

厚生科学研究補助金（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	医学部	准教授
研究協力者	服部 元史	東京女子医科大学	医学部	教授
研究協力者	安藤 太郎	東京女子医科大学	医学部	助教
研究協力者	平澤 恭子	東京女子医科大学	医学部	臨床教授

研究要旨

【研究目的】

ロウ症候群の成人後も含めた腎機能の長期予後を明らかにすることと、中枢神経症状と遺伝子変異との関連性を解析することを目的とする。

【研究方法】

全国調査で集積された 54 例を対象に腎機能、中枢神経症状を含む臨床像と遺伝子変異との関連性を解析した。

【結果】

推定糸球体濾過量(eGFR)は 10 歳以降で急速な低下傾向を示した。20 歳以上の例では 79%が慢性腎臓病ステージ G4-5 を呈した。多変量解析では最終観察時の eGFR は年齢のみと相関した。中枢神経症状の情報が得られた 24 例の解析では、OCRL 遺伝子の短縮型変異または広範囲欠失の例でそれ以外の遺伝子変異例よりも独歩獲得が遅く、視力障害が強かった。

【考察】

ロウ症候群の腎機能の推移の検討はこれまで小児例に限定されていたが、本研究で成人後の腎機能が明らかとなった。また、中枢神経症状、眼症状の詳細と遺伝子変異との関連性を初めて明らかにした。

【結論】

ロウ症候群の成人後も含めた腎機能予後、および中枢神経症状と遺伝子変異との関連性を明らかにした。

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。成人期を含めた長期予後や中枢神経症状と遺伝子変異との関連性は明らかになっていない。本研究では、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像と中枢神経症状の詳細を解析する。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54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、眼症状、ADL (Barthel index)に関するアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

全国調査、遺伝子解析、中枢神経症状調査について、それぞれ東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た（承認番号5059、380B、2021-0017）。

C. 研究結果

1. 成人期を含めた腎機能の解析

最終観察時の推定糸球体濾過量 (eGFR) と年齢は強い負の相関を認めた ($r = -0.83$, $p < 0.0001$)。20歳以上の例では19例中15例 (79%) が慢性腎臓病 (CKD) ステージG4-5を呈した。8例が末期腎不全 (CKDステージG5または腎代替療法導入) に至り、うち2例が腎代替療法を導入された (血液透析1例、腎移植1例)。各症例の経時的なeGFRをプロットしたところ、eGFRは10歳以降で急速に低下傾向となった (図1)。20歳以降でeGFRの低下速度が緩やかになったが、末期腎不全に至った例が脱落する影響を考慮する必要がある。重回帰分析では、年齢のみが最終観察時のeGFRに関連し、腎石灰化とeGFRに有意な関連はなかった。遺伝子変異の種類 (短縮型または広範囲欠失とそれ以外の変異) や変異ドメインと最終観察時eGFRに有意な関連はなかった。

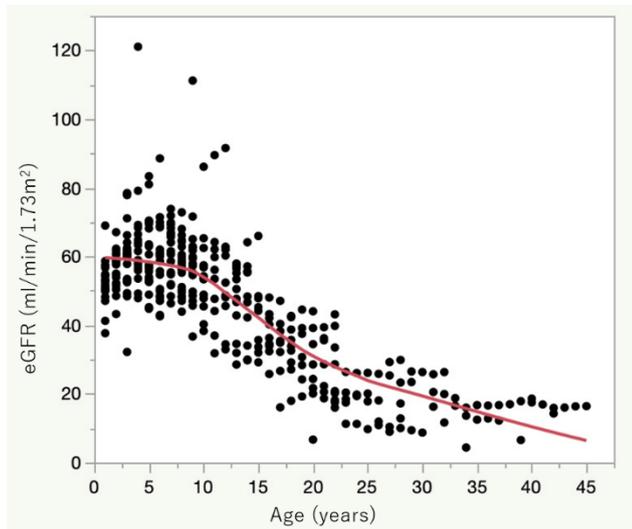


図1 eGFRの経時的推移 (loess regression analysis)。10歳以降でeGFRの急速な低下傾向がみられた。

2. 中枢神経症状、眼症状、ADL

中枢神経症状、視力、ADLの情報が得られた24例で解析した。

(1) 中枢神経症状

遺伝子変異の種類ごとの神経発達および中枢神経症状を表1に示す。独歩獲得の中央値は33か月で、16例中11例(69%)が72か月(6歳)未満で独歩を獲得した。OCRL遺伝子の短縮型変異または広範囲欠失の例はそれ以外の変異例に比べて独歩獲得が遅い傾向にあった。自傷行為、攻撃的行為、常同行動などの行動異常を71%に認め、てんかんを29%に認めた。

