

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】

現在本邦のネイルパテラ症候群の指定難病における診断には骨関節病変である膝蓋骨形成不全／肘関節異常／腸骨の角状突起の少なくとも一つを伴う必要がある。しかし重症度分類としては QOL を著しく低下させる重症腎症を伴うことが主な要件となっている。本研究では腎症の有無に関わらず、重度の関節症状に対して手術が必要な症例の詳細について検討し、重症度分類の記載内容に反映させる必要があるかどうかを検討した。

##### 【研究方法】

文献検索および本邦の集積症例から関節症状に対する外科的介入が行われた症例を検索した。

##### 【結果】

膝関節の手術症例の報告は多く、若年から高齢にかけ人工膝関節置換術を含めて多様な術式が採用されていた。また肘関節は比較的若年で手術適応となる症例が多かった。

##### 【考察】

関節病変は多彩であり、小児患者から高齢患者まで多様な外科的介入が行われていた。しかしこれらの重度の関節症状に対して手術が必要となった症例のほとんどは、現在の重症度基準を満たさないと考えられる。関節病変に対して一定の重症度分類基準を設けることは困難であるが、本症候群に特徴的な外科的治療も指定難病として医療費助成の対象とすべきと考えられる。

##### 【結論】

「画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」を新たに重症の定義に加えることが適切と考えられた。

#### 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の主な関節症状はおもに膝および肘関節の異常である。

膝の異常としては膝蓋骨の低形成、あるいは完全な欠損を認める。左右非対称であることもある。機能的に問題とならない場合もあるが、脱臼・亜脱臼をきたしやすい。自覚症状としては痛みや不安定感を伴う。

肘の異常として肘関節の変形（外反肘）や伸展障害を伴うことがある。橈骨頭や上腕骨の低形成が原因である。左右非対称の場合も多い。

腸骨の角状突起は通常両側性であり、腸骨から外側へ三角状に骨が隆起する。大きいと外表からでも触知できるが、多くはレントゲン写真ではじめて認識される、

現在本邦のネイルパテラ症候群の指定難病診断

基準では爪の低形成あるいは異形成の所見は必須となっており、また膝蓋骨形成不全／肘関節異常／腸骨の角状突起の少なくとも一つを伴う必要がある。しかし重症度分類としては QOL を著しく低下させる腎症を伴うことが要件となっている。

本研究では腎症の有無に関わらず、関節症状に対し手術が必要となった症例の詳細について検討し、関節病変による障害を重症度分類の記載内容に反映させることが適切かどうかを検討した。

#### B. 研究方法

##### 文献的検討

ネイルパテラ症候群で関節症状に対する外科的手術を要する症例を Pubmed および医中誌を用いて検索した。肘関節の手術症例については症例数が少ないため医中誌での会議録（学会発表）も含めて解析した。

##### 本邦の集積症例の解析

H26-27 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（*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の調査結果をもとに、関節症状に対する手術症例の有無を再検索した。

#### (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) ネイルパテラ症候群における膝関節手術症例(表1)

本症候群の解剖学的異常は、しばしば膝蓋骨の亜脱臼や脱臼に由来する膝の不安定性や痛みを引き起こす。膝関節の手術症例については、1970年代からの国内の症例も含めて多くの報告があり、複数症例を集めたケースシリーズも散見された。また国際的には90年代から、本邦では2010年代から人工膝関節置換術症例の報告がある。最近では単顆人工膝関節置換術も複数報告されている。研究班で所有する本邦の本症候群患者の情報の検索では、腎症を有し、かつ小児期に膝関節の手術を行なった症例(蛋白尿合併症例)が少なくとも1例存在したが、手術の詳細な時期や内容は不明であった。

膝関節の手術内容は患者年齢で異なっており、小児期、思春期は滑膜切除や外側支帯解離術、若年成人でMPFL再建術が多く、人工膝関節置換術は40代以降で行われることが多かった。

#### 2) ネイルパテラ症候群における肘関節手術症例(表2)

文献的にも肘の手術を要する症例は多くないことが知られている(KJ Guidera et al. *Pediatr Orthop* 1(6):737-42, 1991)。今回の調査でも会議録(学会発表)を含めても、本症候群の膝関節への介入の記載は極めて限定的であった。

