

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	医学部	教授
研究協力者	三浦 健一郎	東京女子医科大学	医学部	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	医学部	助教

研究要旨

【研究目的】

エプスタイン症候群の腎病理像の解析、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬の有効性の検討、腎代替療法の安全性の検討を行う。

【研究方法】

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を行った。

【結果】

腎病理所見は8例で得られた。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。RAS阻害薬の検討は蛋白尿を有する39例で行い、使用の有無による腎生存率の有意な差はみられなかった。血液透析は16例、腹膜透析は7例、腎移植は11例で施行された。腎移植では高率に赤血球輸血を要したが、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いた。

【考察】

腎病理像の解析から、ポドサイトの細胞骨格異常による基底膜や内皮障害の可能性が示唆された。RAS阻害薬の有効性については、開始時期や用量に関するさらなる検討を要する。腎代替療法については、いずれの治療も比較的安全に施行しうるが、腎移植では出血合併症への適切な対応が必要である。

【結論】

エプスタイン症候群の腎病理所見、RAS阻害薬の有効性、腎代替療法のアウトカムを解析した。これらの知見をもとに、診療ガイド作成を行い、連携診療体制の確立に向けた取り組みを継続する。

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。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。レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬が腎機能障害の進行抑制に有効である可能性が指摘されているが、症例報告または少数例のケースシリーズでの検討のみであり、その有用性は確立していない。また、腎代替療法導入に際しては血小板減少による出血のリスクがあるが、腎代替療法導入例の検討は乏しい。

本検討では、全国調査をもとに腎病理像の解析、RAS阻害薬の有効性の検討、腎代替療法の安全性の検討を行った。

B. 研究方法

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、RAS阻害薬の治療の有無、腎代替療法の有無と合併症、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

ではサンガー法による*MYH9*遺伝子解析を行った。腎生検結果、RAS阻害薬の有無による腎生存曲線の解析、腎代替療法導入時・導入後の経過および出血合併症の解析を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査と遺伝子解析に関して、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、370）。

C. 研究結果

1. 腎病理の検討

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、5例でIgG、IgAなどの免疫グロブリンおよびC1q、C3の沈着を認め、その全例で電顕における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。

2. RAS阻害薬の有効性の検討

蛋白尿を呈した 39 例で検討した。RAS 阻害薬使用は 27 例、非使用は 12 例で、RAS 阻害薬の使用の有無による腎生存率の有意な差はみられなかった。予後不良なことが知られている motor domain の変異例に限った解析においても (RAS 阻害薬使用 16 例、非使用 4 例)、有意な差はみられなかった。

3. 腎代替療法の安全性の検討

(1) 透析

血液透析 (HD) は 16 例で、腹膜透析 (PD) は 7 例で施行された (同一症例の重複あり)。透析症例の臨床像とアウトカムを表 1 に示す。データのある症例の多くで透析導入時の目標血小板数は 5~10 万/ μL とされ、ほとんどの症例で重大な出血合併症はなかった。7 例が腎移植を施行された。死亡は 2 例で、1 例は自殺、もう 1 例の死因は不明であった。

表 1 透析症例の臨床像とアウトカム

	HD (n=16)	PD (n=7)
導入年齢 (歳)	21 (18-37)	20 (18-26)
導入時目標血小板数		
3 万/ μL	1 (6%)	0 (0%)
5 万/ μL	1 (6%)	1 (14%)
10 万/ μL	2 (13%)	1 (14%)
不明	12 (75%)	5 (71%)
赤血球輸血を要した出血合併症	0/9 (0%)	1/5 (20%)
導入後観察期間 (年)	6 (2-12)	1 (1-7)
経過		
PD (HD)へ移行	0 (0%)	5 (71%)
腎移植	6 (38%)	1 (14%)
HD (PD)の継続	11 (69%)	1 (14%)
死亡	2 (13%)	0 (0%)

データは中央値 (四分位範囲) または頻度

(2) 腎移植

11 例が腎移植を施行された (表 2)。大半の症例で周術期の目標血小板数は 5~10 万/ μL とされた。赤血球輸血は高頻度に要していた。移植後観察期間は中央値 2 年 (四分位範囲 1-7 年) で、移植腎機能はよく保たれ、死亡はなかった。

表 2 腎移植例 (n=11) の臨床像とアウトカム

項目	中央値 (IQR) / n (%)
移植時年齢 (歳)	20 (18-23)
最終観察時年齢 (歳)	22 (19-32)
生体腎	11 (100%)
先行的腎移植	4 (36%)
周術期の目標血小板数	
3 万/ μL	1 (9%)

5 万/ μL	2 (18%)
10 万/ μL	5 (46%)
不明	3 (27%)
赤血球輸血を要した出血合併症	
周術期	6/7 (86%)
フォロー期間中	1/7 (14%)
拒絶	1/7 (14%)
最終観察時血清 Cr (mg/dL)	1.2 (1.0-1.4)
移植腎機能廃絶	0 (0%)
死亡	0 (0%)

