●症例報告●

Galloway-Mowat syndrome と考えられた兄弟例

松永 明・椎原 隆・荻野 大助・豊田健太郎・早坂 清

要 旨

Galloway-Mowat 症候群(GMS)は、小頭症、脳回異常、精神発達遅滞、腎症を呈する症候群である。既報では生命予後が不良で幼少時に死亡していることが多い。しかし、近年、GMS 類似疾患が報告され、臨床症状、組織所見に多様性のある疾患群であることが示唆された。今回われわれは、本症と考えられた兄弟例を経験したので報告する。

はじめに

1968年にGallowayとMowatは中枢神経障害、外表奇形、横隔膜ヘルニアを合併するネフローゼ症候群の2家系を報告した¹⁾。1993年のBrendaらのまとめによると、GMSの臨床症状は小頭症、発達遅滞、ネフローゼ症候群がほぼ必発であり、検討された18例中17例が死亡している²⁾。その後、臨床経過、腎組織所見が明らかになり、臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきた。さらにGMS類似の疾患も報告され、鑑別が困難な例も散見される。今後、GMSを含め遺伝性のネフローゼ症候群との鑑別、原因遺伝子の究明などが期待される。

症 例

【症例1】43週、体重3,030g(-0.4SD)、身長50.0cm(0.2SD)、頭囲33.0cm(0.4SD)、吸引分娩で出生し

山形大学医学部発達生体防御学講座小児医科学分野
(〒990-9585 山形市飯田西2-2)

Galloway-Mowat syndrome in siblings

Akira Matsunaga, Takashi Shiihara, Daisuke Ogino,
Kentaro Toyoda, Kiyoshi Hayasaka

Department of Pediatrics, Yamagata University School of
Medicine

た。3歳時にネフローゼ症候群を発症し当科受診。身長74cm(-6.8SD)、体重12.0kg(-1.7SD)、頭囲45.5cm(-2.7D)と乳児期前半までは発育遅延が認められなかったが、徐々に身体および精神発達遅滞が目立ってきた。さらに高口蓋、反射の亢進、筋緊張低下を認めた。ネフローゼ症候群に対しステロイド剤、シクロフォスファミドを投与したが、治療に反応しないため腎生検が施行され、微小変化型と診断された。不完全寛解のまま経過したが、再び尿蛋白が増悪したため5歳時にメチルプレドニゾンパルス療法が施行された。しかし治療に反応しないため、2回目の腎生検が施行された。病理組織の変化や硬化病変は認められず、再び微小変化型と診断された。また、頭部CTで小脳皮質の萎縮が指摘された。8歳時に急性腎不全を呈し、腹膜透析が導入されたが多臓器不全にて死亡した。

【症例2】18歳、男性。

図1 症例1は、症例2の兄。他に健康な同胞が1人存在する。

Key words : Galloway-Mowat syndrome

小頭症
ネフローゼ症候群
精神発達遅滞
糸球体上皮細胞障害

表1 検査データ・1

WBC	5840	/mm ³	TP	6.0	g/dl	アンモニア	43	μg/dl
RBC	415	X10 ⁴ /mm ³	Alb	3.5	g/dl	乳酸	0.6	mEq/L
Hb	13.2	g/dl	BUN	8	mg/dl	ビルビン酸	0.98	mg/dl
Hct	38.8	%	Cr	0.3	mg/dl	アミノ酸	正常	
Plt	24.7	X10 ⁴ /mm ³	UA	4.2	mg/dl	血ガス		
			CPK	180	IU	PH	7.475	
IgG	1020	mg/dl	Na	139	mEq/L	HCO ₃ ⁻	24.5	mmol/L
IgA	173	mg/dl	K	3.6	mEq/L			
IgM	101	mg/dl	Cl	105	mEq/L	尿浸透圧	0.979	Osmo/kg/W
C3	82	mg/dl	Ca	9.3	mg/dl	尿蛋白	100	mg/dl
C4	10	mg/dl	P	4.3	mg/dl		0.68	g/Day
CH50	35.4	CH50/ml	AST	18	IU	尿潜血	3+	
CRP	<0.1	mg/dl	ALT	12	IU		50-99	/HPF
			LDH	307	IU	NAG	13.9	U/gCre
			T-Bil	0.6	mg/dl	β2MG	150	μg/dl
			T-cho	178	mg/dl	CCr	143.7	ml/min
			TG	96	mg/dl	尿中アミノ酸	正常	

