

2022年2月1日放送

遺伝性腎疾患の病因・病態解明と治療の進歩

神戸大学大学院 小児科学分野
教授 野津 寛大

腎臓の役割

まず、最初に腎臓の役割についてお話します。

腎臓はご存じの通り、腹部の真ん中に2つ存在します。血液中の過剰な水分や老廃物を尿中に出して、常に血液をきれいな状態に保つための唯一の臓器です。そのために、常に大量の血液が腎動脈を通過して腎臓に流入します。例えば体重60kgの人の場合、約5Lの血液が体内を流れていますが、なんと、1分間に1Lもの血液が腎臓に流入するとされており、その後、血液は腎臓

の中の糸球体と言われる構造物に流れ込み、そこで糸球体内の血管の壁から尿を濾し出します。糸球体内に流入する血液量の1/10位の水分が原尿として濾し出されます。ただ、その際、アルブミンや血球成分は原尿中に漏れ出さないように糸球体内の血管の壁は糸球体基底膜およびスリット膜という膜で覆われて補強されます。この糸球体基底膜やスリット膜

を構成する蛋白を作る遺伝子に異常があると、遺伝性糸球体疾患を発症します。その代表的な疾患としてはアルポート症候群、遺伝性ネフローゼ症候群などが存在します。一方、糸球体において原尿として様々な電解質も漏れてきてしまいますので、このまま漏れてしまうと血液中の電解質組成も狂ってしまいます。それを整え、血清中の電解質濃度を一定に保つために尿細管においてチャネルや輸送体を経て、電解質が血液中に再吸収されます。これらのチャネルや輸送体を作る遺伝子に異常があると、遺伝性尿細管疾患を発症します。その代表的な疾患はギッテルマン症候群です。

腎臓および糸球体の位置と構造



遺伝学的検査技術の進歩

次に遺伝学的検査（いわゆる遺伝子診断）技術の進歩についてお話します。

これらの遺伝性糸球体疾患や遺伝性尿細管疾患の診断は臨床的、病理学的、および遺伝学的手法が考えられます。例えば、アルポート症候群は家族歴を有する血尿を伴う腎炎および難聴からある程度臨床的に診断がつきます。しかし確定診断には腎生検による病理学的な診断または遺伝子診断を行う必要があります。遺伝子診断においては、2000年代前半に登場した次世代シーケンサーの普及に伴い、その診断効率が著明に改善し、今や欠かせない物となりました。例えばアルポート症候群の遺伝子診断は1人の診断に2週間を要しておりましたが、次世代シーケンサーを使えば、2日で同時に30人以上の診断を行うことが可能です。そのため、その登場により、現在は遺伝性腎疾患を疑ったら腎生検や負荷試験など侵襲的な検査を行わずにまず遺伝子診断をするといった、**Genetic First Approach**の時代を迎えております。先述のアルポート症候群においても腎生検を行わずに遺伝子診断で確定診断を付ける機会が激増しています。20年以上前の私の研修医時代は、「診断もついてないのに余分な検査をするな」と怒られましたが、今や、「患者さんの負担になる検査はするな」の時代となり、侵襲的な検査をすっ飛ばして、遺伝子診断ですぐに診断を付けるという時代へと変化しつつあります。

神戸大学小児科におきましては日本全国から遺伝子診断のご依頼を受け、年間500件以上の遺伝子診断を行っております。その内訳は、アルポート症候群約200件、遺伝性ネフローゼ約100件、ギッテルマン症候群約60件です。これ以降はそれら3疾患のお話をさせていただきます。



ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群における遺伝子診断技術の進歩の恩恵についてお話させていただきます。

皆さんご存じの小児におけるネフローゼ症候群ですが、特に日本人での発症頻度が高いことがすでに明らかとなっております。その90%はステロイドによる治療に速やかに反応しますが、残りの10%はステロイド抵抗性で、その場合末期腎不全への進行率が高く、そうなってしまわないように免疫抑制薬による治療を強化していきます。具体的にはステロイドパルス療法を繰り返し、またシクロスポリンによる治療を導入します。小児の患者さんには非常に副作用の多い辛い治療です。ところが近年、前述のように積極的に遺伝子診断が行われるようになった結果、このステロイド抵抗性の患者さんの30%は遺伝子異常により発症することが明らかとなりました。その場合、その発症には免疫学的機序は関与しないため、免疫抑制薬は全く効果を発揮しません。この30%の遺伝子異常を同定できた患者さんでは、そのような治療は無効なので行わず、腎保護

