●原 著●

生体腎移植を施行した Denys-Drash 症候群の 1 例

村上 智彦^{*1}・上辻 秀和^{*1}・中野 智巳^{*1}・金 一^{*1}
 山口 旭^{*2}・三馬 省二^{*2}・本田 雅敬^{*3}・宍戸清一郎^{*4}
 平 康二^{*5}・下山 弘展^{*6}・中島 充^{*6}・吉田 克法^{*7}

要 旨

症例は 2 歳 7 カ月，男児。生下時から尿道下裂，停留
 睪丸を指摘されていた。1 歳 4 カ月，腸重積で他院入院の
 際に，蛋白尿，低蛋白血症を指摘され，ネフローゼ症候
 群と診断。ステロイド，シクロスポリンにより加療され
 たが薬剤抵抗性を示し，経過中腎機能低下をみたため，
 当科転院となった。1 歳 6 カ月，開放腎生検とともに腹膜
 透析を開始した。生検での組織像は diffuse mesangial

sclerosis を呈し，また遺伝子解析で WT1 遺伝子
 exon 9 に heteromutation を認め，Denys-Drash 症候群
 と確定診断した。腹膜透析導入後も Cre. 値は高値で推移
 し，体重増加も不良であった。2 歳 6 カ月，都立清瀬小児
 病院にて両側腎摘出術を，2 歳 7 カ月，母方祖父を donor
 とした生体腎移植を施行した。術後すみやかに Cre. 値の
 低下をみ，その後は m-PSL，タクロリムス，ミゾリビ
 ンの 3 剤による免疫抑制療法を施行し，拒絶反応なく良好
 に経過している。今後とも拒絶反応や精巣腫瘍の発生に
 注意し経過観察を行っていく。

序 言

Denys-Drash 症候群は腎症，男性仮性半陰陽，Wilms
 腫瘍を 3 主徴とし^{1,2)}，WT1 遺伝子の mutation を特徴
 とする³⁾疾患で，3 歳までに 7 割の患者が末期腎不全に
 なる⁴⁾とされている。今回我々は 2 歳 7 カ月時に腹膜透
 析後腎移植を施行した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児：2 歳 7 カ月男児。

主訴：蛋白尿。

家族歴：健康な非血族結婚の両親による第 1 子。他に
 同胞なし。

既往歴：体外人工受精にて満期正常分娩で出生。生下
 時から尿道下裂，停留睪丸を指摘される。

現病歴：平成 12 年 6 月，腸重積にて他院入院の際，蛋
 白尿，低蛋白血症を指摘され，ネフローゼ症候群の診断
 のもとステロイド，シクロスポリンによる治療を受けて
 いた。しかしその後も蛋白尿の持続と，進行性の腎機能

^{*1}奈良県立奈良病院 小児科
 (〒631-0846 奈良県奈良市平松 1-30-1)

^{*2}同 泌尿器科

^{*3}都立清瀬小児病院 小児科

^{*4}同 泌尿器科

^{*5}国立奈良病院 小児科

^{*6}奈良県立医科大学 小児科

^{*7}同 泌尿器科

A case of allogenic renal transplantation in patient with
 Denys-Drash syndrome

Tomohiko Murakami^{*1}, Hidekazu Kamitsuji^{*1},
 Tomomi Nakano^{*1}, Hajime Kin^{*1},
 Akira Yamaguchi^{*2}, Shouji Samma^{*2}, Masataka Honda^{*3},
 Seiichiro Shishido^{*4}, Koji Taira^{*5},
 Hironobu Shimoyama^{*6}, Mitsuru Nakajima^{*6},
 Katsunori Yoshida^{*7}

^{*1}Department of Pediatrics, Nara Prefectural Nara Hospital

^{*2}Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Kiyose
 Children's Hospital

