

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

小児および成人ロウ症候群における腎機能の解析研究

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】

ロウ症候群において、成人期を含めた長期予後や腎機能低下に関連する因子は明らかにされていない。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を解析する。

【研究方法】

全国調査をもとに集積された54例のロウ症候群を対象に臨床像と遺伝子変異を解析した。推定糸球体濾過率（eGFR）の推移はLOESS平滑化を用いて解析した。

【結果】

20歳以上の19例中16例（84%）が慢性腎臓病（CKD）ステージG4-5を呈した。LOESS平滑化では10歳以降で急速にeGFRが低下した。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、高カルシウム尿症、遺伝子変異の種類や部位とeGFRは有意な関連はみられなかった。

【考察】

成人を含めた長期フォローデータはロウ症候群の管理において重要な示唆を与える。小児領域の検討では遺伝子変異の種類や腎石灰化とeGFRに明らかな関連は示されていないが、本検討でも同様であった。

【結論】

ロウ症候群では10歳以降に急速に腎機能低下が進行し、20歳以上では84%がCKDステージG4-5を呈した。腎石灰化や高カルシウム尿症とeGFRに有意な関連はなかった。

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。近年、小児期の腎機能の推移に関する報告がなされたが、成人期を含めた長期予後や腎機能低下に関連する因子は明らかにされていない。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を解析する。またその結果をもとに、診断基準の整備、指定難病への申請、診療ガイド作成を進める。

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例において臨床像と遺伝子変異を解析した。ロウ症候群の臨床診断は1) 先天性白内障、2) 中枢神経症状、3) Fanconi症候群（尿β₂ミクログロブリンの著増）の全てを満たすものとした。推定糸球体濾過率（eGFR）はSchwartz式のk値を26とした式（血清クレアチニンの単位はμmol/L）を用いた

（Bockenhauer D, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008）。eGFRの推移はLOESS平滑化を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

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）。

C. 研究結果

eGFRと年齢は強い負の相関を認めた（ $r = -0.80$, $p < 0.0001$, 図1）。20歳以上の例では19例中16例（84%）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3例が腎代替療法を導入された（血液透析2例、腎移植1例）。各症例の経時的なeGFRをプロットしてLOESS平滑化を行ったところ、eGFRは10歳以降で急速に低下傾向となった（図2）。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した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、腎石灰化や高カルシウム尿症と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。

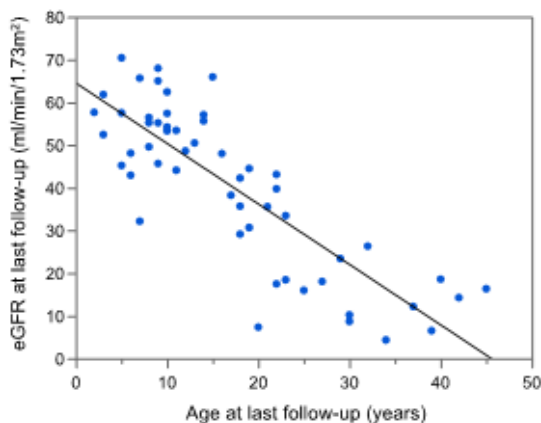


図1 最終観察時の年齢とeGFRの関係

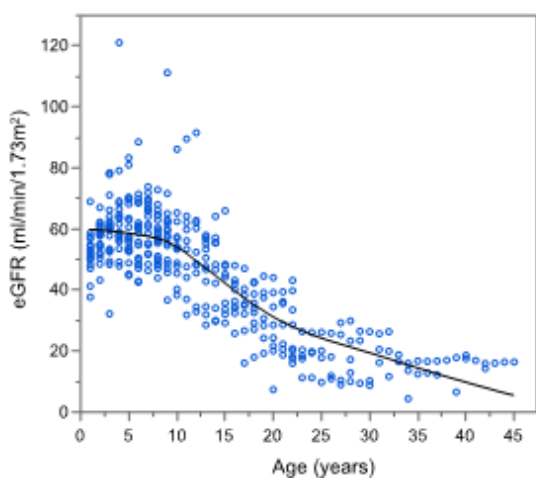


図2 eGFRの経時的プロット図

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8割以上の症例がCKDステージG4-5に至り、30~40代で高率に末期腎不全に至る実態が示された。このことは成人後の長期フォローにおけるロウ症候群の管理において重要な示唆を与える。また、小児領域の検討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。

E. 結論

ロウ症候群患者は10歳以降に急速に腎機能低下が進行し、20歳以上では84%がCKD G4-5を呈した。腎石灰化や高カルシウム尿症とeGFRに有意な関連はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int* 2024; 105: 608-617.
- 2) 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.
- 3) 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;27:454-464.
- 4) 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;27:473-479.
- 5) 安藤太郎、三浦健一郎、服部元史. 腎外症状を伴う腎・尿路疾患 尿細管疾患. *小児科診療* 2023; 86: 165-169.
- 6) 安藤太郎、三浦健一郎、服部元史. Lowe 症候群. *腎と透析* 2023; 95 (増刊号) : 162-164.

2. 学会発表

4. Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, July 1, 2023.

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