表2 検査データ・2

髄液			脳波：全体的にlow voltage
細胞数	0/3		神経伝導検査：異常なし
蛋白	34	mg/dl	ABR(auditory brainstem response)：異常なし
糖	59	mg/dl	
乳酸	11.5	mg/dl	ミトコンドリアDNA分析：正常
ビルビン酸	0.79	mg/dl	トランスフェリン等電点電気泳動：正常
			ライソゾーム酵素（白血球）
			β-galactosidase, α-galactosidase
染色体検査：異常なし			β-gulucosidase, α-gulucosidase
血中・尿中有機酸分析：異常なし			β-hexosaminidase
			β-mannosidase, α-mannosidase
心エコー：異常なし			α-fucosidase
腎エコー：異常なし			β-glucuronidase
筋生検：volumeは少ないが densityの異常なし			Arylsulfatase A : 全て正常

主訴：軽度蛋白尿。

家族歴(図1)：両親は健康で血族結婚なし。症例1は本症例の兄。他にもう一人、健康な兄がいる。

母方祖母に高血圧があるが、他に特記すべき家族歴はない。

妊娠、分娩歴：在胎40週、体重3,420g(0.5SD)、身長50.5cm(0.5SD)、頭囲35.0cm(1SD)、自然分娩で出生。

既往歴：10ヵ月時に川崎病に罹患。乳児期から発達障害があり、2歳時には独立歩行および会話が不可能で、他院にて筋生検が施行され、ミトコンドリア脳筋症と診断された。

現病歴：2歳頃から軽度尿蛋白が認められていたが、

特にフォローされていなかった。兄も精神発達障害と蛋白尿が認められていたことから、腎生検目的で2002年2月18日に入院した。

入院時現症：身長164cm(-0.6SD)、体重30kg(-2.8SD)、頭囲50.5cm(-3.5SD)、小顎、高口蓋、クモ指、側弯が認められた。有意語は話せないが、指さし意思表示は可能であった。四肢の筋肉量は少ないが筋力は正常。歩行は不可、内斜視、外転神経麻痺を認めた。深部腱反射の亢進あり。胸部でLevine 3~4度の心雑音を聴取した。

入院時検査所見(表1、表2)：尿蛋白は約3g/日程度認められ、血中の総蛋白は6.0g/dl、アルブミンは3.5g/dl、その他の血液、および一般生化学データ、髄液検

図2 20個の糸球体が観察され、1個のみに癒着と分節性の硬化病変が認められた

査、血中乳酸・ピルビン酸、染色体検査、血中・尿中有機酸分析、ミトコンドリア DNA 分析、トランスフェリン等電点電気泳動検査、ライソゾーム酵素は全て正常。神経生理検査では、脳波は全体に low voltage、神経伝達検査の異常なし。画像所見では、心エコー、腎エコーに異常所見なく、筋の CT 所見では volume の減少が認められたが density の異常はなし。頭部 MRI で、大脳白質にびまん性の leukodystrophy と小脳の萎縮を認めた。

腎生検組織所見：20個の糸球体が観察され、1個のみに癒着と分節性の硬化病変が認められた。それ以外の糸球体ではメサンギウム領域の拡大や糸球体基底膜は肥厚や不整は認められなかった。また、尿細管間質病変、血管病変も認められなかった(図2)。免疫染色は全て陰性であり、電子顕微鏡では明らかな糸球体基底膜病変は認められず、メサンギウム細胞の基質に若干の増生と、podocyte 細胞質内に腫大したライソゾームが多数認められた(図3：矢印)。

経過：無治療で経過観察しているが、尿所見、血液所見の悪化はなく、腎生検から4年を経た現在、20歳で健在であり、腎機能も正常である。

考 察

GMS は臨床症状として小頭症、精神発達遅延、ネフローゼ症候群を呈することで診断される。1999年のMeyersのまとめ³⁾では28例のGMSの全例に小頭症を認め、幼少時(生直後から24ヵ月以内)にネフローゼ症候群を発症し、生後14日から36ヵ月に全例死亡している。症例2は、小頭症、脳回異常、精神発達遅滞、腎症を呈しGMSと考えられるが、20歳の現在も健在であり、臨床経過はMeyersの報告には一致しない。また、

図3 podocyte 細胞質内に腫大ライソゾームが認められた(矢印部)

