

## 遺伝性腎疾患の小慢登録に関する研究

研究分担者 内山 聖（新潟大学医歯学総合病院 院長）

### 研究要旨

2006 年に登録された遺伝性腎疾患（①Alport 症候群、②家族性若年性ネフロン癆、③Bartter 症候群、④Gitelman 症候群の 4 疾患）の 2010 年までの登録人数、非継続症例、病名変更の調査を行なった。また 2006 年から 2010 年まで上記疾患の新規患者を調査し、登録開始年齢、成長障害の有無を調査した。全国で 1 年間に Alport 症候群は 76～85 名の登録があり、以下ネフロン癆 22～30 名、Bartter 症候群 56～74 名、Gitelman 症候群 15～20 名が登録されていた。非継続調査では 2006 年に登録された症例のうち、2010 年までの 5 年間に 4～5 割が非継続になっていた。成人例は少なく、多くは原因不明だったが、のちに再登録されている症例も多かった。経過中に大幅に病名が変更された例は少なく、確定診断されている例が多いと推測された。治療開始が登録条件である新規症例の調査では、Bartter 症候群が 7～9 歳と比較的低年齢で登録されていて、ほかの 3 疾患では 10～15 歳と比較的年長で小慢登録されていた。登録時の身長 SD が -2.0 未満の成長障害の割合はネフロン癆女児で 55.6%、Bartter 症候群女児で 60%と高率であった。治療の内容では Alport 症候群、ネフロン癆で降圧薬の割合が大きく、Bartter 症候群、Gitelman 症候群ではその他の薬物（電解質補正薬）が多く投与されていた。

登録状況では非継続が多く、後年再登録される例もあり慎重なデータ照合を要するが、薬物治療開始年齢の推定や成長障害の評価などは小慢データを用いれば簡便に行え、二次調査や他の研究班との連携に有用と思われた。

### 研究協力者:

樋浦 誠（木戸病院小児科部長）

本年度の研究では複数の遺伝性腎疾患を対象に、登録状況、非継続症例の有無、新規症例の薬物治療内容や成長障害の割合を検討した。

### A. 研究目的

遺伝性腎疾患は頻度は少ないが、治癒することがないため、生涯にわたる治療を要する疾患である。小児慢性特定疾患（以下小慢）治療研究事業では薬物治療を開始した際に登録されることになっている。そして、基本的には対象外年齢（成人）まで継続されると考えられる。遺伝性腎疾患の全国調査は少なく、治療対象の小児の把握が困難とされている。また、薬物治療の適応となった際の年齢や、高頻度で合併するとされる成長障害の割合も明らかではない。

### B. 研究方法

#### 1. 新規、継続を含めた登録状況調査

2006 年度から 2010 年度に小慢治療研究事業に基づき登録された①Alport 症候群、②家族性若年性ネフロン癆、③Bartter 症候群、④Gitelman 症候群の 4 疾患を調査した。なお、小慢では上記以外にも、遺伝性腎炎、尿細管性アシドーシスが遺伝性腎疾患として対象疾患ではあるが、確定診断されていない例や二次性のものが混在するため、本年度の調査か

ら除外した。

解析したデータは2012年4月23日時点でデータベースに登録されているデータを用いた。

### 1) 小慢登録状況

各年の登録人数、男女比、新規、転入、継続の内訳を調査した。

### 2) 非継続の調査

対象は2006年に上記4疾患で登録された193症例を2010年まで追跡し、非継続症例の有無を検討した。

受給者番号と生年月日でソートをかけ、目視と手作業で抽出した。

### 3) 同一症例での登録病名の変更例の検討

同一症例で経過中に病名が変更された例および変更病名を調査した。

## 2. 新規登録症例の治療開始時期、成長障害の検討

現在、遺伝性腎疾患の治療開始年齢は明らかではない。小慢事業では薬物治療開始が小慢登録の条件であり、新規登録年齢が薬物開始年齢であるといえる。2006年から2010年の5年間に①Alport症候群、②家族性若年性ネフロン癆、③Bartter候群、④Gitelman症候群の4疾患と新規登録された症例の年齢を調査し、登録（薬物開始）時点の成長障害の有無を検討した。また薬物治療内容も検討した。

