

(17) 奇形症候群分野

先天性腎尿路異常（CAKUT）

1. 概要

先天性腎尿路異常（CAKUT）は様々な腎尿路の発生異常、奇形、機能異常、およびそれらの複合した病態である。進行した慢性腎臓病の原疾患の約 60 %、透析導入される患児の原疾患の約 70 % を占める。多くは他臓器の奇形や異常を伴わない腎尿路単独の異常である一方、複数の臓器異常の一つとして腎尿路異常を合併する奇形症候群も多くみられる。自覚症状に乏しく、発見のためには超音波検査をはじめとする画像検査が必要である。長期的かつ適切なフォローアップにより腎予後を改善させる。

2. 疫学

CAKUT は約 500 出生に 1 例に見られる。進行した小児慢性腎臓病（CKD）の約 60% を占める。

3. 原因

CAKUT の原因遺伝子として、HNF1B、PAX2（腎コロボーマ症候群の原因遺伝子）、EYA1、SIX1（鰓弓耳腎（BOR）症候群の原因遺伝子）、SALL1（タウンズ・ブロックス症候群の原因遺伝子）などの主に転写因子および転写調節因子をコードする遺伝子が同定されている。しかし、CAKUT の関連遺伝子は極めて多く、さらにこれらの遺伝子変異が検出されるのは 15% 程度にすぎない。大半の CAKUT 症例は依然としてその原因は不明である。

4. 症状

画像検査上様々な腎尿路異常（低形成・異形成腎などの発生異常、水腎・水尿管などの尿路通過障害、膀胱尿管逆流など）を呈する。蛋白尿を認めることがあるが、尿濃縮力障害のため希釈尿であり、試験紙での同定は難しい。胎児期に羊水過少、新生児・乳児期に経口摂取不良や体重増加不良を認めることがある。幼児期には多飲・多尿や低身長を認める。腎機能障害の進行とともに、いわゆる尿毒症として全身の様々な臓器の症状が出現する。軽度の異常の場合には成人以後に末期腎不全に至る。

5. 合併症

尿路感染症、遺尿・夜尿、排尿困難。腎機能障害が進行すると、高血圧、電解質異常、代謝性アシドーシス、腎性貧血、骨ミネラル代謝異常、成長障害などが見られる。

6. 治療法

時に尿路系の異常に対して泌尿器科的介入が必要となる。腎不全への進行予防のため、明確なエビデンスに乏しいまま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）、球形吸着炭等の投与がなされている。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診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) その他分野

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

1. 概要

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は志賀毒素による溶血性尿毒症症候群と、ADAMTS13 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病以外の微小血管障害で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を三主徴とする疾患である。中長期的予後は悪い。移植後の再発率は高く、高率に移植腎機能の廃絶に至る。半数以上の症例が補体調節因子異常症による aHUS 症例である。

2. 疫学

本邦推定患者数は不明。欧米では 100 万人に 0.1-0.2 人である。

3. 原因

aHUS は多くの疾患との関連性が認められているが、半数以上の症例で補体調節因子異常症に伴う補体の過剰活性化が原因であることが判明している。原因として同定された補体調節因子には H 因子、I 因子、MCP、トロンボモジュリン、C3、B 因子の異常が報告されている。また、H 因子に対する自己抗体 (抗 H 因子抗体) が存在する症例もある。

4. 症状

感染などを契機として、微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を発症する。疾患予後は異常因子の種類によって異なる。中長期的予後は不良で、腎移植後の再発率および再発時の移植腎機能廃絶率ともに高い。

5. 合併症

中枢神経合併症 (痙攣、皮質盲、半身麻痺、傾眠、昏睡)、末梢性壊疽、肺胞出血・呼吸不全、心筋梗塞

6. 治療法

血漿交換・血漿輸注などの血漿治療を行う。近年、ヒト C5 モノクローナル抗体 (エクリズマブ) による治療が本邦でも開始されている。末期腎不全にいたった場合は腎移植療法、肝腎複合移植を行うことがある。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) その他分野

アルポート症候群

1. 概要

進行性遺伝性腎炎の代表的疾患で約9割がX連鎖型遺伝を呈する。その他常染色体劣性型、常染色体優性型がある。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。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、また皮膚基底膜などのIV型コラーゲン蛋白の異常を検出することが診断に有用である。遺伝子解析も可能である。