IQR: 四分位範囲

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。

腎障害の進行抑制に RAS 阻害薬が有効かどうかについて、多数例で検討した報告はない。本検討では蛋白尿を有する 39 例で解析し、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、症例数が少ないことと、RAS 阻害薬開始時期や用量に関する詳細な解析はできていないことから、さらなる検討が必要である。

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考えられた。ただし、腎移植では高率に赤血球輸血を要しており、出血合併症に適切に対応する必要がある。

E. 結論

エプスタイン症候群の腎病理所見、RAS 阻害薬の有効性、腎代替療法のアウトカムを解析した。より多くの症例で検討することにより、腎障害進行の病態を解明し有効な治療法を確立することが望まれる。また、解析で得られた知見をもとに、診療ガイド作成を行い、連携診療体制の確立に向けた取り組みを継続する。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori M, Shirai Y, Kanda S, Ishizuka K, Kaneko N, Ando T, Eguchi M, Miura K: Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. American Journal of Transplantation 22: 2478-2480, 2022

- 2) Miura K, Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano Daishi, Narita I: Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-023-02327-z, 2023
- 3) Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I: Depression and health-related quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-023-02330-4, 2023
- 4) 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. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 26: 548-549, 2022
- 5) Hunley T E, Hidalgo G, Ng KH, Shirai Y, Miura K, Beng H M, Wu Q, Hattori M, Smoyer WE: Pioglitazone enhances proteinuria reduction in complicated pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 38: 1127-1138, 2023
- 6) Sawada A, Kawanishi K, Igarashi Y, Taneda S, Hattori M, Ishida H, Tanabe K, Koike J, Honda K, Nagashima Y, Nitta K: Overexpression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 reflects glomerular endothelial injury in the cases of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *Kidney International Reports* 8: 151-163, 2022
- 7) Takizawa K, Ueda K, Sekiguchi M, Nakano E, Nishimura T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Hattori M, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hisano M, Omori T, Okamoto T, Kitayama H, Fujita N, Kuramochi H, Ichiki T, Oka A, Harita Y: Urinary extracellular vesicles signature for diagnosis of kidney disease. *iScience* 25: 105416, 2022
- 8) Miura K, Kaneko K, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M: Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 38: 417-429, 2023
- 9) 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. *Pediatric Transplantation* 26: e14103, 2022
- 1 0) Shirai Y, Miura K, Ike T, Sasaki K, Ishizuka K, Horita S, Taneda S, Hirano D, Honda K, Yamaguchi Y, Masaki T, Hattori M: Cumulative dialytic glucose exposure is a risk factor for peritoneal fibrosis and angiogenesis in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis using neutral-pH fluids. *Kidney International Reports* 7: 2431-2445, 2022
- 1 1) 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: Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. *Pediatric Nephrology* 38: 261-267, 2022
- 1 2) Imasawa T, Hirano D, Nozu K, Kitamura H, Hattori M, Sugiyama H, Sato H, Murayama K, J-SMiN Collaborators: Clinicopathologic Features of Mitochondrial Nephropathy. *Kidney International Reports* 7:580-590, 2022
- 1 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. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 11: 110-115, 2022
- 1 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. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 11: 366-370, 2022
- 1 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. *Transplantation Proceedings* 54: 248-253, 2022

なし
3.その他
なし

- 1 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 Urology and Nephrology 54: 2263–2273, 2022
- 1 7) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Okasora K, Nakakura H, Hattori M: Serum sodium level is inversely correlated with body temperature in children. Pediatrics International 64: e14841, 2022
- 1 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 Urology 22: 5, 2022
- 1 9) 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. Clinical and Experimental Nephrology Case Reports 11: 216–219, 2022
- 2 0) 三浦健一郎、服部元史. Epstein 症候群、Fechtner 症候群. 別冊日本臨牀 腎臓症候群 (第 3 版) II —その他の腎臓疾患を含めて—. Pp.10-15, 日本臨牀社, 東京, 2022
- 2 1) 三浦健一郎、服部元史. 巨大血小板性血小板減少症. 別冊日本臨牀 腎臓症候群 (第 3 版) III—その他の腎臓疾患を含めて—. Pp.105-110, 日本臨牀社, 東京, 2022

2. 学会発表

1. 三浦健一郎、白井陽子、江口誠、安藤太郎、金子直人、石塚喜世伸、野津寛大、種田積子、本田一穂、山口裕、國島伸治、服部元史. 血小板減少を伴わず、糸球体基底膜の菲薄化と多層化を認め、遺伝子解析で *MYH9* 異常症と診断された 13 歳男児例. 第 87 回関東小児腎臓研究会, 2022 年 3 月 7 日, Web 配信
2. 三浦健一郎、白井陽子、江口誠、安藤太郎、金子直人、石塚喜世伸、野津寛大、種田積子、本田一穂、山口裕、國島伸治、服部元史. 血小板減少を伴わず、糸球体基底膜の菲薄化と多層化を認めた Epstein 症候群の 1 例. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2022 年 5 月 27 日, 沖縄 (ハイブリッド)

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