## C. 研究結果

### 1. 新規、継続を含めた登録状況調査

#### 1) 全国の患者数

##### ① Alport 症候群 (図 1, 2)

**2006年総数 82名** (男 53名、女 29名)

新規 10名、転入 1名、継続 68名、再開 2名、その他 1名

**2007年総数 76名** (男 49名、女 27名)

新規 7名、転入 0名、継続 65名、再開 2名、その他 2名

**2008年総数 80名** (男 52名、女 28名)

新規 10名、転入 0名、継続 70名、再開 0名、その他 0名

**2009年総数 79名** (男 53名、女 25名、不明 1名)

新規 5名、転入 0名、継続 73名、再開 0名、その他 1名

**2010年総数 85名** (男 52名、女 33名)

新規 12名、転入 1名、継続 72名、再開 0名、その他 0名

##### ② 家族性若年性ネフロン癆 (図 3, 4)

**2006年総数 22名** (男 10名、女 12名)

新規 4名、転入 0名、継続 18名、再開 0名、その他 0名

**2007年総数 25名** (男 12名、女 13名)

新規 4名、転入 0名、継続 20名、再開 1名、その他 0名

**2008年総数 25名** (男 13名、女 12名)

新規 2名、転入 0名、継続 23名、再開 0名、その他 0名

**2009年総数 28名** (男 14名、女 13名、不明 1名)

新規 4名、転入 0名、継続 24名、再開 0名、その他 0名

**2010年総数 30名** (男 12名、女 18名)

新規 4名、転入 0名、継続 26名、再開 0名、その他 0名

##### ③ Bartter 症候群 (図 5, 6)

**2006年総数 74名** (男 34名、女 38名、不明 2名)

新規 12名、転入 0名、継続 61名、再開 1名、その他 0名

**2007年総数 74名** (男 30名、女 42名、不明 2名)

新規 7名、転入 0名、継続 66名、再開 1名、その他 0名

**2008年総数 68名** (男 28名、女 38名、不明 2名)

新規 5名、転入 3名、継続 59名、再開 1名、その他 0名

**2009年総数 56名** (男 18名、女 37名、不明 1名)

新規 1名、転入 0名、継続 55名、再開 0名、その他 0名

**2010年総数 58名** (男 18名、女 40名)

新規 7名、転入 0名、継続 51名、再開 0名、その他 0名

#### ④ Gitelman 症候群 (図 7, 8)

**2006 年総数 15 名** (男 8 名、女 6 名、不明 1 名)  
新規 2 名、転入 0 名、継続 13 名、再開 0 名、  
その他 0 名

**2007 年総数 17 名** (男 11 名、女 6 名)  
新規 1 名、転入 0 名、継続 16 名、再開 0 名、  
その他 0 名

**2008 年総数 19 名** (男 11 名、女 8 名)  
新規 2 名、転入 0 名、継続 17 名、再開 0 名、  
その他 0 名

**2009 年総数 15 名** (男 7 名、女 7 名、不明 1 名)  
新規 3 名、転入 0 名、継続 12 名、再開 0 名、  
その他 0 名

**2010 年総数 20 名** (男 8 名、女 11 名、不明 1 名)  
新規 4 名、転入 0 名、継続 16 名、再開 0 名、  
その他 0 名

## 2) 非継続症例の検討

2006 年の登録症例がその後どのように継続されているか調査した。

### ① Alport 症候群 (図 9)

2006 年 82 名が登録。2007 年 61 名 (成人例 -3 名、非継続 -7 名、のちの再登録 -11 名)。2008 年 55 名 (成人例 -3 名、非継続 -5 名、のちの再登録 -8 名、2006 年からの再登録 +10 名)。2009 年 51 名 (非継続 -8 名、のちの再登録 -3 名、2006 年からの再登録 +1 名、2007 年からの再登録 +6 名)。2010 年 46 名 (非継続 -10 名、2007 年からの再登録 +2 名、2008 年からの再登録 +3 名)。

### ② 家族性若年性ネフロン癆 (図 10)

2006 年 22 名が登録。2007 年 19 名 (成人例 -2 名、のちの再登録 -1 名)。2008 年 18 名 (非継続 -1 名、のちの再登録 -1 名、2006 年からの再登録 +1 名)。2009 年 17 名 (非継続 -1 名、のちの再登録 -1 名、2007 年からの再登録 +1 名)。2010 年 13 名 (非継続 -5 名、2008 年からの再登録 +1 名)。

### ③ Bartter 症候群 (図 11)

2006 年 74 名が登録。2007 年 56 名 (成人例 -1 名、非継続 -10 名、のちの再登録 -7 名)。

2008 年 45 名 (成人例 -3 名、非継続 -7 名、のちの再登録 -8 名、2006 年からの再登録 +7 名)。2009 年 40 名 (非継続 -7 名、のちの再登録 -5 名、2007 年からの再登録 +7 名)。2010 年 33 名 (非継続 -13 名、2007 年からの再登録 +1 名、2008 年からの再登録 +5 名)。

### ④ Gitelman 症候群 (図 12)

2006 年 15 名が登録。2007 年 11 名 (非継続 -4 名)。2008 年 9 名 (成人例 -2 名)。2009 年 9 名 (増減なし)。2010 年 9 名 (増減なし)。

2010 年までの 5 年間に非継続となった割合は Alport 症候群 44%、家族性若年性ネフロン癆 41%、Bartter 症候群 57%、Gitelman 症候群 40% で、成人例は Alport 症候群 7.3%、家族性若年性ネフロン癆 9.1%、Bartter 症候群 5.4%、Gitelman 症候群 13.3% であった。多くが原因不明であった。

## 3) 同一症例での登録病名の変更例の検討

### ① Alport 症候群 (82 名)

経過中に遺伝性腎炎に変更例・・・10 例  
慢性腎不全に変更例・・・2 名

### ② 家族性若年性ネフロン癆 (22 名)

経過中に病名変更例なし。

### ③ Bartter 症候群 (74 名)

遺伝性腎炎に登録変更例・・・1 名  
膜性増殖性糸球体腎炎に変更例・・・1 名

### ④ Gitelman 症候群 (15 名)

経過中に病名変更例なし

## 2. 新規登録症例の治療開始時期、成長障害の検討

2006 年から 2010 年に 4 疾患合わせて 107 症例が小慢に新規登録されていた。うち性別不明 8 名、年齢未記入 2 名、身長・体重未記入 8 名を除外し、90 症例を対象とした。

### 1) 治療開始年齢と体格 (表 1)

#### ① Alport 症候群

男 30 名: 平均年齢 10.5±3.7 歳、平均身長 133.1±21.2cm、平均体重 31.9±15.4kg、

身長 SD-0.9±0.9、肥満度-1.9±14.8%。  
女 11 名：平均年齢 10.3±4.6 歳、平均身長  
131.7±23.7cm、平均体重 31.4±12.7kg、  
身長 SD-0.3±0.8、肥満度-0.8±16.3%。