^{*4}Department of Urology, Tokyo Metropolitan Kiyose
 Children's Hospital

^{*5}Department of Pediatrics, Nara National Hospital

^{*6}Department of Pediatrics, Nara Medical University

^{*7}Department of Urology, Nara Medical University

Key words : Denys-Drash 症候群
 生体腎移植

表1. 入院時検査成績

【末梢血】		BUN	77 mg/dl	抗DNA抗体	(-)
WBC	9100/ μ l	Cre.	2.3mg/dl	Toxoplasma	(-)
RBC	4.72×10^6 / μ l	UA	7.6 mg/dl	CMV-IgG	(-)
Hb.	12.9 g/dl	Na	133 mEq/l	CMV-IgM	(-)
Ht.	37.8 %	K	5.0 mEq/l	HBs抗原	(-)
Plt.	286×10^3 / μ l	Cl	106 mEq/l	HCV	(-)
【生化学】		Ca	8.3 mg/dl	TPHA	(-)
T-Bil.	0.3 mg/dl	IP	4.8 mg/dl	【内分泌】	
AST	19 IU/l	TG	853 mg/dl	Renin	0.8ng/ml/hr.
ALT	11 IU/l	T-Chol.	795 mg/dl	Aldosterone	43pg/ml
LDH	272 IU/l	【血清】		【染色体】	
CPK	65 IU/l	CRP	0.3 mg/dl	46.XY	
ALP	224 IU/l	IgG	242 mg/dl	【検尿】	
γ -GTP	19 IU/l	IgA	22 mg/dl	蛋白(4+)	4697mg/dl
ChE	239 IU/l	IgM	132 mg/dl	沈渣: 異常なし	
BS	113 IU/l	C3	108 mg/dl	尿中NAG	58.7 IU/l
TP	3.9 g/dl	C4	32 mg/dl	尿中 β 2-MG	111270 μ g/l
Alb.	2.1g/dl	抗核抗体	(-)

図1 臨床経過

低下をみるようになったため、7月24日、腎生検および透析治療目的で、当科紹介、入院となった。

入院時現症：身長77.0 cm、体重12.0 kg、血圧120/70 mmHg。顔貌はやや満月様で、眼瞼に浮腫をみた。心肺異常なし。腹部は軽度膨隆し、波動を触知。肝脾触知せず。外性器は男性型も小陰茎、尿道下裂、停留睪丸を認めた。下腿には浮腫なし。

入院時検査成績(表1)：末梢血では貧血なく、血液化

学検査では、TP 3.9 g/dl、Alb. 2.1 g/dl と低蛋白血症および BUN 77 mg/dl、Cre. 2.3 mg/dl と腎機能の低下を示した。TG、T-Chol. は高値であった。血清学的検査、各種ウイルス検査は異常なかった。内分泌学的検査ではレニン、アルドステロンとも正常であった。染色体は46.XYの正常男性核型であった。検尿では4697 mg/dl と高度の蛋白尿をみたが、沈渣は異常なかった。尿中NAG、 β 2-MG は著明に上昇していた。

図2 腎組織所見 (PAS×200)

得られた糸球体7個のすべてが global sclerosis を呈し、また間質への細胞浸潤、線維化と尿細管の萎縮、嚢胞様の拡張をみる。

図3 腎組織所見 (PAS×400)

糸球体は細胞成分に乏しく、著しいメサンギウム基質の増加を認める。

図4 WT1 遺伝子 Exon 9 の塩基配列

394 番目の codon CCG が TGG に置換したミスセンス変異を認める。

入院後経過 (図1)：入院後も BUN, Cre. は次第に上昇し、乏尿と薬剤抵抗性の高血圧を呈するようになった。8月8日、開放腎生検を施行するとともに CAPD チューブを留置、腹膜透析を開始した。

光顕弱拡大を示す (図2)。腎生検で得られた糸球体は7個で、そのすべては global sclerosis を呈していた。また間質への細胞浸潤、線維化および tubular atrophy をみ、一部は嚢胞様に拡張していた。

