

びまん性メサンギウム硬化症

1. 疾患名ならびに病態

びまん性メサンギウム硬化症

生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群のうち、3 か月以降に発症する乳児ネフローゼ症候群 (INS) に分類の代表疾患である。多くは生後 3 か月以降にタンパク尿が発症し、発症後数か月以内に末期腎不全になる。フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群と異なり、羊水中の α フェトプロテインや胎盤重量は通常正常である。

DMS は、Denys-Drash 症候群、Pierson 症候群、Galloway-Mowat 症候群、nail-patella 症候群などの症候群に合併することが知られ、Denys-Drash 症候群では *WT1*、Pierson 症候群では *Lamb2*、nail-patella 症候群では *LMX1B* 遺伝子異常が認められる。また孤発例においても、*WT1* または *PLCE1* 遺伝子の異常が原因となっていることが指摘されている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

ネフローゼ症候群を呈する場合は、浮腫、蛋白尿などが見られる。また早期から腎機能障害 (血清クレアチニン上昇) が見られることが多い。腎外症状を伴う場合、外性器異常・眼症状・爪の異常などを呈する。

◇ 診断の時期と検査法

生後 3 か月-1 年で発症するネフローゼ症候群、Wilms 腫瘍や外性器異常 (Denys-Drash 症候群) などの合併症を伴うなどの臨床症状および腎生検組織所見によって診断する。必要に応じて遺伝子診断を併用する。

◇ 経過観察のための検査法

腎機能・蛋白尿・合併症の進行を評価する。尿検査 (尿蛋白、尿潜血、尿沈渣)、尿蛋白定量 (尿蛋白/クレアチニン比)、血液検査にてクレアチニン値から腎機能 (eGFR) を評価し、アルブミン値、電解質などを確認する。血圧測定を行い、高血圧の有無を評価する。*WT1* 遺伝子変異を伴う症例では、Wilms 腫瘍の有無について確認するために超音波検査を定期的に行う。

◇ 治療法

治療薬はなく、高度ネフローゼおよび慢性腎不全に対する管理が重要となる。ネフローゼ期には浮腫の管理、栄養管理、感染症対策などが重要である。慢性腎不全に対しては透析療法を行うが、多くは低年齢での導入であるため腹膜透析が行われる。その後、体格が腎移植の適応となったら、腎移植を施行する。

◇ 合併症および障がいとその対応

Denys-Drash 症候群など *WT1* 遺伝子変異の一部では、Wilms 腫瘍、内外性器異常、Pierson 症候群では精神発達遅滞、小瞳孔、Galloway-Mowat 症候群では、筋緊張

低下や発達遅延を伴う小頭症、裂孔ヘルニア、nail-patella 症候群では、爪や膝蓋の形成不全、腸骨角状突起(iliachom)などが見られる。小児外科、泌尿器科、眼科、整形外科など、他科との連携を取りながら治療および管理を行う。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

目安は 12-14 歳頃から情報提供と自己管理教育を開始することが多いが、実際に移行するのは 16-18 歳ころになる。精神発達障害の強い症例では、移行・転科の時期がさらに遅くなる可能性が高い。

◇ 成人期の診療の概要

DMS では、多くの症例が小児期に末期腎不全となり腎移植を受けているため、成人期は腎移植後の管理が中心となる。また腎外合併症に関しては、適応となる各科を受診することによりフォローを行う。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

DMS は乳幼児期に腎不全へ急速に進行するため、多くは腎移植後に成人期を迎える。成人期では、慢性拒絶反応やカルシニューリン阻害薬の腎毒性による移植腎機能の低下により再移植や透析再導入、免疫抑制薬の長期使用による合併症(感染症リスク増大、悪性腫瘍発症のリスク増大、糖尿病・脂質異常症・高血圧など)、骨粗鬆症などが課題となる。また、原疾患に関係する合併症として、*WT1* 遺伝子変異症例では、性腺腫瘍、ホルモン分泌不全(性腺機能低下)、尿路・外性器の問題などがある。精神発達遅延を伴う症候群や継続的に痙攣のコントロールが必要となる疾患では、小児科と神経内科が連携し、移行することが必要になる。