年齢は小児期から若年成人が多く、術式としては尺骨あるいは橈骨の骨切り術がほとんどであった。

### D. 考察

以上の結果を踏まえて診断基準/重症度分類の変更の可否を考察した。

まず現在の本症候群の重症度分類は腎症の重症度を基盤としている。これは腎不全治療など患者

のQOLに大きく作用する治療の医療費の助成を主眼とした背景がある。診断基準及び重症度分類の適応における留意事項として「3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。」と別途規定されているものの、整形外科的な手術適応が生じる本症候群患者は難病としての医療費助成を受ける対象としては除外されている現状がある。

変形性膝関節症の重症度として最も一般的な指標は、Kellgren-Laurence分類(以下KL分類)である。KL分類は主に関節軟骨の減少具合と骨棘の程度によって重症度が分類される。しかし、本症候群の膝病変は一般的な変形性膝関節症とは成因が異なり、形成される病像が異なる。また患者ごと、年齢ごとに異なる病態に対して必要な術式が選択される(表1)。そのためKL分類をその重症度分類として使用することは不可能である。また肘関節については手術適応となる症例は少ないものの、病像が患者ごとに大きく異なり、単一の基準で重症度を設定することは困難と考えられた。

なお、これらの症例のうち、明らかに蛋白尿あるいは腎機能低下などの、本邦の重症度基準を満たす症例は研究班で過去に収集した情報の中の1例のみであった。文献検索では骨関節以外の情報が網羅されていない可能性があるものの、重度の関節症状に対して手術が必要となった症例のほとんどは本邦の現在の本邦の重症度基準を満たさないと考えられる。

本症候群の多彩な関節の病態を踏まえ、手術など高額な医療が必要となる場合に医療費助成を行うことを可能とするためには、「画像所見で本症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」という基準を重症度分類における重症として対象に含めることが必要と考えられた。

### E. 結論

本症候群の関節症状に対する手術症例を検討した。その結果、「画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」という基準を新たな重症の定義に加えることが適切と考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 張田豊 【ネフローゼ症候群 update】 成因・病態 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群・巣状節性糸球体硬化症と遺伝子異常 腎と透析 92 巻 4

号 Page685-689, 2022

2) 張田豊 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性腎疾患 ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症 日本臨床 別冊腎臓症候群 II Page41-46, 2022

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1. 膝関節の手術症例

出版年	雑誌	第一著者	タイトル	患者年齢 性別	手術内容
1977	臨床整形外科	中西 忠行	Nail Petella Syndrome について	35F	膝蓋骨摘出術 外側支帯解離術
1989	整形外科と災害外科	松田 正	Nail-patella Syndrome の膝障害について	17F	内側膝蓋支帯と内側広筋の重畳 脛骨粗面内方移動術
1991	J Pediatr Orthop	K J. Guidera	Nail Patella Syndrome: A Review of 44 Orthopedic Patients	ケース シリーズ (20 症例)	膝蓋骨整復術 外側支帯解離術等
1997	Am J Orthop	Lachiewicz PF,	Total knee arthroplasty for osteoarthritis in hereditary onycho-osteodysplasi(a nail-patella syndrome): a case report	75F	人工膝関節置換術
1999	J Orthop Sci	Marumo K	Surgical management of congenital permanent dislocation of the patella in nail patella syndrome by Stanisavljevic procedure	26F	Stanisavljevic procedure
2003	J Pediatr Orthop	José L. Beguiristáin	Nail-patella syndrome: long term evolution	3M, 3M, 4M, 5F	Krogius-Lecene procedure
2004	整形外科と災害外科	武田 研	肘関節の後内側脱臼を伴った Nail-patella syndrome と思われた 1 症例	48M	外側半月板部分切除
2005	Arthroscopy	Kathryn S Doughty	Arthroscopic findings in the knee in nail-patella syndrome: A case report	11M	外側支帯解離術 内側膝蓋支帯縫縮術
2012	JOSKAS	大川 新吾	Nail-Patella 症候群による習慣性膝蓋骨脱臼-MPFL 再建術と脛骨粗面内方移動術を同時に施行した 1 例とその家族症例	32F	MPFL 再建術 脛骨粗面内方移動術
2012	関東膝を語る会誌	笠原 純	Nail-patella syndrome に合併した反復性膝蓋骨脱臼に対して MPFL 再建を施行した 1 例	24F	MPFL 再建術
2013	Orthop Traumatol Surg Res	S Lippacher	Correction of malformative patellar instability in patients with nail-patella syndrome: A case report and review of the literature	11F	滑膜帯切除 MPFL 再建術等
2013	J Knee Surg	Daniel S. Heckman	Intercondylar Synovial Septum in Two Patients with Nail-Patella Syndrome	18M,47M	Resection of the septum
2014	JOSKAS	宮井 保尚	人工膝関節置換術を施行した Nail-Patella 症候群の一例	53F	人工膝関節置換術

