

エプスタイン(Epstein)症候群

1. 疾患名ならびに病態

エプスタイン(Epstein)症候群

エプスタイン症候群は、巨大血小板性血小板減少症、進行性腎障害、感音性難聴を呈する常染色体顕性遺伝疾患である。類縁疾患として、腎障害や難聴を伴わない May-Hegglin 異常症、Sebastian 症候群、白血球封入体を伴う巨大血小板性血小板減少症、進行性腎障害、感音性難聴、白内障を呈する Fechtner 症候群が報告されている。これらは全て非筋ミオシン重鎖IIA (nonmuscle myosin heavy chain-IIA: NMMHC-IIA) をコードする *MYH9* 遺伝子(OMIM #160775)の異常に起因し、同一バリエントが異なる症候を呈する場合もあるため、包括的に *MYH9* 異常症として捉えることが提唱されている。NMMHC-IIA タンパクの頭部ドメインのバリエント(頭部バリエント)は腎障害や難聴の合併頻度が高くエプスタイン症候群を呈し、大多数の症例で学童期に蛋白尿、腎機能低下および難聴を発症し、末期腎不全および高度難聴(80dB以上)に至る。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

巨大血小板性血小板減少症、進行性腎障害、感音性難聴

◇ 診断の時期と検査法

本疾患は新生児・乳幼児期以降に出血傾向により発見されることが多く、発見当初は特発性血小板減少性紫斑病と誤診されることがある。*MYH9* 異常症の血小板減少症は、治療に抵抗性であり、目視による巨大血小板の発見が診断の手がかりである。顆粒球封入体を呈する場合もあるが、頭部バリエントを有する症例では顆粒球封入体の判別は困難である。巨大血小板性血小板減少症を認める場合には、末梢血塗抹標本を用いた NMMHC-IIA 免疫染色を行い、その局在分類(I型、II型、III型)により関連する *MYH9* 遺伝子のエクソンの配列解析を行う。近年では、血小板異常症に対する次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析により診断される症例が増加している。

◇ 経過観察のための検査法

エプスタイン症候群の予後は腎機能障害の有無とその進行による。頭部バリエントを有する場合、血小板減少、腎機能低下ともに重症である。腎機能障害の経過観察のため、血液検査による腎機能と蛋白尿の程度を観察するための尿検査を行う。感音性難聴と腎障害の重症度はほぼ比例し、20歳前後に高度難聴を呈する場合があり、定期的な聴力検査を行う必要がある。

◇ 治療法

アンジオテンシン受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与による尿所見または腎機能の改善効果が検討された報告があるが、有意な腎機能低下の抑制は認められなかったという報告もあり、その有用性は今後の検討が必要である。

腎機能が低下した症例では、腎代替療法が必要となる。本邦で行われたエプスタイン症候群の全国調査や症例報告によると、血液透析、腹膜透析ともに導入時の目標血小板数は5~10万/ μL 以上を目標として管理された症例が多かった。腎移植においては、周術期の目標血小板数は10万/ μL 以上を目標として管理された症例が多かった。

合併症および障がいとその対応

聴力障害は、*MYH9* 遺伝子の頭部バリエーションの症例で発症するリスクが高く、難聴の出現年齢が低い。人工内耳が導入される場合もある。

一部の症例で白内障が出現するが、頭部バリエーションとそれ以外のバリエーションで発症率に差はない。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

頭部バリエーションでは、腎機能低下が出現すると急速に進行し、10代後半~20代で腎代替療法を要する症例が多い。そのため、腎代替療法の説明を含めた早期の移行プログラムの開始が肝要である。

◇ 成人期の診療の概要

頭部バリエーションの症例では、成人期にはすでに腎代替療法が導入されている症例が多く、透析や腎移植後の管理が主である。それ以外のバリエーションでは、腎機能障害の進行が緩やかで、成人期に保存期腎不全管理を要する場合もある。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

成人期にはすでに腎代替療法が導入されている症例が多く、透析や腎移植後の管理が主である。

◇ 生殖の問題

常染色体顕性遺伝形式であり、適切な遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。エプスタイン症候群の妊婦において、血小板減少が増悪し出血傾向を起し血小板輸血が必要である場合がある。一方で、術前・術後の血小板数が低下していても出血傾向がない症例で、血小板輸血を行わずに周術期を安全管理できた報告もあり、エプスタイン症候群の患者の妊娠に対する帝王切開では、出血傾向を踏まえながら血小板輸血の適応を決定することが重要であると報告されている。

◇ 社会的問題

若年で腎代替療法が必要となることが多く、就職に際して適切な社会支援を要する。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児慢性特定疾病、難病（指定難病 287）に指定されている。診断基準は下記の通りである。

A. 症状

1. 巨大血小板性血小板減少症
2. 進行性腎障害
3. 感音性難聴
4. 白内障

注：巨大血小板性血小板減少症は生下時から認められるが、2、3に関しては5歳以降に発症する。

B. 検査所見

1. 末梢血塗抹標本染色（顆粒球ミオシンⅡA蛋白局在異常）
2. 遺伝子解析（*MYH9* 遺伝子）

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの1. 及びBの2項目を全て満たすもの

<重症度分類>

血小板減少は ITP の重症度分類で StageII 以上、聴覚は高度難聴以上、腎は CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合が対象となる。

◇ 生活支援

該当なし。

◇ 社会支援

若年で末期腎不全に至る症例では、身体障害者手帳の取得による障害者雇用枠での就職の支援や、自立支援医療など、公的制度に関する支援が受けられる。

[参考文献]

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 エプスタイン症候群
<https://pckd.jpn.org/disease/epstein-syndrome.html>

[文責]

日本小児腎臓病学会