## ② 家族性若年性ネフロン癆

男 8 名：平均年齢 13.4±2.8 歳、平均身長  
147.6±15.1cm、平均体重 35.2±9.0kg、  
身長 SD-1.2±1.5、肥満度-11.4±15.4%。

女 9 名：平均年齢 9.7±5.3 歳、平均身長  
120.0±29.2cm、平均体重 25.6±14.4kg、  
身長 SD-2.0±2.2、肥満度-0.4±27.1%。

## ③ Bartter 症候群

男 9 名：平均年齢 7.4±5.7 歳、平均身長  
111.6±33.6cm、平均体重 21.0±12.8kg、  
身長 SD-1.2±1.8、肥満度-7.8±7.8%。

女 15 名：平均年齢 9.1±4.9 歳、平均身長  
116.6±29.4cm、平均体重 22.6±12.0kg、  
身長 SD-2.0±1.6、肥満度-7.3±17.8%。

## ④ Gitelman 症候群

男 2 名：平均年齢 15.5±1.2 歳、平均身長  
162.3±7.4cm、平均体重 59.5±5.0kg、  
身長 SD-0.9±0.6、肥満度 13.8±7.6%。

女 6 名：平均年齢 12.3±2.2 歳、平均身長  
141.3±17.3cm、平均体重 41.1±20.7kg、  
身長 SD-1.1±1.5、肥満度 7.7±22.8%。

4 疾患の中では Bartter 症候群が比較的若年齢で登録されていて、Gitelman 症候群は年長で登録されていた。Alport 症候群女児と比べ、家族性若年性ネフロン癆女児と Bartter 症候群女児は登録時の身長 SD が有意に低かった (p<0.05)。

## 2) 成長障害の検討 (表 2)

登録時に身長 SD スコアが -2.0 未満の成長障害を呈している割合を調査した。

### ① Alport 症候群

男 10% (3/30 名)、女 0% (0/11 名)

### ② 家族性若年性ネフロン癆

男 25% (2/8 名)、女 55.6% (5/9 名)

### ③ Bartter 症候群

男 33.3% (3/9 名)、女 60% (9/15 名)

## ④ Gitelman 症候群

男 0% (0/2 名)、女 33.3% (2/6 名)

ネフロン癆、Bartter 症候群の女児で成長障害の割合が高かった。

## 3) 治療法の内訳 (表 3)

### ① Alport 症候群

ステロイド 4.9% (2/41 名)、免疫抑制薬 0% (0/41 名)、抗凝固薬 0% (0/41 名)、抗血小板薬 26.8% (11/41 名)、アルブミン製剤 0% (0/41 名)、降圧薬 92.7% (38/41 名)、その他の薬物療法 7.3% (3/41 名)、泌尿器科的手術 0% (0/41 名)、透析 9.8% (4/41 名)、腎移植 0% (0/41 名)

### ② 家族性若年性ネフロン癆

ステロイド 5.9% (1/17 名)、免疫抑制薬 5.9% (1/17 名)、抗凝固薬 0% (0/17 名)、抗血小板薬 5.9% (1/17 名)、アルブミン製剤 5.9% (1/17 名)、降圧薬 64.7% (11/17 名)、その他の薬物療法 58.8% (10/17 名)、泌尿器科的手術 5.9% (1/17 名)、透析 23.5% (4/17 名)、腎移植 11.8% (2/17 名)

### ③ Bartter 症候群

ステロイド 12.5% (3/24 名)、免疫抑制薬 12.5% (3/24 名)、抗凝固薬 4.2% (1/24 名)、抗血小板薬 4.2% (1/24 名)、アルブミン製剤 4.2% (1/24 名)、降圧薬 8.3% (2/24 名)、その他の薬物療法 91.7% (22/24 名)、泌尿器科的手術 8.3% (2/24 名)、透析 0% (0/24 名)、腎移植 0% (0/24 名)

### ④ Gitelman 症候群

ステロイド 0% (0/8 名)、免疫抑制薬 0% (0/8 名)、抗凝固薬 0% (0/8 名)、抗血小板薬 0% (0/8 名)、アルブミン製剤 0% (0/8 名)、降圧薬 0% (0/8 名)、その他の薬物療法 100% (8/8 名)、泌尿器科的手術 0% (0/8 名)、透析 0% (0/8 名)、腎移植 0% (0/8 名)

Alport 症候群、ネフロン癆では降圧薬の治療の割合が大きく、すでに透析導入されている例もあった。Bartter 症候群、Gitelman 症

候群ではその他の薬物治療が多く、低カリウム、低マグネシウムなどの電解質異常に対し、その補正薬が多く投与されていると推測された。

#### D. 考察

遺伝性腎疾患は生涯にわたる管理、治療が必要となり、発症頻度や発症年齢の把握が非常に重要である。現在、いくつかの班会議や学会主導での全国調査を計画中ないしは施行中であるが、まだまだ調査は十分とはいえない。一方、2005年の小慢事業法制化で意見書の改定が行われ、体格因子や治療内容、経過が小慢のデータベースに登録され、より多くの情報が蓄積されるようになった。このため今回、稀少疾患の小慢上での登録状況を調査し、有用性を検討した。

