

遺伝性腎疾患の臨床と遺伝カウンセリング

花岡一成

東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科

key words : 遺伝, 常染色体優性多発性嚢胞腎, Alport 症候群, Fabry 病, 遺伝カウンセリング

要 旨

遺伝性腎疾患は透析療法や末期腎不全の治療現場でしばしば経験する。腎障害や合併症の治療とともに、遺伝の概念や疾患に対する正しい情報を提供し、同時に心理的社会的サポートを行うことで、患者とその家族が遺伝性疾患に向き合い有意義な生活を過ごせるよう働きかける遺伝カウンセリングが必要となる。本総説では、Alport 症候群, Fabry 病, 常染色体優性多発性嚢胞腎の病態生理と遺伝カウンセリングについて述べる。

1 遺伝性腎疾患

遺伝性腎疾患とは、単一あるいは複数の遺伝子の変異により発症する腎臓・泌尿器系の疾患で、形態および機能異常を有する疾患の総称である。腎臓を中心として異常が現れる疾患の他、全身のさまざまな臓器に病変が合併する場合もしばしばみられる。腎臓組織は、糸球体、尿細管といった腎固有の組織の他、血管、神経、間質など多彩な組織のコンポーネントの集合体である。そのため、それぞれの組織由来の細胞に、遺伝子変異が起こることにより、細胞の果たす機能が変化し、さまざまな症状を発症する (表 1)¹⁾。

遺伝性腎疾患は比較的高率に腎障害が進行するため、透析療法をはじめとする末期腎不全の治療現場で、しばしば症例を経験する。遺伝性腎疾患の家系では複数の患者を抱えることも多く、生活上の制約や経済的な

負担を余儀なくされるという問題に直面していることが多い。また、罹患者が自分の病気で苦しむだけでなく、未発症者も患者を支えながら自分もいつ発症するかわからないといった精神的な負担の中で生きている。そのため、遺伝性疾患の診断と治療に関しては、正しい情報を提供し、同時に心理的および社会的サポートを行うことによって、患者とその家族が遺伝性疾患に向き合い有意義な生活を過ごせるよう働きかける遺伝カウンセリングが必要となる。

本総説では、遺伝カウンセリングについて解説した後、臨床の現場でしばしば遭遇する Alport 症候群, Fabry 病, 常染色体優性多発性嚢胞腎について、病態生理と遺伝カウンセリングについて述べる。遺伝性腎疾患の詳細については成書等を参考にされたい。

2 遺伝カウンセリング

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)では、遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスであると定義されている。このプロセスには、

- ① 疾患の発症および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
- ② 遺伝現象, 検査, マネージメント, 予防, 資源および研究についての教育
- ③ インフォームド・チョイス (十分な情報を得た

