

エプスタイン症候群及びLowe症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

研究分担者	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科・教授
研究協力者	三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科・講師
研究協力者	國島 伸治	岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科・教授
研究協力者	石黒 精	国立成育医療研究センター 教育センター・センター長
研究協力者	藪内 智朗	東京女子医科大学腎臓小児科・助教
研究協力者	白井 陽子	東京女子医科大学腎臓小児科・後期研修医
研究協力者	石和 翔	東京女子医科大学腎臓小児科・後期研修医

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、診療の手引きを作成する。ロウ症候群につき、全国調査をもとにした追加調査を行い、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、ロウ症候群ともに、すでに実施された全国調査で得られた患者情報と新規症例を合わせたコホートをを用いて、遺伝子解析を施行するとともに臨床像の詳細を検討した。

【結果】

エプスタイン症候群においては、MYH9 遺伝子の頭部変異において腎予後が不良であった。レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬による明らかな腎機能障害進行の抑制効果はみられなかった。透析導入および腎移植において重大な合併症はみられなかった。ロウ症候群においては、年齢と推定糸球濾過量(eGFR)は負の相関を示し($r^2=0.68$, $p<0.0001$)、30-40代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。

【考察】

エプスタイン症候群におけるRAS阻害薬による治療は、開始時期や用量の検討を含め、より多数例での詳細な解析が望まれる。腎代替療法については、透析、腎移植ともに末期腎不全に対する有用な治療手段と考えられた。ロウ症候群については遺伝子解析未施行例が多く、今後解析を加えて診断の妥当性を確認するとともに、遺伝子型と表現型の関連性についての解析が必要である。

【結論】

エプスタイン症候群の遺伝子型と表現型の関連性を解析するとともに、腎代替療法導入に関する知見を集積した。今後、これをもとに診療の手引きを作成する。ロウ症候群では年齢とeGFRに負の相関を認め、長期の腎予後に関する知見が得られた。今後さらに遺伝子型と表現型との関連性解析を行う。

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り、MYH9遺伝子異常を原因とする。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り、OCRL遺伝子異常を原因とする。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

エプスタイン症候群については、平成23年度の全国調査で回答のあった症例に新規症例を加え、計44例を対象に追跡調査票を送付した。調査項目は初期診断名、腎生検の有無と結果、腎機能・蛋白尿の推移、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の治療の有無、腎代替療法(透析、腎移植)の有無・時期と導入時の合併症、腎移植後経過、遺伝子解析結果とした。遺伝子解析未施行例ではmyosin IIAの蛍光染色およびサンガー法によるMYH9遺伝子解析を行った。遺伝子変異の種類と臨床像の関連性について解析を行った。

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)「尿細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)」で収集した患者情報をもとにすでに診断基準を策定している。本研究ではこのコホートに追加調査を加え、新規症例と合わせて推定糸球体濾過量(eGFR)の年齢による推移を検討した。また、遺伝子解

析の体制を整備し、解析未施行例の遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

エプスタイン症候群の全国疫学調査に関して、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た(承認番号4793-R)。また遺伝子解析に関して、同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得た(承認番号370)。ロウ症候群の追加調査は同大学の倫理委員会の承認を得て行い(承認番号5059)、遺伝子解析は同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号380)。

C. 研究結果

(1)エプスタイン症候群

平成23年度の全国調査で集積された症例と新規症例を合わせて44例を調査対象とした。追跡調査に対して回答があり、腎機能の推移が観察できたのは16例であった。44例中、31例で遺伝子解析が行われ、全例でMYH9遺伝子異常が同定されていた。内訳は14例がR702変異、3例がS96変異、6例がD1424変異、2例がE1841変異、2例がR1165変異、2例がE1066-A1072del、1例がN93変異、1例がQ1836変異であった。44例のうち、13例で腎生検が施行され、5例がFSGS、2例が非ループ腎炎、2例がMPGN、2例がメサンギウム増殖性腎炎、1例がIgA腎症、1例が異常所見なしであった。

当初の診断名は、44例のうち、21例で特発性血小板減少性紫斑病、10例でエプスタイン症候群、2例でアルポート症候群、2例で血小板減少症、1例で血小板機能異常、1例で慢性糸球体腎炎、1例で遺伝性腎炎の診断であり、その他は記載がなかった。

頭部変異(R702変異とS96変異)の17例とそれ以外の変異の14例に分けた腎生存曲線を図1に示す。腎生存率は頭部変異で有意に低く(log rank, $p < 0.01$)、頭部変異例の腎代替療法導入年齢の中央値は18歳(IQR 16-19)で、それ以外の変異例では中央値47.5歳(IQR 33.75-61.25)であった

