

(3) 血液・凝固系疾患分野

Epstein 症候群 (エプスシュタイン症候群)

1. 概要

エプスシュタイン症候群は、1) 巨大血小板性血小板減少症、2) 進行性腎機能障害、3) 難聴を合併する遺伝性疾患である。腎機能腎障害は進行性であり、症例により思春期にすでに末期腎不全に至るものもある。難聴(症例によっては完全な聴力消失)を伴うため、QOL は著しく損なわれ、また血小板減少があることから、血液透析や手術なども困難を極める難治性疾患である。

2. 疫学

約 200 名と推定されている。

3. 原因

本邦の國島らにより、エプスシュタイン症候群が非筋性ミオシン重鎖 2A (MYH9 遺伝子によりコードされる) 異常によることが明らかにされている。MYH9 遺伝子の特定領域の変異によりエプスシュタイン症候群を発症することがある程度判明しつつある。

4. 症状

- 1) 巨大血小板性血小板減少症
- 2) 進行性腎機能障害 (進行が早いものでは思春期に末期腎不全にいたる)
- 3) 難聴 (進行が早いものは 20 歳台で完全に聴力を失う)

5. 合併症

出血傾向にともなう種々の合併症があり、腎不全に対する治療(透析、移植)が困難となることがしばしばある。

6. 治療法

エプスシュタイン症候群に対しての確立された治療法はない。一方、研究班の関根らは、数名でのパイロット研究からアンジオテンシン受容体拮抗薬のタンパク尿減少効果を確認し、また腎機能障害の進展を遅延させることも確認している。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(9) 神経系疾患分野

Galloway-Mowat 症候群 (ギャロウェイモワト症候群)

1. 概要

ギャロウェイモワト症候群 (Galloway-Mowat syndrome, OMIM 251300) は、難治性ネフローゼ (腎系球体硬化) とてんかん・精神運動発達遅滞 (小頭症) の2大徴候に、顔面・四肢小奇形を合併する症候群である。一般に散発性であるが、家族内発症や血縁家系での発症があり、劣性遺伝子の関与が疑われる。

2. 疫学

重症例で10-20人、軽症例はもっと多い (~50例) と推測される。

3. 原因

腎系球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害 (細胞分裂、接着、遊走等) があり、腎系球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。

原因となる染色体異常や遺伝子変異は、見つかっていない。当研究班や欧州のグループは、まれな家族例を用いた連鎖解析により、疾患遺伝子座位を確認しているが、原因変異の同定には至っていない。

4. 症状

腎障害 (蛋白尿) と中枢神経障害 (てんかん・精神運動発達遅滞) の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿 (ネフローゼ症候群) を来し、腎不全に進展する。また典型例では大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害 (蛋白尿)、小頭症 (てんかん・発達遅滞) の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

5. 合併症

外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で、疾患特異的と言える所見はない。顔面形成異常 (前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、両眼隔離) や四肢奇形 (くも状指、屈指、母指偏位) を伴うことが多い。一般に筋緊張は低下しており、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

6. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては免疫抑制療法を試みるが、治療に抵抗性で腎不全に進展することも多い。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(9) 神経系疾患分野

Lowe 症候群 (ロー症候群)

1 . 概要

特異な顔貌、知能障害、先天性白内障、ファンコニ (Fanconi) 症候群を呈し、20-40 歳頃に末期腎不全に進行する X 染色体性疾患である。

2 . 疫学

推定患者数は約 500 名。

3 . 原因

phosphatidylinositol 4,5-bis-phosphate 5-phosphatase の異常が原因である。

4 . 症状

特異な顔貌、知能障害、痙攣などの中枢神経障害、先天性白内障、角膜病変、斜視、眼振などの眼症状とファンコニ症候群やくる病を呈する。

5 . 合併症

腎機能障害は進行性で、20-40 歳頃に末期腎不全に進行する。

6 . 治療法

白内障に対する水晶体摘出術や緑内障の管理が必要。痙攣には抗痙攣薬、くる病の予防にビタミン D を投与する。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 7) 奇形症候群分野