表 1 遺伝性腎疾患の原因遺伝子

	遺伝子	遺伝子産物	染色体
糸球体疾患			
先天性ネフローゼ症候群			
フィンランド型	<i>NPHS1</i>	nephrom	19q13.1
Type 2	<i>NPHS2</i>	podocin	1q25-31
びまん性メサンギウム硬化症	<i>WT1</i>	WT suppressor gene 1	11p13
Alport 症候群			
X連鎖型	<i>COL4A5</i>	$\alpha 5$ (IV) collagen	Xq22
常染色体劣性 (優性)	<i>COL4A3, 4</i>	$\alpha 3$ (IV) collagen, $\alpha 4$ (IV) collagen	2q35-37
嚢胞性疾患			
多発性嚢胞腎			
常染色体優性多発性嚢胞腎	<i>PKD1,2</i>	polycystin1, polycystin2	16p113.3, 4q13-23
常染色体劣性多発性嚢胞腎	<i>PKHD1</i>	polyductin/fibrocytin	6p12-21.1
ネフロン癆 Type 1-18	<i>NPHP1-18</i>	nephrocystin1-18	
結節性硬化症			
Type 1	<i>TSC1</i>	hamartin	9q34
Type 2	<i>TSC2</i>	tuberin	16p13
代謝性疾患			
シスチン症	<i>CTNS</i>	cystinosin	17p13
原発性シュウ酸尿症 1 型	<i>SPT/AGT</i>	alanine	2q36-37
Fabry 病	<i>GLA</i>	α -galactosidaseA	Xq22
尿細管機能異常			
Dent 病	<i>CLCN5</i>	ClC5	Xp11.22
腎性低尿酸血症	<i>SLS22A12</i>	urate transupotr 1	11q13
Bartter 症候群			
Type 2	<i>KCNJ1</i>	ATP sensitive K channel	11q24
Type 3	<i>CLCNKB</i>	renal choride channel	1q36
Type 4	<i>BSND</i>	barttin	1p31
Type 5	<i>CASR</i>	calcium sensing receptor	3q13.3-21
Gitelman 症候群	<i>ALC12A3</i>	thiazade sensitive Na-Cl cotransporter	16q13
Liddle 症候群	<i>SCNN1A</i>	aniloride sensitive Na channel	16r12.2
腎性尿崩症			
Type 1	<i>AVPR2</i>	V2 Receptor	Xq28
Type 2	<i>AQP2</i>	acuaporin-2	12q13

うえでの自律的選択), およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる²⁾. つまり遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要があると明記されている。したがって、一般外来、腎臓内科外来あるいは透析クリニックの診療でも遺伝性腎疾患を鑑別し、専門家による診療と遺伝カウンセリングの場を提供することに留意すべきである。実際に、

IgA 腎症と診断され透析導入となった患者が、透析クリニックで看護師が行った詳細な家族歴の聴取により、家系内に腎不全患者が多数いることがわかり、遺伝子診療部門に紹介された結果、透析導入後にはじめて Fabry 病と診断されたケースもあった。

現在、多くの全国の大学病院や基幹病院などの医療機関に遺伝子診療部門が開設され、臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングが実施されている。遺伝子医療実施施設は検索システム¹⁾を利用して検索することが可能である。また疾患によっては専門外来での遺伝カウンセリングが行われている領域もあり、ホームページ等で確認することが可能である。(参考：東京慈恵会医科大学附属第三病院では、臨床遺伝専門医による多発性嚢胞腎・遺伝性腎疾患の遺伝カウンセリング外来を開設している)²⁾。

3 Alport 症候群

3-1 Alport 症候群とは

進行性の遺伝性腎症に難聴を伴う症候群を Alport 症候群と呼ぶ。大半が X 連鎖型 (85%) であるが、常染色体劣性遺伝 (10%) または優性遺伝の症例も存在する。発生頻度は 1/5,000~1/10,000 と言われている³⁾。生後間もなくから血尿がみられ、進行とともに蛋白尿が出現し、ネフローゼ症候群をきたすこともある。血尿は顕微鏡的血尿が持続し、発熱時などに肉眼的血尿となることが多い。発熱時の肉眼的血尿は IgA 腎症でしばしば経験するが、本症でも見られることに留意するべきである。

腎組織のうち光学顕微鏡所見は非特異的であるが、電子顕微鏡での糸球体基底膜の広範で不規則な肥厚と緻密層の網目状変化をみれば特異所見である⁴⁾。

特徴的な難聴や眼症状は診断上有用である。難聴は感音性難聴で 7~10 歳頃に両側性に出現する。高音領域における感音性難聴は患者の約 1/3 にみられ、男児に多く女児にはあまり見られない。また、患者、家族とも難聴がみられなくても本症候群を否定することはできない。眼症状では円錐水晶体、水晶体脱臼、皮質部白内障などを認める。