強拡大では (図3)、糸球体は細胞成分に乏しく、メサンギウム基質の著しい増加がみられた。

なお免疫蛍光法では IgM の軽度沈着をみる以外、明らかな沈着はみられなかった。以上より、組織学的に diffuse mesangial sclerosis (DMS) と診断した。

遺伝子解析では (図4) WT1 遺伝子 exon 9 の 394 番目の codon CCG が TGG へと置換した heteromutation を認め、Denys-Drash 症候群と確定した。

腹膜透析開始後は BUN は低下したが、Cre. は 5~6 mg/dl で推移した。経過中、腎性貧血の出現をみたため、エリスロポエチン 1,200 単位/週の皮下投与を開始した。11月12日退院し、以後外来で定期観察していたが、Cre. は高値で持続し、体重増加も不良で 10 kg 前後で推移した。平成 13 年 7 月、腎移植目的で都立清瀬小児病院に入院となった (図5)。

同院入院後の 8 月 8 日、両側固有腎摘出術および左精巢固定術、右精巣摘出術を、9 月 5 日、母方祖父を donor とした生体腎移植 (患児、祖父とも血液型 AB 型) を施行した。術後早期に利尿をみ、Cre. 値も前 6.9 mg/dl から後 0.4 mg/dl へとすみやかな低下がみられた。移植後はタクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミゾリビン 3 剤による免疫抑制療法を施行し、重篤な副作用や臨床的拒絶反応もみられなかった。術後 38 日目、移植腎腎盂尿管に軽度拡張をみ、逆行性腎盂尿管造影検査で下部移植尿

図5 腎移植前後経過

表2 本邦における腎移植を施行した Denys-Drash 症候群例

報告	性別	透析開始から移植まで	移植時年齢	ドナー	腎摘の有無
症例1 ⁴⁾ 1991年	M	1年5か月	18歳	不詳	不詳
症例2 ¹⁰⁾ 1991年	M	1年5か月	2歳2か月	父	あり
症例3 ¹¹⁾ 1992年	F	2年10か月	5歳3か月	父	あり
症例4 ¹²⁾ 1995年	F	2年3か月	2歳5か月	父	あり
症例5 ¹³⁾ 1996年	F	11か月	1歳	母	あり
症例6 ¹⁴⁾ 1998年	F	3年	10歳	父	あり
症例7 ¹⁵⁾ 2000年	M	5年	6歳	母	あり
症例8 ¹⁶⁾ 2000年	F	1年7か月	6歳	死体献腎	あり
症例9 ¹⁷⁾ 2001年	M	数か月	20歳	父	あり
自験例 2002年	M	1年7か月	2歳7か月	祖父	あり

管に軽度の狭窄をみたため、尿管ステントを留置した。11月12日退院した。EBウイルス感染症による下痢症を発症するも、ガンシクロビル、 γ -グロブリン投与にて軽快したほか、著変なく経過している。

考 察

DDSは染色体11p13に存在するWilms腫瘍抑制遺伝子(WT1)の異常による疾患で³⁾ステロイドや種々の治療に反応せず、高血圧を合併し、数カ月から数年以内

に腎不全に至るとされている⁴⁾⁵⁾。さらに本症の約半数はネフローゼ症候群を発症後にWilms腫瘍が発見されるため⁶⁾早期の腎摘出術が望まれる⁷⁾⁹⁾。患児は外性器の發育不全に加え、1歳4カ月からネフローゼ症候群を発症し、腎生検でdiffuse mesangial sclerosisを呈し、遺伝子解析の結果、WT1遺伝子exon9のheteromutationを認めたことからDDSと診断した。

DDSの治療は両側腎摘出と透析治療であるが、児の成長やQOLの面から考慮すれば腎移植が究極の選択とな

る。我々が調べ得た限りでは本邦での DDS 患児への腎移植は自験例を含め 10 例で(表 2)^{4)10)~17)}, 男女比は 5 例ずつで同数であった。透析開始から移植までの期間は、数カ月から 5 年, 平均約 2 年で, また移植時年齢は 1 歳から 20 歳, 平均 7 歳 4 カ月であった。移植は 1 例を除き生体腎移植であり, ドナーの多くは両親であった。また腎摘は不詳 1 例を除く全例で施行されていたが, うち 5 例は Wilms 腫瘍発症を機会に施行されていた。

