

ネイルパテラ症候群／*LMX1B* 関連腎症の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

研究分担者 張田 豊 東京大学・医学部附属病院・准教授

研究要旨

【研究目的】

近年 *LMX1B* 関連腎症においてファブリー(Fabry)病で認められるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)が確認される症例が相次いでいる。この所見を踏まえて診断基準や難病情報センターの疾患情報を改訂する必要があるかどうかを検討した。

【研究方法】

ネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症における新たな病理的特徴を文献的に整理し、これまで収集した症例で同様の变化があるかどうか検討した。

【結果】

ミエリン様構造、ゼブラ小体、または両者は4家系、計9名で報告され、いずれも p.Arg246Gln 変異を伴う *LMX1B* 関連腎症であった。これまでに研究班で収集した症例についてはこれらの所見を認める症例は見出せなかった。

【考察】

これらの電子顕微鏡所見は *LMX1B* 関連腎症に特徴的な所見である可能性が高い。これらの所見は予後に影響するかどうかは不明であるが、*LMX1B* 関連腎症の診断の契機としては重要と考えられた。

【結論】

ミエリン様構造、ゼブラ小体は *LMX1B* 関連腎症において診断的価値を持つ可能性がある。そのため、同疾患の病理組織所見として認知を広める必要がある。

A. 研究目的

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群、nail-patella 症候群）は爪形成不全、膝蓋骨の低形成、腸骨の角状突起、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。約半数は腎症を発症し、一割強は末期腎不全に進行するため、腎予後がQOLに多大な影響を及ぼす。原因は *LMX1B* 遺伝子異常である。

ネイルパテラ症候群腎症の腎組織所見としては、光学顕微鏡レベルでは腎不全の程度に応じた所見であり、FSGS、増殖性糸球体腎炎など多様で特徴的な所見がない(Bongers et al., 2002)。しかし電子顕微鏡で不規則に肥厚した糸球体基底膜、その緻密層に認められる虫食い像 (moth-eaten appearance)、タンニン酸染色やリンタングステン酸染色などの特殊染色により基底膜とメサンギウム基質にコラーゲン線維束が認められる。また免疫染色では沈着するコラーゲン線維は III 型コラーゲンである。

一方、*LMX1B* 変異を伴う腎症を呈するが、爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない例が存在し、

LMX1B 関連腎症と呼ばれる。これらの症例の腎組織では爪膝蓋骨症候群腎症と同様の特徴的な電子顕微鏡所見(糸球体基底膜の不規則な肥厚、虫食い像)を呈するものもあれば、関連した組織変化を認めない症例もある。

近年 *LMX1B* 関連腎症においてファブリー(Fabry)病で認められるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)が確認される症例が相次いでいる。一般にこれらの病変を示す細胞は、ホルマリン固定パラフィン包埋切片の光学顕微鏡レベルでは集積したスフィンゴ糖脂質包接体が溶出し泡沫状を呈する。この封入体はトルイジンブルーで顆粒状に濃く染色される。電子顕微鏡では高電子密度の多層性の膜封入体（同心円状の層からなるミエリン様構造、細長い縞模様のゼブラ小体）として観察される。これらの所見は局所においてリン脂質異常が存在することを示している。

本研究では、ネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症におけるこれらの新たな病理的特徴を文献的に整理し、これまで収集した症例で同様の变化があるかどうか検討した。またそれを踏まえて

診断基準の改訂案を作成した。

B. 研究方法

症例の集積およびネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症における臨床像の解析

H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患政策研究事業(*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立)およびその後研究班で把握した患者について、主治医への二次調査を行った。上記の二次調査により得られた病理像を含む臨床像を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って行った。実態調査(疫学研究)、および遺伝子解析それぞれについて東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 文献的検討

ミエリン様構造(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を伴う *LMX1B* 関連腎症症例は3つの論文で独立に報告されている。それぞれの特徴を表1にまとめる。

ミエリン様構造、ゼブラ小体、または両者は4家系、計9名で報告されている。これらの変化は主にポドサイトで見られるが、一部の症例では尿細管やメサングウム細胞でも認められる。

年齢としては3歳から60代までと幅広い。また性別としては男女に見られるが、特に男性の場合は Fabry 病との関連を疑われるが、論文で報告されている症例はいずれも Fabry 病は酵素学的あるいは遺伝学的に否定されており、同様の所見を伴う可能性のあるカチオン性両親媒性薬剤の使用も否定されていた。