Alport 症候群の診断基準を表 2 に示す⁴⁾。

3-2 責任遺伝子と病態生理

Alport 症候群は IV 型コラーゲンの遺伝子変異 (COLA4A1~6) によって起こる。IV 型コラーゲンは $\alpha 1$ ~ $\alpha 6$ 鎖のうち 3 本の α 鎖により構成されている。組織によりその構成は異なるが、これまでに $\alpha 3$ ~ $\alpha 6$ の四つの遺伝子変異による Alport 症候群が報告されている。一番頻度の高い X 連鎖型は、IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の遺伝子 COLA4A5 の変異によって発症する。 $\alpha 5$ 鎖は $\alpha 3$, $\alpha 4$ 鎖とともに糸球体基底膜、ボウマン嚢、一部の尿管基底膜に局限して発現しているため、COLA4A5 の変異は糸球体基底膜での IV 型コラーゲンの減少ないしは消失をきたす⁵⁾。

腎障害は進行性で、X 連鎖型の男性の場合、末期腎不全に到達する平均年齢は 25 歳で、40 歳までに 90% 以上の患者が進行すると言われている⁶⁾。また遺伝子変異のパターンにより腎障害の進行速度に違いがあることや、産生蛋白である IV 型コラーゲンの糸球体での発現の程度が予後と相関することがわかってきた⁷⁾。一方、X 連鎖型の女性の場合には進行が遅く、一部はキャリアとして発症しない場合もある一方で、急速に進行の進む場合もある。女性の重症度の違いは X 染色体の不活化によると考えられている。常染色体性 (劣性あるいは優性) 型の場合、男女により症状の違いはない。

なお、良性家族性血尿は遺伝性腎症の一つであり、血尿のみ、あるいは血尿に加えて軽度の蛋白尿をみる

表 2 Alport 症候群診断基準 (平成 27 年 2 月改訂)

(厚生労働省科学研究費補助金「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」班)

- 主要項目に加えて副作用の 1 項目以上を満たすもの
- 主要項目のみで副項目がない場合、参考項目の 2 つ以上を満たすもの

※主項目のみで家族が本症例と診断されている場合は疑い例とする

※無症候性性のキャリアは副項目の IV 型コラーゲン所見 (II-1 か II-2) 1 項目のみで診断可能である

いずれの徴候においても他疾患によるものを除く。たとえば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など

I 主項目:

I-1 持続的血尿

II 副項目:

II-1 IV 型コラーゲン遺伝子変異

II-2 IV 型コラーゲン遺伝子免疫組織化学的以上

II-3 IV 型コラーゲン遺伝子変異

III 参考項目:

III-1 腎炎・腎不全の家族歴

III-2 両側感音性難聴

III-3 特異的眼症状

III-4 びまん性平滑筋腫

疾患である。患者および家族に高度蛋白尿、腎機能低下、難聴などはみられない。近年の研究では、さまざまな原因遺伝子で起こる疾患群で、一部には Alport 症候群同様、IV 型コラーゲンの異常で起こることがわかってきた。

3-3 治療

現時点では、疾患に特異的な治療法は確立していない。アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の有効性を示唆する報告があり、第一選択と考えられる⁸⁾。またシクロスポリンの長期投与が蛋白尿を減少させ腎機能障害の進行も防止しうる可能性を示す報告がある。そのほか、ステロイドや抗血小板薬投与の報告があるが、これらの治療法の効果に関して現時点でのエビデンスレベルは低いため、さらなる検討が必要である⁹⁾。

3-4 遺伝カウンセリングのポイント

Alport 症候群は古典的には X 連鎖型の遺伝形式をとり、血尿を初発とする腎障害に加えて感音性難聴や特徴的な眼症状を合併する疾患と考えられていたが、遺伝形式が異なるパターンがあることがわかってきた。また、難聴や眼症状を伴わない血尿患者を診た場合に、家族歴を詳細に聴取し、家族に尿異常や腎不全があることを見逃さないことが重要である。また初発例 (de novo 変異) での発症や、女性が保因者となることで遺伝性が途絶したかのようにみえる症例もある。その

ため、非家族性血尿でも Alport 症候群を疑って臨床症状に応じて腎生検を施行し、電子顕微鏡による基底膜の観察、免疫抗体法による IV 型コラーゲンの確認を行うべきである。