鰓弓耳腎 (BOR) 症候群

1 . 概要

鰓弓耳腎 (Branchio-oto-renal (BOR)) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とする症候群である。

2 . 疫学

わが国の推定患者数 (医療受療者数) は約 250 人である。

3 . 原因

常染色体優性遺伝形式をとり、EYA1 遺伝子変異が約 40% の頻度で認められる。SIX1、SALL1、SIX5 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。原因遺伝子が不明の例も多い。

4 . 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を 3 主徴とする。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2% を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。

5 . 合併症

まれに先天性白内障を合併することがある。また、頸瘻・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合がある。

6 . 治療法

先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には瘻孔切除術を行う。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(17) 奇形症候群分野

Townes-Brocks 症候群 (タウンズブロックス症候群)

1 . 概要

タウンズブロックス症候群は鎖肛、耳介奇形、母指奇形、先天性腎奇形をともなう常染色体優性遺伝疾患である。

2 . 疫学

不明 (非常にまれと考えられている) 。

3 . 原因

SALL1 遺伝子 (16q12.1) のヘテロ変異により発症する。

4 . 症状

鎖肛、難聴をともなう耳介形成異常 (小耳症、耳前肉柱など)、母指奇形 (三指節母指、母指低形成など)、腎奇形 (腎低形成、多嚢胞腎など) がみられる。

5 . 合併症

心奇形 (ファロー四徴症、心室中隔欠損症)、小眼球症、外性器の異常をともなうことがある。一般に知能は正常であるが、学習障害の報告がある。

6 . 治療法

対症療法である。鎖肛は速やかな外科的手術が必要である。腎機能障害は、腎不全に進行した場合は透析、移植が必要である。難聴に対しては補聴器を使用するなど、早期の治療介入が必要である。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(17) 奇形症候群分野

腎コロボーマ症候群

1 . 概要

腎コロボーマ症候群は、腎低異形成などの先天性腎尿路奇形とコロボーマ（正常眼球組織の一部を欠損するもの）を合併する、常染色体優性遺伝疾患である。

2 . 疫学

不明（非常にまれと考えられる）。

3 . 原因

PAX2 遺伝子のヘテロ変異により発症する。

4 . 症状

腎症状は腎低異形成、膀胱尿管逆流などが報告され、末期腎不全にいたる例も報告されている。眼症状は、視神経欠損症、視神経異形成、朝顔異常（漏斗状視神経乳頭）、小眼球症、眼窩嚢胞などの報告がある。

5 . 合併症

感音性難聴、アーノルド・キアリⅠ型奇形、靱帯弛緩および発達障害の報告がある。

6 . 治療法

対症療法である。腎不全に進行した場合は透析、移植が必要となる。視力障害に対しては視機能訓練を行う。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

Dent 病 (デント病)

1 . 概要

出生時から近位尿細管性蛋白尿が出現する X 染色体性の遺伝性疾患である。加齢とともに高リン尿症、腎石灰化が進行し、50 歳前後に末期腎不全へと進行する。患者のほとんどは男性である。

2 . 疫学

推定患者数 400 名。

3 . 原因

患者の約 6 割は chloride channel 5 の異常が、約 1 割が phosphatidylinositol 4,5-bis-phosphate 5-phosphatase の異常が本症の原因である。約 3 割の患者では原因遺伝子が明らかでない。

4 . 症状

小児期には多くは無症状。学校検尿にて蛋白尿を指摘されることが本症の診断のきっかけとなる。

5 . 合併症

成長とともに、多尿、骨軟化、腎機能低下が進行する。糖尿、アミノ酸尿などが出現しファンconi症候群を呈する。

6 . 治療法

確立した治療法はない。アルカリ療法が腎機能保持のために有効とする動物実験が報告されている。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

