

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，日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究
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 白井 陽子 東京女子医科大学・腎臓小児科・助教

研究要旨

【研究目的】

エプスタイン症候群の病態進展機序は未解明であり、腎代替療法導入後も含めた診療体制は確立していない。本研究では、腎生検が施行された例における病理学的所見を解析し、その病態解明の進展をめざす。また、これまでに全国調査をもとに得られた遺伝子型ごとの臨床所見の知見を合わせて診療ガイドの作成を行い、診療体制の整備を進める。

【研究方法】

全国調査で得られた腎生検施行例において、腎病理所見と治療を含めた臨床経過を解析する。

【結果】

全国調査で集積された45例中、7例で病理所見が得られた。病理診断はメサンギウム増殖性腎炎が4例、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が2例、IgA腎症が1例であった。全例でメサンギウム増殖がみられ、2例で内皮障害の所見がみられた。全例でレニン-アンジオテンシン系阻害薬が使用され、6例が20歳(16-23歳)で末期腎不全に至った。

【考察】

エプスタイン症候群の病理所見としてFSGSのほかメサンギウム増殖が高頻度にみられ、2例では内皮障害の所見が確認された。*MYH9* 遺伝子は糸球体ポドサイトのほか内皮細胞にも発現しており、内皮障害が病態進展機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。RAS阻害薬等の治療効果については症例数を蓄積して検討する必要がある。

【結論】

エプスタイン症候群の腎病理所見を解析した。臨床像の解析と合わせ、今後の診療ガイドの作成および診療体制の整備に貢献することが期待される。

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、その病態進展機序は未解明であり、腎代替療法導入後も含めた診療体制は確立していない。特に本症では血小板減少症のため腎生検が施行される例が少なく、病理学的知見が乏しい。今回、腎生検が施行された例における病理学的所見を解析し、その病態解明の進展をめざす。また、これまでに全国調査をもとに得られた遺伝子型ごとの臨床所見の知見を合わせて診療ガイドの作成を行い、診療体制の整備を進める。

B. 研究方法

平成29～31年度「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」研究班(石倉班)において施行した全国調査をもとに、腎生検施行例における腎病理所見と治療を含めた臨床経過を解析する。また、これまでに

得られた患者全体集団における臨床像および遺伝子型との関連性を解析し、文献検索を加えて診療ガイドを作成する。

(倫理面への配慮)

エプスタイン症候群の全国調査に関して、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている(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ている(承認番号370)。

C. 研究結果

全国調査で集積された45例中、7例で病理所見が得られた。R702変異が5例、S96変異とD1424変異が各1例であった。蛋白尿の発症年齢は中央値8歳(範囲5-9歳)で、生検時年齢は11歳(4-14歳)、生検時蛋白尿1.1(0.49-1.9)g/gCr、血清Cr0.50(0.40-0.51)mg/dLであった。病理診断はメサンギウム増殖性腎炎が4例、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が2例、IgA腎症が1例であった。7例全例でメサンギウム増殖を認めた。蛍光抗体染色所見が得られた6例のうち、1例は免疫グロブリン

ン・補体の沈着はなかったが、他の5例ではIgG, IgAなどの免疫グロブリンおよびC1q, C3の沈着を認め、5例全例に電顕でメサンギウム領域またはパラメサンギウム領域の高電子密度沈着物を認めた。病理画像の得られた2例では、糸球体係蹄の二重化、内皮下腔の拡大、メサンギウム融解など内皮障害の所見がみられた。全例でレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬が使用され、ステロイドが使用された2例では一過性の蛋白尿減少を認めた。6例が20歳(16-23歳)で末期腎不全に至り、1例は最終観察時17歳でCr 0.67 mg/dLであった。

D. 考察

エプスタイン症候群の病理所見としてこれまでFSGSが報告されているが、本検討ではFSGSのほかにもメサンギウム増殖が高頻度にみられ、補体や免疫グロブリンの沈着を伴っていた。2例では内皮障害の所見が確認された。MYH9遺伝子がコードするnonmuscle myosin heavy chain-IIAは糸球体ポドサイトのほか内皮細胞にも発現しており、内皮障害が病態進展機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。RAS阻害薬等の治療効果については症例数を蓄積して検討する必要がある。