毎年全国で Alport 症候群は 76~85 名の登録があり、以下ネフロン癆は 22~30 名、Bartter 症候群は 56~74 名、Gitelman 症候群は 15~20 名が登録されていた。入力時のミスか性別不明が数名いたが、新規・継続タイプに登録ミスはなく、正確な評価が行われていた。非継続調査では 2006 年に登録された症例のうち、2010 年までの 5 年間に 4~5 割が非継続になっていた (Alport 症候群 44%、家族性若年性ネフロン癆 41%、Bartter 症候群 57%、Gitelman 症候群 40%)。成人例は Alport 症候群 7.3%、家族性若年性ネフロン癆 9.1%、Bartter 症候群 5.4%、Gitelman 症候群 13.3% と頻度は少なく、多くは原因不明だったが、のちに再登録されている症例も多かった。自治体からのデータ入力時期などの問題で単年のデータ欠落が生じているのか検討の必要を感じた。また、受給者番号のみの機械的抽出では非継続の判断が困難なため、生年月日、性別、検査データから目視にて同一症例の拾い上げを行い、精度を上げたが、ヒューマンエラーなど目視の限界もあるため、受給者番号の変更をなくす、基本データの欠落をなく

すアラート表示など、データ入力時の改善が望まれる。登録データ上から非継続の直前の経過の特徴を調べたが、死亡や悪化例はなく、不変と評価されている翌年に小慢登録からはずれる例が多く、原因の特定は困難であった。同一症例の追跡中に大幅に病名が変更された例は少なく、変更病名も遺伝性腎炎が最多であり、しっかりと確定診断されている例が多いと推測された。

小慢では遺伝性腎疾患の登録は治療開始が条件のため、新規症例の調査で治療開始年齢や体格因子を検討したが、年齢では Bartter 症候群が男女とも比較的 low 年齢の 7~9 歳で治療開始されていた。そのほかは、10~15 歳と小学校高学年~中学生の時点で小慢登録されていた。登録時の身長 SD が -2.0 未満の成長障害の割合はネフロン癆女児で 55.6%、Bartter 症候群女児で 60% と高率であり、Alport 症候群女児と比べ、ネフロン癆女児と Bartter 症候群女児は登録時の身長 SD スコアが有意に低かった。薬物治療開始年齢時点ですでに成長障害が顕在化していて、この 2 つの疾患では早期治療の必要性を認めた。治療内容については Alport 症候群、ネフロン癆では降圧薬治療が主体で、すでに透析導入されているケースもあり、Bartter 症候群、Gitelman 症候群では電解質補正薬が治療の主体であった。5 年間での治療方法に大きな変化は認められなかった。

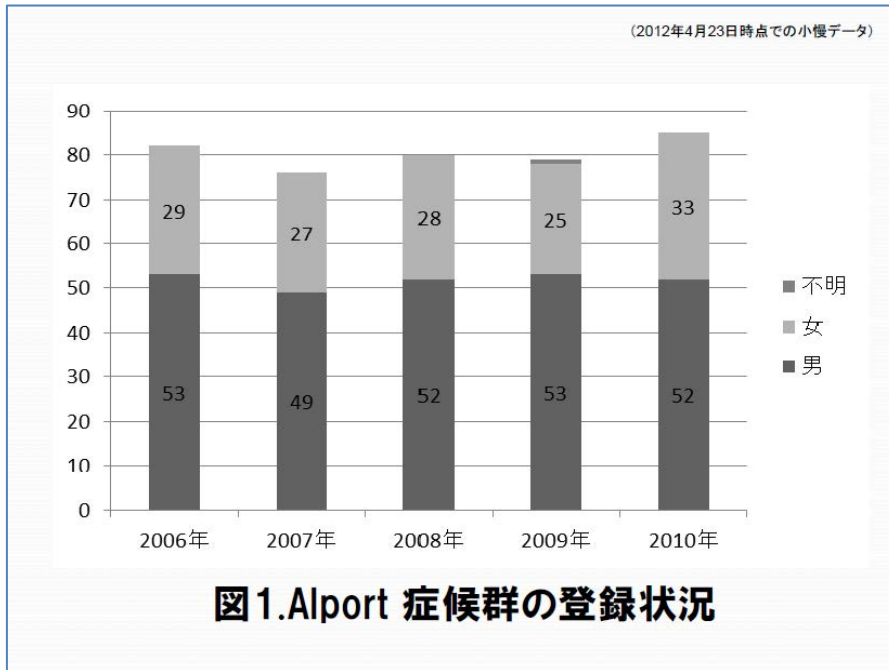
現在、難治性疾患克服研究事業など他の研究班でもいくつかの遺伝性腎疾患について全国サーベイランスが行われようとしている。小慢のデータは疾患の全数登録ではなく、治療を行っている例には限定されるが、多数例の調査にはなるため、全国の患者数の推定や成長障害など合併症の有無、治療内容の動向など、さまざまな検討ができるため、今後は研究班同士の連携を図ることも稀少疾患の全体像の把握に有用と考えられた。