尿細管性アシドーシス

1 . 概要

近位尿細管からの重炭酸イオン再吸収障害、あるいは遠位尿細管からの水素イオン排泄の障害のいずれかまたは両方の合併により、酸血症を呈する疾患。小児の多くは先天性で、成長障害を呈する。成人では遺伝性で尿路結石を呈するものと、シェーグレン症候群などの膠原病に起因するものがある

2 . 疫学

推定患者数約 100 名。

3 . 原因

眼球異常を呈する近位型尿細管性アシドーシスはナトリウム・重炭酸イオン共輸送体の異常、成人で尿路結石を呈する遠位尿細管性アシドーシスの原因は塩素・重炭酸イオン交換体の異常、小児の遺伝性遠位尿細管性アシドーシスの原因は水素イオン ATPase の異常による。

4 . 症状

成長障害がいずれのタイプの尿細管性アシドーシスにも見られる。

5 . 合併症

眼球異常を伴う近位尿細管性アシドーシスでは、緑内障・白内障・帯状角膜変性症などを、成人の尿路結石を呈する遠位尿細管性アシドーシスでは尿路結石症と球状赤血球症、小児の遺伝性遠位尿細管性アシドーシスでは難聴、腎石灰化、腎機能障害などを呈する。

6 . 治療法

アルカリ・カリウムの補充を行う。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

若年性ネフロン癆(ろう)

1 . 概要

若年性ネフロン癆は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり進行性の腎機能障害を呈する。末期腎不全に至る時期により、3つのサブタイプに分類される。

2 . 疫学

およそ 500 ~ 600 名 (小児透析患者約 23 万人のうちの約 4%) 。

3 . 原因

現在、ネフロン癆には、NPHP1 ~ NPHP11 までの責任遺伝子が同定されているが、これらのいずれの遺伝子にも異常を見出せないものも少なからず存在する。遺伝形式は主として常染色体劣性遺伝を示すが、孤発例もある。

4 . 症状

進行性腎機能障害による多尿、成長障害、貧血を呈する。

5 . 合併症

本症には、腎外症状から発見される例もある。特に、網膜色素変性症 (シニア・ローケン症候群) 、眼球運動の失調 (コーガン症候群) 、肝線維症、骨格や顔貌の異常なども早期発見のための観察点となる。

6 . 治療法

現時点では腎移植以外に特別有効な治療法はなく、腎機能の低下が進行する場合には、一般的保存的治療が行われる。家族に対する遺伝相談も重要である。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

腎性低尿酸血症

1 . 概要

腎性低尿酸血症は、腎臓における尿酸の再吸収低下または分泌亢進といった尿酸の排泄亢進に起因する尿酸輸送体病であり、血清尿酸値の低下と尿中尿酸排泄率の増加を特徴とする。合併症として重篤な運動後急性腎不全や尿路結石が問題となる。

2 . 疫学

腎性低尿酸血症 1 型、2 型ともに、正確な疫学データがなく不詳である。

3 . 原因

これまでに、腎性低尿酸血症 1 型の病因遺伝子が Urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) であることが報告されていた。最近、研究班の四ノ宮らによって 2 型の病因遺伝子として Glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) が同定された。これらはともに腎近位尿細管において尿酸再吸収に働く輸送体である。腎性低尿酸血症には 1 型にも 2 型にも属さないものも存在しており、新たな病因遺伝子の同定及び分子機構の解明とそれに基づく予防法の開発が必要とされている。

4 . 症状

通常、低尿酸血症自体による症状は認めない。急性腎不全など重篤な合併症を発症してから初めて発見されることが多く、疾患の認知度も低いことから、多くの症例で合併症を含めて適切に診断、治療がなされていないのが現状である。