予後については、これらの構造を呈する症例では加齢と共に腎機能の低下が目立っており、過去に報告した *LMX1B* 関連腎症の腎機能 (Harita Y et al. *Pediatr Nephrol.* 32(10):1845-1850, 2017)と比べて大きな逸脱はないと考えられた。すなわちこれらの構造の有無は腎予後には大きく関与していない可能性が示唆された。

興味深いことにこれらの症例は全て同じ変異

(c.737G>A, p.Arg246Gln)を有していた。

2) ネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症におけるミエリン様構造やゼブラ小体の検討

これまでに研究班で収集した症例のうち、病理学的な情報(特に電子顕微鏡所見)が検討可能な症例について再度ミエリン様構造、ゼブラ小体について検討を行った。その結果、研究班で有している過去の症例についてはこれらの所見を認めなかった。

3) *LMX1B* 関連腎症の診断基準の改定

腎生検所見でミエリン様構造やゼブラ小体を認める場合には、様々な原因が存在するが、一般には Fabry 病を鑑別の上位にあがる。Fabry 病の鑑別やその他の因子について検討し、それらが否定された場合には *LMX1B* 関連腎症を鑑別に含める必要があると考えられた。

本症候群に関しては指定難病や小児慢性疾患としての登録が未だ少なく、未診断の症例が存在することが想定される。公的情報源として指定難病ホームページや小児慢性疾患疾病情報センターホームページは極めて重要であり、その情報のアップデートが必要と考える。

そのため厚生労働省作成の「概要・診断基準等」のおよび難病情報センターホームページの「診断・治療指針(医療従事者向け)」の情報を以下の様に修正することを提案する。

3 症状

(2) *LMX1B* 関連腎症

(修正前)腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合が報告されている。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

(修正後)腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合がある。一部の症例では電子顕微鏡所見としてファブリー病でみられるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認めることがある。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

また予後については前年度に行った Genotype-Phenotype 解析による結果 (Eur J Hum Genet.28(10):1414-1421, 2020)を踏まえ、以下の様に修正することを提案する。

5. 予後

(修正前)腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。

(修正後)腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。重度の蛋白尿を呈する症例は腎機能が低下しやすい。また腎機能低下症例ではLMX1BのLMドメインのN末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例が多い。

D. 考察

今回の検討により、1) *LMX1B* 関連腎症の一部でミエリン様構造、ゼブラ小体を呈する症例がある、2) 報告されている症例は全て同じ変異を有している、3) 予後を悪化させるかどうかは不明である、4) 当研究班の把握する症例においてはこれらの所見が際立った症例は存在しない、ことが明らかになった。

p.Arg246Gln 変異は本研究班がこれまでに報告した様に *LMX1B* 関連腎症では最も頻度が高く報告されている変異である (Harita Y et al. *Pediatr Nephrol.* 32(10):1845-1850, 2017)。ミエリン様構造、ゼブラ小体がこの変異(p.Arg246Gln)特異的に生じるのか、また他の変異でも生じるのか、さらにはネイルパテラ症候群腎症においても認められるのかどうかは不明である。しかし、ネイルパテラ症候群腎症は *LMX1B* 関連腎症に比べて報告数が多いにもかかわらず、これまでに同様の所見の報告がないため、ネイルパテラ症候群腎症ではなく *LMX1B* 関連腎症に特徴的な所見である可能性は否定できない。なお p.Arg246Gln 変異は *LMX1B* 関連腎症で報告される頻度が最も高いため(Harita Y et al. *Pediatr Nephrol.* 32(10):1845-1850, 2017)、今後認知が広まるにつれ別の変異による *LMX1B* 関連腎症でも合併が報告される可能性はある。

ミエリン様構造、ゼブラ小体は Fabry 病以外でも様々な原因で生じることがわかっている。例えば造影剤腎症、シリコン腎症、ニーマン・ピック病等のライソゾーム病、カチオン性両親媒性薬剤(クロロキン、ゲンタマイシン、アミオダロン等)の投与、などがある。原因となりうる薬剤について表2にまとめる (HYG Choung, JG Jerome & B Goldman. Myeloid bodies is not an uncommon ultrastructural finding, *Ultrastructural Pathology*, 46:1, 130-138, 2022)。