2015	Orthop Traumatol Surg Res	S. Tigchelaar	Nail patella syndrome: Knee symptoms and surgical outcomes. A questionnaire-based survey	ケース シリーズ (23 症例)	膝蓋骨整復術 関節鏡手術（半月 板部分切除術等） 人工膝関節全置換 術 膝蓋骨切除術等
2016	Exp Ther Med	Gong Y	Treatment of patellar instability in a case of hereditary onycho-osteodysplasia (nail-patella syndrome) with medial patellofemoral ligament reconstruction: A case report	25M	MPFL 再建術
2017	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	Louboutin L,	Management of patellar problems in skeletally mature patients with nail-patella syndrome.	ケース シリーズ (3 症例)	内側膝蓋支帯縫縮 術 人工膝関節置換術
2019	Knee	Curbo ME,	Total knee arthroplasty in a patient with nail-patella syndrome(NPS)	46M	人工膝関節置換術
2020	JOKAS	友田 良太	人工膝関節置換術を施行した低形成膝蓋骨の脱臼を伴う Nail-Patella 症候群の 1 例	74F	人工膝関節置換術
2020	JBJS Case Connect	JaeWon Yang	Unicompartmental Knee Arthroplasty in a Patient with Nail-Patella Syndrome	46F	単顆人工膝関節置 換術
2021	Arthroplasty Today	Rushabh M. Vakharia	Robotic-Assisted Lateral Unicompartmental Knee Arthroplasty in a Patient With Nail-Patella Syndrome	59F	単顆人工膝関節置 換術
2021	Int Med Case Rep J	Serrano AF	Total Knee Arthroplasty for Osteoarthritis in a Patient with Nail Patella Syndrome - A Case Report	47F	人工膝関節置換術
2021	中部整災誌	石塚 浩暉	Proximal realignment と distal realignment の併用により 良好な術後成績を得られた爪膝蓋骨症候群の 1 例	14F	関節鏡下滑膜切除 proximal realignment/distal realignment
2023	Arthroplasty Today	Ishibashi T	Total Knee Arthroplasty Without Reduction of the Patella for Genu Valgum With Permanent Dislocation of the Patella: A Case of Nail Patella Syndrome	75F	人工膝関節置換術

表 2. 肘関節の手術症例

出版年	雑誌	第一著者	タイトル	患者年齢 性別	手術内容
1983	J Pediatr Orthop	Yakish SD	Long-Term Follow-up of the Treatment of a Family with Nail-Patella Syndrome	20F	橈骨頭切除術
1988	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	柴野 恵介	肘関節障害に対して骨切り術を行った nail-patella syndrome の 1 例(後術経過) (会議録)	NA	骨切り術
1991	J Pediatr Orthop	K J. Guidera	Nail Patella Syndrome: A Review of 44 Orthopedic Patients	ケース シリーズ (2 症例)	軟部組織解離術 橈骨頭切除術
2002	日本肘関節研 究会雑誌	戸祭 正喜	爪・膝蓋骨症候群に生じた橈骨頭亜脱臼 に対する治療経験	13M	尺骨延長骨切り術
2011	日本小児整形 外科学会雑誌	西須 孝	爪膝蓋骨症候群の 3 手術例 先に手術す べきは肘か膝か (会議録)	NA (小児期)	関節鏡視下遊離体 摘出術