

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

小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築，地域連携，普及・啓発，常染色体優性（顕性）
尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

研究分担者 長岡 由修 札幌医科大学 医学部小児科講座 助教

研究要旨

【研究目的】

常染色体顕性尿細管間質性腎疾患（ADTKD）は、尿異常に乏しく、きわめて緩徐に進行する遺伝性腎疾患である。成人期に末期腎不全に至るため、小児期に発見されることは稀である。小児の疫学は明らかになっておらず、本邦小児の実態調査と疾患普及啓発を行い、診断の手引きを作成することを目的とした。

【研究方法】

遺伝子診断で確定されている国内症例について全国調査を行い、その実態を把握し、小児の診断基準について検討する。疾患啓発活動を定期的に行い、診断の手引きを作成する。

【結果】

施設調査は回収中のため、近日、結果解析予定である。

【考察】

ADTKDは、UMOD、MUC1、REN、SEC61A1、DNAJB11、HNF1Bの6タイプがあり、このうち小児期に症状が出現するものはREN、SEC61A1、HNF1Bである。小児期発症は極めて稀であり、症例集積が重要である。世界的にKDIGOの診断基準（2015）があるが、本邦小児例にも外挿可能か検討する必要がある。

【結論】

ADTKD実態調査のための施設調査を行った。現在回収中のため、結果を踏まえて本邦小児の診断手引き作成の一助としたい。

A. 研究目的

常染色体顕性尿細管間質性腎疾患（ADTKD）は、緩徐な腎機能低下、乏しい尿検査異常、腎嚢胞、尿細管間質の線維化、40～70代で末期腎不全、という特徴を持つ遺伝性腎疾患である。

本邦における頻度は不明で、世界的にも小児の頻度は明らかにされていない。成人を含む遺伝性腎疾患患者を対象としたイギリスの研究によると、有病率は人口100万人あたり16人とされている（*BMJ Nephrol* 2018）。

また、ネフロン瘻や先天性腎尿路異常を疑って行った遺伝子解析で偶然ADTKDと診断されることもあり、小児科医に向けた正しい疾患普及啓発が必要である。

そこで、全国診療体制の確立を目的とした本研究班が主体となって実態調査を行い、疾患の普及啓発活動を同時に進め、本邦の現状に即した診断の手引きを作成することを目的とした。

B. 研究方法

遺伝子診断で確定されている国内症例について全国調査を行い、その実態を把握し、小児の診断基準について検討する。初年度は施設調査として概数把握を行い、症例調査の足掛かりとする（過去10年間、診断時18歳未満）。

小児腎臓病セミナーにおける疾患啓発活動を定期的に行い、最終的に診断の手引きを作成する。

（倫理面への配慮）

きわめて希少な疾患のため、擬似匿名化に加え、データへのアクセス制御を厳格に行うことで、倫理面に配慮する。

今年度は概数把握の調査であるため、研究代表者が所属する北里大学医学部・病院倫理委員長により倫理審査は要さないと判断された。

C. 研究結果

施設調査は回収中のため、近日、結果解析予定である。

D. 考察

ADTKDは、かつて、髄質嚢胞性腎疾患（*MCKD*）や家族性若年性高尿酸血症性腎症（*FJHN*）と呼ばれていたが、2000年代以降に責任遺伝子が明らかとなり、ADTKDとして疾患群が整理され、近年注目が集まっている。

代表的なものは、*UMOD*、*MUC1*、*REN*、*SEC61A1*、*DNAJB11*、*HNF1B*の6タイプで、このうち小児期に症状が出現するものはREN、SEC61A1、HNF1Bである。小児期発症は極めて稀であることから、症例集積が重要であり、令和3年11月1日、小児慢性特定疾病に追加された。

2015年にKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) から提案された診断基準は、臨床的特徴と腎病理所見を満たし、家族歴を有することが前提とされている。あるいは、責任遺伝子の確定が求められていた。一般的には成人期に末期腎不全に進行する疾患とされているため、小児期の遺伝子診断は慎重を期す必要がある。したがって、本邦の実態を把握した上で、現行のKDIGO診断基準をそのまま外挿可能なのか、検討する必要がある。

《参考》KDIGO診断基準

ADTKD疑い

- ・臨床的特徴¹を満たすCKDの家族歴。
- ・家族歴がない場合、以下のいずれかが合致。
腎病理所見²、HNF1B変異の腎外症状、
若年発症の高尿酸血症ないし痛風

ADTKD確定

- ・臨床的特徴¹と腎病理所見²を満たすCKDの家族歴。
- または
- ・責任遺伝子のいずれかに変異を有する。

1. 臨床的特徴

常染色体顕性遺伝
進行性の腎機能障害
尿所見が乏しい
病初期に重度高血圧なし
尿細管間質性腎炎を来す薬剤曝露なし
腎サイズ小～正、小児期の夜尿

2. 病理所見

間質線維化
尿細管萎縮
尿細管基底膜の肥厚や層状化
尿細管拡張（微小嚢胞）
蛍光抗体で補体やグロブリン陰性

E. 結論

ADTKD実態調査のための施設調査を行った。現在回収中のため、結果を踏まえて本邦小児の診断手引き作成の一助としたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 長岡由修, 富井祐治. 【小児の治療指針】腎・尿路. 急性腎炎症候群. 小児科診療. 2023; 86増: 704-707.

2. 学会発表

(1) 長岡由修, 西川昂佑, 山本大, 飯塚裕典, 富井祐治, 小川弥生, 津川毅. 扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法が奏功したPR3-ANCA陽性難治性紫斑病性腎炎の1例. 第58回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2022.6.29-7.1.

(2) 佐々木恵吾, 濱田陸, 長岡由修, 中崎公隆, 清水歩美, 白根正一郎, 赤峰敬治, 三上直明, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 特発性ネフローゼ症候群における急性腎障害の頻度と分類および発症時期の検討. 第58回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2022.6.29-7.1.

(3) 富井祐治, 星野陽子, 重富浩子, 酒井渉, 上原央久, 森貞直哉, 野津寛大, 飯塚裕典, 長岡由修, 津川毅. 尿路感染症による敗血症性ショックをきたし腎内逆流を伴う膀胱尿管逆流症を認めたHDR症候群の1例. 第44回日本小児腎不全学会学術集会, 佐賀, 2023.11.30-12.1.

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。