5 . 合併症

本症の合併症として、運動後急性腎不全と尿路結石が挙げられる。最も重篤な合併症である運動後急性腎不全は、運動後数時間してからの急激な腰背部痛、嘔気、嘔吐が特徴である。2-4 週間で腎機能の改善をみることが多いが、約 20% に再発を認める。有酸素運動より無酸素運動の方が、運動後急性腎不全を起こしやすいと考えられている。尿路結石の症状としては、背部痛、血尿などが挙げられる。

6 . 治療法

合併症の予防対策として、運動前の十分な水分補給が挙げられる。また、感冒時、抗炎症薬 (NSAID など) の内服時に運動後急性腎不全が生じやすいことが報告されており、このようなときには、急激な運動を避けることが必要である。合併症を引き起こす機序は不明であり、その解明が期待されるとともに、適切な予防策の策定と啓蒙が必要である。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

Alport 症候群 (アルポート症候群)

1 . 概要

進行性遺伝性腎炎で、約 9 割が X 連鎖型遺伝を呈する。重症例では男性で 10 代後半から 20 代前半に末期腎不全に進行することから、若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用で、遺伝子解析も可能である。

2 . 疫学

本邦の推定患者数は 25,000 人。

3 . 原因

アルポート症候群の病因は糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンの遺伝子変異である。X 連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子は Xq22 遺伝子座に存在する IV 型コラーゲン 5(IV)鎖遺伝子 (COL4A5)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第 2 染色体上の IV 型コラーゲン 3(IV)鎖遺伝子 (COL4A3) と 4(IV)鎖遺伝子 (COL4A4) である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

4 . 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であるため、小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアーになることが多い。

5 . 合併症

神経性難聴や網膜・角膜・水晶体病変を認める。

6 . 治療法

現在のところ特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の投与がされ一定の効果を認める。一部にシクロスポリンが有効との報告があるが、議論のあるところである。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

Bartter 症候群・Gitelman 症候群 (バーター症候群・ギテルマン症候群)

1. 概要

低カリウム血症と代謝性アルカローシスを呈する先天性尿細管機能障害を Bartter 症候群、これらに加えて低マグネシウム血症、低カルシウム尿症を呈する先天性尿細管機能障害を Gitelman 症候群という。

2. 疫学

不詳

3. 原因

Bartter 症候群は太い Henle ループの尿細管上皮細胞膜に発現するチャンネルあるいは輸送体をコードする遺伝子の変異で発症し、また Gitelman 症候群は遠位尿細管上皮細胞膜に発現する輸送体をコードする遺伝子の変異で発症する。現在 Bartter 症候群は遺伝子異常により 1～4b(5)型に分類されることが一般的である。

4. 症状

電解質異常にともなう脱力感や筋症状、多飲・多尿などが主症状である。一部の病型では末期腎不全に進行する。

5. 合併症

Bartter 症候群では低身長などの成長障害を合併することが多い。一部の病型では難聴を合併することもある。

6. 治療法

特異的な治療法は存在しない。電解質補充など対症療法が中心である。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班

(1 8) その他分野

Fibronectin 腎症 (フィブロネクチン腎症)

1 . 概要

糸球体細胞外基質に細線維構造をともなう、いわゆる「糸球体沈着症」のひとつである。細胞外マトリックスである fibronectin が糸球体に多量に沈着することを特徴とする。

2 . 疫学

不詳

3 . 原因

常染色体優性遺伝をとり、その責任遺伝子は fibronectin をコードする FN1 遺伝子であるが、同遺伝子の変異が検出できる患者は約 40%である。FN1 遺伝子変異によって生じた fibronectin は細胞接着能が減弱し、細胞骨格再構築などに支障をきたすことが明らかとなっている。

4 . 症状

おおむね 20-40 歳に軽度～高度の蛋白尿で発症し、その後 15-20 年で末期腎不全にいたる。

5 . 合併症

本症に特有の腎外症状や合併症は認められない。

6 . 治療法

疾患特異的な治療法は存在しない。末期腎不全に陥り、腎移植術を受けた場合でも移植後再発が高率に発生する。研究班

7 . 研究班

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班