

ロウ症候群

1. 疾患名ならびに病態

ロウ症候群

ロウ (Lowe) 症候群は別名、眼・脳・腎症候群 (oculocerebrorenal syndrome of Lowe, OCRL)とも呼ばれ、眼症状、中枢神経症状、腎症状を3主徴とするX染色体連鎖型遺伝性疾患であり、基本的に男性のみが発症する。1952年にLoweらにより初めて報告され、*OCRL* 遺伝子はその原因遺伝子として同定されている。*OCRL* 遺伝子はOCRL-1 (inositol polyphosphate 5-phosphatase)をコードする。OCRL-1はイノシトールリン脂質を脱リン酸化する酵素活性を持ちエンドサイトーシスや様々な細胞機能に参与している。それらの異常により、ファンコニー症候群をはじめ眼症状や中枢神経症状といった多臓器にわたる障害をきたす。特に進行性の腎機能障害を呈し、30-40歳代で末期腎不全へ至ることが多い。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

眼症状 (両側白内障)、中枢神経症状 (精神発達遅滞等)、腎症状 (ファンコニー症候群) を3主徴とする。腎症状として近位尿細管障害によるファンコニー症候群の他、腎石灰化、尿路結石、緩徐に進行する腎不全等が認められる。眼症状として生下時からの両側白内障が特徴的である。また、半数程度の患者に牛眼を伴う重度の緑内障が認められる。中枢神経症状として精神発達遅滞、てんかん等を認める。また、行動異常を有することがLowe症候群に特徴的であり、攻撃性や興奮、かんしゃく、常同行動、自傷行為などを認める。

◇ 診断の時期と検査法

眼症状として生下時からの両側白内障が特徴的である。また、新生児期からの筋緊張低下、深部腱反射の低下を認める。ファンコニー症候群の一症状として低分子蛋白尿が特徴的であり、尿中 β_2 ミクログロブリンは異常高値となる。それらの特徴からロウ症候群を疑い、遺伝学的検査により確定診断する。

◇ 経過観察のための検査法

白内障は基本的に手術療法が行われ、その後定期的に眼科医による視機能の検査、経過観察が行われる。てんかんや行動異常などの中枢神経症状が問題となる場合は、小児神経医による神経学的な評価、治療が行われる。腎症状としては進行性の腎不全の他、ファンコニー症候群により代謝性アシドーシス、低リン血症などをきたす。血清クレアチニン値や血清重炭酸値、血清リンなどを定期的に測定し対応する。

◇ 治療法

近位尿細管障害によるアシドーシス、低リン血症等の症状には内服によるアルカリ補充、リン補充で対応する。進行性の腎不全に対しては特異的な治療はなく、腎機能が低

下した場合は保存期腎不全管理を行う。末期腎不全に至った場合の透析導入や腎移植に関しての報告は乏しく一定の見解はない。

眼症状に対しては生後早期から眼科医の介入が必要となる。先天性の両側白内障に対しては早期の手術療法が選択され、視力障害に対しては眼鏡の処方を行う。緑内障が存在する場合はその治療を行う。筋緊張低下による運動発達遅滞に対しては早期からのリハビリテーションが必要である。中枢神経症状としててんかん、行動異常や興奮が問題となる場合は薬物療法を行う。

◇ 合併症および障がいとその対応

精神発達、運動発達ともに大きく遅滞を認める場合が多い。言語療法、作業療法といったリハビリテーションや、各自治体の療育施設への通所が有用である。

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

小児期に診断される疾患であるが、眼症状、精神運動発達遅滞、腎症状は生涯にわたり問題となる。小児期には小児腎臓医、小児神経医、眼科医など複数の医師により診療されている場合が多いと考えられる。移行に際しても、腎臓内科のみならず、神経内科など複数の診療科への転科を検討する必要がある。腎不全は緩徐に進行し、成人期に末期腎不全に至る場合が多いため、成人移行後の腎臓内科医による継続的な診療が重要となる。

◇ 成人期の診療の概要

進行性の腎不全が生命予後を規定する大きな因子である。腎機能障害は10歳以降で進行が早まり、30-40代で末期腎不全に至ることが多い。従って、成人期においては多くの患者で内服管理を含めた腎不全の管理が必要となる。また、末期腎不全に至った場合に腎代替療法の導入もしくは保存的腎臓療法（Conservative Kidney Management, CKM）が選択肢となるが、個々の症例ごとに慎重な検討が必要である。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

末期腎不全に至った場合の腎代替療法導入に関しては、腹膜透析、血液透析、腎移植などの選択肢があり、実施された事例はあるが症例数が少なく統一した見解は得られていない。CKMは腎代替療法を行わずに、可能な限りの腎予後の延長や症状の緩和、生活の質の向上に焦点を当て保存的治療を継続する治療法である。患者個々の状態に応じてどういった対応をとるか慎重に検討する必要がある。また、生涯を通して呼吸器感染症やけいれん発作による死亡や突然死も起こり得るため注意が必要である。

◇ 生殖の問題

この疾患はX染色体連鎖型遺伝形式であり、基本的に男性のみに症状が出現し女性は保因者となる。口ウ症候群患者の兄弟（男性）や、その母親の兄弟（男性）に症状がなければ遺伝子変異はないと考えられるため、彼らからその子供に遺伝する可能性は限りなく低い。患者の姉妹または、母親の姉妹が保因者の場合、その子供が男児の場合は

50%の確率で発症し、女兒の場合は 50%の確率で保因者となる。受診している施設に遺伝子医療に関する診療科がある場合は、生殖の問題について臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを受けられる場合がある。

◇ 社会的問題

知的障害を有する症例がほとんどであるが、その程度には個人差があり、就学に関して支援学級に在籍する児から特別支援学校に在籍する児など様々である。社会生活に関しても生活介護施設を利用している患者から、A型就労施設、B型就労施設を利用している患者など様々である。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

口ウ症候群の患児では、通常の乳幼児医療福祉制度、こども医療福祉制度に加え、障害者福祉医療制度、小児慢性特定疾病のための医療費助成制度、指定難病医療費助成制度等が利用可能である。障害者福祉医療制度では視力、肢体不自由、腎機能障害等の項目で障がいの程度により等級が決定される。小児慢性特定疾病、指定難病医療費助成制度にも認定基準が存在し、それぞれ自治体の窓口で申請を行う。

◇ 生活支援

小児においては障害の程度により特別児童扶養手当や障害児福祉手当を受給可能な場合がある。成人の場合においても障害の程度により障害基礎年金や特別障害者手当が受給可能な場合がある。

◇ 社会支援

発達支援のために、各自治体で受給者証を取得のうえ、児童発達支援施設や放課後等デイサービスを利用することが可能である。療育手帳や身体障害者手帳の取得により公共交通機関の割引や税金の控除・減免を受けることができる。また、18歳以上で障害者支援区分を申請し、等級に応じた福祉サービスを利用できる場合がある。

[参考文献]

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 口ウ症候群
<https://pckd.jpn.org/disease/lowe-syndrome.html>

[文責]

日本小児腎臓病学会