

厚生科学研究補助金（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における腎障害の病態は未解明であり、治療法は確立していない。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観察し、その病態を解析する。

【研究方法】

エプスタイン症候群の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】

8 例の腎病理所見が得られた。主な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 例であった。7 例でメサンギウム増殖がみられ、3 例で糸球体基底膜の二重化など内皮障害の所見がみられた。一部の症例で基底膜の菲薄化や多層化がみられた。全例でレニン-アンギ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の報告はこれまで症例報告に限られており、本研究は比較的症例数の多い検討である。メサンギウム増殖が高頻度にみられることと内皮障害の所見がみられることが特徴的であった。*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。さらなる症例の蓄積と臨床像の解析により、病態解明と治療戦略の確立が望まれる。

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、感音性難聴、進行性腎障害を特徴とする希少難病である。糸球体ポドサイトの細胞骨格を構成する nonmuscle myosin heavy chain-IIA (NMMHC-IIA) をコードする *MYH9* 遺伝子の異常を原因とする。血小板減少のため腎生検を施行することが難しく、腎障害の病態と進展機序は未解明で、治療法は確立していない。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観察し、その病態を解析する。

B. 研究方法

全国調査で得られたエプスタイン症候群症例のうち、腎生検施行例の腎病理所見と治療を含めた臨床経過を解析する。

(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

8 例の腎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 4 例、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 2 例、IgA 腎症 1 例、微小糸球体変化 1 例であった。7 例でメサンギウム増殖がみられ、3 例で糸球体係蹄の二重化、メサンギウム融解など内皮障害の所見がみられた。蛍光抗体染色所見が得られた 7 例のうち、2 例は免疫グロブリン・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。一部の症例で基底膜の菲薄化や多層化がみられた。全例でレニン-アンギ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。

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 のほかにメサンギウム増殖を高頻度に認め、一部に内

皮障害や基底膜病変がみられた。ポドサイトの細胞骨格異常により基底膜や内皮障害がみられることが指摘されており、本疾患でも同様の病態が存在する可能性が示唆された。補体や免疫グロブリンの沈着の機序は不明である。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。さらなる症例の蓄積と臨床像の解析により、病態解明と治療戦略の確立が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Rees L, Hattori M, Borzych-Duzaika D. Infant Dialysis. *Pediatric Nephrology*. (Eds. Emma F, et al). Springer. Berlin. 2021, DOI https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_133-1 (分担執筆)
- 2) Ban H, Miura K, Hattori M: Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. *Ther Apher Dial* doi: [10.1111/1744-9987.13822](https://doi.org/10.1111/1744-9987.13822), 2022
- 3) Shirai Y, Miura K, Nakamura A, Ishizuka K, Hattori M, Hattori M: Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hypernatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. *Clin Exp Nephrol Case Rep* 11: 110-115, 2022
- 4) Motoyoshi Y, Yabuuchi T, Miura K, Hattori M, Kiyohara K. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test. *Clin Exp Nephrol Case Rep* doi: [10.1007/s13730-022-00685-3](https://doi.org/10.1007/s13730-022-00685-3), 2022
- 5) Hata K, Ishida H, Ishizuka K, Unagami K, Kanzawa T, Omoto K, Shimizu T, Miura K, Hattori M, Tanabe K. Safe Renal Transplantation to the Extraperitoneal Cavity in Children Weighing Less Than 15 kg. *Transplant Proc* 54: 248-253, 2022
- 6) Kanetsuna Y, Tanabe K, Hattori M, Nitta K, Moriyama T, Horita S, Yamaguchi Y: Central fibrous areas: changes in glomerular vascular pole lesions associated with age and disease. *International Urol Nephrol* doi: [10.1007/s11255-022-03126-3](https://doi.org/10.1007/s11255-022-03126-3), 2022
- 7) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Okasora K, Nakakura H, Hattori M: Serum sodium level is inversely correlated with body temperature in children. *Pediatr Int* 64: e14841, 2022
- 8) Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, Hattori M: Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. *BMC Urol* 22: 5, 2022
- 9) Shirai Y, Miura K, Kaneko N, Ishizuka K, Endo A, Hashimoto T, Kanda S, Harita Y, Hattori M: A novel de novo truncating TRIM8 variant associated with childhood-onset focal segmental glomerulosclerosis without epileptic encephalopathy: a case report. *BMC Nephrol* 22: 417, 2021
- 10) Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A, Ariji S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, Hattori M: A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. *Clin Exp Nephrol Case Rep* doi: [10.1007/s13730-021-00655-1](https://doi.org/10.1007/s13730-021-00655-1), 2021
- 11) Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N, K Ishizuka, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, Hattori M: Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* doi: [10.1111/ptr.14103](https://doi.org/10.1111/ptr.14103), 2021
- 12) Yanai E, Yamanishi S, Igarashi T, Tanabe Y, Yanagihara T, Matano Y, Mayumi N, Saeki H, Hattori M, Nawashiro Y, Shimizu A, Itoh Y: A case of IgA vasculitis with necrotizing arteritis in a 13-year-old girl. *Clin Exp Nephrol Case Rep* 10: 608-613, 2021
- 13) Muso E, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Saito T, Mune M,