遺伝子解析については $\alpha 3 \sim \alpha 5$ 鎖遺伝子 (COL4A3~COL4A5) の解析がほぼ 100% 可能である。解析は保険適応ではなく、解析を実施している大学・病院等に依頼する。

4 Fabry 病

4-1 Fabry 病とは

Fabry 病は X 連鎖型の遺伝病で、 α ガラクトシダーゼ (α -Gal A) の酵素活性が低下し、全身の細胞にグロボトリアオシルセラミド (GL-3) と呼ばれるライソゾームが進行性に蓄積することで各臓器にさまざまな障害が発生する疾患である¹⁰⁾。 α -Gal A 活性が 1% 以下の男性患者の場合、古典型と呼ばれる臨床経過がみられる (図 1)。古典型では小児期に周期性の四肢激痛、皮膚血管病変、発汗低下、鬱熱、特徴的な角膜・水晶体混濁、蛋白尿が出現するが、しばしば原因不明と放置されることもある。経過とともに腎障害が進行し、30~40 歳代で末期腎不全に至ることが多い¹¹⁾。頻度は 1/40,000 と考えられていたが¹²⁾、近年ではさらに多い患者が存在していると考えられている。

腎臓の病理所見では病初期よりポドサイト、糸球体内皮細胞、ボウマン嚢上皮、ヘンレの係蹄、遠位尿管 GL-3 が蓄積する。光学顕微鏡ではトルイジンブル

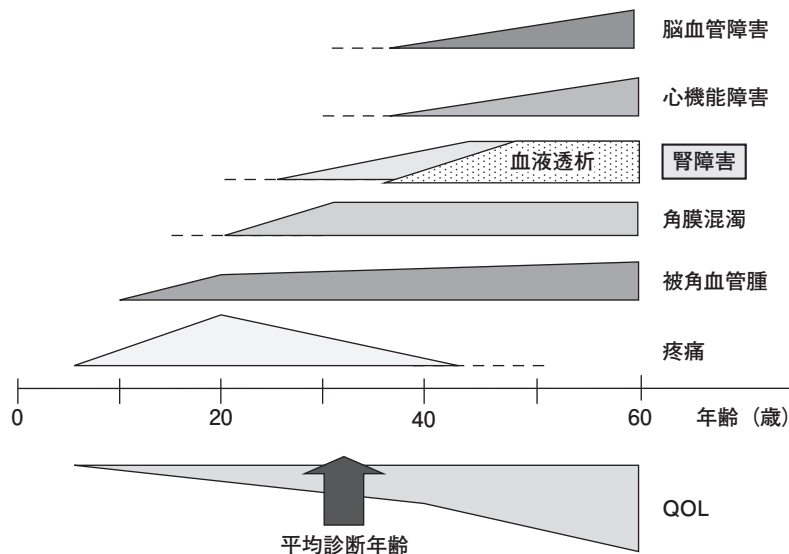


図 1 Fabry 病の症状 (男性)

一染色により青く染色される多数の封入体として、電子顕微鏡ではオスミウム好性のミエリン体（ゼブラ体）として認められる¹³⁾。腎障害の特徴は蛋白尿と進行性の腎機能低下である。これまでのコホート研究では、進行性腎機能低下の危険因子として、①蛋白尿の出現、②診断時の eGFR 低下、③高血圧、④男性、があげられている¹⁴⁾。

中年以降では心血管病変や脳血管障害を合併する。Fabry 病の遺伝子変異を遺伝したヘテロ接合女性の場合、生涯を通じて無症状である場合（保因者）と、加齢とともに何らかの症状の発現する場合、あるいは男性と同じく重篤な症状を示す場合と重症度に大きな違いがある。Fabry 病の女性の重症度に差があるのは、Alport 症候群と同じく X 染色体の不活化によると考えられている。