なお本症は生殖器系の悪性腫瘍の発症頻度の高いことでも知られ, 20~50%と報告されている⁸⁾。また移植後免疫抑制療法に関連したリンパ増殖性疾患の合併⁸⁾も考慮すべき問題である。今後これらの合併にも留意し経過観察を行っていく予定である。

結 語

- 1) 1 歳 4 カ月, ネフローゼ症候群で発症した Denys-Drash 症候群の 1 男児例を経験した。
- 2) 自験例では, WT 1 遺伝子 exon 9 における heteromutation (Arg 394 Trp) を認めた。
- 3) 2 歳 6 カ月, 両側腎摘出術および左精巣固定術を, 2 歳 7 カ月, 母方祖父を donor とした生体腎移植術を施行した。
- 4) 今後とも拒絶反応や, 残存する精巣由来の悪性腫瘍などに注意し, 経過観察を行っていく。

なお本論文の要旨は第 25 回近畿小児腎臓病研究会にて発表した。

文 献

- 1) Denys, P., Malvaux, P., van den Berghe, H., Tanghe, W., and Proesmans, W.: Association d'un syndrome anatomopathologique depseudohermaphroditisme masculin, d'un tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. Arch. Fr. Pediatr. 24: 729-739, 1966.
- 2) Drash, A., Sherman, F., Hartmann, W.H. and Blizzard, R.M.: A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. J. Pediatr. 76: 585-593, 1970.
- 3) Pelletier, J., Bruening, W., Kashtan, C.E., Mauer, S.M., Manivel, J.C., Striegel, J.E., Houghton, D.C., Junien, C., Habib, R., Fouser, L., Fine, R.N., Silverman, B.L., Haber, D.A. and Housman, D.: Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash

syndrome. Cell 67: 437-447, 1991.