2. 疫学

本邦の推定患者数は約25,000である。

3. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、そ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 $\alpha 5$ (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 $\alpha 3$ (IV)鎖遺伝子(COL4A3)と $\alpha 4$ (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。蛋白尿は病期の進行とともに増加し、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り、小児期には通常腎機能は正常で、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、網膜・角膜・水晶体病変。

6. 治療法

現在、疾患病態機序に特異的な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)の投与が行われ一定の効果を認めている。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診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) その他分野

小児 ANCA 関連腎炎

1. 概要

ANCA 関連血管炎とは、抗好中球抗体 (ANCA) という共通の疾患標識抗体による小型壊死性血管炎の一群である。顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、ウェゲナー肉芽腫症/多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、チャーグ・ストラウス症候群/好酸球性多発性血管炎性肉芽腫 (EGPA) の 3 疾患がある。これらの疾患は多数の臓器に血管炎病変を形成するが、中でも腎炎は好発病変であり、予後への影響が大きい。ANCA 関連腎炎とはこれらの疾患に合併する腎炎の総称である。近年、成人で ANCA 関連血管炎の増加が報告されているが、小児については不明である。

2. 疫学

小児の頻度は不明である (成人は慢性特定疾患の受給者数 8000 人)。

3. 原因

MPA では好中球のミエロペルオキシダーゼに対する抗体である MPO-ANCA により血管内皮障害・血管炎を生じる。遺伝素因として、HLA-DRB1 * 09:01 - DQB1 * 03:03 ハプロタイプの関連が報告されている。外因としては甲状腺薬や D-ペニシラミンなどが知られている。WG では好中球の細胞質に対する PR3-ANCA が関与することが多い。AGA も約半数で MPO-ANCA が陽性である。ANCA は好中球を活性化し、活性化好中球は直接血管内皮障害を来す。

4. 症状

全身性の血管炎として発熱、体重減少、倦怠感、関節炎、消化管出血等を認める。MPA の臓器障害は腎炎が最も多く、70-80% の患者に認め、半月体形成性の急速進行性糸球体腎炎を来す。40-60% に間質性肺炎や肺出血などを合併する。WG では上気道、気管支、肺などの肉芽腫性炎症を特徴とし、さらに腎障害をきたす。EPGA では気管支喘息が先行し、その後、好酸球増多を伴い発症する。また、多発単神経炎や呼吸障害を認める。ANCA 関連腎炎では早期発見、早期治療が腎予後の改善に必要である。

5. 合併症

特に MPA において急速進行性糸球体腎炎の合併頻度が高い。発見時に腎機能障害が進行している事も多く、その場合高頻度で末期腎不全に進行する。

6. 治療法

プレドニゾン、ステロイドパルス療法、シクロホスファミド大量静注療法が寛解導入療法として用いられるが、重症例には、血漿交換やリツキシマブの追加を検討する。寛解維持療法には、低用量のステロイド薬にアザチオプリやミコフェノール酸モフェチルを用いる。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

18) その他分野

エプシュタイン症候群

1. 概要

エプ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、患者の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

本邦発症数は約200名である。

3. 原因

本研究班の國島らにより、エプ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、腎不全における治療の困難性。

6. 治療法

エプシュタイン症候群に対しての確立された治療法はない。一方本研究班の関根らの研究では、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診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) その他分野

若年性ネフロン癆

1. 概要

若年性ネフロン癆 (Juvenile nephronophthisis) 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診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(7) 循環器系疾患分野

小児腎血管性高血圧

1. 概要

小児腎血管性高血圧は小児の二次性高血圧の原因としては頻度が高い疾患である。降圧薬による内科的な治療では十分な降圧が得られない場合が多い。200mmHg 以上の重度な高血圧を呈する場合も少なくなく、痙攣等の高血圧緊急症で発症する場合もある。高血圧が持続すれば、左室肥大などの心血管障害を招く。一方、成人例に比較し、経皮的バルーン拡張術が奏功しやすく、適切に診断し原因を除去できれば根治可能な疾患である。

