

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の疫学調査研究

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長期予後につき、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬による治療効果および腎代替療法のアウトカムを含めて解析する。

【研究方法】

エプスタイン症候群の全国調査を行い、43施設から49人の患者データを収集し、解析した。

【結果】

頭部ドメインの変異例はそれ以外の変異例に比べて腎予後が不良であった。RAS阻害薬の使用の有無による腎生存率の有意差は認められなかった。血液透析は16人、腹膜透析は7人で施行され、1人を除き重大な出血合併症は認めなかった。腎移植は11人で施行され、ほとんどの症例で赤血球輸血を要したが、移植腎機能の予後は良好であった。

【考察】

少ない症例数の検討であり、RAS阻害薬の効果についてはさらなる検討を要する。腎代替療法にともなう重大な出血合併症は少ないが、慎重な管理が必要と考えられた。

【結論】

エプスタイン症候群においてRAS阻害薬による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなかった。移植を含めた腎代替療法は比較的安全に施行されていた。

A. 研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板をと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。頭部ドメインの変異例で特に腎予後が不良であることが指摘されているが、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。

本研究では、全国疫学調査をもとにRAS阻害薬の有効性と腎代替療法のアウトカムを検討した。

B. 研究方法

全国の145施設および日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本透析医学会の評議員または代議員を対象にアンケート調査を行い、43施設から49人のデータを収集し、解析した。調査項目は初期診断名、病理所見、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。RAS阻害薬の有無による腎生存率の解析、腎代替療法にともなう出血合併症を含めたアウトカムの解析を行った。（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. RAS阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果の検討

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。頭部ドメインの変異例に限った解析（RAS阻害薬使用16例、非使用4例）においても、RAS阻害薬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。また、病理所見については解析中である。

2. 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/ μ Lとされ、ほとんどの症例で重大な出血合併症はなかった。透析症例のうち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/ μ L	1 (6%)	0 (0%)
5万/ μ L	1 (6%)	1 (14%)
10万/ μ L	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) 経過	6 (2-12)	1 (1-7)
PD (HD) へ移行	0 (0%)	5 (71%)
腎移植	6 (38%)	1 (14%)
HD (PD) の継続	10 (63%)	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/ μ L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、移植腎機能は良好に保たれ、死亡例はなかった。

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/ μ L	1 (9%)
5万/ μ L	2 (18%)
10万/ μ L	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

腎機能障害の進行抑制に 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率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、病理所見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に対するRAS阻害薬の有効性および腎代替療法のアウトカムを解析した。RAS 阻害薬の有用性についてはより多くの症例での検討を要する。腎代替療法は概ね安全に施行されていた。これらの知見をもとに、診療ガイド作成を行い、エプスタイン症候群の診断および診療体制の整備に向けた取り組みを継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan. Clin Exp Nephrol 2024; 28: 40-49.
- 2) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. Kidney Int 2024; 105: 608-617.
- 3) Miura K, Kaneko N, 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. *Pediatr Nephrol* 2023; 38: 417-429.

- 4) Miura K, Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano D, Narita I. Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27: 454-464.
- 5) 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. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27: 473-479.
- 6) Nakamura M, Miura K, Shirai Y, Ishizuka K, Nakamura T, Segawa O, Kunishima S, Hattori M. Successful administration of eltrombopag in preparation for peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease. *CEN Case Rep* 2023; 12: 419-422.
- 7) 服部元史. 難治性ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 FSGSの臨床. 東京医学社, 東京, 2023

2. 学会発表

1. Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, July 1, 2023.
2. Nakamura M, Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Nakamura T, Segawa O, Kunishima S, Hattori M. Administration of eltrombopag prior to peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, June 29, 2023.
3. 三浦健一郎, 白井陽子, 服部元史. エプスタイン症候群. 小児腎臓病セミナー2023 in 倉敷, 倉敷, 2023年5月20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