

学 位 論 文 要 旨

氏 名

西 健太郎



論 文 題 目

「Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys–Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type （新生児期発症の Denys–Drash 症候群とフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の臨床的兆候と予後）」

指 導 教 授 承 認 印

石倉 健司



Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys–Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type

(新生児期発症の Denys–Drash 症候群とフィンランド
型先天性ネフローゼ症候群の臨床的兆候と予後)

氏名 西 健太朗

背景

Denys-Drash 症候群は、*WT1* 遺伝子異常によって引き起こされる症候群であり、急速に進行する腎症、46XY 性分化疾患、Wilms 腫瘍を特徴とする。特に、新生児期発症の Denys-Drash 症候群 (NODDS) は発症時からネフローゼ症候群を呈し、腎予後および生命予後は不良である。そのため、透析管理を含めた集中治療や社会的な性の決定を早急に要し、NODDS の早期診断が重要となる。一方、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (CNF) は *NPHS1* 遺伝子異常によって引き起こされる症候群であり、NODDS と同様に一般的には新生児期にネフローゼ症候群として発症する。発症時に NODDS と CNF を鑑別することは困難であるが、遺伝子解析の結果以前にそれらを区別するための臨床徴候は明らかとなっていない。今回、二施設の NODDS および CNF 症例の臨床像を解析し、それらを早期に鑑別するための因子を調査した。

方法

1997 年から 2017 年の間に国立成育医療研究センターまたは東京都立小児総合医療センターにおいて、新生児期にネフローゼ症候群と診断した症例から遺伝子検査を施行していない例、遺伝子変異のない例、*WT1* または *NPHS1* 以外の遺伝子変異の症例を除外し、NODDS と CNF の患者の臨床情報を収集した。連続変数の比較は Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数の比較は Fisher の正確検定を使用した。末期腎不全に進行した患者の割合は Kaplan-Meier 法を用いて計算し、2 群間の比較を log-rank 検定で解析した。

結果

1997 年から 2017 年の間に新生児期発症のネフローゼ症候群と診断された 37 例から除外基準を満たした 14 例を除き、NODDS 群（8 例）と CNF 群（15 例）の検討を行った。診断時日齢は NODDS 群で中央値 7（範囲，0-24）、CNF 群で 2（範囲，0-30）であった（ $P = 0.50$ ）。観察期間は NODDS 群で中央値 58.5 か月（範囲，7-259 か月）、CNF 群で 83 か月（範囲，8-229 か月）であった。出生体重（ $P = 0.975$ ）、出生週数（ $P = 0.766$ ）は両群間に統計学的な差はなく、両群ともに初発症状は浮腫であった。46, XY の染色体を有した NODDS のうち 3 例は社会的性を女性と選択した。初発時、23 例中 22 例がネフローゼ症候群を呈しており、残りの 1 例はその後の新生児期にネフローゼ症候群に至った。診断時の血清クレアチニン値は NODDS 群で中央値 1.85 mg/dL（範囲，0.87-2.4 mg/dL）、CNF 群で 0.15 mg/dL（範囲，0.10-0.42 mg/dL）と統計学的に有意な差を認めた（ $P = 0.002$ ）。胎盤重量/出生体重比はいずれの群も正常児（胎盤重量/出生体重比 18%）より高値であったが、CNF 群は NODDS 群と比較してより高値であった（中央値 41.8% vs 21.0%, $P = 0.001$ ）。Kaplan-Meier 法による診断から末期腎不全までの生存時間は NODDS 群（中央値 6 日）で CNF 群（中央値 910 日）と比較して有意に短かった（ $P < 0.0001$ ）。NODDS 8 例中 6 例（75%）、CNF 15 例中 0 例（0%）が新生児期に透析導入を要した（ $P = 0.0002$ ）。最終観察時までには NODDS 8 例（100%）、CNF 11 例（73%）が末期腎不全に陥り、23 例のうち CNF 1 例が難治性胸水による呼吸不全で月齢 8 に死亡した。NODDS 4 例と CNF 10 例が最終観察時までには腎移植術を施行された。

考察

NODDS は発症から急速に末期腎不全へ進行し、CNF との早期の鑑別として発症時の血清クレアチニン値や胎盤重量/出生体重比が有用であった。Carter らは 2016 年に 17 例の NODDS のレビューを報告した。17 例中 14 例（78.6%）が生後半年以内に死亡し、14 例の死亡時期の中央値は月齢 1 であった。一方、本研究の NODDS は 8 例全てが観察期間内で生存していた。国や施設ごとの新生児末期腎不全への介入に対する考え方の違いが予後の違いに影響していると予想されるが、乳児の緊急透析や小児集中治療治療が可能な施設においては早期診断および早期治療を行うことで NODDS の予後が決して不良でないことを示した。また、性の選択は経験の豊富な専門施設で行われるべきであり、社会的な性の決定においても新生児期早期に NODDS を疑うことは非常に重要である。

総括

発症時の腎機能障害、軽度の巨大胎盤を有する先天性ネフローゼ症候群は、NODDS が想定される。新生児期透析、社会的性の選択、新生児集中治療が可能な施設で適切な管理と積極的な介入を行うことで、NODDS の生命予後は向上し得る。