- Sugiyama S, Iino Y, Hirano T, Hattori M, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Oda H, Mori K, Kimura H, Ito O, Nishiyama A, Maruyama S, Inagi R, Fujimoto S, Tsukamoto T, Suzuki Y, Honda H, Babazono T, Tsuruya K, Yuzawa Y: Favorable therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function. *Ther Apher Dial* 26:220-228, 2021
- 14) Urushihara M, Sato H, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Hataya H, Matsuoka K, Okamoto T, Ogino D, Miura K, Hamada R, Hibino S, Shima Y, Yamamura T, Kitamoto K, Ishihara M, Konomoto T, Hattori M on behalf of the Committee for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology: Clinical and histological features in pediatric and adolescent/young adult patients with renal disease: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 25: 1018-1026, 2021
- 15) 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* 36: 2433-2442, 2021
- 16) Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, Kaneko N, Harita Y, Yabuuchi T, Hisano M, Fujinaga S, Omori T, Yamaguchi Y, Hattori M: Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Sci Rep* 11: 12008, 2021
- 17) Sawada A, Okumi M, Horita S, Tamura T, Taneda S, Ishida H, Hattori M, Tanabe K, Nitta K, Honda K, Koike J, Nagashima Y, Shimizu A: Monoclonal and polyclonal immunoglobulin G deposits on tubular basement membranes of native and pretransplant kidneys: A retrospective study. *Pathol Int* 71: 406-414, 2021
- 18) Yabuuchi T, Miura K, Shimizu S, Kaneko N, Ishizuka K, Kanda S, Chikamoto H, Akioka Y, Fujieda M, Hattori M: Cancer After Pediatric Kidney Transplantation: A Long-term Single-center Experience in Japan. *Transplant Direct* 7: e687, 2021
- 19) Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Nakayama H, Seino H, Ando T, Shiratori A, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishiwa S, Ishizuka K, Hara M, Hattori M: Morphologic analysis of urinary podocytes in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney360* 2: 477-486, 2021
- 20) 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 J H, Harita Y: Laminin $\beta 2$ variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation. *JCI Insight* 6: e145908, 2021
- 21) Iida T, Miura K, Ban H, Ando T, Shirai Y, Ishiwa S, Shiratori T, 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* 25: 531-536, 2021
- 22) 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* 11: 462, 2021
- 23) 服部元史、三重野牧子、相川厚、大島伸一、宍戸清一郎、高橋公太、長谷川昭、吉村了勇: 本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績:2016年報告アップデート. *日本臨床腎移植学会雑誌* 9: 215-225, 2021
- 24) 服部元史: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群. *小児内科* 53 (増刊): 550-551, 2021
- 25) 服部元史: 小児腎移植の現況と課題. *腎と透析* 91: 1018-1024, 2021
- 26) 服部元史: フィンランド型先天性ネフローゼ症候群に対する治療:とくに固有腎摘出の考え

- 方. 日本小児腎不全学会雑誌 41: 16-21, 2021
- 27) 服部元史: 末期腎不全に進行した小児常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) に対する腎代替療法: 診療上のポイントと治療のアルゴリズム. 日本小児腎不全学会雑誌 41: 9-15, 2021
- 28) 服部元史: 慢性腎臓病患者の移行期医療 (日本の動向). 腎臓内科 14: 128-131, 2021
- 29) 服部元史: 内科医/小児科医との連携: 移行期医療への対応—小児期発症慢性腎臓病患者の移行期医療とプレコンセプションケア. 周産期医学 51: 601-605, 2021
- 30) 服部元史: Key point lecture 4) 小児腎不全診療. 泌尿器科 13: 157-164, 2021
- 31) 服部元史: 小児腎臓病領域の難病対策. 腎臓内科 13: 86-89, 2021
- 32) 服部元史: 第 11 章小児患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック [2022] (透析療法合同専門委員会 企画・編), p261-278, 協同医学出版社, 2022
- 33) 服部元史: 血栓性微小血管症 (溶血性尿毒症症候群, 血栓性血小板減少紫斑病など), 今日の治療指針 2022 年版 (福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集), p628-629, 医学書院, 2022
- 34) 服部元史: 小児でみられる CKD の原疾患はどのようなものがありますか?. AKI~CKD~腎難病まで腎臓病診療 Q&A (山縣邦弘監修, 臼井丈一, 斎藤千栄編), p82-83, 東京医学社, 2021
- 35) 服部元史: 小児の特発性ネフローゼ症候群に免疫抑制薬を使用するときのコツを教えてください. 腎臓内科 Controversy (和田隆志, 坂井亘彦編), p152-156, 中外医学社, 2021
- 36) 服部元史: 小児期からの慢性腎臓病患者は、いつ頃から何に注意して内科へ移行しますか?. 腎臓内科 Controversy (和田隆志, 坂井亘彦編), p282-287, 中外医学社, 2021
- 37) 服部元史: 小児診療指針. 血液透析診療指針 (岡田一義監修, 岡田一義, 井上朋子, 島久登, 田代学, 水口 潤編集), p325-329, 東京医学社, 2021
- 38) 服部元史: 腎疾患移行期医療. 腎・透析診療指針 2021- '22 (岡田浩一編), p68-72, 総合医学社, 2021
- 39) 服部元史: 第 11 章小児患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック [2021] (透析療法合同専門委員会 企画・編), p263-280, 協同医学出版社, 2021
- 40) 服部元史: 小児の慢性腎臓病 (CKD). 小児泌尿器科学 (日本小児泌尿器科学会編), p312-315, 診断と治療社, 2021
- 41) 長澤武, 三浦健一郎, 金子直人, 藪内智朗, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 富井佑治, 藤永周一郎, 大友義之, 服部元史: 片側固有腎摘出と腹膜透析を経て腎移植を行ったフィンランド型先天性ネフローゼ症候群. 日本小児科学会雑誌 125: 42-47, 2021
- 42) おしっこ (尿) と腎臓の不思議 (柏原直樹監修, 服部元史編集), 厚生労働行政推進調査事業補助金 (腎疾患政策研究事業) 「腎疾患対策会研究報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」班, 東京医学社, 2021
2. 学会発表
- 1) 服部元史: 小児~成人への移行期医療の重要性について. 2022慢性腎臓病 (CKD) プレスセミナー 2022 オンライン開催
- 2) 服部元史: 慢性腎臓病患者の移行期医療 (日本の動向). 第51回日本腎臓学会東部学術大会教育講演13 2021 オンライン開催
- 3) 服部元史: 小児腎不全の治療. 令和3年度透析療法従事職員研修 2021 オンデマンド配信
- 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