- 4) 古藤しのぶ, 横山哲夫, 長谷川行洋, 長谷川奉延, 土谷 裕, 伊藤 拓, 長谷川理, 本田雅敬, 上山泰淳, 小川 修: Drash 症候群. 小児科診療 54: 1531-1536, 1991.
- 5) 上山泰淳: Drash 症候群 (Denys-Drash 症候群). Annual Review 腎臓, 長澤俊彦編, 中外医学社, 東京 p.206-213, 1992.
- 6) 五十嵐隆: びまん性メサンギウム硬化症 Diffuse mesangial sclerosis (DMS), 研修医のための小児腎疾患の臨床. 診断と治療社. 東京 p.156-157, 1996.
- 7) 津田正彦: Denys-Drash 症候群. 小児内科 29 増刊号: 754-755, 1997.
- 8) Rubin, C., Pritchard, J., Fernando, O.N., Duffy, P.G. and Trompeter, R.S.: Renal transplantation in the management of bilateral Wilms' tumour (BWT) and of Denys-Drash syndrome (DDS). Nephrol Dial Transplant 13: 1506-1510, 1998.
- 9) Cleper, R., Davidovitz, M., Krause, I., Bar Nathan, N., Ash, S., Schwarz, M., Mor, C. and Eisenstein, B.: Unexpected Wilms' tumor in a pediatric renal transplant recipient: Suspected Denys-Drash syndrome. Transplantation Proceedings 31: 1907-1909, 1999.
- 10) 上村 治, 佐橋 剛, 田中秀典, 後藤芳充, 木村勝則, 石井睦夫, 岸 真司, 張 尚美, 矢守信昭, 山口信行, 岩佐充二, 毛利篤子, 安藤恒三郎, 小林孝彰, 加藤 裕, 富永芳博, 打田和治: 低体重児への生体腎移植の経験 (Drash 症候群の一男児例). 日児腎 4: 338, 1991.
- 11) 武田優美子, 小松康宏, 久保田令子, 服部元史, 川口 洋, 伊藤克己, 高橋公太, 八木沢隆, 太田和夫, 鈴木 隆: 不完全型 Drash 症候群に生体腎移植を行った 1 症例. 移植 27: 695, 1992.
- 12) 藤田直也, 武田 紹, 佐々木陽子, 牛島克実, 永井幸代, 石井睦夫, 矢守信昭, 神田康司, 上村 治, 岩佐充二, 安藤恒三郎, 片山昭男, 沼野正浩, 幅 俊人, 浅野浩史, 富永芳博, 打田和治: 不完全型 Drash 症候群への生体腎移植の経験. 移植 30: 54, 1995.
- 13) 松永正訓, 菱木知郎, 江孝孝夫, 真家雅彦, 秋岡祐子, 小松康宏, 堀江 弘, 水島和一郎, 大田敏之, 服部元史, 田中俊久, 川口 洋, 伊藤克己: 腎移植後 Wilms 腫瘍が発生した不完全型 Drash 症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会誌 16: 222-223, 1996.
- 14) 志水麻実子, 浅井朋子, 矢守信昭, 上村 治, 岩佐充二, 安藤恒三郎, 日比八束, 山田和宏, 一森敏弘, 片山昭男, 幅 俊人, 富永芳博, 打田和治, 都築豊徳: 生体腎移植時行った固有腎摘から Female Denys-Drash 症候群と診断し得た 1 例. 移植 33: 251, 1998.
- 15) 森 義明, 宮城盛淳, 相川 厚, 川上崇史, 高橋政義, 實重 学, 板橋淑裕, 村松真樹, 中野浩之, 新井兼司, 小原武博, 長谷川昭: 無尿をきたした血管型拒絶反応に OKT 3 が著効した小児腎移植の 1 例. 今日の移植 13: 573-574, 2000.
- 16) 呉 聖哲, 大黒祥光, 山内崇生, 梶原 哲, 百瀬昭志, 舟生富寿, 高橋信好, 鈴木唯司: Denys-Drash 症候群に対する献腎移植の 1 例. 移植 35: 306, 2000.
- 17) 松永永秀, 西川 徹, 稲垣 武, 鈴木淳史, 平野敦之, 新家俊明: Drash 症候群の 1 例. 泌尿紀要 47: 145, 2001.

A case of allogenic renal transplantation in patient with Denys-Drash syndrome

*¹Department of Pediatrics, Nara Prefectural Nara Hospital

*²Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital

*³Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

*⁴Department of Urology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

*⁵Department of Pediatrics, Nara National Hospital

*⁶Department of Pediatrics, Nara Medical University

*⁷Department of Urology, Nara Medical University

Tomohiko Murakami*¹, Hidekazu Kamitsuji*¹, Tomomi Nakano*¹, Hajime Kin*¹

Akira Yamaguchi*², Shouji Samma*², Masataka Honda*³, Seiichiro Shishido*⁴

Koji Taira*⁵, Hironobu Shimoyama*⁶, Mitsuru Nakajima*⁶, Katsunori Yoshida*⁷

We reported a boy with Denys-Drash syndrome who received allogenic renal transplantation at the age of 31 months. He had hypospadias and bilateral cryptorchidism at birth, and presented with nephrotic syndrome at the age of 18 months. 2 months later, he developed renal failure with severe hypertension and started on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

The histological findings of a renal biopsy showed diffuse glomerulosclerosis and tubular atrophy.

Chromosomal analysis showed a normal male karyotype, but molecular genetic analysis revealed C to T transition missense mutation at amino acid 394 in exon 9 at one allele of WT 1 gene, and the diagnosis was made.

At the age of 2 year 7 months, he received allogenic renal transplantation with bilateral nephrectomy and the post-operative course was uneventful with good renal function on immunosuppression consisting of methylprednisolone, mizoribine and tacrolimus.

Key words : Denys-Drash syndrome, Allogenic renal transplantation, WT 1 gene