このような構造物を呈する機序については不明な点も多いが、いくつかのメカニズムが想定されている。例えばカチオン性両親媒性薬剤はカチオン性であるため細胞内に容易に入り込み、ホスホリパーゼが消化できないリン脂質と複合体を形成し、ライソゾームに蓄積される。あるいは、薬剤がライソゾームのホスホリパーゼに直接結合し、競合的あるいはアロステリックなメカニズムで阻害する (HYG Choung et al. 2022)。 *LMX1B* 変異による機能障害がこの様な分子経路とどのように関連するのかは今のところ不明である。

カチオン性両親媒性薬剤のような Fabry 病以外の原因によるミエリン様構造、ゼブラ小体の出現はそれによるポドサイトを主とする細胞障害による蛋白尿や腎機能障害を契機に診断される。現在のところミエリン様構造、ゼブラ小体を有する *LMX1B* 関連腎症の予後が、それらを伴わない同疾患の予後に比べて悪いかどうかについてはデータが乏しく判断できない。しかしこれまで報告されている *LMX1B*、特に p.Arg246Gln 変異では加齢に従い末期腎不全に至る症例も多く、これまでの報告(表1)からは、これらの構造の有無が大きく予後をさらに悪化させるという兆候は認められなかった。そのためこれらの構造は予後予測というよりは *LMX1B* 関連腎症の診断の契機としては重要な所見と考えることができる。

そこで診断基準において特にこの構造が本疾患と関連しているという情報を加えることに意義があると考え、その改訂を提案した。

E. 結論

LMX1B 関連腎症において Fabry 病で認められるミエリン様構造、ゼブラ小体を伴うことがあり、診断的価値を持つ可能性がある。そのため、同疾患の病理組織所見として認知を広める必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

張田豊：【指定難病各論】遺伝性腎疾患 ネイルパテラ症候群/ギャロウェイ・モワト(Galloway-Mowat) 症候群 腎と透析 91巻1号, 2021

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

表1 ミエリン様構造物やゼブラ小体が確認された*LMX1B*関連腎症症例

著者	FPE Vairo et al.	L Lei et al.		Shimohata H et al.
タイトル	Nail-patella-like renal disease masquerading as Fabry disease on kidney biopsy: a case report	Myelin bodies in LMX1B-associated nephropathy: potential for misdiagnosis		LMX1B - associated nephropathy that showed myelin figures on electron microscopy
雑誌	BMC Nephrology (2020) 21:341	Pediatric Nephrology (2020) 35:1647-1657		CEN Case Reports (2021) 10:588-591
URL	https://doi.org/10.1186/s12882-020-02012-3	https://doi.org/10.1007/s00467-020-04564-w		https://doi.org/10.1007/s13730-021-00612-y
報告された国	米国	米国		日本
腎生検施行症例のうち特徴的な変化を認めた症例	孤発例 (1/1)	Family A (2/3)	Family B (4/4)	孤発例 (1/1)
年齢(性別)	65 歳(女性)	3 歳(女性)、20 歳(女性)	29 歳(女性)、36 歳(男性) 42 歳(女性)、不明(若年男性)	21 歳(男性)
変化が見られた細胞	ポドサイト	ポドサイト、尿細管	ポドサイト、尿細管	ポドサイト、メサングウム細胞
腎機能	ESRD (67 歳時)	良好	ESRD1(48 歳時) 1 名	CKD (Cre 1.55)
変異	p.Arg246Gln	p.Arg246Gln	p.Arg246Gln	p.Arg246Gln

表 2 薬剤性リン脂質異常症を呈する薬剤

抗菌薬	Aminoglycosides Azithromycin Chloramphenicol Ketoconazole Pentamidine
抗ウイルス薬	Tilarone
抗うつ薬・抗精神病薬	Maprotiline Paroxetine Promazine Sertraline TCAs Thioridazine
プロトンポンプ阻害薬	Pantoprazole
下痢止め・鎮痙剤	Alverine Loperamide Mebeverine
抗コレステロール薬	Fenofibrate Statins
抗糖尿病薬	Repaglinide
制吐剤	Cyclizine Meclizine
循環器薬	Lercanidipine Perhexiline Quinidine Ranolazine
抗寄生虫薬	Chloroquine Hydroxychloroquine Mefloquine Mepacrine/quinacrine
内分泌薬	Mifepristone Progesterone
抗ヒスタミン剤・抗炎症剤	Chlorcyclizine Diphenhydramine Hydroxyzine Loratadine Zafirlukast
咳止め	Cloperastin
食欲抑制剤	Chlorphentermine
その他	Retinol Silicone Yohimbine Warfarin