近年、左室肥大を主とした心障害のみを主訴とする心亜型、腎障害のみに特化した腎亜型なども報告されている。

4-2 責任遺伝子と診断

Fabry 病は X 染色体上にある *GLA* 遺伝子の変異により発症する X 連鎖型劣性遺伝の疾患である¹⁵⁾。*GLA* 遺伝子が産生する α -Gal A の活性低下により GL-3 が蓄積するため、男性の場合、前述の古典型の症状が出現すると考えられていた。近年、心不全患者や透析患者の検討により、男性でも α -Gal A の活性が残存する患者が存在することがわかっている。男性患者においては血清、分離された白血球、培養細胞中の α -Gal A の活性測定により診断する。女性においては α -Gal A の活性が 0 でない場合、*GLA* 遺伝子解析が必要となる¹⁶⁾。 α -Gal A ならびに *GLA* 遺伝子解析とも大学などの研究機関に依頼する。

4-3 治療

Fabry 病の治療として、①対症療法、② α -Gal A 酵素補充、③遺伝子治療があげられる。 α -Gal A 酵素補充の方法には、実際の酵素補充を行う方法（enzyme replacement therapy; ERT)¹⁷⁾のほか、蛋白を修飾することにより酵素活性を高めるケミカルシャペロン療法があり、さらに遺伝子治療も α -Gal A 酵素を患者体内で産生させる治療となる。現在、日本では 2 種類の薬剤（アガルシダーゼ α 、アガルシダーゼ β ）による

ERT が行われている。通常 ERT は 2 週間に 1 回、点滴により投与される。各臓器より GL-3 を除去する効果が報告され、腎組織中の GL-3 が低下すると考えられている¹⁸⁾。腎機能低下の抑制効果については、蛋白尿が 1 g/日以上 of 症例では有意ではないため、ACEI、ARB など腎保護作用が確認されている薬剤との併用での効果が期待されている¹⁹⁾。

同時に、疼痛管理、血圧管理、腎・脳・心血管を保護する治療をあわせて行うことが重要である。特に四肢の疼痛は末梢神経への GL-3 の蓄積が原因と考えられており、管理に関しては NSAIDs の効果は弱く、カルバマゼピンあるいはガバベンチンの使用が推奨される²⁰⁾。

4-4 遺伝カウンセリングに関する注意点

Fabry 病は全身の臓器を障害することから、受診する診療科が多岐にわたる。小児期には四肢疼痛や鬱熱により小児科や神経内科（小児神経科）を受診することが多いが、皮膚科、眼科、腎臓内科、循環器内科、耳鼻咽喉科、リウマチ科、整形外科、ペインクリニックなどへの受診もしばしばみられる。医療者がこの病気を疑うことができず、初発から 15 年以上経てはじめて Fabry 病と診断された症例も経験する。最近では医療者への啓蒙活動が進み、多くの医師が特有な症状から Fabry 病を疑うようになりつつある。Fabry 病を疑った時点で、迅速に専門医に紹介することが望ましい。

いざ Fabry 病と診断されると、ネットの情報などから予後の悪い病気と知り、落ち込んでしまう患者や家族をしばしば経験する。現在は酵素補充療法により進行の抑制が可能となりつつあり、さらに発症早期であればその効果が高いことを説明し、家族内検索を勧める。病気に前向きに向き合ってゆくこと、家族で支え合うことが重要で、患者の会の情報（全国ファブリー病患者と家族の会²³⁾）も遺伝カウンセリングの中で提供する。

5 常染色体優性多発性嚢胞腎

5-1 常染色体優性多発性嚢胞腎とは

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、多発する嚢胞により両側の腎臓が腫大するとともに、腎機能低下が徐々に進行する遺伝性腎疾患である。腎臓以外にも

肝臓、脾臓に嚢胞ができ、同時に高血圧、腎結石、脳動脈瘤、心臓弁膜症、大腸憩室など全身にさまざまな症状を合併することが特徴である²¹⁾。頻度は1/1,000～1/3,000と考えられている。