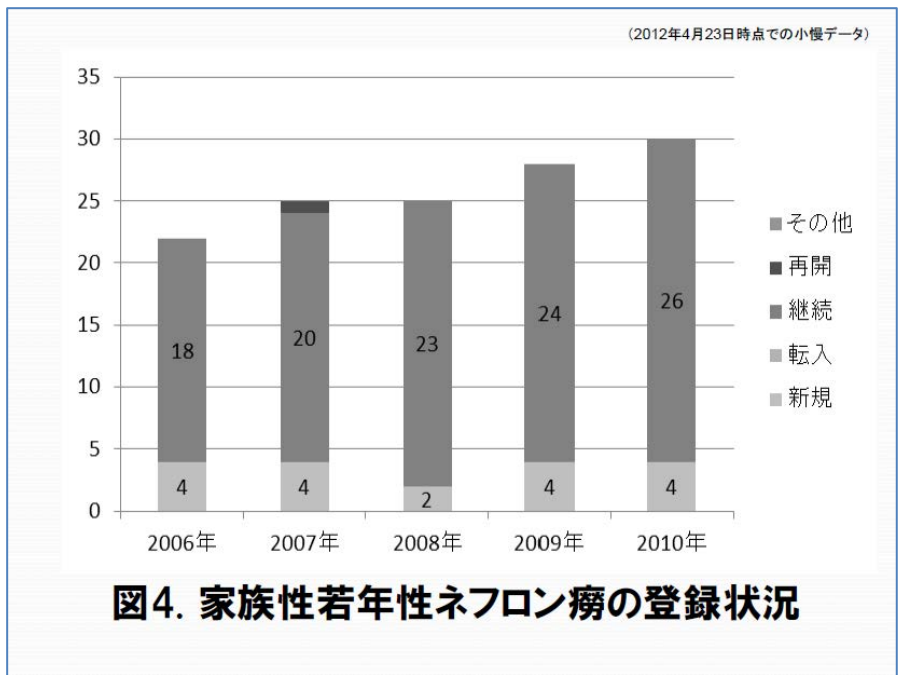
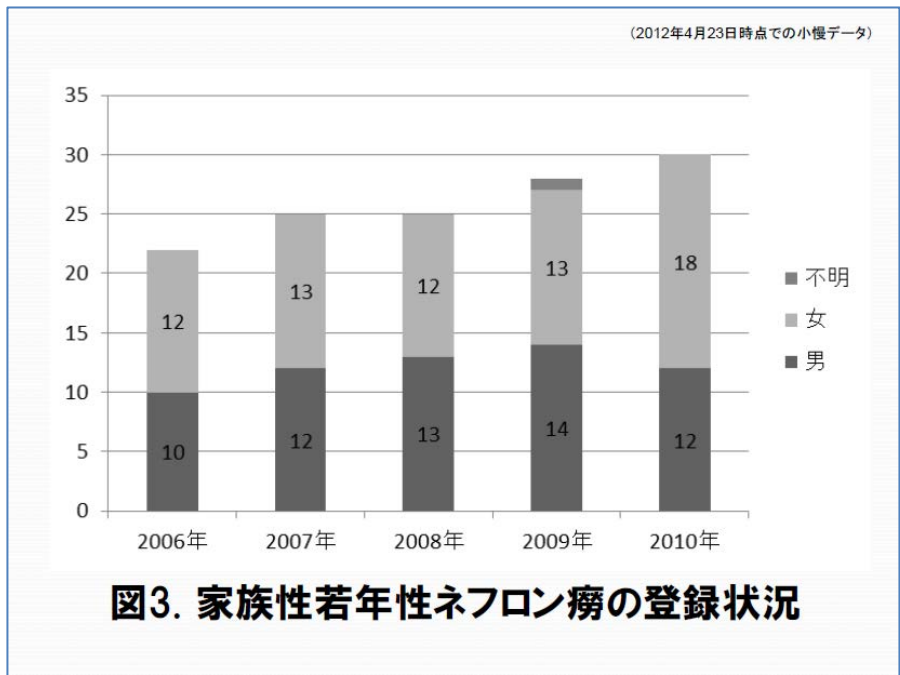
#### **E. 結論**

遺伝性腎疾患の登録データを調査した。非継続症例は多いが、病名変更は少なく、治療開始年齢や成長障害の評価に有用であった。

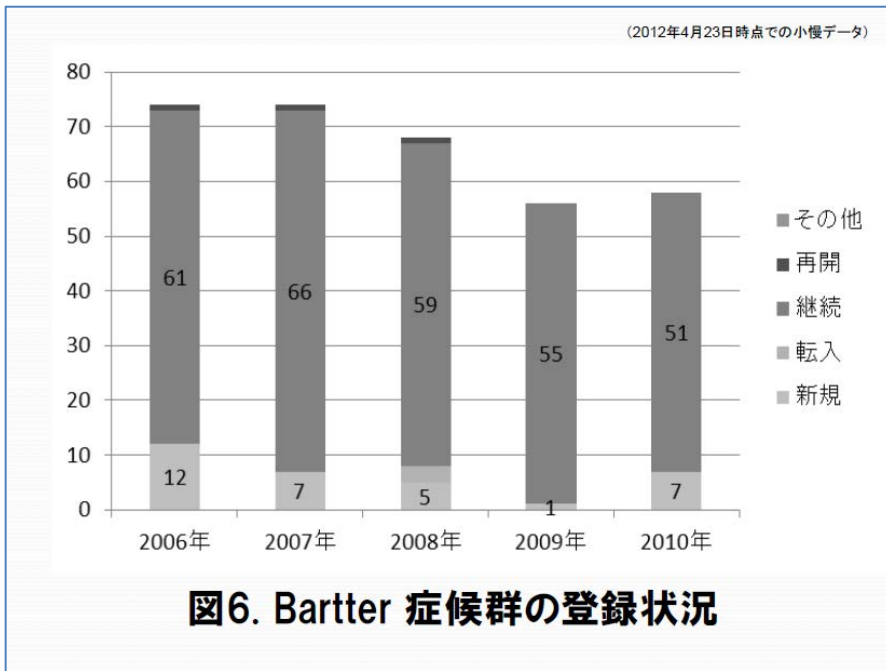
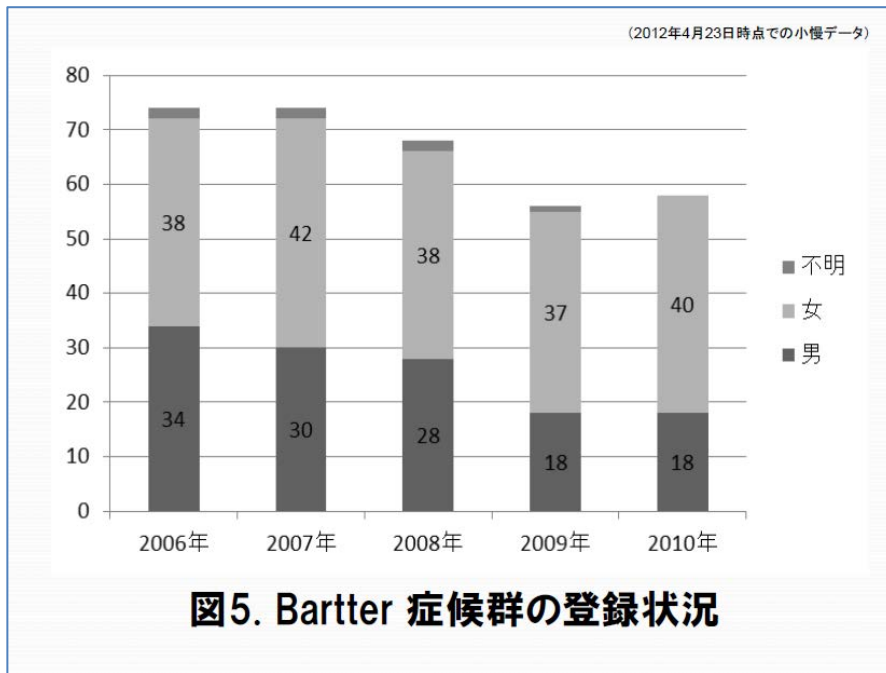
**F. 研究発表** なし