1994年のCohenらのGMSの腎病理のまとめ⁴⁾によると、GMSの腎病理組織所見は、主に糸球体基底膜の肥厚、不整、6~8nmのfiberの出現や上皮細胞の足突起の消失などが挙げられ、糸球体基底膜の構造的、機能的不全と考えられていた。その後の検討で、GMSの腎病理組織像は微小変化からメサンギウム増殖病変、さらに巣状硬化病変などさまざまな組織病変が報告されている。他に、基底膜、糸球体上皮細胞、神経細胞に発現しているsynaptopodin, GLEPP1, nephrinなどの蛋白と疾患との関連性が推察されている⁵⁾。病理学的に症例2は、典型的な糸球体基底膜変化は確認できなかったが、podocyteの変化が認められたためGMSを否定できないと考えられた。さらにネフローゼ症候群と小頭症、精神発達遅滞を示す疾患としてprogressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy(PEHO)やarthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis(ARC)、あるいはcarbohydrate-deficient glycoprotein syndrome(CDG)がある⁶⁾。PEHOは浮腫、視神経萎縮を認めないこと、ARCは関節拘縮、胆汁うっ滞がないこと、CDGはトランスフェリン等電点電気泳動パターンが正常であることからそれぞれ否定された。さらに、城らは、乳児期に痙攣を起こした後に巣状糸球体硬化症を呈するネフローゼ症候群、小頭症、精神発達遅滞を認めた5例を報告しているが⁷⁾、自験例では2例とも痙攣の既往がなく、病理組織像でもメサンギウム領域の拡大、foam cell、血管腔の狭小化、hyalinosisなど全て認められず、これも否定された。以上のことから、症例2は、発症年齢が高いこと、18歳の今なお生存していることから、典型例ではないもののGMSあるいはGMS類似疾患と考えている。現在、尿蛋

白の増悪や腎機能の低下などを認めないため無治療で経過観察中である。また、遺伝性の検索として podocin, nephrin α -actin 4 をはじめとする家族性ネフローゼ症候群の原因遺伝子について他施設に依頼し検索中である。

結 び

小頭症, 精神発達遅延, 蛋白尿を認め, GMS あるいは GMS 類似疾患と考えられた兄弟例を経験した。症例 2 は, 尿所見が軽度であり, 長期生存していることから GMS としては非典型的であると考えられた。GMS は臨床症状, 腎病理組織所見が多彩であり, 確定診断は困難であった。今後, 病因遺伝子などの解明が期待される。本文の内容は第 40 回日本小児腎臓病学会 (仙台) にて発表した。

謝辞: 本症例の原因遺伝子検索にご協力をいただいた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・塚口裕康先生, また腎組織の病理診断につきご助言いただいた独立行政法人国立病院機構臨床研究センター免疫病理研究部部长・城謙輔先生に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Galloway WH, Mowat AP: Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in tow sibs. *J Med Genet* 5: 319-321, 1968
- 2) Brenda GC, Aaron F, Bernard SK: Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet* 47: 250-254, 1993
- 3) Meyers KEC, Kaplan P, Kaplan BS: Nephrotic syndrome, microcephaly, and developmental delay: three separate syndrome. *Am Med Genet* 82: 257-260, 1999
- 4) Cohen AH, Turner MC: Kidney in Galloway-Mowat syndrome: clinical spectrum with description of pathology. *Kidney Int* 45: 1407-1415, 1994
- 5) Srivastava T, Whiting JM, Garola RE, Dasouki MJ, Ruotsalainen V, Tryggvason K, Hamed R, Alon US: Podocyte proteins in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol* 16: 1022-1029, 2001
- 6) de Vries BB, van't Hoff WG, Surtees RA, Winter RM: Diagnostic dilemmas I four infants with nephrotic syndrome, microcephaly and severe developmental delay. *Clin Dysmorphol* 10: 115-121, 2001
- 7) Joh K, Usui N, Aizawa S, Yamaguchi Y, Chiba S, Takahashi T, Muramatsu Y, Sakai S: Focal segmental glomerulosclerosis associated with infantile spasms in five mentally retarded children: a morphological analysis on mesangiolysis. *Am J Kidney Dis* 5: 569-577, 1991

Galloway Mowat syndrome in siblings

Department of Pediatrics Yamagata University School of Medicine

Akira Matsunaga, Takashi Shiihara, Daisuke Ogino, Kentaro Toyoda, Kiyoshi Hayasaka

Galloway-Mowat syndrome (GMS) is characterized by congenital microcephaly, developmental delay, often hiatus hernia, and nephrotic syndrome. Most patients die before the age of six years by renal failure, infection and other complications. From the pathological point of view, this syndrome has been considered as a disorder of glomerular basement membrane formation and function.

We describe two sibling GMS patients. The elder patient (case 1) who had microcephaly, developmental delay and nephrotic syndrome, died of renal failure at 8 years old. His renal biopsy specimens showed minimal change. The younger brother (case 2) showed microcephaly, developmental delay and mild proteinuria with normal renal function. Renal biopsy was performed at 15 years old; one of twenty glomeruli showed segmental sclerosis on light microscopy. Electron microscopy revealed some abnormal lysosomes in the podocytes. Renal biopsy specimens from case 1 and case 2 did not show typical findings of GMS. Case 1 died of renal failure at 8 years old, however, case 2 was alive at 18 years old. Recently, this syndrome is acknowledged to have a wide spectrum of clinical course and pathological findings. So we propose that they may be affected with mild or atypical form of GMS.

Key words: Galloway-Mowat syndrome, microcephaly, developmental delay, nephrotic syndrome, podocyte injury