E. 結論

エプスタイン症候群の腎病理所見を解析した。FSGSのほかにもメサンギウム増殖が主な所見であった。今後症例を増やして詳細な検討を加える必要がある。これらの検討により、エプスタイン症候群の病態解明が進展する可能性があり、診療体制のさらなる整備が期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikkawa Y, Hashimoto T, Takizawa K, Urae S, Masuda H, Matsunuma M, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Liapis H, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Miner JH, Harita Y. Laminin β 2 variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation. *JCI Insight* 2021;6:e145908. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145908>.
2. Ban H, Miura K, Kaneko N, Shirai Y, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Shimizu S, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2021

doi.org/10.1007/s00467-021-04951-x

3. Iida T, Miura K, Ban H, Ando T, Shirai Y, Ishiwa S, Shiratori A, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Takaiwa M, Suyama K, Hisano M, Hattori M. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clin Exp Nephrol* 2021. [doi: 10.1007/s10157-021-02020-z](https://doi.org/10.1007/s10157-021-02020-z)
4. Takagi Y, Miura K, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Takei M, Yajima C, Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Takizawa T, Hisano M, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Hattori M. Any modality of renal replacement therapy can be a treatment option for Joubert syndrome. *Sci Rep* 2021;11:462. doi.org/10.1038/s41598-020-80712-4
5. Horiuchi K, Kogiso T, Sagawa T, Ito T, Tani ai M, Miura K, Hattori M, Morisada N, Hashimoto E, Tokushige K: Bardet-Biedl Syndrome Caused by Skipping of SCLT1 Complicated by Microvesicular Steatohepatitis. *Internal Medicine* 59: 2719-2724, 2020
6. Sawada A, Okumi M, Horita S, Unagami K, Taneda S, Fuchinoue S, Ishida H, Hattori M, Tanabe K, Nitta K, Koike J, Nagashima Y, Shimizu A: Glomerular Neovascularization in Nondiabetic Renal Allograft Is Associated with Calcineurin Inhibitor Toxicity. *Nephron* doi.org/10.1159/000511452, Online ahead of print, 2020
7. Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Nakayamai, Seino H, Ando T, Shiratori A, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishiwa S, Ishiduka K, Hara M, Hattori M: Morphologic analysis of urinary podocytes in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney360* doi.org/10.1159/000511322, 2020
8. Miura K, Shirai Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishiduka K, Horita S, Furusawa M, Unagami K, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Koike A, Yamaguchi U, Honda K, Hattori M; Chronic Active Antibody-Mediated Rejection with Linear IgG Deposition on Glomerular Capillaries in a Kidney Transplant Recipient. *Nephron* doi.org/10.1159/000511322, 2020
9. Iida T, Miura K, Hattori M: Pathological findings of initial-phase postrenal acute kidney injury. *Clinical and Experimental Nephrology* 24: 974-975, 2020
10. Shirai Y, Miura K, Yabuuchi T, Nagasawa T,

- Ishiduka K, Takahashi K, Tanabe S, Honda K, Yamaguchi Y, Suzuki H, Suzuki Y, Hattori M: Rapid progression to end-stage renal disease in a child with IgA-dominant infection-related glomerulonephritis associated with parvovirus B19. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 9: 423-430, 2020
11. Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S: Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. *European Journal of Human Genetics* 28: 1414-1421, 2020
 12. Morisada N, Hamada R, Miura K, Ye Ming Juan, Nozu K, Hattori M, Iijima K: Bardet- Biedl syndrome in two unrelated patients with identical compound heterozygous SCLT1 mutations. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 9: 260-265, 2020
 13. Takizawa K, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Kanda S Harita Y, Akioka Y, Horita S, Taneda S, Honda Harita Yutaka, K, Hattori M: Renal hypoplasia can be the cause of membranous nephropathy-like lesions. *Clinical and Experimental Nephrology* 24: 813-820, 2020
 14. 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, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 62: 363-370, 2020
 15. 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 Infectious Disease* 22: e13271, 2020
 16. 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* 24: e13690, 2020
 17. 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
 18. 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
 19. 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* 24: 82-87, 2020
 20. 服部元史: 慢性腎臓病患者の移行期医療: 日本の動向. *腎と透析* 89: 778-781, 2020
 21. 服部元史: 足細胞障害 (podocytopathies) の臨床. *腎と透析* 89: 361-365, 2020
 22. 服部元史: 腎移植後の合併症 6) 腎移植後成長 (最終身長). *腎と透析 (臨時増刊)* 88: 316-321, 2020
 23. 服部元史: 小児腎臓病の診断と治療. *臨床と研究* 97: 725-728, 2020
 24. 服部元史: 思春期・青年期の慢性腎臓病. *小児科* 61 (臨時増刊): 750-756, 2020
 25. 服部元史: 腎移植前後のCKD-MBD治療. *臨床透析* 36: 381-385, 2020
 26. 服部元史: 腎疾患の移行期医療. *腎臓* 42: 13-17, 2020
 27. 服部元史: 腎移植. 今日の小児治療指針 (水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一総編集)、p596-597、医学書院、2020
 28. 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[2020] (透析療法合同専門委

員会 企画・編集)、p261-279、協同医書出版社、2020

2. 学会発表

- 1) 服部元史、三浦健一郎、神田祥一郎：小児領域の血管炎 第41回日本アフェシス学会学術大会シンポジウム2、2020
- 2) 服部元史：腎臓病の克服を目指して：小児腎臓専門医の立場から 第63回日本腎臓学会学術総会総会長特別企画2、2020

3) 服部元史：小児腎臓病診療の実際 第18回羊纜会総会講演会、2020

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