(Wilcoxon, $p = 0.06$)。頭部変異例のうち16例で経時的な腎機能の観察(追跡調査)が可能であった。

うちRAS阻害薬は11例で導入されていた。RAS阻害薬の導入の有無で腎機能の推移に明らかな差はみられなかった(図2)。透析導入時の出血合併症は報告されなかった。

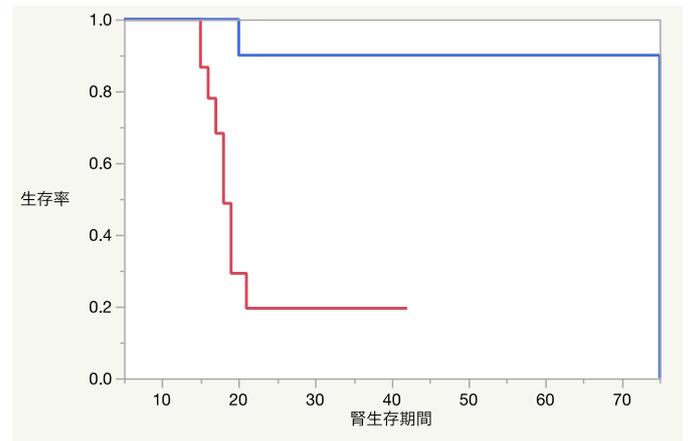


図1 頭部変異例(R702変異およびS96変異, 赤)とそれ以外の変異例(青)の腎生存曲線

Log rank, $p < 0.01$

血清Cr(mg/dL)

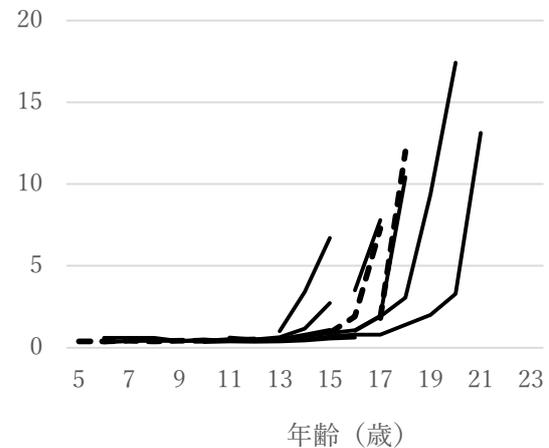


図2 RAS阻害薬導入の有無による血清Crの推移(実線:RAS阻害薬あり(11例),破線:RAS阻害薬なし(5例))

腎移植は9例で施行され、移植時年齢の中央値は20歳(IQR 17-22)であった。このうちR702変異が6例、S96変異が2例、D1424変異が1例であった。移植時の臨床情報の詳細が把握可能であったのは6例で、うち1例が移植前に抗ドナー特異的抗体が陽性であった。移植後1年以内の拒絶は1例で、1年以内の感染症は1例(CMV感染症)であった。移植時の目標血小板数は3~10万/ μL とされ、5例で手術中に濃厚赤血球を必要とする出血を認めた。

難聴は頭部変異例とそれ以外の症例においてそれぞれ17例中14例(82%)、14例中5例(36%)で認め、発症年齢の中央値はそれぞれ7歳(IQR 6-8.75)、30歳(IQR 9-36)であった。

(2)ロウ症候群

追加調査および新規症例の集積により、41例のeGFRが検討可能であった。全例男性で、年齢の中央値は18.8歳(IQR 9.8-28.1)であった。年齢と

2. 学会発表

- 1) Miura K, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko T, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. ABO-incompatible living kidney transplantation with rituximab induction in children. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 2) Kaneko N, Miura K, Taniguchi Y, Nagasawa T, Hisatomi R, Ban H, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Ishizuka K, Akioka Y, Hattori M. Infectious complications in pediatric kidney transplant recipients treated with rituximab: a single-center study. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 3) Ishizuka K, Harita Y, Taniguchi Y, Nagasawa T, Hisatomi R, Ban H, Shirai Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Takagi Y, Miura K, Akioka Y, Yamaguchi Y, Oka A, Hattori M. Hyperacute changes of podocytes in posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 4) Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Iida T, Taniguchi Y, Nagasawa T, Ban H, Yabuuchi T, Kaneko N, Takagi Y, Ishizuka K, Hara M, Hattori M. The size of urinary podocyte in focal segmental glomerulosclerosis. American Society of Nephrology Kidney Week 2018, San Diego, October 27, 2018
- 5) 吉田彩水音, 中野栄治, 深山雄大, 和田尚弘, 藪内智朗, 三浦健一郎, 張田豊: 非典型 Lowe 症候群患者で同定された *OCRL* 新規 intron 変異による RNA スプライシング異常の検討. 第 48 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2018 年 10 月 21 日
- 6) 三浦健一郎, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 高木陽子, 伴英樹, 白井陽子, 長澤武, 谷口洋平, 飯田貴也, 久野正貴, 近本裕子, 秋岡祐子, 奥見雅由, 石田英樹, 田邊一成, 服部元史: リツキシマブを用いた小児 ABO 血液型不適合腎移植の検討. 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018 年 11 月 8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし