備を行った。

【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。その上で、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が、これが妥当であるか否かを過去の遺伝子異常の報告のある論文について再度検討したところ、多く報告のある *WDR73* 変異と KEOPS complex の臨床像に異なる点が多く存在することが判明した。

【考察】

診断基準（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）としたが、*WDR73* 変異と KEOPS complex を含めた過去の報告症例もほぼ診断可能であると考えられた。これにより診断の曖昧さがなくなったが、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性があり、その追及が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。

【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。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したところ、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性があり、整理を継続して総説にまとめていく予定である。

## 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。さらには総説を作成し、診断基準も含めて疾患概念の明確化を図る。

## 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。そして論文調査をもとに、単一疾患と考えてよいか等を検討し、総説作成の準備を行った。

（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。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。

その上で、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が、これが妥当であるか否かを過去の遺伝子異常の報告のある論文について再度検討したところ、多く報告のある*WDR73*変異とKEOPS complexの臨床像に異なる点が多く存在することが判明した。*WDR73*変異では周産期の異常は報告されていないが、KEOPS complexでは多くの症例で子宮内発育遅延（IUGR）を認めている。また、*WDR73*変異ではネフローゼの発症は平均5歳であり末期腎不全への進行は緩やかなのに対して、KEOPS complex変異では出生後早期にネフローゼ症候群を発症し、早期に末期腎不全に至る。*WDR73*変異では出生後に進行する小頭症がみられるのに対して、KEOPS complex変異では出生時から小頭症がみられ、*WDR73*変異では小脳低形成が多いのに対し、KEOPS complex変異では脳回形成異常を多く認めている。また、*WDR73*変異では耳介の異常は報告されていないが、KEOPS complex変異では耳介の形成が多く見られている。

## 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。

また、この3症状からなる診断基準により、*WDR73* 変異とKEOPS complexを含めた過去の報告症例もほぼ診断可能であると考えられた。これにより診断の曖昧さがなくなったが、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性があり、その追及が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。

## 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、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。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したところ、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性があり、整理を継続して総説にまとめていく予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・ 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.* 2021; 36: 953-960. doi: 10.1007/s00467-020-04791-1.

・ Uemura O, Nagai Y, Mizutani Y, Kaneko T, Sahashi T, Fukumoto A, Ueda N, Kotsuka M, Itoh A, Hatanaka M, Yasuda K. Perinatal factors contributing to intellectual impairment in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021 Dec 3. doi: 10.23736/S2724-5276.21.06663-5. Online ahead of print.

・ Nishimura T, Uemura O, Hibino S, Tanaka K, Kitagata R, Yuzawa S, Kasagi T, Fujita N. Serum albumin level is associated with mycophenolic acid concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2021 Nov 15. doi: 10.1007/s00431-021-04294-7. Online ahead of print.

・ Uemura O, Ishikura K, Kamei K, Hamada R, Yamamoto M, Gotoh Y, Fujita N, Sakai T, Sano T, Fushimi M, Iijima K. Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Sep 25. doi: 10.1007/s10157-021-02133-5. Online ahead of print.

・ Okuda Y, Hamada R, Uemura O, Sakai T, Sawai T, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda

M. Mean of creatinine clearance and urea clearance examined over 1 h estimates glomerular filtration rate accurately and precisely in children. *Nephrology (Carlton).* 2021 Oct;26(10):763-771. doi: 10.1111/nep.13911. Epub 2021 Jun 16.

・ Nagai Y, Mizutani Y, Nomura K, Uemura O, Saitoh S, Iwata O. Diagnostic rate of autism spectrum disorder in a high-survival cohort of children born very preterm: A cross-sectional study. *Int J Dev Neurosci.* 2021 Dec 30. doi: 10.1002/jdn.10168. Online ahead of print

・ Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Ito S, Orihashi Y, Ishikura K. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s10157-022-02198-w.

・ Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep.* 2021 Dec 2;11(1):23305. doi: 10.1038/s41598-021-02644-x.

・ Murakoshi M, Kamei K, Ogura M, Sato M, Nada T, Suzuki R, Kamae C, Nishi K, Kanamori T, Nagano C, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K. Unilateral nephrectomy for young infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type *Clin Exp Nephrol.* 2022 Feb;26(2):162-169. doi: 10.1007/s10157-021-02141-5.

・ Suzuki R, Sato M, Ogura M, Murofushi Y, Abe Y, Kamei K. Unilateral motor weakness with kidney failure: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec;36(12):4131-4134. doi: 10.1007/s00467-021-05187-5.

・ Suzuki R, Sato M, Ogura M, Murofushi Y, Abe Y, Kamei K. Unilateral motor weakness with kidney failure: Questions. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec;36(12):4129-4130. doi: 10.1007/s00467-021-05169-7.

・ Nada T, Sato M, Yoshikawa T, Ogura M, Kamei K. Cholelithiasis in infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3795-3798. doi: 10.1007/s00467-021-05225-2.

・ Nishi K, Kamei K, Ogura M, Sato M, Ishiwa S, Shioda Y, Kiyotani C, Matsumoto K, Nozu K, Ishikura K, Ito S. Correction to: Risk factors for post-nephrectomy hypotension in pediatric patients *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3805-3806. doi: 10.1007/s00467-021-05198-2.

・ Nishi K, Kamei K, Ogura M, Sato M, Ishiwa S, Shioda Y, Kiyotani C, Matsumoto K, Nozu K, Ishikura K, Ito S. Risk factors for post-nephrectomy hypotension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3699-3709. doi: 10.1007/s00467-021-05115-7.

・ Suzuki R, Sato M, Murakoshi M, Kamae C, Kanamori T, Nishi K, Ogura M, Kamei K. Eosinophilic peritonitis in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jun;36(6):1571-1577. doi: 10.1007/s00467-020-04832-9.

・ Okutsu M, Kamei K, Sato M, Kanamori T, Nishi K, Ishiwa S, Ogura M, Sako M, Ito S, Ishikura K. Prophylactic rituximab administration in children with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021 Mar;36(3):611-619. doi: 10.1007/s00467-020-04771-5

・ Kasahara K, Gotoh Y, Majima H, Takeda A, Mizuno M. Eculizumab for pediatric dense deposit disease: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud.* 2020 Dec10;8:96-102. doi:10.5414/CNCS110309.

・ Majima H, Kasahara K, Gotoh Y. Rituximab-induced serum sickness with idiopathic nephrotic syndrome in a child. *PediatrInt.* 2022 Jan;64(1):e14738. doi:10.1111/ped.14738.

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  
なし