作用のある薬剤に切り替えることが可能となります。また、さらに、中にはミトコンドリア関連遺伝子の異常で発症する患者さんがおり、その場合はコエンザイム Q10 補充療法が著効することもすでに判明しておりますので、このような患者さんでは治療することができ、腎不全進行を著明に遅らせることが可能です。

このようにステロイド抵抗性ネフローゼの治療においては遺伝子診断を行うことが患者さん達に計り知れない恩恵をもたらしたとすることができます。

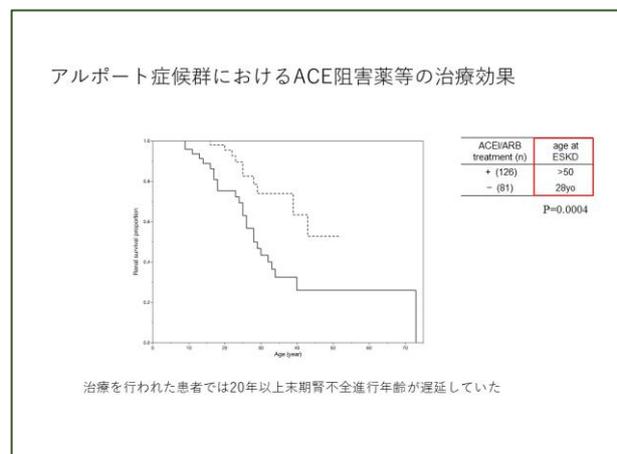
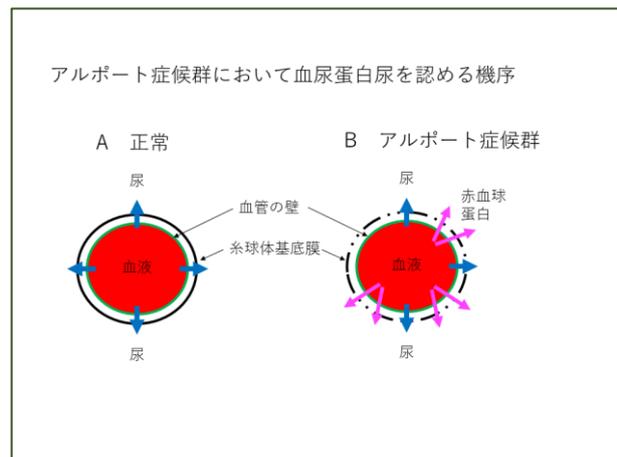
このように重要な検査であるため、私たちの元には年間 100 件のステロイド抵抗性ネフローゼの遺伝子診断の依頼があります。

アルポート症候群

次にアルポート症候群についてお話をさせていただきます。

アルポート症候群は遺伝性の病気で、1) 腎臓病、2) 難聴、3) 角膜の異常や白内障などの目の症状を認めます。遺伝性腎疾患の中では多発性嚢胞腎という病気に次いで、2 番目に多い病気です。遺伝の形式に従って 3 つのタイプに分類され、それぞれ重症度が異なります。一番患者さんが多いのが、X 染色体連鎖型というタイプで、男性では女性よりも圧倒的に重症の症状を認めます。男性では平均 30 歳前後で腎不全へと進行し、透析や腎移植を必要とします。一方、女性では平均 65 歳前後で腎不全へと進行しますので、一生腎不全へと進行しない患者さんもいます。アルポート症候群の患者さんは、4 型コラーゲンを作る働きをする遺伝子に異常があるため、この 4 型コラーゲンを作ることができません。4 型コラーゲンは、腎臓、耳における内耳、目でその構造を保つための重要な役割をしているため、4 型コラーゲンを作れないアルポート症候群の患者さんでは、先述のように、腎臓病、難聴、目の病気などを認めます。

治療に関してですが、遺伝子の異常に伴う病気ですので、根本的な治療法は存在しません。ただし、ACE 阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬は、元来血圧を下げるための薬剤ですが、腎保護作用に優れ、アルポート症候群の腎不全進行を遅らせることが可能です。私たちはこれまで 1000 家系異常のアルポート症候群患者さんの遺伝子診断を行って参りました。その際頂いた患者さんの情報をまとめてみたところ、X 染色体連鎖型の男性患者さんでも、若年時から内服開始すると 10 年から 20



年も腎不全への進行を遅らせることが可能であることが判明しました。この結果から、すべてのアルポート症候群患者さんにおいて、遺伝子診断も含めた適切な診断を行い、適切な時期から、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療を開始することが強く推奨されます。