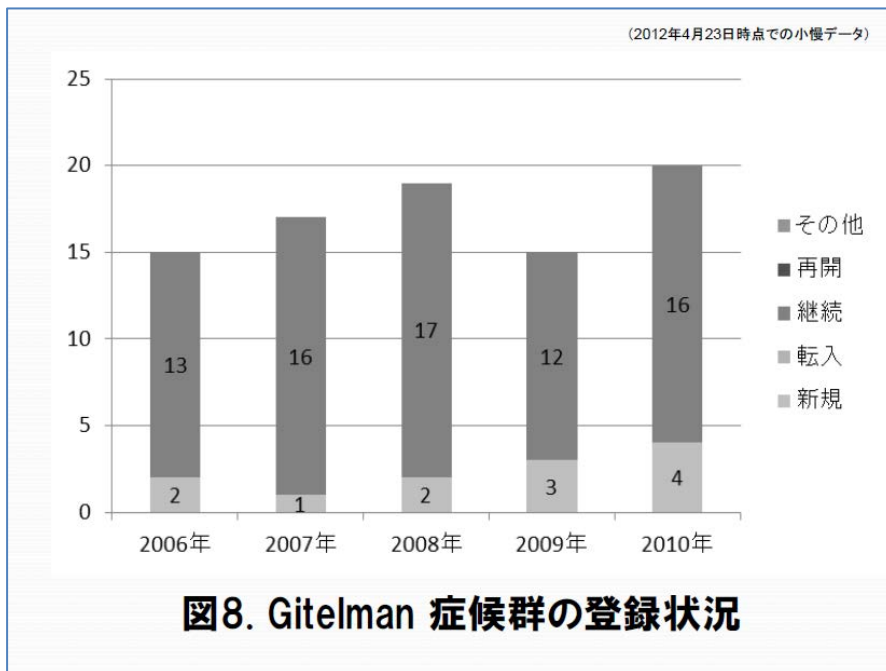
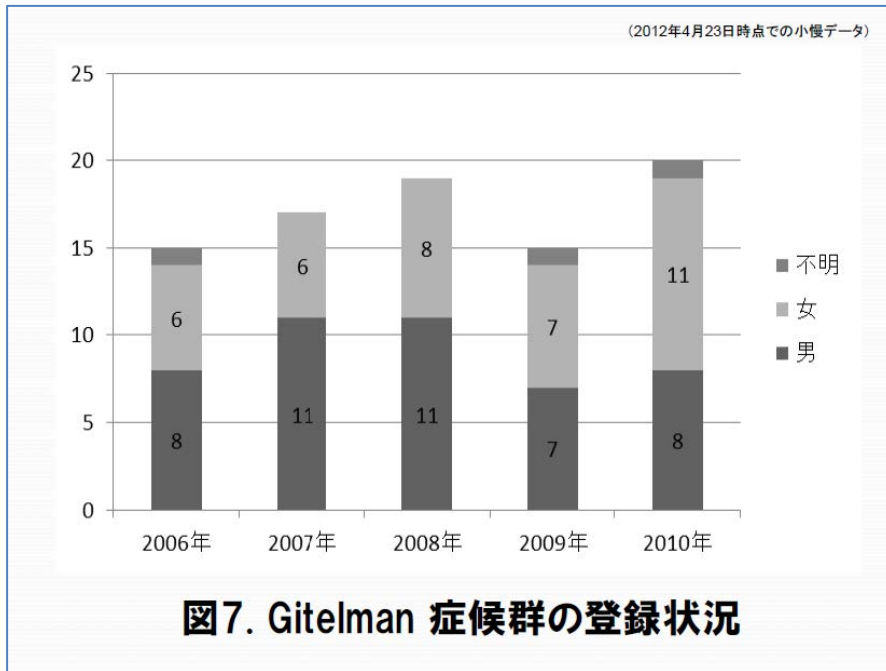
**G. 知的財産権の出願・登録状況** なし