2014年には厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班により「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎診療ガイドライン2014」²²⁾が作成され、日常診療に用いられている。

5-2 責任遺伝子と機能

ADPKDの責任遺伝子として、PKD1遺伝子およびPKD2遺伝子が同定されている。PKD1遺伝子はpolycystin-1蛋白を、PKD2遺伝子はpolycystin-2蛋白を産生する。2種類のpolycystinは尿細管細胞ではprimary cilia上で蛋白複合体を形成し、カルシウムチャンネルとして機能し²³⁾、尿細管形態維持に関与している。PKD1遺伝子、PKD2遺伝子にかかわらず同様の症状が認められる。腎障害についてはPKD1遺伝子変異患者のほうが、嚢胞の形成・拡大、腎障害の進行が早いという特徴がある²⁴⁾。

5-3 治療のトピック：バソプレシンV2受容体拮抗薬

ADPKDでは、cAMPとカルシウムやMEKなどの細胞内情報伝達系とのクロストークにより嚢胞上皮細胞

の増殖と嚢胞液の分泌が刺激され、嚢胞形成が促進される²⁵⁾(図2)。

バソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンは、cAMPの産生を抑制し、嚢胞上皮細胞の細胞増殖や嚢胞液の分泌を抑制する。ADPKD患者を対象とした第III相国際共同治験(TEMPO 3/4試験)²⁶⁾では、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示され、日本では2014年3月より保険適応となり一般臨床で使用することが可能となった。トルバプタン服用時の副作用として、脱水による腎障害、肝障害があげられている。またクレアチニンクリアランス60 ml/min未満あるいは両腎容積750 ml未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

5-4 治療戦略

ADPKDにはトルバプタンによる治療が確立したが、降圧療法、食事療法、腎不全治療などといった従来の治療は引き続き重要である²²⁾。

ADPKDでは高血圧の発症頻度が高く、本態性高血圧に比べて若年発症が多いという特徴がある。降圧薬の種類ならびに降圧目標については、CKDにおける降圧療法に準じて治療を行うことが推奨されている。

