

エプスタイン症候群の診療ガイドの作成、
ロウ症候群の診断基準の作成および遺伝子変異と表現型の関連性の解析

研究分担者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授

研究要旨

【研究目的】

エプスタイン症候群につき、全国調査をもとにした追跡調査を行い、臨床像の解析を行うとともに、診療ガイドを作成する。ロウ症候群の臨床的な診断基準を作成し、遺伝子型と臨床像の関連性を明らかにする。

【研究方法】

エプスタイン症候群の過去の全国調査等をもとに、追跡調査を行い、腎代替療法導入後も含めた長期予後を解析する。また、これらの情報および文献検索をもとに診療ガイドを作成する。ロウ症候群については、すでに集積した者データをもとに、診断基準案を作成する。遺伝子解析を行い臨床像との関連性を解析する。両疾患とも、本研究班による全国医療施設調査によって把握された新規患者の情報も利用する。

【結果】

全国医療施設調査を行い、両疾患の診療状況を把握した。エプスタイン症候群の追跡調査票の質問内容を確定し、診療ガイドの骨子を作成した。またロウ症候群の診断基準案を作成した。

【考察】

エプスタイン症候群の診療ガイド作成、ロウ症候群の診断基準作成により、疾患の認知度が高まり診療体制の整備につながると考えられる。

A. 研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板性血小板減少症、進行性腎障害、難聴を呈する希少難治性疾患である。本邦における診断基準が確立し難病に指定されているが、その腎代替療法導入後も含めた診療体制が整備されているとは言えない。本研究では、全国調査をもとにした追跡調査を行い、長期予後を含めた遺伝子型ごとの臨床像の解析を行うとともに、診療ガイドの作成により長期フォローにおける診療体制の整備を目的とする。

ロウ症候群は先天性白内障、精神発達遅滞、Fanconi症候群を特徴とするX連鎖性遺伝疾患である。診断基準が確立しておらず、長期予後を含めた臨床像の詳細は分かっていない。本研究では、診断基準を作成し、遺伝子解析と合わせて成人患者も含めた臨床像の解析を行う。

B. 研究方法

他の疾患とともに、「小児腎領域の希少難治性腎疾患に関する全国医療施設調査」を実施した。疫学調査は、以下の条件を満たす377施設を対象とした。すなわち、①既に「日本小児CKD（慢性腎臓病）コホート研究（P-CKD コホート研究）」で小児慢性腎臓病患者の診療が把握されている施設。②500床以上の規模を有する施設。③大学病院。④小児専門病院

上記条件を満たす対象施設に2017年12月12日に調査用紙を送付し、施設調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて2018年4月までにデータセンター（EP クルーズ

株式会社 臨床研究事業本部データセンター2部2課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

エプスタイン症候群については、平成23年度に施行された調査用紙を参考に追跡調査票を作成し、その後の7年間のフォローデータを集積する。具体的な調査内容は、平成24年度から30年度に至るまでの身長、腎機能、蛋白尿量、聴力検査の推移、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用していればその量と期間、腎代替療法の有無と種類、末期腎不全に至った時期、透析導入または腎移植に際しての合併症とする。これらの調査結果と文献的検索を踏まえ、診療ガイドを作成する。

ロウ症候群については、平成27～28年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「尿管管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査（H27-難治等(難)一般-037）（研究代表者：三浦健一郎）」で収集した患者データをもとに、診断基準案を作成する。

これらの調査で得られた患者を対象として遺伝子解析・臨床像の解析を行う。

（倫理面への配慮）

全国医療施設調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された（受付番号1621）。エプスタイン症候群の追跡調査については東京女子医科大学の倫理委員会で審議され、承認された（承認番号

4793)。ロウ症候群の遺伝子解析については、「腎臓疾患における遺伝子変異の同定」として東京女子医科大学の倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

エプスタイン症候群に関しては、全国医療施設調査での296施設からの回答のうち、15施設(5.07%)が診療ありで、内訳は1例(9施設、3.04%)、2-5例(6施設、2.03%)であった。20歳以上の症例の診療ありが3施設(1.01%)であった。遺伝子解析を希望するとした施設が62施設(20.95%)であった。

診療ガイドの骨子は、文献検索を参考とした結果、疾患概念・定義、病因・病態生理、臨床徴候、疫学、予後、診断総論、診断各論(診断基準、病理、遺伝子解析、末梢血塗抹標本染色)、治療総論、治療各論(保存期管理、腎代替療法)、腎外徴候、遺伝カウンセリング、妊娠・出産時の問題とした。今後アンケート調査結果と合わせて具体的な内容を作成していく。

ロウ症候群に関しては、全国医療施設調査での296施設からの回答のうち、53施設(17.91%)が診療ありで、内訳は1例(36施設、12.16%)、2-5例(14施設、4.73%)、6例以上(3施設、1.01%)であった。20歳以上の症例の診療ありが8施設(2.70%)であった。遺伝子解析を希望するとした施設が79施設(26.69%)であった。

また、「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」において、ロウ症候群では低分子蛋白尿(尿 β_2 MG >5000 μ g/L)、白内障、精神発達遅滞を100%に認め、診断基準案を表の通り作成した。

