

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

エプスタイン症候群及びロウ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・准教授
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、予後不良な *MYH9* 遺伝子頭部変異例を含め、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。ロウ症候群では、69 例中 48 例に遺伝子解析が施行され、うち 45 例 (94%) に *OCRL* 遺伝子変異を認めた。遺伝子変異と臨床像に明らかな相関はなかった。年齢と推定糸球濾過量 (eGFR) は負の相関を示し ($r^2=0.64$, $p<0.0001$)、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 阻害薬による治療に関しては、今後より早期の開始や用量の検討を含めた、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、腎移植ともに有用と考えられた。ロウ症候群における成人を含む腎機能の解析はこれまで報告がなく、重要な知見と考えられる。

【結論】

エプスタイン症候群の *MYH9* 遺伝子頭部変異例を含めた RAS 阻害薬の腎機能障害抑制効果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、診療の手引き作成の基礎的情報を得た。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。

A. 研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板をともなう血小板減少症、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。本研究にて診断基準を策定したが、長期予後を含めた臨床像の詳細は明らかになっていない。本研究では、診療の手引きやホームページ作成に資する情報収集のために、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像の解析と遺伝子解析を行う。

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45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、腎機能障

害進展に関わる因子について検討した。さらに、遺伝子解析の希望のある症例で遺伝子解析を行い、遺伝子型と臨床像の解析を行った。

データは中央値（四分位範囲）で記載した。（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380B）。

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45例を調査対象とした。45例中、33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た。内訳は15例(45%)がR702変異、5例(15%)がS96変異、6例(18%)がD1424変異、2例(6%)がE1841変異、2例(6%)がR1165変異、2例(6%)がE1066-A1072del、1例(3%)がN93変異であった。13例で腎生検が施行され、組織像は5例がFSGS、2例が膜性増殖性糸球体腎炎、2例がメサンギウム増殖性腎炎、1例がIgA腎症、1例が微小糸球体変化であった。

当初の診断名は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）22例、エプスタイン症候群8例、May-Hegglin異常症4例、ITP+アルポート症候群2例、その他4例、不明5例であった。

頭部変異（R702変異とS96変異）の20例とそれ以外の変異の13例の比較では、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は18歳(16-19歳)、それ以外の変異例は56歳(20-75歳)であった（Wilcoxon, $p = 0.04$ ）。全45例中、RAS阻害薬は25例に導入された。RAS阻害薬の開始時の年齢は14歳(11-28歳)、蛋白尿は0.91 (0.48-0.94) g/gCr、血清Cr 0.61 (0.49-1.02) mg/dLであった。RAS阻害薬導入の有無による腎生存率に有意差はなかった（図1, log rank, $p = 0.75$ ）。頭部変異例20例の解析では、RAS阻害薬導入は13例で、RAS阻害薬の開始時年齢は11歳(5-13歳)、蛋白尿は0.52 (0.31-0.82) g/gCr、血清Cr 0.50 (0.43-0.60) mg/dLであった。RAS阻害薬の有無による腎生存率に有意差はなかった（log rank, $p = 0.18$ ）。

透析導入となったのは16例で、血液透析が15例、腹膜透析が5例（両方施行が4例）であった。透析導入年齢はそれぞれ21歳（19-37歳）、26歳（20-27歳）であった。導入時の合併症については、回答のあった5例において、輸血を要する出血は認めなかった。6.0(1.8-15.3)年の観察期間で、死亡

は2例、腎移植を行ったのが6例であった。

腎移植は全9例で施行され、移植時年齢は20歳（17-22歳）であった。うち、頭部変異例が8例であった。移植時の目標血小板数は、回答のあった7例中4例で10万/ μ L以上であった。赤血球輸血を要する出血は回答のあった8例中5例に認めた。4.5年（3.3-6.5年）の観察期間で、グラフトロスはなく、全例生存していた。

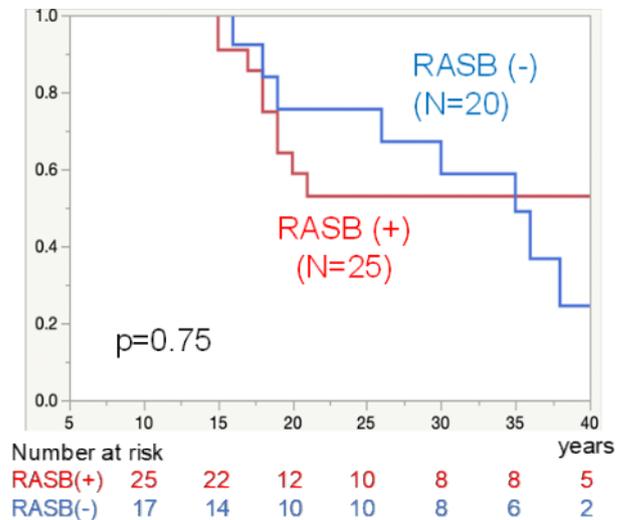


図1 エプスタイン症候群におけるRAS阻害薬の有無による腎生存率

(2)ロウ症候群

追加調査および新規症例の集積により、69例のeGFRが検討可能であった。全例男性で、年齢の中央値は12歳（IQR 6-27）であった。年齢とeGFRは強い負の相関を示し（ $r^2 = 0.64$, $p < 0.0001$ ）、30-40代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された（図2）。腎石灰化や腎尿路結石の有無によるeGFR低下速度の差はみられなかった。末期腎不全（慢性腎臓病ステージ5、eGFR 15 mL/min/1.73m²未満）に至ったのは5名で、うち3名で腎代替療法が行われ、その内訳は血液透析2名、腎移植1名であった。

遺伝子解析は48例で施行され、うち45例(94%)にOCRL遺伝子変異が同定された。このうち、詳細が判明しているのが41例で、ミスセンス変異13例、ナンセンス変異6例、スプライスサイト変異2例、フレームシフト変異12例で、いずれも既報通りにエクソン8以降の変異であった。残りの8例は広範囲欠失であった。遺伝子変異部位と臨床像に明らかな相関はみられなかった。

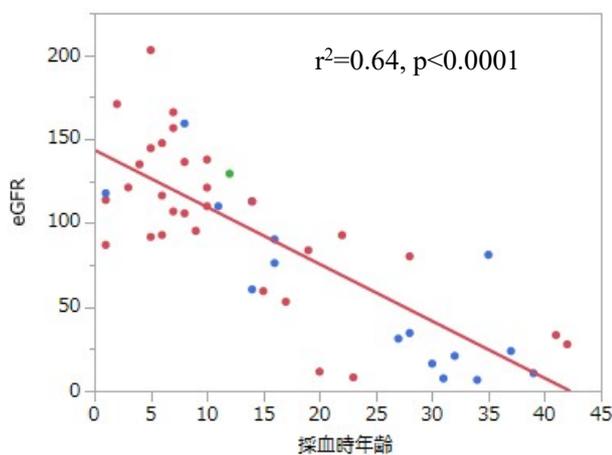


図2 ロウ症候群の年齢と eGFR の関係

これらの知見をもとに、研究班ホームページにおいて患者向け・医療従事者向け情報を発信する準備を調えた。

D. 考察

エプスタイン症候群を代表とするMYH9異常症では、頭部変異 (R702変異およびS96変異) の症例において表現型が重症であり、腎予後が不良であることが判明している。RAS阻害薬による治療が試みられているものの、腎機能障害の進行を抑制するための治療は確立していない。本調査では全体の症例においても、頭部変異の症例においても、RAS阻害薬使用の有無による腎生存曲線に有意差はみられなかった。ただし、蛋白尿が中央値で0.91 g/gCrになってからの治療開始であり、より早期の治療介入を行った場合の解析、用量の検討、そして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、腎移植ともに重大な合併症なく比較的安全に施行されており、いずれの治療も選択肢となりうると思われた。これらの知見は、診療の手引き作成の基本的資料になると考えられる。

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いる (Zaniew, et al. *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。今回の検討では小児から成人期に至るまでの年齢によるeGFRの推移を解析することができた。その結果、年齢とeGFRは強い負の相関を示し、30-40代において末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。遺伝子変異の部位による臨床像の違いは明らかではなく、既報と同様であった。今後これらの解析結果を診療の手引き作成の基盤とするとともに、ホームページにおいて疾患診断の啓発、情報提供に努める必要がある。

E. 結論

エプスタイン症候群の本邦におけるRAS阻害薬の影響を含めた腎予後および腎代替療法のアウトカムを解析した。また、ロウ症候群の成人後を含めたeGFR推移を示し、遺伝子型との関連性を解析した。今後、これらの情報を診療の手引き作成の基盤とする予定である。

F. 研究成果の公表

- 論文発表
- Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, Uemura O, On Behalf of the Pediatric Kidney Transplantation Society for Research: Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transplant Infect Dis* e13271. <https://doi.org/10.1111/tid.13271>, 2020
- Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M: Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatric Transplantation* e13690 doi.org/10.1111/ptr.13690, 2020
- Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M: Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatric Transplantation* 24:e13656, 2020
- Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Journal of the American Society of Nephrology* 31: 139-147, 2020
- Sato Y, Ochiai R, Ishizaki Y, Nishida T, Miura K, Taki A, Tani Y, Naito M, Takahashi Y, Yaguchi-Saito A, Hattori M, Nakayama T: Validation of the Japanese Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) *Pediatrics International* 62: 221-228, 2019
- Sawada A, Unagami K, Horita S, Kawanishi K, Okumi M, Taneda S, Ishida H, Hattori M, Tanabe K, Honda K, Uchida K, Shimizu A, Koike J, Nitta K, Nagashima Y: The fate of full-house immunofluorescence staining in renal allograft: A case report. *Pathology International* 69: 655-660, 2019
- Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clinical and Experimental Nephrology* 23: 1119-1129, 2019
- Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R,

- Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 62:363-370, 2020
9. Shirai Y, Miura K, Shimizu S, Hattori M, Shimizu N: Risk factors for hyponatremia after administration of hypotonic fluids. *Pediatr Int* 61: 1239-1243, 2019
 10. Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, Hattori M: Clinical characteristics of *Campylobacter* enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center. *Transplant Infectious Disease* 21: e13040, 2019
 11. Sugawara Y, Kato H, Yoshida Y, Fujisawa M, Kokame K, Miyata T, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Nangaku M: Novel CFHR2-CFHR1 Hybrid in C3 Glomerulopathy Identified by Genomic Q1 Structural Variation Analysis. *Kidney International Reports* 4: 1759-1762, 2019
 12. Hirano D, Inoue E, Sako M, Ashida A, Honda M, Takahashi S, Iijima K, Hattori M on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Clinical characteristics at the renal replacement therapy initiation of Japanese pediatric patients: a nationwide cross-sectional study. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-019-01788-5, 2019
 13. Rossanti R, Shono A, Miura K, Hattori M, Yamamura T, Nakanishi K, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Kaito H, Nagase H, Morisada N, Asanuma K, Matsuo M, Nozu K, Iijima K: Molecular assay for an intronic variant in NUP93 that causes steroid resistant nephrotic syndrome. *Journal of Human Genetics* 64: 673-679, 2019
 14. Hashimoto T, Harita Y, Takizawa K, Urae S, Ishiduka K, Miura K, Horita S, Tamiya G, Ishida H, Mitsui T, Hayasaka K, Hattori M: In vivo expression of NUP93 and its alteration by NUP93 mutations causing focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International Reports* 4: 1312-1322, 2019
 15. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S, Suzuki Y, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Kimura K, Maruyama S, Matsuo S, Tomino Y, for The Special IgA Nephropathy Study Group: A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clinical and Experimental Nephrology* 23: 16-25, 2019
 16. Sawada A, Kawanishi K, Horita S, Omoto K, Okumi M, Shimizu T, Taneda S, Fuchinoue S, Ishida H, Honda K, Hattori M, Tanabe K, Koike J, Nagashima Y, Nitta K: Monoclonal immunoglobulin G deposits on tubular basement membrane in renal allograft: is this significant for chronic allograft injury? *Nephrology Dialysis Transplantation* 34: 711-717, 2019
 17. 久富隆太郎、三浦健一郎、神田祥一郎、谷口洋平、長澤武、伴英樹、白井陽子、金子直人、藪内智朗、高木陽子、石塚喜世伸、秋岡祐子、原太一、森貞直哉、飯島一誠、服部元史: 腎移植前精査中にHNF1B異常を同定した先天性腎尿路異常の1例. *日本臨床腎移植学会雑誌* 7: 96-98, 2019
 18. 高木陽子、三浦健一郎、谷口洋平、飯田貴也、長澤武、伴英樹、白井陽子、藪内智朗、金子直人、石塚喜世伸、高岡美也子、服部元史: *Roseomonas* 属による腹膜透析関連腹膜炎を呈した一例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 246-249, 2019
 19. 久富隆太郎、三浦健一郎、飯田貴也、谷口洋平、長澤武、伴英樹、白井陽子、金子直人、藪内智朗、高木陽子、石塚喜世伸、宮井貴之、角田洋一、奥見雅由、田邊一成、服部元史: 生体腎移植後に石灰化を伴う尿管壊死を来した1例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 242-245, 2019
 20. 高木陽子、三浦健一郎、奥見雅由、谷口洋平、飯田貴也、長澤武、伴英樹、白井陽子、藪内智朗、金子直人、石塚喜世伸、石井徹子、森田賢、高岩正典、田邊一成、服部元史: 移植後腎動脈狭窄による高血圧と腎機能障害を呈した一例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39:184-187, 2019
 21. 山元綾子、今村秀明、此元隆雄、上村敏行、賀本敏行、石塚喜世伸、服部元史、清水朋一、石田英樹、田邊一成、盛武浩: 生体腎移植後の移植腎尿管結石反復例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 180-183, 2019
 22. 伴英樹、三浦健一郎、石塚喜世伸、飯田貴也、谷口洋平、長澤武、白井陽子、金子直人、藪内智朗、高木陽子、服部元史: 小児腎移植後サイトメガロウイルス日和見感染の臨床的特徴と移植腎機能に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 123: 727-733, 2019
 23. 服部元史: 小児 ARPKD に対する腎代替療法. *腎と透析* 87: 770-775, 2019
 24. 服部元史: 本邦小児腎移植の移植成績と課題. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 43-49, 2019