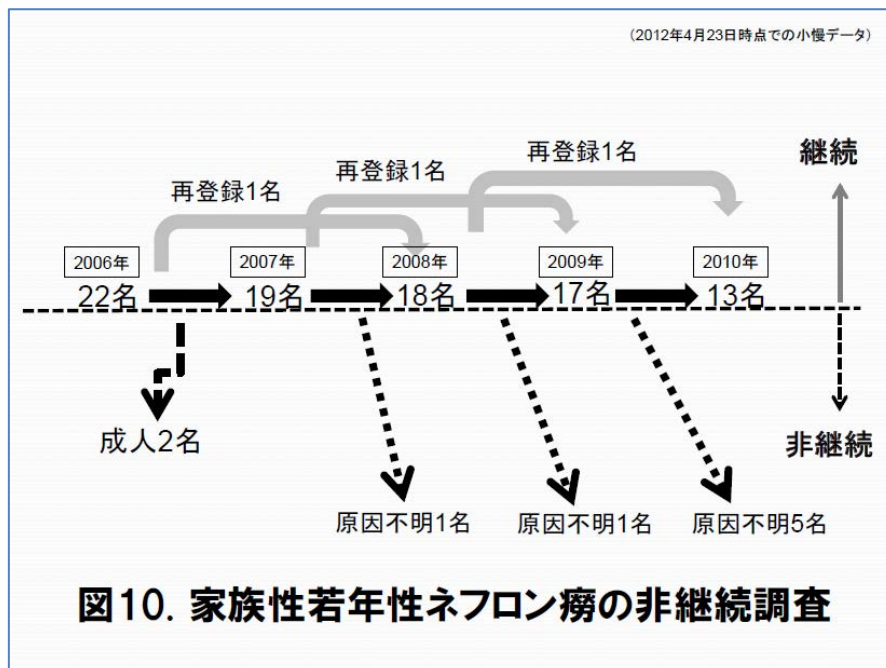
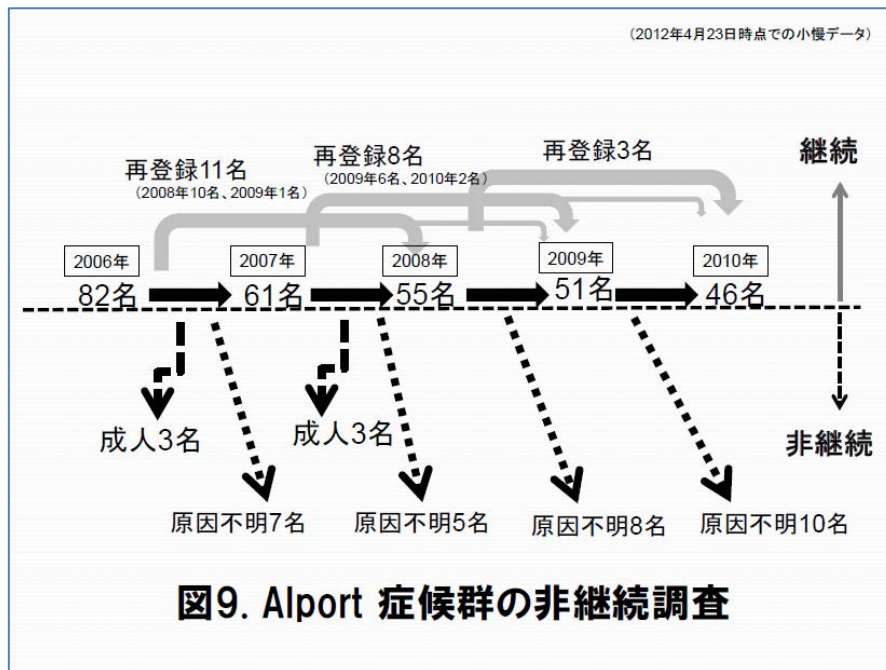