表 ロウ症候群の診断基準案

下記のすべてを満たすもの

1. 低分子蛋白尿(尿 β_2 MG >5000 μ g/L)
2. 白内障
3. 精神発達遅滞

D. 考察

エプスタイン症候群については、平成23年度に施行した全国調査で33例(30家系)を集積し、腎症発症年齢は中央値10.2歳、末期腎不全発症年齢は中央値20.0歳であること、*MYH9*遺伝子変異はR702変異が36%、D1424変異が12%、その他の変異6%、未解析または詳細不明が45%であること、R702変異においては腎症発症年齢、末期腎不全発症年齢、難聴発症年齢が低く重症であることが報告された。今回の全国医療施設調査では、21-39例が診療されていることが把握された。この中には前回調査で回答された例と新規症例が含まれていることが推測される。今後予定している追跡調査により、新規症例も含めたそれらの症例の腎機能の推移や降圧薬による治療の経過を把握することで、遺伝子型別の腎代替療法の導入後も含めた臨床像が明らかになることが期待される。また、腎代替療法導入状況や導入に際しての問題点なども含めて解析し、文献検索情報と合わせて診療ガイドを作成することは、エプスタイン症候群の長期フォローアップ時の診療あるいは診療体制の構築に資すると考えられる。

ロウ症候群の3主徴は白内障(oculo)、中枢神経症状(cerebro)、Fanconi症候群(renal)を呈する

ものとされているが、「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」では、Fanconi症候のうちもっとも顕著なのは低分子蛋白尿(尿 β_2 MG >5000 μ g/L)あり、その他の症候の頻度は比較的であった。白内障と精神発達遅滞は全例に認めた。以上から、ロウ症候群の診断基準案を表のようにまとめた。これにより調査解析対象が明確になり、より効率的な遺伝子解析と臨床像の解析が可能になるとともに、診療体制の整備につながると考えられる。今後、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会にて承認を得る方針である。

ロウ症候群の遺伝子解析と臨床像の解析は国際的にも報告されており、Zaniewらは小児期のeGFRの推移を示している(Nephrol Dial Transplant 2016)。しかし、小児期に限られたコホートであり、成人後の腎機能の推移については検討されていない。今後、上記の全国調査および平成29年度に行われた全国医療施設調査をもとに患者を集積し、遺伝子解析および臨床像の解析を行うことで、本邦における成人をも含めた長期予後の解析を施行する必要がある。

E. 結論

全国医療施設調査を施行し、患者の診療数の情報を得た。エプスタイン症候群の追跡調査票を確定し、診療ガイドの骨子を作成した。ロウ症候群の診断基準案を作成した。今後、さらに患者を集積し、長期予後を含めた遺伝子型と臨床像の関連性の解析を行う必要がある。

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) 三浦健一郎、服部元史。遺伝性尿細管機能異常症の up to date. 日児腎誌 31: 12-20, 2018
- 2) 三浦健一郎、服部元史。巨大血小板性血小板減少症(Epstein症候群、Fechtner症候群)。腎と透析 84:585-589, 2018
- 3) Hattori M: Hemoglobin target in children with chronic kidney disease: valuable new information. Kidney Int 91:16-18 2017
- 4) 服部元史: 小児期発症慢性腎疾患患者の移行医療の現状. 腎臓内科・泌尿器科 6:181-186, 2017
- 5) 服部元史: 小児 AKI. 腎と透析 83:435-440, 2017
- 6) 服部元史: 小児腎移植患者の移行医療. 日本小児腎不全学会雑誌 37:10-15, 2017
- 7) 服部元史: 小児 CKD の成長障害とその対応. 成人病と生活習慣病 47: 773-779, 2017
- 8) 服部元史: 小児慢性腎不全(とくに末期腎不全)診療の動向. 小児腎臓病学(日本小児腎臓病学会編集), p 391-396、診断と治療社、2017
- 9) 服部元史: 小児患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック[2017](透析療法合同専門委

- 員会 企画・編集)、p 261-279、協同医書出版社、2017
- 1 0) 芦田明、服部元史：小児から成人への移行腎と透析. 82 : 585-588, 2017
 - 1 1) 菅原典子、倉嶋彩、真田覚、天田憲利、石塚喜世伸、服部元史：小児末期腎不全患者の地域における移行医療の現状とその課題 日本小児腎不全学会雑誌. 37:218-221 , 2017
 - 1 2) 三浦健一郎、服部元史：Dent 病. 小児科診療 2017 増刊 : 331-333, 2017
 - 1 3) 三浦健一郎、服部元史. 全身性疾患としての遺伝性腎疾患. 小児内科 49: 497-503, 2017
 - 1 4) 三浦健一郎、服部元史. 小児臨床検査のポイント—尿蛋白/Cr、尿中微量アルブミン、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン、尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ、尿アミノ酸. 小児内科 49 増:18-21, 2017
 - 1 5) 三浦健一郎、服部元史：Dent 病, Fanconi 症候群. 腎疾患・透析 最新の治療 2017-2019 (編集 山縣邦弘, 南学正臣) pp.198-200, 南江堂, 東京, 2017
2. 学会発表
 - 1) 服部元史:本邦小児末期腎不全診療の概要. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会 シンポジウム13 2017 横浜
 - 2) 服部元史: 小児腎不全の治療. 平成29年度透析療法従事職員研修 2017 大宮
 - 3) Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M. Nation-wide survey of genetic disorders with low molecular weight proteinuria—proposal of Japanese diagnostic criteria. The 52nd Japanese Society for Pediatric Nephrology, Tokyo, June 2, 2017
 - 4) Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko N, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M. Clinical overview and long-term prognosis of Dent disease and Lowe syndrome in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2017, New Orleans, November 4, 2017
 - 5) 三浦健一郎、服部元史：小児 CKD と運動. 第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, つくば, 2017 年 2 月 18 日
 - 6) 三浦健一郎、服部元史：小児の血液透析～現状と未来～ 第 62 回日本透析医学会学術集会, 横浜, 2017 年 6 月 18 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
なし