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

# アルポート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，地域連携，普及・啓発

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・ご家族向け、医療従事者向け資料の作成・改訂、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、資料を作成・改訂する。
【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・改定した。「アルポート症候群 非典型症例集（課題）」の作成に着手し、プロトタイプを完成した。
【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る。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し Minds にも収載され、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病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変してより精度の高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に収載された。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成しており、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・改訂した。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医療従事者向け資料として、「アルポート症候群 非典型症例集（課題）」の作成に着手する。

④各地で講演を実施し、アルポート症候群について啓発する。

（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。

## 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 に収載され公表された。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・改訂し、その英語版も作成した。日本語版（令和3年2月改訂）を以下に示す。

③医療従事者向け資料として、「アルポート症候群非典型症例集（課題)」の作成に着手し、プロトタイプを完成した。

④各地で講演し、アルポート症候群について啓発する予定であったが、新型コロナ感染症のため、個別の相談ベースの啓発となった。

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る。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成されておらず、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に収載され、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に収載されたことにより、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。本年度は患者や家族向けの資料を改定し、さらに患者や家族に寄り添う資料とした。

近年、次世代シークエ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アント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。

医療従事者向け資料として、「アルポート症候群 非典型症例集（課題）」の作成により、診断の難しい症例などの啓発が可能となると考えられる。

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。

G．研究発表

1. 論文発表


1. Rossanti R, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Okada E, Ishimori S, Nagase H, Matsui S, Tamagaki K, Ubara Y, Nagahama M, Shima Y, Nakanishi K, Ninchoji T, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Evaluation of suspected autosomal Alport Syndrome synonymous variants. Kidney360 2022, 3 (3) 497-505.
2. Aoto Y, Horinouchi T, Yamamura T, Kondo A, Nagai S, Ishiko S, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Awano H, Nagase H, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Last Nucleotide Substitutions of COL4A5 Exons Cause Aberrant Splicing. Kidney Int Rep. 2021 Oct 21;7(1):108-116.
3. 中西浩一. Alport 症候群患者の腎不全進行拍子に有効な治療法はありますか？AKI～CKD～腎臓病まで　腎臓病診療 Q&A. 臼井丈一, 斎藤知栄（編）, pp230-231, 東京医学社, 東京, 2021.
4. 中西浩一. Alport 症候群. 小児内科 増刊号 2021,小児疾患診療のための病態生理２ 改訂第６版, 53：555-560. 2021.12.24


2. 学会発表


1. Nakanishi D, Shimabukuro W, Hamada K, Nakada S, Uehara M, Fukuyama S, Kise T, Nozu K, Iijima K, Kinjo N, Nakanishi K. A Case of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Acute Kidney Injury on Lisinopril medication. The 18th Japan-Korea-China pediatric Nephrology Seminar 2021 (Web). 2021/4/25 Fukuoka (Japan)
2. Hamada R, Hamasaki Y, Uemura O, Hattori M, Nakanishi K, Maruyama S, Ito S, Morisada

N, Nozu K, Harita Y, Harada R, Kaneko T, Honda M, Ishikura K. A nationwide survey of the timing and occasion of diagnosis of rare and intractable pediatric kidney diseases in Japan. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (Web). 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)

3. Rossanti R, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Okada E, Ishimori S, Nagase H, Matsui S, Tamagaki K, Ubara Y, Nagahama M, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Ninchoji T, Kandai N, Iijima K. Evaluation of synonymous variants of *COL4A3* and *COL4A4* in suspected autosomal Alport syndrome patients using an in vitro splicing assay. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (Web). 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
4. 中西浩一. 3歳児検尿・学校検尿の子ども腎臓病検診における役割. 第68回日本小児保健協会学術集会 (Web). 沖縄. 6, 2021.
5. 中西浩一. 腎臓病の克服を目指して-総力をけっして腎臓病を克服する. 理事長企画「Japan Kidney Summit」第64回日本腎臓学会学術集会. 神奈川. 6, 2021.
6. 中西浩一. 小児腎臓病研究の現状と展望―「根拠に基づく最良の医療を腎臓病の全ての子ども達に」―. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知. 7, 2021.
7. 野津寛大, 三浦健一郎, 中西浩一, 西山慶, 井藤奈央子, 三上直朗, 田中一樹. レジストリ委員会の役割と意義. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知. 7, 2021.

（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