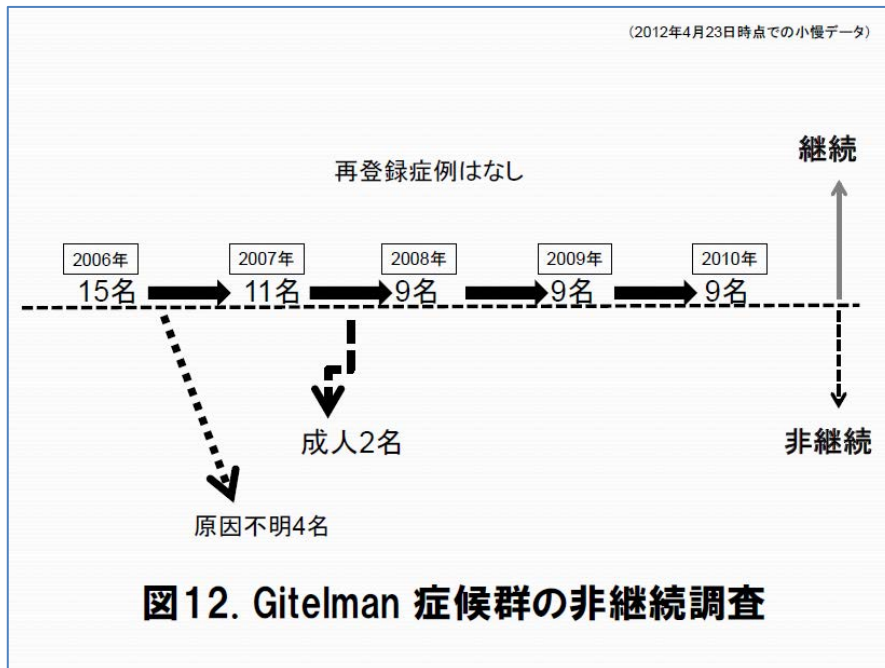
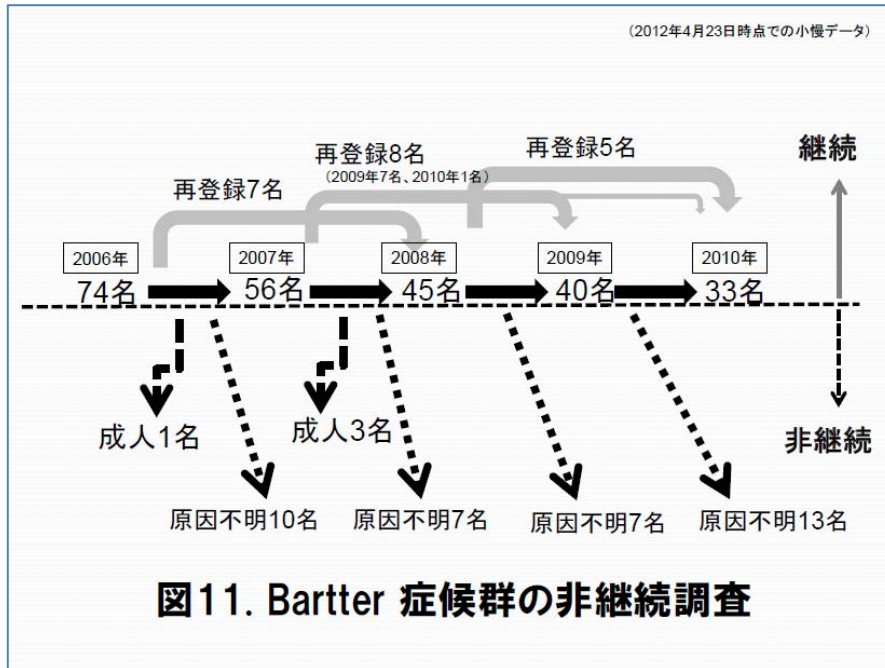












**表1. 治療開始時のプロフィール**

	Alport 症候群	家族性若年性 ネフロン癆	Bartter 症候群	Gitelman 症候群
年齢(歳)	10.5±3.7(男) 10.3±4.6(女)	13.4±2.8(男) 9.7±5.3(女)	7.4±5.7(男) 9.1±4.9(女)	15.5±1.2(男) 12.3±2.2(女)
身長(cm)	133.1±21.2(男) 131.7±23.7(女)	147.6±15.1(男) 120.0±29.2(女)	111.6±33.6(男) 116.6±29.4(女)	162.3±7.4(男) 141.3±17.3(女)
体重(kg)	31.9±15.4(男) 31.4±12.7(女)	35.2±9.0(男) 25.6±14.4(女)	21.0±12.8(男) 22.6±12.0(女)	59.5±5.0(男) 41.1±20.7(女)
身長SD	-0.9±0.9(男) -0.3±0.8(女)	-1.2±1.5(男) -2.0±2.2(女)※	-1.2±1.8(男) -2.0±1.6(女)※	-0.9±0.6(男) -1.1±1.5(女)
肥満度	-1.9±14.8(男) -0.8±16.3(女)	-11.4±15.4(男) -0.4±27.1(女)	-7.8±7.8(男) -7.3±17.8(女)	13.8±7.6(男) 7.7±22.8(女)

※ p<0.05 vs Alport 症候群

(2012年4月23日時点での小慢データ)

**表2. 成長障害の割合**

		Alport 症候群	家族性若年性 ネフロン癆	Bartter 症候群	Gitelman 症候群
成長障害 (-2SD未満)	男	10%(3/30)	25%(2/8)	33.3%(3/9)	0%(0/2)
	女	0%(0/11)	55.6%(5/9)	60%(9/15)	33.3%(2/6)

(2012年4月23日時点での小慢データ)

**表3. 治療法の内訳**

	Alport 症候群	家族性若年性 ネフロン癆	Bartter 症候群	Gitelman 症候群
ステロイド	4.9% (2/41)	5.9% (1/17)	12.5% (3/24)	0% (0/8)
免疫抑制薬	0% (0/41)	5.9% (1/17)	12.5% (3/24)	0% (0/8)
抗凝固薬	0% (0/41)	0% (0/17)	4.2% (1/24)	0% (0/8)
抗血小板薬	26.8% (11/41)	5.9% (1/17)	4.2% (1/24)	0% (0/8)
アルブミン製剤	0% (0/41)	5.9% (1/17)	4.2% (1/24)	0% (0/8)
降圧薬	92.7% (38/41)	64.7% (11/17)	8.3% (2/24)	0% (0/8)
その他の薬物	7.3% (3/41)	58.8% (10/17)	91.7% (22/24)	100% (8/8)
泌尿器科的手術	0% (0/41)	5.9% (1/17)	8.3% (2/24)	0% (0/8)
透析	9.8% (4/41)	23.5% (4/17)	0% (0/24)	0% (0/8)
腎移植	0% (0/41)	11.8% (2/17)	0% (0/24)	0% (0/8)

(2012年4月23日時点での小慢データ)