(2) 眼症状

白内障は全例(24例中24例)に、緑内障は30%(20例中6例)に認めた。63%(19例中12例)が視力0.3未満であった。OCRL遺伝子の短縮型変異または視力0.3未満は広範囲欠失の例では100%(7例中7例)であったのに対し、他の変異では29%(7例中2例)であった。

(3) ADL

10歳以上の17例で検討した。Barthel indexの中央値は50点(四分位範囲20-70点)で、ADL自立(85点以上)は24%(17例中4例)であった。

表1 遺伝子変異の種類別にみた神経発達および中枢神経症状

	全体 n=24	OCRL遺伝子解析施行例 n=17	
		短縮型or広 範囲欠失 n=9	他の変異 n=8
発達(月)			
頸定	9.5(6.0-12)	11 (8.3-12)	6.5(5.3-9.3)
座位	19 (12-22)	22 (14-23)	15 (9-19)

独歩	33 (29-53)	72 (63-91)	30 (26-32)
一語文	28 (18-48)	36 (28-67)	28 (18-48)
二語文	57 (44-75)	72 (69-78)	48 (35-75)
行動異常	17/24(71%)	6/9 (67%)	7/8 (88%)
熱性痙攣	7/24 (29%)	3/9 (33%)	3/8 (38%)
てんかん	7/24 (29%)	3/9 (33%)	3/8 (38%)

データは中央値(四分位範囲)または頻度(%)

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。20歳以上では約8割の症例がCKDステージG4-5に至っており、成人後高率に末期腎不全に至る実態が示された。小児領域では遺伝子変異の種類や腎石灰化とeGFR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。

中枢神経症状やADLについての詳細な解析はこれまでされておらず、本研究でその概要を明らかにした。遺伝子変異の種類と神経発達および視力障害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。ADLが自立した患者は少なく、公的支援の重要性が認識された。

E. 結論

成人期も含めた腎機能予後、中枢神経症状、眼症状、ADLの実態と遺伝子変異との関連性を解析した。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。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Miura K](#), Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M. Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:417-429.
2. [Miura K](#), Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano D, Narita I. Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023 Feb 18. doi: 10.1007/s10157-023-02327-z. Online ahead of print.
3. [Miura K](#), Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and

- health-related quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023 Feb 25. doi: 10.1007/s10157-023-02330-4. Online ahead of print.
4. Hunley TE, Hidalgo G, Ng KH, Shirai Y, Miura K, Beng HM, Wu Q, Hattori M, Smoyer WE. Pioglitazone enhances proteinuria reduction in complicated pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:1127-1138.
 5. Takizawa K, Ueda K, Sekiguchi M, Nakano E, Nishimura T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Hattori M, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hisano M, Omori T, Okamoto T, Kitayama H, Fujita N, Kuramochi H, Ichiki T, Oka A, Harita Y. Urinary extracellular vesicles signature for diagnosis of kidney disease. *iScience* 2022;25:105416.
 6. Shirai Y, Miura K, Ike T, Sasaki K, Ishizuka K, Horita S, Taneda S, Hirano D, Honda K, Yamaguchi Y, Masaki T, Hattori M. Cumulative dialytic glucose exposure is a risk factor for peritoneal fibrosis and angiogenesis in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis using neutral-pH fluids. *Kidney Int Rep* 2022;7:2431-2445.
 7. 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* 2022;26:e14103.
 8. Hattori M, Shirai Y, Kanda S, Ishizuka K, Kaneko N, Ando T, Eguchi M, Miura K. Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2022;22:2478-2480.
 9. 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;26:548-549.
 10. 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;11:366-370.
 11. Shirai Y, Miura K, Nakamura-Utsunomiya A, Ishizuka K, Hattori M, Hattori M. Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hyponatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. *CEN Case Rep* 2022;11:110-115.
 12. 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.
 13. Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A, Arijii S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, Hattori M. A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. *CEN Case Rep* 2022;11:216-219.
 14. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, Uchiyama K, Kataoka H, Kawano H, Kurashige M, Sato M, Suwabe T, Nakatani S, Otsuka T, Kai H, Katayama K, Makabe S, Manabe S, Shimabukuro W, Nakanishi K, Nishio S, Hattanda F, Hanaoka K, Miura K, Hayashi H, Hoshino J, Tsuchiya K, Mochizuki T, Horie S, Narita I, Muto S. Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Med* 2022;11:6528.
2. 学会発表
- 1) 三浦健一郎、安藤太郎、平澤恭子、張田豊、濱田陸、石倉健司、服部元史. Lowe 症候群の中樞神経症状、眼症状、ADL に関する調査. 第 43 回日本小児腎不全学会学術集会, 2022 年 12 月 8 日, 東京
- 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