食事療法については、蛋白質制限食が腎機能障害の進行を抑制した明らかなエビデンスはないため、塩分

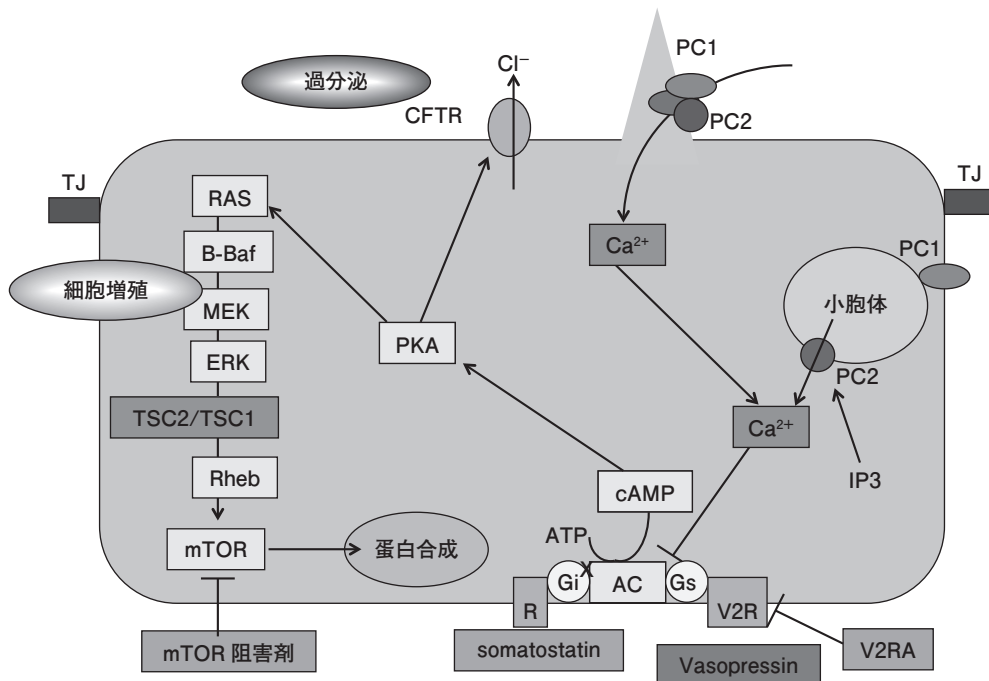


図2 ADPKDの細胞内情報伝達系と治療の標的分子 (Torres VE, et al.: Lancet 369; 1287-1301, 2007のFig4より改変)

制限とともにCKDにおける食事療法に準じて実施することを考慮する。また飲水については、現在までに腎機能障害進行や嚢胞の進展を抑制するという報告はないが、飲水によるバソプレシンを抑制する試みは推奨され、少なくとも水分欠乏の状況が続くのは避けるべきであると考えられている。

トルバプタンによる治療は上記の治療を行ったうえで、患者のライフスタイルを考慮し検討すべき治療である。近年の研究では、PKD遺伝子の変異により腎障害の進行が予測できることが示されている²⁴⁾。現在はADPKDの遺伝子解析を実施するのは臨床では容易ではない。今後、遺伝子解析を行い、進行の速いと考えられているPKD1遺伝子変異が見つかった患者にトルバプタン治療を実施するといったテーラーメイド医療が考慮されるであろう。

5-5 遺伝カウンセリングのポイント

ADPKD患者の中には、疾患の説明や自分の腎予後のほかに、生体腎移植ドナーのスクリーニングを希望するケースがある。そのほか、家族の中で病気について情報を共有できないといった相談や、家族に病気をもたらしたという患者の罪悪感や、病気を受け入れられない子供の嫌悪感などで親子関係が円滑でないという相談を受けることがある。

近年では、発症前の自分の子供が遺伝しているか調べてほしい、出生前診断、着床前診断を行ってほしいという要望がある。従来は治療法がない遺伝性疾患であったため、発症前の小児に対する遺伝子診断は行わず、成人になった時点で画像診断を実施するのが一般的であった。治療法ができ、できる限り確定診断を受け治療を受けたいという患者や家族の希望もあり、at riskの個人に対していつ遺伝子診断を行うかは個々のケースで検討されるべきである。

ADPKDの典型例では、腎嚢胞の多発、腎臓の腫大などの臨床症状により診断が容易であるため、遺伝子解析を実施する必要はない²²⁾。欧米では生体腎移植のドナー候補選定のために実施することを推奨している²⁷⁾。また、家族歴のない症例、早期より腎障害の進行する症例、さらに、臨床症状や画像診断で典型的とは言えないPKDの場合にPKD1遺伝子、PKD2遺伝子の解析が考慮される。遺伝子解析実施にあたっては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関する

ガイドライン」に基づいて実施する²⁾。ADPKDの場合、発症前診断で遺伝子変異が発見された場合には将来の発症をほぼ確実に予測することになるため、検査前後の被験者の心理への配慮および支援は必須で、遺伝カウンセリングにより検査を行うことの不利益についても十分に説明を行うことが必要である。

PKD1遺伝子、PKD2遺伝子は、genomic DNAのexon部分とその近傍のintron部分をSanger法により直接シーケンスする遺伝子解析により85~90%の遺伝子変異を確認できる^{28,29)}。近年では、次世代シーケンス法を用いた解析により、迅速かつ精度の高い解析を進める研究が進められている。なお日本ではPKD遺伝子の検索は保険適応になっていない。現状では、臨床で遺伝子解析が必要となった時には、解析を行っている大学に依頼するか、外国の検査会社(GeneTests^{‡4)})に依頼することになる。

ADPKDには二つの患者の会がある。これらの情報(PKDFCJ多発性嚢胞腎財団日本支部^{‡5)}、PKDの会^{‡6)})も遺伝カウンセリングの中で伝えてゆく。