ギッテルマン症候群

最後に日本人で非常に発症頻度の高い、ギッテルマン症候群の話をさせていただきます。

この病気は最初に説明した尿細管において、ナトリウムとクロライドを尿から毛細血管内に輸送するための輸送体をコードする遺伝子に異常があると発症します。そのためにナトリウムが尿に大量に漏れ出します。体にとって重要なナトリウムが尿中に漏出することを阻止するため、同じ陽イオンであるカリウムとマグネシウムも大量に尿中に漏出します。それにより、血液中のカリウムとマグネシウムが減少し、低カリウム血症、低マグネシウム血症を発症する疾患です。諸外国からは4万人に1人の発症頻度と報告されておりましたが、私たちは種々のゲノムデータベースを用いた解析を行ったところ、日本人では1000人に約2人と、諸外国に比較して圧倒的に発症頻度が高いことを報告いたしました。

ギッテルマン症候群の主な症状に関してご説明します。低マグネシウム血症、低カリウム血症により、疲れやすい、手足がしびれる、手足がつる、筋肉痛、頭痛等の症状を認めます。また、先ほど記載したとおり、ナトリウムが大量に尿中に漏出するので、尿の浸透圧が高くなるため、たくさんの水分も一緒に尿中に漏れ出してしまいます。そのため、たくさん飲んでたくさん尿が出る、多飲、多尿を認めるのもこの病気の特徴です。特に夜間は本来尿量が減少しますが、ギッテルマン症候群患者さんでは夜間も多尿があるため、夜尿症や夜に1～2回トイレのために目を覚ますということがあります。さらに、感冒時などは普通ではあり得ないくらい倦怠感が著明となり、輸液や入院加療が必要となることもあります。その他、身長が低い人が多いのも特徴です。一方、全く無症状で一生を過ごす方もいます。

特徴的なのは、この病気の患者さんはナトリウムが大量に尿中に漏れるため、それをおぎなうために塩分（ナトリウム）の濃い食事を好みます。これは塩分嗜好性が強いと表現されます。小児期には醤油をそのまま飲んだり、塩をなめたりする子もたくさんいます。これはさすがにおすすめできませんが、ナトリウムの漏出を補うため、ある程度塩分の接種を許容する必要があります。

ギッテルマン症候群の治療法は、まず、第一にカリウムおよびマグネシウムの補充です。これにより、血液中のカリウム値、マグネシウム値が上昇します。ただし、それでも色々な症状が残ることがあります。また夜尿や多尿に対しては全く無効です。日常生活において不便が出るほどの症状が残っている場合は非ステロイド系抗炎症薬、いわゆる NSAIDs の内服を行います。具体

ギッテルマン症候群臨床症状

診断確定後に再度問診すると・・・

幼少期からすぐ疲れる
マラソンが苦手
筋力がない
感冒時には大げさなくらいぐったりする
夜間頻尿
中学生まで夜尿症
塩をなめる

すべての症状で疑わし
しょっちゅう怒られてました。
社会人になってからも自分
に甘いと言われました。
精神的に参ってしまって、
うつ病と診断されたことも
あります。



非特異的的症状であり、最初の問診からはこれらの症状の訴えを聴取できないことが多いが、患者さんはずっと苦しんでいることが多い！

的にはイブプロフェンを用いることが多いです。現時点ではこの治療が最も有効と考えられていますが、長期に内服することで、腎臓への副作用などへの注意が必要です。比較的まれな疾患ですので、ほとんどの医師がこの病気の診療経験がありません。そのため、患者さんからのギッテルマン症候群に伴う症状の訴えがあっても、正確に診断や判定ができないこともあり得ます。

ギッテルマン症候群は軽症の病気と考えられがちですが、すぐに疲れるといった症状が年齢とともに顕在化し、仕事を続けるのがつらいなど日常生活に支障を来す例がしばしば見られます。NSAIDsの内服で、ある程度症状が緩和されますので、明らかに QOL の低下をきたしている患者さんでは積極的に導入することが必要です。

ギッテルマン症候群は偶然の血液検査で低カリウム血症を認めることから診断がつく場合がほとんどですが、診断がついてから症状に関して尋ねてみると、すでにたくさんの症状が発現しており、ずっと苦しんでいたという患者さんを度々経験します。しっかりと診断し治療をしてあげること、患者さんの QOL を改善させることが可能ですので、正確な診断をするように心がけていただければと存じます。

最後に

以上のように遺伝性腎疾患の診断が容易につくようになり、それに伴い治療法も確立してきました。まずは正確な診断をできるよう心がけていただき、遺伝性腎疾患が疑われる患者さんがいらっしゃいましたら気軽にご連絡ください。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>