腎外症状をともなう DMS の多くは遺伝性疾患のため、次世代への遺伝が大きな問題となる。妊娠前から腎臓内科+産婦人科+遺伝専門医によるチーム医療が必須である。

◇ 生殖の問題

WT1 遺伝子変異では内外性器異常を伴うため、妊孕性に問題がある場合がある。性分化異常(DSD)に伴う問題、性腺機能低下などは、カウンセリングを含め慎重に扱う必要がある。遺伝カウンセリングを行う必要もある。

腎移植後の女性では妊娠は可能と考えられるが、早産・妊娠高血圧症候群・胎児発育不全リスクが高い。

◇ 社会的問題

幼少期から腎不全→透析→腎移植という長い治療歴をたどり、成人期に入っても通院・検査頻度が多く、免疫抑制薬使用のため感染リスク回避が必要であり、拒絶の心配などが常に伴う。そのため、体力的に続けにくい仕事が多くなることから、勤務先に配慮を求める必要があり、雇用の継続が不安定になるなどの問題が生じることがある。腎移植後も一生涯のフォローと免疫抑制薬が必要なので、医療費・通院費の負担が継続する。移植腎機能が廃絶した場合は、透析再導入、再移植などになるため新たな課題が生じる。さらに、

性分化異常や生殖機能の問題を抱える症例では、それに伴う心理的・社会的困難を抱える。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児慢性特定疾病医療費助成を 18 歳までに申請すれば、20 歳まで使用できる。DMS 自体は指定難病に認定されていないが、Galloway-Mowat 症候群、nail-patella 症候群として指定難病の申請をすることが可能である。

特定疾病療養受領証は、透析療法を受けている慢性腎不全に対して受けられる医療費助成制度である。自己負担額が 1 医療機関あたり所得額によって 1-2 万円/月となる。腎移植の場合は、入院後の透析に対しても適応だが、透析が必要でなくなった時には利用できない。透析を経ない先行的腎移植の場合は利用できない。自立支援医療である更生医療は、身体障害者手帳を有するもので、人工透析療法および腎移植後、免疫抑制薬の継続が必要な場合などに申請し、免疫抑制薬や腎機能維持のための医療が対象となっており、自己負担が 1 割になり、さらに上限額が設定される。この制度の実施主体は各市町村になっている。重症心身障害者医療助成制度は、心身に障害があるものを対象に、健康保険による医療費の自己負担額を軽減する制度である。健康保険の自己負担分額から一部負担額を差し引いた額が助成される。腎機能障害の場合は、身体障害者手帳の等級で 1 級と 3 級を所持している患者に対して対応している。高額療養費制度により、医療費が高額になった月に自己負担が一定額を超えた場合には払い戻しされる。

◇ 生活支援

18 歳未満で、一定の障害や長期疾患のため日常生活に著しい制限がある場合には、特別児童扶養手当が受けられる。透析導入、腎移植症例に対しては、障害者手帳(身体障害者手帳)1 級が配布される。腎不全や移植後で症状が一定基準以上であれば、障害基礎年金、障害厚生年金が支給される。

◇ 社会支援

腎移植後・慢性疾患のため一般就労が難しい場合には、就労支援として、障害者雇用枠での就職、職場での合理的配慮を受けながら働くことなどができる。ハローワークの障害者専門窓口、地域障害者職業センター、就労移行支援事業所、就労継続支援(A 型・B 型)などがある。また、訪問看護・地域の生活支援サービスが受けられる。

【参考文献】

小児慢性特定疾患情報センター びまん性メサンギウム硬化症

https://www.shouman.jp/disease/details/02_01_002/

https://www.shouman.jp/disease/instructions/02_01_002/

西健太郎. *WT1* 関連腎症 最新のトピックス 日児腎誌 2024; 37: 135-140

両角國男 「先行的腎移植 最良の腎代替療法を目指して」

【文責】

日本小児腎臓病学会