おわりに

遺伝性腎疾患はしばしば臨床で出会うことがある疾患である。その病態を理解するとともに、遺伝に関する患者や家族が抱えている不安を理解し支えてゆくことが重要である。本稿がその一助になれば幸いである。

本研究は「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」」の支援を受けた。

文 献

- 1) Hildebrandt F : Genetic kidney disease. Lancet 2010; 37 : 1287-1296.
- 2) 日本医学会 : 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011.
- 3) 中西浩一, 吉川徳茂 : Alport症候群. 日本腎臓学会誌 2015; 57 : 736-742.
- 4) Yoshikawa N, Cameron AH, White RH : The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. J Pathol 1981; 135 : 199-209.
- 5) Kashtan CE, Gubler MC : Inherited glomerular disease. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. (eds.). Pediatric Nephrology. 6th Ed. Heidelberg : Springer, 2009; 621-841.
- 6) Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. : Genotype-Phe-

- notype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 876-883.
- 7) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, et al. : Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV alpha5 chain. *Kidney Int* 2014; 85 : 1208-1213.
 - 8) Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. : Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012; 81 : 494-501.
 - 9) Savige J, Gregory M, Gross O, et al. : Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 364-375.
 - 10) Kint JA : On the existence and the enzymic interconversion of the isozymes of α -galactosidase in human organs. *Arch Int Physiol Biochem* 1971; 79 : 633-634.
 - 11) Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. : Fabry disease defined : baseline clinical manifestations of 66 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 : 236-242.
 - 12) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM : α -galactosidase A deficiency : Fabry disease. Scriver CR, Beaudet CL, Sly WS, et al. (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th Ed. New York : McGraw-Hill, 2001; 3733-3774.
 - 13) Finn LS, Bernstein J : Renal diseases caused by familial metabolic and hematologic diseases. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. (eds.). *Heptinstall's Pathology of the Kidneys*. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 1220-1221.
 - 14) Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. : Fabry disease : progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 2102-2111.
 - 15) Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, et al. : Fabry disease : isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 : 7364-7368.
 - 16) 大橋十也 : 診断ガイドライン, 重症度スコア. 衛藤義勝, 井田博幸, 遠藤文夫, 他編. *ファブリー病 UpDate*. 東京 : 診断と治療社, 2013; 150-155.
 - 17) Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. : Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease : an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374 : 1986-1996.
 - 18) Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. : Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 1547-1557.
 - 19) Waldek S, Feriozzi S : Fabry nephropathy : a review — how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* 2014; 15 : 72.
 - 20) 酒井規夫 : 疼痛の治療. 衛藤義勝, 井田博幸, 遠藤文夫, 他編. *ファブリー病 UpDate*. 東京 : 診断と治療社, 2013; 160-161.
 - 21) Fick GM, Gabow PA : Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 1994; 45 : 23-29.
 - 22) エビデンスに基づく多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014. *日本腎臓学会誌* 2014; 56 : 1105-1187.
 - 23) Hanaoka K, Qian F, Boletta A, et al. : Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* 2000; 408 : 990-994.
 - 24) Gall EC, Audrezet MP, Chen JM, et al. : Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 1006-1013.
 - 25) Hanaoka K, Guggino WB : cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 : 1179-1187.
 - 26) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2407-2418.
 - 27) Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y : Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 : 455-465.
 - 28) Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. : Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 2143-2160.
 - 29) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, et al. : A comprehensive search for mutations in the *PKD1* and *PKD2* in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Genet* 2015; 87 : 266-272.

参考 URL

- ‡ 1) <http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>
- ‡ 2) <http://www.jikei.ac.jp/hospital/daisan/index.html>
- ‡ 3) <http://www.fabrynet.jp/>
- ‡ 4) <http://www.genetests.org>
- ‡ 5) <http://www.pkdfcj.org/pkdfcj.html/>
- ‡ 6) <http://www.pkdnokai.org/>