2. 疫学

小児高血圧の5~10%を占めるが正確な患者数は不明

3. 原因

小児では線維筋性異形成（FMD）の頻度が最も高く、その他大動脈炎症候群、神経線維腫症やもやもや病などが原因となる。また、11-60%に家族性の発症が報告されており、遺伝子異常の存在が指摘されている。多くは常染色体優性遺伝であるが、浸透率は様々である。これらの疾患に伴う腎動脈の狭窄により、腎組織中の血流が低下する結果、レニン-アンジオテンシン（RA）系の活性化を生じ、末梢血管抵抗が増大するとともにアルドステロンの分泌が促進し、ナトリウムおよび水分の再吸収を促進するため、循環血液量が増大し血圧が上昇する。

4. 症状

収縮期 200mmHg 前後の極めて高値を呈する場合が多く、高血圧脳症や心不全などの重篤な合併症状で発見される場合も多い。多くは、降圧薬によるコントロールが困難な場合が多い。

5. 合併症

10~15%の症例で痙攣や意識障害などの高血圧脳症を、7%の症例で心不全を合併する。ベル麻痺も腎血管性高血圧の合併症の一つである。また、しばしば低ナトリウム血症、低カリウム血症、多尿などを合併する。高血圧の発見の遅れや、薬物治療に不応性な高血圧の持続により、高頻度に心血管障害を招く。

6. 治療法

レニン-アンジオテンシン系阻害薬を主とした内科的治療を行うが、コントロールが困難な例が多い。小児はFMDに起因する例が多く、粥状動脈硬化の多い成人例と比較して成功率が高いことから、バルーンカテーテルを用いた経皮経管的腎血管形成術（PTRA）が良い適応となる。PTRAでの血行再建が困難な場合や再狭窄を来たす症例では、外科的な狭窄部位の切除、自家腎移植術、腎摘出術も検討する必要がある。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) 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明である。

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、本研究班の松尾らによって 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（非ステロイド性抗炎症薬（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発が必要である。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班

(18) その他分野

先天性ネフローゼ症候群

1. 概要

先天性ネフローゼ症候群は生後3か月以内に発症するネフローゼ症候群で、大きくフィンランド型とびまん性メサンギウム硬化症に分けられる。原因として各種の遺伝子変異が同定されている。フィンランド型は常染色体劣性遺伝形式で発症する。低たんぱく血症、浮腫の程度はフィンランド型で重い、生後6か月頃までは腎機能は正常である。その後腎機能が低下する。びまん性メサンギウム硬化症は、早期から腎機能障害を伴う。いずれもステロイドや免疫抑制薬は無効である。

2. 疫学

本邦発症数 不明

3. 原因

フィンランド型は、糸球体上皮細胞（ポドサイト）に発現する細胞接着因子であるネフリンの先天性異常により発症する。原因遺伝子はNPHS1であるが、本邦では臨床所見はフィンランド型であるものの遺伝子変異を伴わない症例が散見され、その解明が課題である。びまん性メサンギウム硬化症は、デニスードラッシュ症候群、ピアソン症候群などに合併し、原因遺伝子としてWT1、PLCE1が同定されている。臨床病理所見と原因遺伝子変異を融合して疾患を分類することが今後の課題である。

4. 症状

フィンランド型では、胎生期から始まる高度のたんぱく漏出により、低たんぱく血症、高度の浮腫が見られ低栄養状態となる。また免疫グロブリン、各種ビタミン、凝固因子、甲状腺ホルモン結合蛋白なども漏出する。特に重篤な細菌感染症や血栓症が予後と関係する。腎機能は徐々に低下し、4-5歳で末期腎不全に至る。びまん性メサンギウム硬化症は、症状の程度はフィンランド型より軽い、発症早期から腎機能障害をとめない、数ヶ月のうちに末期腎不全に至る。ウィルムス腫瘍の合併が見られる。

5. 合併症

重篤な細菌感染症、血栓症、高脂血症、外性器異常、ウィルムス腫瘍

6. 治療法

ネフローゼ期は、浮腫の管理、栄養補給、ホルモン異常の是正、感染症への対応、血栓症予防などの対症療法を行う。体重7kg程度で腎摘（片側または両側）を行い、末期腎不全に至ったら透析導入を行う。低たんぱく血症、凝固異常の是正後に腎移植を行う。びまん性メサンギウム硬化症では、腎摘せずに末期腎不全に至るため透析導入し、後に腎移植を行う。

7. 研究班

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立のための研究班